



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

### Antibiotic Stewardship (ABS). Teil 2: Anwendung

S. Wendt<sup>1,2,3</sup> · D. Ranft<sup>2,4</sup> · K. de With<sup>5</sup> · W. V. Kern<sup>6,7</sup> · B. Salzberger<sup>8</sup> ·  
C. Lübbert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Bereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Pneumologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup> Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>4</sup> Krankenhausapotheke, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>5</sup> Zentralbereich Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

<sup>6</sup> Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

<sup>7</sup> Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

<sup>8</sup> Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

#### Zusammenfassung

Antibiotic Stewardship (ABS) ist eine wichtige Maßnahme gegen die Ausbreitung resistenter Erreger und die Entstehung von Multiresistenz. Zu den wichtigsten ABS-Werkzeugen gehören die Implementierung lokaler Leitlinien, die Ausarbeitung einer hausbezogenen Antiinfektivastrategie, regelmäßige ABS-Visiten und praxisorientierte interne Fortbildungsveranstaltungen. Wirksame Strategien zur Therapieoptimierung umfassen die Indikationsprüfung, Therapieevaluation, Dosisoptimierung und Festlegung einer angemessenen Therapiedauer. Die Oralisierung der Antiinfektiva (Sequenztherapie) sollte durch konsentierbare klinische Kriterien in den hauseigenen Leitlinien unterstützt werden. Durch Ordnungsbeschränkungen für die sogenannten „4C-Antibiotika“ lässt sich die Inzidenzdichte von *Clostridioides-difficile*-Infektionen mehr als halbieren. Point-of-Care-Tests helfen, die Antibiotikaausgabe im ambulanten Bereich zu minimieren. Eine angemessene Impfprävention vermindert die Notwendigkeit von Antibiotikatherapien.

#### Schlüsselwörter

Antimicrobial Stewardship · Antibiotika · Lokale Leitlinien · *Clostridioides difficile* · Impfprävention

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit  
werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden  
Sie im CME-Fragebogen am Ende des  
Beitrags.

## Lernziele

### Nach der Lektüre dieses Beitrags

- kennen Sie die wichtigsten „Werkzeuge“ von Antibiotic Stewardship (ABS) und die grundlegenden Strategien zur Optimierung der antiinfektiven Therapie.
- haben Sie einen Überblick, wie Indikationen zum rationalen Einsatz von Antibiotika unter Berücksichtigung aktueller Resistenzentwicklungen, wichtiger allgemeiner Therapieprinzipien und patientenspezifischer Faktoren in die Erstellung lokaler Leitlinien eingehen sollten.
- können Sie die Bedeutung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für die Wirksamkeit bestimmter Substanzen bzw. Antibiotikaklassen beurteilen.
- kennen Sie sinnvolle Ansätze für ABS im ambulanten Bereich.

## Werkzeuge für Antibiotic Stewardship

Antibiotic-Stewardship(ABS)-Programme sind dann nachhaltig wirksam, wenn sie ein Bündel **allgemeingültiger Maßnahmen** enthalten [1].

### Implementierung lokaler Leitlinien

Ein wichtiges Werkzeug zur Optimierung des Ordnungsverhaltens ist die Konsentierung und Implementierung lokaler Leitlinien, die regelmäßig aktualisiert werden, sich an nationalen bzw. internationalen Leitlinien orientieren und die **lokale Resistenzsituation** berücksichtigen [1]. Sie sollten krankenhausesweite Gültigkeit haben, benutzerfreundlich sein und den Krankenhausmitarbeitern gut bekannt sowie für diese leicht zugänglich sein. Um eine hohe Akzeptanz bei den Mitarbeitern zu erreichen, ist es notwendig, die Anwender bei der Erstellung und Aktualisierung hausinterner Leitlinien aktiv einzubeziehen.

Bewährt hat sich die parallele Bereitstellung **verschiedener Formate**, unter anderem elektronisch im **Intranet**, im gedruckten **Kitteltaschenformat** und als **arbeitsplatzbezogene Übersichtskarten**, etwa für die Notaufnahme, Gynäkologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO). Am Universitätsklinikum Leipzig wurde 2017 neben den genannten Formaten eine spezielle **Antinfektiva-App** eingeführt (Auszüge in **Abb. 1**), die nach einer internen Befragung mittlerweile von 45% der verschreibenden Ärzte bevorzugt genutzt wird (unveröffentlichte Daten). Sie gibt analog zur gedruckten Version Empfehlungen zu

- Substanzauswahl,
- Dosierung,
- Therapiedauer,
- Nebenwirkungen,
- Diagnostik,
- Prophylaxe und
- Hygienemaßnahmen.

### Hausbezogene Antiinfektiva

In Anlehnung an die lokalen Therapieempfehlungen listet die Antiinfektiva alle verfügbaren Substanzen kategorisch auf, bei-

## Antibiotic stewardship (ABS). Part 2: Application

Antibiotic stewardship (ABS) is an important measure to counteract the spread of resistant pathogens and multidrug resistance. The most important ABS tools include the implementation of local guidelines, the development of a house-related list of anti-infective agents, regular ABS visits and practice-oriented internal training events. Effective strategies for therapy optimization include indication testing and therapy evaluation, dose optimization as well as determining an appropriate duration of therapy. Oralization of anti-infectives (sequence therapy) should be supported by consistent clinical criteria in in-house guidelines. The incidence of *Clostridioides difficile* infections (CDI) can be more than halved by restricting the so-called “4C antibiotics”. Point-of-care tests help to minimize the use of antibiotics in the outpatient setting. Vaccination reduces the need for antibiotic therapy.

### Keywords

Antimicrobial stewardship · Anti-bacterial agents · Guidelines, local · *Clostridioides difficile* · Vaccination

spielsweise als Standard- und Reservesubstanzen. Sie enthält praxisrelevante Informationen zu

- Dosierung,
- Dosisanpassung bei Organinsuffizienzen,
- Therapiekosten und
- Freigaberegulungen.

Zudem ist die Liste die Basis für ABS-Maßnahmen wie die Restriktion bestimmter Antiinfektiva. Freigaberegulungen, unter anderem in Bezug auf konsil- oder beratungsgebundene Anwendungen sowie Sonderrezepte, und Restriktionen können den unnötigen Einsatz von Breitspektrum- und Reserveantibiotika reduzieren [1, 2]; gleichzeitig muss die Therapiesicherheit mit einer ergänzenden Strategie gesichert werden, etwa durch den initialen nichtrestriktiven Einsatz und die Freigabe über das Wochenende.

### ABS-Visiten

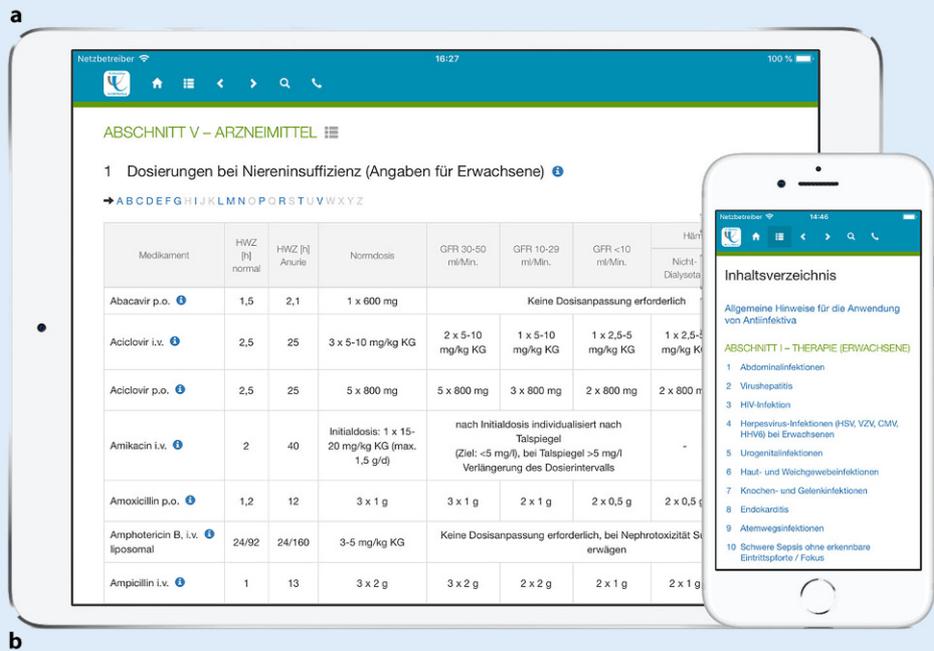
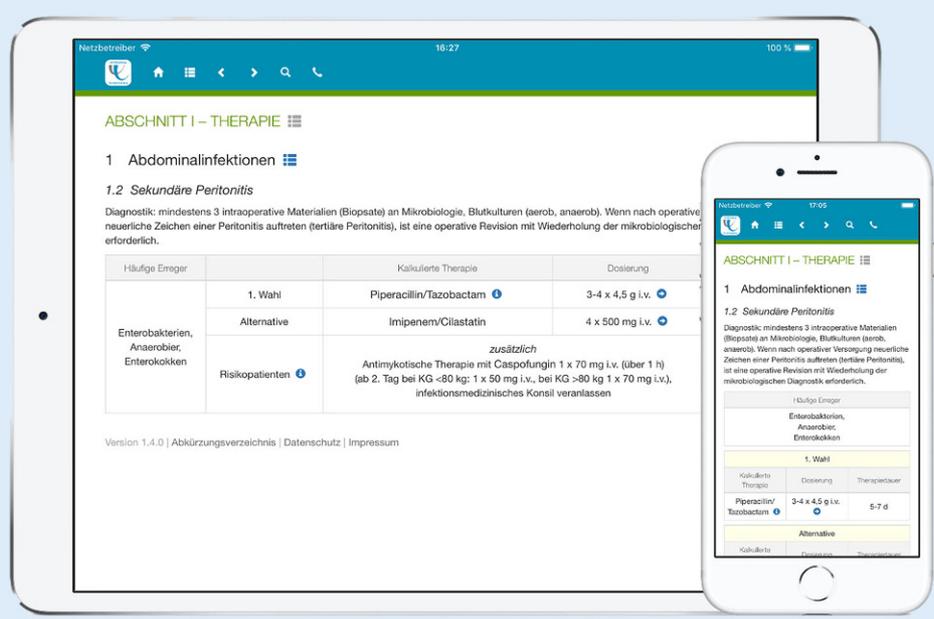
Im Rahmen regelmäßig stattfindender ABS-Visiten durch **interdisziplinäres Fachpersonal** sollen die verordneten Antiinfektiva hinsichtlich

- Indikation,
- Substanzauswahl,
- Dosierung,
- Applikationsart und
- Therapiedauer

sowie unter Berücksichtigung von

- Leitlinien und
- Qualitätsindikatoren

auf der **individuellen Patientenebene** evaluiert werden [1]. Dabei ist die **direkte Interaktion** des ABS-Teams mit den behandelnden Ärzten wichtig, damit die jeweiligen Entscheidungsgrundlagen transparent gemacht werden können („audit and feedback“). Stationseigene Ansprechpartner sind idealerweise ABS-geschulte (ABS-beauftragte) Ärzte. Für die kritische Diskussion zum Einsatz und zur Auswahl von Antibiotika bei unsicherer Indikation sowie bei



**Abb. 1** ◀ a Konkrete krankheitsbezogene Antibiotikaempfehlung (Beispiel: sekundäre Peritonitis) in der Antiinfektiva-App des Universitätsklinikums Leipzig. (Quelle: Universitätsklinikum Leipzig). b Anpassungstabelle für die Dosierung von Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz in der Antiinfektiva-App des Universitätsklinikums Leipzig. (Quelle: Universitätsklinikum Leipzig)

immunkompromittierten Patienten ist spezielle infektiologische Expertise erforderlich; häufig ist hier ein zusätzliches **infektiologisches Konsil** sinnvoll.

ABS-Visiten können den Anteil leitliniengerechter Behandlungen und damit die Prozessqualität deutlich erhöhen [1]. Gerade bei diesem ABS-Instrument ist aber auch klar zu erkennen, dass die Qualität eines ABS-Programms entscheidend von der speziellen klinischen Expertise der Infektiologen abhängig ist. Ein ABS-Programm kann gerade in Krankenhäusern ab der tertiären Versorgungsstufe spezifische klinische **infektiologische Expertise** nicht ersetzen, dazu sind Zahl und Komplexität infektiologischer Fragestellungen zu hoch. Umgekehrt aber kann jedes ABS-Programm von klinisch-infektiologischer Expertise profitieren – dies ist auch

der Grund, weshalb in den USA primär Fachärzte für Infektiologie für die Leitung solcher Programme vorgeschlagen werden [3].

### Interne Fortbildungsveranstaltungen

Fortbildungsveranstaltungen sind ein für die **Akzeptanz** eines ABS-Programms und zur Beeinflussung des **Verordnungsverhaltens** unverzichtbares Werkzeug („behaviour change technique“). Sie sind allerdings nur nachhaltig wirksam, wenn sie regelmäßig stattfinden, zielgruppenspezifisch ausgerichtet und interessenkonfliktunabhängig sind sowie im Einklang mit den geplanten ABS-Maßnahmen stehen [1]; sie sollten daher selbst Teil des ABS-Programms sein. **Aktive Fortbildungsmaßnahmen** in Form von

interaktiven Falldiskussionen sind dabei wirkungsvoller als die passive Informationsübermittlung per Rundschreiben oder Poster [4].

## Strategien zur Therapieoptimierung

### Indikationsprüfung und Therapieevaluation

Die Verordnung von Antiinfektiva setzt in der Regel zunächst den Verdacht einer bestehenden (Ausnahme: Prophylaxe) und behandelbaren Infektionskrankheit voraus. Festgemacht werden kann der Verdacht neben der Anamnese an klinischen Befunden, wie

- Fieber oder Hypothermie,
- Schmerzen,
- Tachypnoe,
- Bewusstseinsstörungen und
- klassischen lokalen Infektionszeichen:
  - Rubor,
  - Calor,
  - Dolor,
  - Tumor,
  - Functio laesa,

und an auffälligen Besonderheiten in der klinischen Untersuchung wie Petechien, Osler-Knötchen oder Sekretion. Hinzu kommen die Ergebnisse apparativer Untersuchungen:

- Bildgebung
- Laborwerte, beispielsweise
  - C-reaktives Protein (CRP),
  - Leukozyten,
  - Prokalcitonin (PCT)
- Mikrobiologische (Zwischen-)Befunde.

Die Initiierung einer antiinfektiven Therapie erfolgt bei schweren bzw. zeitkritischen (beispielsweise Sepsis oder Meningitis) oder klinisch eindeutigen Infektionserkrankungen (wie Erysipel oder Erythema migrans) bereits ohne Vorliegen beweisender mikrobiologischer Befunde. Hausinterne Therapieempfehlungen geben den behandelnden Ärzten konkrete Hinweise für die Auswahl dieser ersten (empirischen bzw. kalkulierten) Therapie. Die Behandlung lebensgefährdender und schwerer Infektionen sollte initial der sogenannten **Tarragona-Strategie** [5] folgen: frühzeitige, intravenös zugeführte, hoch dosierte, ausreichend breite und kalkulierte antimikrobielle Therapie mit der „passenden“ Substanz. Eine bereits stattgefundene **antiinfektive Vorbehandlung**, insbesondere mit Fluorchinolonen, Cephalosporinen, Vancomycin oder Azol-Antimykotika, muss vor dem Hintergrund der **Selektionsproblematik** sowie des möglichen induzierten Anstiegs der minimalen Hemmkonzentration („MIC creep“) ebenfalls bei der Auswahl der geeigneten Substanz Beachtung finden. Hinsichtlich der Risikostratifizierung von Patienten ist es in einigen Fällen wichtig, eine Unterscheidung zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen zu treffen, da sich das zu erwartende **Erregerspektrum** zum Teil deutlich unterscheiden kann, beispielsweise bei ambulanter vs. nosokomialer Pneumonie [1].

### Regelmäßige kritische Bewertung

Wichtig ist weiterhin, die eingeleiteten Maßnahmen auch regelmäßig kritisch zu bewerten und die verordneten Substanzen umgehend anzupassen. Dies ist meist nach 48–72 h möglich, wenn aussagekräftige klinische und mikrobiologische Befunde vorliegen. Im Therapiesetting wird immer die **zielgenaue Behandlung** („Deeskalation“) angestrebt, das heißt die Umstellung auf eine Substanz mit **schmalere Wirkungsspektrum** bzw. die Reduktion einer Kombinations- auf eine wirksame **Monotherapie**. Andererseits kann eine Erweiterung des Wirkungsspektrums („Eskalation“) etwa bei fehlender klinischer Besserung oder dem Nachweis **multiresistenter Erreger** (MRE) notwendig sein. Eine ausbleibende Besserung oder Stabilisierung 2–3 Tage nach Therapiebeginn muss dazu führen, das aktuelle Konzept zu überdenken. Wann immer möglich sollte eine anamnesticke **Penicillin-/β-Laktam-Allergie**, etwa mittels Allergiefragebogen, eruiert und gegebenenfalls ein Hauttest zur Prüfung einer spezifischen Immunglobulin-E-vermittelten Reaktion durchgeführt werden. Die Gründe für ein „Therapieversagen“ sind vielfältig [6]:

- Falsches Antibiotikum (primäre oder erworbene Resistenz)
- Unterdosierung
- In-vivo-Unwirksamkeit der Substanz, beispielsweise wegen β-Laktamasen, Komedikation
- Schwere Immundysregulation
- Unzureichender Erregernachweis wegen schwieriger Anzucht, unter anderem bei Brucellen, Mykobakterien, Chlamydien, Coxiellen, Anaerobiern
- Vorliegen einer Virus-, Pilz- oder parasitären Infektion
- Koinfektion/Superinfektion
- Toxinämie, beispielsweise durch „toxic shock syndrome toxin 1“ (TSST-1), Lipopolysaccharide (LPS)
- Alternative Ursache eines infektionsähnlichen Krankheitsbilds, unter anderem Autoimmunerkrankung, „drug fever“, Inflammationssyndrom
- Unzureichende supportive oder organprotektive Maßnahmen, unter anderem Beatmung, Flüssigkeitsmanagement, Elektrolythaushalt, Kreislaufsituation
- Individuelle Besonderheiten des Patienten, beispielsweise veränderte Cytochrom-P<sub>450</sub>(CYP)-Enzyme, Alter, Schwangerschaft, Körpermasse

Gegebenenfalls sollte – soweit es der Zustand des Patienten und die Gesamtsituation zulassen – eine wirkungslose Antiinfektivatherapie abgesetzt und nach adäquater Pause eine **erneute Diagnostik** durchgeführt werden.

### Fehlindikationen

Klassische Fehlindikationen für die Gabe von Antibiotika sind [7]

- virale Atemwegsinfektionen (einschließlich der nichtbakteriellen akuten Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung),
- eine asymptomatische Bakteriurie,
- die Kolonisation des Respirationstrakts mit apathogenen Erregern,
- eine ventilatorassoziierte Tracheobronchitis,
- eine prolongierte perioperative Prophylaxe,

- Sprosspilznachweise im Stuhl, Urin oder Trachealsekret,
- der Nachweis von *Clostridioides difficile* (bzw. *C.-difficile*-Toxin) bei fehlender Diarrhö,
- kontaminierte Blutkulturen,
- kolonisierte zentralvenöse Katheter,
- unkomplizierte, chirurgisch behandelbare Abszesse sowie
- isoliert erhöhte Entzündungswerte ohne Fokus bzw. ohne klinische Infektionszeichen bei Niedrigrisikopatienten.

Die Beendigung einer antiinfektiven Therapie bei falscher Indikation fokussiert die Behandlung des individuellen Patienten und macht sie in der Regel besser und sicherer – auf Krankenhaus-ebene kann dies längerfristig auch zur Verbrauchssenkung und Vermeidung von Resistenzentwicklung beitragen.

### Festlegung der Therapiedauer

Im Allgemeinen gilt bei der Anwendung von Antiinfektiva der Grundsatz „So lange wie nötig, so kurz wie möglich“. Die laienhafte Regel, dass die Antibiotikapackung immer komplett aufgebraucht werden muss, ist obsolet. Die notwendige Therapiedauer ist für viele Infektionserkrankungen gut evaluiert und muss meist nur in einzelnen Fällen individuell verlängert werden. Bei den allermeisten ambulant erworbenen Infektionskrankheiten ist eine kurze Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen für die vollständige Heilung ausreichend.

Verlängerte Gaben sind jedoch bei Infektionen mit **Biofilmbildung** (beispielsweise Endokarditis) oder **tiefer Knochenbeteiligung** (Osteomyelitis), bei chirurgisch nicht sanierbaren **Abszessen** sowie bei Nachweis **besonderer Erreger**, wie Brucellen oder Mykobakterien, wegen drohender Rezidivgefahr notwendig. Auch die **Staphylococcus-aureus-Bakteriämie** und die **Candidämie** sollen deutlich länger behandelt werden, in der Regel über 14 Tage ab Nachweis der Erregereradikation in der Blutkultur. Für die beiden letztgenannten Entitäten konnte in kontrollierten Studien eine signifikante Verbesserung der Letalität im Rahmen einer stringenter Therapieoptimierung durch systematische infektiologische Konsile gezeigt werden, in Observationsstudien zudem eine Verringerung der nosokomialen Inzidenzrate durch ABS-Programme [1].

Die **perioperative Prophylaxe** findet immer maximal im Zeitrahmen eines Tages statt und erfolgt als Einmalgabe 30–60 min vor dem Eingriff – eine wiederholte Gabe erfolgt nur bei größeren Blutverlusten bzw. langer Operationsdauer.

Das ABS-Team soll die Therapiedauern in lokalen Leitlinien fixieren und bei der Visite auf deren Einhaltung hinwirken [1]. Für verschiedene Erkrankungen wie Sepsis, Pneumonie und Verbrennungen und bei klinischer Unsicherheit kann der **Biomarker PCT** zur Therapiesteuerung hilfreich sein [1, 8].

### Dosisoptimierung

Eine zu niedrige Dosierung von Antibiotika führt zu verminderter Wirkung und einem erhöhten Risiko der sekundären Resistenzentwicklung; eine zu hohe Dosierung hingegen zu vermehrten Nebenwirkungen. Für die Optimierung einer Antibiotikatherapie muss neben **patientenspezifischen Faktoren** (Alter, Gewicht und

Organfunktion) und **spezifischen Erregerigenschaften** wie der minimalen Hemmkonzentration (MHK) auch der **klinische Schweregrad** der Infektion einbezogen werden, der neben der Virulenz des Erregers von der spezifischen Immunantwort des Wirts abhängt. Gerade bei schweren Verläufen einer Infektion, insbesondere beim septischen Schock, kommen Veränderungen des **Verteilungsvolumens** vor, sodass eine Anpassung der Dosis sinnvoll und notwendig ist [2]. **Nieren- und Leberfunktion** können bereits initial beeinträchtigt sein oder sich gerade bei schweren Infektionen im Verlauf ändern. Hier muss eine geeignete Reaktion auf Veränderungen dieser Parameter erfolgen. Mittlerweile gibt es für einige klinische Situationen spezielle Programme zur Dosisfindung im Internet (z. B. <https://www.dosing.de>; <https://www.thecaddy.de>).

### Bedeutung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Um die Wirksamkeit einer antiinfektiven Therapie optimieren und Nebenwirkungen minimieren zu können, sind pharmakokinetische und pharmakodynamische Kenntnisse erforderlich.

**Pharmakokinetik.** Die Pharmakokinetik (PK) beschreibt den **Konzentrationsverlauf** einer Substanz in einem **Körperkompartiment** über die Zeit. Der Konzentrationsverlauf ist durch folgende Prozesse bestimmt (sogenannte LADME-Faktoren):

- Liberation
- Adsorption
- Distribution
- Metabolismus (Biotransformation)
- Elimination

Für die Wirkung ist entscheidend, dass der Wirkstoff zum einen in ausreichend hoher Konzentration am Ort der Infektion ankommt und zum anderen auch hinreichend lange dort verweilt. Beispielsweise erreichen Antiinfektiva mit schlechter **intestinaler Resorptionsrate** wie Cefuroxim oder Aciclovir nur unzureichende Gewebespiegel; Substanzen wie Fluorchinolone oder Tetracykline, die ein **hohes Verteilungsvolumen** haben und aufgrund ihrer Lipophilie eher ins Fettgewebe abwandern, können nicht optimal im Blut wirken. Bei stark abweichendem **Körpergewicht** (>100 kg) bzw. Adipositas (Body-Mass-Index >30 kg/m<sup>2</sup>) führt die Einhaltung der Standarddosis eher zu einer Unterdosierung. Deshalb ist für viele Substanzklassen eine Dosisanpassung erforderlich. Die obere Dosisgrenze soll hier bei normaler Nierenfunktion eingesetzt werden, zudem sollen möglichst Serumspiegelbestimmungen erfolgen [9]. Die **wahren Ortskonzentrationen** sind in vielen Situationen nur experimentell bestimmbar, was in der täglichen Praxis kaum möglich ist. Für ausgewählte Antibiotika – in erster Linie Aminoglykoside und Glykopeptide – sollte die Konzentrationsabschätzung mittels **Serumspiegelbestimmung** (therapeutisches Drug Monitoring [TDM]) grundsätzlich erfolgen – auch um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden [1].

**Pharmakodynamik.** Die Pharmakodynamik (PD) beschreibt den **pharmakologischen Effekt**, also die Wirkung eines Arzneistoffs am **Wirkort** bzw. an einer **Zielstruktur** („target“). Die bereits erwähnte MHK ist ein gut validiertes mikrobiologisches Maß der an-

tibiotischen In-vitro-Wirksamkeit. Sie wird in Milligramm pro Liter (mg/l) angegeben. Je nach Dosis, Einwirkzeit und Vermehrungsphase können Mikroorganismen entweder in ihrem Wachstum gehemmt (**Bakteriostase**) oder abgetötet (**Bakterizidie**) werden. Für bestimmte Erkrankungen wie Meningitis, Endokarditis und schwere Sepsis sind in der Regel bakterizide Substanzen indiziert.

**PK/PD-Modell.** Zur Erstellung eines geeigneten Dosisregimes werden die in vivo ermittelten pharmakokinetischen Parameter mit der In-vitro-Wirksamkeit (MHK) in einem Modell (PK/PD-Modell) verknüpft [1]. Dabei können drei Indizes abgeleitet werden, die mit dem Gesamtansprechen der Therapie korrelieren:

- Zeitdauer oberhalb der MHK ( $t > \text{MHK}$ )
- Verhältnis der Maximalkonzentration oberhalb der MHK zur MHK ( $C_{\text{max}}/\text{MHK}$ )
- Verhältnis der Gesamtexposition oberhalb der MHK zur MHK ( $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MHK}$ )

$\beta$ -Laktame und Lincosamide sind nach diesem Konzept optimal wirksam, wenn sie mindestens 40–70% des Zeitintervalls den MHK-Wert überschreiten. Diesen Anforderungen wird man in der Praxis häufig durch ein **prolongiertes Infusionsregime** oder durch Verkürzung des **Dosierintervalls** gerecht – gegebenenfalls auch durch **Einzeldosiserhöhung**. Erfolgt die Dosisanpassung wegen einer Niereninsuffizienz, sollte das normale Dosierintervall beibehalten und die Einzeldosis verringert werden – wobei die Initialdosis unabhängig von der Nierenfunktion normal gegeben wird.

Demgegenüber sind Aminoglykoside, Metronidazol, Fluorchinolone und Daptomycin besonders wirksam, wenn sie, unter Beachtung von **Toxizitätseffekten**, möglichst weit ( $>10$ -fach) oberhalb der MHK liegen – unabhängig von der Therapiedauer. Therapeutisch entscheidend ist also eine hohe Einzeldosierung bei kurzer Infusionszeit. Die Toxizität der Aminoglykoside erfordert allerdings ein TDM des Talspiegels. Bei Niereninsuffizienz muss die Einzeldosis dieser Substanzen nach Möglichkeit beibehalten und dafür das Dosisintervall verlängert werden.

Für die meisten anderen Antibiotikaklassen (Glykopeptide, Oxazolidinone, Tetracycline, Glyzylykline) gilt allerdings, dass die antimikrobielle Wirksamkeit sowohl von der Zeitdauer als auch von der **Maximalkonzentration** abhängt. Zur raschen Erlangung eines effektiven Wirkspiegels werden hier häufig „**loading doses**“ benötigt, so etwa beim Einsatz von Vancomycin, Tigecyclin oder Colistin. Die Anpassung an die Nierenfunktion erfolgt bei Vancomycin individualisiert und TDM-gestützt.

ABS-Programme sollten **PK/PD-basierte Dosierungsoptimierungsstrategien** enthalten, um Therapieversagen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden [1]. Hilfreich ist dabei unter anderem die bereits genannte lokale Antiinfektionaliste, die bei einigen Antibiotika sowohl die Standarddosis als auch parallel die mögliche (Off-label-)Hochdosis enthält, beispielsweise zur Behandlung bestimmter Erreger, die im Antibiogramm mit „I“ (= sensibel bei erhöhter Exposition) gekennzeichnet sind [10].

## Oralisierung bzw. Sequenztherapie

Oralisierungsmaßnahmen fördern die Mobilität des Patienten, verkürzen den Krankenhausaufenthalt und senken infusionsbedingte Infektionsrisiken [1]. Sie sollten daher durch **konsentiierte klinische Kriterien** in den hauseigenen Leitlinien unterstützt werden. Voraussetzungen für die orale Umstellung – auch Sequenz-/Sequenzialtherapie genannt – ist die klinische Situation: Schluckstörungen, Erbrechen und enterale Resorptionsstörungen sind wichtige **Kontraindikationen**. Ferner sollte eine Erkrankung vorliegen, die auch mit einem oralen Antibiotikum angemessen behandelbar ist; dies gilt beispielsweise nicht für Endokarditis oder Meningitis.

Die Substanzen müssen eine gute bis sehr gute **orale Bioverfügbarkeit** haben. Zu den Antibiotika mit guter bis guter oraler Bioverfügbarkeit gehören

- Ciprofloxacin (in etwas geringerem Maße auch Levo- und Moxifloxacin),
- Clindamycin,
- Cotrimoxazol,
- Doxycyclin,
- Rifampicin,
- Linezolid und
- Metronidazol sowie
- bei den Antimykotika Fluconazol.

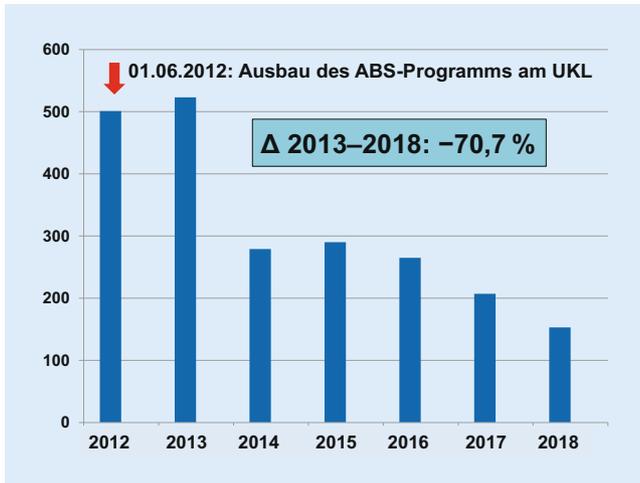
Hilfreich sind hier vor allem Checklisten, Behandlungspfade und die Expertise von klinischen Krankenhausapothekern [11].

## Anwendungsbeschränkungen

Neben krankenhaushygienischen Maßnahmen haben ABS-Programme für die **Prävention** und das Management von MRE und *C. difficile*-Infektionen (CDI) große Bedeutung [1, 12]. Voraussetzung ist eine kontinuierliche lokale **Verbrauchs- und Resistenzsurveillance**. Die Reduktion oder Beschränkung einer bestimmten Substanz oder bestimmter Substanzen bzw. Antibiotikaklassen ist eine erfolgreiche Strategie zur Minimierung von Resistenzraten und CDI. Durch Verordnungsbeschränkungen der sogenannten **4C-Antibiotika** ist es verschiedenen Studien zufolge möglich, die CDI-Inzidenzdichte zu halbieren [12, 13]. Zu den 4C-Antibiotika zählen

- (Fluor-)Chinolone,
- Cephalosporine (insbesondere Präparate der dritten Generation),
- Clindamycin und
- Amoxicillin/Clavulansäure.

Am Universitätsklinikum Leipzig beispielsweise gelang im Rahmen der Intensivierung des ABS-Programms innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraums eine Reduktion der **CDI-Inzidenz** von mehr als 70% (**Abb. 2**). Weiter können durch Vancomycin-, Cephalosporin- und Fluorchinolonrestriktion die Raten an Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase(ESBL)-Bildnern und möglicherweise auch Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) positiv beeinflusst werden [12]. Daher



**Abb. 2** ▲ Zahl der *Clostridioides-difficile*-Nachweise (bestätigt durch Kultur) am Universitätsklinikum Leipzig (UKL) nach Ausbau des Antibiotic-Stewardship-Programms. Zwischen 2013 und 2018 kam es zu einer Reduktion der Fallzahlen um mehr als 70 %. (Quelle: Universitätsklinikum Leipzig)

sollten empirische Therapieempfehlungen mit „**kritischen**“ **Substanzen** auch immer kritisch hinterfragt werden. Hingegen nicht bewährt hat sich der **periodische Wechsel** bestimmter Antibiotika („**cycling**“; [14, 15]).

Grundsätzlich sollten ABS-Maßnahmen Bestandteil des Ausbruchmanagements sein und auch als Teil der Krankenhaushygiene begriffen werden.

### Antibiotic Stewardship im ambulanten Bereich

Da 80–90 % der Antibiotika im ambulanten Bereich verordnet werden [16], liegt hier auch das größte **potenzielle Einsparungspotenzial** für diese Substanzen. Prinzipiell ist die Idee stationärer ABS-Programme auch auf den ambulanten Sektor übertragbar, beispielsweise bezüglich der Indikationsstellung (Tab. 1) und Therapiedauer (Tab. 2) bei der Behandlung sehr häufig vorkommender Infektionskrankheiten [17, 18]. Aufgrund anderer Bedingungen müssen einige ABS-Werkzeuge aber auf das ambulante Setting speziell zugeschnitten sein. Leider gibt es bisher – im Vergleich zur „stationären“ ABS – noch relativ wenige Studien und Programme dazu.

### Empfehlungen für die rationale orale Antibiotikatherapie

Empfehlungen für die rationale orale Antibiotikatherapie im ambulanten Bereich hat beispielsweise das Niedersächsische Landesgesundheitsamt publiziert [17]; Rahmenbedingungen hat das Robert Koch-Institut (RKI) ferner in einem aktuellen Ergebnisbericht vorgelegt [19]. Demnach sind

Tab. 1 Auswahl wichtiger Indikationen für einen Antibiotikaeinsatz im ambulanten Bereich mit geeigneter Substanzwahl. (Modifiziert nach Braun und Dalhoff [18])	
Indikation	Substanzwahl
Ambulant erworbene Pneumonie	Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin), alternativ Doxycyclin, eventuell Fluorchinolone der dritten/vierten Generation Keine oralen Cephalosporine (unzureichende Bioverfügbarkeit) und Fluorchinolone der ersten/zweiten Generation (unzureichende Pneumokokkenwirksamkeit)
Infektexazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, nur bei purulentem Sputum oder erhöhten Biomarkern Harnwegsinfektionen	Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin), alternativ Doxycyclin, eventuell Fluorchinolone der dritten/vierten Generation  Mittel der ersten Wahl ist Fosfomycin-Trometamol als Einmaltherapie bei unkomplizierter Harnwegsinfektion, alternativ Nitrofurantoin über 5 Tage. Cotrimoxazol kann bei lokaler Resistenzrate <20 % eingesetzt werden Fluorchinolone sollten als Reservepräparate und aufgrund des Nebenwirkungsspektrums nur bei Pyelonephritis oder komplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt werden
Perioperative Prophylaxe	Für viele Eingriffe gesicherte Indikation, jedoch in aller Regel nur als Einzelgabe („single shot“) und nicht als fortgesetzte „Prophylaxe“
Postoperative Wundinfektionen	In der Regel durch Staphylokokken ausgelöst. Mittel der ersten Wahl sind Aminopenicilline mit $\beta$ -Laktamase-Inhibitor wie Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure Cotrimoxazol hat sich auch in neueren Studien als gut wirksames Staphylokokkenthapeutikum erwiesen Keine oralen Cephalosporine (unzureichende Bioverfügbarkeit)
Erysipel  Eitrige Tonsillitis	Mittel der ersten Wahl ist Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) oder ein Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin) in jeweils ausreichend hoher Dosierung, nur bei gesicherter Penicillinallergie sollte alternativ Clindamycin oder ein Makrolid gegeben werden  Nur bei gesicherter Infektion durch Streptokokken der Gruppe A, bei Scharlach, bei rheumatischem Fieber in der Vorgeschichte und bei schwerer Erkrankung Mittel der ersten Wahl ist Phenoxymethylpenicillin, bei gesicherter Penicillinallergie z. B. ein Makrolid
Bakterielle Sinusitis Akute Otitis media	Mittel der ersten Wahl ist ein Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin), alternativ ein Makrolid oder Clindamycin Meist günstiger Spontanverlauf auch ohne antibiotische Behandlung Antibiotikatherapie nur bei Kindern <2 Jahren mit ausgeprägten Krankheitszeichen oder Progress unter Beobachtung: Aminopenicillin (z. B. Amoxicillin)

**Tab. 2** Derzeit empfohlene verkürzte antibiotische Therapiedauer bei wichtigen ambulant erworbenen Infektionen. (Modifiziert nach Braun und Dalhoff [18])

Indikation	Derzeit empfohlene Therapiedauer	„Klassische“ Therapiedauer
Ambulant erworbene Pneumonie	5–7 Tage	7–10 Tage
Pyelonephritis	7 Tage	10–14 Tage
Intraabdominelle Infektionen	5 Tage	7–14 Tage
Infektiöse Enteritis (mit bakteriellem Erregernachweis)	3 Tage	5–7 Tage
Osteomyelitis	4–6 Wochen	12 Wochen

**Tab. 3** Nicht tragfähige Gründe für die Einleitung einer antibiotischen Therapie, insbesondere im ambulanten Bereich. (Modifiziert nach Braun und Dalhoff [18])

Nicht tragfähige Gründe	Gegenargumente und alternative Lösungen
„Irgendetwas muss man ja tun“ Der Patient fordert und erwartet ein Rezept über ein Antibiotikum	Viele Patienten lassen sich im ärztlichen Gespräch davon überzeugen, dass weniger manchmal mehr ist Manche Patienten erwarten auch eine Krankschreibung oder die Verordnung von Cannabis, was der Arzt mit gutem Grund verweigert
„Zur Sicherheit“, um keine bakterielle Infektion zu übersehen	Antibiotika sind keine Anxiolytika! Das Risiko bakterieller Infektionen wird wesentlich von der Grunderkrankung beeinflusst. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der initiale Verzicht auf eine antibiotische Therapie bei ansonsten jungen und gesunden Patienten das Risiko eines schweren Verlaufs erhöht Hilfreich ist im Zweifelsfall die Vereinbarung einer umgehenden Wiedervorstellung bzw. eines Telefonkontakts bei Verschlechterung und/oder die Abnahme eines geeigneten Biomarkers (C-reaktives Protein oder eventuell Prokalcitonin) sowie die Mitgabe eines Bedarfsrezepts zur Einlösung, falls das Laborergebnis eine bakterielle Infektion wahrscheinlich macht
„Da müssen wir Sie breit antibiotisch abdecken“	Semantischer Hinweis: Als „Abdecker“ galten im Mittelalter Scharfrichter bzw. später Personen, die für die Beseitigung von Tierkadavern und die Tierkörperverwertung zuständig waren Zudem ist dieser Ansatz bei einem physiologischen Mikrobiotabesatz des Menschen von etwa $10^{13}$ Bakterien in den meisten Körperregionen komplett illusorisch
„Das Nasensekret ist aber eitrig“	Eine gelbe oder grünliche Verfärbung von Sekreten ist auf die in neutrophilen Granulozyten enthaltene Myeloperoxidase zurückzuführen und damit keinesfalls spezifisch für eine bakterielle Infektion
Fehlende antibiotische „Deeskalation“ nach dem Eintreffen belastbarer mikrobiologischer Befunde, da Angst besteht, dass diese eventuell doch nicht alle zu berücksichtigenden Erreger umfassen	Moderne mikrobiologische Verfahren führen zu belastbaren Befunden Eine Therapieumstellung auf Schmalspektrantibiotika schont die physiologische Mikrobiota, die ihrerseits Teil des „Schutzmantels“ gegen die Invasion pathogener Erreger ist

- lokale Leitlinien,
- eine Spiegelung des eigenen Ordnungsverhaltens,
- Weiter- bzw. Fortbildungen,
- Sensibilisierung und Information der Öffentlichkeit sowie
- technische/digitale Lösungen

unabdingbare Voraussetzungen für den Erfolg ambulanter ABS-Programme. Anders als im stationären Umfeld besitzen **spezifische Kommunikationsstrategien** und **edukative Interaktionen** für das Ordnungsverhalten hier ein noch stärkeres Gewicht. Im Rahmen des Forschungsprojekts „Antibiotika-Resistenzentwicklung nachhaltig abwenden“ (ARena) konnte beispielsweise festgestellt werden, dass die Entscheidung gegen ein Antibiotikum bei den Patienten auf hohe Akzeptanz stößt, wenn Patientenkommunikationsschulungen, regelmäßige Qualitätszirkelarbeiten und das Auslegen von Informationsblättern im Wartezimmer kombiniert werden [20].

### Ambulante Infektionen ohne Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie

Bei vielen häufig im ambulanten Bereich vorkommenden Infektionen sind in der Regel keine Antibiotika nötig, wovon auch der Patient zunächst im **Arzt-Patienten-Gespräch** überzeugt werden muss (Tab. 3). Dazu gehören in erster Linie

- viral bedingte obere Atemwegsinfektionen,
- asymptomatische Bakteriurien,
- oberflächliche Hautinfektionen,
- die meisten „Durchfallerkrankungen“ und
- asymptomatische Patienten mit positiver Borrelienserologie.

Den entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien zufolge ist auch bei unkomplizierter akuter Otitis media, Streptokokkenpharyngitis, Sinusitis, unkomplizierter Urozystitis und Hautabszessen in vielen Fällen keine Antibiotikaaanwendung notwendig. In Situationen klinischer Unsicherheit kann der behandelnde Arzt ein **„Bedarfsrezept“** ausstellen („delayed prescription“), das vom Patienten nur dann eingelöst wird, wenn sich seine Beschwerden verschlimmern oder nicht innerhalb eines bestimmten Zeitraums bessern [21]. Das Einlösen des Rezepts lässt sich auch an bestimmte

**externe Laborergebnisse** koppeln, die dem Patienten im Verlauf elektronisch mitgeteilt werden – oder man führt eine **klinische Reevaluation** nach Neueinbestellung durch [22].

## Point-of-Care-Tests und Impfprävention

Unter ABS-Gesichtspunkten hilfreich können auch sogenannte Point-of-Care-Tests (POC) sein. Die AOK Sachsen-Anhalt hat kürzlich den ambulanten Einsatz von **CRP-Schnelltests** positiv bewertet und sich für eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung ausgesprochen. So haben Ärzte nach Einsatz entsprechender POC bei mehr als 40 % der Getesteten auf eine mögliche Antibiotikaverordnung letztlich verzichtet [23].

Im Rahmen der **Primärprävention** leisten schließlich Impfungen, beispielsweise gegen Pneumokokken bei Risikogruppen oder jährlich gegen Grippe, einen wesentlichen Beitrag zum Infektionsschutz.

## Entwicklung der Antibiotikaverordnungsrate

Einer aktuellen Analyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung zufolge ist die Antibiotikaverordnungsrate im ambulanten Bereich in den letzten 10 Jahren bereits um insgesamt 21 % gesunken [24]: von 562 Verordnungen/1000 Versicherte im Jahr 2010 auf 446 Verordnungen/1000 Versicherte im Jahr 2018; Kinder bis 14 Jahre erhielten dabei 41 % weniger und Säuglinge sogar 49 % weniger Antibiotikaverschreibungen. Hierin spiegelt sich ein **deutlicher Bewusstseinswandel** wider, der seinen Ursprung sicher auch in „stationären“ ABS-Programmen hat. Der Handlungsdruck im Kampf gegen die Zunahme von MRE bleibt aufgrund der aktuellen Situation dennoch hoch – ambulant wie stationär.

### Fazit für die Praxis

- Zu den wichtigsten ABS-Werkzeugen gehören die Implementierung lokaler Leitlinien, die Ausarbeitung einer hausbezogenen Antinfektionaliste, regelmäßige ABS-Visiten und praxisorientierte interne Fortbildungsveranstaltungen.
- Wirksame Strategien zur Optimierung der antiinfektiven Therapie umfassen die kritische Indikationsprüfung und Therapieevaluation, die Dosisoptimierung unter Berücksichtigung der spezifischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einzelner Substanzen sowie die Festlegung einer angemessenen Therapiedauer.
- Die Oralisierung der Antiinfektivgabe (Sequenztherapie) fördert die Mobilität von Patienten, verkürzt den Krankenhausaufenthalt und senkt das Risiko infusionsbedingter Infektionen; sie sollte daher durch konsentrierte klinische Kriterien in den hauseigenen Leitlinien unterstützt werden.
- Durch Verordnungsbeschränkungen der sogenannten 4C-Antibiotika lässt sich die Inzidenzdichte von *Clostridioides-difficile*-Infektionen mehr als halbieren.
- Point-of-Care-Tests wie Schnelltests für das C-reaktive Protein helfen bei der Minimierung der Antibiotikaanwendung im ambulanten Bereich.

- Die Impfprävention leistet einen wichtigen Beitrag zum Infektionsschutz, beispielsweise durch Impfungen gegen Pneumokokken bei Risikogruppen und durch die jährliche Gripeschutzimpfung.

### Korrespondenzadresse



#### Prof. Dr. med. C. Lübbert, DTM&H

Bereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Pneumologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR  
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Deutschland  
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** S. Wendt: Finanzielle Interessen: Vortrag bei der Berlin-Chemie AG im Jahr 2019 (1000 €) | Vortrag bei bioMérieux im Jahr 2020 (590 €). – Beratungsvertrag für den aufgeführten Vortrag bei bioMérieux, 2020. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Facharzt für Mikrobiologie, Virologie, Infektionsepidemiologie am Universitätsklinikum Leipzig in der Infektions- und Tropenmedizin | Mitgliedschaften in folgenden medizinischen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Globale Gesundheit (DTG), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Fachgesellschaft für Reisemedizin (DFR), Gesellschaft für Tropenpädiatrie und Internationale Kindergesundheit (GTP), Gesellschaft für Geschichte der Wissenschaften, der Medizin und der Technik (GWMT) | keine nebenberuflichen Tätigkeiten, keine weiteren Anstellungen.

**D. Ranft:** Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Teilnahme MSD „Leipziger Dialog“, 2015, 2016, 2019 | Prüfung von Ordersets (Plattform InOrder), Elsevier, 2017 | Vortrag B. Braun Kasseler Symposium für Krankenhausapotheker, 2015. Nichtfinanzielle Interessen: Apotheker, Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig, AöR, Leiter der Abt. Klinische Pharmazie und Arzneimittelinformation | Mitgliedschaften: Weiterbildungsausschuss der Sächsischen Landesapothekerkammer, Prüfungskommission Fachapotheker für Klinische Pharmazie der Sächsischen Landesapothekerkammer, Ausschuss für Antinfektive Therapie des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V.

**K. de With:** Finanzielle Interessen: Unmittelbare finanzielle Projektförderung zur Antibiotika-Verbrauchssurveillance in sächsischen Krankenhäusern, Mittelgeber: Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz (bisher 2 Förderperioden 2014 und 2017, 2020 ist beantragt). – Referententätigkeit mit Honorar und Reise- und Übernachtungskostenerstattung: Fortbildungsinitiative Antibiotic-Stewardship, 2014 bis heute | Weiterbildung Infektiologie für Apotheker der Apothekerkammern in Sachsen, Hessen und Baden-Württemberg, 2016 bis heute | Fachtagung Multiresistente Erreger, 2015 | Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie (DGKPha), 2015 | Referententätigkeit mit Reise- und Übernachtungskostenerstattung: 62. Deutscher Anästhesiekongress, 2015, ADKA-Jahrestagung, 2017, DGI-Jahrestagung, 2015–2019, Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH), 2019, Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT), 2014, 2016, 2018, ABS-Netzwerktreffen, 2014–2019, DGIM-Jahrestagung, 2015, 2018 | Sitzungen der Kommission Antinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) drei- bis viermal jährlich, 2014–2019.

– Gehaltsempfängerin für die Tätigkeit der Leitung des Zentralbereichs Klinische Infektiologie am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. Nichtfinanzielle Interessen: Leiterin des Zentralbereichs Klinische Infektiologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden | Mitgliedschaften wissenschaftlicher Gesellschaften: DGI, Akademie für Infektionsmedizin e. V. | DGIM, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) | Sprecherin der DGI-Sektion Antibiotic Stewardship, Koordinatorin der ABS Fortbildungsinitiative, Koordinatorin des ABS Experten-Netzwerks Deutschland, stellvertretende Vorsitzende der Kommission ART, Koordinatorin der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“.

**W.V. Kern:** Finanzielle Interessen: Kostenerstattung seitens der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie | Referentenhonorar und Reisekostenerstattung seitens der Akademie für Infektionsmedizin. Nichtfinanzielle Interessen: Berufliche Tätigkeit als Universitätsprofessor für Innere Medizin in Freiburg | Mitgliedschaften: DGI, DGIM, PEG, DTG, ESCMID. | Vorstandsmitglied der DGI und Akademie für Infektionsmedizin sowie der ESCMID.

**B. Salzberger:** Finanzielle Interessen: Honorare für Studie mit BioCryst zur Influenzatherapie. – Bezug von Honoraren für Vorträge von AbbVie, Chiesi, Gilead, Jansen, GSK, MSD. – Beratungstätigkeit für GSK und Sanofi zur Influenzaimpfung sowie für Roche zu präklinischen antiinfektiven Substanzen. Nichtfinanzielle Interessen: Universitätsprofessor für Innere Medizin, Leiter Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg | Mitgliedschaften: DGIM, PEG, ESCMID, Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Vorstandsmitglied der DGI.

**C. Lübbert:** Finanzielle Interessen: Kongressgebührenerstattung von Fa. Gilead | Reisekostenerstattung von den Firmen Astellas, Gilead, MSD | Vortragshonorare von den Firmen/Institutionen Astellas, bioMérieux, InfectoPharm, MSD, Falk Foundation. – Beraterhonorare der Firma MSD. Nichtfinanzielle Interessen: apl. Professor für Innere Medizin in Leipzig. Leiter des Bereichs Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig | Mitglied der DGI, DGIM, DGVS, DTG, PEG. Vorstandsmitglied der DGI.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- de With K, Wilke K, Kern WV et al (2018) S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 – Update 2018
- Davey P, Brown E, Charani E et al (2013) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC) (2014) The core elements of hospital antibiotic stewardship programs. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>. Zugegriffen: 26. Aug. 2019
- Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG et al (2008) Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care* 46:847–862
- Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M et al (2003) Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med* 29:876–883
- Lübbert C, Dürrbeck A, Ranft D et al (2018) Antiinfektiva-Leitfaden für die empirische antiinfektive Therapie und Prophylaxe. Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- Pletz MW, Tacconelli E, Welte T (2017) Antibiotic Stewardship 2.0: Individualisierung der Therapie. *Internist* 58:657–665
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R et al (2018) Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 18:95–107
- Walger P (2016) Rationaler Einsatz von Antibiotika. *Internist* 57:551–568
- Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) (2019) Resistenztestung und Antibiotika-Dosierung. [http://www.nak-deutschland.org/tl\\_files/nak-deutschland/Dosierungen\\_NAK-20190903\\_AH\\_v2.pdf](http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/Dosierungen_NAK-20190903_AH_v2.pdf). Zugegriffen: 13. Sept. 2019
- Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J (2013) Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 6:703–729
- Baur D, Gladstone BP, Burkert F et al (2017) Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 17:990–1001
- Dingle KE, Didelot X, Quan TP et al (2017) Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 17:411–421
- Beardmore RE, Peña-Miller R, Gori F et al (2017) Antibiotic cycling and antibiotic mixing: which one best mitigates antibiotic resistance? *Mol Biol Evol* 34:802–817
- van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG et al (2018) The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis* 18:401–409
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (2016) GERMAP 2015 – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (2018) Rationale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich – Indikation und Dosierung. Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover
- Braun J, Dalhoff K (2019) Antibiotikatherapie (1): Rationale für die Praxis. *Dtsch Arztebl* 116(Suppl):29–30. <https://doi.org/10.3238/PersInfek.2019.07.22.02>
- Robert Koch-Institut (RKI) (2019) Rationaler Antibiotikaeinsatz im ambulanten Sektor. Workshop des Robert Koch-Instituts am 28.11.2018 in Berlin. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaeinsatz\\_ambulant\\_Workshop\\_2018.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaeinsatz_ambulant_Workshop_2018.pdf?__blob=publicationFile). Zugegriffen: 13. Sept. 2019
- Agentur Deutscher Arztnetze e. V. (2019) Innovationsfondsprojekt AREna wird ausgewertet. <http://deutsche-arztnetze.de/index.php?show=162>. Zugegriffen: 13. Sept. 2019
- Little P, Moore M, Kelly J et al (2014) Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ* 348:g1606
- May L, Kronman MP (2018) Outpatient antibiotic stewardship. In: Barlam TF (Hrsg) *Practical implementation of an antibiotic stewardship program*. Cambridge University Press, Cambridge, S273–292
- Deutsches Ärzteblatt (2019) CRP-Schnelltest reduziert Einsatz von Antibiotika. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105947/CRP-Schnelltest-reduziert-Einsatz-von-Antibiotika>. Zugegriffen: 13. Sept. 2019
- Holstiege J, Schulz M, Akmatov MK et al (2019) Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungs-Atlas Bericht 19/07, Berlin 2019



## Antibiotic Stewardship (ABS). Teil 2: Anwendung

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-internist](http://www.springermedizin.de/kurse-der-internist)

### ? Welche Aussage hinsichtlich der Implementierung lokaler Antibiotikaleitlinien trifft am ehesten zu?

- Bewährt haben sich arbeitsplatzbezogene (z. B. Notaufnahme, Gynäkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde) Übersichten.
- Fachbezogene Leitlinienübersichten im gedruckten Kitteltaschenformat genießen nur unzureichende Akzeptanz.
- Die Informationen sollten sich streng an der Fachinformation orientieren.
- Angaben zu Therapiekosten sollten weitestgehend vermieden werden.
- Die Antiinfektalisten sollten nur in elektronischer Form bereitgestellt werden.

### ? Welches der folgenden Antibiotika hat das höchste Potenzial für die Auslösung einer *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI)?

- Cotrimoxazol
- Doxycyclin
- Benzylpenicillin
- Clindamycin
- Azithromycin

### ? Ein Patient mit Verdacht auf eine zentralvenöse Katheterinfektion erhielt initial Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin. Nach dem Vorliegen der Blutkulturergebnisse stellt das Antibiotic-Stewardship-Team die Antibiotikatherapie auf eine Monotherapie mit Flucloxacillin um. Die Umstellungsmaßnahme bezeichnet man als ...

- Deeskalation.
- empirische Therapie.
- Tarragona-Strategie.
- Sequenztherapie.
- „cycling“.

### ? Der Begriff „Pharmakokinetik“ beschreibt das/die/den ...

- Zeitfenster bis zur vollständigen Abtötung aller Bakterien.
- In-vitro-Wirksamkeit eines Antibiotikums.
- zeitlichen Konzentrationsverlauf einer Substanz im Körper.
- molekularen Wirkungsmechanismus eines Antibiotikums.
- minimale Hemmkonzentration einer Substanz bezogen auf einen Erreger.

### ? Welche Therapiedauer mit Antibiotika ist für die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) in der Regel adäquat?

- 1–2 Tage
- 3–4 Tage
- 5–7 Tage
- 10 Tage
- 14 Tage

### ? Ein Patient mit Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate 40 ml/min) zeigt im therapeutischen Drug Monitoring einen erhöhten Gentamicinalspiegel (4,4 mg/l) im Blut. Mit welcher Maßnahme lassen sich toxische Nebenwirkungen am ehesten verhindern – bei möglichst erhaltener optimaler antibiotischer Wirksamkeit?

- Deutliche Reduktion der Einzeldosis bei gleichem Dosisintervall
- Substanzwechsel auf Tobramycin in gleicher Dosierung wie Gentamicin
- Verkürzung des Dosisintervalls und Reduktion der Einzeldosis
- Erhöhung der Einzeldosis und Verlängerung des Dosisintervalls
- Verlängerung des Dosisintervalls und Beibehaltung der normalen Einzeldosis

### ? Nach dem Pharmakokinetik/Pharmakodynamik(PK/PD)-Modell wird die optimale Wirkung von $\beta$ -Laktam-Antibiotika am besten beschrieben durch das/die ...

- Verhältnis der Maximalkonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.
- Gesamtherapiedauer.
- Zeitdauer der Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.
- Anzahl der maximalen Konzentrationsspitzen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.
- Verhältnis der Gesamtexposition oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.

## Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich und der Schweiz:** Für das Diplom-Fortbildungsprogramm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Der Internist“.

### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

**? Nach dem Pharmakokinetik/Pharmakodynamik(PK/PD)-Modell wird die optimale Wirkung von Daptomycin am besten beschrieben durch das/die ...**

- Verhältnis der Maximalkonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.
- Gesamttherapiedauer.
- Zeitdauer der Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.
- Anzahl der maximalen Konzentrationsspitzen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.
- Verhältnis der Gesamtexposition oberhalb der minimalen Hemmkonzentration.

**? In welchen Fällen ist eine Antibiotikatherapie sinnvoll?**

- Sprosspilznachweis im Stuhl bei Nichtimmunsupprimierten
- Gedeckt perforierte Sigmadivertikulitis mit lokalem Peritonismus
- Oberflächliche Hautinfektionen
- Unkomplizierte Salmonellenenteritis
- Asymptomatische Bakteriurie bei gesunden nichtschwangeren Frauen

**? Im Rahmen der Primärprävention leistet welche Maßnahme einen Beitrag zur Einsparung von Antibiotika und damit zur Vermeidung der Ausbreitung von Resistenzen?**

- „Mixing“
- Eskalation
- Therapeutisches Drug Monitoring
- Gripeschutzimpfung
- Oralisierung