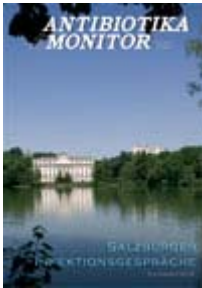

Inhalt

26. Jahrgang
Heft 1/2/2010



Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und
Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Vorwort

Salzburger Infektionsgespräche

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und
Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien

Influenza - Schluss mit der Hysterie!

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und
Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien
Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten

Pneumonie - Therapiedauer sinkt!

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl
4. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

Pneumonie des Intensivpatienten: Frühzeitig therapieren, hoch dosieren

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Sautner
Chirurgische Abteilung des Krankenhauses St. Elisabeth, Wien

Peritonitis - Pathophysiologie, Keimspektrum und Therapie

Ass.-Prof. Dr. Michael Schintler
Klin. Abt. für Plastische Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Behandlungskonzepte der Osteomyelitis

Univ.-Prof. Dr. Thomas Hölzenbein
Univ.-Klinik für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie, LKH Salzburg

Der diabetische Fuß: Fußamputationen reduzieren!

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Brenneis
Neurologische Abteilung, Landeskrankenhaus St. Pölten

Infektionen des Zentralen Nervensystems

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch
4. Med. Abteilung mit Infektions- u. Tropenmedizin am SMZ-Süd,
Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien

Die Antibiotika-Resistenzkrise

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Peter Dittrich
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Karl-Franzens-Universität Graz

Richtig dosiert ist halb gewonnen

[zurück zur Übersicht](#)

Vorwort

Die Salzburger Antibiotikagespräche 2009 im Schloss Leopoldskron hatten die Aufgabe rezente Kenntnisse über die Therapie von Infektionen zu vermitteln. Themen waren die Grippe, die ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonie. Als chirurgische Themen wurden die Peritonitis, die Osteomyelitis und der diabetische Fuß abgehandelt. Vorträge über virale Infektionen des Gehirns, über Pharmakokinetik und die Resistenzsituation bei bakteriellen Erregern rundeten die Tagung ab.

Ich bedanke mich für das rege Interesse unserer Zuhörer – vielen Dank auch an unsere Sponsoren! Das waren Sandoz, Pfizer, Wyeth, Bayer HealthCare, Janssen-Cilag – nur durch deren Unterstützung war die Veranstaltung erst möglich.

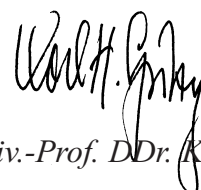


*Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,
Medizinische Universität Wien*

In eigener Sache

Herr Albert Schifer, der bisherige Redakteur des Antibiotika Monitor vom Anfang seines Erscheinens an, verlässt Sandoz und damit bedauerlicher Weise auch die Redaktion des AM. Mit großem Einsatz betreute er die Zeitschrift, die ihm sehr zu Dank verpflichtet ist. Wir wünschen ihm für seinen weiteren Lebensweg viel Freude und Erfolg.

An seiner Stelle übernimmt nun Herr Dr. med. Wolfgang Andiel von Sandoz mit Herrn Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos die Redaktion. Wir begrüßen ihn herzlich und sehen einer guten Zusammenarbeit entgegen.



em. Univ.-Prof. DDr. Karl H. Spitz

Influenza

Schluss mit der Hysterie!

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, MedUni Wien

Zusammenfassung des Vortrages von Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin an der Univ.-Klinik für Innere Medizin I der MedUni Wien, mit dem Titel „Influenza“ sowie der anschließenden Diskussion.

Einleitung

Die Influenza ist keine Erkrankung, die automatisch zum Tod führt, auch wenn Vogelgrippe oder aktuell die „Neue Grippe“ aufgrund gewisser medialer Berichterstattungen immer wieder Angst in der Bevölkerung auslösen.

Tatsache ist: Gegen bestimmte Influenza-Viren ist eine Impfung möglich. Doch auch ohne Impfung ist eine Influenza-Infektion bei ansonsten gesunden Personen kein Todesurteil. Zu diskutieren ist daher, wer geimpft werden soll, welche Rolle antivirale Medikamente spielen und welche Präventionsmaßnahmen sinnvoll sind.

Blick in die Geschichte

Das Thema Influenza begleitet die Menschheit bereits seit Jahrzehnten. Zu der ersten großen Welle kam es im Jahre 1918, als viele Menschen an der so genannten spanischen Grippe erkrankten und starben. Der Name täuscht, denn das damalige Influenza-Virus kam nicht aus Spanien, sondern

aus den USA. US-Präsident Thomas Woodrow Wilson wird für die massive Verbreitung der Grippe in Europa mitverantwortlich gemacht, denn aufgrund seines ausgeprägten Sparkurses waren die Feldlazarette im 1. Weltkrieg in einem katastrophalen Zustand und bildeten so die Basis für eine rasche Verbreitung.

Über die erste große Grippewelle, die über zehn Monate andauerte, wurden Untersuchungen durchgeführt und festgestellt, dass vor allem jene Betroffenen an der Grippe starben, die vorher im Zuge einer Masernepidemie schon erkrankt waren.

Influenza heute

Die Zahl der Toten durch Influenza ist gesunken. Einer der Gründe dafür ist, dass die Situation bei Patienten, die durch das Grippevirus ein geschädigtes respiratorisches Epithel haben und dadurch anfällig für die bakterielle Superinfektion sind, weitgehend beherrscht wird. Die spanische Grippe war deswegen so detremental, weil keine Antibiotika vorhanden waren, und nicht etwa weil das Grippe-Virus selbst so pathogen war. In Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei Menschen, die bei der Grippewelle 1918 starben, Zeichen der Reparatur im Respirationstrakt vorhanden waren, das heißt, die virale Infektion wurde gerade überwunden. Dennoch starben viele: Die Alveolen waren

allerdings nicht mit Viren, sondern mit Bakterien und Leukozyten verstopft und damit war die Ursache für den Tod eine klassische alveoläre Pneumonie im Gefolge der viralen Superinfektion. Dies ist eine mögliche Erklärung für die heutzutage viel geringere Letalität. Fazit: Panikmache ist nicht angebracht, denn durch Antibiotika kann die Sterblichkeit aufgrund von Folgeerkrankungen der Influenza deutlich eingedämmt werden.

Tatsache ist aber auch, dass eine Influenza nicht ausrottbar ist – dazu müssten alle Hühner und Schweine ausgerottet werden. Influenza-Viren zirkulieren nämlich in Schweinen und Vögeln, daher kommen die Viren aus jenen Teilen der Erde, wo die Tiere am engsten mit Menschen zusammenwohnen.

Impfung: Pro und Contra

Österreich ist mit einer Durchimpfungsrate von 10 bis 20% kein besonders impffreudiges Volk. In der Schweiz und den USA liegt die Impfrate mit über 50% deutlich höher. Ein wichtiger Grund für die Impfung ist vielen Österreichern nicht oder noch zu wenig bewusst: Es geht nicht nur um einen persönlichen Schutz, es geht auch um den Schutz der anderen! Daher sollten beispielsweise Angehörige der Gesundheitsberufe geimpft

sein, um niemanden anzustecken. Darüber hinaus ist die Impfung vor allem Kindern, älteren Menschen, Schwangeren sowie Risikogruppen wie Dauer-Kortisonpatienten, Dialysepatienten, Transplantierte Patienten, HIV-Infizierten und Magersüchtigen anzuraten.

Bei dem gefährlichen Influenza-Virus A gibt es zwei Determinanten, über die das Virus charakterisiert wird: Hämagglutinin und Neuraminidase. Ein Antigen shift – im Gegensatz zur Antigen drift wird hier ein ganzes Gensegment ausgetauscht – führt zum Auftreten neuer pathogener Varianten: Ein neuer Stamm entsteht. Daher muss die Influenza-Impfung jedes Jahr erfolgen, um gegen die jeweiligen Varianten geimpft zu sein.

Warnung vor „Grippepartys“

Auch die derzeit aktuelle, so genannte Schweinegrippe ist von den USA nach Mexiko gelangt und hat sich von dort aus – aufgrund des regen Flugverkehrs – auf der ganzen Welt verbreitet. Der Name der neuen Grippe ist irreführend, denn Schweinegrippe bezeichnet zunächst einmal die Influenza der Schweine, die mit AH1N1 – die korrekte Bezeichnung für die aktuelle „Neue Grippe“ – nichts zu tun hat.

Ob es sich bei AH1N1 um eine harmlose Form der Influenza handelt, kann zurzeit noch nicht festgestellt werden. Auch 1918 trat die hohe Sterblichkeitsrate erst in einer zweiten Grippe-welle nach einer Latenzphase auf. Es könnte durchaus sein, dass es auch bei

AH1N1 in einigen Wochen zu einem solchen Peak kommt; das heißt, eine seriöse Prognose über die Gefährlichkeit der aktuellen Influenza-Variante kann erst in etwa einem Jahr abgegeben werden. Zu warnen ist daher auch vor so genannten „Grippepartys“, zu denen ein Influenza-Patient eingeladen wird, um – absichtlich – andere Teilnehmer anzustecken. Die Idee dahinter: Die „Neue Grippe“ sei eine harmlosere Variante, wer daran erkrankt, entwickle eine Immunität und brauche dann längere Zeit nicht geimpft werden. Ein gefährliches Spiel mit dem Feuer, sind sich Experten einig!

Prävention & Therapie

Die Vogelgrippe – Influenza-Virus AH5N1 – ist eine rein animalische Grippeform, Menschen können zwar daran erkranken, sie aber nicht weitergeben, da ein Mensch nicht der richtige Wirt ist. Auch in Bezug auf die Vogelgrippe ist Panik nicht angebracht. Die einzige berechtigte Sorge ist, dass sich der Vogelgrippevirus mit einem anderen verbindet, zum Beispiel H5N1 kombiniert mit H1N1.

Bei der Prävention ist häufiges Händewaschen ein wichtiger Faktor, da die Viren über Speichel und Auswurf übertragen werden. Ein Milliliter Rachensekret enthält bis zu einer Million Viren. Das heißt, durch das Handvorhalten beim Niesen gelangt das Grippevirus auf die Hand, hält sich dort 24 Stunden und wird beim Händeschütteln übertragen. Händewaschen ist daher das wichtigste Mittel gegen die Grippeübertragung. Atem-

schutz kann helfen Ansteckung zu vermeiden; die richtige Anwendung will jedoch gelernt sein, daher ist hier Aufklärungsarbeit zu leisten. Antivirale Medikamente sind als Prävention nur für immunsupprimierte Personen sinnvoll und für Gesunde nicht notwendig.

Anschrift des Referenten:

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Klin. Abteilung für Infektionen und
Tropenmedizin
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
Email: wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at

Pneumonie Therapiedauer sinkt!

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, MedUni Wien
Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten

Die ambulant erworbene Pneumonie – community acquired pneumonia, kurz CAP – ist eine sehr häufige Erkrankung, deren Mortalität in Österreich seit 40 Jahren unverändert ist.

Seit dem Jahr 1950 liegt die Sterblichkeit zwischen 15 und 20 Prozent insgesamt, jedoch bei weniger als einem Prozent bei ambulanten Patienten und zwischen 2 und 30% bei stationären Patienten.

Hilfreich für eine rasche Diagnosestellung bei einer Pneumokokkenpneumonie ist das Harn-Antigen, da es bei bakteriämischer und nicht-bakteriämischer Pneumokokkenpneumonie positiv ist. Falsch positive Ergebnisse liegen vor bei:

- nasopharyngealer Kolonisation
- 20 – 40% gesunder Kinder
- 5 – 10% gesunder Erwachsener
- bis 48 Stunden nach Pneumokokkenimpfung, daher bis 5 Tage nach Vaccination kein Urin-Antigentest

Viele behandelnde Ärzte meinen, dass keine Diagnostik auf Pneumokokken-Antigen durchgeführt werden muss, denn Pneumokokken sind die Haupterreger der CAP, daher werden diese sowieso behandelt, so die Argumentation. Wobei hier die Frage auftritt, ob nicht aus forensischen Gründen nachzuweisen ist, dass der Patient Pneumokokken hatte. Anders sieht es bei den Legionellen aus. Wenn der

Abbildung 1: Legionellen-Antigen im Harn

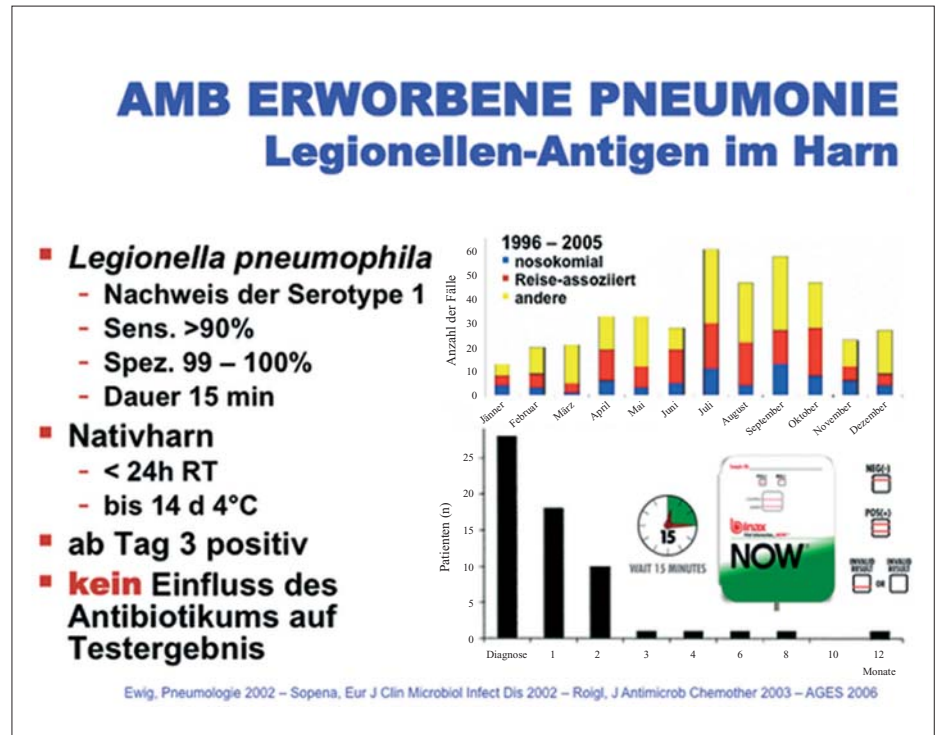


Abbildung 2: Pneumokokkenverteilung in Österreich

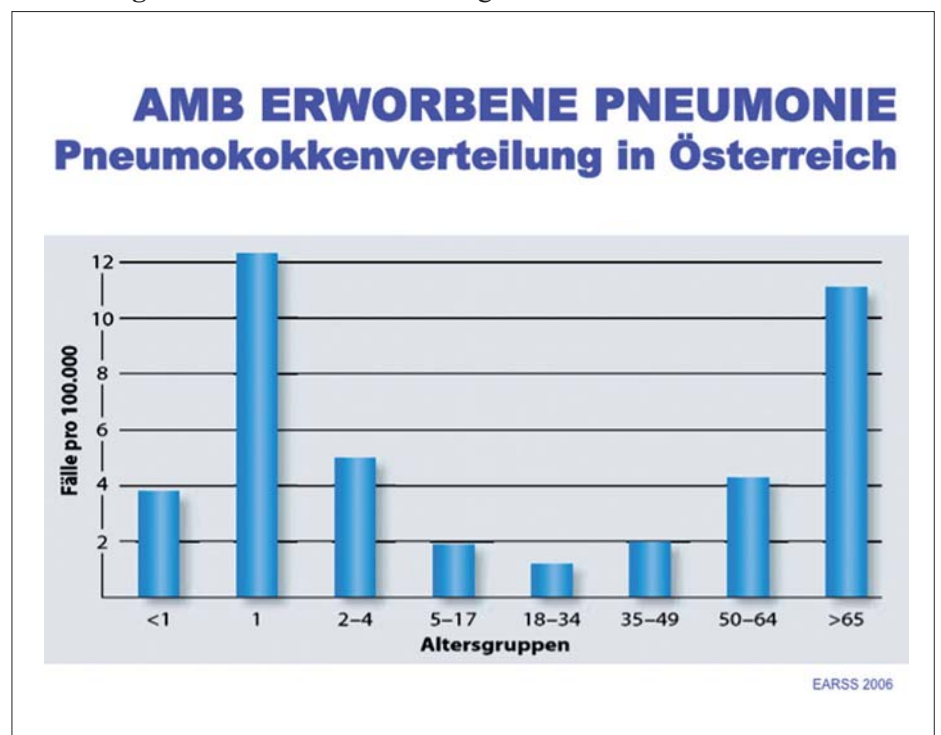


Abbildung 3: Risikostratifizierung CRB-65

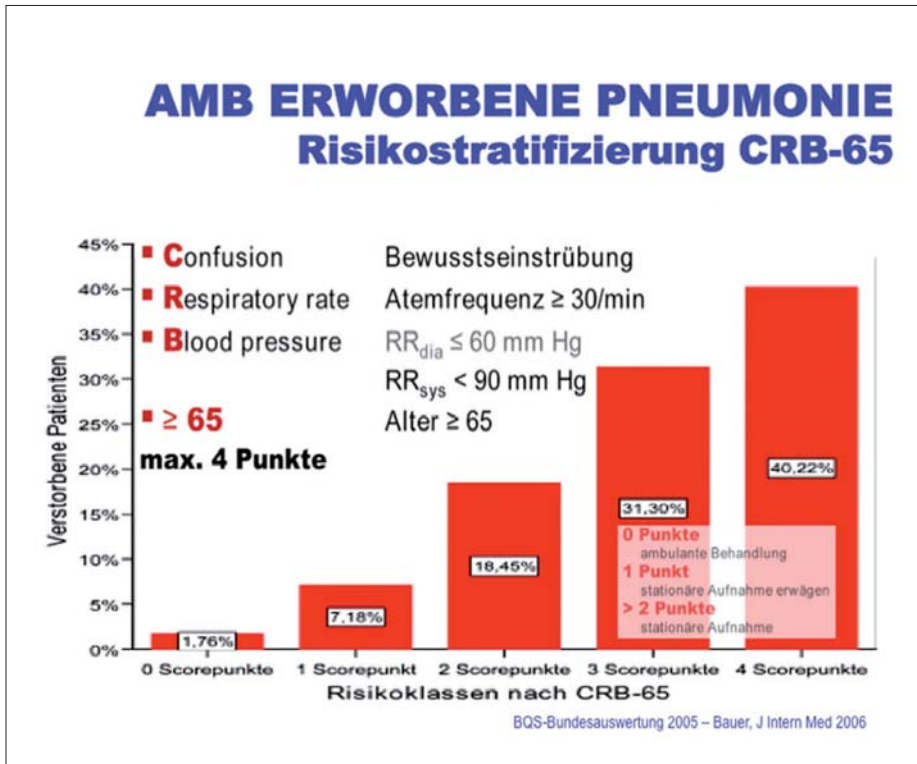
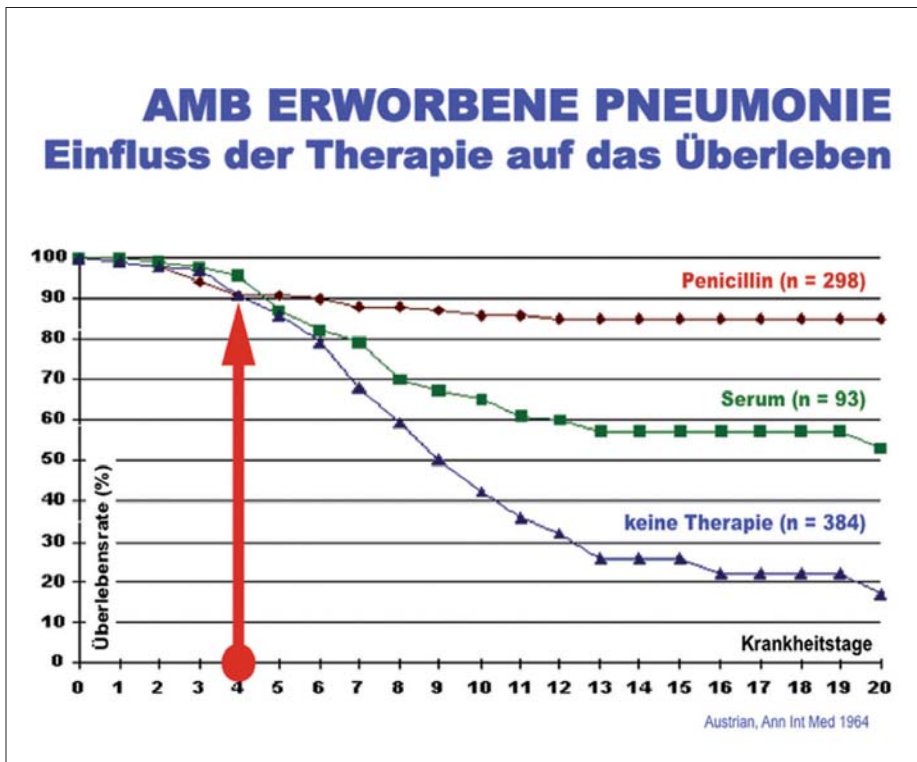


Abbildung 4: Einfluss der Therapie auf das Überleben



Verdacht auf eine Legionellen-Pneumonie besteht, wird das Harn-Antigen auf jeden Fall kontrolliert. Allerdings kann man nur die Serogruppe 1 nach-

weisen, d. h. 10% der Patienten mit Legionellen-Pneumonie können nicht erkannt werden, weil sie eine andere Serogruppe haben, die hier nicht

anschlägt. Der dritte diagnostische Schwerpunkt sind die Mykoplasmen. PCR (Polymerase Chain Reaction) sollte bevorzugt werden; KBR (Komplementbindungsreaktion) und Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) haben eine Sensitivität und Spezifität zwischen 55 und 100%, abhängig von der gewählten Methode, dem Testzeitpunkt und der getesteten Patientenpopulation. Bei PCR ist zu beachten, dass der Titer allein nicht behandelt werden darf, denn Patienten können einen hohen Titer aufweisen ohne entsprechend klinisches Korrelat! Wichtigen Aufschluss über den Schweregrad der Pneumonie liefert die Atemfrequenz, die eng mit der Mortalität korreliert. Hieraus lässt sich folgender Leitsatz ableiten: Je höher die Atemfrequenz, desto schwerer ist die Erkrankung.

Pro & Contra Procalcitonin

Nur wenige Workshop-Teilnehmer geben an, in der Diagnose einer CAP einen PCT-Test durchzuführen. Jene, die ihn bereits durchgeführt haben, berichten häufig, dass sie noch kein positives Procalcitonin detektiert haben. Die bekannten Daten aus der Schweiz und aus Deutschland (aus den USA gibt es dazu keinen Daten) zeigen zwar, dass mit PCT ein Risiko gut stratifiziert und die Antibiotika-Therapiedauer reduziert werden kann, die Erfahrungen der Teilnehmer hierzu sind jedoch eher negativ. Daraus folgend und auch aufgrund der hohen Kosten stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit von Procalcitonin. Diese Zweifel werden auch durch

eine neue Studie bestätigt, die besagt, dass C-reaktives Protein genauso gut einsetzbar ist wie Procalcitonin.

Schlaf stärkt Immunabwehr!

Derzeit beträgt die Therapiedauer bei der CAP etwa sieben bis zehn Tage. Allerdings gibt es die ersten Studien, primär aus dem pädiatrischen Bereich, die zeigen, dass so wie bei der chronischen Bronchitis auch bei der ambulant erworbenen Pneumonie die Therapiedauer zurückgeht. In Zukunft wird man wahrscheinlich mit drei bis fünf Tagen Therapie das Auslangen finden. Eine wichtige Botschaft für die Patienten ist, dass eine hohe Schlaffeffizienz die Erkrankungsrate reduziert. Im Gegenzug schwächt ein Schlafmanko die Immunabwehr. Auch mangelnde Schlafqualität bedeutet eine höhere Anzahl von Erkältungskrankheiten.

Die wichtigsten Fakten

- max. 60% definitive Klärung der Ätiologie selbst unter Studienbedingungen (im klinischen Alltag nicht zu erreichen)
- bei 12 – 15% positiver Virusnachweis
- klassisch klinische Symptome für Risikoabschätzung wenig hilfreich
- klinische Untersuchung unzureichend, C/P indiziert
- kürzere Therapiezeiten bei Niedrigrisikopatienten
- Wertigkeit von Procalcitonin ist zu hinterfragen

Anschrift des Referenten:

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I
Klin. Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
Email: florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

Pneumonie des Intensivpatienten: Frühzeitig therapieren, hoch dosieren

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl
4. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien



- **Kein international akzeptierter Goldstandard**
- **Diagnoseempfehlungen**
- **Maßnahmen zur Prophylaxe**
- **Therapieempfehlung: Hit hard and early!**
- **Bronchoalveoläre Lavage bei VAP**

Der beatmungsassoziierten Pneumonie oder ventilatorassoziierten Pneumonie, kurz VAP, kommt eine große Bedeutung zu, ist sie doch die häufigste Komplikation auf der Intensivstation.

Bis zu 27% aller Patienten, die beatmet werden, entwickeln eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Das Risiko steigt um 1 bis 3% pro Behandlungstag, der Häufigkeitsgipfel liegt am fünften Tage nach Intubation. VAP erhöht die Mortalität der zugrunde liegenden intensivmedizinischen Erkrankung um rund 30%.

Kein international akzeptierter Goldstandard

Für die Diagnose der beatmungsassoziierten Pneumonie gibt es keinen Goldstandard, am besten bewährt hat sich der Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), der jedoch im klinischen Alltag nicht immer zur Anwendung kommt. In der Praxis hat sich gezeigt, dass stattdessen bei der Visite folgende Aspekte geprüft werden: Wie ist das Trachealsekret, nimmt es zu, ist es purulent, wie schaut das Lungenröntgen aus, wie sind die Infektparameter und vor allem: kommt es zu einer respiratorischen Verschlechterung, liegt ein erhöhter Beatmungsaufwand vor? In weiter Folge wird auch die Mikrobiologie miteinbezogen.

Wenn bei der Visite festgestellt wird, dass vermehrt Trachealsekret vorhanden ist, dass neu aufgetretenes Infiltrat im Lungenröntgen sichtbar ist, dass der Patient fiebert, dass der Patient eine Leukozitose entwickelt und sich der Zustand respiratorisch verschlechtert, dann besteht klinisch der hochgradige Verdacht, dass der Patient eine beatmungsassoziierte Pneumonie entwickelt.

Diagnoseempfehlungen

Dennoch sind bei der Diagnostik der VAP sowohl die Klinik als auch das Lungenröntgen häufig unspezifisch. Daher ist es sinnvoll, Klinik und Lungenröntgen in Zusammenschau mit quantitativen bakteriellen Kulturen zu kombinieren und damit zu einer Diagnose der beatmungsassoziierten Pneumonie zu kommen.

Dabei ist es wichtig, die Grenzwerte zur Diagnose der VAP genau zu beachten.

- Bronchoalveoläre Lavage (BAL)
 $\geq 10^4$ cfu/ml
- Protected specimen brush (PSB)
 $\geq 10^3$ cfu/ml
- Tracheobronchial-Aspirat
 $\geq 10^6$ cfu/ml

Bisher konnte für keines dieser diagnostischen Verfahren ein signifikanter Vorteil bewiesen werden. Im Vergleich zur Klinik erhöhen jedoch bakteriologische Daten nicht die Zuverlässigkeit der VAP-Diagnostik. Bei Verdacht auf VAP können Zytologie und Gram-Färbung die initiale Therapieentscheidung erleichtern.

Maßnahmen zur Prophylaxe

Risikofaktoren für die Entstehung einer beatmungsassoziierten Pneumonie sind unter anderem die Dauer der Beatmung, COPD, ARDS, Sepsis, Trauma oder neurologische Grunderkrankungen.

Risikofaktoren für das Vorhandensein von multiresistenten Erregern sind:

- AB-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate
- Stationäre Behandlung = 5 Tage
- Hohe Frequenz an AB-resistenten Keimen an der Abteilung
- Immunsuppressive Erkrankung oder Therapie

Viele in der Literatur bestätigten Maßnahmen zur Vermeidung einer beatmungsassoziierten Pneumonie werden klinisch nicht durchgeführt, weil sie zu teuer oder im Klinikalltag nicht praktikabel sind. Folgende Maßnahmen wurden in der Workshop-Diskussion als sinnvoll und klinisch durchführbar eingestuft:

- Oberkörperhochlagerung um 30 Grad (wird regelmäßig durchgeführt)
- Geschlossene endotracheale Absaugsysteme (wird überwiegend durchgeführt)
- Aufrechterhaltung eines hohen Cuff-Druckes im oberen Normbereich mit regelmäßiger Überwachung über das Cuff-Manometer
- Tägliche Unterbrechung der Sedierung (so kann die Beatmungsdauer reduziert werden, die Spontanatmung und auch die Sekretmobilisierung werden verbessert)
- Chlorhexidin oral bzw. generell Mundpflege mit Antiseptica (Studien zeigen, dass Mundpflege mit Antiseptica die Kontamination verhindern kann)
- Orale SDD (wird in Österreich nicht angewandt, weil hier die Meinung vorherrscht, dass damit Resistenzen gezüchtet werden, daher wurde der Benefit dieser Methode von den Workshop-

Teilnehmern als nicht sehr hoch eingestuft)

- Postpylorische enterale Ernährung
- Silber-beschichteter Endotracheal-Tubus
- Nicht-invasive Beatmung
- Kontinuierliche subglottische Absaugung

Therapieempfehlung: Hit hard and early!

Von den Workshop-Teilnehmern wurden folgende Therapieempfehlungen im Falle einer VAP ausgesprochen:

- Gabe eines initialen Breitspektrum-Antibiotikums, entsprechend der Empfehlung, dann Deeskalation nach Antibiogramm, sobald eine positive Kultur vorliegt.
- Primär Monotherapie anwenden. Kombinationstherapie hat kaum einen Vorteil gegenüber Monotherapie, ist daher nur selten notwendig. Nur dann Kombinationstherapie einsetzen, wenn wirklich Multiresistenzen zu erwarten sind bzw. bei Legionellen.
- Die initiale Therapie sollte danach ausgerichtet werden, wie die lokalen Krankenhausresistenzen ausschauen, d. h. Kontakt mit der Mikrobiologie im Krankenhaus aufnehmen.
- Unbedingt Re-Evaluation spätestens am Tag 3, am besten am Tag 2 oder noch früher, wenn die ersten Ergebnisse vorliegen, um zu überprüfen, ob die antibiotische Therapie noch notwendig ist oder ob sie eventuell gar nicht notwendig war, weil es sich hier nicht um eine VAP gehandelt hat. Dann Antibiotikatherapie frühzeitig absetzen.
- Bei Risikopatienten (Patienten, die schon länger im Spital liegen, die mehrere antibiotische Therapien in letzter Zeit bekommen haben, immunsupprimierte Patienten) Multiresistenzen und Pseudomonas berücksichtigen!
- Dauer der Therapie: keine lange Therapie mehr mit 10 bis 14 Tagen, die Therapien werden immer kürzer: 5 bis 7 Tage bei Pneumonie.
- „Hit hard and early“: bei der Antibiotikatherapie nicht unterdosieren, sondern an bzw. sogar über der oberen Grenze therapieren. Frühzeitig mit der Therapie beginnen! Die Diagnostik darf keinesfalls eine frühzeitige Therapie verzögern. Bei einem septischen Schock kann eine Antibiotikatherapie, wenn sie um eine Stunde verzögert wird, die Mortalität um 7,6% ansteigen lassen und das geht stündlich so

weiter!

Bronchoalveoläre Lavage bei VAP

- Die mikrobiologische Sekretgewinnung sollte vor Beginn einer Antibiotikatherapie bzw. vor einer Antibiotika-Umstellung durchgeführt werden.
- Eine Antibiotika-Pause ist nicht erforderlich (ACHTUNG: Ein verspäteter Beginn einer adäquaten Therapie erhöht die Mortalität!!).
- BAL bzw. Aspirat können bis zum Transport an die Mikrobiologie im Kühlschrank gelagert werden.

Anschrift des Referenten:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl
4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie und Hepatologie
Krankenanstalt Rudolfstiftung
1030 Wien, Juchgasse 25
Email: christian.madl@wienkav.at

[zurück zum Inhalt](#)

Peritonitis

Pathophysiologie, Keimspektrum und Therapie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Sautner
Chirurgische Abteilung des Krankenhauses St. Elisabeth, Wien



- **Keimspektrum und Problemkeime**
 - **Therapieoptionen**
-

Intraabdominelle Infektionen sind in Abhängigkeit von Ursache, Lokalisation und Ausdehnung mit hoher Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Trotz moderner antibiotischer und intensivmedizinischer Möglichkeiten liegt die Sterblichkeit etwa bei schwerer postoperativer Peritonitis nach wie vor bei 40 bis 60 Prozent, betonte Univ.-Prof. Dr. Thomas Sautner von der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses St. Elisabeth in Wien.

Definitionsgemäß unterscheidet man die primäre und sekundäre Peritonitis. Die primäre Form (bei Leberzirrhose oder CAPD) ist gekennzeichnet durch spontanes Auftreten ohne intraabdominellen Herd. Verursacht wird sie durch hämatogene Translokation eines aus der Darmflora stammenden Keims oder durch einen per Katheter eindringenden Keim. Die sekundäre Peritonitis, die durch Kontamination nach Hohlorganperforation (60–80%), ischämischen Darmläsionen oder postoperativ (Anastomosenleak, Drainarroosion) entsteht, hat eine wesentlich schlechtere Prognose. Der komplizierte Verlauf einer primären oder sekundären Peritonitis wird als tertiäre Peritonitis (Spätstadium ohne Keimnachweis oder mit Nachweis opportunistischer Flora) bezeichnet.

Die Pathophysiologie der Peritonitis wurde von Weinstein WN und Bartlett JG tierexperimentell in den 1970er- Jahren geklärt (Weinstein WN Infect Immun 1974; 10:1250-1255, Bartlett JG Arch Surg 1978; 113:853-857). Im ersten Stadium, dem Peritonitisstadium (1. bis 5. Tag), findet sich in der Bauchhöhle diffuses Exsudat und die Mortalität liegt bei etwa 43%. In der Blutkultur herrscht *E. coli* vor, lokal finden sich *E. coli*, *B. fragilis* und Enterokokken. Im folgenden Abszessstadium (5. bis 7. Tag), kommt es zur Abszessbildung und die lokal vorherrschenden Keime sind Anaerobier. Die Blutkultur ist negativ und es treten kaum Todesfälle auf.

Keimspektrum und Problemkeime

Tabelle 1: Keimnachweis bei IAI (806 Untersuchungen)

Keimnachweis bei IAI	
<i>E. coli</i>	35%
<i>Pseudomonas</i>	11%
andere Enterobakterien	32%
Enterokokken	21%
Streptokokken	44%
andere Aerobier	9%
<i>Bacteroides fragilis</i>	54%
andere <i>Bacteroides</i>	32%
Clostridien	45%
Peptostreptokokken	23%
Fusobakterien	13%
andere Anaerobier	14%
Condon RE Infection 1999;27:63-66a	

Das Keimspektrum variiert je nach Form. Ist die primäre Peritonitis in der Regel eine monomikrobielle Infektion und wird durch Gram-negative Darmbakterien wie *E. coli*, oder *Klebsiella* ausgelöst (bei Katheterpatienten auch Gram-positive Keime wie *Staphylococcus aureus* assoziiert), liegt bei einer sekundären Peritonitis immer eine Mischinfektion Gram-positiver und Gram-negativer Keime vor. Bei der tertiären Peritonitis finden sich vor allem seltene, durch lange Antibiotikagabe selektionierte Keime, bei Immunsupprimierten auch Pilze im Abdomen.

Problemkeime sind einerseits Enterokokken und andererseits *Candida*. Die Rolle von Enterokokken bei intraabdominellen Infektionen wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. Diese könnten als Co-Pathogen zu *E. coli* fungieren, die in der polymikrobiellen Flora ein Indikator für Therapieversagen sind. Bei übermäßigem Vancomycin-Gebrauch werden bereits resistente Stämme beobachtet.

Bei *Candida* muss zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden, bei bestimmten Patientengruppen (v. a. immunkompromittierte Patienten) kann aber eine Kolonisation Basis einer Fungämie sein. Antazida führen auch zu höherer Magenbesiedlung. Daher lautet die Empfehlung, bei community acquired intraabdominellen Infektionen bei Anwesenheit von *Candida* im Abstrich eine Therapie zu unterlassen, jedoch bei Patienten auf Intensivstationen mit einem prinzipiell höheren Risiko schon zu therapieren, da der Therapieerfolg nach Entstehen einer Fungämie geringer ist als bei frühzeitiger Behandlung.

Tabelle 2: Keimübersicht bei primärer, sekundärer und tertiärer Peritonitis

	Primäre Peritonitis	Sekundäre Peritonitis	Tertiäre Peritonitis
Gram-negative Keime	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	<i>E. coli</i> 32 – 61 % <i>Enterobacter</i> 8 – 26 % <i>Klebsiella</i> 6 – 26 % Proteus 4 – 23 %	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacter</i> <i>Acinetobacter</i>
Gram-positve Keime	<i>Staph. aureus</i> Enterokokken	Enterokokken 18 – 24 % Streptokokken 6 – 55 % Staphylokokken 6 – 16 %	Enterokokken Koagulase neg. Staphylokokken
Anaerobier		<i>Bacteroides</i> 25 – 80 % <i>Clostridium</i> 5 – 18 %	
Pilze		Pilze 5 – 15 %	Pilze

Therapieoptionen

Prognosekriterien bei Peritonitis sind die Ausdehnung der Infektion (lokale Infektion – geringes Risiko, systemische Infektion – hohes Risiko), ob der Fokus bei generalisierter Peritonitis saniert werden kann und ob im Krankheitsverlauf Organversagen auftritt. Ein nicht zu beeinflussender Risikofaktor ist das Patientenalter.

Chirurgische Therapie

Bis in die 1920er-Jahre wurden ausschließlich konservative Verfahren angewendet. 1926 erschien die maßgebliche Untersuchung von Martin Kirschner (Arch Klin Chir 1926; 142: 253-309), in der bereits im Wesentlichen die bis heute gültigen chirurgischen Behandlungsprinzipien definiert wurden. Zuerst erfolgt die Herdsanierung zur Ausschaltung der Infektionsquelle, danach die Peritonealtoilette – die Reinigung der Abdominalhöhle mittels mechanischer Entfernung von Detritus und Ingesta und anschließender Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung ohne Zusatz von Antibiotika oder Antiseptika. Danach muss der Operateur den weiteren Verlauf abschätzen und gegebenenfalls ein Verfahren zur Infektionskontrolle festlegen.

Wie wichtig die Herdsanierung ist, zeigen die Ergebnisse von zwei Studien zur Mortalität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Herdsanierung (Götzinger P. et al Langenbecks Arch Chir. 381: 343-347; 1996; Koperna T. Schulz F, World J. Surg 24: 32-43; 2000). Gelingt die Herdsanierung bereits mit der ersten Operation, liegt die Mortalität der Patienten zwischen 5 und 10%, sind jedoch weitere Operationen notwendig, steigt diese auf 25 bis 50%. Gelingt die Sanierung des Infektionsherdes nicht, versterben die Patienten in den meisten Fällen.

Zur fortgesetzten Peritonitisbehandlung stehen unterschiedliche Verfahren zu Verfügung. Wurde in den 1970ern das Offenlassen des Abdomens angewendet, ging man in den 1980ern zur postoperativen Dauerlavage über. Eine prospektiv randomisierte Studie von Hallerbeck B et al

(Surgery Gynecol Obstet 1968, 163: 433-36) erbrachte jedoch, dass mit diesem Verfahren keine Outcome-Verbesserung erreicht wird. Als Relaparotomievarianten kommen das geplante (z. B. im 48-Stunden-Rhythmus), oder das bedarfsorientierte „on demand“-Verfahren in Betracht. Die heute gültige Empfehlung, Patienten vorrangig „on demand“ zu relaparotomieren, stützt sich auf Ergebnisse

von drei Studien (Hau T et al 1995, Arch Surg 130:1193-97; Lamme B et al 2004, Br. J Surg 91:1046-1054; van Ruler et al 2007 JAMA 298: 865-873). Ein Vergleich Relaparotomie „on demand“ versus geplanter Operation erbrachte zwar keinen Unterschied bezüglich der Mortalität, zeigte aber mehr Komplikationen (Bauchdeckenkomplikationen, Fistelrisiko und Blutung), längere Krankenhausaufenthalte und höhere Kosten bei geplanter Operation.

Ein weiteres Verfahren, das Abdominal Dressing (VAC – Vaccum Assited Closure), wird nicht routinemäßig, sondern nur bei Patienten mit abdominellem Kompartiment angewendet.

Tabelle 3: Unterschiedliche Verfahren zur fortgesetzten Peritonitisbehandlung

Verfahren	Vorteile	Nachteile / Risiken
Offenlassen des Abdomens „open packing“	Dekompression, Einsehbarkeit Abfließen von Sekret	Fistelrisiko, Bauchdecke Protein- und Flüssigkeitsverlust
Postoperative Dauerlavage	kontinuierlicher Abtransport infektiösem Materials, weniger Operationen	Drainagestraßen, Arrosion
Relaparotomie geplant	frühzeitige Erkennung von Rezidivinfektion	Fistelrisiko, Bauchdecke
„on demand“	weniger Operationen	eventuell zu spät
Abdominal Dressing (VAC)	Dekompression, Drainage	Fistelrisiko

Antibiotische Therapie

Für die antibiotische Therapie der spontanen bakteriellen Peritonitis werden Cephalosporine der 3. Generation, alternativ Chinolone oder Piperazillin/Tazobactam empfohlen. Für eine AB-Prophylaxe nach der ersten Episode gibt es gegenwärtig keine Evidenz.

Bei community acquired Perforationsperitonitis geringer bis mäßiger Schwere werden als Monotherapie verschiedene Cephalosporine oder Kombinationspenicilline oder Ertapenem empfohlen oder als Kombinationstherapie Cefazolin oder Cefuroxim + Clindamycin oder Metronidazol; Quinolon + Clindamycin oder Metronidazol. Für schwere Infektionen oder bei potenziell resistenten, Gram-negativen Keimen werden als Monotherapie Imipenem-Cilastin, Meropenem, Doripenem, Piperazillin/Tazobactam oder als Kombinationstherapie Ciprofloxacin oder Aztreonam oder Aminoglycosid + Metronidazol oder Clindamycin empfohlen. Aminoglycoside sollten jedoch aufgrund ihres Risikoprofils nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Eine Metaanalyse aus 36 Studien der Cochrane Library 2008 für CAPD Peritonitis hatte zum Ergebnis, dass intraperitoneal applizierte Antibiotika besser wirken als intravenös verabreichte, in der Zusammenfassung weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass sich diese Empfehlung nur auf die Daten einer Studie stützt. In einer weiteren Analyse der Cochrane Library 2009 mit 40 Studien

zur sekundären Peritonitis mit 5.094 Patienten kommen die Autoren zur Überzeugung, dass Antibiotika ihren Platz in der adjuvanten Therapie der chirurgisch sanierten Peritonitis haben, es aber nicht gelingt, eine Überlegenheit für ein Antibiotikum nachzuweisen.

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass die Datenlage zur Antibiotikatherapie bei Peritonitis je nach Form sehr inhomogen ist und die therapeutischen Entscheidungen weiterhin auch maßgeblich individuell getroffen werden müssen.

Anschrift des Referenten:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Sautner
Chirurgische Abteilung
Krankenhaus St. Elisabeth GmbH
1030 Wien, Landstraßer Hauptstraße 4a
Email: thomas.sautner@elisabethinen-wien.at

[zurück zum Inhalt](#)

Behandlungskonzepte der Osteomyelitis

Ass.-Prof. Dr. Michael Schintler

Klinische Abteilung für Plastische Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Bei der Osteomyelitis handelt es sich um eine bakterielle Entzündung des Knochens. Durch die Einführung systemischer Antibiotika-Therapien haben die Knocheninfektionen zwar an Schrecken verloren, jedoch muss eine Chronifizierung des Infekts mit Sequestrierung und rezidivierender Fistelung unbedingt verhindert werden, unterstrich OA Dr. Michael Schintler von der Klinischen Abteilung für Plastische Chirurgie der Medizinischen Universität Graz in seinem Vortrag.

Der Begriff Osteomyelitis bezeichnet eine Infektion des Knochens, wird aber meistens sowohl für Infektionen der Corticalis (Osteitis) als auch bei Infektion des Markraums (Osteomyelitis) verwendet. Bei Infektionsverschleppung (per continuitatem) im Fall von chronischen Wunden (Weichteildefekt, diabetisches Ulcus, Decubitus; arterielles, venöses Ulcus) kommt es zuerst zu einer Beteiligung des Knochencortex und erst bei Fortschreiten zu einer Beteiligung des Knochenmarkraums. Eine Infektion kann jedoch auch hämatogen (vorwiegend im Wachstumsalter) und vor allem posttraumatisch (exponierter Knochen bei Décollement, Weichteilnekrose, offene Frakturen) oder postoperativ (nach Osteosynthesen, Gelenksprothetik, sekundär hämatogen) entstehen. Der Charcotfuß, eine schwere Komplikation des Diabetes mellitus, stellt eine weitere Ursache dar. Diabetes, Mangelernährung, Kor-

tisontherapie und Rheuma sind Faktoren, die eine Infektion am Knochen begünstigen.

Ungleichgewicht der Keim-Wirt-Beziehung

Infektionen sind Ausdruck eines Ungleichgewichts der Keim-Wirt-Beziehung. Postoperative Infektionen an Knochen und Weichteilen sind damit Folge des verletzungsbedingten Schadens der wirtseigenen Infektionsresistenz und der Inokulation von Mikroorganismen andererseits. Die initiale Antwort des Wirtsorganismus auf inokulierte Keime ist die akute Inflammation. Therapeutisches Ziel ist daher die Elimination der Bakterien. Jedoch können proteolytische Enzyme aus Phagozyten das umgebende Gewebe schädigen. Es kommt durch Einwandern von Entzündungszellen und Flüssigkeitseinstrom zur Druckerhöhung im Knochen, zum Knochenmarksödem und sogar zum -infarkt. Die hämatopoetischen Zellen können zerstört werden und Knochen trabekel gehen zugrunde. Lokal entstehen Abszesse, die sich entlang der Haver'schen Systeme und Volkmann-Kanäle ausbreiten können und schließlich an die Oberfläche durchbrechen. Die Periostabhebung unterbricht die Blutversorgung der Corticalis, wodurch der Knochen nekrotisch wird und sich Sequester ausbilden. Durchbricht der Prozess das Periost, entstehen Weichteilabszesse und Fisteln.

Osteomyelitis

Pathophysiologie

Infektion am Knochen =

lokaler Wirtsschaden

(lokales Trauma der Gewebe,
therapeutisches Trauma, Implantate)

⊕

systemischer Wirtsschaden
(Polytrauma, Hypovolämie, PAVK,
Diabetes mellitus, Malnutrition,
Cortisontherapie, Rheuma ...)

⊕

Bakterielles Inokulum

Diagnostik und Verlaufsformen

Die Diagnostik erfolgt klinisch, mikrobiell und histologisch. Klinische Zeichen sind lokale oder systemische Entzündungszeichen (Fieberschübe, Schüttelfrost, Kältegefühl), chronische Fistelbildungen, rezidivierende Abszedierungen, persistierende Sekretion, nicht heilende chronische Wunden, abnorme Beweglichkeit, Crepitation oder rezidivierende Infektion bei liegenden Implantaten. Der histologische Infektnachweis und die mikrobiologische Keimidentifikation durch Knochenbiopsie oder intraoperative Probengewinnung gelten als Goldstandard der Osteomyelitisdiagnostik. Als bildgebende Verfahren werden konventionelles Röntgen, Knochenszintigrafie, Computertomografie und die MRT-Untersuchung eingesetzt. Problematisch ist die Bildgebung jedoch bei liegenden Implantaten.

Abbildung 1: Osteomyelitis - Nativ-Röntgen



Die Klassifikation der Osteomyelitis erfolgt nach verschiedenen Gesichtspunkten. Berücksichtigt werden Dauer (akut-subakut-chronisch), Histologie (akut-chronisch-sequestrierend), Pathogenese (per continuitatem von außen, von innen, hämatogen, OM bei PAVK), Lokalisation, Ausdehnung und Begleitumstände, wie Vorliegen von Implantaten oder Grunderkrankungen. Es gibt jedoch keine ideale Klassifikation, Cierny-Mader 1985 haben zumindest auch die Begleitumstände berücksichtigt.

Chirurgische Aspekte

Bei akuten Infektionen steht die Vermeidung einer Chronifizierung im Vordergrund. Hier besteht das Problem der Abgrenzung von Kontamination und Kolonisation bis zur Infektion. Nach chirurgischen Eingriffen, nach einer Osteosynthese, muss bei einer Antibiotika-Therapie jedoch beachtet werden, ob diese ausreichend ist und nicht auch eine Revi-

sion notwendig ist. Frührevision bedeutet radikales Ausschneiden der Wundränder, allschichtige Revision und Débridement. Bei Vorliegen von Implantaten stellt sich die Frage nach deren Entfernung, wobei die Stabilität einer Fraktur eine Voraussetzung jeder Infekttherapie darstellt.

Die Diagnose einer chronischen Infektion ist einfacher zu stellen. Ziel der Behandlung ist eine infektfreie und funktionstüchtige Extremität, bei lang dauernden chronischen Infektionen ist diese jedoch bei erforderlicher Radikalität häufig nicht erreichbar. Oft werden die Rekonstruktionsmaßnahmen durch erforderliche Resektionsausmaße überfordert und es besteht das Risiko der Reinfektion. Außerdem müssen Patienten der Gruppe C nach Cierny-Mader C (Behandlung fügt dem Patienten mehr Schaden zu als Erkrankung) evaluiert werden. Die Behandlungsprinzipien bei chronischer Osteomyelitis sind radikales chirurgisches Débridement (Knochen und

Weichteile), Keimgewinnung und Isolierung sowie kulturgerechte systemische Antibiotikatherapie, Weichteilrekonstruktion und Totrauma-Management durch gut vaskularisierte gestielte oder freie Lappenplastik, eventuell eine Knochenrekonstruktion, die jedoch oft problematisch und sehr aufwendig ist.

Beim infizierten Implantat ist beim Frühinfekt ein Implantaterhalt möglich, beim Spätinfekt ein Implantatwechsel ein- oder zweizeitig mit Spacer notwendig. Eine weitere Option ist der Einsatz von Antibiotikaspacern (PMMA).

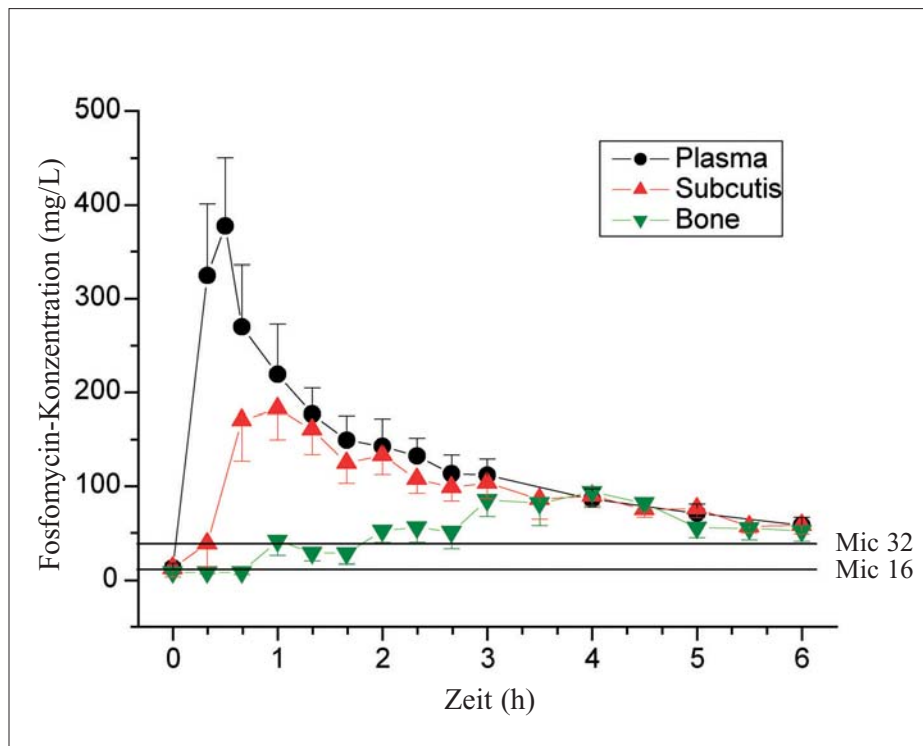
Antibiotikatherapie

Das Keimspektrum der Osteomyelitis ist abhängig von der Verlaufsform, dem Alter des Patienten, der Dauer der Infektion, der Komorbidität, der geografischen Epidemiologie und der mikrobiologischen Technik. Die Wahl der geeigneten mikrobiellen Chemotherapie ist mitentscheidend für den Ausgang der Erkrankung. Fragen dabei sind beispielsweise die Applikationsform (i.v. oder peroral – in einer Cochrane Studie konnte diesbezüglich kein Unterschied hinsichtlich Remissionsraten festgestellt werden) oder die Dauer der Therapie. Diese ist abhängig von der Art des Keimes, vom Vorhandensein eines Implantats und ob ein chirurgischer Eingriff oder eine Sequestromie durchgeführt worden ist.

Sehr gut geeignete Antibiotika in dieser Indikation sind:

- Fosfomycin 2 x 8 g / 3 x 4 g – der „Knochenweltmeister“,

Abbildung 2: Konzentrations-/Zeit-Profil von Fosfomycin im Plasma, subkutanem Fettgewebe und Metatarsalknochen bei schwerem diabetischem Fuß-Syndrom nach Einzelgabe von 100 mg/kgKG (n = 9)



Schintler MV, et al.: High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Sep;64(3):574-8.

- Clindamycin 3 x 300 mg per os
3 x 600 mg i.v.,
- Linezolid 2 x 600 mg i.v./per os (MRSA; MRSE, VRE),
- Fucidine 2–3 x 500 mg,
- Betalaktame (Cephalosporine, Peneme),
- Glykopeptide (Teicoplanin, Vancomycin).

VAC-instill® (KCI, Kinetic Concepts Inc. St. Antonio TX) ist eine Innovation und stellt ein wertvolles Instrument zur Beherrschung von schwersten Weichteil- und (Knochen)-Infektionen dar, speziell in anatomisch schwierigen Regionen. Bei multiresistenten Keimen kann eine VAC-instill®-Behandlung zur Eradikation beitragen.

Prophylaxe

Prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung einer Osteomyelitis oder zumindest einer Risikominimierung sind optimale Hygienemaßnahmen im Operationssaal und Krankenhaus, atraumatische Operationstechniken, minimal-invasive Implantate, spezielle Implantatoberflächen und -beschichtungen, eine möglichst kurze Operationsdauer und eine Antibiotikaprophylaxe.

Nutzen, Indikation, Dauer und Art der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Orthopädie werden kontrovers diskutiert. Faktoren, die das Auftreten einer postoperativen Infektion beeinflussen, sind die Operationsdauer, intrinsische Patientenfaktoren (> ASA 3) und Operationen in kontaminiertem

Gebiet. Unkomplizierte aseptische Operationen ohne Einbringen von Fremdmaterial weisen keine Evidenz für den Nutzen einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe auf.

Trotz Fehlens einer eindeutigen Evidenz ist wegen der potenziell bedrohlichen und schwerwiegenden Folgen für das Operationsergebnis eine generelle antibiotische perioperative Prophylaxe mit einem Cephalosporin der 1. Generation bei primär aseptischen orthopädischen Operationen, die das Einbringen von Fremdmaterial beinhalten, indiziert. Hingegen besteht klare Evidenz für eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit Cephalosporinen der 1. oder 2. Generation in der Orthopädie bei primär aseptischer Versorgung der Schenkelhalsfraktur und bei totalendoprothetischem Gelenkersatz.

Glykopeptide sollen nur bei besonderen Indikationen (Betalaktam-Allergie, hohes MRSA-/MRSE-Risiko) zum Einsatz kommen. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe bedeutet üblicherweise einen „single shot“, 30 Minuten vor dem Hautschnitt bzw. spätestens 10 Minuten vor Anlegen der Blutsperre verabreicht. Operationen, die länger als drei Stunden dauern, machen eine erneute Applikation sinnvoll. Ein prophylaktischer Einsatz von Lokalantibiotika im Knochenzement wird nicht empfohlen.

Anschrift des Referenten:

Ass.-Prof. Dr. Michael Schintler
Klin. Abteilung für plastische und rekonstruktive Chirurgie
Medizinische Universität Graz
8036 Graz, Auenbruggerplatz 29

Email: michael.schintler@medunigraz.at

Der diabetische Fuß: Fußamputationen reduzieren!

Univ.-Prof. Dr. Thomas Hölzenbein

Univ.-Klinik für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie, LKH Salzburg

Zusammenfassung des Vortrages von Univ.-Prof. Dr. Thomas Hölzenbein, Universitätsklinik für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie, LKH Salzburg, mit dem Titel „Der diabetische Fuß“.

Einleitung

Bei der Behandlung des diabetischen Fußes ist die Kooperation mehrerer Fachrichtungen von großer Bedeutung.

Der diabetische Fuß ist eine Indikation, bei deren Therapie verschiedene Fachrichtungen beteiligt sind. Zunächst der Allgemeinmediziner, aber auch konservative Fächer wie Diabetologie, Chemotherapie, Nephrologie, Geriatrie, Neurologie sowie operative Fächer wie Plastische Chirurgie, Gefäßchirurgie und Orthopädie. Grundsätzlich funktioniert die Behandlung nur in Form eines Miteinanders, zu dem auch Pflege, Orthopädietechnik, Diätwissenschaft, Wundexperten, Physikalische Medizin und andere gehören.

Klinische Untersuchung

Zuerst muss abgeklärt werden, ob es sich um einen neuropathischen oder ischämischen Fuß handelt. Als nächster Schritt werden folgende Punkte geklärt:

- Ulzerationen + Knochenbeteiligung

- Gangrän – Superinfektion
- Cellulitis – Osteomyelitis
- Charcot'sche Erkrankung

Dann gilt es, die Keime zu ermitteln, und zwar in der Tiefe, denn sie sind für die Behandlung des diabetischen Fußes von Bedeutung. Dafür müssen für den Abstrich Proben aus der Tiefe entnommen, eventuell sogar Gewebestückchen und Knochen an den Bakteriologen geschickt werden, damit eine gute Diagnostik und – wenn notwendig – eine gezielte Antibiotikatherapie möglich gemacht werden.

Um Durchblutungsstörungen festzustellen, wird der Dopplerindex gemessen. Auch die Rheographie kommt als Untersuchungsmethode zum Einsatz. Beim Semmes-Weinstein-Test wird mit dünnen Federn, die bei entsprechendem Druck knicken, überprüft, ob der Patient spitz oder stumpf spüren kann.

Weiters kommen unter anderem bei der Abklärung folgende Verfahren zum Einsatz: Fußröntgen, Ultraschall der Schlagader, invasive Verfahren wie Angiographie oder moderne MRA.

Débridement

Beim Débridement gilt es folgende Punkte zu beachten:

- Ist die Durchblutung gut, dann sollte das Débridement großzügig durchgeführt werden.

- Ist die Durchblutung schlecht, sollte sparsam debridiert werden, weil zunächst das Bein revaskularisiert werden muss.

- Amputation nur bei feuchter Gangrän (Gasbildung), denn gasbildende Keime können nicht kontrolliert werden.

- Sämtliche Knochenanteile müssen aus der Wunde entfernt werden, denn diese verursachen letztendlich das Problem.

- Die Wundränder müssen locker sein, daher nicht zunähen (allenfalls Sit-Naht)!

- Kein Einsatz lokaler Antibiotika!

Pathogenese der plantaren Ulcera

Der behandelnde Arzt muss sich Zeit nehmen, um den Grund für die Entstehung der Ulzerationen zu suchen.

Mögliche Ursachen:

- Instabilität des Knochengerüsts (Übergewicht, Schuhe, Neuropathie)
- Chronische Erhöhung des lokalen Druckes auf die Plantarhaut
- Lokale Hautnekrose durch Erosion
- Knocheninfektion durch Freiliegen

PLANTARES ULCUS:

- Verlust der Propriozeption
- Verlust der normalen Fußarchitektur

- Abnorm erhöhter chronischer Druck auf die Plantarhaut
- Lokale chronische Ischämie
- PERFORATION

Wichtig sind lokale Entlastung und definitive Versorgung nach der Abheilung. Der Fuß verändert sich auch noch nach der Abheilung, folglich können auch frisch angepasste Schuhe nach kurzer Zeit bereits wieder drücken. Laufende Kontrollen sind daher wichtig.

Schuh-assoziierte Probleme

Folgende Maßnahmen sind hier zu ergreifen.

- Vermeidung von zu engem Schuhwerk
- Schuhwechsel zwei- bis dreimal pro Tag
- Keine „Basteleien“
- Professionelle Schuhkorrektur (Dehnung, Sohle etc)
- Liberaler Umgang mit geeignetem Entlastungsschuhwerk

Behandlung von neuropathischen Läsionen

- Vitaminsubstitution (Vitamin B-Komplex)
- Bewegungstherapie
- Vorbeugende Schuhauswahl
- Thioctan (a-liponic acid)
- Chirurgische Fußrekonstruktion
- ZIEL:
Vorbeugung von Läsionen

Die Rolle des Gefäßchirurgen

Aufgabe des Gefäßchirurgen ist es, möglichst distale Bypässe zu konzipieren und das Blut möglichst knapp an die Läsionen im Fußbereich heranzuführen.

Der femoro-distale Venenbypass zählt zu den am häufigsten durchgeführten Operationen in der Gefäßchirurgie. Im Laufe der Entwicklung wurde die Technik so weit verfeinert, dass Abschlüsse auf sehr distale Arterien-segmente möglich wurden. Die Fragen, mit denen sich die moderne Gefäßchirurgie konfrontiert sieht, sind folgende: Wo ist die technische „Grenze“ für derartige Eingriffe? Sind die Resultate ausreichend, um sie als Behandlungsstrategie in der Routine vertreten zu können?

Amputation versus Bypass

Es steht außer Frage, dass Patienten den Bypass gegenüber der Amputation bevorzugen. Die Mortalität der Amputation ist höher als bei einer Bypass-OP. Die 30-Tage-Mortalität der OSCH-Amputation beträgt etwa 50%. Eine Frequenzsteigerung bringt alleine keine Reduktion der Amputationsrate. Die Major-Amputationsrate wird nur durch die Einführung des pedalen Bypasses gesenkt.

Der pedale Bypass

Wenn möglich sollten immer Venen verwendet werden. Kunststoff sollte hier nicht zum Einsatz kommen, denn wenn der Fuß bereits infiziert ist,

erscheint es kontraproduktiv, zusätzlich Plastik in das Bein einzubringen.

Bei ca. 50% haben die Fuß-Bypässe eine Lebensdauer von 10 Jahren. Der Beinerhalt liegt nach 10 Jahren ungefähr bei 60 bis 70%.

PROBLEME DES PEDALEN BYPASS:

- Diabetische Angiopathie
- Limitierter Run-off
- Angiographisches Know-how
- Nähe zum Infekt
- Autologes Konzept

Lokale Behandlung

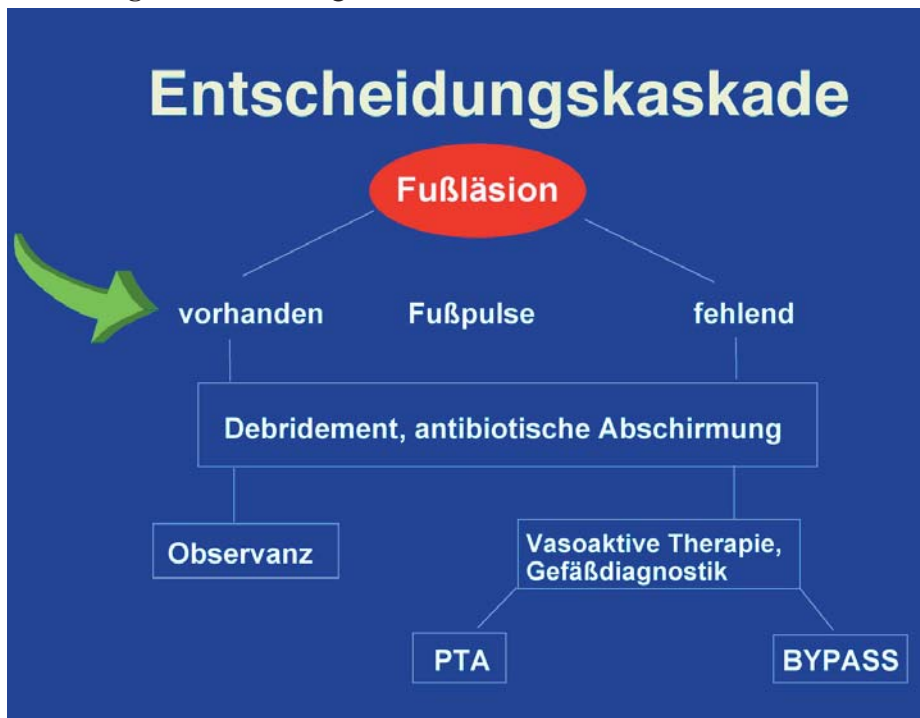
- Débridement: Gleichgültig, welche Methode – chirurgisch, chemisch (z. B. Metalloproteinase-Inhibitor), biologisch (Madentherapie) – angewandt wird, wichtig ist, dass das Débridement gründlich gemacht wird.
- Granulationsfördernde Maßnahmen (chemisch, mechanisch, V.A.C.)
- Feuchtes Wundmilieu
- Lokale Antisepsis (z. B. Silberverbände, aber keine lokale Antibiotika-Behandlung)
- Sekundärer Verschluss (direkt, Lap-pen)

Wichtig: kontinuierliche Dokumentation, regelmäßige Fotoaufnahmen.

Fußläsion bei Diabetikern

Wenn bei einem Diabetiker eine Fußläsion vorhanden ist, muss überprüft werden, ob Fußpulse vorhanden

Abbildung 1: Entscheidungskaskade



sind und je nachdem müssen die Chemotherapeuten involviert werden. Chirurgen sollen dies nicht alleine entscheiden, denn diese Patienten benötigen eine lang dauernde Therapie. Daher ist es besonders wichtig, diese Therapie im Gesamtbild des Krankenhauses zu betrachten.

Zusammenfassung

- Diabetische Fußprobleme werden durch die steigende Inzidenz von Diabetes, Lebensstil und Alter der Bevölkerung häufiger.
- Die Therapie richtet sich nach der Hauptursache der Läsion und ist entweder angiopathisch oder neuropathisch.
- Extremitätenverlust ist sowohl bei Angiopathie als auch Neuropathie möglich.
- Therapeutisches Ziel ist ein vitaler, belastbarer Fußstumpf ohne Läsion.

- Viele der Patienten sind „krank“ und weisen eine Vielzahl von medizinischen Problemen auf.
- Amputation hat eine höhere Mortalität als die Bypassoperation.
- Benötigt ein Patient einen pedalen Bypass, ist er mit großer Wahrscheinlichkeit Diabetiker.
- Der Bypass auch zu den Fußarterien ist sicher und kann mit akzeptabler Morbidität und Mortalität durchgeführt werden.

Anschrift des Referenten:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Hölzenbein
Univ.-Klinik für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie
LKH Salzburg
5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48

Email: t.hoelzenbein@salk.at

Infektionen des Zentralen Nervensystems

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Brenneis

Neurologische Abteilung, Landesklinikum St. Pölten

Prinzipiell kann jeder bakterielle oder virale Erreger das zentrale Nervensystem befallen. Primar Univ.-Doz. Dr. Christian Brenneis vom Landesklinikum St. Pölten, Neurologische Abteilung, fokussierte in seinem Vortrag einige virale Infektionen, da sowohl die Anzahl der Risikogruppen dafür steigt, als auch diese Erreger durch Fernreisen zunehmende Verbreitung finden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

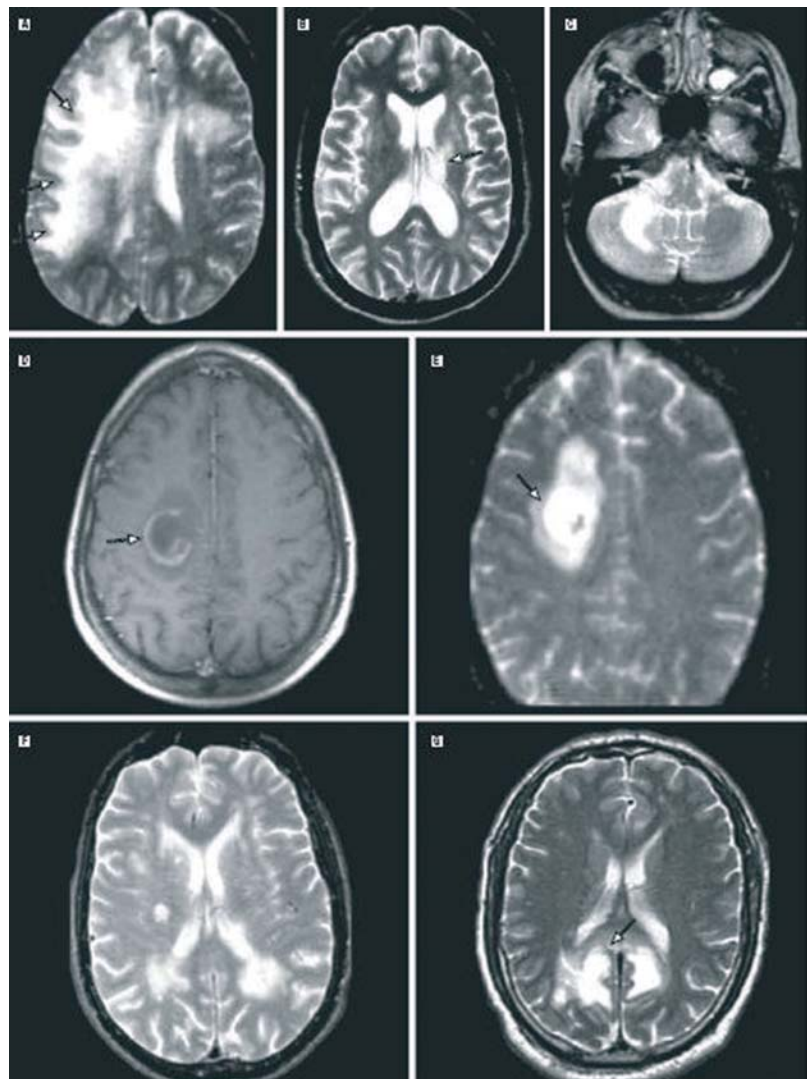
Diese Erkrankung des zentralen Nervensystems wird durch das zur Gattung der Polyomaviren gehörende JC-Virus verursacht. JC leitet sich von den Initialen des ersten Patienten ab, bei dem das Virus erstmals isoliert wurde. Es handelt sich dabei um eine Reinfektion durch Reaktivierung des JC-Virus. Die Erst- oder Primärinfektion verläuft fast immer asymptomatisch, wobei diese bereits im Kindes- und Jugendalter erfolgt. Bei Erwachsenen liegt die Durchseuchungsrate bei über 80%. Bei neuroinvasiven Formen der PML scheint es zu einer Viruspersistenz in zirkulierenden B-Lymphozyten und Prä-B-Lymphozyten zu kommen. Bei der aktiven Infektion gelangt das Virusgenom über Leukozyten in die Oligodendrozyten der Myelinscheiden, die Folge sind demyelinisierende Läsionen.

Risikogruppen

Risikogruppen sind Patienten mit HIV-Infektionen (derzeit etwa 80% der neuroinvasiven Fälle), Patienten unter immunsuppressiver Therapie (z. B. nach Organtransplantation), die mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolat behandelt werden, aber auch jene unter Therapie mit monoklonalen Antikör-

pern. Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit multipler Sklerose (Natalizumab), mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Rituximab) oder Patienten mit chronischer Plaque-Typ Psoriasis (Efalizumab). Ebenfalls zur Risikogruppe zählen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (Hodgkin-Lymphome).

Abbildung 1: Mögliche MR-Veränderungen bei PML (Arch Neurol 2009;66(5):593-599), Landesklinikum St. Pölten



Diagnose der PML

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch langsam progredienten Verlauf (Verlauf über Wochen und Monate) mit Vigilanzstörung, kognitiven Defiziten, Sprach-, Sprechstörung sowie anderen fokal neurologischen Symptomen, z. B. Paresen je nach Lokalisation der Läsionen. Bei klinischem Verdacht sollte eine Lumbalpunktion mit qualitativer oder quantitativer PCR durchgeführt werden, der Nachweis von Virus-DNA ist eventuell nur in Hirnbiopsaten möglich.

Differenzialdiagnostisch ist die postinfektiöse Enzephalitis zu beachten, eine meist monophasische autoimmunmedierte ZNS-Erkrankung. Therapeutisch steht hier aber die Immunsuppression mit Kortisonhochdosistherapie, Plasmapherese, Hypothermie, Immunglobuline oder Endoxan im Vordergrund.

Therapie der PML

Die effektivste Behandlung der PML ist eine Rekonstitution des Immunsystems. Bei HIV-Patienten kann durch hochdosierte antiretrovirale Therapie (HAART) die Schwere der Erkrankung reduziert werden. Bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie soll diese reduziert oder abgesetzt werden. Medikamentöse Optionen sind eventuell Cytarabin oder Mefloquin.

West-Nil-Virus

Dieses sich ausbreitende Virus wurde 1937 ursprünglich in Uganda, Westnilprovinz, isoliert. Die Übertragung

erfolgt durch Moskitos, die Ausbreitung eventuell über Vögel. 2002 und 2003 wurden in den USA etwa 3.000 Fälle pro Jahr mit neuroinvasiver Beteiligung registriert. 20% dieser Patienten zeigten eine grippeähnliche Symptomatik, 5 bis 10% eine neurologische wie Meningitis, Enzephalitis oder Poliomyelitis-ähnliche Symptome. Die Meningitis war häufig mit Hirnnervenbeteiligung, mäßiger Pleozytose und EW-Erhöhung verbunden, Enzephalitis eher mit extrapyramidalen Symptomen wie Myoklonien, Tremor, Rigor, Ataxie, etc. Etwa 45% der Patienten leiden an respiratorischer Insuffizienz. Im MR zeigt sich, dass vor allem tiefe Strukturen wie Thalamus, Basalganglien oder Hirnstamm betroffen sind. Serologisch lässt sich die Infektion durch IgM-Nachweis im Liquor feststellen, auch die PCR ist insensitiv für neuroinvasive Beteiligung. Eine therapeutische Intervention ist derzeit nicht möglich, klinische Studien mit Immunglobulinen und Impfung laufen aber.

Toskana-Virus

Dieses Arbovirus, erstmals isoliert 1971, ist die häufigste Ursache einer viralen Meningitis in Italien während der Sommerzeit und wird über die Sandfliege übertragen. Die meisten Infektionen verlaufen mild und selbst limitierend, neurologische Beteiligungen finden sich in Form einer Meningitis, meist mit guter Prognose, und nur gelegentlich in Form einer Enzephalitis. Die Diagnose erfolgt serologisch.

Japanische Enzephalitis

Das Japanische Enzephalitis-Virus gehört zu den Flaviviren und wurde erstmals 1870 isoliert. Die Übertragung erfolgt durch Moskitos, Reservoir sind Vögel und Schweine. Sein Verbreitungsgebiet erstreckt sich über Südostasien und Australien. Jährlich werden zwischen 30.000 und 50.000 Fälle bekannt, etwa 15.000 sterben an den Folgen einer Meningoenzephalitis. Neurologische Symptome sind Vigilanzminderung, Anfälle und sensorische Paresen. Therapie steht derzeit keine zur Verfügung, eine aktive Immunisierung ist aber möglich.

Enterovirus 71

Das Humane Enterovirus 71 gehört zur Gattung Enterovirus aus der Familie der Picornaviridae, die Infektion kann asymptomatisch verlaufen, aber auch die so genannte Hand-Fuß-Mund-Krankheit auslösen. Dieses Virus wurde erstmals 1969 isoliert und betrifft vorwiegend Kinder. Seit 1997 wurden einige Ausbrüche in Südostasien und der Pazifikregion registriert. Die neurologische Beteiligung (30%) äußert sich in Form von Meningitis, Enzephalitis und Poliomyelitis-ähnlichen Symptomen sowie Cerebellitis, Opsoklonus-Myoklonus-syndrom und Guillain-Barré-Syndrom.

Anschrift des Referenten:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Brenneis
Neurologie
Landeskrankenhaus St. Pölten
3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4
Email: neurologie@stpoelten.lknoe.at

Die Antibiotika-Resistenzkrise

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch

4. Med. Abteilung mit Infektions- u. Tropenmedizin am SMZ-Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien

Zusammenfassung des Vortrages von Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Vorstand der 4. Med. Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin am SMZ-Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien, mit dem Titel „Die Resistenzkrise“ sowie der anschließenden Diskussion.

Einleitung

Die Antibiotika-Resistenzproblematik in Österreich ist nicht im Zunehmen begriffen – mit Ausnahme von ESBL(Extended-Spectrum Beta-Lactamase) –, sondern stagniert seit einigen Jahren. Dennoch ist sie ernst zu nehmen.

Bakterien können vier verschiedene prinzipielle Arten von Resistenzen selbst generieren oder akquirieren:

1. Es gibt eine Zielstruktur am Rezeptor und dieser Rezeptor kann sich verändern, sodass das Antibiotikum nicht mehr wirken kann.
2. Die Zielzelle kann ein Enzym produzieren, das das Antibiotikum extrazellulär verdaut, das heißt, das Antibiotikum kommt gar nicht in die Nähe der Zielzelle.
3. Die Dicke der Membran nimmt beständig zu, sodass das Antibiotikum nicht zum Zielort gelangen kann, das heißt, die bakterielle Zelle schirmt sich vor dem Wirkeintritt des Antibiotikums ab.
4. Die bakterielle Zelle produziert eine Pumpe in der Zellmembran, das

heißt, das Antibiotikum kommt zwar an den Zielort, wird von dort aber sofort wieder hinausgepumpt und kann daher keine Wirkung entfalten.

All diese Mechanismen kommen sowohl einzeln als auch in Kombination vor.

Die Fitness der Bakterien

Wenn Bakterien resistent werden, dann betrifft das eine ganze Population. Die Frage ist: Wie reagieren sie, wenn sie resistent werden, denn das biologische Verhalten der bakteriellen Zelle determiniert die klinische Problematik. Die biologische Wirkung einer bakteriellen Population kann man auch als „Fitness“ bezeichnen (nach Patrice Courvalin). Wenn sich bakterielle Zellen teilen, werden Mutationen entstehen (mit einer Frequenz abhängig von der Bakterienart von 10^6 bis 10^9 Zellteilungen) und es wird intrinsisch aus der Population eine neue bakterielle Mutante entstehen. Diese Mutationen können für die Bakterien Folgen haben, beispielsweise dass die Bakterien zwar resistent werden, aber weniger fit sind. So können sie weniger krank machen, weil beispielsweise die Effluxpumpe, die das Antibiotikum wieder hinauspumpt, weniger aktiv ist. Ein möglicher Effekt dieser geringeren Fitness ist, dass die Zelle für das menschliche Immunsystem leichter angreifbar wird.

Bei Patienten, die immunologisch schwach sind, reicht ein nicht fittes Bakterium aus, um sie krank zu machen oder sogar ad exitum zu führen.

Chinolon-Resistenz

Die Resistenz von *Escherichia coli* gegenüber Chinolonen in Blutkulturen nahm seit dem Jahr 2000 kontinuierlich zu, die Klimax gab es 2007. Der zunehmende Einsatz von Chinolonen wurde damit in Assoziation gebracht. 2008 nahm die Resistenz ein wenig ab, im 1. Quartal 2009 lag sie bei 27%. Die weitere Entwicklung lässt sich nicht voraussagen. Möglicherweise pendelt sich die Resistenzrate jetzt zwischen 20% und 25% ein.

Es wurde auch gezeigt, dass das Gen für die Methicillin-Resistenz – das *mecA*-Gen – in *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) von Chinolonen eingeschaltet werden kann. Dies hängt von der Verwendung von Chinolonen im Spital ab. Je mehr Chinolone man in einem Krankenhaus einsetzt, desto höher steigt die MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*)-Rate. Das hat aber keinen Selektionsdruck auf Fluorchinolon-resistente *E. coli* im Krankenhaus.

Krankenhausinfektion ESBL

Die ESBL („Extended-Spectrum Beta-Lactamasen“-)Rate in Österreich hat sich in den letzten Jahren

verschlechtert; Österreich ist hier vom grünen Bereich in den gelben abgerutscht, das bedeutet eine ESBL-Rate von 5 bis 10%. Als eine Ursache dafür gilt die Tatsache, dass die dritte Generation Cephalosporine in Österreich häufig verschrieben werden, besonders im niedergelassenen Bereich: Die schlechte Resorption bedingt eine hohe Konzentration im Intestinum, das das Habitat von *E. coli* ist. Aber auch Cephalosporine und Chinolone steigern die ESBL-Rate.

Welcher Patient ein ESBL-Antibiotikum bekommt, ist abhängig von der Schwere der Grunderkrankung, der Dauer des Krankenhausaufenthalts und Faktoren, wie Intensivstation, Beatmung, Katheter invasiv und – wichtig! – der Antibiotika-Anamnese. Je mehr Antibiotika der Patient bekommen hat, umso höher ist das Risiko, dass er ESBL-besiedelt oder auch -infiziert ist. Wenn keine adäquate Behandlung vorgenommen wird, ist die Sterblichkeit höher! Das heißt, der Arzt muss an die ESBL-Rate von 10% in Österreich denken und die Risikofaktoren des Patienten einkalkulieren.

MRSA & die klinischen Auswirkungen

Der MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*)-Anteil in österreichischen Blutkulturen geht seit 2000 kontinuierlich zurück: höchste Rate 2000: 18%, 2003: 15%, 2008: 7%, 1. Halbjahr 2009: 3,7%. Dieser Umstand lässt sich auf Verbesserungen in der Krankenhaushygiene zurückführen; mittlerweile ist die

MRSA-Rate ein Qualitätskriterium für Spitäler.

Doch das Resistenzproblem bei MRSA ist ernst zu nehmen. So ist zum Beispiel die MRSA-Sterblichkeit in den USA doppelt so hoch wie bei MSSA (Methicillin-sensible *S. aureus*) und verursacht längere Spitalsaufenthalte, mehr Aufwand in der Betreuung, mehr Kosten etc.

Studien haben gezeigt, dass, wenn der Patient kohortiert ist, mehr vermeidbare Komplikationen auftreten, die Vitalfunktionen nicht dokumentiert werden und Ärzte bei MRSA-Patienten weniger Verlaufskontrollen durchführen. Das heißt, das MRSA-Stigmatisieren eines Patienten hat für die klassische Betreuung und Pflege negative Konsequenzen.

Pseudomonas-Resistenz

In österreichischen Blutkulturen sind 10% der Pseudomonaden resistent gegen eines der gegen *Pseudomonas* wirksamen Medikamente, zum Beispiel Aminoglykosid-Resistenz: 10%, Chinolon-Resistenz: 10%, Ceftazidim-Resistenz: 10%, Piperacillin-Resistenz: 10%.

Die *Pseudomonas*-Resistenz wird ebenfalls durch die Fluorchinolone angetrieben. Nicht nur, dass durch die Gabe von Fluorchinolone die *Pseudomonas* resistent gegen Chinolone werden, sondern *Pseudomonas* werden durch Fluorchinolone auch resistent gegen Piperacilline u.a.

Weitere Resistenzdaten

- Enterokokken-Resistenz gibt es in Österreich nicht.
- Pneumokokken-Resistenz gegenüber Penicillinen (2008: 0,8%) gibt es nicht.
- Erythromycin-Resistenz liegt bei 10%. Das heißt, eine schwere Pneumokokken-Infektion, zum Beispiel eine Meningitis, wird aufgrund der Resistenz niemals mit einem Erythromycin behandelt.

Resümee

Die Wahl des Antibiotikums resultiert immer aus folgenden Faktoren: Berücksichtigung von Krankengeschichte, Komorbidität, Co-Verschreibung von Antibiotika und lokale Resistenzzahlen. Wichtig ist es, bei der Wahl auch den klinischen Kontext in die Überlegungen miteinzubeziehen.

Mit der Frage, wie man der Resistenzkrise Herr werden kann, beschäftigen sich so genannte Antibiotikaprogramme (zum Beispiel ABS = Antibiotic-Stewardship-Aktivitäten). Primäre Ziele von Antibiotika-programmen sind der sinnvolle Gebrauch von Antibiotika und damit eine verbesserte Patientenbetreuung sowie die Prävention der Resistenzentwicklung.

Anschrift des Referenten:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch
4. Med. Abteilung mit Infektions- u. Tropenmedizin
SMZ-Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital der Stadt Wien
1100 Wien, Kundratstraße 3
Email: christoph.wenisch@wienkav.at

Richtig dosiert ist halb gewonnen

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Peter Dittrich

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Karl-Franzens-Universität Graz

Zusammenfassung des Vortrages von Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Peter Dittrich, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Karl-Franzens-Universität Graz, mit dem Titel „Auswirkungen der Pharmakokinetik auf den klinischen Alltag“.

Einleitung

Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus, um daraus optimale Dosierungsvorschläge zu entwickeln. Trotzdem ist ihre Relevanz im klinischen Alltag oft noch gering.

Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der quantitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon. Unterschiede in der Pharmakokinetik eines Arzneimittels führen zu unterschiedlichen Konzentrationen von Arzneistoffen und deren Metaboliten im Blut und in den Zielgeweben. Die Beschreibung des zeitlichen Verlaufs von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus dient dazu, Dosierungsvorschläge zu entwickeln und idealerweise die Dosierung an den individuellen Bedarf eines Patienten anzupassen.

Mathematische Modelle zwischen Theorie und Praxis

Schwere und tödliche, unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung

nicht selten (Lazarou, J., JAMA 1998, 279, 1200-5).

Die Autoren haben die Zahl der Fälle mit schweren, unerwünschten Arzneimittelwirkungen während eines Spitalsaufenthaltes oder von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu einem Spitalsaufenthalt geführt haben, in den USA im Jahr 1994 mit rund 2,2 Millionen beziffert, mehr als 100.000 davon endeten tödlich. Dies unterstreicht eindrücklich die Notwendigkeit, vermehrtes Augenmerk auf eine optimal angepasste, individuelle Dosierung zu richten.

Bei einer pharmakokinetischen Studie wird der Blutspiegel zu unterschiedlichen Zeiten nach der Applikation gemessen und die Ergebnisse erlauben Aussagen über das pharmakokinetische Verhalten einer Substanz bei Patienten. Die Vorgänge, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt – nach den jeweiligen Anfangsbuchstaben als LADME abgekürzt – sind:

- Liberation, die Freigabe und Auflösung (Dosis, Löslichkeit, Teilchengröße, Modifikation und Salzform),
- Absorption (polare Oberfläche, Größe, Stabilität, H-Brückenbindung und log P/D),
- Distribution im Gewebe (polare Oberfläche, Größe, Stabilität, Transporter, H-Brückenbindung und log P/D),
- Metabolisierung und
- Exkretion.

Um den für ein Arzneimittel typischen Verlauf zu beschreiben, werden die Daten mit verschiedenen mathematischen Modellen bzw. Methoden zusammengefasst und verdichtet. Üblicherweise wird aber lediglich die Konzentration des Wirkstoffes im Blut über einen bestimmten Zeitraum gemessen. Dies ist für eine praktische, klinische Interpretation unter Umständen problematisch, denn der Transport in erkranktes Gewebe (ZNS, Auge, Prostata, Ohr, Plazenta oder Tumore) wird auf diesem Weg nicht erfasst.

Grenzen exakt ausloten

Aus diesem Grund werden Methoden verwendet, die klinisch besser anwendbar sind. Einige davon berücksichtigen beispielsweise direkte Auswirkungen auf den individuellen Patienten und loten als „therapy drug monitoring“ (TDM) die oft sehr enge Grenze zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen aus. Auf diese Weise kann etwa auch das Ausbleiben einer Wirkung bei Nichteinnahme und damit die Compliance des Patienten überwacht werden. Derzeit noch eher Wunsch als Wirklichkeit ist die Messung von Prüfgrößen pro Patient, die als Grundlage für die Auswahl eines bestimmten Therapeutikums und im Anschluss an die individuelle Dosierung herangezogen werden.

Eine indirekte Anwendung ist die Modellierung von Pharmakogenetik bzw. -dynamik. Hier werden auf Basis mathematischer Zielformulierungen

Simulationen durchgeführt, die mögliche Wirkungen im Körper berechnen, wenn etwa Dosierungen oder Dosierungsintervalle verändert werden. In der Populationspharmakokinetik fließen in diese mathematischen Modelle noch zusätzlich repräsentative Daten der Population ein, wie etwa pathophysiologische oder demografische Parameter. Soll nun die optimale Dosierung für einen neuen Patienten erfolgen, werden seine Parameter in die Modelle eingefügt und das Ergebnis ist eine individuelle Dosisoptimierung.

Eine wichtige klinische Anwendung der Kenntnisse der Metabolisierung ist die Vermeidung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln aufgrund von Interaktionen unterschiedlicher verabreichter Substanzen. Experten schätzen, dass Drug-Drug-Interaktionen für rund 0,6% aller Spitalseinweisungen und etwa 0,1% der Wiedereinweisungen verantwortlich sind. In Frage kommende Wirkstoffe sind NSAIDs, Herz-Kreislaufpharmaka oder Diuretika. Typische Symptome sind Blutungen im Gastrointestinaltrakt sowie Hyper- und Hypotonie und Rhythmusstörungen.

Pharmakogenetik versus Pharmakogenomik

Obwohl gelegentlich die Begriffe gleichbedeutend verwendet werden, unterscheidet man zwischen der Pharmakogenomik als Anwendung einer DNA-basierten Genotypisierung mit dem Ziel, pharmazeutische Substanzen gezielt für spezifische Popu-

lationen zu entwickeln, und der Pharmakogenetik als dem Studium der genetischen Variationen, die zu einem unterschiedlichen Ansprechen von Individuen auf Arzneimittel führen. Warfarin, Trastuzumab oder Tetrabenazin sind beispielsweise Wirkstoffe, bei denen heute bereits in der Fachinformation auf genetische Variationen hingewiesen wird.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Pharmakokinetik im klinischen Alltag längst nicht den Beitrag leistet, den sie leisten könnte.

Anschrift des Referenten:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Peter Dittrich
IPW Pharmakologie u. Toxikologie
KFU Graz
8010 Graz, Universitätsplatz 2
Email: peter.dittrich@uni-graz.at