



Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München



Rationale Antibiotikatherapie

OFA Bock

Schön wär`s gewesen wenn...



Bakterien sind schneller als die Menschen!



Fragen für eine rationale Antibiotikatherapie

- Weist der Patient eine bakterielle Infektion auf?
- Welche möglichen Erreger kommen in Frage?
- Welches Organ ist infiziert?
- Wie schwer ist die Erkrankung?
- Wie ist die Resistenzlage?
- Gibt es Antibiosen in der Vergangenheit?
- Woher kommt der Patient?



Bakterium

Physiologischer Standort

Grampositive Kokken

Streptokokken

Hämolysierende Streptokokken der Gruppe A,C,G

Nasen-Rachen-Raum

Hämolysierende Streptokokken der Gruppe B

Darm, Urogenitaltrakt

Pneumokokken

Nasen-Rachen-Raum

Vergrünende Streptokokken

Nasen-Rachen-Raum

Enterokokken

Magen-Darm-Trakt

Staphylokokken

Staphylococcus aureus

Nasen-Rachen-Raum, Haut

Koagulase negative Staphylokokken (z.B. *S. haemolyticus*)

Haut

Gramnegative Kokken

Neisserien

Gonokokken

Urogenitaltrakt

Menigokokken

Nasen-Rachen-Raum

Moraxella catarrhalis

Nasen-Rachen-Raum



Bakterium

Physiologischer Standort

Gramnegative Stäbchen

Enterobacteriaceae

E. coli

Magen-Darm-Trakt

Salmonellen

Magen-Darm-Trakt

Shigellen

Magen-Darm-Trakt

Klebsiellen spp.

Magen-Darm-Trakt

Citrobacter spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.

Magen-Darm-Trakt

Nonfermenter

Pseudomonas spp.

Wasser, Magen-Darm-Trakt

Stenotrophomonas maltophilia

Wasser

Acinetobacter spp.

Wasser

Yersinien

Yersinia enterocolitica

Darm

Yersinia pseudotuberculosis

Darm

Yersinia pestis

Wildnagetiere, Flöhe



Therapie - Antibiotikagruppen

- **Betalaktam-Antibiotika**
 - Penicilline
 - Penicilline plus Betalaktamase-Hemmer
 - Cephalosporine
 - Carbapeneme

- **Chinolone (Gyrasehemmer)**

- **Aminoglykoside**

- **Tetracycline**



Therapie - Antibiotikagruppen

- **Makrolide**
- **Lincosamide**
- **Glycopeptid-Antibiotika**
- **Oxazolidinone**
- **Antimikrobielle Folatagonisten**
- **Nitrofurane**
- **Nitroimidazole**
- **Antimykobakterielle Mittel**



Betalaktam-Antibiotika

- lassen sich in weitere Gruppen gliedern:
 - Penicilline
 - Cefalosporine
 - Carbapeneme
 - Monobactame
- Wirkung: Hemmung der Zellwandsynthese



Betalaktam-Antibiotika

- Penicilline lassen sich in weitere Untergruppen gliedern:
 - Benzylpenicilline und Phenoxyphenicilline
 - Isoxazolympenicilline
 - Aminobenzylpenicilline
 - Acylaminopenicilline



Benzylpenicilline und Phenoxypenicilline

- wichtige Derivate: Penicillin G, Penicillin V
- Wirkungsspektrum:
 - Pneumokokken, Meningokokken
 - hämolysierende Streptokokken der Gruppe A, B, C, G
 - *Corynebacterium diphtheriae*
 - Actinomyceten; Treponemen, Borrelien, Leptospieren
 - Anaerobier (*Fusobakterien*, Peptokokken, Clostridien (außer *difficile*), *Bacteroides species* (außer *fragilis*))
- Resistenzen:
 - Enterobakterien
 - *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species*, Enterokokken
 - Betalaktamasebildender (*Staphylokokken*, *Gonokokken*, *Hämophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*)
 - atypische Erreger (*Legionellen*, *Mykoplasmen*, *Chlamydien*)
 - Pneumokokken (regionale Unterschiede)



Isoxazolympenicilline

- wichtige Derivate: Oxacillin
- Wirkungsspektrum:
 - wie Penicillin G und Penicillin V
 - zusätzlich betalaktamasebildende Staphylokokken
- Resistenzen:
 - wie Penicillin G und Penicillin V
 - MRSA



Aminopenicilline

- wichtige Derivate: Ampicillin, Amoxycillin
- Wirkungsspektrum:
 - wie Penicillin G und Penicillin V
 - zusätzlich *Hämophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, Salmonellen, Shigellen, Enterokokken (außer *faecium*), Listerien
- Resistenzen:
 - *Enterococcus faecium*
 - *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Serratia species*, *Citrobacter species*
 - *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species*, *Proteus vulgaris*
 - Betalaktamasebildender (Staphylokokken, Gonokokken, *Hämophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*)
 - *Bacteroides fragilis*
 - atypische Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien)



Acylaminopenicilline

- wichtige Derivate: Piperacillin
- Wirkungsspektrum:
 - wie Ampicillin
 - zusätzlich E. coli, indolpositive Proteus species, Enterobacter species, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen, species, Serratia species
- Resistenzen:
 - Enterococcus faecium, Bacteroides fragilis
 - Betalaktamasebildender (Staphylokokken, Gonokokken, Hämophilus influenzae, Moraxella catarrhalis)
 - atypische Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien)



Betalaktamase-Inhibitoren

- wichtige Derivate: Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam
- in Kombination mit Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin, Piperacillin
- Wirkungsspektrum:
 - wie Kombinationssubstanz
 - zusätzlich Betalaktamasebildner (Staphylokokken, Gonokokken, Hämophilus influenzae, Moraxella catarrhalis), E. coli, Proteus species, Klebsiella species, Bacteroides fragilis



Betalaktam-Antibiotika

- Cephalosporine lassen sich in weitere Untergruppen gliedern:
 - Cephalosporine der 1. Generation
 - Cephalosporine der 2. Generation
 - Cephalosporine der 3. Generation
 - Cephalosporine der 4. Generation
 - Cephalosporine der 5. Generation



Cephalosporine der 1. Generation

- wichtige Derivate: Cefazolin, Cefalexin
- Wirkungsspektrum:
 - wie Penicillin
 - zusätzlich E. coli, Klebsiella species, methicillinsensible Staphylokokken
- Resistenzen:
 - ESBL
 - Enterobacter species, Serratia species, Citrobacter species
 - Pseudomonas species, Proteus vulgaris
 - Bacteroides fragilis, Morganella morganii
 - atypische Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien)
 - Enterokokken, MRSA, Listerien



Cephalosporine der 2. Generation

- wichtige Derivate: Cefotiam, Cefuroxim
- Wirkungsspektrum:
 - wie Cephalosporine der 1. Generation
 - zusätzlich *Hämophilus influenzae*
- Resistenzen:
 - ESBL
 - *Enterobacter species*, *Citrobacter species*
 - *Pseudomonas species*
 - *Bacteroides fragilis*, *Morganella morganii*
 - atypische Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien)
 - Enterokokken, MRSA, Listerien



Cephalosporine der 3. Generation

- wichtige Derivate: Cefotaxim, Ceftriaxon
- Wirkungsspektrum:
 - wie Cephalosporine der 2. Generation
 - zusätzlich resistente Enterobacteriaceae
 - Staphylokokkenwirksamkeit eingeschränkt
- Resistenzen:
 - ESBL
 - Pseudomonas species, Stenotrophomonas maltophilia
 - Bacteroides fragilis, atypische Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien)
 - Enterokokken, MRSA, Listerien



Cephalosporine der 4. Generation

- wichtige Derivate: Ceftazidim, Cefepim
- Wirkungsspektrum:
 - wie Cephalosporine der 3. Generation
 - zusätzlich: *Pseudomonas species*, *Stenotrophomonas maltophilia*
- Resistenzen:
 - ESBL
 - AmpC
 - CRE



Cephalosporine der 5. Generation

- wichtige Derivate: Ceftarolin
- Wirkungsspektrum:
 - Staphylococcus aureus (einschließlich methicillin-resistenter Stämme)
 - Streptokokken (einschließlich penicillinresistenter Pneumokokken und Enterokokken)
 - Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsielle species, Morganella morganii)
 - Hämophilus influenzae
- Resistenzen:
 - Pseudomonas species, Proteus species, Legionellen
 - atypische Bakterien (Chlamydien, Mykoplasmen)
 - 3- und 4-MRGN



Carbapeneme

- wichtige Derivate: Imipenem, Meropenem
- Wirkungsspektrum:
 - fast alle aeroben und anaeroben Bakterien
 - ESBL
- Resistenzen:
 - *Burgholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Enterococcus faecium*
 - MRSA
 - atypische Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien)



Chinolone (Gyrasehemmer)

- wichtige Derivate: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin
- Wirkung: Hemmung der DNA-Gyrase
- Wirkungsspektrum:
 - Enterobacteriaceae, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Yersinien
 - Gonokokken, Meningokokken, Staphylokokken
 - Hämophilus influenzae
 - Pseudomonas species
 - Acinetobacter species
 - atypische Erreger (Rickettsien, Chlamydien, Legionellen)
 - schlechte Wirksamkeit bei Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken
- Resistenzen:
 - Enterococcus faecium
 - Anaerobier



Tetracycline

- wichtige Derivate: Doxycyclin, Minocyclin
- Wirkung: Hemmung der Proteinsynthese
- Wirkungsspektrum:
 - Vielzahl aerober und anaerober Bakterien
 - Brucellen
 - atypische Erreger (Rickettsien, Mykoplasmen, Chlamydien, Leptospiren, Borellien)
- Resistenzen:
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Proteus species*
 - *Morganella morganii*
 - *Serratia*
 - Legionellen
- häufig Resistenzentwicklung unter Therapie



Makrolide

- wichtige Derivate: Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin
- Wirkung: Hemmung der Proteinsynthese
- Wirkungsspektrum:
 - Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken
 - Corynebacterium diphtheriae, Bordatella pertussis, Helicobacter pylori
 - Listerien, Actinomyceten, Borrelien
 - atypische Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen)
- Resistenzen:
 - Pseudomonas species
 - Enterobacteriaceae
 - Acinetobacter species
 - MRSA
 - hohe Resistenzrate von Hämolyzierenden Streptokokken und Pneumokokken



Lincosamide

- wichtige Derivate: Clindamycin
- Wirkung: Hemmung der Proteinsynthese
- Wirkungsspektrum:
 - Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken
 - Anaerobier
 - Toxoplasmen
- Resistenzen:
 - Pseudomonas species
 - Enterobacteriaceen
 - Acinetobacter species
 - Gonokokken, Meningokokken, Enterokokken
 - Hämophilus influenzae



Glycopeptid-Antibiotika

- wichtige Derivate: Vancomycin, Teicoplanin
- Wirkung: Hemmung der Zellwandynthese
- Wirkungsspektrum:
 - praktisch alle grampositiven Bakterien
- Resistenzen:
 - alle gramnegativen Bakterien
 - atypische Erreger (Mycoplasmen, Chlamydien, Legionellen)
 - VRE



Oxazolidinone

- wichtige Derivate: Linezolid
- Wirkung: Hemmung der Proteinsynthese
- Wirkungsspektrum:
 - Staphylokokken (MRSA, VISA, VRA), Enterokokken (VRE), Pneumokokken (PRP)
 - Streptokokken
 - Listerien, Propionibakterien, Clostridien
 - Peptostreptokokken, Corynebakterien
 - M. tuberculosis (MDRT)
- Resistenzen:
 - alle gramnegativen Bakterien



Antimikrobielle Folsäureantagonisten

- wichtige Derivate: Co-Trimoxazol
- Wirkung: Hemmung der Folsäuresynthese
- Wirkungsspektrum:
 - Fast alle aeroben Bakterien
 - Burkholderia cepacia
 - Stenotrophomonas maltophilia
- Resistenzen:
 - Clostridien
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Treponema pallidum
 - Rickettsien, Chlamydien, M. tuberculosis
- zunehmende Resistenzproblematik



Nitrofurane

- wichtige Derivate: Nitrofurantoin
- Wirkung: noch nicht eindeutig geklärt; Proteinsynthese, DNA-Brüche
- Wirkungsspektrum:
 - fast alle gramnegativen Bakterien und grampositive Bakterien
- Resistenzen:
 - Pseudomonas species
 - Acinetobacter species
 - Proteus species



Nitroimidazole

- wichtige Derivate: Metronidazol
- Wirkung: Intramikrobiell, Metaboliten schädigen die bakterielle DNA
- Wirkungsspektrum:
 - Parasiten und Anaerobier
- Resistenzen:
 - Aerobe Bakterien



Antimykobakterielle Mittel

- wichtige Derivate: Rifampicin
- Wirkung: Hemmung der RNS-Polymerase
- Wirkungsspektrum:
 - M. tuberculosis, M. leprae
 - Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken
 - Enterokokkus faecalis
 - Hämophilus influenzae
 - Legionellen, Brucellen, Chlamydien, Rickettsien
- Resistenzen:
 - Enterobacteriaceae
 - Nonfermenter



Aktuelle Neuentwicklungen (Internetauftritt vfa 08.10.2015)

Wirkstoff des neuen Antibiotikums (Klasse)	Status in der EU	Anwendungsgebiete
Dalbavancin (ein Lipoglycopeptid)	EU-Zulassung am 19.02.2015 (noch nicht auf dem Markt)	komplizierte Hautinfektionen durch gram-positive Bakterien, auch durch MRSA
Oritavancin (ein Lipoglycopeptid)	EU-Zulassung am 19.03.2015 (noch nicht auf dem Markt)	komplizierte Haut- und Weichteil-Infektionen, auch durch MRSA
Ceftolozan + Tazobactam (ein neues Cephalosporin + ein zugelassener Betalactamase-Inhibitor)	EU-Zulassung am 18.09.2015 ¹ (noch nicht auf dem Markt)	komplizierte Bauch- und Harnwegsinfektionen mit bestimmten multiresistenten Gram-negativen Bakterien
Ceftazidime + Avibactam (ein Cephalosporin + neuer Betalactamase-Inhibitor)	Zulassung 06/2015 beantragt ³	Harnwegs- und Bauch-Infektionen durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien (auch solche mit bestimmten Betalactamase-Resistenzen oder mit Klebsiella pneumoniae carbapenemase) inkl. Pseudomonas



Resistenzen: Aktuelle Problemkeime

- ESBL (Extended Spectrum β -Lactamases) und andere MRGN (Multiresistente gram-negative Bakterien)
- MRSA (Multiresistenter Staphylococcus aureus)
- Clostridium difficile
- VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken)
- MDR-/XDR-Tuberkulosebakterien (multidrug-resistant/extensively drug-resistant)
- (PenR- und FQR-Gonokokken)



Grundlage der rationalen Antibiotikaverordnung

- „viel hilft viel“
- „never change a winning team“



Grundlage der rationalen Antibiotikaverordnung

- „viel hilft viel“
- „never change a winning team“



diese vermeintlichen Regeln sind im Zusammenhang mit der rationalen Antibiotikatherapie **falsch!!!**



Grundlage der rationalen Antibiotikaverordnung

- „viel hilft viel“
- „immer drauf los“
- „never change a winning team“



diese vermeintlichen Regeln sind im Zusammenhang mit der rationalen Antibiotikatherapie **falsch!!!**

- Besser: „**so schmal wie möglich, so breit wie nötig**“
- Besser: strikte Indikationsstellung
- Besser: gezielte und kürzere Behandlungen
- Besser: ggf. Anpassung der Substanzen
- Besser: Reduktion des Einsatzes von Reserveantibiotika
- Besser: Drugmonitoring



Antibiotic Stewardship



Antibiotic Stewardship

Mit ABS ist ein programmatisches, nachhaltiges Bemühen einer medizinischen Institution um Verbesserung und Sicherstellung einer rationalen Antiinfektivaverordnungspraxis gemeint. Darunter werden Strategien bzw. Maßnahmen verstanden, die die Qualität der Antiinfektivabehandlung bezüglich Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer sichern, um das beste klinische Behandlungsergebnis unter Beachtung einer minimalen Toxizität für den Patienten zu erreichen. ABS-Programme, die mehrere ABS-Maßnahmen bündeln, haben einen günstigen Einfluss auf Resistenz-, Kosten- und Verbrauchsentwicklung.

Quelle: <http://www.antibiotic-stewardship.de/>

- Beobachtung der Resistenzentwicklungen
- Erfassung und Auswertung des Antibiotikaverbrauches
- Beratung der behandelnden Ärzte vor Ort
- Institutionalisierung!



Ambulanter Bereich

- Antibiotikaverordnungsdichte im ambulanten Bereich in den letzten 10 Jahren vergleichsweise konstant
- 2010 am häufigsten verordnete Antibiotika: Amoxicillin, gefolgt von Doxycyclin und Cerfuroximaxetil
- Betalactamantibiotika stehen seit über 10 Jahren an führender Position
- starker Anstieg bei Oralcephalosporinen, mit vermutlich relevanten Auswirkungen auf die Antibiotikaresistenz



Ambulanter Bereich

- drei mögliche Behandlungsstrategien eines Antibiotikaeinsatzes
 - keine (bei der ersten Konsultation)
 - abwartende (48 Stunden nach der ersten Konsultation)
 - sofortige Verordnung (bei der ersten Konsultation)
- Strategien mit Patient besprechen und über die damit verbundene therapeutische Vorgehensweise aufklären
- Förderung der Compliance durch:
 - Aufklärung über das Krankheitsbild mit natürlichem Verlauf und durchschnittlicher Dauer
 - Antibiotikaverordnung immer mit Angabe über Dosis, Dosierungsintervall und Einnahmedauer



- Art der Verabreichung: i.v., oral, lokal
- Therapiedauer: Einmalgabe, normalerweise 5-10 Tage bei adäquatem Ansprechen, aber auch mehrere Wochen bis Monate, ggf. über Jahre erforderlich
- unter laufender Therapie kontrollieren:
 - Infektparameter, Retentionswerte, ggf. Leberwerte (Gyrasehemmer, Clavulansäure, Clindamycin, Rifampicin)



Klinischer Bereich

- Antibiotikaverbrauchsdichte in den Krankenhäusern der Akutversorgung in den letzten Jahren - mindestens entsprechend der Verweildauerverkürzung - angestiegen
- deutlicher Anstieg bei Breitspektrum-Cephalosporinen, Carbapenemen und Flourchinolonen



mögliches Qualitätsproblem mit Auswirkungen auf die Antibiotikaresistenz



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Haben Sie Fragen???

