

Rationale ambulante Antibiotikatherapie

STAND: 06-2023

AUTOR:
PD DR. MED. FLORIAN HITZENBICHLER

Durch unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika in den verschiedenen Bereichen der ambulanten und stationären, aber auch in der Veterinärmedizin kam es über die letzten Jahrzehnte zu einem Anstieg der Resistenzen gegen Antibiotika, die durch die medizinische Neuentwicklung von neuen Substanzen nicht mehr aufgefangen werden kann.

Dabei wird u. a. in der ambulanten Therapie (insb. bei Atemwegsinfektionen, die ja in der Regel durch Viren ausgelöst werden und somit gar nicht mit Antibiotika sinnvoll behandelt werden können) ein deutliches Einsparpotential gesehen (je nach Studie bis 30 %)¹.

Bei der Antibiotikatherapie sind viele Aspekte zu beachten: zunächst die Indikation, dann die Auswahl der „richtigen“ Substanz, wie auch die richtige Dosis und – oft vernachlässigt – die Therapiedauer. All diese Aspekte soll der folgende Artikel abbilden.

Substanzen

Welche Substanzen eignen sich für die orale Therapie im ambulanten Setting? Hier stellt sich zunächst die Frage nach der oralen Bioverfügbarkeit, also wie viel von der oral applizierten Substanz resorbiert wird. Diese ist zum Teil sehr unterschiedlich, Antibiotika, die intravenös hervorragend funktionieren, stehen in der oralen Therapie oft nicht zur Verfügung oder werden sehr schlecht resorbiert. Das klassische Beispiel ist hier Cefuroxim – intravenös gegeben ist es bei richtiger Indikation gut wirksam, die orale Gabe ist (eigentlich fast generell) nicht zu empfehlen².



Penicilline

Wann immer möglich sollten schmal wirksame Penicilline eingesetzt werden. Gerade bei Atemwegsinfektionen oder Haut-/Weichteilinfektionen sind diese weiterhin gut wirksam, da die Resistenzen bei Streptokokken und Pneumokokken in Deutschland sehr gering sind.

Hervorzuheben ist hier das Amoxicillin, welches gut resorbiert wird und v. a. bei Streptokokken und Pneumokokken gut wirksam ist, also bei Atemwegsinfektionen oder Erysipel eingesetzt werden kann. Die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure erweitert das Spektrum sowohl im Grampositiven (Staphylokokken), als auch im Gramnegativen Bereich (Klebsiella). Zudem wird auch die Wirksamkeit auf Anaerobier (Infektionen im HNO Gebiet) erweitert (die Wirkung gegen Streptokokken oder Pneumokokken wird jedoch durch die Clavulansäure nicht verbessert)³.

Cephalosporine

Insbesondere in Deutschland werden im ambulanten Setting deutlich mehr orale Cephalosporine eingesetzt als in vergleichbaren Ländern. Dies ist insofern überraschend, als dass diese in keiner Leitlinie zur ambulanten Therapie als erste Wahl ausgewiesen sind¹. Orale Cephalosporine sollten so wenig wie möglich eingesetzt werden. Insbesondere bei Infektionen der Atemwege gibt es praktisch immer bessere Alternativen (s. u.). Einzig bei den Harnwegsinfektionen (unkomplizierte Pyelonephritis) werden Drittgenerationscephalosporine wieder wichtiger (z. B. Cefpodoxim, eher gute Wirksamkeit auf Gramnegative Erreger), wahrscheinlich weil der Einsatz von Flurochinolonen hier aufgrund möglicher Nebenwirkungen oder aufgrund der Resistenzlage zunehmend zurückgeht. Eine gute orale Bioverfügbarkeit haben auch Cefaclor oder Cefalexin (Cephalosporine der ersten Generation, gute Wirksamkeit gegen Grampositive Erreger), sie sind somit eine Alternative (nicht erste Wahl) bei Haut-/Weichteilinfektionen (z. B. wenn eine Abdeckung von *S. aureus* erforderlich ist).

Problem beim Einsatz von oralen Cephalosporinen ist die Selektion von ESBL Resistenzen; zudem bergen sie das Risiko für die Entwicklung einer *C. diff.* Toxin assoziierten Colitis^{2,3}.

Makrolide

Makrolide sind die Alternative für Penicillin bei Streptokokkeninfektionen oder auch bei Infektionen mit sog. atypischen Erregern (Legionellen, Chlamydien, auch sexuell übertragbare Infektionen); die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 50 % und 80 %, insb. bei Clarithromycin sind Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten über das CYP3A4 System beschrieben und zu bedenken: CAVE vor allem bei NOAKs und Statinen! Diese Interaktion betrifft Azithromycin weniger⁴. Erythromycin sollte eigentlich aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden³.

Fluorchinolone

Die sog. Gyrasehemmer besitzen das breiteste Spektrum an Wirksamkeit unter den oralen Optionen, sowohl

im Grampositiven als auch im Gramnegativen Bereich, allerdings gibt es feine Unterschiede: Cirpofloxacin ist vor allem im Gramnegativen Bereich wirksam, deckt aber auch *Pseudomonas aeruginosa* mit ab. Gleiches gilt für Levofloxacin, welches aber im Grampositiven Bereich effektiver ist (Streptokokken, Staphylokokken). Beide Substanzen werden auch bei systemischen Harnwegsinfektionen (nicht bei der Zystitis) noch immer empfohlen. Moxifloxacin hingegen besitzt keine Wirksamkeit gegen *Pseudomonas*, wirkt aber gut gegen Staphylokokken und Streptokokken sowie gegen Anaerobier im HNO Gebiet, ist also eine Option bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Die orale Bioverfügbarkeit ist exzellent.

Dem gegenüber stehen wichtige Nachteile, die einen breiten Einsatz verbieten und Chinolone in die zweite (oder sogar dritte) Reihe der oralen Verordnung rutschen lassen: mehrere zum Teil schwere Nebenwirkungen sind beschrieben und haben auch zu mehreren Rote-Hand-Briefen geführt: u. a. QT Zeit Verlängerung, Tendinitis (v. a. der Achillessehne), psychiatrische Nebenwirkungen, Aortenruptur. Auch wenn all diese Komplikationen selten sind, sollte der Einsatz dieser Substanzklasse immer wohl überlegt sein – Alternativen sollten stets bevorzugt werden^{3,5,6}.

Andere (Clindamycin, Doxycyclin, Cotrimoxazol, Linezolid)

Doxycyclin ist nicht nur gegen Borrelien und andere atypische Erreger (wie Chlamydien) wirksam, sondern nach der aktuellen Leitlinie auch eine Alternative bei der ambulant erworbenen Pneumonie (Streptokokken und Staphylokokken) bei Penicillinallergie; Clindamycin ist wirksam gegen die Anaerobier des Mundraums und besitzt auch eine gute Streptokokken- und Staphylokokkenwirksamkeit – ist somit eine Alternative bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie bei Infektionen des Mundraums. Linezolid besitzt ein sehr breites Spektrum beim Grampositiven Erregern (Enterokokken, Staphylokokken, Streptokokken), wird aber in der ambulanten Medizin eher bei komplexen Infektionen mit z. B. VRE oder MRSA eingesetzt werden (limitierend ist hier die Knochenmarkstoxizität bei längerem Einsatz). Cotrimoxazol hat neben

einer breiten Wirksamkeit bei Streptokokken und Staphylokokken auch eine gute Effektivität gegen Grampositive Erreger (E. coli, Klebsiellen, Enterobacter, Citrobacter)³.

Infektionen

Im Folgenden soll auf die häufigsten Indikationen für eine antibiotische Therapie im ambulanten Setting eingegangen werden.

Atemwegsinfektionen

Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Gründen für einen ambulanten Arztkontakt; die Unterscheidung zwischen Pneumonie und viraler Infektion ist tatsächlich in der Praxis sehr schwierig; es ist kein guter Algorithmus etabliert, der eine klinische Diagnose einer Pneumonie erlaubt, deshalb wird in der aktuellen deutschen Leitlinie eine Röntgen Thorax Untersuchung zur Diagnose gefordert. Aber auch hier gilt, dass diese keinesfalls sicher eine beginnende Pneumonie ausschließt. Auch Biomarker (CRP) helfen nur bedingt weiter, die Entscheidung einer Antibiotikatherapie sollte zudem nicht ausschließlich von einer point-of-care Diagnostik abhängig gemacht werden (kann aber natürlich hilfreich sein).

Tabelle 1: CRB-65 Score: Anhand rein klinischer Parameter gelingt die Einschätzung des individuellen Risikos eines Patienten bei einer ambulant erworbenen Pneumonie; für jedes positive Kriterium wird ein Punkt vergeben; liegt ≥ 1 Punkt vor, sollte eine Krankenhauseinweisung erwogen werden; zu berücksichtigen ist neben den genannten Faktoren, ob eine Sauerstoffsättigung $> 92\%$ vorliegt oder eine chronische Bettlägerigkeit, sowie sonstige instabile Komorbiditäten wie z. B. dekomp. Herzinsuffizienz. Die klinische Einschätzung des Arztes bleibt jedoch oberste Richtschnur.

Parameter	Kriterien
Bewusstseinszustand (Confusion)	Einschränkung des Bewusstseins
Atemfrequenz (Respiratory rate)	$\geq 30/\text{min}$
Blutdruck (Blood pressure)	diastolischer Blutdruck $\leq 60 \text{ mmHg}$ oder systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$
Alter	≥ 65 Jahre

Ist die Diagnose jedoch gestellt, hilft der CRB-65 Score, das Risiko des Patienten einzugrenzen (s. Tabelle 1). Neben dem CRB-65 spielt auch die Sauerstoffsättigung sowie der funktionelle Status (Bettlägerigkeit $> 50\%$ des Tages) eine erhebliche Rolle.

Bei einem CRB-65 Score von 0, keiner relevanten funktionellen Einschränkung, einer Sättigung von $> 92\%$ und einem Fehlen einer instabilen Co-Morbidität (z. B. schwere COPD, dekomp. Herzinsuffizienz) ist die ambulante Therapie der Pneumonie möglich, eine Verlaufskontrolle nach 48-72h sollte jedoch sichergestellt sein. Essenziell ist auch die individuelle Einschätzung durch den behandelnden Arzt.

Wichtig bei der kalkulierten Therapie ist immer das zu erwartende Erregerspektrum und das richtet sich bei der ambulant erworbenen Pneumonie nach den vorliegenden Risikofaktoren. Grundsätzlich gehören Pneumokokken zu den häufigsten Erregern der Pneumonie, die Penicillinresistenzen in Deutschland sind sehr gering; so spielen bei Herzinsuffizienz auch Gramnegative Erreger (E. coli, K. pneumoniae) eine Rolle, bei ZNS Störungen auch Erreger der Mundflora (MSSA, Anaerobier). Insb. bei kürzlich zurückliegenden Reisen sollte auch an eine Legionellose gedacht werden. Abhängig von der Jahreszeit spielt auch die Diagnostik auf Influenza eine Rolle (Winter), an SARS-CoV-2 muss natürlich auch immer gedacht werden.⁷

Tabelle 2 gibt Auskunft über therapeutische Optionen bei der ambulant erworbenen Pneumonie.

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen überhaupt. Die Indikation zur Antibiotikatherapie ergibt sich aus der korrekt gestellten Diagnose. Diese sollte sich an der Klinik des Patienten orientieren (Dysurie, Pollakisurie, Harndrang), der Urin-teststreifen unterstützt die Diagnose nur. Insbesondere die asymptomatische Bakteriurie sollte nicht behandelt werden (keine Diagnostik/Therapie bei fehlenden Symptomen einer Harnwegsinfektion)!

Tabelle 2: Antibiotikatherapie bei ambulant erworbener Pneumonie, Harnwegsinfektionen und Haut-/Weichteilinfektionen; Fokus auf orale Antibiotika ^{7, 11, 12}

Ambulant erworbene Pneumonie	Substanz der ersten Wahl	Alternative bei Allergie
Ohne Komorbidität	Amoxicillin 3x1000 mg, 5d	Doxycyclin 2x100 mg, Clarithromycin 2x500 mg (Moxifloxacin 1x400 mg)
Mit stabiler (!) Komorbidität (Herzinsuffizienz, ZNS Erkrankung, PEG, Bettlägerigkeit, schwere COPD)	Amoxicillin/Clavulansäure 3x875/125 mg, 5d	Moxifloxacin 1x400 mg Levofloxacin 2x500 mg
<i>Stationäre Therapie erwägen bei</i>		
<i>CRB-65 ≥ 1; bei instabiler Komorbidität, reduzierter Sauerstoffsättigung (< 92%) oder nach ärztlicher Auffassung</i>		
Harnwegsinfektionen		
Unkomplizierte Zystitis	Fosfomycin 1x3 g, 1d Pivmecillinam 2-3x400 mg, 3d Nitroxolin 3x250 mg, 5d Nitrofurantoin 2x100 mg retard, 5d	Diese vier Substanzen werden in der aktuellen Leitlinie noch gleichrangig gesehen
Unkomplizierte Pyelonephritis	Ciprofloxacin 2x500 mg, 7d Levofloxacin 1x750 mg, 5d	Cefpodoxim 2x200 mg, 7-10d
<i>Stationäre Aufnahme erwägen bei</i>		
<i>Übelkeit/Erbrechen (fehlende orale Resorption), Immunsuppression, Harnstau</i>		
Haut- und Weichteilinfektionen		
Abszesse	i.d.R. keine Antibiotikagabe bei kleinen Abszessen, Ausnahme s.o.	Cotrimoxazol 800/160 1-0-1
Erysipel	Penicillin V 3x1.5 MioIE, 7d	Clindamycin 3x600 mg
Phlegmone	Clindamycin 3x600 mg, 7d	Cotrimoxazol 2x800/160 mg
<i>Stationäre Aufnahme erwägen bei</i>		
<i>Gesicht/Hand/Genitoanalbereich betroffen, Immunsuppression, ausgedehnte Infektion, Sepsis</i>		

Zu unterscheiden sind komplizierte von unkomplizierten Infektionen: die unkomplizierte Infektion besteht nach Leitlinie bei der Patientin ohne relevante funktionelle oder anatomische Anomalien im Harntrakt, ohne relevante Nierenfunktionsstörungen, und ohne rel. Begleiterkrankungen, die eine Harnwegsinfektion oder gravierende Komplikationen begünstigen können (Daumenregel: die ansonsten gesunde, nicht schwangere Frau ohne relevante Vorerkrankungen).

Zu unterscheiden ist zudem die lokale Infektion/Zystitis (kein Fieber, keine systemischen Zeichen der Infektion, kein Flanken- oder Klopfschmerz) von der systemischen (Pyelonephritis, Urosepsis).

Bei der unkomplizierten Zystitis kommen folgende Substanzen in Betracht, die Therapie erfolgt kalkuliert und ohne mikrobiologische Diagnostik:

- * **Pivmecillinam:** In Deutschland noch nicht sehr lange zugelassen, jedoch breite Erfahrungen aus den skandinavischen Ländern; Penicillinderivat (CAVE bei Allergie); gute Verträglichkeit und Wirksamkeit; auch in der Schwangerschaft möglich.
- * **Fosfomycin:** Einmalgabe, jedoch in Studien schlechter als vergleichbare Präparate⁸; in Schwangerschaft möglich.
- * **Nitroxolin:** wenig Erfahrungen mit dieser Substanz, aber breite Wirksamkeit in Laborstudien⁹; Alternative zu den oben genannten.
- * **Nitrofurantoin:** längste Therapiedauer, Einschränkung des Einsatzes bei Nieren- und Lebererkrankungen, jedoch in Metaanalyse wenig Nebenwirkungen beschrieben¹⁰
- * **Nicht** eingesetzt werden sollten Fluorchinolone (bei der Zystitis).

Bei der unkomplizierten Pyelonephritis wird weiterhin Ciprofloxacin/Levofloxacin empfohlen, alternativ kann Cefpodoxim eingesetzt werden; eine mikrobiologische Austestung des Urins ist hier dringend erforderlich, um bei einem Misserfolg der kalkulierten Therapie rasch umstellen zu können. Zudem sollte in diesem Setting auch immer ein Harnstau mittels Sonographie ausgeschlossen werden¹¹.

Eine Überarbeitung der Leitlinie steht an, hier könnten sich die Empfehlungen bald ändern. Eine Zusammenfassung der Therapieoptionen gibt Tabelle 2.

Haut-/Weichteilinfektionen

Bei kutanen Abszessen wird in der Regel nur eine chirurgische Therapie empfohlen, eine Antibiotikagabe ist nur erforderlich, wenn gleichzeitig systemische Symptome oder eine Immunsuppression vorliegen, wenn es sich um sehr ausgedehnte Abszesse handelt oder eine weitflächige, diffuse Ausbreitung auffällig ist oder wenn der Abszess sich im Bereich des Gesichts, der Hände oder des Genitoanalbereichs manifestiert.

Das klassische Erysipel wird durch Streptokokken verursacht und betrifft Dermis sowie Lymphbahnen; bei einer unkomplizierten Infektion (der ansonsten gesunde Erwachsene, Lokalisation nicht an Hand oder Gesicht) kann eine orale Therapie mit z. B. Penicillin V ausreichen. Alternativen bei Allergie sind Clindamycin oder Makrolide.

Bei der Phlegmone, einer eitrigen Infektion, die Dermis und Subcutis betrifft, spielen neben Streptokokken v. a. auch Staphylokokken als ursächliche Erreger eine große Rolle, deshalb sollte die antibiotische Therapie an diese Erreger angepasst werden: orale Optionen sind Cefalexin, Clindamycin, Amoxicillin/Clavulansäure. Da eine Phlegmone eine rasche klinische Verschlechterung zeigen kann, ist hier oft auch initial eine parenterale Therapie erforderlich¹².

Penicillinallergie

Eine Penicillinallergie wird bei bis zu 10 % der stationär behandelten Patienten angegeben oder findet sich in deren Diagnoseliste – tatsächlich liegt eine echte Allergie nur in etwa 10–15 % der Fälle vor. Bei vielen Infektionen sind Penicilline jedoch Mittel der Wahl – bei vermeintlicher Allergie werden diese nicht eingesetzt, mit Nachteilen für die betroffenen Patienten.

Eine genaue Anamnese ist erforderlich, wenn eine Penicillinallergie angegeben wird (lagen zum Beispiel sehr unspezifische und untypische Symptome wie Übelkeit, Diarrhöen oder Kopfschmerzen vor, ist nicht von einer Allergie auszugehen). Im ambulanten Setting kann (unter Aufsicht!) eine orale Reexposition versucht werden, wenn anamnestische Anhaltspunkte gegen eine Allergie sprechen (nicht bei Anaphylaxie in der Vorgeschichte), dies wird jedoch nicht immer ohne weiteres umzusetzen sein. Deshalb sollte, wenn man über eine unsichere Penicillinallergie in der Diagnoseliste stolpert, auch eine allergologische Testung/Überweisung erwogen werden¹³.

Tabelle 3: Therapiedauer bei verschiedenen Infektionen nach aktuellen Studien: eine kürzere Therapiedauer reicht oftmals aus, muss sich aber natürlich auch an klinischen Parametern orientieren^{2,14}.

Art der Infektion	Empfohlene Therapiedauer
Sinusitis	5 Tage
Exazerbierte COPD	5 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	5-7 Tage
Haut-/Weichteilinfektionen	6-7 Tage
Pyelonephritis	5-7 Tage
Intraabdominelle Infektionen (nach chirurgischer Sanierung)	4-7 Tage



Subkutane Infusionstherapie

Mehr Flexibilität dank Immunglobulin-Therapie im eigenen Zuhause?



Wir begleiten Sie von der Einstellung bis zur Alltagsanwendung persönlich.



Wir sprechen mit Krankenkassen zu allen notwendigen Kostenübernahmen.



Tag und Nacht haben wir ein offenes Ohr bei Notfällen dank unserer 24h-Pumpenhotline.



Über ein Online-Bestelltool Verbrauchsmaterialien jederzeit direkt nach Hause bestellen.

Jetzt Erstberatung vereinbaren

T +49 571 974 34-0 · E info@omtmed.com

OMT GmbH & Co. KG optimal medical therapies | www.omtmed.com

Therapiedauer

Insb. durch die Verkürzung der Therapiedauer können viele Antibiotika eingespart werden, was nicht der der Entwicklung von Resistenzen entgegenwirkt, sondern auch den Einfluss auf das Mikrobiom des Patienten reduziert.

Übrigens müssen keine Mindesttherapiedauern eingehalten werden – wenn ein Antibiotikum nicht mehr indiziert ist, sollte es abgesetzt werden, unabhängig davon, wie lange es zuvor gegeben wurde. Tabelle 2 und 3 fassen die wichtigsten Aspekte zusammen.

Zusammenfassung

Antibiotika sind in der modernen Medizin unersetzbar – durch Fehleinsätze kommt es jedoch zunehmend zu Resistenzen, welche die Therapie erschweren können. Man sollte sich immer die Frage stellen: Ist ein Antibiotikum wirklich nötig? Und wenn ja, welches möglichst schmal wirksame Antibiotikum setze ich in welcher Dosis und wie lange ein?

Literatur

1. Kern, W.V., Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. 61(5): p. 580-588.
2. Braun, J. and K. Dalhoff, Antibiotikatherapie (1): Rationale für die Praxis. Dtsch Arztebl International, 2019. 116(29-30): p. -8-.
3. John Bennett, R.D., Martin Blaser, Mandell, Douglas an Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8th edition. 2015.
4. Petri, H., CYP450-Wechselwirkungen: Das Interaktionspotenzial der Makrolide. Dtsch Arztebl International, 2015. 112(23): p. -27-.
5. Meyer, R., Fluorchinolone: Indikationen sollen deutlich eingeschränkt werden. Dtsch Arztebl International, 2018. 115(42): p. 1869-72.
6. Höffler, D. and R. Stahlmann, Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. Dtsch Arztebl International, 2000. 97(45): p. 3022-.
7. S3-Leitlinie, Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. AWMF Registernummer 020 - 020, 2021.
8. Huttner, A., et al., Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomicin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2018. 319(17): p. 1781-1789.
9. Dobrindt, U., et al., Compared with Cotrimoxazole Nitroxoline Seems to Be a Better Option for the Treatment and Prophylaxis of Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Uropathogens: An In Vitro Study. Antibiotics (Basel), 2021. 10(6).
10. Muller, A.E., et al., Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. Clin Microbiol Infect, 2017. 23(6): p. 355-362.
11. Leitlinie, S., Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. AWMF Registernummer 043 - 044, 2017.
12. Leitlinie, S.k., Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018. AWMF-Registernummer 082-006, 2018.
13. Hornuß, D. and S. Rieg, [Antibiotic allergies: targeted approach in suspected β -lactam allergy]. Inn Med (Heidelberg), 2023. 64(4): p. 351-361.
14. Spellberg, B. and L.B. Rice, Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better. Ann Intern Med, 2019. 171(3): p. 210-211.



PD Dr. med. Florian Hitztenbichler

Internist, Infektiologe

Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie
Universitätsklinikum Regensburg

