Online publiziert: 14.02.2019

Antibiotikatherapie von Infektionen bei Verbrennungspatienten – Eine systematische Übersichtsarbeit

Antibiotic treatment of infections in burn patients – a systematic review

Autoren

K. S. Houschyar[1], C. Tapking[2,3], D. Duscher[4], C. Wallner[1], A. Sogorski[1], S. Rein[5], D. Pförringer[6], G. Reumuth[7], K. Weissenberg[8], G. Grieb[9], L. K. Branski[3], F. Siemers[7], B. Behr[1], M. Lehnhardt[1]

Institute

1 Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte, Handchirurgiezentrum, Operatives Referenzzentrum für Gliedmaßentumore, BG Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum
2 Klinik für Hand-, Plastische- und Rekonstruktive Chirurgie, Schwerbrandverletztenzentrum, BG Unfallklinik Ludwigshafen, Universität Heidelberg
3 Department of Surgery, Shriners Hospitals for Children-Galveston, University of Texas Medical Branch
4 Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
5 Klinik für Plastische und Handchirurgie mit Schwerbrandverletztenzentrum, Klinikum Sankt Georg
6 Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
7 Berufsgenossenschaftliches Klinikum Bergmannstrost Halle, Klinik für Plastische und Handchirurgie, Brandverletztenzentrum
8 Klinik für Plastische, Ästhetische und Handchirurgie, Städtisches Klinikum Dessau
9 Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Lehrkrankenhaus der Charité Berlin

Schlüsselwörter

Verbrennung, Infektion, Antibiotika

Key words

burn, infection, antibiotics

eingereicht 03.09.2018
akzeptiert 02.11.2018

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0802-8882
Online-Publikation: 14.02.2019
Handchir Mikrochir Plast Chir 2019; 51: 111–118
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0722-1819

Korrespondenzadresse

Dr. med. Khosrow Siamak Houschyar
Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte
Handchirurgiezentrum, Operatives Referenzzentrum für Gliedmaßentumore
BG Universitätskliniken Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
E-Mail: Khosrow-Houschyar@gmx.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Durch den Verlust der natürlichen Hautbarrierefunktion und folglich reduzierter Immunkompetenz infolge eines Plasmaverlustes sowie zahlreichen intensivmedizinischen Interventionen sind Verbrennungspatienten besonders gefährdet für Infektionen.
Studiendesign Systematische Übersichtsarbeit
Methoden In einer systematischen Übersicht der deutsch- und englischsprachigen Literatur zwischen 1990 und 2018 werden epidemiologische und diagnostische Aspekte sowie der therapeutische Einsatz von Antibiotika bei Infektionen von Verbrennungspatienten in klinischen Studien analysiert.
Ergebnisse Insgesamt erfüllten 53 randomisiert kontrollierte klinische Studien die Auswahlkriterien. Untersucht wurden verschiedene Arten/Applikationsformen der antibiotischen Prophylaxe bei Verbrennungswunden: Topisch, systemisch (generell), systemisch (perioperativ), nicht absorbierbare Antibiotika (= selektive Darmdekontamination), lokal (inhaliert) und jegliche Applikationsformen versus Kontrolle. Die frühe „Postburn-Prophylaxe“ wurde bei Patienten mit geringgradiger Verbrennung (sechs Studien) und Patienten mit schwerer Verbrennung (sieben Studien) untersucht. Die antimikrobielle Prophylaxe zeigte keine präventive Wirksamkeit des toxischen Schocksyndroms bei geringgradigen Verbrennungen, ist aber bei Patienten mit schweren Verbrennungen und der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung nützlich. Die perioperative Prophylaxe (= Metaphylaxe) wurde in zehn Studien untersucht.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Schlussfolgerung Der Nutzen für eine längerfristige systemische antibiotische Prophylaxe bei der Mehrheit von Verbrennungspatienten ist nicht evident. Leichte Infektionen in stabilem klinischen Zustand sind engmaschig zu beobachten, während bei schwerer Infektion die internationalen Sepsis-Leitlinien und das Tarragona-Prinzip empfohlen werden.

ABSTRACT

Background Due to the loss of the natural skin barrier function with reduced immune competence as a result of a plasma loss and the numerous intensive care interventions, burn patients are particularly at risk for infection.
Study design systematic review
Methods A systematic review of German and English literature between 1990 and 2018 analyzes the epidemiological and diagnostic aspects as well as the therapeutic use of antibiotics in infections of burn patients in clinical trials.
Results A total number of 53 randomized controlled clinical trials met the inclusion criteria. Various types / forms of application of antibiotic prophylaxis in burn wounds were investigated: topically, systemically (generally), systemically (perioperatively), nonabsorbable antibiotics (= selective intestinal decontamination), locally (inhaled) and all forms of administration versus control. Early postburn prophylaxis was studied in low-severity patients (six studies) and severe burn patients (seven studies). Antimicrobial prophylaxis has shown no effectiveness in the prevention of toxic shock syndrome in low grade burns, but can be useful in patients with severe burns in need for mechanical ventilation. Perioperative prophylaxis has been studied in ten studies.
Conclusion The benefit of long-term systemic antibiotic prophylaxis in the majority of burn patients is not evident. Mild infections in stable clinical conditions should be closely monitored, while in severe infections, international sepsis guidelines and the Tarragona principle are recommended.

Einleitung

Das Risiko für Infektionen ist bei immungeschwächten Patienten, z. B. Verbrennungspatienten, deutlich erhöht [1]. Ursächlich sind hierfür unter anderem die aufgrund der gestörten Barrierefunktion der Haut herabgesetzte Immunkompetenz und die katabole Stoffwechsellage nach einem schweren Verbrennungstrauma, die sich aus der Entwicklung der sogenannten Verbrennungskrankheit ergibt [1]. Septische Komplikationen stellen mit 75 % die vorherrschende Todesursache nach schwerem Verbrennungstrauma dar [2]. Seit Einführung des radikalen frühen operativen Debridements oder Nekrektomie der verbrannten Haut und der systematischen Anwendung von lokalen antimikrobiellen Substanzen, sowie der Einführung von spezialisierten Brandverletztenbehandlungseinheiten, ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von adulten und pädiatrischen brandverletzten Patienten deutlich angestiegen [3]. Systemische Antibiotika und Antimykotika stellen in der modernen Intensivmedizin ein wesentliches Instrument zur Therapie und möglicherweise auch in der Prophylaxe schwerer Infektionen dar, resultieren aber auch gleichzeitig in einem Selektionsdruck durch Entwicklung multiresistenter Problemkeime [4]. Strikte Hygiene am Patienten, die Unterbrechung der Kontaminationswege, die Anwendung prophylaktischer Physiotherapie, wie Atemgymnastik oder Lagerungswechsel, und eine frühe enterale Ernährung sind in der Summation höher einzuschätzen als der vorbeugende Einsatz von Antibiotika [5]. Die generelle Antibiotikaprophylaxe bei Schwerverbrannten wird nicht empfohlen [6]. Bei bakteriologisch gesichertem Keimnachweis und entsprechendem klinischen Bild des Patienten sollten systemische Antibiotika nach Antibiogramm zum Einsatz kommen [7]. Bei Therapiebeginn vor dem Vorliegen der Antibiogramme ist von dem aktuellen Keimspektrum und Resistenzmuster auf der Station auszugehen. Bei Leichtverbrannten in ambulanter Behandlung verbessert der prophylaktische Einsatz von Antibiotika die Ergebnisse nicht [8]. Bei Schwerbrandverletzten sind häufiger lokale Pilzbesiedelungen, aber auch systemische Pilzinfektionen zu beobachten [9]. Bei einem serologischen Pilz-Nachweis mit Titeranstiegen empfiehlt sich zunächst die kalkulierte antimykotische Behandlung unter Berücksichtigung des Patientenzustandes, des Infektionsfokus und des zu erwartenden mykotischen Keimspektrums [9]. Hierfür stehen verschiedene Antimykotika zur Verfügung. Nach Isolation und Austestung der Resistenzen der Spezies sollte das passende Antimykotikum ausgewählt werden. Eine adäquate antibiotische Initialtherapie senkt die Sterblichkeit von Patienten mit Infektionen auf der Intensivstation beträchtlich. Die Festlegung einer solchen Therapie folgt empirischen Gesichtspunkten, die als „Tarragona-Strategie“ für die Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bekannt wurde.

Epidemiologie

Für Verbrennungspatienten existieren neben zeitlich begrenzten, in der Regel retrospektiv durchgeführten Untersuchungen, nur wenige aktuelle Übersichtsarbeiten zur Inzidenz von Infektionen [10]. Aus Untersuchungen in den 80er Jahren ist bekannt, dass im Blut von Brandverletzten häufig Bakterien und Pilze nachgewiesen werden können [11]. Solche Septikämien stellen neben der Verbrennungsverletzung ein zusätzliches Mortalitätsrisiko dar [11]. Aus derselben Zeit stammen Untersuchungen zum Auftreten von Lungenentzündungen im Zusammenhang mit Verbrennungen der Atemwege durch Hitze- oder Rauchgasinhalation [12]. Hier wurde eine deutlich erhöhte Inzidenz von Pneumonien und ein erhöhtes Sterberisiko beschrieben [12]. In der Folge rückte die Prävention von Infektionen bei Brandverletzten in den Fokus der Behandlung. Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) schreibt für Deutschland seit dem Jahr 2000 für operativ tätige Fachabteilungen eine Infektionserfassung als Qualitätssicherungsmaßnahme verpflichtend vor. Da nosokomiale Infektionen bei Brandverletzten besonders häufig auftreten, erfasst das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen seit Januar 2009 nosokomiale Infektionen bei Brandverletzten in einem gesonderten Modul. Die deutsche Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) Erfassung

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Relevante Risikofaktoren für eine Infektion bei Verbrennungspatienten

Organisatorisch	Unterbringung	Raumgröße und Raumausstattung
	Betreuung	Patient/Pflegeverhältnis Qualifizierung
	Compliance	Basishygiene wird nicht eingehalten
Patient	Alter	< 2 Jahre; > 60 Jahre
	Ausmaß der Verbrennung	> 30 % besonders hohes Risiko
	Grad der Verbrennung	IIa – III
	Wundeigenschaften	proteinreiches Exsudat, Nekrose
	Immunsystem	zelluläre Immunität beeinträchtigt
	Physiologische Veränderungen	Elektrolytstörungen, Anämie, Dehydrierung, Schock
	Grunderkrankungen	Immunsuppression, Steroidtherapie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz
Umgebung	Luft	wie z. B. Aspergillen
	Medizinprodukte	unzureichend aufbereitet, kontaminiert bei Anwendung

ist vergleichbar mit dem in den USA etablierten Erfassungssystem des National Healthcare Safety Network (NHSN). Beide Surveillance-Systeme erfassen aber nicht alle relevanten Infektionen, sondern beschränken sich auf Risiken im Zusammenhang mit der intensivmedizinischen Behandlung, insbesondere mit der künstlichen Beatmung und der Nutzung von Kathetersystemen. Sowohl in Deutschland als auch in den USA zeigt sich, dass auf Brandverletztenintensivstationen verglichen mit anderen Intensivstationen Sepsisfälle im Zusammenhang mit zentralen Venenkathetern etwa drei Mal häufiger auftreten. Roham et al. haben Häufigkeit und Gründe für Infektionen auf Grund von zentralvenösen Kathetern untersucht. Sie zeigten, dass die meisten Infektionen nach 17 Tagen auftraten. Obwohl es außer dem Auftreten von Infektionen im Allgemeinen keine klaren zeitlichen Richtlinien zum Wechseln zentralvenöser Katheter gibt, empfehlen Roham et al. die Katheter mindestens alle 14 Tage zu wechseln [13].

Erregerspektrum, Infektionsquellen und -wege

Erregerspektrum

In vielen Fällen werden sporadische postoperative Infektionen im Operationsgebiet in der Regel von bakteriellen Erregern verursacht, aber auch Pilze kommen als Erreger vor [14]. Insgesamt am häufigsten sind in allen operativen Fachgebieten Staphylokokken, in erster Linie Staphylococcus aureus (S. aureus). Auch koagulase-negative Staphylokokken können, insbesondere im Zusammenhang mit Fremdkörpern, postoperative Infektionen verursachen [15]. Der Anteil methicillinresistenter Staphylococcus aureus (MRSA) an den Gesamtisolaten von S. aureus ist lokal sowie auch innerhalb einer Einrichtung in den verschiedenen chirurgischen Fachgebieten unterschiedlich [16]. Abhängig vom Operationsgebiet spielen auch Enterobakterien und Enterokokken eine Rolle als Wundinfektionserreger. Gram-negative Anaerobier, z. B. Bacteroides spp., haben an der Gesamtzahl der Isolate einen geringeren Anteil. Damit wird jedoch keine Aussage über die pathogene Bedeutung im Einzelfall gemacht. Jeweils aktuelle Daten zum Erregerspektrum von Wundinfektionen liegen aus dem Surveillance-System KISS vor (http://www.nrz-hygiene.de). Die bakterielle Besiedlung der Haut stellt insbesondere bei großflächigen Verbrennungen das primäre Risiko für nachfolgende Infektionen dar, wobei zu der patienteneigenen, physiologischen Besiedlung zusätzliche pathogene Keimbesiedlungen kommen [17]. Eine Zusammenfassung der in der Literatur genannten relevanten Risikofaktoren für eine Infektion bei Verbrennungspatienten ist in ▶ **Tab. 1** aufgeführt.

Infektionsquellen und -wege

Infektionserreger können exogen oder endogen, bspw. von der Haut oder Schleimhautflora des Patienten, in das Wundgebiet gelangen [18]. Jede Stauung oder Ansammlung von Transsudat, Exsudat oder avitalem Gewebe bzw. jeder Fremdkörper oder eine Minderung der Durchblutung erhöhen das Infektionsrisiko. Die Mehrzahl der postoperativen Wundinfektionen im Operationsgebiet tritt typischerweise zwischen dem 3. und dem 8. postoperativen Tag nach primärem Wundverschluss auf. Eine primär heilende Wunde ohne Drainage gilt in der Regel nach 24 Stunden als verschlossen und nicht mehr exogen kontaminationsgefährdet [19]. Das Haupterregerreservoir für Wundinfektionen stellt die körpereigene Flora des Patienten dar. Dies ist nicht zuletzt darin begründet, dass sich die physiologische Flora von Haut, Schleimhäuten und Konjunktiven auch bei sorgfältiger präoperativer Antiseptik nicht vollständig eliminieren lässt. In einer umfangreichen prospektiven Studie wurde nachgewiesen, dass die nasale Kolonisierung mit S. aureus ein Reservoir für nachfolgende Infektionen mit diesem Erreger darstellt [20]. So war der Stamm, der aus der Blutkultur bzw. vom Infektionsherd isoliert werden konnte, zu 80 % identisch mit dem zuvor isolierten Stamm aus dem Nasenvorhof. In einer nachfolgenden Studie konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Auch wurde ein Zusammenhang zwischen nasopharyngealer Besiedlung der Patienten mit S. aureus und einem erhöhten Risiko für eine postoperative S. aureus-Infektionen beobachtet [21].

Eine endogene Streuung über die Blut- und Lymphgefäße führt zu einer Besiedlung im Wundgebiet, welches fern des eigentlichen Infektionsfokus liegt. Die für eine Wundinfektion erforderliche Erregermenge wird durch Fremdkörper, z. B. Katheter oder Implantate, Nahtmaterial, Ischämie und Gewebsnekrosen, signifikant erniedrigt. Voraussetzung für exogene postoperative Erregerübertragungen ist ein Zugangsweg für die Erreger [18]. Dies geschieht z. B. durch kleine Dehiszenzen einer sonst primär heilenden Wunde.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Operationswunden, die bis zu einem sekundären Wundverschluss offen bleiben, Drainagen zur Ableitung von Flüssigkeits- oder Gasansammlungen, z. B. Thoraxdrainagen, stellen ebenfalls potenzielle Eintrittspforten dar. Innerhalb der intraoperativen exogenen Infektionsquellen kommt der Körperflora des Operationspersonals/-teams im Vergleich zur unbelebten Umgebung im Operationsraum, d. h. Flächen oder Luft, die größere Bedeutung zu. Die Abgabe potenziell kontaminierter Tröpfchen aus dem Nasen-Rachen-Raum des Operationspersonals, z. B. Träger von S. pyogenes oder S. aureus, wird durch das Tragen einer chirurgischen Maske reduziert, aber nicht vollständig aufgehoben [22]. Die Freisetzung von Keimen der Nasopharyngealflora des Operationsteams ist wesentlich davon abhängig, wie viel gesprochen wird (Niesen, Husten, Infektionen des Respirationstraktes). Bei nosokomialen Infektionen, bei denen die Häufung gleichartiger Erreger, z. B. S. aureus, S. pyogenes, Pseudomonas spp., Serratia spp., Klebsiella spp., Enterococcus, Candida, festgestellt wird, sind in erster Linie exogene Quellen die Ursache [23]. Diese müssen daher erkannt und unter Kontrolle gebracht werden. Siehe hierzu auch entsprechende Datenbanken als Informationsquelle, sowie die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention „Ausbruchsmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen“. Die unbelebte Umgebung im Operationsraum kommt als Erregerreservoir in Betracht, wenn z. B. Medizinprodukte, die nicht regelrecht aufbereitet oder durch falsche Lagerung oder Bereitstellung auf kontaminierter Fläche verunreinigt wurden, in direkten oder indirekten Kontakt mit dem Operationssitus kommen. Bei Beachtung der konsequenten Schaffung und Aufrechterhaltung einer keimarmen Umgebung im Operationsraum sowie aseptischer Bedingungen im Bereich des Instrumententisches und des OP-Feldes kommt der Luft als Erregerreservoir eine untergeordnete Bedeutung zu. In Studien belegt ist die Bedeutung der Luftqualität bei Eingriffen mit höchsten Anforderungen an die Keimarmut mit Implantation großer Fremdkörper, z. B. Endoprothetik, in infektionsanfälligen Geweben z. B. Knochen [24].

Antibiotische Therapie

Bei Verbrennungspatienten handelt es sich um Hochrisikopatienten, bei denen die Gefahr eine Infektion zu erleiden mit dem Ausmaß des Verbrennungstraumas steigt. Jedoch kann eine Kolonisation der Verbrennungswunden durch eine prophylaktische Antibiotikagabe nicht verhindert werden [25]. In einer Studie an pädiatrischen Verbrennungspatienten wurde gezeigt, dass eine Infektion der Brandwunden in der Regel trotz prophylaktischer Antibiotika-Therapie auftritt [26]. In einer Metaanalyse, die sowohl Studien zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe als auch Arbeiten zu genereller, systemischer antibiotischer Prophylaxe mit bis zu zweiwöchiger Dauer eingeschlossen hat, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine prophylaktische Therapie zwar effektiv zu sein scheint, aber aufgrund der geringen methodischen Qualität und der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien eine generelle antibiotische Prophylaxe nicht empfohlen werden kann [6]. Auch medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen, allergische Reaktionen, eine Induktion von Resistenzen, Clostridien-assoziierter Kolitis und möglicherweise gesteigerte Kosten sprechen für einen eher restriktiven Einsatz antiinfektiver Substanzen. Nach einem Inhalationstrauma hat eine prophylaktische Antibiotikatherapie keinen Stellenwert, obwohl in bis zu 70 % der Fälle eine beatmungsassoziierte Pneumonie auftritt [27]. Ein festes Konzept hingegen ist die periinterventionelle oder perioperative antibiotische Prophylaxe (PAP). In der Verbrennungsmedizin soll die PAP durch eine Reduktion der Erregermenge in den Verbrennungswunden die Erfolgsrate einer plastischen Deckung erhöhen sowie Bakteriämien verhindern. Auf der anderen Seite muss ein Selektionsdruck vermieden werden. Daher handelt es sich bei der PAP im Allgemeinen um eine einmalige Gabe eines Antibiotikums, diese kann jedoch in einzelnen Fällen ≤ 48 h postoperativ fortgeführt werden. Besteht die Situation, dass durch den chirurgischen Eingriff das Wundgebiet nicht vollständig saniert wird und demnach für den Patienten ein hohes Infektionsrisiko fortbesteht, kann die begonnene PAP auch mehrtägig fortgesetzt werden. In diesem Fall ist jedoch eine saubere Abgrenzung von Prophylaxe und Therapie nicht mehr möglich.

Die internationalen Sepsis-Leitlinien empfehlen eine selektive Darmdekontamination (SDD) zur Prophylaxe einer beatmungsassoziierten Pneumonie bei Patienten, bei denen eine längere Beatmungsdauer (> 48 h) zu erwarten ist [28]. Zur selektiven Darmdekontamination (SDD) werden nichtabsorbierbare Antibiotika topisch in den Oropharynx und den Magen appliziert. Dadurch sollen in erster Linie beatmungsassoziierte Pneumonien vermieden werden, deren Ursprung in der großen Mehrzahl der Fälle die patienteneigene oropharyngeale Mikroflora ist [29]. Die selektive Darmdekontamination wird auch bei nekrotisierender Pankreatits und bei Lebertransplantation zur Prävention von Infektionen eingesetzt, die von der mikrobiellen Darmflora ausgehen. Trotz zahlloser klinischer Studien und etlicher Metaanalysen wird SDD nach wie vor kontrovers diskutiert. Es ist heute allgemein akzeptiert, dass die Inzidenz von Pneumonien gesenkt werden kann.

Liegt eine schwere Infektion vor und Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik stehen aus, erfolgt eine kalkulierte Therapie unter Berücksichtigung des Patientenzustandes, des Infektionsfokus und des zu erwartenden Keimspektrums.

Folgende Substanzen kommen hier in der Regel zum Einsatz:

- Acylureidopenicilline mit ß-Laktamase-Inhibitor
- Carbapeneme
- Cephalosporine der dritten und vierten Generation
- Fluorchinolone

Die Daten für eine Kombinationstherapie sind insgesamt widersprüchlich. Die Leitlinien empfehlen bei schwerer Sepsis eine antibiotische Kombinationstherapie bei schwierig zu behandelnden Infektionen mit multiresistenten Erregern, wie Acinetobacter baumannii oder Pseudomonas aeruginosa [30]. Eine typische Kombinationstherapie bei schwerem septischem Verlauf ist die Gabe von einem Carbapenem oder einem Breitspektrumpenicillin kombiniert mit einem Fluorchinolon. Wird bei einem Patienten ein MRSA als Auslöser einer Infektion vermutet, kann der Einsatz von Glykopeptiden, z. B. Vancomycin, unter Kontrolle der Serumkonzentration erwogen werden.

Antimykotische Therapie

Bei Verbrennungspatienten sind häufiger lokale Pilzbesiedelungen, aber auch systemische Pilzinfektionen zu beobachten [9].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Verbrennungspatienten mit einem zentralen Venenkatheter weisen die höchsten Raten an Candida-Infektionen unter den Krankenhauspatienten auf [31]. Zunehmend spielen Infektionen mit Non-albicans-Stämmen eine relevante Rolle. Bei einem serologischen Nachweis mit Titeranstiegen empfiehlt sich die antimykotische Behandlung. Hierbei stehen verschiedene Antimykotika zur Verfügung, wie Amphotericin B, Ketoconazol, Miconazol, Diflucan und 5-Fluorcytosin. Nach Isolation und Austestung der Resistenzen der Spezies sollte das passende Antimykotikum ausgewählt werden. Bei der Wahl der systemischen antimykotischen Therapie sollte dabei unbedingt der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden. Die amerikanischen Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) empfehlen bei hämodynamisch stabilen Patienten eine primäre Therapie mit Fluconazol und bei instabilen Patienten oder bei vorausgegangener Therapie mit Fluconazol den Einsatz von Voriconazol oder einem Echinocandin.

Der Anteil an Wundinfektionen mit Pilzen wird mit 20 % geschätzt [32]. Davon sind 99 % Hefepilzinfektionen, während der Rest von Schimmelpilzen und Zygomycota verursacht wird. Bei lokaler, problematischer Wundkontamination mit Pilzen kann die topische Therapie je nach Keim mit Nystatin, Amphotericin B, Clotrimazol oder Silbersulfadiazin erwogen werden. Bei Wundinfektion sind außerdem das rasche chirurgische Debridement sowie die systemische Therapie erforderlich.

Als Besonderheit sei erwähnt, dass wenn in der Nähe des Behandlungszentrum Baumaßnahmen mit Erdaushub durchgeführt werden das Risiko einer Pilzinfektion, vor allem durch Aspergillen, steigt [33].

Virale Infektionen

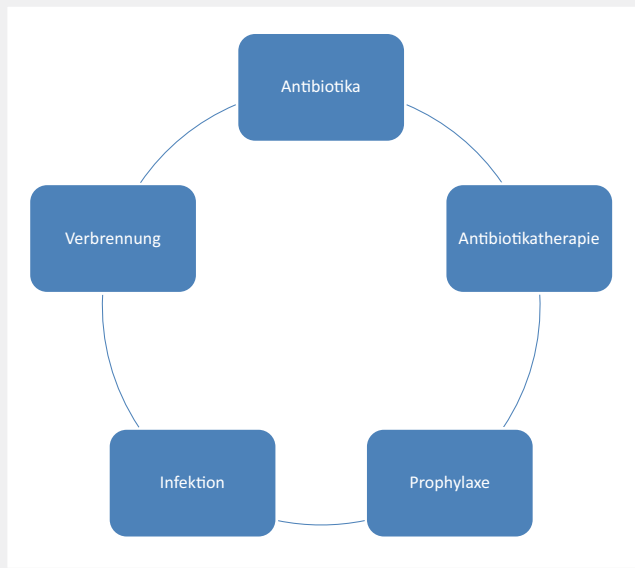
Der klinische Stellenwert von viralen Infektionen bei Verbrennungspatienten ist unklar, da z. B. sich bei Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen, die überwiegend auf eine endogene Reaktivierung zurückzuführen sind, keine Unterschiede in den Mortalitätsraten zeigte [34]. Jedoch wurde berichtet, dass Varizella Zoster Virus (VZV)-Infektionen mit schwerwiegenden Verläufen und erhöhter Mortalität assoziiert sind, auch wenn sie insgesamt selten bei Verbrennungspatienten anzutreffen sind. Bei Nichtansprechen einer antibiotischen Therapie sollte dennoch immer auch an das Vorliegen einer viralen Infektion gedacht werden [35].

Tarragona-Strategie

Eine adäquate antibiotische Initialtherapie senkt die Sterblichkeit von Patienten mit Infektionen auf der Intensivstation beträchtlich. Die Festlegung einer solchen Therapie folgt empirischen Gesichtspunkten, die als „Tarragona-Strategie" für die Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bekannt wurde [36,37].

Die Grundelemente des Strategieprinzips sind auf die antibiotische Initialbehandlung von Patienten mit Infektionen auf der Intensivstation allgemein übertragbar und beinhalten

- die Sicht auf den Patienten und dessen Anamnese;
- die Berücksichtigung der mikrobiologischen Umgebung, in der der Patient erkrankte;



▶ **Abb. 1** Angaben zum freien Text und genutzte Indexbegriffe mittels PubMed Datensuche.

- die Forderung nach einer sorgfältigen Erregerkalkulation und dem sofortigen Therapiebeginn mit einer hohen antibiotischen Initialdosis;
- die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Aspekte, die von den pathophysiologischen Vorgängen im kritisch Kranken, der Erregerspezifik, den Eigenschaften des Antibiotikums im Organismus und von therapeutischen Maßnahmen beeinflusst werden sowie
- das Prinzip, eine breit kalkulierte Therapie in Kenntnis der unabdingbar initial erhobenen mikrobiologischen Befundung auf das notwendige und mögliche Maß zu begrenzen.

Ein solches Vorgehen ist sicher, senkt die Sterblichkeit, behindert die Resistenzentwicklung und ist wirtschaftlich.

Material und Methoden

In einer systematischen Übersicht mit Hilfe der medizinischen Datenbank PubMed in der deutsch- und englischsprachigen Literatur zwischen 1990 und 2018 werden epidemiologische und diagnostische Aspekte sowie der therapeutische Einsatz von Antibiotika bei Infektionen von Verbrennungspatienten in klinischen Studien analysiert. Angaben zum freien Text und genutzte Indexbegriffe sind in ▶ **Abb. 1** demonstriert. Nach Ausschluss der Doppelstudien und nicht-deutsch- oder englischsprachigen Artikel wurden final 53 Artikel zur Auswertung eingeschlossen.

Ergebnisse

Die elektronische Suche ergab 69 Veröffentlichungen, wovon nach Durchsicht der Zusammenfassungen insgesamt 53 randomisiert kontrollierte klinische Studien die Auswahlkriterien erfüllten. Untersucht wurden verschiedene Arten/Applikationsformen der antibiotischen Prophylaxe bei Verbrennungswunden: topisch, systemisch generell, systemisch perioperativ, nicht absorbierbare An-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tibiotika zur selektiven Darmdekontamination, inhalierende und jegliche Applikationsformen versus Kontrolle. Die frühe „Postburn-Prophylaxe“ bei Patienten mit geringgradiger Verbrennung wurde in sechs Studien und bei Patienten mit schwerer Verbrennung in sieben Studien untersucht. Die antimikrobielle Prophylaxe zeigte keine Wirksamkeit bei der Prävention des toxischen Schocksyndroms oder der geringgradigen Verbrennung, könnte aber bei Patienten mit schweren Verbrennungen und der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung nützlich sein. Die perioperative Prophylaxe wurde in zehn Studien untersucht.

Diskussion

Die absoluten Ziele der Behandlung von Brandwunden sind der Verschluss und die Heilung der Wunde. Die frühzeitige chirurgische Nekrektomie von verbranntem Gewebe mit ausgedehntem Debridement nekrotischen Materials und Transplantation von Haut oder Hautersatzmaterialien verringert die mit schweren Verbrennungen verbundene Mortalität erheblich [38]. Zudem vermindern die vier hauptsächlich verwendeten antimikrobiellen Topika – Sulfadiazin-Silber-Creme, Mafenidcreme, Silbernitratcreme und kristalline Silberverbände – die bakterielle Besiedlung der Wunden und verringern die Inzidenz von Infektionen der Brandwunden [39]. Diese Substanzen werden routinemäßig auf Verbrennungen 2. und 3.Grades aufgetragen. Die bakteriziden Eigenschaften von Silber beruhen auf seiner Wirkung auf die respiratorischen Enzyme der bakteriellen Zellwände [40]. Die Interaktion mit Strukturproteinen bewirkt eine Toxizität gegenüber Keratinozyten und Fibroblasten, welche die Wundheilung bei willkürlichem Einsatz von silberhaltigen Präparaten hinauszögern kann [41]. Alle Substanzen sind breit gegen zahlreiche Bakterien und einige Pilze wirksam und sind vor dem Einsetzen der bakteriellen Kolonisierung hilfreich. Sulfadiazin-Silber wird häufig in der Anfangsphase appliziert, jedoch kann sein Nutzen durch bakterielle Resistenzen, schlechte Wundpenetration oder Toxizität, wie Leukopenie, begrenzt sein [42]. Mafenidacetat zeigt eine breitere Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien [43]. Die Creme durchdringt Schorf und kann somit eine Infektion darunter verhindern oder behandeln. Der Einsatz ohne Verband ermöglicht die regelmäßige Untersuchung des Wundgebietes. Die wesentlichsten Nachteile von Mafenidacetat sind die Hemmung der Carboanhydrase, welche mit einer metabolischen Azidose einhergehen kann, sowie die Entstehung von Hypersensitivitätsreaktionen bei bis zu 7 % der Patienten. Diese Substanz wird meistens verwendet, wenn gramnegative Bakterien in die Brandwunde eindringen und eine Behandlung mit Sulfadiazin-Silber fehlgeschlagen ist. Die Aktivität von Mafenidacetat gegenüber grampositiven Bakterien ist eingeschränkt. Nanokristalline Silberverbände bieten eine breitere antimikrobielle Abdeckung als andere topische Substanzen, dadurch dass sie eine Aktivität gegen MRSA und vancomycinresistente Enterokokken (VRE) zeigen, ein hinreichendes Vermögen besitzen, Schorf zu durchdringen und nur eine eingeschränkte Toxizität aufweisen [44]. Zusätzlich bewirkt dieser Ansatz eine kontrollierte und verlängerte Freisetzung von nanokristallinem Silber in die Wunde und beschränkt damit die Anzahl der Verbandswechsel und somit auch das Risiko der nosokomialen Infektion sowie folglich auch der Therapiekosten. Mupirocin, eine topisch eingesetzte antimikrobielle Substanz, die zur Eradikation der nasalen Kolonisation mit MRSA verwendet wird, wird vermehrt in Verbrennungseinheiten genutzt, da MRSA dort sehr prävalent ist [45]. Die Effizienz von Mupirocin in der Reduktion der Bakterienzahl in Brandwunden und der Verhinderung einer systemischen Infektion ist mit der von Sulfadiazin-Silber vergleichbar [46]. In den letzten Jahren haben sich die Raten der Pilzinfektionen bei Verbrennungspatienten erhöht. Bei oberflächlichen Pilzinfektionen kann Nystatin mit Sulfadiazin-Silber oder Mafenidacetat zur topischen Therapie gemischt werden. Eine kleine Studie hat gezeigt, dass Nystatinpuder, 6 Millionen Einheiten/Gramm, effektiv in der Behandlung von oberflächlichen und tiefen Brandwundeninfektionen durch Aspergillus fusarium spp. ist [47]. Zudem begünstigen feuchtigkeitsspeichernde Salben mit antimikrobiellen Substanzen eine rasche Autolyse, Debridement und feuchte Heilung von Verbrennungen 2. Grades. Wird eine invasive Wundinfektion diagnostiziert, so sollte die topische Therapie auf Mafenidacetat umgestellt werden. Eine Wundspülung als direkte Instillation des Antibiotikums–häufig Piperacillin in das Wundgebiet unter den Schorf stellt eine sinnvolle additive Maßnahme zur chirurgischen und systemischen antimikrobiellen Therapie dar [48]. Eine systemische Therapie mit Antibiotika, die gegen die Pathogene in der Wunde wirksam sind, sollte eingeleitet werden. Ohne Nachweis eines Erregers mit Anzucht ist eine Breitspektrumbehandlung, welche die gängigsten Erreger der jeweiligen Umgebung einbezieht, einzuleiten. Eine solche Abdeckung wird in der Regel durch Antibiotika erreicht, die im gram-positiven Bereich, z. B. Oxacillin 2 g i. v. alle 4–6 h, und gegen Pseudomonas aeruginosa und andere gramnegative Stäbchen, z. B. Gentamicin 5 mg/kg i. v. alle 24 h, Piperacillin 3 × 4 g/d i. v. oder Meropenem 3 × 1 g/d i. v., wirksam sind. Bei Penicillinallergie können Vancomycin 1 g i. v. alle 12 h; auch mit Abdeckung von MRSA statt Oxacillin und Ciprofloxacin (400 mg i. v. alle 12 h) statt Piperacillin eingesetzt werden. Oxazolidinon-Antibiotika, wie Linezolid, konnten im Tiermodell von MRSA infizierten Brandwunden das bakterielle Wachstum und die Konzentration von Toxin 1 bei toxischem Schocksyndrom vermindern [49]. Patienten mit Brandwunden zeigen häufig metabolische Veränderungen und Störungen der Nierenfunktion, sodass eine Spiegelbestimmung mancher Antibiotika notwendig wird. Die Spiegel, welche mittels der Standarddosierungen erreicht werden, befinden sich häufig im subtherapeutischen Bereich [50]. Die Behandlung der Infektionen durch resistente Erreger bleibt eine Herausforderung in der Wundbehandlung. MRSA, resistente Enterokokken, multiresistente gramnegative Stäbchen und Beta-Laktamase produzierende Enterobakterien wurden mit Infektionen von Brandwunden assoziiert und bei Ausbrüchen in Verbrennungszentren als deren Auslöser identifiziert [51]. Strenge Vorkehrungen zur Infektionskontrolle inklusive mikrobiologischer Überwachung in Verbrennungseinheiten und eine adäquate antibiotische Therapie bleiben wichtige Maßnahmen in der Reduktion von Infektionsraten durch resistente Erreger. Neuere Antibiotika, wie Linezolid oder Torezolid, Tigecyclin oder Daptomycin, sind für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeinfektionen zugelassen, (Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. www.p-e-g.org).

Generell spielt die prophylaktische systemische Antibiotikatherapie beim Wundinfektionsmanagement keine Rolle, da sie zur Kolonisierung mit resistenten Erregern führen kann [52]. In einigen Studien wurde eine antibiotische Prophylaxe mit vermehrten se-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kundären Infektionen der oberen und unteren Atemwege und der Harnwege sowie mit verlängertem Krankenhausaufenthalt assoziiert [53]. Eine Ausnahme bilden die Fälle, welche einer Wundmanipulation bedürfen. Da Prozeduren wie Debridement, Exzision oder Transplantation häufig mit einer Bakteriämie einhergehen, werden systemische Antibiotika prophylaktisch zu dem jeweiligen Eingriff verabreicht. Die spezifische Therapie sollte anhand einer Erregeridentifizierung aus einem Wundabstrich oder in Anlehnung an die Umgebungsflora des Krankenhauses erfolgen. Der Einsatz oraler Antibiotika zur selektiven Darmdekontamination (SDD), um die bakterielle Kolonisation und das Risiko einer Wundinfektion zu senken, ist umstritten und wurde bislang nicht umfangreich umgesetzt. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie von Verbrennungspatienten, bei denen mehr als 20 % der Körperoberfläche betroffen war, wurde die SDD mit einer verringerten Mortalitätsrate auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie mit einer geringeren Inzidenz von Pneumonien assoziiert [6]. Die Effekte der selektiven Darmdekontamination auf die normale anaerobe Darmflora sollten vor Anwendung dieses Ansatzes berücksichtigt werden. Strategien, die die systemische Ausbreitung – vor allem in die Lunge – der Erreger bei Wundinfektionen vermindern oder eingrenzen sollen, können möglicherweise die Therapie ergänzen. Eine Taktik zielt auf eine Reduktion der lokalen neutrophilen Inflammation ab, die ansonsten die Bildung von Biofilmen beschleunigen kann, vor allem durch Pseudomonas aeruginosa. Beispielsweise konnte tierexperimentell nach Einbringen von Pseudomonas aeruginosa in eine Verbrennungswunde die einmalige frühzeitige Gabe von Azithromycin die Häufigkeit von Pseudomonas-Infektionen und die systemische Aussaat in Lunge und Milz vermindern und war dabei ähnlich wirksam wie klassische pseudomonas wirksame Substanzen, z. B. Tobramycin [54]. Ob und in welchem Ausmaß dieser Effekt auch beim Menschen nachweisbar ist, wird derzeit untersucht. Bei allen Verbrennungspatienten sollte die Tetanusimpfung aufgefrischt werden, wenn die primäre Immunisierung abgeschlossen ist, aber in den letzten fünf Jahren keine Auffrischung erfolgt ist. Patienten ohne vorherige Immunisierung sollten simultan mit Tetanus-Hyperimmunglobulinen und primärer Immunisierung versorgt werden. In diesem systematischen Review können wir eine signifikante Abnahme der Gesamtmortalität mit systemischer Antibiotikaprophylaxe für 4–14 Tage bei Patienten mit Verbrennungen (meist 2b-3°) zeigen. Systemische Prophylaxe wurde mit einer reduzierten Pneumonierate verbunden und, wenn perioperativ verabreicht, mit einer verringerten Rate von Brandwundeninfektionen. Die Resistenz der Bakterien gegen das zur Prophylaxe verwendete Antibiotikum ist gestiegen.

Zusammenfassung

Der Nutzen für eine längerfristige systemische antibiotische Prophylaxe bei der Mehrheit von Verbrennungspatienten ist nicht evident. Leichte Infektionen bei stabilem klinischen Zustand sind engmaschig zu beobachten, während bei schwerer Infektion die internationalen Sepsis-Leitlinien und das Tarragona-Prinzip empfohlen werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein finanzieller Interessenskonflikt besteht. Der Inhalt des Artikels wurde ausschließlich von den gelisteten Autoren geschrieben. KSH, CT, DD, CW, AS, SR, DP, GR, KW, GG, LKB, FS, BB und ML haben keinen Interessenskonflikt, keine Bindung oder finanzielle Beteiligung an eine Organisation mit finanziellem Interesse oder Konflikt mit dem behandelten Thema oder hier diskutierten Materialien.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No competing financial interest exists. The content of this article was expressly written by the authors listed. KSH, CT, DD, CW, AS, SR, DP, GR, KW, GG, LKB, FS, BB and ML have no potential conflicts of interest, affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed herein.

Ethikvotum

Ein Ethikvotum war für diese Studie nicht erforderlich.

Ethical Approval

Ethical approval was not required for this study.

Literatur

[1] Norbury WB, Herndon DN, Tanksley J. Infection in Burns. Surg Infect 2016; 17(2): 250–255

[2] Zuo KJ, Medina A, Tredget EE. Important Developments in Burn Care. Plast Reconstr Surg 2017; 139(1): 120e-138e

[3] Rowan MP et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. Crit Care 2015; 12(19): 243

[4] Vincent JL et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. Crit Care 2016; 20(1): 133

[5] Vanpellicom J. Practical initiatives in the prevention of cross infection. EDTNA ERCA J 2001; 27(3): 116–122

[6] Avni T et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 15(340): c241

[7] Joshi S. Hospital antibiogram: a necessity. Indian J Med Microbiol 2010; 28(4): 277–280

[8] Barajas-Nava LA et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6(6)

[9] Capoor MR et al. Fungal infections in burns: Diagnosis and management. Indian J Plast Surg 2010; 43: 37–42

[10] van Langeveld I et al. Multiple-Drug Resistance in Burn Patients: A Retrospective Study on the Impact of Antibiotic Resistance on Survival and Length of Stay. J Burn Care Res 2017; 38(2): 99–105

[11] Hidalgo F et al. Infections in critically ill burn patients. Med Intensiva 2016; 40(3): 179–185

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[12] Walker PF et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. Crit Care 2015; 19(351)

[13] Roham M et al. Epidemiologic analysis of central vein catheter infection in burn patients. Iran J Microbiol 2017; 9(5): 271–276

[14] Russotto V et al. Bacterial contamination of inanimate surfaces and equipment in the intensive care unit. J Intensive Care 2015; 3(54)

[15] Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 2014; 27(4): 870–926

[16] Morgenstern M et al. Antibiotic Resistance of Commensal Staphylococcus aureus and Coagulase-Negative Staphylococci in an International Cohort of Surgeons: A Prospective Point-Prevalence Study. PLoS One 2016; 11(2): e0148437

[17] Church D et al. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev 2006; 19(2): 403–434

[18] Elek SD, ConenPE. The virulence of Staphylococcus pyogenes for man; a study of the problems of wound infection. Br J Exp Pathol 1957; 35(6): 573–586

[19] van Rijen MM, Kluytmans JA. New approaches to prevention of staphylococcal infection in surgery. Curr Opin Infect Dis 2008; 21(4): 380–384

[20] Kluytmans J, van Belkum A, VerbrughH. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10(3): 505–520

[21] Lee EJ et al. Nasal Colonization of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media. Korean J Audiol 2012; 16(2): 75–79

[22] Tunevall TG. Postoperative wound infections and surgical face masks: a controlled study. World J Surg 1991; 15(3): 383–387

[23] Cleven BE et al. Identification and characterization of bacterial pathogens causing bloodstream infections by DNA microarray. J Clin Microbiol 2006; 44(7): 2389–2397

[24] Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. Biomatter 2012; 2(4): 176–194

[25] Ugburo AO et al. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos University Teaching Hospital. Burns 2004; 30(1): 43–48

[26] Ergun O et al. Prophylactic antibiotic use in pediatric burn units. Eur J Pediatr Surg 2004; 14(6): 422–426

[27] Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. Crit Care Med 2009; 37(10): 2819–2826

[28] Welte T et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: A randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation – The CIGMA study. Respir Med 2015; 109(6): 758–767

[29] Scholte JB et al. Ventilator-associated Pneumonia caused by commensal oropharyngeal Flora; [corrected] a retrospective Analysis of a prospectively collected Database. BMC Pulm Med 2015; 15: 86

[30] Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Ups J Med Sci 2014; 119(2): 149–153

[31] Struck MF, GilleJ. Fungal infections in burns: a comprehensive review. Ann Burns Fire Disasters 2013; 26(3): 147–153

[32] Horvath EE et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. Ann Surg 2007; 245(6): 978–985

[33] Cheng SM, Streifel AJ. Infection control considerations during construction activities: land excavation and demolition. Am J Infect Control 2001; 29(5): 321–328

[34] Bordes J et al. Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: A prospective study. Burns 2011; 37(3): 434–439

[35] Wurzer P et al. Herpesviradae infections in severely burned children. Burns 2017; 43(5): 987–992

[36] Bodi M et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. Clin Microbiol Infect 2001; 7(1): 32–33

[37] Sandiumenge A et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. Intensive Care Med 2003; 29(6): 876–883

[38] Nguyen TT et al. Current treatment of severely burned patients. Ann Surg 1996; 223(1): 14–25

[39] Dai T et al. Topical antimicrobials for burn wound infections. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2010; 5(2): 124–151

[40] Dakal TC et al. Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles. Front Microbiol 2016; 7: 1831

[41] Rigo C et al. Active silver nanoparticles for wound healing. Int J Mol Sci 2013; 14(3): 4817–4840

[42] Adhya A et al. Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. J Basic Clin Pharm 2014; 6(1): 29–34

[43] Barillo DJ. Using mafenide acetate in acute and chronic wounds. Ostomy Wound Manage 2002; Suppl 5–10

[44] Fong J, Wood F. Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. Int J Nanomedicine 2006; 1(4): 441–449

[45] Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. J Antimicrob Chemother 2015; 70(10): 2681–2692

[46] Cartotto R. Topical antimicrobial agents for pediatric burns. Burns Trauma 2017; 5: 33

[47] Rosanova MT et al. Fusarium spp infections in a pediatric burn unit: nine years of experience. Braz J Infect Dis 2016; 20(4): 389–392

[48] Phillips SJ. Physiology of wound healing and surgical wound care. ASAIO J. 2000; 46(6): 2–5

[49] Diep BA et al. Linezolid effects on bacterial toxin production and host immune response: review of the evidence. Curr Ther Res Clin Exp 2012; 73(3): 86–102

[50] Udy AA et al. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. Adv Drug Deliv Rev 2018; 123: 65–74

[51] Branski LK et al. Emerging infections in burns. Surg Infect 2009; 10(5): 389–397

[52] Roberts CD, Leaper DJ, Assadian O. The Role of Topical Antiseptic Agents Within Antimicrobial Stewardship Strategies for Prevention and Treatment of Surgical Site and Chronic Open Wound Infection. Adv Wound Care 2017; 6(2): 63–71

[53] Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. Mayo Clin Proc 86; 86(7): 686–701

[54] Nichols DP et al. Effects of azithromycin in Pseudomonas aeruginosa burn wound infection. J Surg Res 2013; 183(2): 767–776

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.