

# Vom Antibiogramm zur Wahl eines Antibiotikums

Daniel Genné<sup>a</sup>, Hans H. Siegrist<sup>b</sup>

## Einleitung

Die Interpretation eines Antibiogramms ist gespickt mit Fussangeln, die man erkennen muss, bevor man ein Antibiotikum verordnet. Da immer mehr Bakterien gegen Antiinfektiva resistent werden, ist das Antibiogramm zu einem unerlässlichen Hilfsmittel für die korrekte Wahl eines Antibiotikums geworden. Es gibt eine natürliche und eine erworbene Resistenz gegen Antibiotika. *Escherichia coli* beispielsweise ist gegen Penicillin von Natur aus resistent, während die Resistenz gegen Ampicillin erworben sein kann. Die natürlichen Resistenzen stellen für den Arzt kein Problem dar, weil sie genau definiert und bekannt sind. Das Auftreten erworbener Resistenzen bei Bakterien dagegen wirft Probleme auf, da die Wirksamkeit eines empirisch verordneten Antibiotikums nicht mehr gesichert ist, was zu einem therapeutischen Dilemma führen kann.

Dieser Artikel beschreibt, nach welchen Prinzipien ein Antibiogramm erstellt wird, und zeigt mögliche Fehler auf, die es beim Lesen und Interpretieren des Antibiogramms zu vermeiden gilt. Anhand einiger Beispiele soll dem Praktiker gezeigt werden, worauf er achten sollte, um anhand der Resultate des Antibiogramms das

richtige Antibiotikum auszuwählen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Informationen, die uns das Antibiogramm gibt, *in vitro* erhoben wurden und sich nicht immer auf die Situation *in vivo* übertragen lassen.

## Antibiogramm

Eine Bestimmung der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika stellt für das Labor eine sehr heikle Aufgabe dar. Die Information muss korrekt, genau und reproduzierbar sein. Die meisten schweizerischen Labors haben sich deshalb für die amerikanischen Normen des National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS) entschieden. Diese Norm dient nicht nur dazu, mit der wissenschaftlichen Entwicklung sowohl im Bereich der Klinik als auch des Labors Schritt zu halten, sondern sie erlaubt es auch, standardisierte Tests durchzuführen, deren Resultate sich mit denjenigen anderer nach der selben Norm arbeitenden Labors vergleichen lassen. Technisch gibt es verschiedene Möglichkeiten, ein Antibiogramm zu erstellen. Neben den automatisierten, auf den Kriterien der NCCLS basierenden Techniken, welche von verschiede-

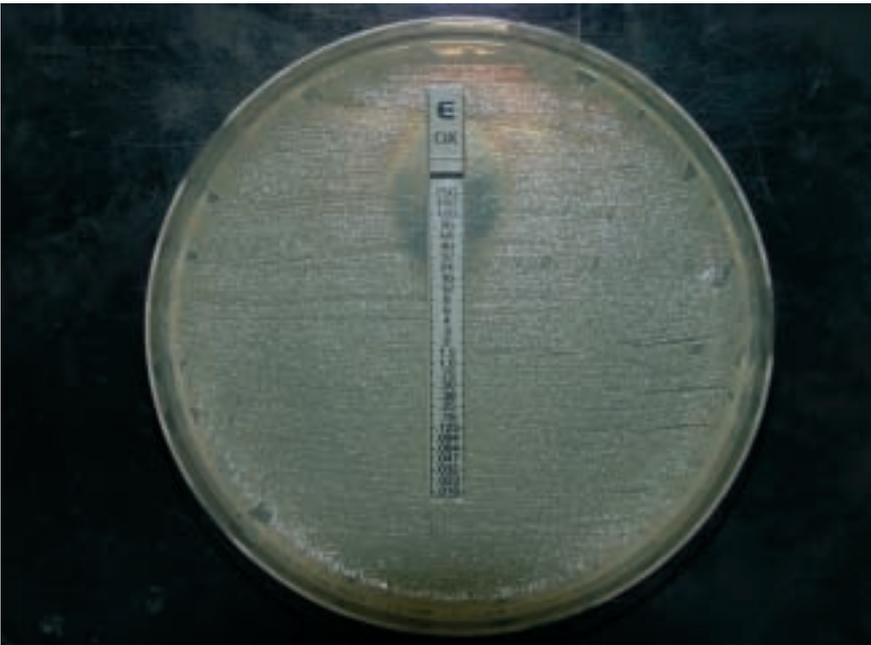
Abbildung 1.  
Diffusionstest.



<sup>a</sup> Département de Médecine interne, Hôpital de la ville,  
<sup>b</sup> Institut Neuchâtelois de Microbiologie, La Chaux-de-Fonds

Korrespondenz:  
Dr. Daniel Genné  
Médecin-Adjoint,  
FMH infectiologie  
Département de Médecine  
Hôpital de la ville  
CH-2300 La Chaux-de-Fonds

[daniel.genne@ne.ch](mailto:daniel.genne@ne.ch)



**Abbildung 2.**  
Bestimmung der  
minimalen Hemmkonzentration.

nen Herstellern angeboten werden, sind die am häufigsten verwendeten Methoden der Diffusionstest und die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MIC). In bestimmten klinischen Situationen, wie beispielsweise bei der Endokarditis, kann auch die Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration (MBC) in Betracht gezogen werden. Der Diffusionstest erfordert keine komplizierten Labortechniken, sondern er kann in jedem klinischen mikrobiologischen Labor durchgeführt werden (Abb. 1). Der Test ist standardisiert und wird von der NCCLS jährlich durch die Publikation der aktuellen Interpretationskriterien auf den neusten Stand gebracht. Vor Einführung des E-Test war die Bestimmung der MIC eine aufwändige und arbeitsintensive Technik. Sie wurde in Nährbouillon oder auf Agar durchgeführt und erforderte viel Vorbereitungszeit. Für den E-Test wird ein Teststreifen verwendet, der mit einem

Konzentrationsgradienten eines Antibiotikums beschichtet ist. Dieses führt zu einer tropfenförmigen Zone der Wachstumshemmung um den Teststreifen herum. Die MIC kann auf der Skala an der Schnittstelle zwischen Bakterienwachstum und Teststreifen direkt abgelesen werden (Abb. 2). Technisch unterscheidet sich diese Methode, die auch in nicht spezialisierten Labors durchgeführt werden kann, nur wenig von der Diffusionsmethode.

Der prädiktive Wert des Antibiotogramms kann natürlich im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg nur relativ sein (Tab. 1). Zahlreiche Abstufungen machen das Antibiotogramm zu einem Hilfsmittel, welches Hinweise für die korrekte Wahl des Antibiotikums geben kann. Ein Mikroorganismus, der bei einem immunkompetenten Patienten empfindlich, bei einem immunkompromittierten Patienten dagegen resistent ist, ergibt einen ausgezeichneten prädiktiven Wert für den therapeutischen Erfolg respektive Misserfolg.

## Wahl des Antibiotikums

### Natürliche und erworbene Resistenz von Bakterien

Die Entwicklung einer Resistenz gegen Antibiotika verläuft nicht bei allen Bakterien identisch; sie verläuft aber auch bei einem bestimmten Bakterium nicht gegen alle Antibiotika gleich. *Staphylococcus aureus* beispielsweise hat seit der Einführung von Penicillin im Jahr 1943 sehr rasch eine Resistenz gegen dieses Medikament entwickelt, und heute sind beinahe 90% aller Stämme gegen Penicillin resistent. Bis heute ist dagegen kein einziger gegen Penicillin resistenter Stamm von *Streptococcus pyogenes* (Streptokokken der Gruppe A) bekannt. Die Häufigkeit bestimmter Resistenzen ist in verschiedenen Ländern oft sehr unterschiedlich, was sicher mit den Verordnungsgewohnheiten der Ärzte und der Compliance der Patienten zusammenhängt: In Spanien sind beispielsweise mehr als 50% aller Stämme von *Streptococcus pneumoniae* gegen Penicillin resistent [1], in Korea 70% [2] und in der Schweiz weniger als 10% [3].

Neue Antibiotika, deren Entdeckung und Einführung oft wegen bakterieller Resistenzen notwendig wurde, werden rasch sehr breit eingesetzt, was unvermeidlich zur Entwicklung neuer Resistenzen führt. So sind zum Beispiel heute bereits 90% der klinischen Isolate von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* gegen Fluorochinolone resistent, nachdem diese erst seit einigen Jahren verwendet werden [4].

Das Wirkungsspektrum des gewählten Antibiotikums sollte idealerweise so begrenzt wie möglich sein, um nicht einer Resistenzentwicklung

**Tabelle 1. Prädiktiver Wert des Antibiotogramms.**

Methoden	Immunkompetenter Patient	Immundeprimierter Patient oder schwere Infektion
Diffusion (Kirby-Bauer)	S: ausgezeichnet	S: mässig
	R: mässig	R: ausgezeichnet
MIC	S: ausgezeichnet	S: mässig
	R: mässig	R: ausgezeichnet
MBC	S: ausgezeichnet	S: mässig
	R: mässig	R: mässig

S: empfindlich, R: resistent

MIC = minimale Hemmkonzentration

MBC = minimale bakterizide Konzentration

der normalen Flora Vorschub zu leisten. Eine durch *Clostridium difficile* verursachte Kolitis sollte beispielsweise mit Metronidazol und nicht mit dem ebenso gut wirksamen Vancomycin behandelt werden, weil dieses allfällige im Verdauungstrakt des Patienten vorhandene, gegen Vancomycin resistente Enterokokken selektioniert.

Selbstverständlich spielt auch die Compliance des Patienten eine wichtige Rolle für das Auftreten von Resistenzen. Eine Resistenzentwicklung durch Mutationen kommt bei gewissen Antibiotika, wie beispielsweise den Fluorochinolonen, Rifampicin und Fusidinsäure, häufiger vor. Dies ist speziell bei der Behandlung von Infektionen mit grossem Inoculum oder von durch Fremdkörper verursachten Infektionen zu beachten.

#### Wahl des Antibiotikums nach dem Lesen des Antibiogramms

Ein Antibiogramm muss genau wie beispielsweise ein Elektrokardiogramm systematisch gelesen werden. Man beginnt mit dem Resultat der Gramfärbung, welches gewöhnlich am Anfang des mikrobiologischen Berichtes steht. Dieses ermöglicht uns manchmal die Unterscheidung zwischen einer Infektion und einer einfachen bakteriellen Besiedelung ohne klinische Bedeutung.

Nehmen wir beispielsweise ein plantares Malum perforans bei einem Diabetiker, bei dem aus dem eitrigen Ausfluss zwei Stämme von

*Staphylococcus epidermidis* mit multiplen Resistenzen (Methicillin, Fluorochinolone) isoliert werden. Wenn er die Gramfärbung ausser Acht lässt, ist der nicht gewarnte Praktiker versucht, das einzige gegen beide *Staphylococcus epidermidis* wirksame Antibiotikum einzusetzen, nämlich Vancomycin (teure Behandlung, die nur intravenös verabreicht werden kann). Die Gramfärbung zeigt nun aber, dass diese beiden Bakterien bei der direkten Untersuchung nicht sichtbar sind und nur in sehr geringer Menge wachsen, woraus man schliessen kann, dass es sich hier um eine normale Besiedelung handelt, die selbstverständlich keiner Behandlung bedarf. Man sollte dagegen versuchen, eine tiefere Probe zu entnehmen (aus dem Knochen, falls eine bestätigte Osteomyelitis vorliegt), um eine gezielt gegen den ursächlichen Erreger gerichtete Antibiotikabehandlung einsetzen zu können.

Wenn aus einer normalerweise sterilen Lokalisation (Urin, Blut, Liquor) mehrere Mikroorganismen kultiviert und als infektiös beurteilt werden, kann die Wahl eines Antibiotikums dadurch erschwert werden, dass eine Monotherapie anscheinend nicht möglich ist, wie das nachfolgende Beispiel zeigt.

Ein 82jähriger Patient, der vor 3 Wochen wegen einer Prostatahyperplasie operiert wurde, klagt über Dysurie, Pollakisurie und perineale Schmerzen im Sitzen. Das Fieber beträgt 38,2 °C. Die Urinuntersuchung zeigt eine massive Leukozyturie sowie das Vorhandensein von Nitrit. Die wahrscheinlichste Diagnose ist eine Prostatitis oder Pyelonephritis. Die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Wahl eines Antibiotikums, welches gegen alle 3 gewachsenen Mikroorganismen wirksam ist, wäre einfach, wenn alle Felder der Tabelle ausgefüllt wären; es wurden jedoch beispielsweise gegen den *Enterococcus* nur zwei Antibiotika getestet. Dies ist nicht Nachlässigkeit des Labors, sondern entspricht der üblichen Praxis. Antibiotika, gegen die Enterokokken natürlicherweise resistent sind (Chinolone, Cephalosporine) werden natürlich nicht geprüft und deshalb in der Tabelle auch nicht aufgeführt, weil das Labor annimmt, die Praktiker wüssten über diese Resistenzen Bescheid. *Escherichia coli* dagegen weist eine natürliche Resistenz gegen Makrolide (Erythromycin), Clindamycin, Penicillin und Glycopeptide (Vancomycin) auf. Bei anderen Familien von Antibiotika untersucht man nur ein Basis-Antibiotikum und extrapoliert das Resultat auf die übrigen Mitglieder der selben Familie, falls eine Empfindlichkeit festgestellt wird. Der *Enterococcus* ist empfindlich gegenüber Ampicillin (Familie der Beta-Lactame); er ist daher auch gegen Amoxicillin, die Kombination Amoxicillin + Clavulansäure sowie gegen Imipenem empfindlich, was nicht in die Tabelle

**Tabelle 2.**  
**82jähriger Patient mit Harnwegsinfekt: mikrobiologische Resultate.**

	<b>Enterococcus faecalis</b>	<b>Escherichia coli</b>	<b>Staphylococcus aureus</b>
Amikacin		S	
Amoxicillin/Clavulansäure		S	S
Ampicillin	S	S	R
Cefalotin		S	
Ceftriaxon		S	S
Ciprofloxacin		S	S
Clindamycin			S
Co-Trimoxazol		S	S
Erythromycin			S
Gentamicin		S	S
Imipenem		S	
Norfloxacin		S	S
Ofloxacin		S	
Oxacillin			S
Penicillin			R
Vancomycin	S		S

S. empfindlich, I: intermediär, R: resistent

**Tabelle 3. 82jähriger Patient mit Harnwegsinfekt; vollständige mikrobiologische Resultate.**

	<b>Enterococcus faecalis</b>	<b>Escherichia coli</b>	<b>Staphylococcus aureus</b>
Amikacin	R	S	R
Amoxicillin/Clavulansäure	S	S	S
Ampicillin	S	S	R
Cefalotin	R	S	S
Ceftriaxon	R	S	S
Ciprofloxacin	R	S	S
Clindamycin	R	R	S
Co-Trimoxazol	R	S	S
Erythromycin	R	R	S
Gentamicin	R	S	S
Imipenem	S	S	S
Norfloxacin	R	S	S
Ofloxacin	R	S	S
Oxacillin	R	R	S
Penicillin	R	R	R
Vancomycin	S	R	S

S: empfindlich, I: intermediär, R: resistent

übertragen wurde, weil dies als bekannt vorausgesetzt wird. Wird nun die Tabelle 2 mit all diesen bekannten Daten vervollständigt (Tab. 3) kann man feststellen, dass nur entweder die Kombination Amoxicillin + Clavulansäure oder Imipenem wirksam sein könnte. Wenn es mehrere Möglichkeiten gibt, wählt man mit Vorteil das Antibiotikum mit dem engsten Wirkungsspektrum, in diesem Fall also Amoxicillin + Clavulansäure.

### **Gegen Antibiotika resistente Mikroorganismen**

Gewisse bakterielle Resistenzen sind sehr diskret und werden im mikrobiologischen Laborbericht nicht notwendigerweise erwähnt. Nehmen wir beispielsweise einen Koagulase-negativen *Staphylococcus*, welcher gegen Erythromycin resistent, auf Clindamycin dagegen empfindlich ist. Wird letzteres verordnet, kommt es möglicherweise trotz der *in vitro* nachgewiesenen Empfindlichkeit zu einem Therapieversagen. Clindamycin (Familie der Lincosamide) und Erythromycin (Familie der Makrolide) gehören zusammen mit den Streptograminen zur so genannten MLS-Antibiotika-Familiengruppe (für Makrolide, Lincosamide und Streptogramine). Da der Wirkungsmechanismus dieser Antibiotika sehr ähnlich ist (Hemmung der Proteinsynthese durch Einwirkung auf das Ribosom), muss im Falle einer bakteriellen Resistenz gegen eines der Antibiotika aus dieser Gruppe befürchtet werden, dass

sich mit der Zeit eine Kreuzresistenz entwickeln könnte (obwohl es auch spezifische Resistenzen gegen Erythromycin gibt, die auf einer Efflux-Pumpe beruhen). In unserem Beispiel sollte daher Clindamycin nicht als Behandlung der ersten Wahl eingesetzt werden. Ebenfalls in Acht nehmen sollte man sich vor gewissen Keimen, welche in ihrem genetischen Material Gene für eine im Verlauf der Antibiotikabehandlung induzierbare Resistenz aufweisen. Das mikrobiologische Labor meldet Ihnen diesen Keim als empfindlich; die Behandlung wird aber trotz einer anfänglichen Besserung nicht zum Erfolg führen. Das am häufigsten beobachtete Beispiel ist *Enterobacter cloacae*. Dieses Enterobakterium weist eine induzierbare Cephalosporinase auf, die es ihm erlaubt, im Verlauf der Behandlung gegen ein Cephalosporin der dritten Generation (z.B. Ceftriaxon) resistent zu werden. Man muss also daran denken, dass Ceftriaxon bei einer Infektion mit *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* und *Proteus vulgaris* versagen könnte. In diesem Fall wäre beispielsweise Imipenem vorzuziehen. Da alle diese Bakterien Enterobakterien sind, wird Ceftriaxon bei Infektionen mit diesen Keimen häufig empirisch als Antibiotikum der ersten Wahl eingesetzt.

Staphylokokken (*aureus* oder *albus*) können sich einer Monotherapie mit einem Chinolon (z.B. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin) oder mit Rifampicin unter Umständen entziehen. Die Kombination eines Chinolons mit Rifampicin dagegen ist eine ausgezeichnete Wahl für die Behandlung von chronischen Infektionen wie beispielsweise einer durch Staphylokokken verursachten Osteomyelitis. Rifampicin ist ein gegen Staphylokokken sehr gut wirksames Antibiotikum, doch entwickeln diese sehr rasch eine Resistenz dagegen, wenn es allein verwendet wird. Deshalb wird ein Chinolon mit Rifampicin kombiniert, hauptsächlich in der Absicht, die Staphylokokken an der Entwicklung einer Resistenz gegen Rifampicin zu hindern.

Der Prozentsatz der gegen Methicillin resistenten Staphylokokken (MRSA) nimmt leider jedes Jahr in praktisch allen Gegenden der Schweiz zu, was bald zu einem Problem für die ambulante Medizin werden dürfte. Bei den MRSA muss man sich bewusst sein, dass sich die Resistenz auch auf sämtliche Beta-Lactam-Antibiotika erstreckt, ungeachtet ihres Wirkungsspektrums. Die therapeutischen Alternativen sind daher sehr beschränkt. Man kann ein Glycopeptid (Vancomycin, Teicoplanin) in Betracht ziehen, welches parenteral verabreicht werden muss, oder eine Kombination wie Rifampicin + Cotrimoxazol (vorausgesetzt, der MRS ist dagegen empfindlich) oder ein Oxazolidinon (Linezolid), ein neues Antibiotikum, das ausschliesslich der Behandlung von resistenten grampo-

**Tabelle 4. Pneumokokken mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit.**

MIC* (µg/ml)	Empfindlichkeit	Therapeutisches Vorgehen
<0,1	empfindlich	Penicillin
0,1–1	intermediär	Penicillin hochdosiert
≥2	resistent	Neue Fluorochinolone, Linezolid, Vancomycin

\* Minimale Hemmkonzentration

## Quintessenz

- Das Antibiogramm hilft mit, das korrekte Antibiotikum zu verordnen, die Epidemiologie der lokalen Resistenzen zu erfassen (erleichtert die empirische Behandlung) und nosokomiale Infektionen zu bekämpfen (erkennt multiresistente Bakterien).
- Ein mikrobiologisches Resultat wird systematisch gelesen: als erstes die Gramfärbung, dann die Konzentration der Bakterien (erlaubt manchmal die Unterscheidung zwischen einer Besiedelung und einer Infektion) und schliesslich das Antibiogramm.
- Das Antibiogramm erleichtert die Wahl eines Antibiotikums, sofern der Praktiker auch dessen Grenzen kennt (Unterschied zwischen Empfindlichkeit *in vitro* und *in vivo*).

sitiven Kokken (MRSA, gegen Penicillin resistente Pneumokokken, gegen Vancomycin resistente Enterokokken) vorbehalten bleiben sollte [5].

Die gegen Penicillin resistenten Pneumokokken bereiten dem Praktiker viel grössere Sorgen. Die Definition der Resistenz wird vom Labor als MIC (Tab. 4) angegeben. Pneumokokken mit intermediärer Resistenz gegen Penicillin können mit diesem Antibiotikum noch behandelt werden, wenn die Dosierung erhöht wird, da in diesem Fall die Affinität des Penicillin-Rezeptors für dieses Antibiotikum lediglich vermindert ist. Liegt dagegen eine Resistenz vor, so hat der Rezeptor seine Affinität vollständig verloren und wird vom Penicillin nicht mehr erkannt. Hier ist eine Behandlung mit Penicillin in jedem Fall erfolglos, selbst mit massiv erhöhter Dosierung. Diese Resistenz ist mit allen Penicillinen gekreuzt (z.B. Amoxicillin + Clavulansäure oder Cefuroxim) Als therapeutische Alternativen kommen die neuen Fluorochinolone (Moxifloxacin und Levofloxazin) sowie beispielsweise Linezolid in Frage. Da die Prävalenz penicillin-resistenter Pneumokokken in den süd- und ost-europäischen Ländern sowie in Frankreich viel höher ist als bei uns, ist vor allem bei Patienten mit Pneumonie, die aus den Ferien in einem dieser Länder zurückkehren und schlecht auf eine Behandlung mit Penicillin ansprechen, erhöhte Vorsicht am Platz. In der Schweiz ist die kritische Schwelle zum Glück noch nicht erreicht, so dass eine Pneumonie immer noch empirisch mit einem Beta-Lactam behandelt werden kann.

## Literatur

- 1 Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Dellamonica P. Pneumococcal resistance patterns in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:644–7.
- 2 Hoan-Jong L, Jin-Young P, Seong-Hee J, Je-Hak Kim, Kang-Wong C. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis* 1995;29:826–35.
- 3 Wüst J, Huf E, Kayser FH. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* strains in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1995;33:3159–63.
- 4 Moreillon P. La résistance bactérienne aux antibiotiques. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:1151–61.
- 5 Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001;358:1975–82.