

1 Einleitung

1.1 Antibiotika in der Chirurgie

Infektiöse Komplikationen sind eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität chirurgischer Patienten [14]. Eine rationale, an wissenschaftlichen Gesichtspunkten orientierte Antibiotikabehandlung ist neben den Regeln der Asepsis und Antisepsis, einer schonenden Operationstechnik und der Beachtung patientenspezifischer Risikofaktoren ein wichtiger Bestandteil antiinfektiöser Maßnahmen in der Chirurgie. Die antibakterielle Chemotherapie entfernt vermehrungsfähige und krankheitsverursachende Agenzien durch chemische Eingriffe aus dem menschlichen Körper [52]. Über die selektive Toxizität auf Mikroorganismen kommt es durch Hemmung (Bakteriostase) oder Abtötung (Bakterizidie) zur Befreiung von fremden oder schädlichen Einflüssen unter Schonung des Gesamtorganismus. Da sich die Unterschiede zwischen den von Pilzen oder Bakterien gebildeten antimikrobiellen Wirkstoffen, den eigentlichen Antibiotika, und den voll- und halbsynthetisch hergestellten antimikrobiellen Chemotherapeutika heute verwischt haben, wird der Begriff "Antibiotika" synonym verwendet [2].

Grundsätzlich sind drei Faktoren für die Wirksamkeit der Antibiotika entscheidend: der Makroorganismus Mensch mit unterschiedlichen Wirkungsbedingungen, der Mikroorganismus (Krankheitserreger) und das Antibiotikum, das durch Wirkungsweise, Pharmakokinetik und Wirkungsspektrum charakterisiert ist. Hinsichtlich des Wirkungsspektrums kann folgende Einteilung vorgenommen werden [modifiziert nach 118]:

1. auf grampositive Bakterien wirksame Antibiotika,
2. auf gramnegative aerobe oder fakultativ anaerobe Bakterien wirksame Antibiotika,
3. auf obligat anaerobe Bakterien wirksame Antibiotika sowie
4. Breitspektrumantibiotika.

Außerdem ist eine Einteilung nach chemischen Stoffklassen geläufig. Aufgrund der in der Chirurgie meist gewünschten bakteriziden Wirkung werden heute Penicilline, Cephalosporine, Aminoglycoside und Chinolone häufig eingesetzt. Von Bedeutung sind außerdem Lincosamide, Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen, Tetracycline und Nitroimidazole.

Der Antibiotikaeinsatz ist mit einer Vielzahl von Risiken und Nebenwirkungen behaftet:

1. toxische und allergische Komplikationen (z.B. Nephrotoxizität der Aminoglycoside [61], allergische Reaktionen auf β -Laktam-Antibiotika [2]),
2. Resistenzentwicklung durch Keimselektion [72],
3. Superinfektion (z.B. durch Pilze [50]),
4. Maskierung der Diagnostik und Therapie von chirurgisch zu sanierenden Infektionen [68],
5. Vernachlässigung der Asepsis und Antisepsis durch das medizinische Personal,

6. seltene Nebenwirkungen wie Thrombophlebitis [164], Koagulopathien [13,50], Diarrhoe, pseudomembranöse Kolitis [92] und psychische Beeinträchtigung des Patienten [50].

Außerdem sind sie ein erheblicher Kostenfaktor [1]. Antibiotika gehören zu den häufigsten in der Klinik gegebenen Medikamenten [13,44], wobei sie teilweise unbegründet oder falsch eingesetzt werden (je nach Quellenangabe in 12,5% - 56% der Fälle [15,37,40,98]). In der Chirurgie werden zwei Behandlungsformen häufig durchgeführt, welche sich an der Grunderkrankung und am bakteriellen Kontaminationsgrad des Eingriffes orientieren: die perioperative Antibiotikaprophylaxe und die kalkulierte Initialtherapie [92,93,111].

1.2 Die perioperative Antibiotikaprophylaxe

Sie ist definiert als antibiotische Behandlung ohne Zeichen einer manifesten Infektion [39]. In der operativen Medizin ist eine Prophylaxe gerechtfertigt [169], da durch die kurzfristige Antibiotikagabe die Ansiedlung aller in Frage kommenden Erreger verhindert wird [33,75]. Das wird durch die intravenöse Gabe eines bakteriziden Antibiotikums in einer effektiven Dosis [6,39] ca. 30 Minuten vor Beginn des Eingriffs, also etwa zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung, erreicht [33,38,83,110,113,114,119,115]. Das Antibiotikum sollte möglichst wenig toxisch und kostengünstig sein sowie nicht gleichzeitig zur Behandlung schwerwiegender Infektionen eingesetzt werden [39]. Bei länger dauernden Eingriffen kann die Applikation wiederholt werden, wobei eine Behandlungsdauer von maximal 24 Stunden als Grenzwert angesehen wird.

Ziel der Prophylaxe ist die Senkung der Rate postoperativer septischer Komplikationen. Mit der Erfassung aller pathogenen Erreger sowie der Behandlung der nur mittelbar mit dem Eingriff im Zusammenhang stehenden septischen Komplikationen wie Harnwegsinfektionen, Pneumonie und Sepsis, ist die Prophylaxe überfordert [92]. Streng genommen besteht die Indikation dann, wenn die zu erwartende Wundinfektionsrate 5% übersteigt [78,85,139], was auf sauber-kontaminierte Eingriffe (vgl. Tab. 2) zutrifft [39,92,111]. Aufgrund des Nebenwirkungsrisikos und der Kosten-Nutzen-Relation, aber auch wegen des schwierigen Wirksamkeitsnachweises, ist sie bei sauberen Eingriffen umstritten [26,82,133]. Eine sichere Indikation besteht hier nur bei der Verwendung von Fremdmaterial oder erhöhtem Patientenrisiko [82,111,133,150]. Die Notwendigkeit einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei definierten Indikationen hat sich erst langsam seit den 70er Jahren durchgesetzt [39].

Da heute preiswerte Breitspektrumantibiotika verfügbar sind, kann auf Antibiotikakombinationen zunehmend verzichtet werden. Breitspektrumantibiotika waren jedoch in der Bundesrepublik erst in den 80er Jahren und in der DDR erst nach 1989 verfügbar. Der Einsatz konnte nur erfolgen, nachdem ihre Äquivalenz gegenüber Antibiotikakombinationen nachgewiesen

worden war [10,50]. Letztendlich kommt der Verminderung septischer Komplikationen durch die Prophylaxe neben dem Vorteil für den Patienten auch ein volkswirtschaftlicher Aspekt zu, wie am Beispiel von Frakturen gezeigt werden konnte [5,45].

1.3 Die kalkulierte Initialtherapie mit Antibiotika

Die kalkulierte Initialtherapie (Synonym: Frühtherapie) ist definiert als indizierte Therapie vor Erregernachweis und Resistogramm [88,92]. Voraussetzung ist, daß die häufigsten Erreger bekannt sind oder das klinische Erscheinungsbild auf einen Erreger schließen läßt [59]. Sie muß von der ungezielten Therapie abgegrenzt werden, welche ohne klinischen Nutzen ist, da sie die Resistenzentwicklung fördert sowie Nebenwirkungsrate und Kosten erhöht [3]. Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung sollen für die kalkulierte Initialtherapie und die Prophylaxe verschiedene Antibiotika eingesetzt werden [39]. Als Indikationen sind kontaminierte und septische Operationen zu nennen [111]. In der Praxis wird bei sauber-kontaminierten Eingriffen, bei denen intraoperativ eine Kontamination aufgetreten ist, die Prophylaxe als kalkulierte Initialtherapie fortgeführt. Eine Sonderform bei akuten, lebensbedrohlichen Infektionen ist die Omnispektrumtherapie, die alle in Frage kommenden pathogenen Erreger erfaßt.

1.4 Weitere Formen der Antibiotikabehandlung

Die Antibiotika - Metaphylaxe [59] setzt nach der bakteriellen Kontamination ein und wird über mehrere Tage fortgesetzt. Die Indikation besteht bei offenen Frakturen. Der Trend geht heute zur frühzeitigen Applikation bereits am Unfallort und zur kurzen Behandlungsdauer, so daß sie einer perioperativen Antibiotikaphylaxe nahekommmt.

Die gezielte Antibiotikatherapie wird bei typischen Infektionskrankheiten oder Bekanntheit des Mittels der ersten Wahl durchgeführt. Sie schließt sich häufig an eine kalkulierte Initialtherapie an, nachdem durch Entnahme eines geeigneten Materials und Erstellung eines Resistogramms das wirksame Antibiotikum gefunden wurde. Häufig sind Antibiotika mit schmalem Wirkungsspektrum ausreichend.

1.5 Besonderheiten der Antibiotikabehandlung in der DDR und im untersuchten Krankenhaus

Die Antibiotikabehandlung im Jahr 1989 in der DDR war von der Struktur der pharmazeutischen Industrie in der sozialistischen Planwirtschaft und der Nichtkonvertierbarkeit der Währung durch eine eingeschränkte Verfügbarkeit an Präparaten im Vergleich zur Bundesrepublik Deutschland gekennzeichnet. Auf dem westdeutschen Arzneimittelmarkt, der dem

internationalem Standard entsprach, wurden 1989 70 verschiedene Antibiotika-Wirkstoffe aus 10 Wirkstoffgruppen angeboten [32]. In der DDR wurden dagegen nur 17 Antibiotika aus 9 Wirkstoffgruppen zur Verfügung gestellt [86]. Die Produkte aus inländischer Produktion waren frei verfügbar, in der Regel immer erhältlich und wurden als Nomenklatur A bezeichnet. Parallelpräparate gab es praktisch nicht. Ausländische Produkte, erhältlich nur für knappe Devisen, waren in der Nomenklatur C enthalten [86, 104, 143]. Sie waren daher nur eingeschränkt verfügbar (Tab. 1). Die Nomenklatur C wurde 1984 erstmalig erstellt und 1986, 1987 und 1989 aktualisiert. Die im untersuchten Zeitraum gültige Nomenklatur C von 1987 beinhaltete 12 Antibiotika aus 7 Wirkstoffgruppen. Ihre Verordnung war nur dann erlaubt, wenn "... der medizinische Zweck nicht mit anderen zur Verfügung stehenden Arzneimitteln bzw. den Arzneimitteln gleichgestellten Erzeugnissen zu erreichen" war [166, Abs.2]. Durch bürokratische Hürden, wie der Verordnung auf gesonderten Formularen, der Gegenzeichnung durch den Leiter des Krankenhauses bzw. der Abteilung war ihre Verordnung eingeschränkt. Teilweise durften die Präparate nur in "dafür profilierten Gesundheitseinrichtungen" [105] angewendet werden. Die Bevorratung erfolgte in einer zentralen Apotheke des Bezirkes, einer Verwaltungseinheit der DDR, etwa vergleichbar mit den heutigen Regierungsbezirken der Bundesländer. Zwar war ihre Bereitstellung unverzüglich zu veranlassen, durch eine erneute Rückversicherung der Apotheke mit dem verordnenden Arzt bestand aber ein weiterer Kontrollmechanismus.

Konkret war 1989 aus jeder Antibiotika-Wirkstoffgruppe mindestens ein Antibiotikum erhältlich (Tab. 1). Dieses war jedoch oft ein älteres mit ungünstigen Eigenschaften, wie z.B. bei Gyrase-Hemmern die Nalidixinsäure und bei den Lincomycinen das Lincomycin. Antibiotika mit den wesentlich besseren Eigenschaften, wie Ciprofloxacin oder Clindamycin, waren in der Liste nicht enthalten. Somit waren zwar Basisantibiotika verfügbar, jedoch standen durch die Nomenklatur C die für die chirurgische Praxis wichtigen Breitspektrum- und Reserveantibiotika wie Cephalosporine, Breitspektrumpenicilline und Gyrase-Hemmer mit breitem Spektrum nur eingeschränkt oder gar nicht zur Verfügung. Das betraf vor allem Mezlocillin, Piperacillin, Amoxicillin, β -Laktamase-Hemmer (Sulbactam, Clavulansäure), Imipenem, Aztreonam, Ciprofloxacin bzw. Ofloxacin, Basis-, Intermediär-, und Breitspektrumcephalosporine, Vancomycin und Teicoplanin, Clindamycin und auch Fosfomycin.

Im untersuchten Krankenhaus wurde der Antibiotikaeinsatz ab 1.1.1989 durch ein krankenhauseigenes Antibiotikakonzept geregelt (Anlage 1). Es ging aus einer Untersuchung nosokomialer Infektionen im eigenen Krankengut hervor [11] und spiegelte den Kenntnisstand der medizinischen Wissenschaft in den achtziger Jahren wider. Es war jedoch durch die eingeschränkte Verfügbarkeit von Antibiotika (Nomenklatur A und C) bestimmt. Eine

Aktualisierung unter Berücksichtigung der wirtschaftlichen und wissenschaftlichen Entwicklung geschah am 1.1.1991 (Anlage 2) [29,95,126]. Gemeinsamkeiten zwischen beiden Konzepten bestanden in der grundsätzlichen Ausrichtung der Antibiotikabehandlung und den häufigsten Indikationen. Unterschiede kamen 1992 bezüglich neuer Indikationen für die Prophylaxe (Ileus, Dünndarmschienung und perforiertes gastroduodenales Ulcus), der Einarbeitung der ab 1990 zur Verfügung stehenden breiten Produktpalette mit einer veränderten Wichtung von Standard- und Reserveantibiotika (Breitspektrumcephalosporine, Chinolonen und Amikacin) zum Tragen. Außerdem bestand die Möglichkeit, unterschiedliche Antibiotika für Prophylaxe und Therapie einzusetzen. Bewährte Antibiotika (Sulfonamid/Trimethoprim) wurden beibehalten und potentiell toxische (Chloramphenicol, Gentamicin) herausgenommen. Verbessert wurde der genaue zeitliche Ablauf der Prophylaxe, der damit wissenschaftliche Erkenntnisse umsetzte [19,33,38].

Tabelle 1: Gegenüberstellung der in der DDR 1989 verfügbaren Antibiotika. Die der Nomenklatur A waren frei zu verordnen, die der Nomenklatur C nur unter besonderen Voraussetzungen.

Nomenklatur A			Nomenklatur C		
Freiname	Handelsname	Appl.	Freiname	Handelsname	Appl.
Beta-Laktam-Antibiotika			Beta-Laktam-Antibiotika		
Benzylpenicillin	Jenacillin A	iv	Azlocillin	Securoopen	iv
	Jenacillin O	iv		Halospor	iv
	Pendysin	iv		Cefalexin	po
	Penicillin G	iv			
	Retacillin comp	iv			
Phenoxymethylpenicillin	Pheliquin S	po			
	V-Tablopen	po			
Ampicillin	Ampicillin,				
	Penstabil	iv, po			
Oxacillin	Oxacillin	iv, po			
Tetracycline			Tetracycline		
Doxycyclin	Doxycyclin	iv	Doxycyclin	Doxycyclin	po
Oxytetracyclin	Oxytetracyclin	po			
Aminoglycoside			Aminoglycoside		
Kanamycin	Kanamycin	po	Kanamycin	Kannasyn	iv
Gentamicin	Gentamicin	iv	Amikacin	Amikacin	iv
Chloramphenicol					
	Berlicetin	iv			
Makrolide			Lincosamide		
Erythromycin	Erythrocyn	iv	Lincomycin	Albiotic	iv, po
	Etromycin	po			
Streptomycin	Streptomycin	iv	Polypeptide		
Oleandomycin	Oleandacetyl	po	Colistin	Colimycin	iv, po
			Polymyxin B	Polymyxin B	iv
			Polymyxin M	Polymyxin M	po
Chinolone					
Nalidixinsäure	Nevigramon	iv			
	Negram	po			
Sulfonamid/Trimethoprim			Sulfonamid/Trimethoprim		
Sulfamerazin/Trimethoprim	Berlocombin	iv, po	Sulfametrol/Trimethoprim	Lidaprim	iv
Sulfamerazin	Mebacid	iv, po			
Nitroimidazole					
Metronidazol	Vagimid	po			
	Metronidazol	iv			
Andere			Andere		
Nitrofurantoin	Nifurantin	po	Rifampicin	Rifampicin	po

1.6 Problemstellung

Beobachtungsstudien über Umfang sowie Art und Weise des Antibiotikaeinsatzes sind aufgrund der Bedeutung chirurgischer Infektionen, der Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes in der Chirurgie und wegen des sich ständig erweiternden Medikamentenspektrums notwendig [153]. Über die Umsetzung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe nach dem Nachweis ihrer Wirksamkeit bei definierten Indikationen liegen kaum Angaben vor. Die Auswirkungen der veränderten Rahmenbedingungen auf den Antibiotikaeinsatz durch den alle Bereiche betreffenden Umbruch in der DDR 1989/1990 sind nur ungenau bekannt.

Durch Untersuchung des Antibiotikaeinsatzes bei Patienten der chirurgischen Abteilung eines ostdeutschen Krankenhauses der Schwerpunktversorgung unter DDR-Bedingungen und BRD-Bedingungen sollte herausgefunden werden, wie häufig Antibiotika eingesetzt wurden, welche Diagnosen am häufigsten betroffen waren und welche Behandlungsformen vorherrschten. Unter der Voraussetzung in beiden untersuchten Zeiträumen Patientengruppen mit im wesentlichen vergleichbaren Merkmalen vorzufinden, sollte untersucht werden, wie sich Antibiotikaeinsatz und Behandlungsformen bei einzelnen Erkrankungen verändert haben.

Von Interesse waren dabei die eingesetzten Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe sowie ihre Kombination, die Applikation, die Behandlungsart und die wesentlichen Indikationen. Auf die einzelnen Präparate wurde nicht eingegangen.

Wenn möglich, sollten klinische Auswirkungen möglicher Veränderungen herausgearbeitet werden. Als Parameter dafür wurden die Verweildauer und die Letalität gewählt.

Außerdem sollte der Frage nachgegangen werden, ob es 1989 Anhaltspunkte für eine schlechtere Behandlungsqualität durch die eingeschränkte Verfügbarkeit sogenannter moderner Antibiotika gab.

Da der Antibiotikaeinsatz in der untersuchten Abteilung durch abteilungsinterne Antibiotikakonzepte geregelt war, ergab sich die Möglichkeit, deren Umsetzung in die Praxis nachzuvollziehen, Unstimmigkeiten zu erkennen und Anregungen für eine Fortentwicklung zu geben.