

Mikrobiologie und Antiinfektiva

Béatrice Grabein, Stefan Röhrig

24.1 Epidemiologie der Infektionen auf Intensivstationen – 306

24.2 Prävention – 306

24.3 Mikrobiologische Diagnostik – 307

24.4 Antibiotikaklassen – 308

24.4.1 β -Laktam-Antibiotika – 311

24.4.2 Fluorchinolone – 313

24.4.3 Makrolide – 313

24.4.4 Clindamycin – 313

24.4.5 Aminoglykoside – 313

24.4.6 Glykopeptide – 314

24.4.7 Linezolid – 314

24.4.8 Daptomycin – 314

24.4.9 Tigecyclin – 314

24.4.10 Fosfomycin – 314

24.4.11 Rifampicin – 314

24.4.12 Cotrimoxazol – 315

24.4.13 Colistin – 315

24.4.14 Metronidazol – 315

24.5 Kardiovaskulär-pneumologische Infektionen – 315

24.5.1 Ambulant erworbene Pneumonie (CAP) – 315

24.5.2 Nosokomiale Pneumonie (HAP) – 316

24.5.3 Infektionen bei intravasalen Kathetern – 320

24.5.4 Infektiöse Endokarditis – 321

24.6 Intraabdominelle Infektionen – 322

- 24.6.1 Primäre Peritonitis – 322
- 24.6.2 Sekundäre Peritonitis – 322
- 24.6.3 Tertiäre Peritonitis – 325
- 24.6.4 Peritonitis bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) – 326
- 24.6.5 Nekrotisierende Pankreatitis – 326
- 24.6.6 Sekundäre Cholangitis und »Intensivcholezystitis« – 327
- 24.6.7 Intraabdominelle Infektionen durch multiresistente Erreger – 327

24.7 Harnwegsinfektionen – 329

24.8 Haut-, Weichgewebe- und Knocheninfektionen – 331

- 24.8.1 Haut- und Weichgewebeinfektionen – 331
- 24.8.2 Diabetisches Fußsyndrom – 333
- 24.8.3 Knocheninfektionen – 333
- 24.8.4 Mediastinitis – 334

24.9 Erkrankungen des ZNS – 334

- 24.9.1 Akute eitrige Meningitis – 334

24.10 Pilzinfektionen – 336

- 24.10.1 Antimykotika – 336
- 24.10.2 Invasive Pilzinfektionen – 337

24.11 Literatur – 340

24.12 Internetlinks – 341

Fallbeispiel Teil 1

Bei einem 38-jährigen Patienten wurde eine Analfistel operiert. Am 3. postoperativen Tag kommt es zur akuten Verschlechterung des Gesundheitszustands mit hämodynamischer Instabilität und Fieber. Daraufhin wird der Patient in eine Klinik der Maximalversorgung verlegt. Beim Eintreffen im Schockraum ist der Patient somnolent und kaltschweißig. Der Blutdruck beträgt 70/40 mmHg, die Herzfrequenz 120/min und die Körpertemperatur 39,6°C. Das Hautkolorit ist blass-grau. Im Verlegungsbericht wird bei stark ödematös geschwollenem Skrotum der Verdacht auf eine Fournier-Gangrän nach Analfistel-OP gestellt. Der diensthabende Intensivmediziner muss nun parallel die hämodynamische Situation stabilisieren, mikrobiologisches Material gewinnen, eine kalkulierte antimikrobielle Therapie beginnen und weitere Maßnahmen zur Diagnosesicherung einleiten.

Infektionen gehören zu den häufigsten auf Intensivstationen behandelten Erkrankungen und sind mit erheblicher Morbidität, Letalität und Kosten verbunden.

Definition Infektion

Ist die Infektion schon bei der Krankenhausaufnahme vorhanden, so spricht man von einer **ambulant erworbenen Infektion**.

Eine **nosokomiale Infektion** liegt vor, wenn sich die Infektion während des Krankenhausaufenthalts entwickelt hat, also bei der Aufnahme weder vorhanden noch in der Inkubationsphase war.

Auch die ambulant erworbenen Infektionen können so schwer verlaufen, dass eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich ist. Beispielfhaft sei hier die ambulant erworbene Pneumonie (CAP, »community acquired pneumonia«) genannt.

Nosokomiale Infektionen machen nahezu 50% aller Infektionen auf Intensivstationen aus. Prädisponierende Faktoren des Intensivpatienten für eine nosokomiale Infektion sind die Schwere der Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus oder Alkoholabhängigkeit, ein hohes Lebensalter, eine Immunsuppression, Operationen, eine längere Dauer des Krankenhausaufenthalts, eine Vorbehandlung mit Antibiotika und invasive Maßnahmen wie z. B. Beatmung oder zentrale Zugänge.

Besteht der Verdacht auf eine Infektion, so stehen die Diagnosesicherung mit Erregernachweis, möglichst die Sanierung des infektiösen Fokus und der sofortige Beginn einer antimikrobiellen Behandlung

im Vordergrund. Da der verursachende Erreger zunächst meist unbekannt ist, muss die initiale antimikrobielle Therapie kalkuliert erfolgen und das mögliche Erregerspektrum in Abhängigkeit von Art und Schwere der Infektion sicher erfassen.

➤ Eine zu späte oder zu schmale antimikrobielle Therapie erhöht die Letalität schwerer Infektionen signifikant.

Bei den Überlegungen zur Auswahl einer geeigneten kalkulierten Initialtherapie hat sich die sog. »Tarragona-Strategie« bewährt:

- **Look at your patient:** Beachten Sie die individuellen Risikofaktoren des Patienten wie Vorerkrankungen, Organfunktionseinschränkungen, frühere Antibiotikatherapie und Krankenhausaufenthalte etc.
- **Look at your hospital:** Machen Sie sich mit dem Erregerspektrum und der Resistenzsituation in Ihrem Krankenhaus und auf Ihrer Intensivstation vertraut. Diese Informationen bekommen Sie vom zuständigen mikrobiologischen Labor ihres Krankenhauses.
- **Hit hard and early:** Die initiale kalkulierte Antibiotikatherapie muss bei Unkenntnis des Erregers immer das gesamte Spektrum möglicher Erreger umfassen und beim kritisch kranken Patienten so schnell wie möglich begonnen werden (»goldene Stunde«).
- **Get to the point:** Wählen Sie ein Antibiotikum, das den Ort der Infektion erreicht. Vancomycin ist z. B. für die Therapie einer Endokarditis gut geeignet, da es über den Blutstrom zum Infektionsort transportiert wird. Zur Therapie einer MRSA-Pneumonie ist es hingegen nicht geeignet, da es schlecht ins Lungengewebe penetriert und somit den Ort der Infektion nicht erreicht.
- **Focus, focus, focus:** Nach Erhalt plausibler (!!!) mikrobiologischer Befunde sollten Sie die antimikrobielle Therapie überprüfen und an die nachgewiesenen Erreger anpassen (»deeskalieren«). Ein unnötiger Einsatz von Breitspektrumantibiotika selektioniert multiresistente Erreger.

Dieses Kapitel soll Ihnen somit als praktischer Leitfaden bei der täglichen klinischen Arbeit auf der Intensivstation dienen, mit dem Sie die richtige kalkulierte antimikrobielle Therapie zu jeder Tages- und Nachtzeit schnellstmöglich auswählen und beginnen können.

24.1 Epidemiologie der Infektionen auf Intensivstationen

Im Vergleich zu Patienten auf der Normalstation haben Intensivpatienten ein 5- bis 10-fach höheres Infektionsrisiko. Die internationale Prävalenzstudie zu Infektionen bei Intensivpatienten (»extended prevalence of infection in intensive care«, EPIC II) hat gezeigt, dass 51% der Intensivpatienten eine Infektion hatten und 70% der Intensivpatienten Antibiotika und 16% Antimykotika erhielten. Mit Abstand am häufigsten wurden Pneumonien (64%) nachgewiesen, gefolgt von intraabdominellen Infektionen (20%), Blutstrominfektionen (15%) und Harnwegsinfekten (14%).

Die deutsche Prävalenzstudie zur Sepsis geht von einer Inzidenz von mehr als 150.000 Fällen pro Jahr in Deutschland aus, dabei hatten 11% der Patienten eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock. Die Letalität der Sepsis auf der Intensivstation lag bei 48,5%. Bei 56% der Patienten wurden gramnegative Mikroorganismen, bei 54% grampositive und bei knapp 18% Pilzen gefunden.

Basierend auf Hochrechnungen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) sind etwa 8.000 der Sepsisfälle auf Intensivstationen ZVK-assoziiert, und etwa 20.000 nosokomiale Pneumonien sind beatmungsassoziiert. Damit spielen diese direkt mit der intensivmedizinischen Versorgung assoziierten Infektionen eine wichtige Rolle.

24.2 Prävention

Die hygienische Händedesinfektion ist die wichtigste Maßnahme zur Prävention von Infektionen auf der Intensivstation. Die Händedesinfektion ist vor und nach jeder Maßnahme am Patienten zwingend erforderlich.

Die wichtigste Maßnahme zur Prävention von Infektionen ist das Einhalten einfacher Hygieneregeln und in erster Linie die regelmäßige hygienische Händedesinfektion **vor** – zum Patientenschutz – und **nach** – zum Eigenschutz und zum Schutz vor Weiterverbreitung von Erregern – jedem Patientenkontakt oder Kontakt mit z. B. Kathetern oder Infusionssystemen, Drainagen, Tubus, Beatmungssystem, Sekreten und Exkreten, vor Zubereitung von Injektionen oder Infusionen, vor und nach Verbandwechseln etc. (Abb. 24.1). Vor allen invasiven Maßnahmen ist eine ausreichende Hautdesinfektion ebenso essenziell.

Schutzausrüstung Beim Umgang mit Patienten mit Infektionen oder mit resistenten Erregern ist eine persönliche Schutzausrüstung, bestehend aus Handschuhen und je nach Situation Kittel, Mundschutz, Schutzbrille und Kopfhaut zu tragen. Das Tragen von Handschuhen entbindet nicht von der Pflicht zur hygienischen Händedesinfektion nach dem Ablegen der Handschuhe. Auch alle Gegenstände, die am Patienten zum Einsatz kom-

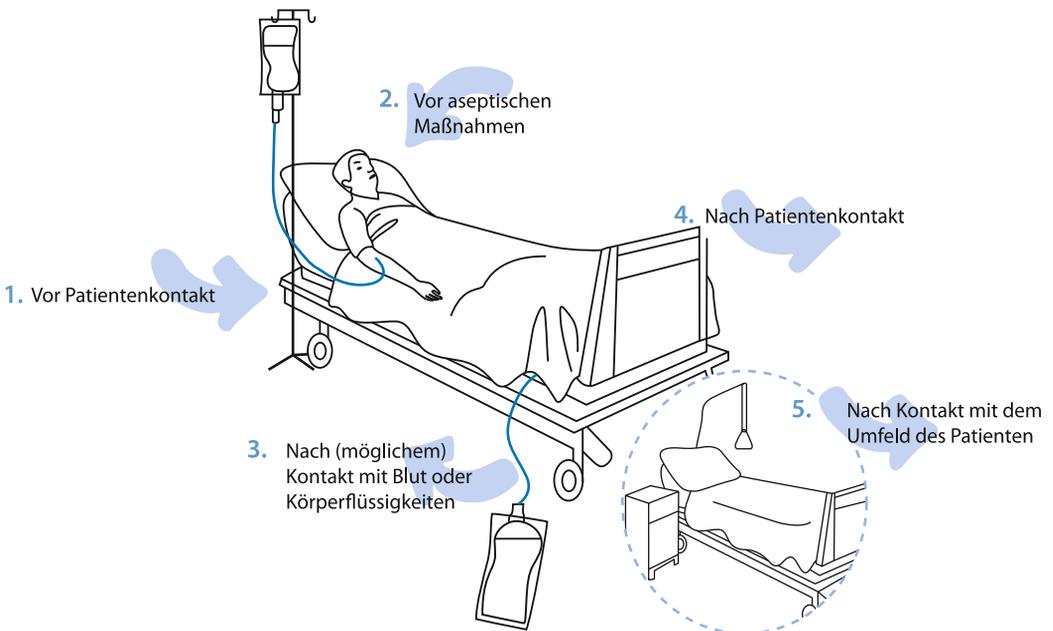


Abb. 24.1 Wann ist eine Händedesinfektion indiziert

men wie Stethoskope, Blutdruckmanschetten, Ultraschallköpfe sind regelmäßig zu desinfizieren.

Pneumonie Zur Prävention einer Pneumonie haben sich die Oberkörperhochlagerung, die Entfernung subglottischen Sekrets, die Einhaltung eines Cuff-Drucks von mehr als 20 mbar und die orale Dekontamination mit antimikrobiellen Substanzen als wirksam erwiesen. Ein routinemäßiger Wechsel von Beatmungsschläuchen ist hingegen nicht sinnvoll.

Gefäßkatheter Sinnvolle Maßnahmen zur Prävention von Infektionen von Gefäßkathetern sind die Beachtung der Barrieremaßnahmen wie das Tragen von Schutzkittel, Mund-Nasen-Schutz und sterilen Handschuhen sowie eine großflächige sterile Abdeckung bei der Katheteranlage, aber v. a. auch der hygienische Umgang mit Zuspritzports und Konnektionsstellen sowie mit Parenteralia. Eine adäquate Katheterpflege trägt ebenso zur Infektionsprävention bei.

Die fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation mit Feedback, also die Surveillance nosokomialer Infektionen, schafft das Bewusstsein für die Infektionsrisiken und führt ebenfalls zu einer Reduktion der Infektionshäufigkeit.

24.3 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik erfüllt den Zweck, für den einzelnen Patienten einen Erregernachweis zu führen, der eine gezielte Therapie ermöglicht; darüber hinaus werden so aber auch epidemiologische Daten zum Erregerspektrum und zur Resistenzsituation auf der eigenen Intensivstation gesammelt. Für den individuellen Patienten kommen die Ergebnisse der Diagnostik in der Regel zu spät, um diese für die initiale Therapieentscheidung nutzen zu können, hier bietet sich die Therapieoptimierung oder die Deeskalation bei plausiblen Erregernachweis an. Die epidemiologischen Daten ermöglichen die Anpassung der Empfehlungen oder Leitlinien für die kalkulierte Initialtherapie an die eigenen Verhältnisse.

Grundprinzipien der mikrobiologischen Diagnostik

- rasche Materialentnahme vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie
- sachgerechte Entnahme von geeignetem Material
- rascher Probentransport ins mikrobiologische Labor

■ Blutkulturen

Wichtige Materialien sind insbesondere Blutkulturen, die grundsätzlich bei Verdacht auf Sepsis, Fieber unklarer Ursache oder Endokarditisverdacht entnommen werden sollen, aber auch bei allen anderen schweren Infektionen, die mit einer Bakteriämie einhergehen können, wie z. B. schwere Pneumonien, intraabdominale Infektionen, Haut-Weichgewebe-Infektionen, Knochen- oder Gelenkinfektionen, katheterassoziierte Infektionen oder Meningitis. Die Entnahme von nur einer Blutkultur, bestehend in der Regel aus einem Set von 2 Blutkulturflaschen (»aerob« und »anaerob«), ist sicher zu wenig, da die Nachweisrate mit der zweiten und der dritten Blutkultur deutlich ansteigt und da beim Nachweis eines typischen Kontaminanten, wie koagulasenegativen Staphylokokken, der Nachweis in nur einer Blutkultur keine Entscheidung zwischen Kontamination und Infektion ermöglicht.

Das korrekte Volumen pro Flasche – in der Regel 8–10 ml Blut beim Erwachsenen – hat ebenfalls entscheidende Bedeutung für die Nachweisrate. Der richtige Entnahmezzeitpunkt wird nicht durch die Fieberhöhe definiert, sondern durch den Zeitpunkt, zu dem die Verdachtsdiagnose einer schweren Infektion gestellt wird. Es existieren keine klaren Regeln für das Intervall zwischen den Entnahmen. Beim kritisch kranken Patienten genügen hier wenige Minuten.

Wichtig ist, dass die Blutkultur aus einem frisch punktierten Gefäß (periphere Vene, zentrale Vene bei ZVK-Neuanlage, Arterie bei Anlage eines arteriellen Zugangs) unter aseptischen Bedingungen entnommen wird und nicht aus einem liegenden Katheter, es sei denn, es geht um die Diagnostik einer katheterassoziierten Infektion, dann werden parallel Blutkulturen aus jedem Zugang und mindestens einem frisch punktierten Gefäß entnommen. Wichtig ist die 2-malige Hautdesinfektion vor Entnahme und eine ausreichende Einwirkzeit des Hautdesinfektionsmittels – bei peripherer Venenpunktion mindestens 1 min!

➤ **Blutkulturen werden sofort ins Labor gebracht und weiter bearbeitet; wenn dies – z. B. bei nächtlicher Abnahme – nicht möglich ist, werden Blutkulturen je nach Herstellerangabe bei Raumtemperatur (in der Regel) oder 36°C (nur noch sehr wenige Systeme) gelagert.**

Beimpfte Blutkulturen sollen nicht im Kühlschrank gelagert werden, da die Kühlung das Wachstum der Mikroorganismen verlangsamen und damit die Diagnosestellung verzögern würde.

Bei Patienten unter Antibiotikatherapie, bei denen der Verdacht auf eine erneute Infektionsepisode besteht, ist die Nachweischance über Blutkulturen gerin-

ger als beim nicht vorbehandelten Patienten, trotzdem ist der Versuch sinnvoll, da resistente Erreger trotzdem angezüchtet werden können und sonst keine Möglichkeit der Erregersicherung besteht. Neue molekulargenetische Verfahren, die DNA von Mikroorganismen direkt im Blut nachweisen können, haben hier möglicherweise einen Vorteil, nachteilig ist, dass keine Empfindlichkeitsprüfung möglich ist.

Praxistipp

Beim schwer kranken Patienten immer mindestens 2, besser 3 Blutkulturen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie entnehmen! Der richtige Zeitpunkt ist der, an dem man die Verdachtsdiagnose »Infektion« stellt, unabhängig von Fieberhöhe oder Schüttelfrost.

■ Pneumonie

Bei Patienten mit Pneumonie (verdacht) ist die Entnahme von Material aus dem Respirationstrakt sinnvoll. Beim spontan atmenden Patienten ist Sputum geeignet, wenn es korrekt gewonnen und innerhalb weniger Stunden (2 bis maximal 4 h; Lagerung unter Kühlung bei 4–8°C) im Labor bearbeitet wird. Bei beatmeten Patienten bietet sich tief endotracheal abgesaugtes Sekret (»Trachealsekret«) als hoch sensitives, aber wenig spezifisches Material (da auch Mikroorganismen erfasst werden, die nur kolonisieren) für den Erregernachweis an.

Auch Trachealsekret sollte so schnell wie möglich ins Labor transportiert und sofort weiter verarbeitet werden. Bei Verzögerungen wird das Material bis zur Laboranalyse gekühlt gelagert, z. B. im Kühlschrank, damit die potenziell pathogenen Erreger nicht von der physiologischen Mund-Rachen-Flora überwachsen werden.

Die quantitative mikrobiologische Untersuchung von Bronchialsekret, z. B. einer bronchoalveolären Lavageflüssigkeit, liefert zwar spezifische Ergebnisse, allerdings liegt die Sensitivität häufig unter 75%, sodass invasiv gewonnenes Material nicht für die Routinediagnostik empfohlen wird. Die mikroskopische Untersuchung eines Grampräparats respiratorischer Sekrete, die innerhalb weniger Minuten eine erste Beurteilung erlaubt, kann einen schnellen Hinweis auf den Pneumonieerreger liefern und hilfreich für die Wahl der kalkulierten Therapie sein.

➔ **Zur Pneumoniediagnostik beim intubierten Patienten ist die semiquantitative Untersuchung des Trachealsekrets sinnvoll und ausreichend. Denken Sie an das Grampräparat als »Schnellnachweis«!**

Das Grampräparat bietet auch bei anderen Infektionen oft eine schnelle Orientierungsmöglichkeit über das Vorhandensein und die morphologische Zuordnung von Mikroorganismen und sollte als wesentliche Möglichkeit einer mikrobiologischen »Schnelldiagnostik« vorgehalten werden, allerdings ist die Sensitivität gering, sodass ein negatives Grampräparat eine Infektion nicht ausschließt.

Für die meisten anderen Infektionsarten und -orte ist es in der Regel sinnvoll, Material vor Beginn der Antibiotikatherapie oder vor einer Umstellung der Therapie möglichst gezielt vom Infektionsort zu entnehmen. Flüssigkeiten oder Gewebeproben sind hier oft aussagekräftiger als Abstriche. Ein schneller Probentransport unter optimalen Bedingungen, d. h. unter Verwendung geeigneter Transportmedien, ist für das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik entscheidend.

Serologische Verfahren haben für die Diagnostik von Infektionen auf der Intensivstation eine untergeordnete Bedeutung, weshalb hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

Molekulargenetische Verfahren Diese Verfahren haben bisher nur wenig Eingang in die bakteriologische Routinediagnostik gefunden, in der Virologie sind sie hingegen für viele Infektionen eine schnelle und adäquate Möglichkeit zur Diagnosestellung, z. B. zur Influenza- oder Zytomegalie-Virus-Diagnostik. In der Bakteriologie werden molekulargenetische Methoden als Routineverfahren zum MRSA-Screening eingesetzt. Hier bietet die Polymerasekettenreaktion (PCR) die Möglichkeit, MRSA-Träger schnell, d. h. innerhalb weniger Stunden, zu identifizieren oder einen Trägerstatus unwahrscheinlich zu machen, sodass Isolierungsmaßnahmen schnell eingeleitet oder aufgehoben werden können.

Eine Übersicht der für die Intensivmedizin wichtigsten Erreger zeigt ■ Tab. 24.1.

24.4 Antibiotikaklassen

Die Beschreibung der Antibiotika erfolgt hier nur sehr kurz und nur im Zusammenhang mit Infektionen beim Intensivpatienten. Viele neue Antibiotika sind – im Gegensatz zu den alten Substanzen – aufgrund der verschärften Zulassungsbedingungen nur für sehr wenige Indikationen zugelassen. Wegen der problematischen Resistenzsituation auf Intensivstationen ist der Einsatz unterschiedlicher Antibiotikagruppen zur Verminderung des Selektionsdrucks aber dringend notwendig, sodass eine Off-label-Verordnung von mikro-

■ Tab. 24.1 Wichtigste Erreger in der Intensivmedizin

Erregergruppe	Erreger
GRAMPOSITIVE ERREGER	
Kokken	
Staphylokokken	<i>Staphylococcus aureus</i>
	Koagulase-negative Staphylokokken, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ■ <i>Staphylococcus capitis</i> ■ <i>Staphylococcus hominis</i> ■ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ■ <i>Staphylococcus warneri</i>
Streptokokken	β-hämolysierende Streptokokken <ul style="list-style-type: none"> ■ Gruppe A (<i>Streptococcus pyogenes</i>) ■ Gruppe B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)
	Vergrünende Streptokokken (Oralstreptokokken), z. B. <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Streptococcus mitis</i> ■ <i>Streptococcus oralis</i> ■ <i>Streptococcus salivarius</i> ■ Streptococcus-anginosus-Gruppe
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken)
	Enterokokken, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Enterococcus faecalis</i> ■ <i>Enterococcus faecium</i>
Stäbchen	
Corynebakterien	z. B. <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Corynebacterium jeikeium</i> ■ <i>Corynebacterium amycolatum</i>
Listerien	<i>Listeria monocytogenes</i>
Anaerobier	
Kokken	<i>Peptococcus</i> spp.
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Stäbchen	<i>Propionibacterium acnes</i>
	<i>Clostridium perfringens</i>
	<i>Clostridium difficile</i>

■ Tab. 24.1 (Fortsetzung)

Erregergruppe	Erreger
GRAMNEGATIVE ERREGER	
Kokken	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Stäbchen	
Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Enterobacter aerogenes</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Citrobacter freundii</i>
	<i>Citrobacter koseri</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Salmonella</i> spp.
	Nonfermenter
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Haemophilus	<i>Haemophilus influenzae</i>
Anaerobier	
Stäbchen	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Prevotella melaninogenica</i>
»ATYPISCHE ERREGER«	
Legionellen	<i>Legionella pneumophila</i>
	andere Legionellen
Mykoplasmen	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Chlamydien	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>

biologisch nachgewiesenermaßen aktiven Substanzen bei schweren, insbesondere nosokomialen Infektionen medizinisch gerechtfertigt ist. Die Antibiotika- und Antimykotikaklassen sind in ■ Tab. 24.2 und ■ Tab. 24.3 dargestellt.

Tab. 24.2 Antibiotikaklassen

Gruppe	Substanz	Handelsname (Beispiel)
Penicilline		
Benzylpenicillin	Penicillin G	^a
Isoxazolylpenicilline	Oxacillin	Infectostaph
	Flucloxacillin	Staphylex
Aminopenicilline	Ampicillin	Binotal
Aminopenicilline/ Betalaktamaseinhibitor	Amoxicillin/ Clavulansäure	Augmentan
	Ampicillin/ Sulbactam	Unacid
Acylamino- penicillin	Piperacillin	^a
Acylamino- penicillin/ β - Laktamase- inhibitor	Piperacillin/ Tazobactam	Tazobac
	Piperacillin/ Sulbactam	
Cephalosporine		
Cephalosporine Gruppe 1	Cefazolin	Basocef
Cephalosporine Gruppe 2	Cefotiam	Spizef
	Cefuroxim	^a
Cephalosporine Gruppe 3a	Cefotaxim	Claforan
	Ceftriaxon	Rocephin
Cephalosporine Gruppe 3b	Ceftazidim	Fortum
Cephalosporine Gruppe 4	Cefepim	Maxipime
Carbapeneme		
Carbapeneme Gruppe 1	Doripenem	Doribax
	Imipenem/ Cilastatin	Zienam
	Meropenem	Meronem
Carbapeneme Gruppe 2	Ertapenem	Invanz
Monobactame	Aztreonam	Azactam

Tab. 24.2 (Fortsetzung)

Gruppe	Substanz	Handelsname (Beispiel)
Fluorchinolone		
Fluorchinolone Gruppe 2	Ciprofloxacin	Ciprobay
	Ofloxacin	Tarivid
Fluorchinolone Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic
Fluorchinolone Gruppe 4	Moxifloxacin	Avalox
Makrolide	Erythromycin	^a
	Clarithromycin	Klacid
	Azithromycin	Zithromax
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin
Aminoglykoside	Amikacin	Biklin
	Gentamicin	Refobacin
	Tobramycin	Gernebcin
Glykopeptide	Vancomycin	^a
	Teicoplanin	Targocid
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid
zyklische Lipopeptide	Daptomycin	Cubicin
Glycylcycline	Tigecyclin	Tyagacil
Fosfomycin		Infectofos
Ansamycine	Rifampicin	Eremfat
Sulfonamid- Trimethoprim- Kombination	Cotrimoxazol	^a
Colistin	Colistin (= Polymyxin E)	Colistin ist in Deutschland für die inhalative Anwendung, nicht aber für die i.v.-Therapie im Handel
Nitroimidazole	Metronidazol	Clont

^a Das Präparat ist nur noch generisch verfügbar, typische Handelsnamen enthalten den Substanznamen und den Herstellernamen und werden daher hier nicht genannt

■ Tab. 24.3 Antimykotikaklassen

Gruppe	Substanz	Handelsname (Beispiel)
Azole	Fluconazol	Diflucan
	Voriconazol	Vfend
	Posaconazol	Noxafil
Echino- candine	Anidulafungin	Ecalta
	Caspofungin	Cancidas
	Micafungin	Mycamine
Polyene	Liposomales Amphotericin B	Ambisome

24.4.1 β -Laktam-Antibiotika

Die Klasse der β -Laktam-Antibiotika umfasst die verschiedenen Penicilline, die Cephalosporine, Aztreonam sowie die Carbapeneme. Allen β -Laktamen gemeinsam ist ihr bakterizider Wirkmechanismus, der auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese beruht, ihre sehr gute Verträglichkeit, ihre geringe Toxizität und die Tatsache, dass alle derzeit zugelassenen β -Laktam-Antibiotika unwirksam gegenüber methicillinresistenten Staphylokokken sind. Eine weitere Gemeinsamkeit ist ihre Pharmakodynamik. β -Laktame brauchen für ihre Wirksamkeit möglichst lang wirksame Konzentrationen im Serum oder Gewebe oberhalb der minimalen Hemmkonzentration der Mikroorganismen, sie haben also eine zeitabhängige Kinetik. Dies bedeutet, dass sie, bei der meist kurzen Halbwertszeit, in 3–6 Dosen oder als prolongierte Infusion, soweit die Stabilität der Substanzen dies zulässt, verabreicht werden.

Penicilline

Die Penicilline werden anhand ihrer chemischen Struktur in Benzylpenicilline, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Isoxazolympenicilline eingeteilt, die sich im Wirkungsspektrum unterscheiden. Die Isoxazolympenicilline sind per se stabil gegenüber β -Laktamasen, die anderen Penicilline können durch die Zugabe der β -Laktamaseinhibitoren Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam geschützt werden.

Benzylpenicillin

Benzylpenicillin oder Penicillin G hat ein schmales Wirkungsspektrum und wird im Bereich der Intensivmedizin nur zur gezielten Therapie schwerer Streptokok-

ken-, Pneumokokken- oder Meningokokkeninfektionen eingesetzt. Hier ist es nach wie vor eines der wirksamsten Antibiotika.

Isoxazolympenicilline

Oxacillin und Flucloxacillin werden nur zur gezielten Therapie von Infektionen durch methicillin- (oxacillin)empfindliche Staphylokokken eingesetzt. Die Plasmaeiweißbindung ist hoch, die Gewebepenetration geringer als bei anderen Penicillinen.

Aminopenicilline mit und ohne β -Laktamaseinhibitor

Ampicillin und Amoxicillin werden ohne β -Laktamasehemmer nur zur Therapie von Infektionen durch *Enterococcus faecalis* verwendet. Amoxicillin/Clavulansäure (z. B. Augmentan) und Ampicillin/Sulbactam (z. B. Unacid) haben ein wesentlich breiteres Wirkungsspektrum, das β -laktamaseproduzierende grampositive und gramnegative Erreger sowie Anaerobier umfasst, sodass eine kalkulierte Therapie, v. a. ambulant erworbener Infektionen, möglich ist.

Acylaminopenicilline mit und ohne β -Laktamaseinhibitor

Piperacillin ist der einzige im breiten Einsatz befindliche Vertreter dieser Gruppe. Piperacillin wird in der Regel nahezu ausschließlich in fixer Kombination mit Tazobactam (z. B. Tazobac) oder in freier Kombination mit Sulbactam verwendet. Das Wirkspektrum der Kombinationen ist breit und umfasst auch *Pseudomonas aeruginosa*, sodass sich diese Kombinationen auch zur kalkulierten Therapie schwerer nosokomialer Infektionen eignen.

Für die fixe Kombination Piperacillin/Tazobactam sprechen gut dokumentierte Studien, praktische Vorteile in der Zubereitung und pharmakokinetische Aspekte, da bei niereninsuffizienten Patienten die Kinetik von Piperacillin und Sulbactam divergiert, während Piperacillin und Tazobactam weitgehend parallel aufgenommen, verteilt und ausgeschieden werden.

Cephalosporine

Die Cephalosporine werden in 5 Gruppen eingeteilt, wobei in Gruppe 5 (Ceftopiprol, Ceftarolin) in Deutschland derzeit kein Vertreter zugelassen ist. Auch die Cephalosporine gehören zu den sehr gut verträglichen Antibiotika, ihr allergenes Potenzial ist geringer als das der Penicilline, Kreuzallergien mit anderen β -Laktam-Antibiotika kommen in weniger als 10% der Fälle vor.

Die Cephalosporine werden allerdings häufiger mit »Kollateralschäden« wie Selektion von methicillin-

resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder »extended-spectrum- β -lactamase¹« (ESBL)-bildenden Enterobacteriaceae in Zusammenhang gebracht und gelten als häufige Auslöser *Clostridium difficile*-assoziiierter Infektionen, sodass ihr breiter Einsatz für die kalkulierte Therapie zunehmend kritisch betrachtet wird.

! Cave

Die derzeit zugelassenen Cephalosporine sind alle grundsätzlich gegenüber Enterokokken und gegenüber Anaerobiern unwirksam.

Cephalosporine Gruppe 1 und 2 (»Basiscephalosporine«)

Cefazolin, Cefuroxim und Cefotiam haben eine gute Aktivität gegenüber methicillinsensiblen Staphylokokken, aber eine schwächere Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Enterobakterien, sodass ihr Einsatzgebiet v. a. die gezielte Therapie von Staphylokokkeninfektionen umfasst. Die Cephalosporine der Gruppen 1 und 2 werden im Übrigen typischerweise auch zur peripheren Prophylaxe verwendet.

Cephalosporine Gruppe 3

Cephalosporine der Gruppe 3 werden in Gruppe 3a und 3b unterteilt. Gruppe 3a umfasst Cefotaxim (z. B. Claforan) und Ceftriaxon (z. B. Rocephin), Gruppe 3b Cefazidim (z. B. Fortum). Der wesentliche Unterschied besteht in der *Pseudomonas*-Aktivität, die nur bei Cefazidim vorhanden ist. Dafür ist Cefazidim im grampositiven Bereich praktisch unwirksam. Die Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist allerdings auch so schwach, dass sie

für Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet werden oder nachgewiesen sind, nicht geeignet sind.

Cephalosporine Gruppe 4

Cefepim (z. B. Maxipime) ist der einzige Vertreter dieser Gruppe. Es umfasst ein breites Spektrum von Erregern einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* und eignet sich zur kalkulierten Initialtherapie auch schwerer nosokomialer Infektionen.

Carbapeneme

Die Carbapeneme sind sehr breit wirksame, gut verträgliche Vertreter der β -Laktame, die auch gegenüber den ESBL-bildenden Erregern wirksam sind. Weltweit ist eine Ausbreitung von Erregern mit Carbapenemase zu beobachten, dies trifft für Deutschland bisher nicht in hohem Ausmaß zu.

➤ Immer resistent gegen Carbapeneme sind *Stenotrophomonas maltophilia* und *Enterococcus faecium*.

Carbapeneme Gruppe 1

Imipenem/Cilastatin (z. B. Zienam), Meropenem (z. B. Meronem) und Doripenem (z. B. Doribax) sind die Vertreter dieser Gruppe. Imipenem muss grundsätzlich in Kombination mit dem Dehydropeptidase-I-Inhibitor Cilastatin gegeben werden, da Imipenem alleine in der Niere durch das körpereigene Enzym Dehydropeptidase-I rasch abgebaut wird.

Die Carbapeneme eignen sich für die Therapie, insbesondere die kalkulierte Initialtherapie, schwerer Infektionen. Sie wirken auch gegenüber gramnegativen Problemerregern, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, wobei die mikrobiologische Aktivität von Meropenem und Doripenem hier höher ist als die von Imipenem/Cilastatin. Imipenem/Cilastatin ist aufgrund seiner höheren epileptogenen Potenz nicht zur Therapie von ZNS-Infektionen geeignet.

Carbapeneme Gruppe 2

Diese Gruppe besteht nur aus Ertapenem (z. B. Invanz). Ertapenem hat keine Aktivität gegenüber Enterokokken, gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* oder gegenüber *Acinetobacter species*, dafür ist die Halbwertszeit länger, sodass eine tägliche Einmalgabe möglich ist.

Aztreonam

Aztreonam (z. B. Azactam) ist das einzige verfügbare Monobactam. Sein Wirkungsspektrum liegt ausschließlich im gramnegativen Bereich einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. Die klinische Bedeutung in Deutschland ist gering.

¹ ESBL sind Breitspektrum- β -Laktamasen, die alle Cephalosporine klinisch unwirksam werden lassen. Es sind mehr als 250 verschiedene ESBL beschrieben. Sie sind auf mobilen genetischen Elementen – Plasmiden – lokalisiert und können somit relativ leicht von Bakterium zu Bakterium, auch zwischen unterschiedlichen Spezies, weitergegeben werden. Da auf den Plasmiden häufig auch noch Resistenzgene für Fluorchinolonresistenz oder Aminoglykosidresistenz lokalisiert sind, sind ESBL-Bildner meist multiresistente Erreger, für die nur noch die Carbapeneme und – bei nachgewiesener Empfindlichkeit – auch Tigecyclin und Colistin zur Therapie zur Verfügung stehen. ESBL-Bildner finden sich bevorzugt bei *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, aber auch bei anderen Vertretern der Enterobacteriaceae wie *Proteus mirabilis*, Salmonellen oder *Enterobacter species*. Inzwischen werden ESBL-Bildner zunehmend auch bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger und bei Patienten aus Alten- und Pflegeeinrichtungen nachgewiesen.

24.4.2 Fluorchinolone

Parenterale Fluorchinolone finden sich nur in den Gruppen 2–4. Die Fluorchinolone wirken konzentrationsabhängig schnell bakterizid durch das Eingreifen in die bakterielle DNA-Synthese. Das Wirkspektrum ist grundsätzlich breit, allerdings schränken steigende Resistenzraten von v. a. *Escherichia coli* und anderen Enterobacteriaceae ihren Einsatz als Monotherapie zur kalkulierten Initialtherapie deutlich ein, zumal diese Resistenzen alle Fluorchinolone betreffen.

Die Fluorchinolone weisen eine gute Penetration in viele Gewebe auf. Sie verteilen sich nicht nur extra-, sondern auch intrazellulär, wodurch sie auch gegen intrazelluläre Erreger wie Chlamydien und Legionellen wirken.

Fluorchinolone Gruppe 2 und 3

Ciprofloxacin (Gruppe 2, z. B. Ciprobay) ist das Fluorchinolon mit der besten Pseudomonasaktivität. Diese ist bei Levofloxacin (Gruppe 3, z. B. Tavanic) zwar vorhanden, aber schwächer ausgeprägt. Dafür wirkt Levofloxacin gegenüber Pneumokokken, was für Ciprofloxacin nicht zutrifft. Überhaupt ist die Aktivität von Ciprofloxacin gegenüber grampositiven Erregern klinisch nicht ausreichend, sodass es v. a. bei gramnegativen Infektionen oder als Kombinationspartner für β -Laktame für die kalkulierte Initialtherapie zum Einsatz kommt. Die Wirkung gegenüber Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen ist auch schwächer als die von Levofloxacin.

Levofloxacin ist keine strukturelle Weiterentwicklung der Fluorchinolone, sondern das gereinigte links drehende, mikrobiologisch aktive Enantiomer von Ofloxacin, das damit über eine doppelt so hohe Aktivität im Vergleich zur Ausgangssubstanz verfügt. Dies erklärt die bessere Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern und gegenüber Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen.

➤ **Ofloxacin (z. B. Tarivid) selber sollte nicht mehr eingesetzt werden.**

Fluorchinolon Gruppe 4

Moxifloxacin (z. B. Avalox), der einzige Vertreter der Gruppe 4, hat eine strukturbedingt deutlich bessere Aktivität im grampositiven Bereich, auch gegenüber Pneumokokken, sowie gegenüber Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Es ist das einzige Fluorchinolon mit Anaerobieraktivität, hat aber dafür keine klinische Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*.

Es wird v. a. zur Therapie schwerer ambulant erworbener Atemwegsinfektionen oder zur Therapie

von komplizierten Haut-Weichgewebe-Infektionen eingesetzt.

24.4.3 Makrolide

Erythromycin, Clarithromycin (z. B. Klacid) und Azithromycin (z. B. Zithromax), das streng genommen ein Azalid ist, wirken hemmend auf die bakterielle Proteinbiosynthese und sind von ihrer mikrobiologischen Aktivität her gleich zu setzen. Ihr Einsatzgebiet im Bereich der Intensivmedizin beschränkt sich weitgehend auf die Kombinationstherapie mit β -Laktamen bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie. Dies erklärt sich durch ihre Wirksamkeit gegenüber Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien, die hier als Erreger mit berücksichtigt werden müssen. Die Pneumokokkenwirksamkeit wurde in den letzten Jahren durch steigende Resistenzraten eingeschränkt, diese Tendenz scheint aktuell allerdings eher rückläufig zu sein.

24.4.4 Clindamycin

Clindamycin (z. B. Sobelin) wirkt ebenfalls hemmend auf die bakterielle Proteinbiosynthese und hat eine hohe Aktivität gegenüber Staphylokokken, Streptokokken und verschiedenen Anaerobiern. Seinen Einsatz in der Intensivmedizin verdankt es der Tatsache, dass es aufgrund seines Wirkmechanismus die bakterielle Toxinproduktion hemmt, sodass es ein wichtiger Kombinationspartner bei Infektionen ist, bei denen die Toxinwirkung klinisch im Vordergrund steht, wie z. B. bei nekrotisierenden Haut-Weichgewebe-Infektionen. Aufgrund seiner guten Penetration in Knochengewebe ist es auch bei diesen Infektionen als Kombinationspartner im Einsatz.

24.4.5 Aminoglykoside

Gentamicin (z. B. Refobacin), Tobramycin (z. B. Gernebcin) und Amikacin (z. B. Biklin) wirken ebenfalls hemmend auf die bakterielle Proteinbiosynthese, aber auf andere Schritte als z. B. Makrolide oder Oxazolidinone. Sie haben zwar eine gute In-vitro-Aktivität v. a. gegenüber gramnegativen Erregern inklusive vieler Problemerreger, trotzdem hat ihre Bedeutung für die systemische Antibiotikatherapie deutlich abgenommen.

Sie sind – wenn ihr systemischer Einsatz überhaupt sinnvoll ist – grundsätzlich nur als Kombinationspartner, v. a. für β -Laktam-Antibiotika, einzusetzen. Die

Zurückhaltung in der Anwendung liegt in erster Linie an dem erheblichen nephro- und ototoxischen Potenzial der Aminoglykoside. Durch eine tägliche Einmalgabe und eine nur kurze Therapiedauer lässt sich dieses Problem zwar reduzieren, aber es resultiert dann eine ungenügende Gewebepenetration in die Lunge, sodass die Indikation Pneumonie praktisch wegfällt.

Da die Aminoglykoside im sauren oder anaeroben Milieu ihre Wirkung verlieren, sind sie auch für intra-abdominelle Infektionen nicht sinnvoll. Derzeit werden Aminoglykoside nur noch als Kombinationspartner bei der Enterokokken- und Streptokokkenendokarditis empfohlen, obwohl auch hier die Datenlage nicht eindeutig ist. Möglicherweise ergibt sich durch die inhalative Applikation eine Therapieoption bei Pneumonien.

24.4.6 Glykopeptide

Vancomycin und Teicoplanin (z. B. Targocid) hemmen die bakterielle Zellwandsynthese, allerdings aufgrund eines anderen Mechanismus als die β -Laktame. Sie wirken ausschließlich im grampositiven Bereich, hier umfassen sie jedoch auch die Mehrzahl der multiresistenten Erreger wie MRSA, methicillinresistente koagulasenegative Staphylokokken, *Enterococcus faecium*, und *Clostridium difficile*. Allerdings werden steigende minimale Hemmkonzentrationen bei Staphylokokken, insbesondere bei MRSA-Isolaten mit Therapieversagen in Zusammenhang gebracht, außerdem gibt es eine Zunahme der glykopeptidresistenten *Enterococcus-faecium*-Stämme. Bei β -Laktam-Antibiotika-empfindlichen Erregern wirken die Glykopeptide deutlich schlechter als die β -Laktame, daher sollten sie nur bei Resistenz oder Allergien eingesetzt werden.

Glykopeptide haben ein substanzabhängiges nephro- und ototoxisches Potenzial. Ein therapeutisches »drug monitoring« ist daher bei Vancomycin erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist es sinnvoll, andere Substanzen einzusetzen.

24.4.7 Linezolid

Auch Linezolid (z. B. Zyvoxid) als einziger Vertreter der Oxazolidinone hemmt die bakterielle Proteinbiosynthese zu einem sehr frühen Zeitpunkt. Es wirkt nur gegenüber grampositiven Erregern, hier allerdings gegenüber allen multiresistenten Vertretern. Bisher kommen resistente Stämme nur sehr selten vor. Linezolid soll aufgrund möglicher Blutbildveränderungen, insbesondere einer Thrombozytopenie, nicht länger als 28 Tage eingesetzt werden.

24.4.8 Daptomycin

Daptomycin (z. B. Cubicin) ist ein zyklisches Lipopeptid mit Aktivität ausschließlich gegenüber grampositiven Erregern einschließlich aller multiresistenten Vertreter. Daptomycin wirkt schnell bakterizid und eignet sich damit auch für die Therapie der Endokarditis. Da es in der Lunge rasch inaktiviert wird, ist es keine Therapieoption für die Pneumonie.

24.4.9 Tigecyclin

Tigecyclin (z. B. Tygacil) ist ein Glycylcyclin, das wiederum eine Weiterentwicklung der Tetracycline darstellt. Die Tetracycline selber spielen in der Intensivmedizin keine Rolle mehr. Tigecyclin hat ein breites Wirkspektrum, das neben Anaerobiern, Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen viele grampositive und gramnegative Problemerreger umfasst. Dazu gehören MRSA, glykopeptidresistente Enterokokken, ESBL-bildende Enterobacteriaceae und auch *Acinetobacter baumannii*. Als relevante Wirklücke ist *Pseudomonas aeruginosa* zu betrachten, die Wirkung gegenüber der Proteusgruppe ist klinisch ebenfalls nicht ausreichend.

24.4.10 Fosfomycin

Das Wirkspektrum von Fosfomycin (z. B. Infectofos) ist breit und umfasst grampositive und gramnegative Erreger einschließlich MRSA, ESBL-bildende Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa*. Die Wirkungsweise ist bakterizid, die Penetration in viele Gewebe sehr gut. Fosfomycin ist nicht für die Monotherapie schwerer Infektionen geeignet, da es unter einer Monotherapie zu einer schnellen Resistenzentwicklung kommt, es kann aber mit einer Vielzahl anderer Antibiotika kombiniert werden. Auf den hohen Natriumgehalt ist zu achten.

24.4.11 Rifampicin

Rifampicin (z. B. Eremfat) wirkt nicht nur gut gegenüber Mykobakterien, sondern auch gegenüber Staphylokokken einschließlich MRSA, Streptokokken und *Enterococcus faecalis*. Da es bei einer Monotherapie zu einer raschen Resistenzentwicklung kommt, wird es sinnvollerweise nur als Kombinationspartner eingesetzt. Rifampicin hat eine hohe Gewebegängigkeit und reichert sich intrazellulär an. Aufgrund der starken In-

duktion des Enzymsystems Cytochrom P₄₅₀ hat Rifampicin ein hohes Interaktionspotenzial.

24.4.12 Cotrimoxazol

Cotrimoxazol ist die Kombination von Sulfamethoxazol mit Trimethoprim. Das Wirkungsspektrum ist breit und umfasst grampositive und gramnegative Erreger sowie einige Protozoen und *Pneumocystis jiroveci* (früher *carinii*). In der Intensivmedizin wird es sinnvoll bei Pneumocystispneumonie, Infektionen durch *Stenotrophomonas maltophilia* und bei Nocardiose eingesetzt.

24.4.13 Colistin

Colistin gehört zur Gruppe der Polymyxine und wird auch als Polymyxin E bezeichnet. Es wirkt nur gegen gramnegative Erreger und hier auch gegen multiresistente Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* oder ESBL- oder carbapenemasebildenden Enterobacteriaceae. Es ist eine Substanz, die ausschließlich zur gezielten Therapie von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger eingesetzt werden sollte, die Datenlage ist insgesamt sehr eingeschränkt. Colistin ist in Deutschland für die inhalative Anwendung, nicht aber zur intravenösen Therapie zugelassen. Es kann aber im Rahmen eines Heilversuchs über die internationale Apotheke beschafft und eingesetzt werden.

24.4.14 Metronidazol

Metronidazol (z. B. Clont) ist ein Nitroimidazol, dessen Wirkungsspektrum anaerobe grampositive und gramnegative Bakterien mit der Ausnahme von Propionibakterien und Aktinomyzeten umfasst. Metronidazol wird in der Regel in Kombination mit anderen Antibiotika im Rahmen von aerob-anaeroben Mischinfektionen eingesetzt.

24.5 Kardiovaskulär-pneumologische Infektionen

24.5.1 Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Jährlich werden etwa 200.000 Patienten in Deutschland wegen einer CAP (»community acquired pneumonia«) im Krankenhaus behandelt. Die Inzidenz

steigt mit zunehmendem Lebensalter. Die Letalität liegt bei den stationär behandelten Patienten bei etwa 13% und zeigt eine signifikante Abhängigkeit vom Lebensalter.

Erregerspektrum & Resistenzsituation

Der häufigste Erreger der CAP ist *Streptococcus pneumoniae* (umgangssprachlich: Pneumokokken). Dies gilt für alle Altersklassen und alle Schweregrade der CAP, wie die Daten von CAPNETZ für Deutschland zeigen. Weitere bakterielle Erreger, die bei der kalkulierten Therapie zu berücksichtigen sind, sind *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Enterobacteriaceae, Legionellen und *Staphylococcus aureus*. *Chlamydia pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* kommt bei der CAP in Deutschland praktisch keine Bedeutung zu. *Pseudomonas aeruginosa* ist nur bei Vorliegen folgender Risikofaktoren zu berücksichtigen:

- schwere strukturelle Lungenerkrankung wie COPD oder Bronchiektasen, insbesondere bei Antibiotikavorthherapie oder vorangegangenen Krankenhausaufenthalten,
- bekannte Kolonisation durch *Pseudomonas aeruginosa*,
- Patienten mit Mukoviszidose.

Die Resistenzsituation der Pneumokokken gegenüber Penicillin ist in Deutschland unverändert günstig, Isolate mit Hochresistenz gegenüber Penicillin kommen praktisch nicht vor. Die Resistenz gegenüber Makroliden hat dagegen deutlich zugenommen, ist aber nun bei etwa 15–18% stabil. Die Inzidenz β -Laktamaseproduzierender *Haemophilus-influenzae*-Isolate liegt in Deutschland bei etwa 8%. Die »Atemwegsfluorchinolone«, Levofloxacin und Moxifloxacin, zeigen gegenüber beiden Erregern eine hohe Aktivität; Resistenzen sind noch sehr selten.

Diagnostik

Es gibt keine sichere klinische Diagnose einer CAP, zumal mit steigendem Lebensalter oligosymptomatische Verläufe zunehmen. Für die sichere Diagnose ist der Nachweis eines Infiltrats in der Röntgenthoraxaufnahme gefordert (► Kap. 35).

Die mikrobiologische Diagnostik umfasst:

- die Entnahme von mindestens 2 Blutkulturen,
- die bakteriologische Sputumuntersuchung, wenn purulentes Sputum produziert wird und
- den Legionellenantigennachweis im Urin.

Erfolgt bei einem Pleuraerguss eine Pleurapunktion, dann ist auch hieraus eine mikrobiologische Diagnostik sinnvoll. Der Pneumokokkenantigennachweis im

Urin wird nicht als Routinediagnostik empfohlen, da er eine Pneumokokkeninfektion weder sicher diagnostizieren noch sicher ausschließen kann. In Ausbruchssituationen, v. a. in der Frühphase, ist ein Schnellnachweis von Influenzaviren sinnvoll.

Die Bestimmung von Entzündungsparametern im Serum, C-reaktives Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) wird bei Aufnahme und im Verlauf empfohlen. Bei einem PCT von $<0,1$ ng/ml wird die Beendigung der Therapie empfohlen, bei Patienten mit fehlendem Abfall ist ein Therapieversagen oder eine sekundäre Infektion zu überprüfen.

Management der CAP

Die Entscheidung, einen Patienten mit CAP zu hospitalisieren, kann mittels CRB-65-Index getroffen werden. Der Index umfasst folgende Punkte:

- Bewusstseinstörung,
- Atemfrequenz ≥ 30 /min,
- systolischer Blutdruck <90 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg,
- Alter ≥ 65 Jahre.

Bei einem CRB-65-Score von 1 sollte die stationäre Aufnahme erwogen werden, bei einem CRB-65-Score ≥ 2 ist häufig eine Intensivtherapie erforderlich.

Antibiotikatherapie der hospitalisierten CAP

Die Antibiotikatherapie der CAP sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, da eine Verzögerung von 8 h oder mehr mit einer erhöhten Letalität verbunden ist.

Für die kalkulierte Therapie werden Substanzen mit breitem antimikrobiellem Spektrum bevorzugt. Makrolide werden für eine Monotherapie wegen der relativ hohen Makrolidresistenz der Pneumokokken nicht empfohlen, die Makrolide können aber als Kombinationspartner für β -Laktam-Antibiotika eingesetzt werden (■ Tab. 24.4).

In den ersten Tagen wird die parenterale Applikation bevorzugt. Die Fluorchinolone können aufgrund ihrer guten oralen Bioverfügbarkeit auch initial oral verabreicht werden, wenn die klinische Situation dies zulässt. Das Gleiche gilt für das Makrolid als Kombinationspartner zu einem β -Laktam-Antibiotikum. Die initiale parenterale Therapie kann auf eine orale Therapie umgestellt werden, wenn der Patient klinisch stabil und bewusstseinsklar ist, orale Nahrung aufnehmen kann und orale Medikamente sicher einnehmen kann. Die Therapie kann 48–72 h nach klinischer Besserung und Entfieberung, frühestens aber nach 5 Tagen beendet werden; eine Therapiedauer über 7 Tage ist kaum erforderlich.

■ Schwere CAP (sCAP)

Patienten mit sCAP werden in 2 Gruppen eingeordnet, die sich durch das Risiko für das Vorliegen einer Pseudomonasinfektion unterscheiden.

Insgesamt ist *Pseudomonas aeruginosa* bei der CAP in Deutschland selten, sollte aber beim Vorliegen folgender Risikofaktoren in das kalkulierte Therapiekonzept eingeschlossen werden:

- schwere strukturelle Lungenerkrankung wie COPD oder Bronchiektasen, insbesondere bei Antibiotikavortherapie oder vorangegangenen Krankenhausaufenthalten,
- bekannte Kolonisation durch *Pseudomonas aeruginosa*,
- Patienten mit Mukoviszidose.

Bei der sCAP kann ein frühzeitiger Therapiebeginn die Letalität senken. Um eine inadäquate Antibiotikatherapie zu vermeiden, werden Antibiotika empfohlen, die das zu erwartende Erregerspektrum sicher erfassen (■ Tab. 24.5; ■ Tab. 24.6). In der Regel wird initial eine Kombinationstherapie empfohlen. Nach Erregernachweis mit Empfindlichkeitsprüfung soll in der Regel eine Deeskalation auf eine Monotherapie erfolgen.

- Bei der sCAP ist ein früher Therapiebeginn prognostisch entscheidend. Da die Therapie adäquat sein muss, wird initial eine Kombinationstherapie empfohlen. Wichtig ist die Entscheidung, ob *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger zu berücksichtigen ist oder nicht.

24.5.2 Nosokomiale Pneumonie (HAP)

Die nosokomiale Pneumonie (»hospital acquired pneumonia«, HAP) ist die häufigste Infektion auf Intensivstationen. Sie ist mit einer Letalität von 20–70% behaftet; besonders gefährdet sind Patienten mit einer Pneumonie durch multiresistente Erreger. Das Pneumonierisiko ist bei intubierten Patienten höher als bei nichtinvasiv beatmeten Patienten und steigt mit der Dauer der Beatmung an.

Erregerspektrum & Resistenzsituation

Das Erregerspektrum der HAP ist wesentlich breiter als das der CAP und umfasst neben den typischen Erregern der CAP zusätzlich potenziell multiresistente nosokomiale Erreger wie MRSA, ESBL-bildende Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* oder andere Nonfermenter wie *Acinetobacter baumannii* oder *Stenotrophomonas maltophilia*.

■ **Tab. 24.4** Kalkulierte Antibiotikatherapie der hospitalisierten CAP

Substanzen für die Initialtherapie ^a	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamtherapiedauer
Amoxicillin/Clavulansäure	3×2,2 g i.v.	5–7 Tage
Ampicillin/Sulbactam	3×3,0 g i.v.	5–7 Tage
Cefuroxim	3×1,5 g i.v.	5–7 Tage
Ceftriaxon	1×2,0 g i.v.	5–7 Tage
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	5–7 Tage
mit oder ohne Makrolid^b		
■ Erythromycin	3×1,0 g i.v.	5–7 Tage
■ Clarithromycin	2×0,5 g i.v.	5–7 Tage
■ Azithromycin	1×0,5 g i.v.	3 Tage
oder^a		
Levofloxacin	1×500 mg i.v.	5–7 Tage
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.	5–7 Tage
oder bei ausgewählten Patienten^c		
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	5–7 Tage
mit oder ohne Makrolid^b (Substanzen und Dosierungen siehe oben)		5–7 Tage

^a Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

^b Bei Vorliegen von Risikofaktoren für Legionellen (z. B. Reiseanamnese, Steroidtherapie) ist die Kombination mit einem Makrolid in jedem Fall empfohlen, ansonsten ist die Kombination initial sicherer als die Monotherapie, ein Überlebensvorteil durch die Kombinationstherapie findet sich bei dieser Patientengruppe aber nicht.

^c Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern (außer *Pseudomonas aeruginosa*) sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben.

Die Resistenzsituation bei Erregern nosokomialer Pneumonien unterliegt Schwankungen zwischen einzelnen Kliniken und sogar zwischen einzelnen Stationen, sodass die Kenntnis der lokalen Epidemiologie und Empfindlichkeit von besonderer Bedeutung ist. Auch in Deutschland ist die Zunahme von Enterobacteriaceae, die »extended spectrum«-β-Laktamasen bilden, zu sehen. Der Anteil liegt bei *Escherichia coli* und bei *Klebsiella pneumoniae* inzwischen bei etwa 10%. Aus den Daten des Krankenhausinfektionssurveillance-systems 2008 wissen wir, dass der Anteil an MRSA bei den beatmungsassoziierten Pneumonien auf Intensivstationen im Mittel bei knapp 37% liegt. Eine stattgehabte Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate prädisponiert zu Infektionen durch resistente Erreger.

➤ **Bei der Behandlung von nosokomialen Pneumonien spielen Erreger und Resistenzen im eigenen Bereich eine wesentliche Rolle für die Therapieauswahl.**

Diagnostik

Die Diagnostik der nosokomialen Pneumonie ist klinisch und radiologisch kaum eindeutig möglich. Selbst bei der Kombination aus pulmonalem Infiltrat und 2 klinischen Kriterien sind etwa 25% der Befunde falsch positiv. Auch die mikrobiologische Diagnostik ist oft nicht eindeutig. Die qualitative Untersuchung des Trachealsekrets weist häufig Erreger nach, die nur kolonisieren, die quantitative Analyse invasiv gewonnenen Bronchialsekrets hingegen ist häufig falsch negativ, insbesondere bei Patienten mit vorausgehender

■ **Tab. 24.5** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei sCAP ohne Pseudomonasrisiko

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Mittel der Wahl^a		
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	8–10 Tage
Ceftriaxon	1×2,0 g i.v.	8–10 Tage
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	8–10 Tage
Ertapenem ^b	1×1,0 g i.v.	8–10 Tage
plus Makrolid		
— Erythromycin	3×1,0 g i.v.	8–10 Tage
— Clarithromycin	2×0,5 g i.v.	8–10 Tage
— Azithromycin	1×0,5 g i.v.	3 Tage
Alternative Monotherapie^a		
Levofloxacin ^c	2×500 mg i.v.	8–10 Tage
Moxifloxacin ^c	1×400 mg i.v.	8–10 Tage

^a Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen.

^b Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern (außer *P. aeruginosa*) sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben.

^c Bei Patienten mit septischem Schock und/oder invasiver Beatmung ist initial eine Kombinationstherapie mit einem Betalaktam indiziert.

Antibiotikatherapie. Da die frühzeitige adäquate Therapie der nosokomialen Pneumonie das Überleben des Patienten wesentlich beeinflusst, ist die Verdachtsdiagnose ausreichend für die Entscheidung zur Therapie. Um eine unnötige Antibiotikatherapie zu verhindern, ist eine Reevaluation der Situation nach 48–72 h essenziell.

► **Lieber bei begründetem Verdacht auf eine Pneumonie 2–3 Tage therapieren und die Antibiotika dann ggf. wieder absetzen, als warten und den Patienten gefährden!**

Für das Screening kann der modifizierte »klinisch-pulmonale Infektionsscore« (CPIS) verwendet werden (■ Tab. 24.7).

Antibiotikatherapie der HAP

Nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) werden Patienten mit nosokomialen Pneumonien nach einem risikobasierten Punkteschema (■ Tab. 24.8) 3 Therapiegruppen zugeordnet, die das zu erwartende Erregerspektrum berücksichtigen.

In Gruppe I und II (also ≤5 Punkte) wird eine Monotherapie empfohlen, in Gruppe III eine Kombinationstherapie, die den Zweck hat, das erwartete Erregerspektrum möglichst sicher zu erfassen (► Übersicht). Bei einer hohen Rate an MRSA auf der Station wird die Addition einer MRSA-wirksamen Substanz empfohlen. Für die Pneumonie steht hier in erster Linie Linezolid zur Verfügung. Alternativ kann Vancomycin eingesetzt werden, das allerdings deutlich schlechter in die Lunge penetriert. Die Therapiedauer sollte in der Regel 8 Tage nicht überschreiten, längere Therapiedauern sind bei *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* indiziert.

Weder die Kombination eines β-Laktams mit einem Fluorchinolon noch mit Fosfomycin ist evidenzbasiert, aber diese Kombinationen sind aus pharmakokinetischer Sicht sinnvoll, im Gegensatz zur evidenzbasierten Kombination mit Aminoglykosiden, die bei systemischer Applikation kaum ins Lungengewebe penetrieren. Bei multiresistenten gramnegativen Erregern, die auch carbapenemresistent sind, kommt als weitere Option Colistin i.v. in Frage.

■ **Tab. 24.6** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei sCAP mit Pseudomonasrisiko

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Pseudomonasaktives β-Laktam		
■ Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	8–10 Tage
■ Cefepim	3×2,0 g i.v.	8–10 Tage
■ Imipenem	3×1,0 g i.v.	8–10 Tage
■ Meropenem	3×1,0 g i.v.	8–10 Tage
plus Fluorchinolon		
■ Levofloxacin	2×500 mg i.v.	^a
■ Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.	^a
<i>oder^b</i>		
plus Aminoglykosid + Makrolid (Dosierung und Substanzen s. oben)		
■ Amikacin	15 mg/kg i.v. ^c	3 Tage ^a
■ Gentamicin	5–7 mg/kg i.v. ^c	3 Tage ^a
■ Tobramycin	5–7 mg/kg i.v. ^c	3 Tage ^a

^a Bei klinischem Ansprechen ist eine Deeskalation auf eine Therapie mit β -Laktam/Makrolid oder ein Fluorchinolon, wenn möglich unter Berücksichtigung der Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung, indiziert. Aminoglykoside sollten wegen erhöhter Toxizität im Regelfall nicht länger als 3 Tage verabreicht werden.

^b Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen, dies gilt insbesondere für eine vorausgegangene Fluorchinolontherapie

^c Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung

■ **Tab. 24.7** Modifizierter »klinisch-pulmonaler Infektionsscore« (CPIS)

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Temperatur in (°C)	≥36,5 und ≤38,4	≥38,5 und ≤38,9	≥39,0 oder ≤36,0
Leukozytenzahl pro μ l	≥4.000 bis ≤11.000	<4.000 oder >11.000	<4.000 oder >11.000; >50% unreife Formen
Trachealsekret	kein Trachealsekret	nichtpurulentes Trachealsekret	purulentes Trachealsekret
Oxygenierung: $\frac{paO_2}{FiO_2}$ in mmHg	>240 oder ARDS		≤240 und kein ARDS
Thoraxröntgenbefund	kein Infiltrat	diffuse Infiltrate	lokalisierte Infiltrate

Ein Punktwert von ≥6 spricht für eine Pneumonie.

■ **Tab. 24.8** Punktebewertung von Risikofaktoren bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Risikofaktor	Punktwert
Alter >65 Jahre	1
strukturelle Lungenerkrankung	2
antiinfektive Vorbehandlung	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung	3
extrapulmonales Organversagen: Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung	4

Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich starken Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erregerspektrum. Es werden 3 Risikogruppen gebildet: Gruppe I: ≤2 Punkte, Gruppe II: 3–5 Punkte, Gruppe III: ≥6 Punkte. Therapie ► Übersicht.

Antibiotikatherapie in Abhängigkeit von der Risikogruppe

- **Gruppe I:** ≤2 Punkte
 - Ampicillin/Sulbactam: 3×3 g
 - Amoxicillin/Clavulansäure: 3×2,2 g
 - Cefuroxim: 3×1,5 g
 - Cefotaxim: 3×2 g
 - Ceftriaxon: 1×2 g
 - Levofloxacin: 1×500 mg
 - Moxifloxacin: 1×400 mg
 - Ertapenem: 1×1 g
- **Gruppe II:** 3–5 Punkte
 - Piperacillin/Tazobactam: 3×4,5 g
 - Piperacillin + Sulbactam: 3×4 g + 3×1 g
 - Cefepim: 3×2 g
 - Doripenem: 3×500 mg
 - Imipenem: 3×1 g
 - Meropenem: 3×1 g
- **Gruppe III:** ≥6 Punkte
 - **pseudomonaswirksames β-Laktam**
 - Piperacillin/Tazobactam: 3×4,5 g
 - Ceftazidim: 3×2 g
 - Cefepim: 3×2 g
 - Doripenem: 3×500 mg
 - Imipenem: 3×1 g
 - Meropenem: 3×1 g
 - **plus**
 - Ciprofloxacin: 3×400 mg oder
 - Levofloxacin: 2×500 mg oder
 - Fosfomycin: 3×5 g oder
 - Aminoglykosid

24.5.3 Infektionen bei intravasalen Kathetern

Katheter kommen häufig als Sepsisquelle in Frage. Die Diagnose einer katheterassoziierten Sepsis ist nur nach Entfernung und mikrobiologischer Untersuchung der Katheterspitze sicher zu stellen. Einen Hinweis kann die parallele Untersuchung von Blutkulturen geben, die aus dem Katheter und einer peripheren Vene entnommen wurden, insbesondere dann, wenn die unterschiedliche Zeitspanne bis zum Positivwerden der Blutkulturen berücksichtigt wird². Wenn sich eitriges Sekret aus der Einstichstelle entleert, sollte dieses Sekret ebenfalls mikrobiologisch untersucht werden.

Das Erregerspektrum ist von Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*, aber v. a. auch koagulasenegative Staphylokokken, z. B. *Staphylococcus epidermidis*) dominiert, es kommen aber auch Corynebakterien, gramnegative Enterobakterien und Candida vor (■ Tab. 24.9).

² Die kontinuierlich messenden Blutkultursysteme (Bactec und BactAlert) können die Zeitspanne vom Einlesen der Blutkultur in das Messgerät bis zum positiven Signal in der Blutkultur messen. Wenn die Zeitspanne bei der aus dem Katheter entnommenen Blutkultur mehr als 2 h kürzer ist als bei der peripheren entnommenen Blutkultur, dann spricht das für eine höhere Erregerlast in der Katheterblutkultur und damit für eine katheterassoziierte Infektion.

■ **Tab. 24.9** Kalkulierte Antibiotikatherapie einer katheterassozierten Infektion

Antibiotikum	Dosierung
Vancomycin oder	2×1,0 g i.v.
Daptomycin oder	1×6mg/kg i.v.
Teicoplanin	1×15mg/kg i.v.
<i>Bei Verdacht auf gramnegative Erreger in Kombination mit</i>	
Piperacillin/Tazobactam oder	3×4,5 g i.v.
Cefotaxim oder	3×2,0 g i.v.
Ceftriaxon oder	1×2,0 g i.v.
Cefepim oder	3×2,0 g i.v.
Imipenem oder	3×1,0 g i.v.
Meropenem oder	3×1,0 g i.v.
<i>Bei Verdacht auf Candidainfektion:</i>	
Anidulafungin	Tag 1: 1×200 mg i.v.; ab Tag 2: 1×100 mg i.v.
Caspofungin	Tag 1: 1×70 mg i.v.; ab Tag 2: 1×50 mg i.v.
Micafungin	1×100 mg i.v.

➤ **Bei Verdacht auf eine katheterassoziierte Infektion wird ein Katheterwechsel empfohlen, der dann nicht über einen Führungsdraht erfolgen sollte. Wenn die Punktionsstelle infiziert ist, sollte die Neuanlage nicht an der infizierten Stelle erfolgen.**

Ein routinemäßiger Wechsel von intravasalen Kathetern wird nicht empfohlen.

Sobald das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik vorliegt, erfolgt die weitere Therapie nach Antibiogramm oder Antimykogramm.

24.5.4 Infektiöse Endokarditis

Die infektiöse Endokarditis wird meist durch Bakterien verursacht und kann sowohl native Herzklappen als auch intravaskulär implantierte Fremdmaterialien, wie Klappenprothesen oder Schrittmacherelektroden, betreffen. Trotz erheblicher Fortschritte bei der Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis

haben weder Inzidenz noch Letalität der Erkrankung in den letzten 30 Jahren abgenommen.

Neuere prädisponierende Faktoren sind Klappenprothesen, degenerative Klappensklerose und intravenöser Drogenmissbrauch. Dies führt zu einer Änderung im Erregerspektrum, da Staphylokokken bei diesen Formen der infektiösen Endokarditis häufiger auftreten als Streptokokken. In mehr als 80% aller Fälle von infektiöser Endokarditis gelingt der Erregernachweis mittels Blutkulturen, sodass eine gezielte Therapie möglich ist.

Typische Erreger sind Oralstreptokokken (»Viridans-Streptokokken«, vergrünende Streptokokken), Enterokokken, *Staphylococcus aureus* und koagulase-negative Staphylokokken. Selten kommen die Erreger der HACEK-Gruppe (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*) vor, dazu Brucellen, *Coxiella burnetii*, Bartonellen und Pilze.

Diagnose

Häufig wird die Diagnose einer infektiösen Endokarditis mit langer Verzögerung gestellt, da die Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust, Myalgien, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit eher unspezifisch ist.

Bei folgenden Symptomen muss an eine infektiöse Endokarditis gedacht werden:

- neu aufgetretenes Herzgeräusch,
- embolische Ereignisse unbekannter Ursache,
- Sepsis unbekannter Ursache und Fieber, das bei mehr als 90% der Patienten auftritt.

Bei älteren oder immunsupprimierten Patienten kommen atypische Verläufe häufiger vor.

➤ **Eine infektiöse Endokarditis sollte bei unklarer Infektsymptomatik oder Fieber ohne erkennbare andere Ursache immer ausgeschlossen werden.**

Das wesentliche diagnostische bildgebende Verfahren ist die Echokardiographie, transthorakal oder – sensitiver – transösophageal. Wenn die initiale Echokardiographie negativ ist, der Verdacht aber weiter besteht, sollte nach 7–10 Tagen eine Kontrolluntersuchung erfolgen. Blutkulturen bleiben der wesentliche mikrobiologisch-diagnostische Pfeiler bei infektiöser Endokarditis. In der Regel werden 3 Blutkultursets empfohlen und sind auch in den meisten Fällen ausreichend, da bei der infektiösen Endokarditis fast immer eine kontinuierliche Bakteriämie vorliegt. Hauptursache

■ **Tab. 24.10** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei infektiöser Endokarditis

Antibiotikum	Dosierung/Tag
Nativklappen	
Ampicillin/Sulbactam ggf. kombiniert mit Gentamicin	4×3 g i.v. 3×1 mg/kg i.v.
Vancomycin oder Daptomycin ggf. kombiniert mit Gentamicin	2×15 mg/kg i.v. 1× (mindestens) 6 mg/kg i.v. 3×1 mg/kg i.v.
Klappenprothesen <12 Monate postoperativ	
Vancomycin oder Daptomycin kombiniert mit Gentamicin und kombiniert mit Rifampicin	2×15 mg/kg i.v. 1× (mindestens) 6 mg/kg i.v. 3×1 mg/kg i.v. 2×600 mg p.o.
Klappenprothesen >12 Monate postoperativ: wie bei Nativklappenverfahren	

für negative Blutkulturen bei infektiöser Endokarditis ist eine Vorbehandlung mit Antibiotika (zu weiteren Einzelheiten ► Kap. 32).

Antimikrobielle Therapie

Neben dem herzchirurgischen Klappenersatz und dem Komplikationsmanagement ist die antimikrobielle Therapie eine der 3 Säulen der Endokardistherapie. Hierfür werden bakterizid wirkende Antibiotika bevorzugt. Für die kalkulierte Initialtherapie, die bei der infektiösen Endokarditis in der Regel nur für wenige Tage bis zum definitiven Erregernachweis erforderlich ist, werden unterschiedliche Regime für Nativklappen und Klappenprothesen empfohlen (■ Tab. 24.10; ■ Tab. 24.11):

Eine orale Folgetherapie nach Abschluss der leitliniengerechten Therapie erscheint nicht sinnvoll. Blutkulturen dienen auch der Kontrolle des Therapieerfolgs, sie sollten daher auch nach Beendigung der Therapie abgenommen werden.

24.6 Intraabdominelle Infektionen

Pro Jahr werden allein in Deutschland 150.000 Patienten mit einer intraabdominellen Infektion behandelt. Bei fast 90% dieser Patienten findet sich ein Fokus, der einer chirurgischen Intervention zugänglich ist.

Als Beispiel seien hier die Magenperforation oder die Appendizitis genannt. Somit stellt die operative Herdsanierung eine *conditio sine qua non* dar.

➤ **Auch hier muss sofort – in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers – eine breite kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen werden.**

Eine inadäquate Antibiotikatherapie oder eine zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns verschlechtert das Outcome signifikant und erhöht die Behandlungskosten.

Praxistipp
Bringen Sie daher die Antibiotika zum Patienten – in die Notaufnahme, in den OP – um keine wertvolle Zeit zu verlieren!

Ein inflammatorischer Reiz (meist bakteriell oder chemisch) führt als häufigstes klinisches Symptom einer intraabdominellen Infektion zur Peritonitis. Es lassen sich 3 Formen der Peritonitis differenzieren, die sich in der Pathogenese, im Erregerspektrum, in der chirurgischen und in der kalkulierten antimikrobiellen Therapie unterscheiden.

24.6.1 Primäre Peritonitis

Die primäre (spontan bakterielle) Peritonitis ist sehr selten (ca. 1% aller Peritonitiden). Typischerweise wird diese durch nur einen einzelnen Erreger ausgelöst, ist also eine Monoinfektion. Bei jungen Patienten handelt es sich meist um eine hämatogen entstandene Infektion durch Streptokokken, Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae*. Im Erwachsenenalter tritt eine primäre Peritonitis vorwiegend im Gefolge einer alkoholtoxischen Leberzirrhose mit Aszites (ca. 70%) oder bei Patienten mit einer reduzierten Abwehrlage anderer Genese (ca. 30%) auf. Beispielhaft sei hier die sog. »Zirrhoseperitonitis« bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose genannt.

Die kalkulierte Antibiotikatherapie der primären Peritonitis ist in ■ Tab. 24.12 dargestellt.

24.6.2 Sekundäre Peritonitis

Die sekundäre Peritonitis ist mit etwa 80% die häufigste Form der Peritonitis. Die mit etwa 80–90% häufigste Ursache einer sekundären Peritonitis ist eine Organperforation im Magen-Darm-Trakt. Hierbei handelt es sich

■ **Tab. 24.11** Gebräuchlichen Antibiotika bei infektiöser Endokarditis

Mikroorganismen	Antibiotikum	Dosierung/Tag	Dauer
<i>Staphylococcus spp.</i> (methicillinsensibel)	Flucloxacillin ggf. kombiniert mit Gentamicin ^c	6×2 g 3×1 mg/kg	4–6 Wochen i.v. 3–5 Tage i.v.
<i>Staphylococcus spp.</i> (methicillinresistent)	Vancomycin ^a ggf. mit Gentamicin ^c oder Monotherapie Daptomycin	2×15 mg/kg 3×1 mg/kg 1× (mindestens) 6 mg/kg ^g	≥6 Wochen i.v. 2 Wochen i.v. 6 Wochen i.v.
<i>Staphylococcus spp.</i> Klap- penprotheseninfektionen	Vancomycin ^a oder Daptomycin mit Rifampicin ^d und Gentamicin ^b	2×15 mg/kg 1× (mindestens) 6 mg/kg ^g 2×600 mg/Tag 3×1 mg/kg	≥6 Wochen i.v. 6 Wochen i.v. ≥6 Wochen p.o. 2 Wochen i.v.
<i>Enterococcus faecalis</i> ^f	Ampicillin mit Gentamicin ^b	4×50 mg/kg 3×1 mg/kg	4–6 Wochen i.v. 4–6 Wochen i.v.
orale Streptokokken und Gruppe-D-Streptokokken (MHK für Penicillin <0,125 mg/l)	Penicillin G oder Ampicillin oder Ceftriaxon bei Penicillinallergie: Vancomycin ^a	4- bis 6×5 Mio IE/Tag 4×25 mg/kg 1×2 g/Tag 2×15 mg/kg	4 Wochen i.v. ^e 4 Wochen i.v. ^e 4 Wochen i.v. ^e 4 Wochen i.v.
orale Streptokokken und Gruppe-D-Streptokokken (MHK für Penicillin 0,125–2 mg/l)	Penicillin G oder Ampicillin bei Penicillinallergie: Vancomycin ^a mit Gentamicin ^b	4- bis 6×5 Mio IE/Tag 4×50 mg/kg 2×15 mg/kg 1×3 mg/kg	4 Wochen i.v. 4 Wochen i.v. 4 Wochen i.v. 2 Wochen i.v.

^a Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15–20 mg/l
^b wöchentliche Kontrolle der Serumspiegel und der Nierenfunktion empfohlen
^c hier optional wegen unzureichendem Nachweis eines klinischen Nutzens und erhöhter Nephrotoxizität
^d Der klinische Nutzen von Rifampicin ist in dieser Situation nicht stringent nachgewiesen, wird in der Regel wegen der mutmaßlich guten Biofilmpenetration dennoch empfohlen
^e oder 2 Wochen bei Kombination mit Gentamicin 3 mg/kg/Tag als Einzelgabe i.v. ^b
^f gilt nicht für *E. faecium*; Infektiologen oder klinisch tätigen Mikrobiologen kontaktieren
^g die zugelassene Dosierung beträgt 6 mg/kg. Eine höhere Dosierung ist möglicherweise wirksamer
 MHK = minimale Hemmkonzentration

meistens um eine Perforation des Dickdarms (30%), des Dünndarms (20%), des Magen bzw. Duodenums (20%) oder um eine perforierte Appendizitis (20–30%).

➤ **Eine schnelle Diagnosefindung mit sofortiger chirurgischer Intervention zur Fokussanierung in Verbindung mit einer adäquaten kalkulier-ten Antibiotikatherapie ist überlebenswichtig.**

Achten Sie darauf, dass intraoperativ mikrobiologisches Material, z. B. Flüssigkeit, Gewebe oder ein Abstrich, aus dem infizierten Bereich gewonnen wird. Nur so kann der Erreger rasch identifiziert und die antimikrobielle Therapie nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde anpasst werden.

Erregerspektrum

In der Regel handelt es sich um Mischinfektionen; meist sind die Leitererreger *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* und Enterokokken beteiligt. Die Menge und das Spektrum der Erreger unterscheiden sich allerdings in Abhängigkeit vom Ort der Perforation. So sind die Erregerzahlen bei einer Perforation von Magen oder Duodenum eher gering (<10³/ml) und aerob/anaerobe Mischinfektionen eher selten, die mittlere Erregerzahl bei einer Perforation der Gallenwege oder des Jejunums ist mit bis 10⁵/ml hingegen deutlich höher und aerob/anaerobe Mischinfektionen mit etwa 50% der Fälle deutlich häufiger. Bei einer Perforation von Dick- oder Dünndarm kann nahezu ausnahmslos von einer

■ **Tab. 24.12** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei primärer Peritonitis

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Ampicillin/Sulbactam ^a	3×3 g i.v.	7–14 Tage
Cefuroxim ^a	3×1,5 g i.v.	7–14 Tage
Cefotiam ^a	3×2 g i.v.	7–14 Tage
Cefotaxim ^b	3×2,0 g i.v.	7–14 Tage
Ceftriaxon ^b	1×2,0 g i.v.	7–14 Tage
Piperacillin ^a /Tazobactam ^b	3×4,5 g i.v.	7–14 Tage
^a juvenile Peritonitis; ^b Peritonitis bei Leberzirrhose		

aerob/anaeroben Mischinfektion mit einer sehr hohen Erregerzahl von über 10^5 /ml ausgegangen werden. Weiterhin ist bei der klinischen Einschätzung die Ausprägung der Peritonitis zu beachten.

■ Sekundäre lokal begrenzte Peritonitis

In der Frühphase nach einer Organperforation kommt es häufig zu einer lokal begrenzten Peritonitis. Die Patienten fühlen sich meist nicht schwer krank und sind vielfach noch hämodynamisch stabil. Anamnestisch wird oft ein plötzlich aufgetretener starker abdominaler Schmerz (»Zerreißungsschmerz«) berichtet. Von dem (noch) guten Allgemeinzustand des Patienten darf man sich hier nicht täuschen lassen, es müssen umgehend weitere Maßnahmen, wie z. B. Sonographie oder CT-Untersuchung, zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

Die operative Sanierung eines Fokus hat auch hier oberste Priorität. Ein persistierender Fokus führt sonst zur abdominal getriggerten Sepsis. Intraoperativ findet sich bei lokal begrenzten akuten Peritonitiden, z. B. in den ersten Stunden nach einer Magenperforation, meist ein klares bis leicht trübes Exsudat.

Eine antibiotische Therapiedauer von 1–2 Tagen reicht hier in der Regel aus (■ Tab. 24.13), da die wesentliche Maßnahme die chirurgische Sanierung ist.

■ Diffuse Peritonitis

Im Gegensatz zur lokal begrenzten akuten Peritonitis zeigt ein Patient mit einer diffusen Peritonitis häufig

■ **Tab. 24.13** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei sekundärer lokaler begrenzter Peritonitis.

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Amoxicillin/Clavulansäure	3×2,2 g i.v.	1–2 Tage
Ampicillin/Sulbactam	3×3,0 g i.v.	1–2 Tage
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	1–2 Tage
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	1–2 Tage
<i>oder eine Kombinations- therapie</i>		
Cefuroxim	3×1,5 g i.v.	1–2 Tage
Cefotaxim	3×2 g i.v.	1–2 Tage
Ceftriaxon	1×2 g i.v.	1–2 Tage
Ciprofloxacin	2×400 mg i.v.	1–2 Tage
jeweils plus		
Metronidazol	3×500 mg i.v.	

schon ausgeprägte klinische Symptome einer schweren Infektion wie Fieber, Tachykardie und hämodynamische Instabilität bis hin zum septischen Schock.

➤ **Der infektiöse Fokus muss auch hier sofort chirurgisch saniert werden. Jede Verzögerung der chirurgischen Fokussanierung verschlechtert die Überlebenschancen des Patienten.**

Da es sich bei einer diffusen Peritonitis meist nicht um eine frische Perforation oder Leckage handelt, zeigt sich intraoperativ meist ein trübes, eitriges oder fäkalentes Exsudat. Hier müssen Antibiotika oder Antibiotikakombinationen mit einem breiten Wirkungsspektrum eingesetzt werden (■ Tab. 24.14).

Die Kombination eines Aminoglykosids mit einem anaerobierwirksamen Antibiotikum wird heute nicht mehr empfohlen, da Aminoglykoside im anaeroben oder sauren Milieu nicht wirksam sind.

■ Postoperative Peritonitis

Bei der postoperativen Peritonitis handelt es sich um eine infektiöse abdominale Komplikation, die im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff auftritt, z. B. als Anastomoseninsuffizienz nach Sigmaresektion. Auch hier muss der Fokus schnellstmöglich ope-

■ **Tab. 24.14** Kalkulierte Antibiotikatherapie der diffusen Peritonitis

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	3–5 Tage
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Meropenem	3×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Imipenem/Cilastatin	3×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Doripenem	3×500 mg i.v.	3–5 Tage
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.	3–5 Tage
Tigecyclin	100 mg i.v. als Bolus, dann 2×50 mg i.v. pro Tag	3–5 Tage
<i>oder eine Kombinationstherapie</i>		
Ceftriaxon	1×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Cefepim	3×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.	3–5 Tage
Levofloxacin	2×500 mg i.v.	3–5 Tage
jeweils plus		
Metronidazol	3×500 mg i.v.	3–5 Tage

rativ saniert werden. Im Vergleich zur ambulant erworbenen sekundären Peritonitis ist die Prognose dieser Erkrankung deutlich schlechter, da es sich um eine Infektion in einem voroperierten Abdomen handelt und die Patienten häufig schon mit antimikrobiellen Substanzen vorbehandelt worden sind. Somit ist bei der postoperativen Peritonitis mit einem selektionierten Erregerspektrum inklusive gramnegativer Problemerreger zu rechnen. Aus diesem Grund sollten hier nur antimikrobielle Substanzen mit entsprechend breitem Wirkungsspektrum eingesetzt werden (■ Tab. 24.15).

Multiresistente Erreger inkl. vancomycinresistente Enterokokken (VRE) und ESBL-Bildner sowie Candida-Spezies müssen – in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten – kalkuliert mit behandelt werden.

■ **Tab. 24.15** Kalkulierte Antibiotikatherapie der postoperativen Peritonitis

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	7–10 Tage
Meropenem	3×1,0 g i.v.	7–10 Tage
Imipenem	3×1,0 g i.v.	7–10 Tage
Doripenem	3×500 mg i.v.	7–10 Tage
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	7–10 Tage
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.	7–10 Tage
Tigecyclin	100 mg i.v. als Bolus, dann 2×50 mg i.v. pro Tag	7–10 Tage

24.6.3 Tertiäre Peritonitis

Im Gegensatz zur sekundären und postoperativen Peritonitis handelt es sich bei der tertiären Peritonitis um eine Infektion in der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus. Hier persistiert die Infektion nach einer chirurgischen Herdsanierung, ohne dass eine weitere operative Intervention sinnvoll wäre.

Das betroffene Patientenkollektiv ist schwer zu identifizieren. Meist sind es schwerkranke Intensivpatienten mit hohem SAPS oder APACHE-Score und persistierend hohen CRP-Serumkonzentration, die aufgrund einer anhaltenden Abwehrschwäche und einer Erregerelektion durch eine oder mehrere vorhergehende Antibiotikatherapiezyklen von dieser Form der persistierenden Infektion bevorzugt betroffen sind.

In der Regel ist hier schon primär eine gezielte Therapie möglich, da der Erregernachweis meist gelingt. Für eine kurzzeitige kalkulierte Therapie gelten die Empfehlungen für die postoperative Peritonitis, da das Erregerspektrum vergleichbar ist. Bei entsprechenden Risikofaktoren muss auch an eine Pilzinfektion gedacht werden.

24.6.4 Peritonitis bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)

Die häufigsten Erreger sind hier *Staphylococcus aureus* oder koagulase negative Staphylokokken, z. B. *Staphylococcus epidermidis*. Ursächlich ist in der Regel eine Kontamination des Schlauch- oder Kathetersystems. Neben einem trüben Dialysatauslauf sind meist die typischen klinischen Zeichen einer Peritonitis vorhanden. Der Erregernachweis gelingt in 80–90% der Fälle mit Hilfe einer mikrobiologischen Kultur aus der Dialysatflüssigkeit. Bei unkomplizierten Fällen können die antimikrobiellen Substanzen der Dialysierflüssigkeit zugegeben werden. Bei schwereren Verlaufsformen, die eher selten auftreten, muss zusätzlich eine parenterale Therapie erfolgen (■ Tab. 24.16).

Abhängig vom Risikoprofil des Patienten können auch multiresistente Erreger wie methicillinresistente Staphylokokken oder *Enterococcus faecium* ursächlich sein. Wenn nach einer Woche Antibiotikatherapie die Infektion nicht beherrscht werden kann, muss der Peritonealdialysekatheter entfernt werden.

➤ Bei einem Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und CAPD immer an eine (Dialyse-)Katheterinfektion denken. Ist der (Dialyse-)Katheter der wahrscheinliche Fokus, dann muss er bei schwerer Sepsis sofort entfernt werden.

24.6.5 Nekrotisierende Pankreatitis

Septische Komplikationen sind mit ca. 80% die häufigste Todesursache einer akuten Pankreatitis. Die prognostisch bedeutsamste Komplikation ist die Pankreasnekrose. Die Letalität ist mit ca. 12% deutlich höher als bei den ödematösen Verlaufsformen (Letalität 1–5%). Kommt es zur Infektion der Nekrose, so führt dies gehäuft zu Spätkomplikationen wie Arrosionsblutung und Hohlorganperforation. Die Letalität steigt hierdurch auf fast 20% an.

! **Cave**
Die im Krankheitsverlauf auftretenden Komplikationen sind somit prognostisch entscheidend.

Die Indikationsstellung zur Antibiotikatherapie bei nekrotisierender Pankreatitis ist schwierig. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei der nekrotisierenden Pankreatitis geschah früher aus der Sorge heraus, dass sich das nekrotische Gewebe infizieren

■ Tab. 24.16 Kalkulierte Antibiotikatherapie einer Peritonitis bei CAPD

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag) ^a
Cefuroxim	3×1,5 g i.v.
Cefotiam	3×2,0 g i.v.
jeweils plus	
Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.
^a angepasst an die Nierenfunktion	

könnte und dann ein Abszess oder eine infizierte Pankreaszyste entsteht. Andererseits steht immer zu befürchten, dass allein durch die Antibiotikaprophylaxe resistente Erreger selektioniert werden oder einer Candidainfektion Vorschub geleistet wird, also die Infektion – wenn sie dann auftritt – schwieriger zu behandeln ist.

➤ Mehrere aktuelle Metaanalysen kommen zu dem Erkenntnis, dass eine generelle Gabe von Antibiotika keinen signifikant positiven Effekt auf den Verlauf der Erkrankung hat.

Auch konnte eine große prospektive placebokontrollierte Multicenterstudie zeigen, dass die Kombination von Ciprofloxacin und Metronidazol gegenüber Placebo keinen Vorteil bezüglich der Infektionsrate der Nekrosen, der Entwicklung septischer Komplikationen, eines Lungen- und Nierenversagens oder der Letalität bietet. Internationale Konsensuskonferenzen empfehlen derzeit »Keine Infektion – keine Antibiose«³. Der Einsatz von Antibiotika sollte also auf die Behandlung nachgewiesener Infektionen limitiert werden.

Eindeutige **Indikationen** für eine Antibiotikatherapie bei der nekrotisierenden Pankreatitis sind:

- infizierte Nekrose,
- infizierte Pseudozyste,
- Cholangitis,
- intra- oder extrapankreatischer Abszess.

³ Anmerkung des Herausgebers: Die Autoren des Kapitels 39 »Pankreatitis« vertreten hierzu eine andere Ansicht: Sie empfehlen bei nekrotisierender Verlaufsform die prophylaktische Gabe von nekrosegängigen Antibiotika wie Carbapenemen etc., um so eine Infektion der Pankreasnekrosen möglichst zu verhindern. Aufgrund der vorhandenen Daten kann man beide Standpunkte vertreten. Ich persönlich würde im Zweifelsfall eine Antibiotikaprophylaxe durchführen.

➤ **Diagnostisch beweisend für eine infizierte Nekrose ist der Nachweis von Gaseinschlüssen im nekrotischen Pankreasgewebe durch ein Abdomen-CT.**

Ursächlich für eine sekundär infizierte Pankreasnekrose ist häufig die Translokation von Erregern aus dem Kolon in das peripankreatische Gewebe. Als Erreger werden am häufigsten Enterobacteriaceae, Enterokokken, Staphylokokken, Anaerobier und Candida-Spezies nachgewiesen. Neben der Erregerempfindlichkeit ist die Pankreasgängigkeit («Get to the point») der antimikrobiellen Substanzen ausschlaggebend (■ Tab. 24.17). Bei entsprechenden Risikogruppen müssen auch multiresistente Erreger, v. a. MRSA, VRE und ESBL-Bildner, erfasst werden.

Symptomatik

Fieber, Leukozytose, ein CRP-Anstieg und eine unerwartete Verschlechterung des Gesundheitszustands des Patienten, meist ab der zweiten Krankheitswoche, sind wichtige klinische Hinweise auf eine infizierte Pankreasnekrose oder einen Pankreasabszess.

Eine infizierte Pankreasnekrose und unklare Prozesse innerhalb des Pankreasgewebes sollten Ultraschall oder CT-gesteuert drainiert werden. So wird das Sekret abgeleitet und zusätzlich eine mikrobiologische Diagnostik ermöglicht.

24.6.6 Sekundäre Cholangitis und »Intensivcholezystitis«

Eine Abflussbehinderung durch Gallensteine, benigne Strukturen oder seltene Tumoren stellen die häufigste Ursache für Entzündungen der Gallenwege dar. Bei ca. 1,5% der Intensivpatienten tritt im Verlauf der Behandlung eine nicht steinbedingte, sog. akalkulöse Cholezystitis auf. Diese Form wird daher auch als »Intensivcholezystitis« bezeichnet. Durch Ischämie und Stase in der Gallenblase kommt es zu einem Ödem im Gallengang mit konsekutiver Abflussstörung. Unbehandelt kommt es über die Entwicklung eines Gallenblasenempyems zu einer Sepsis. Zum klinischen Bild der akalkulösen Cholezystitis gehört fast immer Fieber und Abwehrspannung im rechten Oberbauch. Die Diagnose lässt sich bei entsprechendem klinischen Verdacht durch eine Abdomensonographie verifizieren.

Enterobacteriaceae, Enterokokken und Anaerobier sind die häufigsten Erreger (■ Tab. 24.18). Bei postoperativen Bakteriämien und postoperativer Sepsis muss auch mit gramnegativen Problemkeimen ein-

■ **Tab. 24.17** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei Pankreatitis mit infizierten Nekrosen

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	7–10 Tage
Meropenem	3×1,0 g i.v.	7–10 Tage
Imipenem	3×1,0 g i.v.	7–10 Tage
Doripenem	3×500 mg i.v.	7–10 Tage
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	7–10 Tage
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.	7–10 Tage
<i>oder eine Kombinationstherapie</i>		
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	7–10 Tage
Cefepim	3×2,0 g i.v.	7–10 Tage
Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.	7–10 Tage
Levofloxacin	2×500 mg i.v.	7–10 Tage
jeweils plus		
Metronidazol	3×500 mg i.v.	7–10 Tage

schließlich Pseudomonas-Spezies gerechnet werden. Zu einer Perforation der Gallenblase kann es innerhalb von 48 h nach Beginn der ersten Symptome kommen. Daher ist die sofortige Cholezystektomie die Therapie der Wahl. Bei weiterbestehender Abflussbehinderung, z. B. durch einen Gallenstein im Ductus choledochus, ist eine endoskopische Sanierung via ERCP indiziert.

24.6.7 Intraabdominelle Infektionen durch multiresistente Erreger

Der Anteil resistenter Mikroorganismen hat in den letzten Jahren weltweit auch bei intraabdominellen Infektionen deutlich zugenommen. Bei postoperativen Peritonitiden, der tertiären Peritonitis, aber auch der nekrotisierenden Pankreatitis mit infizierten Nekrosen muss häufiger als früher mit dem Auftreten von MRSA, VRE, ESBL-Bildnern und resistenten Pseudomonas-Spezies gerechnet werden.

■ **Tab. 24.18** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei sekundärer Cholangitis

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Amoxicillin/ Clavulansäure	3×2,2 g i.v.	3–5 Tage
Ampicillin/ Sulbactam	3×3,0 g i.v.	3–5 Tage
Piperacillin/ Tazobactam	3×4,5 g i.v.	3–5 Tage
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Imipenem	3×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Meropenem	3×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.	3–5 Tage
<i>oder eine Kombinations- therapie</i>		
Ceftriaxon	1×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Cefepim	3×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.	3–5 Tage
Levofloxacin	2×500 mg i.v.	3–5 Tage
jeweils plus		
Metronidazol	3×500 mg i.v.	3–5 Tage

Methicillinresistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

Folgende Risikofaktoren für eine Infektion mit MRSA-Beteiligung sind bekannt:

- bekannte MRSA-Anamnese (auch sanierte ehemalige Träger),
- Kontakt zu einem MRSA-Träger,
- Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 6 Monate,
- Krankenhausaufenthalt (>24 h) innerhalb der letzten 6 Monate,
- offene chronische Wunden, Weichgewebeeinfektionen (»offenes Bein«),
- Katheterträger (Blasendauerkatheter, PEG-Sonde, Tracheostoma etc.),
- Tätigkeit in der Tierzucht, v. a. in der Schweinemast,
- Patienten aus Ländern oder Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz, z. B.
 - Dialyseeinrichtungen,

- Brandverletzententren,
- Pflegeheime mit bekannter MRSA-Problematik.

Eine Infektion der Abdominalhöhle mit MRSA bei immunkompetenten Patienten ist sehr selten. Bei immunsupprimierten Patienten, z. B. nach einer Transplantation oder bei schwerer Sepsis, kommen intraabdominelle MRSA-Infektionen eher vor.

➤ **Tigecyclin besitzt als einziges MRSA-wirksames Antibiotikum aktuell die Zulassung zur Therapie intraabdomineller Infektionen und ist hier Mittel der Wahl.**

Es liegen auch klinische Daten zur Behandlung intraabdomineller MRSA-Infektionen mit Linezolid und Daptomycin vor; beide Substanzen haben aber aktuell keine Zulassung für intraabdominelle Infektionen.

Enterokokken einschließlich vancomycinresistente Enterokokken (VRE)

Auch wenn die Rolle der Enterokokken als primär pathogener Erreger einer intraabdominellen Infektion kontrovers beurteilt wird, wird eine Therapie mit einem enterokokkenwirksamen Antibiotikum in folgenden Fällen empfohlen:

- Patienten mit schwerer Sepsis abdomineller Genese,
- bei postoperativer und tertiärer Peritonitis,
- bei Patienten nach Herzklappen-OP (Endokarditisgefahr!),
- nach Vorbehandlung mit einer enterokokkenselektionierenden Antibiotikatherapie.

➤ **Wenn zusätzliche Risikofaktoren für vancomycinresistente Enterokokken vorliegen, wie eine bekannte Kolonisierung oder ein Ausbruch, ist Tigecyclin das Mittel der Wahl.**

Alternativ kommen wegen ihrer In-vitro-Wirksamkeit auch Linezolid und Daptomycin in Frage, auch wenn die Datenlage derzeit unzureichend ist.

ESBL-Bildner und Pseudomonaden

Insbesondere bei *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* konnte in den letzten Jahren eine zunehmende Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen der Gruppen 3 und 4 nachgewiesen werden.

➤ **Der primäre Einsatz von Carbapenemen ist bei ESBL-bildenden Erregern indiziert.**

Alternativ kann Tigecyclin zum Einsatz kommen. Bei nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit sind auch die Fluorchinolone zur Therapie möglich. Fosfomycin ist eine Option als Kombinationspartner.

■ **Tab. 24.19** Kalkulierte Antibiotikatherapie der intraabdominellen Infektion durch multiresistente Erreger

Erreger	Substanzen zur Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Therapiedauer
ESBL-Bildner	Ertapenem	1×1,0 g i.v.	7–10 Tage
	Doripenem	3×500 mg i.v.	7–10 Tage
	Imipenem	3×1,0 g i.v.	7–10 Tage
	Meropenem	3×1,0 g i.v.	7–10 Tage
	Tigecyclin	100 mg i.v. als Bolus, dann 2×50 mg i.v.	7–10 Tage
	als Kombinationspartner: Fosfomycin	3×5,0 g i.v.	7–10 Tage
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	10–14 Tage
	Doripenem	3×500 mg i.v.	10–14 Tage
	Imipenem	3×1,0 g i.v.	10–14 Tage
	Meropenem	3×1,0 g i.v.	10–14 Tage
	Cefepim	3×2,0 g i.v.	10–14 Tage
	Ceftazidim	3×2,0 g i.v.	10–14 Tage
	Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.	10–14 Tage
	Levofloxacin	2×500 mg i.v.	10–14 Tage
MRSA/VRE	Tigecyclin	100 mg i.v. als Bolus, dann 2×50 mg i.v.	7–10 Tage

Pseudomonaden können in knapp 10% aller Fälle bei einer intraabdominellen Infektion nachgewiesen werden. Auch wenn bei Pseudomonaden nicht immer klar zwischen Infektionserregern und Kolonisatoren unterschieden werden kann, sollten diese bei schwerkranken Intensivpatienten im Spektrum der Therapie berücksichtigt werden (■ Tab. 24.19).

Bei Resistenz gegenüber allen bisher genannten Optionen steht Colistin zur Verfügung. Hier ist die Datenlage allerdings begrenzt. Colistin ist in Deutschland nur für die inhalative Anwendung, nicht aber für die systemische Therapie zugelassen, ist aber im Sinne eines Heilversuchs einsetzbar. Die Tagesdosis Colistin beträgt 3-mal 20.000–25.000 IE/kg. Da Colistin potenzell nephrotoxisch ist, muss die Nierenfunktion während der Therapie überwacht werden.

24.7 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen gehören mit einem Anteil von ca. 40% zu den häufigsten nosokomialen Infektionen. Zu 80% sind Blasenverweilkatheter die Ursache, zu 10% urologisch-endoskopische Eingriffe.

■ Prävention

Die Mehrheit der Erreger, die katheterassoziierte Harnwegsinfektionen verursacht, entstammt der patienteneigenen Darmflora und wurde somit quasi verschleppt. Der Prävention kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu. Das Robert-Koch-Institut empfiehlt, dass nur diejenigen Personen Blasenkateterisierungen durchführen dürfen, die mit der korrekten Indikationsstellung, Technik und den Erfordernissen der Asepsis sowie der Katheterhygiene vertraut sind.

Praxistipp

Strikte Asepsis bei jeder Blasenkateterisierung mit:

- sterilen Handschuhen,
- sterilem Abdeckmaterial und sterilen Tupfern,
- Schleimhautantiseptikum zur Dekontamination der Harnröhrenöffnung (Einwirkzeit!),
- sterilem Gleitmittel,
- einer sterilen Pinzette zur aseptischen Blasenkateteranlage.

Wird bei transurethralem Blasenkatheter eine Harnwegsinfektion vermutet, so muss nach der Gewinnung von Urin für die mikrobiologische Diagnostik der Blasenkatheter gewechselt werden. Ist eine Harnableitung länger als 72 h notwendig, so sollte eine suprapubische Harnableitung erwogen werden.

■ Risikofaktoren

Außer den bereits erwähnten Blasenkathetern gibt es weitere infektionsbegünstigende Faktoren:

- Harnabflussstörungen, z. B. Stenosen, Harnblasenentleerungsstörungen,
- vesikoureteraler Reflux,
- Diabetes mellitus,
- Analgetikaabusus,
- Immunsuppression,
- Schwangerschaft,
- hohes Alter.

■ Klinik

Sind einer oder mehrere der o. g. Risikofaktoren bei dem Intensivpatienten vorhanden, so ist beim Nachweis mindestens eines der folgenden Symptome eine Harnwegsinfektion wahrscheinlich:

- Flankenschmerz,
- Fieber,
- Klopfschmerz in den Nierenlagern,
- deutliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustands.

➤ **Zur Fokussanierung muss eine Harnabflussstörung schnellstmöglich beseitigt werden. Eine adäquate Antibiotikatherapie allein reicht nicht aus, da die Ursache der Infektion weiter besteht! Vor Beginn der antimikrobiellen Therapie erfolgt immer die Urinentnahme zur mikrobiologischen Diagnostik.**

■ Diagnostik

Nach dem Einsatz eines Urinteststreifens zur schnellen Information, ob eine Harnwegsinfektion wahrscheinlich ist, wird Urin zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen. Die Nieren und ableitenden Harnwege müssen sonographisch untersucht werden, um einen möglichen Harnstau zu verifizieren. Ergibt sich ein Hinweis auf eine Abszessbildung, muss zusätzlich eine Computertomographie durchgeführt werden, um die Ausdehnung und genaue Lokalisation des Abszesses darzustellen. Der Abszess kann z. B. perkutan CT-gesteuert punktiert und drainiert werden.

■ Erreger & Therapie

Das Erregerspektrum umfasst in erster Linie *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae, aber auch Entero-

■ **Tab. 24.20** Kalkulierte Antibiotikatherapie der komplizierten Harnwegsinfektion

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer ^a
Amoxicillin/Clavulansäure	3×2,2 g i.v.	3–5 Tage
Ampicillin/Sulbactam	3×3,0 g i.v.	3–5 Tage
Piperacillin/Tazobactam ^b	3×4,5 g i.v.	3–5 Tage
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Cefepim ^b	3×2,0 g i.v.	3–5 Tage
Doripenem ^b	3×500 mg i.v.	3–5 Tage
Imipenem ^b	3×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Meropenem ^b	3×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Ertapenem	1×1,0 g i.v.	3–5 Tage
Ciprofloxacin ^b	3×400 mg i.v.	3–5 Tage
Levofloxacin ^b	2×500 mg i.v.	3–5 Tage

^a nach Entfieberung bzw. Beseitigung des Fokus
^b bei Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*

kokken. Bei Harnwegsinfektionen von Intensivpatienten muss vermehrt mit resistenten Erregern gerechnet werden, da Patienten auf der Intensivstation meist

- schon länger stationär im Krankenhaus liegen,
- schon länger eine System zur Harnableitung tragen,
- mit Antibiotika vorbehandelt wurden.

Zu den resistenten Erregern gehören z. B. *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, aber auch ESBL-bildende Enterobacteriaceae (■ Tab. 24.20).

Die Prognose einer Harnwegsinfektion ist insgesamt eher günstig und die Letalität niedrig.

Sonderform »emphysematöse Pyelonephritis«

Die emphysematöse Pyelonephritis ist eine seltene lebensbedrohliche Infektion der Nieren, die durch Gasformationen im Nierenparenchym sowie perirenal gekennzeichnet ist und fast ausschließlich bei Patienten mit Diabetes mellitus vorkommt.

Wird durch die CT-Untersuchung die Diagnose einer emphysematösen Pyelonephritis gestellt, reicht

die alleinige Antibiotikatherapie nicht aus. Hier kann die CT-gesteuerte perkutane Drainage erfolgreich sein. Ist dies nicht möglich, so muss die Drainage offen chirurgisch, z. B. über einen Flankenschnitt, eingebracht werden. Abhängig von Ausmaß der Organbeteiligung kann sogar eine Nephrektomie notwendig sein. Bei fehlender Möglichkeit der chirurgischen Sanierbarkeit ist die Nephrektomie die Therapie der Wahl.

Die kalkulierte Antibiotikatherapie entspricht den Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion (■ Tab. 24.20). Die Letalität ohne chirurgische Therapie bei persistierendem Fokus beträgt auch bei adäquater Antibiotikatherapie nahezu 80%.

24.8 Haut-, Weichgewebe- und Knocheninfektionen

24.8.1 Haut- und Weichgewebeinfektionen

Haut- und Weichgewebeinfektionen können als harmlose oberflächliche Pyodermie auftreten, aber auch in allen Schweregraden bis hin zur lebensbedrohlichen nekrotisierenden Infektion mit Fasziiitis oder Myonekrose mit hoher Letalität. Klinische Hinweise auf eine Infektion sind:

- Schwellung,
- Rötung,
- Überwärmung und die
- Sekretion aus Wunden oder Fisteln.

Praxistipp

Bei Verdacht auf eine Haut- oder Weichgewebeinfektion muss die gesamte Hautoberfläche untersucht werden. Alle Hautpartien inklusive der Leisten- und der Perianalregion müssen gründlich inspiziert werden. Achten Sie hier auch auf mögliche Fistelgänge.

■ Klinische Symptome

Wichtig ist die frühzeitige Differenzierung zwischen einer leichten Infektion, die keiner notfallmäßigen chirurgischen Intervention bedarf, und den schweren, lebensbedrohlichen Weichgewebeinfektionen, wie die nekrotisierende Fasziiitis, die Fournier-Gangrän und eher selten der Gasbrand mit ausgedehnten Myonekrosen, die keinen Zeitverzug erlauben und eine sofortige intensivmedizinische und chirurgische Therapie erforderlich machen.

Bei fortgeschrittenen und ausgedehnten Infektionen zeigen die Patienten meist schon die Symptome einer schweren Sepsis und sind zu diesem Zeitpunkt häufig bereits hämodynamisch instabil. Als Eintrittspforte für die Erreger dieser schweren Haut-Weichgewebe-Infektionen sind neben der hämatogenen Streuung Bagateltraumen, infizierte Wunden, Spritzenabszesse oder auch perianale Infektionen (Fournier-Gangrän) zu sehen.

Nekrotisierende Fasziiitis Bei der nekrotisierenden Fasziiitis handelt es sich um eine Weichgewebeinfektion mit rascher Ausbreitungstendenz und frühzeitiger Entwicklung einer Sepsis. Auslösend für die Infektion können Hautverletzungen, Hautinfektionen, intramuskuläre Injektionen oder chirurgische Eingriffe sein. Die Infektion führt zu kapillären Thrombosen mit nachfolgender Nekrose von Faszie, Subkutis und Kutis. Die nekrotisierende Fasziiitis beginnt oft mit unspezifischen Symptomen wie lokalen Schmerzen und Fieber. Innerhalb kurzer Zeit kommt es dann zu einer Schwellung der betroffenen Areale und zur Ausbildung einer schweren Sepsis bis hin zum septischen Schock. Die Haut über dem Infektionsherd ist gerötet und überwärmt und es kommt häufig zur Blasenbildung. Im weiteren Verlauf entwickeln sich mehr oder weniger ausgedehnten Nekrosen. Kernpunkte der Behandlung sind ein rasches radikales chirurgisches Débridement sowie eine frühzeitige kalkulierte antimikrobielle Therapie. Greift die nekrotisierende Fasziiitis von der Extremität auf den Rumpf über, verläuft sie meist letal.

Fournier-Gangrän Die Fournier-Gangrän ist eine Sonderform der nekrotisierenden Fasziiitis und betrifft die Skrotal- und Perinealfaszien. Die Infektion geht entweder von der Haut, vom Harntrakt oder Enddarm aus. Als Risikofaktoren gelten Diabetes mellitus, lokales Trauma oder (auch kleine) Operationen. Insbesondere die Paraphimose sowie die Harnröhren- oder Enddarmverletzung seien hier genannt. Klinische stehen eine lokale Schwellung und Rötung, teilweise mit Krepitation (Gasbildung), und die rasche Entwicklung einer Sepsis im Vordergrund. Im weiteren Verlauf entstehen dunkle eingeblutete nekrotische Areale. Die Behandlung besteht auch hier in einer radikalen Exzision des erkrankten Gewebes und einer frühzeitigen adäquaten antimikrobiellen Therapie.

Gasbrand Die Gasbranderkrankung ist eine rasch progrediente Weichgewebeinfektion mit Myonekrosen, die auf eine Wundkontamination mit gasbildenden Clostridien, meist *Clostridium perfringens*, *Clostri-*

dium septicum und *Clostridium histolyticum* zurückzuführen ist. Dabei handelt es sich um grampositive, sporenbildende, obligat anaerobe Stäbchen mit ubiquitärem Vorkommen, u. a. im Erdboden und im Intestinaltrakt. Clostridien breiten sich bei größeren Weichteilschädigungen rasant im geschädigten Gewebe aus. Eine schlechte Durchblutung des Wundgebiets begünstigt dabei die Ausbreitung. Besonders nach großflächiger Weichgewebeerletzung, bei offenen Frakturen mit Gewebeuntergang und Mangel durchblutung ist die Gefahr einer Infektion mit Clostridien groß. Durch die rasche Ausbreitung des Erregers und seiner Toxine kommt es durch das schnelle Fortschreiten der Infektion zur schweren Sepsis bis zum septischen Schock. Die Behandlung umfasst:

- chirurgische Sanierung,
- antibiotische Therapie,
- differenzierte symptomatische Intensivbehandlung und
- die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)⁴, sofern möglich.

■ Diagnostik

Um die Ausdehnung der Weichgeweefektion zu verifizieren, sollte umgehend eine CT-Untersuchung der betroffenen Region durchgeführt werden. Der Nachweis von Gaseinschlüssen in der Muskulatur oder im Weichgewebe sichert die Diagnose einer schweren Weichgeweefektion; weiterhin kann durch die CT-Untersuchung die Ausdehnung der Infektion abgeschätzt und

⁴ Eine weitere Therapieoption ist die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO), also die Atmung von reinem Sauerstoff (FiO₂ 1,0) bei einem gegenüber der Norm deutlich gesteigerten Umgebungsdruck. Typischerweise erfolgt eine Behandlung mittels HBO in einer Druckkammer. Anaerobier können in dieser sauerstoffreichen Umgebung nicht überleben und werden daher während der HBO-Therapie direkt abgetötet. Aufgrund dessen kann für einen Gasbrandpatienten die HBO-Behandlung lebensrettend sein. Darüber hinaus wird auch bei Mischinfektionen, wie z. B. bei der nekrotisierenden Faszitis, die Wirkung einiger Antibiotika unter hyperoxischen Bedingungen synergistisch verstärkt. In der Praxis ist die Durchführung einer HBO bei Intensivpatienten häufig sehr schwierig: Nur die allerwenigsten Druckkammern bieten die Behandlung von Intensivpatienten an und sind auch gleichzeitig an ein Krankenhaus angeschlossen, sodass der potenzielle Nutzen der HBO immer gegen die teilweise erheblichen Risiken eines mehrere Stunden dauernden Hin- und Rücktransport eine kritisch kranken Intensivpatienten abgewogen werden muss. Im klinischen Alltag kann als »Kompromissvariante« eine Beatmung mit reinem Sauerstoff über mehrere Stunden durchgeführt werden.

■ Tab. 24.21 Kalkulierte Antibiotikatherapie bei nekrotisierenden Weichgeweefektionen

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.
Ertapenem	1×1,0 g i.v.
Meropenem	3×1,0 g i.v.
Imipenem	3×1,0 g i.v.
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.
jeweils plus	
Clindamycin	3×600 mg i.v.
oder	
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.
Ceftriaxon	2×2,0 g i.v.
jeweils plus	
Clindamycin und	3×600 mg i.v.
Metronidazol	3×0,5 g i.v.
ggf. Linezolid ^a	2×600 mg g i.v.
^a bei Verdacht auf MRSA-Beteiligung	

das chirurgische Vorgehen geplant werden. Beim klassischen Gasbrand zeigen sich Lufteinschlüsse als Folge der Myonekrose häufig innerhalb der Muskulatur. Bei den anderen nekrotisierenden Weichgeweefektionen lassen sich Lufteinschlüsse meist extrasfaszial im Weichgewebe nachweisen. Im Vergleich zum Gasbrand, der durch Clostridien (s. o.) verursacht wird, lassen sich bei den anderen aerob-anaeroben Mischinfektionen *Staphylococcus aureus*, hämolysierende Streptokokken Gruppe A und Enterobacteriaceae, aber auch anaerobe Bakterien wie *Bacteroides fragilis* oder *Prevotella melaninogenica* als ursächlich nachweisen. Die genaue Differenzierung der Infektionen anhand der CT-Befunde oder klinischer Kriterien ist für die Notfallbehandlung zu vernachlässigen, da bei allen schweren nekrotisierenden Weichgeweefektionen im ersten Schritt durch ein radikales Débridement das nekrotische Gewebe entfernt und parallel eine kalkulierte antimikrobielle Therapie begonnen werden muss (■ Tab. 24.21). Nach Erregernachweis und Empfindlichkeitsprüfung sollte die Antibiotikatherapie angepasst werden.

■ Prognose

Ausschlaggebend für die Prognose sind der Zeitpunkt und das Ausmaß der chirurgischen Versorgung. Nur die schnelle und ausgedehnte Exzision des nekrotischen Gewebes ermöglicht ein Überleben des Patienten. Die Letalität der schweren Weichgewebeeinfektionen beträgt bei rascher und richtiger Versorgung immer noch 20–75%, bei verzögerter oder chirurgisch zurückhaltender Therapie bis zu 100%.

24.8.2 Diabetisches Fußsyndrom

Die Entzündungsreaktion im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms kann bei leichten Formen klinisch als leichte lokale Rötung und Überwärmung imponieren, aber auch bei ausgedehnter Infektion der Fokus für einen septischen Schock sein. Durch die verminderte Immunreaktion und die diabetische Polyneuropathie können schon Bagatelltraumen bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer ausgedehnten Infektion führen, die im Verlauf auch auf angrenzende Knochenregionen übergreifen kann. Somit müssen antimikrobielle Substanzen gewählt werden, die sowohl im Weichgewebe als auch im Knochen hohe Wirkspiegel erreichen (■ Tab. 24.22). Häufig handelt es sich um Mischinfektionen durch Staphylokokken, Streptokokken, Enterobacteriaceae, Pseudomonaden und Anaerobier. Weiterhin muss auch eine Beteiligung von MRSA bei entsprechenden Risikofaktoren berücksichtigt werden. Bei Patienten auf der Intensivstation handelt es sich meist um ausgedehnte Infektionen, die neben der notwendigen parenteralen antimikrobiellen Therapie meist auch chirurgisch saniert werden müssen.

24.8.3 Knocheninfektionen

Bei der Infektion des Markraums spricht man von einer Osteomyelitis, die häufig Folge einer endogen-hämatogenen Erregeraussaat ist. Es sind meist Monoinfektionen durch *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, *Serratia marcescens* oder Proteus-Spezies.

Sind alle Elemente des Knochens von der Infektion betroffen, so spricht man von einer Ostitis. Diese entsteht fast immer posttraumatisch bzw. postoperativ durch direkte Kontamination. Es handelt sich hierbei meist um Mischinfektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Enterobacteriaceae und Anaerobiern. Bei der Ostitis muss neben einer initial kalkulierten Antibiotikatherapie frühzeitig ein chirurgisches Debridement und bei einer Fraktur die Stabilisierung des Knochens erfolgen (■ Tab. 24.23). Intraoperativ müs-

■ Tab. 24.22 Kalkulierte Antibiotikatherapie des diabetischen Fußsyndroms

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.
Ertapenem	1×1,0 g i.v.
Meropenem	3×1,0 g i.v.
Imipenem	3×1,0 g i.v.
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.
oder	
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.
Ceftriaxon	1×2,0 g i.v.
Ciprofloxacin	3×400 mg i.v.
Levofloxacin	2×500 mg i.v.
jeweils plus	
Clindamycin oder	3×600 mg i.v.
Fosfomycin	3×5,0 g i.v.
Zusätzlich bei MRSA-Beteiligung	
Linezolid ^a	2×600 mg i.v.
Daptomycin	1×4 mg/kg i.v.
Tigecyclin	100 mg i.v. als Bolus, dann 2×50 mg i.v.
Vancomycin ^b	2×1,0 g i.v. ^c
jeweils plus	
Rifampicin oder	1×10 mg/kg i.v.
Fosfomycin	3×5,0 g i.v.
Gesamttherapiedauer mehrere Wochen, bei schweren Infektionen 1–2 Wochen i.v.-Gabe, dann orale Therapie über mehrere Wochen fortführen.	
^a Linezolid nicht über 28 Tage einsetzen.	
^b Vancomycin nur bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion verwenden (Kreatinin <1,2 mg/dl).	
^c weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung.	

sen Gewebeproben oder Abstriche zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen werden. Als weitere Entität kommen prothesenassoziierte Infektionen vor, z. B. nach Implantation einer Hüftgelenktotalendoprothese. Hier muss im Regelfall die Prothese ausgebaut werden, da Heilungen unter konservativer Therapie

■ **Tab. 24.23** Kalkulierte Antibiotikatherapie bei Knocheninfektionen

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)
Amoxicillin/Clavulansäure	3×2,2 g i.v.
Ampicillin/ Sulbactam	3×3,0 g i.v.
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.
oder	
Cefuroxim	3×1,5 g i.v.
plus	
Clindamycin oder	3×600 mg i.v.
Fosfomycin	3×5,0 g i.v.
Gesamttherapiedauer* bis zu 6 Wochen	

höchst selten sind. Alle persistierenden Knocheninfekte können letztlich zu einer generalisierten Sepsis führen und benötigen ein interdisziplinäres Therapiekonzept.

24.8.4 Mediastinitis

Eine Mediastinitis ist häufig die Folge einer Ösophagusperforation. In der Anamnese geben die Patienten oft ein plötzliches Vernichtungsgefühl mit heftigsten retrosternalen oder epigastrischen Schmerzen an. Auch kann eine Trachealverletzung z. B. im Rahmen einer schwierigen Intubation oder durch ein schweres Trauma ursächlich sein. Ist der Patient bei einer solchen Anamnese zusätzlich dyspnoeisch und zeigt ein Hautemphysem an Hals und Gesicht, muss zur Diagnosefindung sofort eine CT-Untersuchung des Thorax durchgeführt werden. Wird hierbei eine Mediastinitis diagnostiziert, so muss parallel zur sofortigen chirurgischen Sanierung eine kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen werden.

24.9 Erkrankungen des ZNS

24.9.1 Akute eitrige Meningitis

Eine akute eitrige Meningitis entsteht entweder primär infolge einer hämatogenen Streuung oder sekundär durch Eintritt von Mikroorganismen ins ZNS, meist fortgeleitet von einer Sinusitis oder Otitis oder in Folge

■ **Tab. 24.24** Kalkulierte Antibiotikatherapie der Mediastinitis

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)
Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.
Meropenem	3×1,0 bis 3×2,0 g i.v. ^a
Imipenem	3×1,0 g i.v.
Ertapenem	1×1,0 g i.v.
Moxifloxacin	1×400 mg i.v.
ggf. jeweils plus	
Fosfomycin	3×5,0 g i.v.
oder	
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.
Ceftriaxon	2×2,0 g i.v.
Cefepim	3×2,0 g i.v.
jeweils plus	
Metronidazol	3×500 mg i.v.
ggf. jeweils plus	
Fluconazol ^b	10 mg/kg i.v.

^a bei Meropenem ist hier eine höhere Dosierung möglich, sodass Meropenem aus der Gruppe der Carbapeneme bevorzugt werden sollte.
^b z. B. bei bekannter Soor-Ösophagitis.

eines Traumas oder chirurgischen Eingriffs (► Kap. 41). Die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis im Erwachsenenalter sind Pneumokokken und Meningokokken. *Listeria monocytogenes* ist selten und tritt meist bei immunabwehrgeschwächten Patienten auf. Bei posttraumatischer oder postoperativer Meningitis werden Enterobacteriaceae, Pseudomonaden und Staphylokokken gefunden.

■ Klinische Symptome

➤ Typische Symptomtrias:

- Kopfschmerzen,
- Fieber,
- Meningismus.

Häufig kommt es zudem zu Erbrechen, Lichtscheu und Bewusstseinstörung bis zum Koma. Eine Progredienz der Symptomatik zeigt sich meist innerhalb weniger Stunden.

■ Diagnostik & Therapie

Die Diagnostik stützt sich auf die zytologisch-biochemische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Der Liquorbefund zeigt typischerweise folgende Befunde:

- granulozytäre Pleozytose⁵ mit >1000 Zellen/μl,
- Liquoreiweiß >120 mg/dl,
- Liquorglukose von <30 mg/dl, bzw. Liquor-Serum-Glukose-Quotient <0,3,
- Laktat erhöht (>3,5 mmol/l).

Zur Sicherung der Diagnose muss der Erreger im Liquor nachgewiesen werden. Parallel sind auf jeden Fall Blutkulturen abzunehmen.

Bei Patienten mit Bewusstseinsminderung, fokalneurologischem Defizit, Immunsuppression, ZNS-Erkrankungen in der Anamnese oder neu aufgetretenen Krampfanfällen wird vor der Lumbalpunktion ein CCT empfohlen, um einen erhöhten intrakraniellen Druck auszuschließen. Die kalkulierte antimikrobielle Therapie beginnt vor dem CT (■ Tab. 24.25; in Anlehnung an die PEG-Leitlinien 2010).

➤ **Bei Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck muss die antimikrobielle Therapie sofort nach Entnahme von Blutkulturen und vor der CT-Untersuchung begonnen werden.**

Bei Patienten ohne Hinweise für eine intrakranielle Drucksteigerung wird die sofortige Liquorpunktion und Antibiotikagabe vor dem CT empfohlen.

Lassen sich im Liquor bei einer Pleozytose <1000/μl v. a. Lymphozyten nachweisen, so ist differenzialdiagnostisch an eine tuberkulöse, mykotische oder virale Meningoenzephalitis zu denken.

Adjuvante Dexamethasongabe

Vor (besser) oder mit der ersten Antibiotikumapplikation wird die Gabe von 10 mg Dexamethason i.v. empfohlen. Die Therapie wird mit 10 mg i.v. alle 6 h für 4 Tage fortgeführt. Die Prognose der bakteriellen Meningitis, insbesondere der Pneumokokkenmeningitis lässt sich dadurch signifikant verbessern.

■ Prophylaxe

Erwachsene, nichtschwängere, enge Kontaktpersonen von Patienten mit Meningokokkenmeningitis erhalten als Prophylaxe entweder

- Ciprofloxacin 500–750 mg einmalig p.o. oder
- Rifampicin 600 mg p.o. alle 12 Stunden für 2 Tage.

■ **Tab. 24.25** Kalkulierte Antibiotikatherapie der bakteriellen Meningitis

Substanzen für die Initialtherapie	Tagesdosierung
<i>Ambulant erworbene Meningitis</i>	
Ceftriaxon	2×2,0 g i.v.
Cefotaxim	3×2,0 g i.v.
jeweils plus	
Ampicillin ^a	3×5,0 g i.v.
<i>Nosokomiale Meningitis</i>	
Meropenem	3×2,0 g i.v.
Ceftazidim	3×2,0 g i.v.
jeweils plus	
Vancomycin ^b	2×1,0 g i.v.
Gesamttherapiedauer mindestens 7 Tage bei <i>Neisseria meningitidis</i> ; mindestens 10 Tage bei anderen Erregern.	
^a initial mit Ampicillin kombinieren, weil Cephalosporine unwirksam gegenüber <i>Listeria monocytogenes</i> sind.	
^b bei der nosokomialen Meningitis sind häufig methicillinresistente Staphylokokken beteiligt.	

Schwangere erhalten Ceftriaxon 250 mg einmalig i.v., Kinder erhalten Rifampicin 10 mg/kg alle 12 h für 2 Tage p.o.

Handelt es sich hingegen sicher um keine Meningokokkenmeningitis, sondern z. B. um eine Pneumokokkenmeningitis, so müssen Kontaktpersonen keine Antibiotikumprophylaxe einnehmen.

OPSI

Nach einer Splenektomie kann es zu einer »overwhelming post-splenectomy infection« (OPSI) kommen. Die häufigsten Erreger einer OPSI nach Splenektomie, die auch eine Meningitis auslösen können, sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis*. Aus diesem Grund muss eine aktive Impfung gegen Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ B (HIB) und Meningokokken möglichst vor, im Notfall auch nach einer Milzentfernung erfolgen.

■ Prognose

Die höchste Letalität weisen Pneumokokken- und Listerienmeningitiden mit bis zu 40% auf, die Prognose der Meningokokkenmeningitis ist wesentlich günstiger.

⁵ Eine Pleozytose ist eine Vermehrung von Zellen im jeweiligen Medium, hier also im Liquor cerebrospinalis.

ger, die Letalität liegt deutlich unter 10%. Allerdings bleiben bei 20–40% der Patienten neurologischen Residuen (Hemiparese, epileptische Anfälle, neuropsychologische Auffälligkeiten).

24.10 Pilzinfektionen

In den letzten 2 Jahrzehnten kam es zu einer weltweiten Zunahme von invasiven Pilzinfektionen bei operativen und nichtoperativen Intensivpatienten. Die am häufigsten nachgewiesene Gattung ist weiterhin *Candida*. Bei immunsupprimierten Patienten handelt es sich zunehmend um invasive Fadenpilzinfektionen, insbesondere Aspergillosen. Auffällig ist bei den invasiven Candidainfektionen die Zunahme der »Nicht-Albicans«-Arten. Trotz der Einführung neuer Antimykotika ist die Letalität dieser Infektionen weiterhin hoch, da sie häufig erst spät diagnostiziert werden.

24.10.1 Antimykotika

Es werden hier nur die Antimykotika beschrieben, die für die Behandlung invasiver Mykosen beim Intensivpatienten Bedeutung haben.

Polyene: Amphotericin B

Amphotericin B bindet an das Ergosterol der Pilzzellmembran und wirkt fungizid. Das Wirkungsspektrum ist breit und umfasst alle *Candida*-Spezies mit Ausnahme der seltenen *Candida lusitanae*, Aspergillen mit Ausnahme von *Aspergillus terreus* und auch viele andere Pilzspezies wie Cryptokokken, Mucorazeen und die Erreger außereuropäischer Mykosen, die aber im Bereich der Intensivmedizin in Deutschland praktisch keine Bedeutung haben. Konventionelles Amphotericin B sollte wegen der Nephrotoxizität und der häufigen Unverträglichkeitsreaktionen, wie Fieber, Schüttelfrost und Erbrechen, nicht mehr eingesetzt werden.

➤ **Liposomales Amphotericin B ist deutlich weniger nephrotoxisch als konventionelles Amphotericin B.**

Liposomales Amphotericin B wird hauptsächlich bei lebensbedrohlichen Pilzinfektionen als Zweitlinientherapie bei Versagen oder Unverträglichkeit der Erstlinientherapie eingesetzt.

Azole

Azole blockieren die Ergosterolsynthese der Pilze. Ihr Wirkungsspektrum unterscheidet sich erheblich, je nach Substanz.

Fluconazol

Fluconazol ist das älteste der neueren Triazolinderivate, die zur Therapie systemischer Mykosen zur Verfügung stehen. Es hat nach wie vor eine gute Aktivität gegenüber vielen *Candida*-Arten wie *Candida albicans*, *Candida tropicalis* oder *Candida parapsilosis*. *Candida krusei* ist primär resistent, *Candida glabrata* gilt als in vitro weniger sensibel, klinisch ist die Wirkung nicht ausreichend, sodass *Candida-glabrata*-Infektionen nicht mit Fluconazol therapiert werden sollen. Fluconazol wirkt auch gut gegenüber *Cryptococcus neoformans*. Fluconazol hat keine Aktivität gegenüber Aspergillen und anderen Schimmelpilzen.

Voriconazol, Posaconazol

Voriconazol und Posaconazol erfassen ein wesentlich breiteres Spektrum von Pilzen als Fluconazol. Beide wirken gegenüber quasi allen *Candida*-Spezies, auch gegenüber den fluconazolresistenten, allerdings sind *Candida-glabrata*-Infektionen auch mit den neueren Azolen nicht optimal zu behandeln. Voriconazol und Posaconazol wirken fungizid gegenüber Aspergillen und haben Aktivität gegenüber Fusarien und *Scedosporium species*. Der Unterschied im Wirkungsspektrum zwischen Voriconazol und Posaconazol besteht in der Aktivität gegenüber Schimmelpilzen aus der Gruppe der Mucorazeen (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*), die nur bei Posaconazol vorhanden ist.

Voriconazol steht für die orale und parenterale Applikation zur Verfügung, Posaconazol nur oral. Voriconazol interagiert mit vielen anderen Medikamenten, insbesondere Immunsuppressiva, daher sind hier Dosisanpassungen erforderlich. Voriconazol gilt als Medikament der Wahl bei nachgewiesener Aspergillose.

Echinocandine: Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin

Mikrobiologisch sind die Echinocandine gleich, sie hemmen die Glucansynthese der Pilzzellwand und wirken fungizid gegenüber *Candida*. Sie wirken gegenüber allen wesentlichen *Candida*-Arten, wobei die Wirkung gegenüber *Candida parapsilosis* schwächer ist als die der Azole, und sie wirken in vitro gegenüber Aspergillen. Klinische Studien zur Aspergilluswirksamkeit gibt es aber nur für Caspofungin, daher ist auch nur Caspofungin zur Therapie von Aspergillusinfektionen zugelassen.

Alle Echinocandine haben keine Aktivität gegenüber Cryptokokken und Mucorazeen, Fusarien oder *Scedosporien*. Da die Echinocandine nicht in den Liquorraum penetrieren, sind sie nicht zur Therapie von zerebralen Mykosen geeignet. Die Echinocandine sind

sehr gut verträglich und werden als Erstlinientherapie bei der Candidämie bei schwer kranken Patienten empfohlen. Die Echinocandine stehen nur für die parenterale Anwendung zur Verfügung.

24.10.2 Invasive Pilzinfektionen

■ Diagnostik

Die Diagnosestellung einer invasiven Pilzinfektion ist schwierig, da es keine eindeutigen klinischen Zeichen gibt. Der Erregernachweis in primär sterilen Materialien gelingt häufig nicht und der Nachweis der invasiven Pilzinfektion in der Histologie ist ebenfalls häufig nicht möglich, sodass die Diagnose einer invasiven Mykose auf einer Zusammenschau von klinischen Symptomen, radiologischen, laborchemischen und mikrobiologischen Untersuchungsbefunden sowie von Risikofaktoren beruht.

Invasive Pilzinfektion

- Primäre Risikofaktoren
 - Organ- und Knochenmarktransplantation
 - Neutropenie, z. B. nach Zytostatikatherapie
 - Lebersversagen
 - Intensivtherapie aufgrund postoperativer Komplikationen in der Abdominalchirurgie
 - Polytrauma im späteren Behandlungsverlauf
 - Verbrennungen im späteren Behandlungsverlauf
 - Hoher APACHE-II-, SAPS- oder SOFA-Score
- Kofaktoren, die eine Pilzinfektion fördern können
 - immunsuppressive Therapie, z. B. >20 mg Prednisolonäquivalent pro Tag
 - Anwendung von Breitspektrumantibiotika über mehr als 14 Tage
 - parenterale hochkalorische Ernährung
 - intravasale Katheter
 - Hämodialyse
 - maschinelle Beatmung

Invasive Candidainfektionen

Mit 58% ist *Candida albicans* das häufigste invasive Isolat in Deutschland, gefolgt von *Candida glabrata* mit 19%. *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* tragen zu je 10% zum Erregerspektrum bei. Bei bis zu 37% der Bevölkerung finden sich Candidaspezies als Kolonisation im Gastrointestinaltrakt, im Urogenitaltrakt sowie auf Schleimhautoberflächen. Bei hospitali-

sierten Patienten kann die Kolonisationsrate bis zu 80% betragen.

➤ **Die Kolonisation ist als Risikofaktor für die Entwicklung einer invasiven Candidiasis zu werten, sie ist aber alleine kein Nachweis einer Infektion.**

Die mikrobiologisch beweisende Diagnostik einer invasiven Candidamykose setzt den kulturellen Nachweis des Erregers in einer Blutkultur oder einem anderen primär sterilen Material (Pleurapunktat, Aszites, Gewebebiopsie etc.) voraus.

■ Klinik

Klinische Leitsymptome, die frühzeitig eine invasive Candidiasis anzeigen, gibt es nicht. Von oberflächlichen Pilzinfektionen der Haut oder Schleimhäute ausgehende invasive Mykosen zeigen eher fließende Übergänge der klinischen Symptomatik.

Eine Candidastomatitis (Mundsoor) kann auch beim Immungesunden nach Verlust des lokalen Kolonisationsschutzes der Standortflora durch eine Antibiotikatherapie auftreten und lokal begrenzt bleiben. Kommt es aber zu einem Verlust immunkompetenter Zellen, so kann sich hieraus eine Candidapharyngoesophagitis entwickeln.

Die Abgrenzung zwischen oberflächlicher oder invasiver Infektion ist solange nicht möglich, bis eindeutige Symptome einer lebensbedrohlichen Infektion vorliegen. In Abwesenheit valider klinischer Symptome für eine invasive Candidiasis kommt der genauen Erfassung patienteneigener Risikofaktoren sowie einer schnellen Diagnostik ein großer Stellenwert zu.

■ Mikrobiologische Diagnostik

Der kulturelle Nachweis erfolgt auf spezifischen Nährböden und ist im Prinzip unproblematisch. Candidaspezies wachsen innerhalb von 18–72 h. Leider sind die Blutkulturmedien nicht für die Anzucht von Pilzen optimiert, sodass auch bei invasiven Candidainfektionen die Candidämie unentdeckt bleiben kann. Die Identifizierung der nachgewiesenen Isolate bis auf Speziesebene gibt wichtige Hinweise auf die Antimykotikaempfindlichkeit und ist für die Wahl des Therapieregimes bedeutsam.

Kolonisation oder invasive Mykose

In primär nicht sterilen Materialien, z. B. Trachealsekret oder Bronchiallavageflüssigkeit, Stuhl oder Katheterurin, ist der Candidanachweis meist Zeichen einer Kolonisation und nicht einer invasiven Mykose.

Praxistipp

Auch wenn der Nachweis von *Candida* in Sekreten aus dem Respirationstrakt häufig gelingt, sind Candidapneumonien eine absolute Rarität. Daher rechtfertigt der alleinige Nachweis von *Candida* im Respirationstrakt keine antimykotische Therapie.

Bei schwerkranken Intensivpatienten, z. B. Patienten mit schwerer Sepsis, Schwerbrandverletzten oder immunsupprimierten Patienten, kann der Nachweis von Candidaspezies im Urin in einer Keimzahl von $>10^4$ /ml der Ausdruck einer invasiven Candidiasis sein und einer positiven Blutkultur vorausgehen. Entzündungszeichen, die bei dieser Hochrisikogruppe anderweitig nicht erklärbar sind, sollten an eine Candidainfektion denken lassen. Der definitive Nachweis einer systemischen Candidainfektion ist der Erregernachweis im Blut.

Praxistipp

Beim Verdacht auf eine Candidainfektion müssen mindestens 3 Blutkultursets mit je 8–10 ml Blut pro Flasche beimpft werden. Ein Ergebnis ist frühestens nach 24–48 h zu erwarten.

Eine weitere diagnostische Option sind nichtkulturelle Nachweisverfahren wie z. B. serologische Tests. Die serologischen Tests können über den Antigen- bzw. Antikörpernachweis einen frühzeitigen Hinweis auf eine invasive Infektion geben, da serologische Befunde teilweise schon vor den kulturellen Befunden vorliegen und bei einigen Patienten insbesondere der Antigenachweis der Fungämie zeitlich vorausgehen kann. Die Sensitivität liegt aber je nach Testverfahren bei nur 40–70%.

Mittels molekulargenetischer Nachweisverfahren kann aus dem Untersuchungsmaterial (Blutkultur, Pleurapunktat, etc.) Pilz-DNA nachgewiesen werden, was die Detektionszeit gegenüber den kulturellen Methoden verkürzen kann. Die nichtkulturellen Nachweisverfahren spielen aktuell nur als Zusatzuntersuchung bei Hochrisikopatienten eine Rolle und können bei entsprechenden Verdachtsmomenten nur als Ergänzung zur konventionellen mikrobiologischen Diagnostik empfohlen werden.

Fazit

Die Gewinnung von Blutkulturen bei Verdacht auf eine invasive Candidiasis muss zum diagnostischen Standardprogramm auf jeder Intensivstation gehören.

Auch wenn die Blutkultur keine 100%ige Sensitivität aufweist – die Sensitivität der nichtkulturellen Nachweisverfahren liegt noch deutlich niedriger! Nachteilig bei den kulturellen Nachweisverfahren ist zwar weiterhin die Dauer bis zum Vorliegen des Befundes, der große Vorteil ist aber die nahezu uneingeschränkte Durchführbarkeit auf der Intensivstation. Zusammen mit der Speziesdifferenzierung und Empfindlichkeitsprüfung der Pilzisolat führt der kulturelle Nachweis letztlich zum korrekten und kostenoptimierten Einsatz der Antimykotika.

■ Therapie

Auch wenn in ausgesuchten Fällen, z. B. bei Patienten nach Knochenmarktransplantation, die prophylaktische Anwendung einer antimykotischen Therapie zur Reduktion der Letalität geführt hat, kann hieraus keine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Therapie bei Intensivpatienten abgeleitet werden. Bei einer nachgewiesenen invasiven Candidiasis führt demgegenüber eine zeitnahe adäquate antimykotische Therapie zur signifikanten Letalitätsreduktion. Für die Auswahl des Antimykotikums bei dem Verdacht auf eine invasive Candidiasis ist der klinische Zustand des Patienten ausschlaggebend. Derzeit wird der hämodynamische Status des Patienten als wichtigstes Auswahlkriterium herangezogen.

Antimykotische Therapie bei invasiver Candidiasis

- Hämodynamisch stabiler Intensivpatient ohne Organdysfunktion und ohne Azolvorexposition
 - Antimykotikum der Wahl: Fluconazol (z. B. Diflucan): 10 mg/kg i.v.
 - Therapiedauer: 14 Tage über die letzte positive Blutkultur hinaus
- Hämodynamisch instabiler Intensivpatient mit Sepsis oder septischem Schock oder Azolvorexposition
 - Antimykotikum der Wahl: Echinocandin
 - Anidulafungin (z. B. Ecalta): Tag 1: 200 mg i.v., ab Tag 2: 100 mg i.v.
 - Caspofungin (z. B. Cancidas): Tag 1: 70 mg i.v., ab Tag 2: 50 mg i.v.
 - Micafungin (z. B. Mycamine): 100 mg i.v.
 - Alternative: Liposomales Amphotericin B (z. B. AmBisome): 3–5 mg/kg i.v.
 - Therapiedauer: 14 Tage über die letzte positive Blutkultur hinaus

Kann der Nachweis eines azolempfindlichen Erregers geführt werden, so kann auf Fluconazol deeskaliert werden.

Praxistipp

Wechseln Sie bei einer nachgewiesenen Candidämie alle intravasalen Katheter, da die Pilze am Kunststoffmaterial innerhalb eines Biofilms persistieren, der sie gegen die fungistatische oder fungizide Wirkung von Antimykotika schützt.

Invasive Aspergillosen

Auch wenn Candidaspezies die dominierenden Erreger invasiver Mykosen bei Intensivpatienten sind, nehmen auch bei nicht neutropenischen Intensivpatienten invasive Aspergillosen zu.

■ Klinik

In der Intensivmedizin sehen wir Aspergillosen überwiegend als invasive pulmonale Aspergillose. Die klinischen Symptome sind relativ unspezifisch, z. B. Husten, evtl. mit Hämoptysen, Luftnot, atemabhängigen Pleuraschmerzen oder Fieber. Daher sind zur Diagnose eine ausführliche Anamnese inklusive vorhandener Risikofaktoren, radiologische Befunde und die Untersuchung von Sekret- und Gewebeproben nötig.

Bei ca. 30% der Patienten kommt es zu einer Dissemination der invasiven pulmonalen Aspergillose. Die disseminierte invasive Aspergillose betrifft verschiedene Organsysteme in unterschiedlichem Ausmaß: ZNS 10%, Herz 15%, Darm 40–50%, Leber 30%, Milz 30%, Nieren 30% sowie Haut 5%. Aspergillen haben eine ausgeprägte Angiophilie, so dass das klinische Bild der Mykose als thromboembolische Erkrankung imponieren kann.

! Cave

Bei Patienten mit ZNS-Manifestation ist bei ca. 50% der Fälle der Liquorbefund unauffällig.

■ Diagnostik

Da sich invasive Aspergillosen am häufigsten in der Lunge manifestieren, gibt eine hochauflösende CT-Untersuchung des Thorax die entscheidenden Hinweise zur Diagnosefindung. Charakteristisch sind in der Frühphase noduläre, peripher gelegene Infiltrate mit Umkleidung durch eine milchglasartige Eintrübung (»halo sign«) und nach einigen Tagen eine Kavernabildung mit Luftsichel (»air-crescent sign«).

Für die mikrobiologische Diagnostik muss Bronchialsekret gewonnen werden, das mikroskopisch und

kulturell untersucht wird. Die Mikroskopie ist die schnellste Möglichkeit, um einen Hinweis auf Schimmelpilze zu geben, die Kultur dauert in der Regel 48–72 h. Allerdings sind beide Verfahren von der Sensitivität her nicht optimal.

Beim Verdacht auf eine disseminierte invasive Aspergillose sind Biopsien von Lunge, Gehirn, Leber, Myokard oder den Nasennebenhöhlen geeignete Materialien. Da Aspergillussporen ubiquitär vorkommen, ist eine Kontamination potenziell immer möglich. Bei immunsupprimierten Patienten gilt der kulturelle Nachweis aus Sputum oder Bronchiallavage aber trotzdem als hoch prädiktiv für eine pulmonale Aspergillose.

➤ **Im Gegensatz zu Candidaspezies eigenen sich Blutkulturmedien nicht zum Nachweis von Aspergillen, sodass eine invasive Aspergillose nicht über den Nachweis einer »Fungämie« diagnostiziert werden kann.**

Serologische Verfahren Der Nachweis von Antikörpern im Serum bei Patienten mit invasiver Aspergillose spielt in der Regel keine Rolle. Beim Antigennachweis wird Galaktomannan, ein Zellwandpolysaccharid von *Aspergillus fumigatus*, das frei im Serum zirkuliert, nachgewiesen. Der Test erreicht bei hämatologischen Patienten eine Sensitivität von 60–70% und ist z. T. schon vor Auftreten klinischer und radiologischer Befunde positiv, bei Intensivpatienten ohne hämatologische Grunderkrankung ist der Test bisher nicht ausreichend untersucht. Der Test wird daher nur für hämatologische Hochrisikopatienten oder Patienten nach Leber-, Lungen- oder Herz-Lungentransplantation als Überwachungsparameter 2- bis 3-mal pro Woche empfohlen. Ein wiederholt positiver Nachweis von Galaktomannan spricht für eine invasive Aspergillose.

➤ **Der Galaktomannan-Nachweis ist ein wichtiger Parameter zur frühzeitigen Diagnose einer invasiven Aspergillose bei immunsupprimierten Patienten.**

■ Therapie

Als Mittel der ersten Wahl bei einer invasiven Aspergillose wird Voriconazol (z. B. Vfend) empfohlen. Voriconazol sollte bei einer Kreatininclearance <30 ml/min nicht intravenös verabreicht werden; hingegen ist dann eine enterale Gabe möglich, z. B. als Saft über die Magensonde. Alternativ können liposomales Amphotericin B, Posaconazol oder Caspofungin gegeben werden (▣ Tab. 24.26).

■ **Tab. 24.26** Kalkulierte antimykotische Therapie der invasiven Aspergillose

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)
Voriconazol ^a	Tag 1: 2×6 mg/kg i.v.; ab Tag 2: 2×4 mg/kg i.v.
<i>Alternativen:</i>	
liposomales Amphotericin B	3–5 mg/kg i.v.
Caspofungin	Tag 1: 70 mg i.v.; ab Tag 2: 50 mg i.v.
Die Therapiedauer beträgt in der Regel mehrere Wochen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und dem klinischen Ansprechen	
^a Kontraindiziert bei einer Kreatininclearance <30 ml/min	

■ Prognose invasiver Pilzinfektionen

Die Sterblichkeit beträgt für alle invasiven Pilzinfektionen insgesamt über 50%. Die Letalität der invasiven Aspergillose ist auch bei nichtneutropenischen Patienten mit ca. 70% deutlich höher. Hochrisikogruppen wie z. B. stammzelltransplantierte Patienten weisen Letalitätsraten von bis zu 90% auf.

■ Pharmaökonomie der neuen Antimykotika unter DRG-Aspekten

Die neueren Antimykotika wie z. B. Anidulafungin, Caspofungin, liposomales Amphotericin B oder Voriconazol verursachen hohe Tagestherapiekosten. Daher muss die Indikationsstellung immer sehr sorgfältig erfolgen und bedarf einiger Erfahrung. Im deutschen DRG-System können die Ausgaben für die neuen Antimykotika durch die Anrechnung von Zusatzentgelten (ZE) oder NUBs (neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren) für innovative und teure Medikamente (teilweise) kompensiert werden. Hierzu müssen die verabreichten Mengen korrekt dokumentiert werden. Dies erfolgt häufig in Zusammenarbeit mit der Krankenhausaпothek; in Zweifelsfällen sollte gleichzeitig mit der Therapieanordnung das Medizincontrolling informiert werden.

Fallbeispiel Teil 2

Um bei bestehendem septischem Schock keine Zeit verstreichen zu lassen, wird noch im Schockraum mit den intensivmedizinischen Erstmaßnahmen begonnen. Der

Patient erhält 1000 ml kristalloide Lösung, einen Noradrenalinperfusor sowie einen transurethralen Dauerkatheter zur Überwachung der Diurese. Unter den therapeutischen Maßnahmen kann die hämodynamische Situation stabilisiert werden, der Patient klart auf. Gleichzeitig werden ein arterieller Katheter gelegt und Blutkulturen abgenommen.

Eine initial kalkulierte Antibiotikatherapie mit 1 g Meropenem i.v. und 600 mg Clindamycin i.v. wird unverzüglich begonnen. Das Abdomen-CT ergibt einen regelrechten Befund ohne Abszedierung, Flüssigkeits- oder Luftansammlung, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine chirurgischen Maßnahmen indiziert sind. In den Blutkulturen werden Enterokokken und *Escherichia coli* nachgewiesen, sodass die Translokation von Bakterien aus dem Rektum als ursächlich für dieses schwere septische Krankheitsbild anzunehmen ist. Nach 5 Tagen intensivmedizinischer Therapie kann der Patient mit stabilen Kreislaufverhältnissen ohne neurologisches Defizit auf die Normalstation verlegt werden.

24.11 Literatur

- Bodmann KF, Grabein B et al. (2010) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. ISBN 978-3-00-031623-4
- De Waele JJ (2010) Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8: 317–324.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33: 606–618
- Grabein B (2009) Mikrobiologische Diagnostik invasiver Pilzinfektionen bei Patienten in der Intensivmedizin. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 34:111–122
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G et al. (2009) Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 35: 55–62
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G et al. (2009) Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 35: 206–214
- Habib G and The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) (2009) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal*; doi:10.1093/eurheartj/ehp285
- Höffken G, Lorenz J, Kern W et al (2009): Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erwor-

- bener Pneumonie. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ – Update 2009. *Chemother J* 18: 189–251
- Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
- Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J (2003) Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the rules of »The Tarragona Strategy«. *Intensive Care Med* 29: 876–883
- Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302: 2323–2329

24.12 Internetlinks

- www.p-e-g.org: Homepage der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
- www.rki.de: Homepage des Robert Koch Institut
- www.qwrmf.org: Homepage der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
- www.infektionsnetz.de: Homepage des Infektionsnetzes Deutschland, u.a. mit detaillierten Informationen zu allen Antiinfektiva