

Neue Serie Teil 1: „Keimreise“ – der Infektion auf der Spur

Antibiotika richtig einsetzen: Früher alles Cipro – heute alles Fosfo?



Dr. med. Rolf Tessmann, Dr. Rüdiger Warlich, Prof. Dr. med. Ursel Heudorf

„Keimreise“ – der Infektion auf der Spur: Ziel der neuen losen Serie im Hessischen Ärzteblatt ist die fächerübergreifende Information zu Infektionserkrankungen sowie deren Verursachern – mit konkreten Handlungsanweisungen und Therapieempfehlungen aus der Praxis, für die Praxis.

Geboren wurde die Idee der Serie in der Antibiotic-Stewardship-AG des MRE-Netztes-Rhein-Main. Die ABS-AG definierte einen gemeinsamen Standard zum Umgang mit der Staphylococcus aureus-Bakteriämie (SABak) [1]. Bedingt vor allem durch bessere Lebensbedingungen, Impfungen und Antibiotikatherapie wurden in den Industrienationen Infektionskrankheiten im 20. Jahrhundert als immer weniger bedrohlich wahrgenommen. [2] Nun tritt ein „Sinneswandel“ ein! Es „entstehen“ neue Infektionskrankheiten, bekannte breiten sich aus

oder verändern sich in nicht vorhersehbarer Weise. Bedingt durch schnelles Bevölkerungswachstum, zunehmende Mobilität, veränderte Tierzucht und -haltung sowie Klimaveränderung kommt es zu einer Zunahme zoonotischer Erreger, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden und das Potenzial von Epidemien oder gar Pandemien haben. [3] Gleichzeitig erschweren zunehmend Bakterien mit Antibiotikaresistenzen die Therapie von (schweren) Infektionen. [4] Schließlich treffen Infektionserreger zunehmend auf Patienten mit Immunsuppression oder implantierten Fremdmaterialien. Lassen Sie uns die neue Artikelserie zu einer aktiven Plattform werden! Wir freuen uns über praxisnahe Beiträge rund um das Thema Infektion, Kontakt per E-Mail an: haeb1@laekh.de

Dr. med. Rolf Teßmann

Noch vor einigen Jahren hatte Ciprofloxacin Hochkonjunktur. Im Hessischen Ärzteblatt wurde bereits 2015 vor dem großzügigen Einsatz dieser Substanz auch bei unkompliziertem Harnwegsinfekt wegen der zunehmenden Resistenzen gewarnt [5]. Das war noch bevor die Rote Hand Briefe zu Fluorchinolonen in den Jahren 2018 und 2019 veröffentlicht wurden. Diese warnten vor den Risiken von Aortenaneurysmen und -dissektionen, schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das periphere und zentrale Nervensystem sowie Sehnenrupturen [6, 7]. All diese Informationen und verschiedene Publikationen [8, 9] zu diesem Thema halfen dabei, dass der Einsatz der Fluorchinolone im niedergelassenen Bereich der Kassenärzte in Hessen deutlich und nachhaltig abgenommen hat – von 346.741 Verordnungen im Jahr 2015 auf 149.217 Verordnungen im Jahr 2023.

Nun ist Fosfomycin oral das am häufigsten eingesetzten Antibiotikum bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau in der niedergelassenen Praxis – ein Grund zur Sorge, denn ...

... inzwischen hat Fosfomycin-Trometamol – 3 g Fosfomycin zur oralen (= p. o.) Einmaltherapie [10] – einen rasanten, aber bedenklichen „Siegesszug“ angetre-

ten: die Verordnungszahlen in den Kassenarztpraxen in Hessen nahmen von 61.368 im Jahr 2013 bis zum Jahr 2019 auf 133.361 zu und bleiben seither auf hohem Niveau weitgehend stabil (2023: 121.823) (Abb. 1).

Dies mag auf zwei Gründe zurückzuführen sein:

Zum einen ist eine einmalige Gabe Fosfomycin p. o. zur Behandlung einer unkomplizierten (!) Zystitis bei Frauen und

weiblichen Jugendlichen ausreichend und auch ausschließlich hierfür zugelassen. Diese Anwendung ist leicht umzusetzen.

Aber: oral eingenommen wird nur in den ableitenden Harnwegen eine therapeutisch wirksame Konzentration erreicht. Infektionen anderer Organe können mit Fosfomycin oral nicht therapiert werden, da wirksame Plasma- oder Gewebespiegel nach p. o.-Gabe nicht erreicht werden [11].

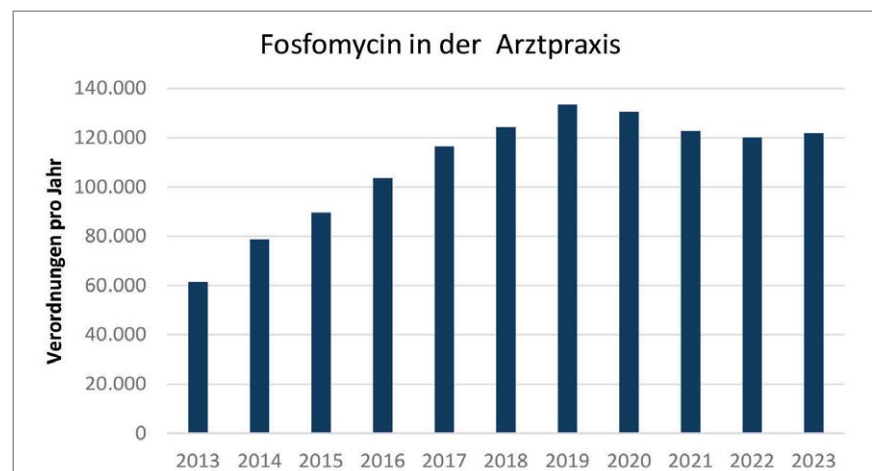


Abb. 1: Verordnungen (VO) bzw. Arzneimittelrezepte (ausgenommen zahnärztliche Verordnungen) in Hessen, die von den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Apotheken eingelöst und gemäß § 300 Abs. 2 SGB V erfasst wurden. (Daten von Firma Insight Health GmbH & Co. KG, Waldems-Esch, für die Kassenärztlichen Vereinigung Hessen zur Verfügung gestellt).

Rubrikfoto: Lungenentzündung im CT-Bild; rechter Lungenflügel infiziert, linker Flügel (noch) nicht.

Foto: mauritius images / Science Photo Library / Rajaaisya

	Antibiotikum	nicht rezidivierender HWI		rezidivierender HWI	
		resistent		resistent	
		%	% (95%-KI)	%	% (95%-KI)
1. Wahl	Pivmecillinam	2,9	1,1 – 7,3	2,5	0,7 – 8,7
	Fosfomycin	0,7	0,1 – 4,1	1,3	0,2 – 6,7
	Nitrofurantoin	0,7	0,1 – 4,1	2,5	0,7 – 8,7
	Nitroxolin	0	0,0 – 35,4	0	0,0 – 24,2
	Trimethoprim	14,7	9,7 – 21,6	25	16,8 – 35,5
2. Wahl	Cefpodoxim	0	0,0 – 24,2	15,4	4,3 – 42,2
	Norfloxacin	n.a	n.a	n.a	n.a
	Ofloxacin	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	Levofloxacin	5,1	2,5 – 10,2	10	5,2 – 18,5
	Ciprofloxacin	5,1	2,5 – 10,2	12,5	6,9 – 21,5
	Cotrimoxazol	13,1	8,6 – 19,8	21,5	13,9 – 31,8

Tab. 1: Unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen – gefundene Resistenzen bei E. coli – Nachweise im Urin – im Südwesten Deutschlands (Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Baden-Württemberg), 2019 – 2021 (nach [23])

Zum anderen steht Fosfomycin in der Leitlinie zur Behandlung ambulant erworbener unkomplizierter Harnwegsinfektionen [12] an erster Stelle; die Reihung ist jedoch keine Reihung der Empfehlung, sondern schlicht dem Alphabet geschuldet, wonach Fosfomycin vor den anderen empfohlenen Antibiotika Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam genannt wird. Das suggeriert möglicherweise, dass es das Mittel der ersten Wahl sei. Tatsächlich sind Pivmecillinam und auch Nitrofurantoin (bei guter Nierenfunktion) aber die besseren Alternativen. Die Vorteile von Pivmecillinam sind in der fehlenden Einschränkung bei reduzierter Nierenfunktion, den besseren Daten zur Gabe bei Schwangeren, der Zulassung bei Kindern bereits ab dem 6. Lebensjahr und der Zulassung für Männer und Frauen zu sehen. Und auch das über viele Jahre eingesetzte Cotrimoxazol hat bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eine bessere Wirksamkeit als die Daten der deutschen Antibiotikaresistenz-Surveillance vermuten lassen [13, 14]. Aktuelle Ergebnisse einer bundesweiten Studie zur Erreger-Resistenzsituation bei der unkomplizierten Harnwegsinfektion von Frauen und weiblichen Jugendlichen zeigen für E. coli, dem häufigsten Erreger von Harnwegsinfektio-

nen, dass alle untersuchten Antibiotika weiterhin zu empfehlen sind – mit Ausnahme von Trimethoprim und Cotrimoxazol bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen (Tab. 1) [14]. Auch wenn die Verträglichkeit von Fosfomycin als gut angegeben wird und bislang die Resistenzraten noch (?) niedrig sind [15], ist der weit verbreitete p. o.- Einsatz dieser Substanz mit Sorge zu sehen, denn:

Fosfomycin **intravenös** (i. v.) ist für viele schwere Infektionen ein besonderes und unverzichtbares Antibiotikum [16–18]. Aktuelle Verbrauchsdaten des Robert Koch Instituts zeigen, dass die orale Gabe von Fosfomycin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen leider auch in Kliniken auf dem Vormarsch ist; der p. o. Einsatz hat sich zwischen 2015 und 2022 mehr als verdoppelt (Abb. 2). Hier müs-

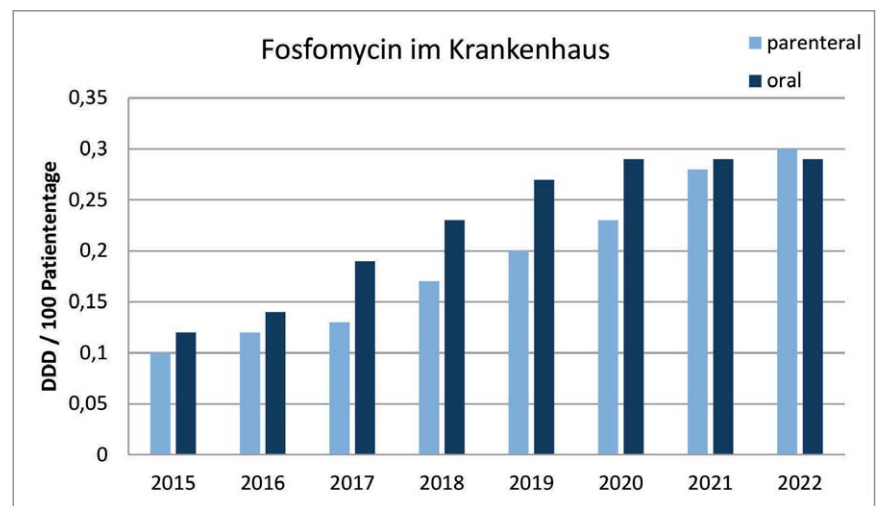


Abb. 2: i. v. und p. o.-Fosfomycin-Verbrauch in DDD/100 PT in Kliniken (Alle Kliniken, die an AVS – Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance teilnehmen; DDD (engl. defined daily dose/Tagestherapiedosis) ist eine rechnerische Größe der mittleren Tagesdosis eines Wirkstoffs bei Erwachsenen; hier berechnet auf 100 Patiententage (PT) zur Ermittlung der Verbrauchsdichte). [28]

sen die gleichen Kritikpunkte wie beim ambulanten p. o.-Einsatz angeführt werden. Gerade im Krankenhaus gibt es keinerlei Gründe, die einer Kurzzeittherapie mit einem alternativen Antibiotikum entgegenstehen.

... Fosfomycin i. v. ist ein Reserve-Antibiotikum für die Behandlung schwerer Infektionen im Krankenhaus, dessen Wirksamkeit nicht leichtfertig aufs Spiel gesetzt werden darf!

Als Breitspektrumantibiotikum vom Epoxid-Typ hat es keine Verwandtschaft mit anderen Antibiotika, so dass keine Kreuzresistenzen mit anderen Antiinfektiva zu erwarten sind [11]. Das Wirkspektrum ist sehr breit und umfasst sowohl grampositive als auch gramnegative Erreger. Es wirkt gegen multiresistente gramnegative (MRGN) – Bakterien wie beispielsweise E. coli, Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Salmonellen, Shigellen, Serratia marcescens, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa ebenso wie gegen grampositive Erreger wie Staphylococcus aureus – einschl. MRSA (= Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus) – und Streptokokken.

Auch die i. v. Verträglichkeit ist gut bewertet, in der Klinik muss während der Therapie am ehesten auf eine Hypernatriämie und Hypokaliämie geachtet werden [11]. Die Minimaldosierung von Fosfomycin i. v. beträgt nach neuen EMA-Festlegungen 12 g/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2–3 Einzelgaben. Eine bakterielle Meningitis soll mit 16 bis 24 g/Tag, aufgeteilt auf 3–4 Einzelgaben i. v. behandelt werden [19–21].

Fosfomycin ist bakterizid; es tötet die Bakterien ab, indem es deren Zellwandsynthese irreversibel hemmt [11]. Klinisch außerordentlich bedeutsam ist die hohe Fosfomycin-Empfindlichkeit bei ESBL (= Extended Spectrum Beta-Laktamasen, die durch eine Mutation der gewöhnlichen Beta-Laktamase entstehen und Bakterien gegen eine Reihe von Beta-Laktam-Antibiotika resistent machen.) – und Carbapenemase-(4 MRGN)-bildenden E. coli oder Klebsiella-Spezies [16]. Und: Das kleine Molekül penetriert extrem gut in nahezu jedes (!) – auch schwer erreichbare – Gewebe wie Knochen/Gelenke und sogar in das zentrale Nervensystem, selbst in stark entzündete Organe [11]. Aufgrund dieser Ei-

genschaften hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Fosfomycin i. v. schon im Jahr 2018 als „Reserve-AB“ eingestuft [22].

Diese „Reserve-Antibiotika“ sind definiert als dringend benötigte Therapieoptionen, die insbesondere bei schweren Infektionen (mit multiresistenten Bakterien) wirken müssen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass diese nie unkritisch und ohne strenge Indikation angewendet werden [22]. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt seit 2020 [19], die Anwendung von Fosfomycin einzuschränken und Fosfomycin i. v. nur noch zur Behandlung schwerer Infektionen zu verwenden, wenn andere Antibiotikabehandlungen nicht (mehr) geeignet sind [23, 24]. Sowohl in der empirischen wie auch in der gezielten Therapie sind die wesentlichen Indikationen für alle Altersgruppen u. a.: infektiöse Endokarditiden, Knochen- und Gelenkinfektionen, im Krankenhaus erworbene (beatmungssoziierte) Pneumonien, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, bakterielle Meningitiden, komplizierte intraabdominale Infektionen und Blutstrominfektionen bis hin zur Sepsis [25].

Dabei hat Fosfomycin eine synergistische Wirkung mit anderen Antibiotikaklassen, einschließlich β -Laktamen, Aminoglykosiden, Lipopeptiden und Fluorchinolonen. Insbesondere, um Resistenzen zu vermeiden, soll Fosfomycin nie als Monotherapie, sondern immer in Kombination mit anderen AB eingesetzt werden! Als Kombinationspartner wirkt es aber – häufig als letzte Therapie-Option – oft als Lebensretter bei der Behandlung von schweren Infektionen mit multiresistenten Erregern, wie MRSA, vancomycinresistenten Enterokokken (VRE), ESBL- und zum Teil auch Carbapenemase-bildenden Erregern [11, 26, 27].

Dies ist der wesentliche Grund, warum infektiologisch tätige Ärzte mit Sorge auf die hohen p. o. Verordnungszahlen von Fosfomycin abseits schwerer Krankheitsbilder blicken.

Fazit

- Fosfomycin ist ein Breitspektrum-Reserveantibiotikum zur i. v. Anwendung.

Reserveantibiotikum Fosfomycin	
<p>Einzigartiges Wirkprinzip</p> <p>Der einzigartige Wirkmechanismus von Fosfomycin, die Hemmung der Mureinsynthese, verhindert klassische Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen.</p>	
<p>Breites Spektrum</p> <p>Wirksamkeit besteht gegen folgende Erreger: Grampositiv: insb. Staphylokokken incl. MRSA Gramnegativ: E. coli (auch MRGN), Haemophilus influenzae, zahlreiche andere Enterokokken. Fosfomycin sollte als Reserveantibiotikum jenseits einer kalkulierten Initialtherapie nur nach Vorliegen eines Antibiogramms eingesetzt werden</p>	<p>Orale Gabe nur bei einer einzigen Indikation!</p> <p>Fosfomycin Trometamol 3 g p.o. ist nur für die Therapie einer unkomplizierten Zystitis bei Frauen zugelassen. Eine ausreichende antibiotische Wirkung wird nur in den ableitenden Harnwegen erreicht. Andere Infektionen können mit der oralen Gabe nicht behandelt werden, da wirksame Gewebespiegel nicht erreicht werden. Für die Therapie von unkomplizierten Zystitiden stehen mit Pivmecillinam oder Nitrofurantoin bewährte und besser Alternativen zur Verfügung.</p>
<p>Gute Verträglichkeit</p> <p>Die Substanz ist in der Regel gut verträglich. Bei der i.v.-Gabe muss der hohe Natriumgehalt (0,32 g Na/g Fosfomycin) berücksichtigt werden</p>	<p>Kein unkritischer Einsatz oral</p> <p>Der unkritische Einsatz der oralen Darreichungsform hat zu einem rasanten Anstieg der Verordnungszahlen geführt. Hierdurch droht ein Verlust von Behandlungsoptionen bei schweren gramnegativen Infektionen. In der Klinik ist Fosfomycin eine der wenigen noch wirksamen Substanzen bei Infektionen mit 4 MRGN-Erregern.</p>
<p>Wichtiges Reserveantibiotikum i.v.</p> <p>Die i.v.-Form von Fosfomycin penetriert gut in viele Organe und ist in der Klinik ein unverzichtbares Antibiotikum bei schweren bakteriellen Infektionen, z.B. infektiöse Endokarditis, Osteomyelitis, bakterielle Meningitis, komplizierte intraabdominale Infektionen. Die Standarddosierung beträgt 16-18g/Tag, aufgeteilt auf 3-4 Einzeldosen</p>	<p>Keine Monotherapie i.v.</p> <p>Wegen der Gefahr einer raschen Resistenzentwicklung muss Fosfomycin i.v. immer in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum eingesetzt werden.</p>

Quelle: in Anlehnung an: Gesundheitsreferat Landeshauptstadt München (GSR)

Abb. 3: Fosfomycin „auf einen Blick“

- Fosfomycin hat als Epoxid-Antibiotikum (AB) keine Verwandtschaft mit anderen AB und weist (i. v. verabreicht) durch das geringe Molekulargewicht eine extrem gute Gewebepenetration auf.
- Fosfomycin kann nicht alles, aber i. v. verabreicht – immer in Kombination mit anderen AB – ist es häufig der letzte Lebensretter bei komplizierten Infektionen.
- Derzeit zeigt Fosfomycin glücklicherweise noch wenige Resistenzen bei der i. v.-Behandlung schwerwiegender Infektionen, auch solcher, die durch die deutlich steigende Zahl von 4 MRGN Erregern ausgelöst wurden.
- Aus Sicht der Autoren macht es keinen Sinn, dieses wertvolle i. v.-Reserve(!)-AB

bei unkomplizierten Infektionen der ableitenden Harnwege p. o. – noch dazu mit schlechter oraler Resorption – einzusetzen. Insbesondere mit Pivmecillinam oder Nitrofurantoin (dies gilt mit Einschränkungen auch für Cotrimoxazol) stehen hierfür geeignete Alternativen zur Verfügung.

→ **Hier tut ein Umdenken not.**

Dr. med. Rolf Teßmann

Ltd. Arzt Krankenhaushygiene, Ärztlicher
Laborleiter
BG Unfallklinik Frankfurt am Main
ABS-AG im MRE-Netz Rhein-Main

Dr. Rüdiger Warlich

Chefapotheker
Fachapotheker für Klinische Pharmazie
|A|B|S| Experte (DGI),
Sana Klinikum Offenbach
ABS-AG im MRE-Netz Rhein-Main

Prof. Dr. med. Ursel Heudorf

Ärztin für Öffentliches Gesundheitswesen,
ABS-AG im MRE-Netz Rhein-Main

Kontakt und Anmeldung für die ABS-AG:
E-Mail: monika.bachus@bgu-frankfurt.de,
Fon: 069 475 1542

Informationen zum MRE-Netz:
www.mre-rhein-main.de

Die Literaturhinweise finden sich auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

Forum

Vorbereitet auf den Ernstfall

Für die Fußball-EM üben auch Feuerwehr, Gesundheitsamt, Kliniken & Co

Die UEFA-Fußball-Europameisterschaft in Deutschland startet am 14. Juni, am 17. Juni findet mit der Partie Belgien gegen Slowakei das erste Spiel in Frankfurt am Main statt. Neben hohen Sicherheitsstandards sind Feuerwehr, Rettungsdienst und Kliniken auf alle möglichen Szenarien vorbereitet, wie Brandrat Florian Grün, Leiter der Steuergruppe EURO24 bei der Branddirektion Frankfurt erklärt. Grün: „Die Branddirektion als Träger von Feuerwehr und Rettungsdienst bereitet sich auf Basis eines bundesweit abgestimmten Szenarienpapiers auf das Turnier vor. Um die gesteckten Ziele zu erreichen, werden Dienstzeiten von Rettungsmitteln verlängert oder Einheiten zusätzlich in den Dienst genommen. Unterstützung kommt aus den angrenzenden Landkreisen und Städten, die auf unsere Anforderung Katastrophenschutzeinheiten bereitstellen.“

Dafür wurden auch reale Übungen abgehalten, in denen die umgebenden Kliniken miteingebunden waren. Die trainierten



Foto: UEFA

Szenarien umfassten nicht nur unzählige Verletzte, sondern zusätzlich auch Menschen im Main, Verkehrsunfälle, Brände und Gefahrstoffaustritte. Fiktives Unwetter forderte in den Übungen zusätzliche Aufmerksamkeit. Somit wurde auch die Räumung von Fanflächen zusammen mit der Polizei koordiniert.

Das Gesundheitsamt Frankfurt war dabei von Anfang an in die Erstellung des Teilkonzeptes Sicherheit eingebunden. Zu-

sammen mit der Branddirektion war das Gesundheitsamt in der Arbeitsgruppe „Rettung und medizinische Versorgung“ aktiv. Dort wurden sowohl für das Stadion als auch für die Innenstadt inklusive der Fanzone und für die UEFA-Standorte alle Belange des Brandschutzes, des Rettungs- und Sanitätsdienstes und der medizinischen Versorgung einschließlich des erforderlichen Transportes in Kliniken ausgearbeitet. Auch Fragen des Gesundheitsschutzes, insbesondere des Infektionsschutzes, standen auf der Agenda. Darüber hinaus bringe das Gesundheitsamt seine bevölkerungsmedizinischen Expertisen z. B. auch im Rahmen eines Hitzekonzeptes ein, so Brandrat Grün.

Bei der EM sind aufgrund des Wegfalls der Stehplätze wegen UEFA-Vorgaben nur 48.000 Menschen im Stadium (regulär: 58.000) zugelassen, durch Fanmeilen und Public Viewing werden aber bei den insgesamt fünf Spielen in Frankfurt mehr Besucher erwartet.

Lukas Reus