

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Antiinfektiva

Lucia Auchtor M. Sc., 29.01.24



Deutscher
Apotheker Verlag

Gliederung

- Nosokomiale Infektion
 - Resistenzen
 - Risikofaktoren
- Antiinfektive Therapie
 - Antibiotikaklassen
 - Richtige Wahl der Antibiotikatherapie
 - Regulatorische Gegebenheiten
- Infektiologische Krankheitsbilder
 - Pneumonie
 - Harnwegsinfekte
 - C. Difficile Infektion
 - Postoperative Wundinfektion
 - Sepsis

Nosokomiale Infektionen (NI)

- Krankenhausinfektionen = nosokomiale Infektionen
- Unter einer nosokomialen Infektion wird eine Infektion verstanden, die durch den Aufenthalt oder die Behandlung in einem Krankenhaus oder einer Pflegeeinrichtung verursacht wurde.
- Infektion in zeitlichem Zusammenhang mit Behandlung in einer Gesundheitseinrichtung
- Patient bei Aufnahme noch nicht inkubiert.

Prävalenz nosokomialer Infektionen

Charakteristika der Krankenhäuser, Prävalenz der nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung^{*3}

Parameter	Jahr 2016	Jahr 2011	p-Wert
Anzahl der Krankenhäuser	218	132	
Bettenzahl: Median (IQR)	305 (185–541)	359 (183–607)	0,17 ^{*1}
Liegedauer: Median in Tagen (IQR)	6,3 (5,5–7,3)	6,6 (6,0–8,0)	< 0,01 ^{*1}
Anzahl der Patienten	64 412	41 539	
Betten pro Hygienefachkraft in Vollzeit: Median (IQR)	203 (172–257)	354 (278–460)	< 0,01 ^{*1}
Betten pro Krankenhaushygieniker in Vollzeit: Median (IQR)	817 (513–1562)	1570 (852–3663)	< 0,01 ^{*1}
alkoholischer Händedesinfektionsmittelverbrauch in mL pro Patiententag: Median (IQR)	32,5 (25,0–51,4)	24,5 (17,6–38,1)	< 0,01 ^{*1}
Prävalenz aller Patienten mit NI: %, 95-%-KI	4,58 [4,42; 4,75]	5,08 [4,87; 5,29]	< 0,01 ^{*2}
Prävalenz der Patienten mit während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes erworbenen NI: %, 95-%-KI	3,32 [3,18; 3,46]	3,76 [3,57; 3,94]	< 0,01 ^{*2}
Prävalenz der Patienten mit ABA: %, 95-%-KI	25,9 [25,6; 26,3]	25,5 [25,1; 26,0]	0,18 ^{*2}

^{*1} Die p-Werte wurde mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

^{*2} Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem χ^2 -Test berechnet.

^{*3} Die Tabelle enthält die Daten aller teilnehmenden Krankenhäuser.

ABA, Antibiotika-Anwendung; IQR, Interquartilsabstand; KI, Konfidenzintervall; NI, nosokomiale Infektionen

Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern (aerzteblatt.de)

Prävalenz nosokomialer Infektionen – Intensivstation vs. Nicht-Intensivstation

Tabelle 8: Prävalenz der NI und der ABA in Intensivstationen und Nicht-Intensivstationen

Stationsart	Patienten	Prävalenz NI (%)	Prävalenz Antibiotika-Anwendung (%)
Intensivstationen	1 652	18,64 (CI 16,62-20,85)	50,5 (CI 47,2-54,1)
Nicht-Intensivstationen	38 412	4,66 (CI 4,45-4,88)	25,2 (CI 24,7-25,7)
Unbekannte Zuordnung	1 475	-	-
Summe	41 539	5,08	25,5

[PPS-Abschlussbericht-Stand05-08-2013final.doc \(bundesgesundheitsministerium.de\)](#)

Häufige nosokomiale Infektionen

Die fünf häufigsten nosokomialen Infektionen in allen teilnehmenden Krankenhäusern (Vergleich 2016 versus 2011)

Infektionsart	NI-Prävalenz 2016 (%, 95%-KI)	Anteil NI 2016 (%) (n = 3 104)	NI-Prävalenz 2011 (%, 95%-KI)	Anteil NI 2011 (%) (n = 2 248)	p-Wert, bezogen auf die NI-Prävalenz
Infektionen der unteren Atemwege	1,16 [1,07; 1,24]	24	1,17 [1,06; 1,27]	21,7	0,96
postoperative Wundinfektionen	1,08 [1,00; 1,16]	22,4	1,31 [1,20; 1,42]	24,3	< 0,01
Harnwegsinfektionen	1,04 [0,96; 1,12]	21,6	1,26 [1,15; 1,37]	23,2	< 0,01
Clostridium-difficile-Infektion	0,48 [0,43; 0,54]	10	0,34 [0,29; 0,41]	6,4	< 0,01
primäre Sepsis	0,24 [0,21; 0,28]	5,1	0,26 [0,21; 0,31]	5,7	0,68
andere Infektionen	n.r.	16,9	n.r.	18,7	n.r.

Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem χ^2 -Test berechnet.

KI, Konfidenzintervall; NI, nosokomiale Infektionen; n.r., nicht relevant

[Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern \(aerzteblatt.de\)](http://aerzteblatt.de)

Indikationen für die Antibiotika-Anwendung bei Patienten mit Antibiotika-Gabe am Prävalenzuntersuchungstag aller teilnehmenden Krankenhäuser (Vergleich 2016 versus 2011)

Ursache der Antibiotika-Anwendung	Patienten mit Antibiotika 2016 (n = 16 688)	Anteil an Gesamtantibiotika-Gaben 2016 (%) (n = 22 086)	Prävalenz 2016 (%) der Patienten mit Antibiotika-Gabe (95%-KI)	Prävalenz 2011 (%) der Patienten mit Antibiotika-Gabe (95%-KI)	p-Wert
Behandlung	12 046	73,0	18,7 [18,4; 19,0]	16,9 [16,6; 17,3]	< 0,01
– von mitgebrachten Infektionen	8 889	53,0	13,8 [13,5; 14,1]	12,4 [12,1; 12,7]	< 0,01
– von nosokomialen Infektionen	3 259	20,0	5,1 [4,9; 5,2]	4,7 [4,5; 4,9]	< 0,01
Prophylaxe	4 032	21,7	6,3 [6,1; 6,5]	8,0 [7,7; 8,2]	< 0,01
– nichtoperativ	1 185	6,8	1,8 [1,7; 1,9]	2,5 [2,3; 2,6]	< 0,01
– perioperativ	2 906	14,8	4,5 [4,4; 4,7]	5,6 [5,3; 5,8]	< 0,01
– davon nur Einzeldosis am Tag der Operation	1 186	5,7	1,8 [1,7; 1,9]	1,4 [1,3; 1,5]	< 0,01
– davon Mehrfachdosen am Tag der Operation	163	0,7	0,3 [0,2; 0,3]	0,4 [0,3; 0,4]	< 0,01
– davon über den Tag der Operation hinaus	1 557	8,3	2,4 [2,3; 2,5]	3,8 [3,6; 4,0]	< 0,01
andere/unbekannte Indikation	961	5,4	1,5 [1,4; 1,6]	1,2 [1,1; 1,3]	< 0,01

[Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern \(aerzteblatt.de\)](http://aerzteblatt.de)

Häufigste Erreger bei Patienten mit NI

Erreger	Anzahl	Anteil (%)
Alle NI	2 248	100,0
NI mit Erregernachweis am Untersuchungstag	1 236	55,0
Alle Erreger	1 562	100,0
- Alle grampositiven	792	50,7
- Alle gramnegativen	673	43,1
- Pilze	89	5,7
- sonstige	8	0,5
Die häufigsten Spezies		
<i>Escherichia coli</i>	281	18,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	204	13,1
<i>Clostridium difficile</i>	126	8,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	112	7,2
<i>Enterococcus faecium</i>	93	6,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	5,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	82	5,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55	3,5
<i>Candida albicans</i>	50	3,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	2,9

[PPS-Abschlussbericht-Stand05-08-2013final.doc \(bundesgesundheitsministerium.de\)](#)

Bakterielle Resistenzmechanismen

- Bildung inaktivierender Proteine: z. B. Betalaktamasen
- Veränderung von Zielstrukturen: Herabsetzung der Bindungsfähigkeit
- Veränderung der Permeabilität der Zellmembran; Folge: verminderte Aufnahme des Antibiotikums
- Bildung spezieller Transportproteine: Efflux-Pumpen transportieren Antibiotikum aus der Zelle
- Überproduktion von Proteinen deren Produktion normalerweise von Antibiotikum unterbunden wird
- Aufbau von Biofilmen: Erleichtert die Kommunikation einzelner Bakterien untereinander und vermindert die Wirksamkeit von Antibiotika

Resistenzmechanismen

Bakterien haben ganz unterschiedliche Mechanismen entwickelt, um sich vor der Wirkung von Antibiotika zu schützen. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die bekannten Resistenzmechanismen. Verschiedene Bakterien verfügen über eine unterschiedliche Anzahl von Resistenzmechanismen.

Effluxpumpen

Antibiotika werden über Pumpen aus der Bakterienzelle herausgeschleust.

Alternative Stoffwechselwege

Über die Nutzung alternativer Stoffwechselwege können für das Bakterium überlebenswichtige Substanzen gebildet werden, obwohl durch das Antibiotikum der eigentliche Versorgungsweg blockiert wird.

Bildung inaktivierender Enzyme

Durch die Bildung von Enzymen kann die Bakterienzelle Antibiotikamoleküle zum einen strukturell verändern, sodass diese ihre antibiotische Wirkung verlieren. Zum anderen können Enzyme Antibiotika spalten und so unwirksam machen.

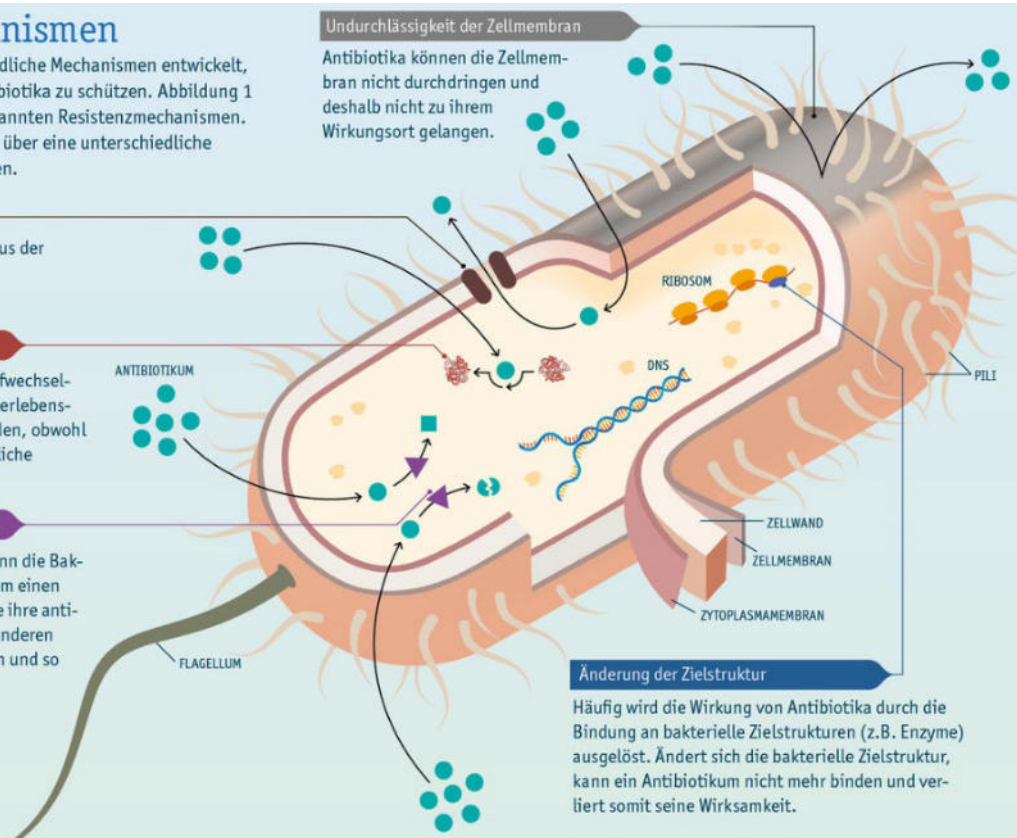
Undurchlässigkeit der Zellmembran

Antibiotika können die Zellmembran nicht durchdringen und deshalb nicht zu ihrem Wirkort gelangen.

Änderung der Zielstruktur

Häufig wird die Wirkung von Antibiotika durch die Bindung an bakterielle Zielstrukturen (z.B. Enzyme) ausgelöst. Ändert sich die bakterielle Zielstruktur, kann ein Antibiotikum nicht mehr binden und verliert somit seine Wirksamkeit.

Konzeption & Design: © Lindgruen-GmbH.com
2016 • Inhalt: RAI-Study Group

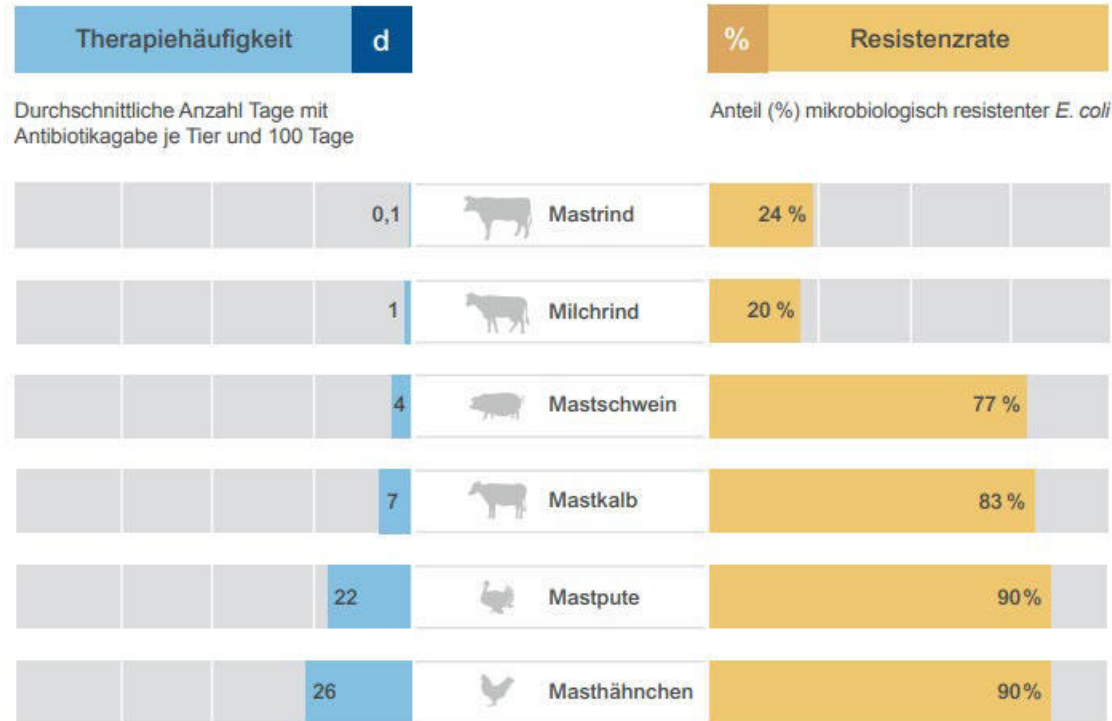


InfectControl 2020, Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation (RAI)

Ursachen für die Zunahme multiresistenter Erreger

- Ausbildung von Resistenz ist ein natürlicher Vorgang
- Übermäßige Zunahme von Resistenzen durch:
 - Missgebrauch/ Fehlgebrauch von Antibiotika
 - Übergebrauch von Antibiotika
 - Fehlende Hygienemaßnahmen
 - Fehlende Infektions- und Krankheitsprävention im Gesundheitswesen und Landwirtschaft
 - Fehlendes Wissen
 - Fehlende staatliche Regulation

Ursachen für die Zunahme multiresistenter Erreger



MRE-Last in Krankenhäusern

Daten des RKI (ARS) für D 2014/15

Anteil MRE an getesteten Erregern (MRE-Raten) in verschiedenen Populationen im Jahr 2014			
	Intensivstationen	periphere Stationen	ambulanter Bereich
MRSA	18,3 %	17,3 %	10,8 %
VRE (Enterococcus faecium)	9,4 %	10 %	nicht verfügbar
3MRGN:			
Escherichia coli	11,5 %	8,6 %	5,4 %
Klebsiella pneumoniae	12,8 %	9,8 %	7,1 %
Pseudomonas aeruginosa	13,4 %	6,6 %	3,2 %
4MRGN:			
E. coli	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
Kl. pneumoniae	1,8 %	0,6 %	0,1 %
P. aeruginosa	7,7 %	3,2 %	1,5 %

Robert Koch-Institut, ARS. <https://ars.rki.de>; Stand: 01.07.2015

Relevante Resistenzen

MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus

- Infektionsquelle: Normalflora der Haut und Nasenvorhöfe bei **10 – 30 %** (S.aureus ges. 45% Besiedlung in Normalbevölkerung)
- Klinik: **Pneumonie, Sepsis, Wundinfektion, Endokarditis**
- Eradikation: fragl.Kosteneffizienz, 75% Rekolonisation

Staphylococcus aureus -Phänotypen

	Wildtyp	Penicillinase	MRSA
Penicillin G	S 0,06	R > -0,5	R > -0,5
Oxacillin	S < -0,25	S 0,5	R > -4
Cefuroxim	S	S	R
Imipenem	S	S	R
Erythromycin	S < -0,25	S < -0,25	R > -8
Clindamycin	S < -0,25	S < -0,25	R > -8
Teicoplanin	S < -0,5	S < -0,5	S < -0,5
Vancomycin	S 1	S 1	S < -0,5
Levofloxacin	S < -0,12	S 0,25	R > -8
Moxifloxacin	S < -0,25	S < -0,25	R > -8
Gentamicin	S < -0,5	S < -0,5	S < -0,5
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	S < -10	S	S < -10

**Bakterizide
Therapeutika
der Wahl:**

**Penicillin
Flucloxacillin**

**Flucloxacillin
Aminopenicillin + BLI
Cephalosporine der
1./2. Generation**

**Glykopeptide
Reserve-
antibiotika
(Cotrimoxazol,
Linezolid,
Daptomycin etc.)**

Relevante Resistenzen

VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken

- häufig bei Enterococcus faecium und faecalis
- Infektionsquelle: Normalflora des Gastrointestinaltrakts
- Klinik: **Harnwegsinfekt, Endokarditis, Sepsis, Wundinfektion**

Relevante Resistenzen

- **Clostridium difficile**

- häufigster Erreger Antibiotika-assoziiierter Durchfallerkrankungen
- unter antibiotischer Therapie kann sich Clostridium difficile vermehren („die Darmflora verschiebt sich“) und Diarrhoe verursachen
- Sporenbildner
- Fulminante Form: pseudomembranöse Enterokolitis
- Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine und Amoxicillin-Clavulansäure („4C“)

MRGN = Multiresistente gramnegative Erreger

einige gramnegative Keime sind resistent gegenüber den wichtigsten Antibiotikagruppen (Einsatz erfolgt bei oft bei schweren Infektionen):

Acylureidopenicilline

Cephalosporine der 3. / 4. Generation

Carbapeneme

Fluorchinolone

Definition

- Resistenz gegenüber 3 dieser Klassen = 3MRGN
- Resistenz gegenüber allen 4 Klassen = 4MRGN

Weitere resistente Erreger

- ESBL = Extended spectrum betalactamase
 - E. coli
 - Klebsiellen
 - Andere gram negative Erreger
- KPC = Klebsiella pneumoniae Carbapenemase

Risikofaktoren

- Immunsuppression durch:
 - Grunderkrankung (z.B. Tumor, Asplenie)
 - Therapie (z.B. KMT)
 - Medikation (Immunsuppressiva, Glukokortikoide)
- Fremdkörper z.B. TEP, ZVK, Katheter
- Alter
- Multimorbidität

Candida Score

Variables for Candida score	Score if present	Score if absent
Clinical sepsis	2	0
TPN (total parenteral nutrition)	1	0
Surgery	1	0
Multifocal Colonization	1	0

<https://www.researchgate.net/journal/International-Journal-of-Advances-in-Medicine-2349-3925>

Candida Score

positiv, wenn 3 Risikofaktoren vorhanden:

- parenterale Ernährung
- chirurgischer Eingriff
- multifokale Candida Besiedlung

oder 2 Risikofaktoren bei bestehender schwerer Sepsis

Weitere Risikofaktoren für invasive Candida-Infektion:

- Breitspektrum Antibiotikatherapie
- ZVK
- Immunsuppression

In der Klinik angewandte Antibiotika

Die zehn häufigsten Antibiotika-Klassen in allen teilnehmenden Krankenhäusern (Vergleich 2016 versus 2011)

Antibiotika-Klasse	Anzahl 2016	Anteil 2016 (%, 95%-KI)	Anzahl 2011	Anteil 2011 (%, 95%-KI)	p-Wert
Penicilline inklusive β -Lactamase-Inhibitoren	5 119	23,2 [22,6; 23,8]	1 773	12,6 [12,1; 13,2]	< 0,01
Cephalosporine der 2. Generation	2 856	12,9 [12,5; 13,4]	2 054	14,6 [14,0; 15,2]	< 0,01
Fluorchinolone	2 494	11,3 [10,9; 11,7]	1 971	14,0 [13,4; 14,6]	< 0,01
Cephalosporine der 3. Generation	1 971	8,9 [8,6; 9,3]	1 498	10,6 [10,1; 11,2]	< 0,01
Carbapeneme	1 369	6,2 [5,9; 6,5]	825	5,9 [5,5; 6,3]	0,19
Imidazol-Derivate	1 138	5,2 [4,8; 5,5]	741	5,3 [4,9; 5,6]	0,64
Makrolide	833	3,8 [3,5; 4,0]	545	3,9 [3,6; 4,2]	0,63
Lincosamide	699	3,2 [2,9; 3,4]	487	3,5 [3,2; 3,8]	0,15
Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum	682	3,1 [2,9; 3,3]	765	5,4 [5,1; 5,8]	< 0,01
Glykopeptid-Antibiotika	653	3,0 [2,7; 3,2]	410	2,9 (2,6, 3,2)	0,81

[Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern \(aerzteblatt.de\)](https://www.aerzteblatt.de/nosokomiale-infektionen)

Wirkspektren der Antiinfektiva

- gegen Bakterien (Antibiotika)
- gegen Parasiten wie Protozoen (Antiparasitika)
- gegen Pilze (Antimykotika)
- gegen Viren (Virustatika)
- gegen Würmer (Anthelminthika)

Angriffspunkte der Antibiotika

- Hemmung der Zellwandsynthese
- Schädigung der Zytoplasmamembran
- Hemmung der Proteinbiosynthese am Ribosom
- Störung der Nukleinsäuresynthese
- Stoffwechselvorgänge wie die Folsäuresynthese

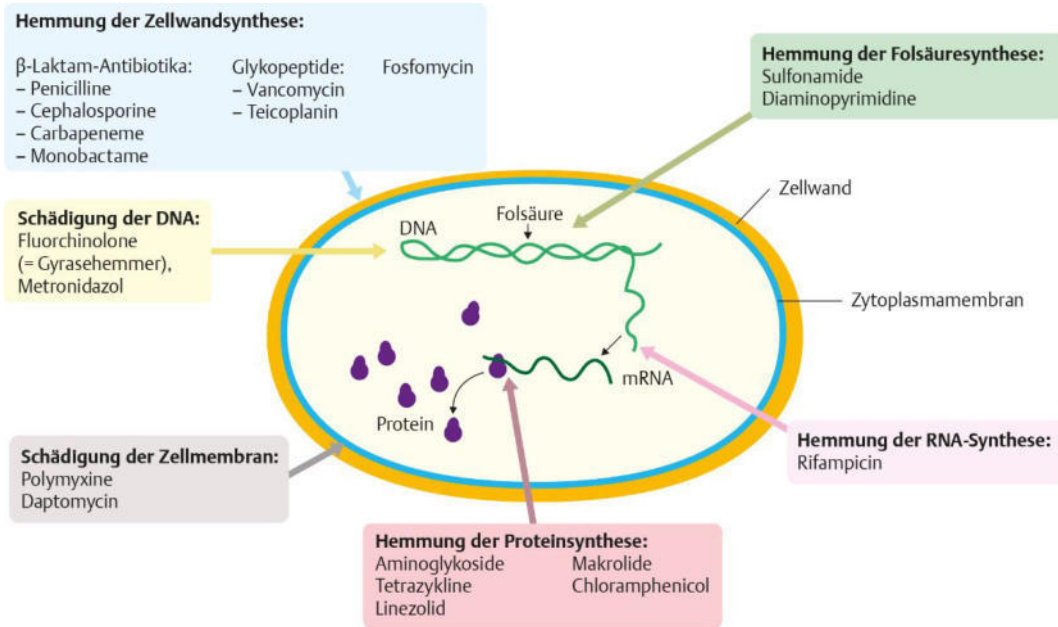
Angriffsort	Wirkung	Antibiotikum
DNS	Hemmung der Überspiralisierung	Fluorchinolone
RNS	Hemmung der mRNS-Synthese	Rifambicin
Ribosomen	Hemmung der Proteinsynthese	Erythromycin Lincosamide Streptogramine Chloramphenicol Aminoglycoside Oxazolidinone
Stoffwechselwege	Hemmung der Folsäuresynthese	Sulfonamide Trimethoprim
Zellwand	Hemmung der Synthese	β -Laktame Glycopeptide

CD Antiinfektive Therapie mit ratiopharm

© Universitätsklinikum Leipzig AöR (2016): PK/PD, D. Ranft

12

Angriffspunkte der Antibiotika



Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York
I care Pflege · 2020

Antibiotikaklassen - Penicilline

Gruppe	Wirkstoff	Applikationsweg
Benzyl-, Phenoxy-Penicilline	Penicillin G (Infectocillin®)	nur i.v.
	Penicillin V (Megacillin®)	nur p.o.
Aminopenicilline	Ampicillin	Schlechte orale Resorption (30-40%): i.v.
	Amoxicillin	Fast vollständige Resorption: p.o. oder i.v.
Acylaminopenicilline	Piperacillin	nur i.v.
Isoxazolympenicilline (Staphylokokken-penicilline)	Flucloxacillin (Staphylex®) Oxacillin	i.v.

Antibiotikaklassen – Penicilline + Betalaktamaseinhibitor

Allgemein:

- Erweitertes Wirkspektrum durch Hemmung der Penicillinase
- Falscher Einsatz: Streptokokkeninfektionen

Amoxicillin + Clavulansäure: Co-Amoxiclav (Augmentan®)

- gute orale Resorption

Nebenwirkungen:

- hauptsächlich GIT (10-20%)
- selten: Hepatotoxizität (letale Fälle!)

Dosierung :

- 3 x 1000 mg (875 mg Amoxicillin + 125 mg Clavulansäure)
- Dosisreduktion bei GFR < 30ml/min

Antibiotikaklassen – Penicilline + Betalaktamaseinhibitor

Unacid[®] i.v.: Ampicillin + Sulbactam

Nebenwirkungen:

- Blutbildveränderungen (sehr selten)
- veränderte Leberparameter (sehr selten)

Dosierung:

- i.v. max. 4 x 3g
- Cave: nicht Oral geben (Bioverfügbarkeit < 50%)
- Dosisreduktion bei GFR < 30ml/min

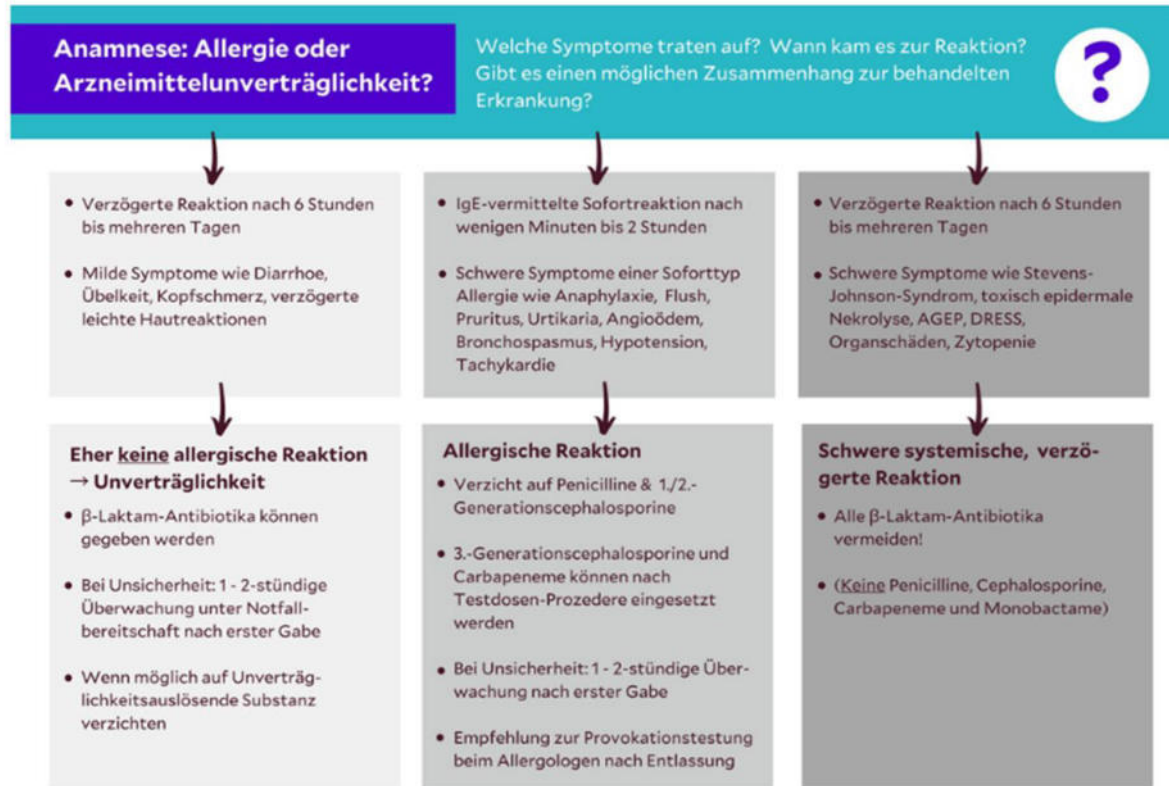
Penicilline - Nebenwirkungen

- GIT-Störungen
häufig bei Oralpenicillinen
- Neurotoxische Reaktionen
selten bei sehr hohen Dosen Penicillin G i.v.
- Hepatotoxizität
Staphylokokkenpenicilline (Flucloxacillin)
Cave: Lebererkrankungen
- Aminopenicilline
Hautreaktionen sehr häufig („Ampicillin-Exanthem“)

Penicilline - Allergie

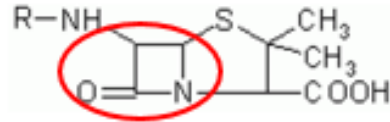
Typ	Bezeichnung	Antikörper	Zellen	Klinische Reaktion
I	Anaphylaxie, Sofortreaktion	IgE	Basophile, Mastzellen	Anaphylaxie, Urtikaria
II	Zytotoxische oder zytolytische Reaktion	IgG, IgM	Jede Zelle mit Isoantigen	Hämolytische Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Nephritis
III	Immunkomplex-Krankheit	Lösliche Immunkomplexe	Nicht direkt	Serumkrankheit
IV	Verzögerte oder zellvermittelte Reaktion	-	Sensibilisierte T-Lymphozyten	Kontaktdermatitis
V	Idiopathisch	-	?	Makulopapulöse Exantheme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis

Penicilline - Allergie



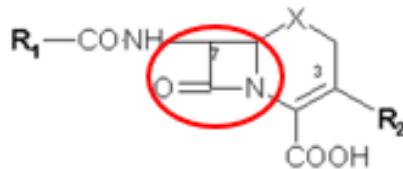
Kreuzallergie

- Grundgerüst aller Penicilline gleich: 6-Aminopenicillinsäure



<http://www.zct-berlin.de/struktur/penicilline.html>[26.03.2013 16:24:04]

- Kreuzallergie zwischen allen Penicillin-Präparaten!
- Grundgerüst Cephalosporine: 7-Aminocephalosporansäure



<http://www.zct-berlin.de/struktur/parentceph.html>[26.03.2013 16:40:48]

- Kreuzallergie selten zwischen Penicillinen, Cephalosporinen oder Carbapenemen

Cephalosporine

Einteilung	Vertreter (Auswahl)	Darreichung
1. Generation	Cefazolin	i.v.
2. Generation	Cefuroxim	i.v.
	Cefuroximaxetil	(p.o.)
3. Generation	Ceftriaxon	i.v.
4. Generation	Ceftazolan	i.v.
5. Generation	Ceftobiprol	i.v.

Cephalosporine

Nebenwirkungen:

- Allergische Reaktionen (seltener als bei Penicillinen)
- Allergische Neutropenie (nach Absetzen reversibel)
- Cefazolin: starke Niereninsuffizienz: erhöhte Blutungsneigung
- Ceftriaxon: Ceftriaxon-Kalksalze in der Gallenblase

Wechselwirkungen

- Cefazolin: verminderte Wirksamkeit von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern

Chinolone

- Gruppe 2: Ciprofloxacin (Ciprobay®)
- Gruppe 3: Levofloxacin (Tavanic®)
- Gruppe 4: Moxifloxacin (Avalox®)

- Wirkspektrum:
 - Ciprofloxacin besser gramnegativ
 - Moxifloxacin besser grampositiv

- Pharmakokinetik:
 - Sehr gute Bioverfügbarkeit: i.v. i.d.R. nur wenn oral nicht möglich
 - Ausscheidung über Niere – Dosisanpassung notwendig (Ausnahme: Moxifloxacin)

Chinolone - Nebenwirkungen

- GIT-Reaktionen häufig
- ZNS-Reaktionen selten
 - Schwindel, Ängstlichkeit, Sehstörungen, psychotische Reaktionen
 - Krampfanfälle: Kontraindikation Epilepsie
- Überempfindlichkeitsreaktionen (auch schwer)
- Kreislaufreaktionen
- Achillessehnenentzündung bis zum Sehnenriss (sehr selten)
 - Kontraindikation: Sehnenerkrankungen
- Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de pointes
- Kontraindikation bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase: im Tierversuch Schäden an gewichtstragenden Gelenken juveniler Tiere

Chinolone – RHB Levofloxacin

Zusammenfassung

- Einschränkung folgender Indikationen von Levofloxacin (sollte nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung eingesetzt werden, nicht indiziert sind):
 - akute bakterielle Sinusitis,
 - akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis,
 - ambulant erworbene Pneumonie,
 - komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.
- Neue schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - hypoglykämisches Koma,
 - ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann,
 - tödliche Fälle von akutem Leberversagen,
 - benigne intrakranielle Hypertonie,
 - vorübergehender Sehverlust,
 - Pankreatitis,
 - Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis,
 - Bänder- und Muskelrisse,
 - Hörverlust.
- Ergänzende Warnhinweise zur Überwachung von Patienten und zur Vermeidung oder Minderung von einigen zuvor genannten Nebenwirkungen.



Chinolone – RHB Moxifloxacin

- Indikationseinschränkung (2009)
- Rote Hand Brief 2008: schwerwiegende unerwünschte Wirkungen
 - fulminanten Hepatitis, die potenziell zu einem lebensbedrohlichen Leberversagen führen kann
 - potenziell lebensbedrohliche bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] oder toxische epidermale Nekrolyse [TEN]
→ Inzidenz: sehr selten
- Kontraindikation: Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child Pugh C) und bei Patienten mit einem Transaminasenanstieg >5fach des oberen Normwertes

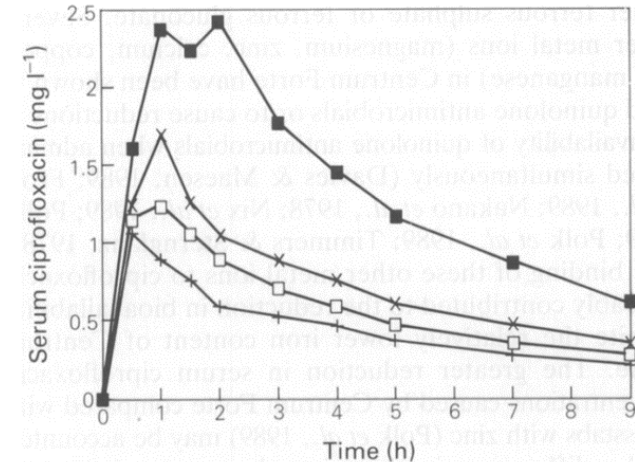
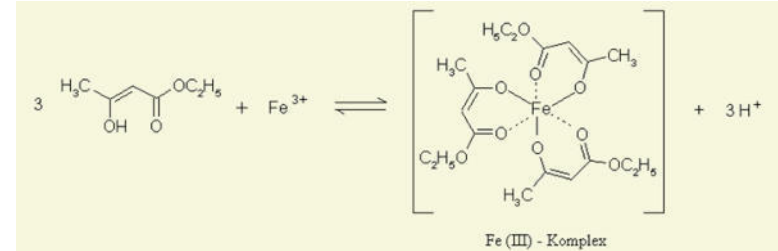
Chinolone - Wechselwirkungen

Komplexbildung mit polyvalente Kationen

- Calcium-, Magnesium-, Eisen-, Aluminium-, Zinksalze (Antacida!)
- Chelatbildung: schwer lösliche Komplexe
- Verminderte Absorption
- Ausmaß abhängig von Chinolon

Maßnahme: Einnahmeabstand einhalten!

- Mindestens 2 h vor und nach Einnahme des Chinolons



Chinolone – QT Zeit Verlängerung

Qt-Zeit-Verlängerung sehr selten

Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln

→ Inzidenz von Herzrhythmusstörungen steigt, insbesondere Torsade de pointes

Risikofaktoren:

- Vorbestehende Herzerkrankungen
- Weibliches Geschlecht
- Höheres Lebensalter
- Hohe Dosierung (Linearität Dosis und Risiko)
- Hypokaliämie (z.B. durch Diuretika, Diarrhoe, Erbrechen); Hypomagnesiämie
- Bradykardie
- Angeborenes QT-Syndrom

Chinolon – QT Zeit Verlängerung

Antibiotika, die die QT-Zeit verlängern können:

- Chinolone: Moxifloxacin > Levofloxacin > Ciprofloxacin
- Makrolide: Erythromycin (IV), Clarithromycin, Roxythromycin

z. B. Amiodaron und Levofloxacin: kontraindiziert lt. Fachinformation

Makrolide - Vertreter

- Erythromycin
- Clarithromycin
- Azithromycin
- Roxythromycin

Pharmakokinetik	Erythromycin	Clarithromycin	Roxythromycin
Resorptionsrate	20 %	50 %	60 %
Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz	nein	Ja < KreaCl 30 ml/min	Bei schwerer Insuffizienz ggf. Reduktion

Makrolide - Nebenwirkungen

- GI-Störungen durch Schädigung der Darmflora
(Erythromycin: Wirkung als Motilin-Agonist)
- Transaminaseanstieg
- QT-Zeitverlängerung im EKG
- nach Überdosierung reversibler Hörverlust
- i.v.-Gabe: Phlebitis → möglichst oral einsetzen (außer bei Legionellose)

Makrolide - Wechselwirkungen

QT-Zeit-Verlängerung

- Clarithromycin und Erythromycin (vor allem i.v.)
- Cave: Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln

Hemmung der Metabolisierung anderer Arzneimittel

- Hemmung von CYP3A4
 - Starke Hemmung: Erythromycin und Clarithromycin
 - Geringere Hemmung: Roxithromycin, Azithromycin
- Plasmakonzentration der betroffenen Arzneimittel steigt → Wirkungssteigerung
- CYP 3 A4 Substrate: Ciclosporin, Simvastatin, Carbamazepin, Verapamil....

Makrolide - Wechselwirkungen

Clarithromycin/Erythromycin und Simvastatin:

- Signifikanter Anstieg der Simvastatin-Konzentration
- Clarithromycin: 10 x Anstieg der Simvastatin-Konzentration
- Erythromycin: 6 x Anstieg der Simvastatin-Konzentration
- FDA Review über Statin-assoziierte Rhabdomyolyse: Makrolide wahrscheinlich beteiligt bei 10 von 215 Fällen mit Simvastatin
- Clarithromycin und Erythromycin **kontraindiziert** mit Simvastatin

Simvastatin pausieren bei Clarithromycin oder Erythromycin Gabe

Alternative: Azithromycin

Tetracycline

- **Vertreter**
 - Doxycyclin
 - Minocyclin
- **Pharmakokinetik**
 - Gute orale Resorption
 - 1 x tägliche Gabe ($t_{1/2} = 15 \text{ h}$)
 - Keine Dosisanpassung bei Leber- und Niereninsuffizienz notwendig
- **Kontraindikation**
 - Kinder < 8 Jahren: Gelbfärbung der Zähne

Tetracycline - Nebenwirkungen

- irreversible Zahnverfärbungen (bei Kleinkindern)
- selten Durchfall/Erbrechen, sehr selten schwere Durchfälle
- Herzrhythmusstörungen bei i.v. Gabe
- lokale Ulcerationen (Doxycyclin)
 - bei Einnahme von Kapseln Schleimhautulcerationen im Ösophagus beobachtet
→ Einnahme nach dem Essen mit Wasser (nicht Milch!)
- Photosensibilisierung (Erythem-/Ödembildung)
→ Keine Sonnenbäder unter Doxycyclin-Therapie!
- Leberschäden (nach Überdosierung)
 - Maximale Tagesdosis Doxycyclin 200mg bis 300mg

Tetracycline - Wechselwirkungen

Komplexbildung

- mit polyvalenten Kationen: Aluminium, Eisen, Calcium, Magnesium (Antazida), Zink
- mit Milchprodukten
- Bildung schwerlöslicher Komplexe
- Absorption signifikant vermindert
- Maßnahme: 2-3 h Einnahmeabstand einhalten

Weitere Wechselwirkungen

- verstärkte Wirkung von oralen Antikoagulantien (u.a. Falithrom)
- Hypoglykämien bei oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)

Glykopeptide

Vertreter

- Vancomycin
- Teicoplanin

Indikation

- Ausschließlich im grampositivem Bereich wirksam
- Reserveantibiotikum

Pharmakokinetik

- Orale Resorption: Null! → i.v.-Gabe notwendig
- Orale Gabe nur bei Clostridien (lokale Wirkung im Darm)
- Überwiegend renale Elimination → Anpassung an Nierenfunktion

Glykopeptide - Nebenwirkungen

- Red-man-Syndrom:
 - anaphylaktoide Reaktion durch Histaminfreisetzung bei zu schneller i.v. Gabe
 - max. Infusionsgeschwindigkeit: 10 mg/min – 1 g über 2 h in 250 ml
 - ausreichende Verdünnung: mind. 100 ml pro 500 mg
 - keine i.v.-Injektion!
- Nephrotoxizität: 5-10%, Reversibel
- Ototoxizität: <1%

Cave: Kombination mit anderen oto- und nephrotoxischen Pharmaka - additive Toxizität! Mit Aminoglykosiden: 20-30 % Nephrotoxizität



Glykopeptide - Monitoring

TDM

- Warum? – enger therapeutischer Bereich
- Spiegelbestimmung wenn Gabe länger als 3 Tage
- Talspiegelbestimmung vor 3. oder 4. Dosis
- Zieltalspiegel: 15-20mg/l
- Nierenwerte kontrollieren

Aminoglykoside

Vertreter

- Gentamycin
- Tobramycin
- Amikacin

Nebenwirkungen

- neurotoxisch
- ototoxisch (ca. 5-10% cochleär, ca. 3% vestibulär)
- nephrotoxisch (ca. 15%)

Wechselwirkungen

- mit anderen nephrotoxischen Substanzen (Furosemid, Vancomycin, Amphotericin B, Cisplatin)

Aminoglycoside - Gentamicin

Pharmakokinetik

- früher: 3 x tgl. ausgehend von HWZ von 2-3 h
- heute: 1 x tgl. Gabe

Vorteil: einfachere Handhabung, bessere Effektivität (postantibiotischer Effekt), vergleichbare Toxizität

- Monitoring des Talspiegels notwendig:
 - 1 x tgl: < 1mg/l; lebensbedrohliche Infektionen: < 2 mg/l)
- Überwiegend renale Elimination → Anpassung an Nierenfunktion!

Lincosamide - Clindamycin

Nebenwirkungen

- Häufig: gastrointestinale Beschwerden, Durchfälle; sehr selten: Pseudomembranöse Colitis
- Gelegentlich: Allergien in Form von masernähnlichem Exanthem, Pruritus, Urtikaria

Wechselwirkungen

- Muskelrelaxantien: Verstärkung der neuromuskulären Blockade

Cotrimoxazol

Nebenwirkungen

- Schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
- Photosensibilisierung
- bei längerer Anwendung: Knochenmarkdepression
- sehr selten: Agranulozytose

Wechselwirkungen

- verstärkte Wirkung von oralen Antikoagulantien (u.a. Falithrom)
- Hypoglykämien bei oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)
- Phenytoin: Erhöhung der der Phenytoin-Blutspiegel

„Überwachungspflichtige“ Antibiotika WHO

Watch group antibiotics
Quinolones and fluoroquinolones e.g. ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin
3rd-generation cephalosporins (with or without beta-lactamase inhibitor) e.g. cefixime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime
Macrolides e.g. azithromycin, clarithromycin, erythromycin
Glycopeptides e.g. teicoplanin, vancomycin
Antipseudomonal penicillins + beta-lactamase inhibitor e.g. piperacillin-tazobactam
Carbapenems e.g. meropenem, imipenem + cilastatin
Penems e.g. faropenem

Reserveantibiotika laut WHO

Reserve group antibiotics	
Aztreonam	Fosfomycin (IV)
4th generation cephalosporins e.g. cefepime	Oxazolidinones e.g. linezolid
5th generation cephalosporins e.g. ceftaroline	Tigecycline
Polymyxins e.g. polymyxin B, colistin	Daptomycin

Ziele der Antibiotikatherapie

- Effektivität ↑
- Resistenzbildung ↓
- Toxizität ↓
- Spezifisch

Grundprinzipien der antiinfektiven Therapie (Tarragona-Strategie)

- „Look at your patient“ : Anamnese (z.B. Grunderkrankungen, Immunstatus); aber auch Klinik beachten
- „Hit hard and early“ : Möglichst früh Therapie einleiten mit Antiinfektivum welches erwartbare Erregerspektrum abdeckt
- „Listen to your hospital“ : Resistenzstatistik, Hausliste und Verbrauchsdaten des Krankenhauses beachten
- „Get to the point“: Im infizierten Gewebe müssen ausreichend hohe Wirkspiegel erreicht werden
- „Focus, focus, focus“: Deeskalation oder Eskalation müssen fortlaufend reevaluiert werden

Einflussfaktoren auf die Antibiotikatherapie

- Resistenzspektrum
- Abtötungscharakteristik
- Pharmakodynamik PD
- Pharmakokinetik PK
 - Verteilungsvolumen V_d
 - Proteinbindung
 - $T_{1/2}$; k_e
 - Clearance
 - AUC, Bioverfügbarkeit BV; k_a

Einteilung Antibiotika

Bakterizid: Bakterien werden **abgetötet**.

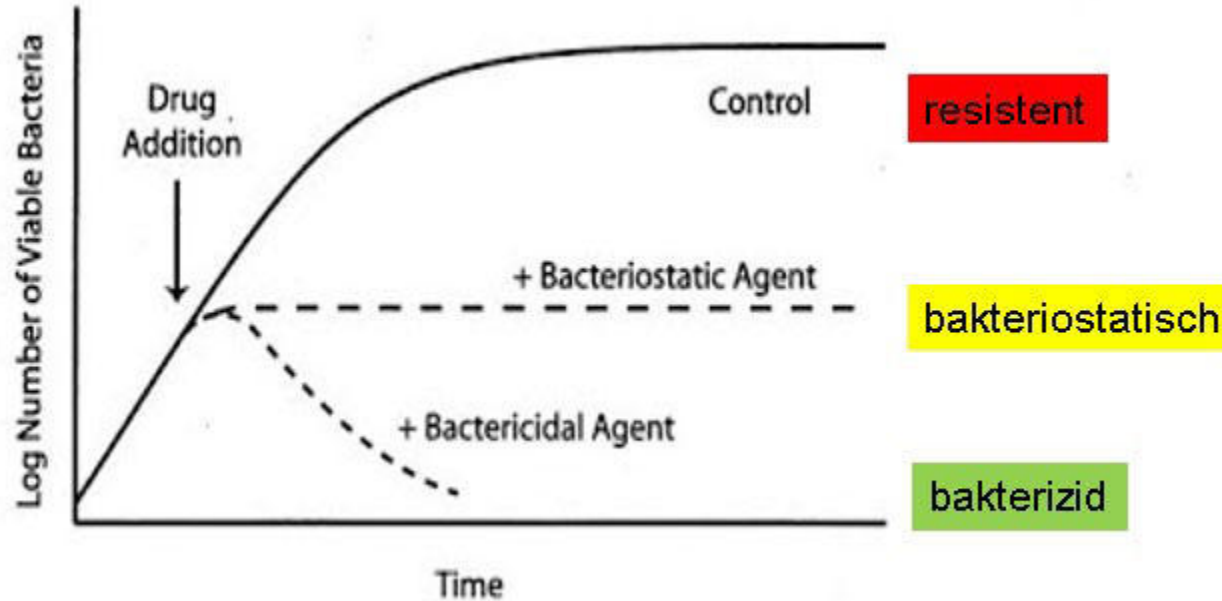
- MBK = minimale **bakterizide** Konzentration
 - niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, bei der 99,9 % eines Erregers in 24h abgetötet werden
 - bei bestimmten Antibiotika konzentrations- und/oder zeitabhängig
- Bsp: **Betalactame, Fluorchinolone, Vancomycin, Aminoglycoside, Metronidazol, Fosfomycin, Daptomycin, Rifampicin, Cotrimoxazol**

Einteilung Antibiotika

Bakteriostatisch: Bakterienwachstum wird gehemmt.

- MHK = **minimale Hemmkonzentration**
 - niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, welche die Vermehrung eines Bakteriums in vitro verhindert (MHK50 oder MHK90)
- Bsp.: **Tetracycline, Makrolide, Linezolid, Nitrofurantoin**

Bakterizid - Bakteriostatisch



Gewebepenetration

Abhängig von:

- Lipidlöslichkeit
- Organ
- Molekülgröße
- Ionisierungsgrad
- Serumeiweißbindung
- Fensterung (Durchgängigkeit) von Kapillaren
- Vorhandensein aktiver Transportmechanismen für organische Anionen

Kritische Gewebe: ZNS, Knochen/ Knorpel, Auge, Abszesse

Gewebepenetration

Hydrophile Antiinfektiva	Lipophile Antiinfektiva
Betalactame	Chinolone
Aminoglycoside	Macrolide
Glykopeptide	Clindamycin
Linezolid	Tigecyclin
Fosfomycin	Rifampicin
	Tetracycline
	Cotrimoxazol

Plasmaproteinbindung

Klinische Bedeutung?!

- Nur freier, ungebundener AS steht für Wirkung zur Verfügung
- Beeinflusst die HWZ
- Schnelle Kompensation durch vermehrte Ausscheidung und Umverteilung ins Gewebe
- eventuell PPB > 90 % + geringe therapeutische Breite
- Cave Hypoalbuminämie

Plasmaproteinbindung

Beispiele:	Ceftriaxon	95 %
	Ertapenem	92-95 %
	Flucloxacillin	92-96 %
	Teicoplanin	90 %
	Vancomycin	30-55 %
	Sulfamethoxazol	40-50 %
	Meropenem	2%

Bioverfügbarkeit (BV)

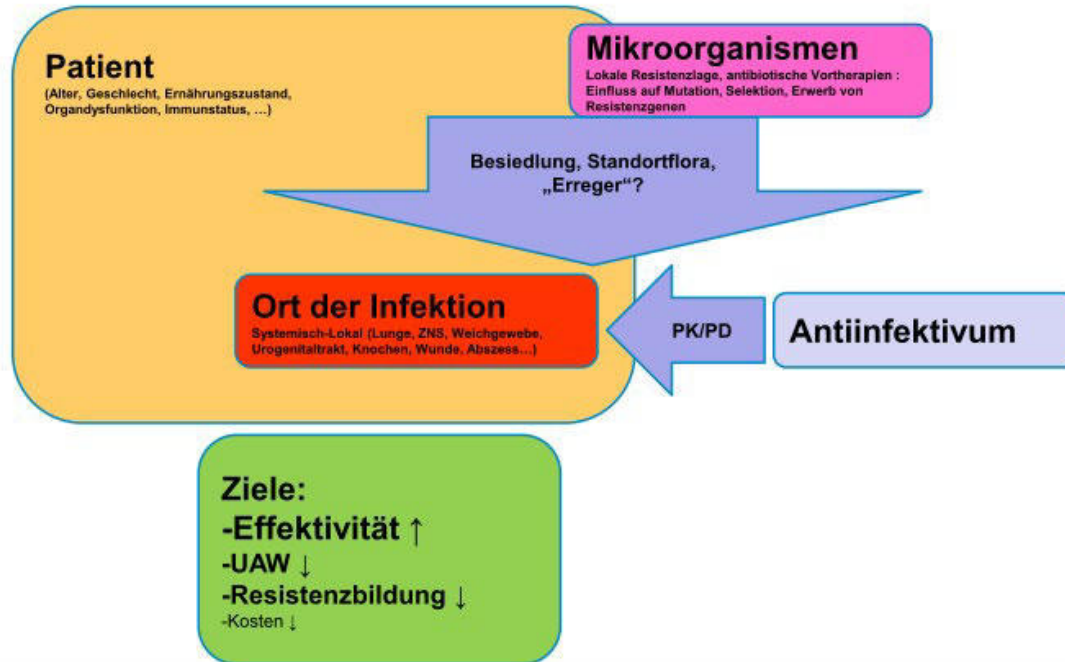
= Anteil eines oral (rektal, i.m.) gegebenen AB, der im Darm **resorbiert** wird und nach **Passage der Leber** (first-pass-Effekt) in aktiver Form im systemischen Kreislauf erscheint

i.v. Applikation $\triangleq$ 100% BV

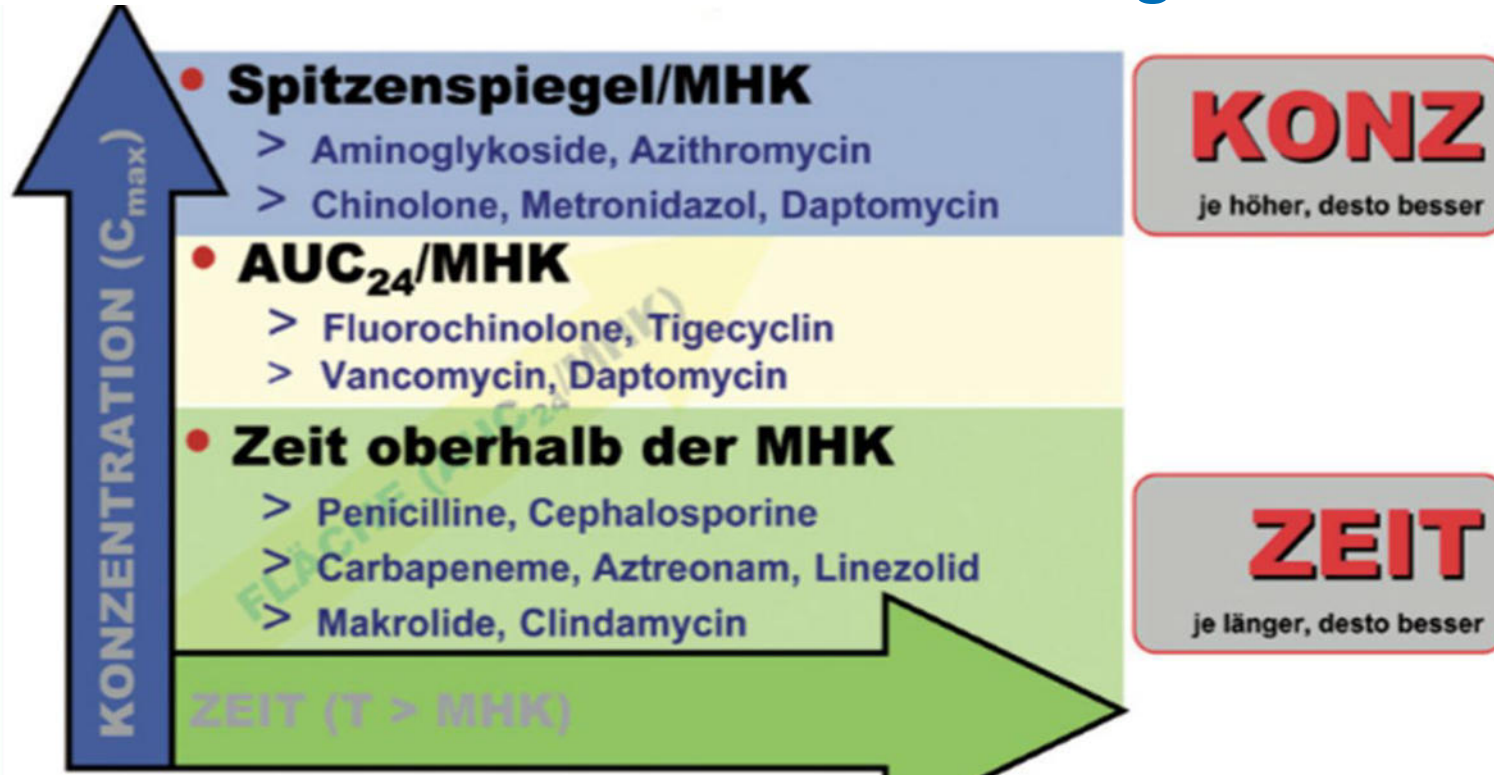
BV ist abhängig von:

- Galenik, Applikationsform
- Lokalen Faktoren (Nahrung, Erbrechen, Diarrhoe...)
- First pass (im Alter reduziert → höhere BV)

-Hohe BV z.B. Chinolone, Clindamycin, Metronidazol



Antibiotika - Dosierung



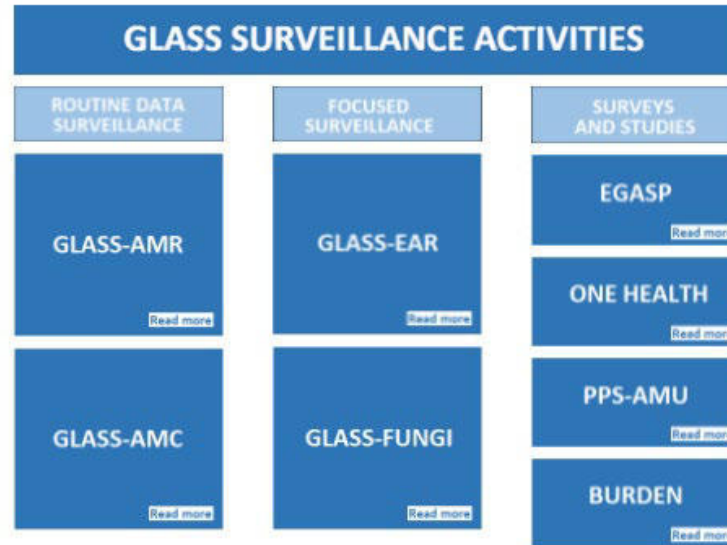
Infektionsschutzgesetz

- Koordinierung und Früherkennung
- Meldepflicht
- Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten
 - Bestimmte Krankenhausinfektionen und multiresistente Erreger sind zu dokumentieren und zu beurteilen
 - Häufungen von Krankenhausinfektionen sind schnell und präzise an das Gesundheitsamt zu melden
 - Der Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus ist zu dokumentieren und zu beurteilen. (lokale Resistenzsituation!) → APO
 - Die bisherigen Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene am RKI müssen umgesetzt werden.

Antiinfektiva Surveillance - WHO

GAP-AMR: Global Action Plan to tackle AMR (2015)

- **GLASS:** Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (2015)
 - **GLASS-EAR:** emerging AMR reporting module (2018)



Antiinfektiva Surveillance - Europa

- **EARS-Net:** European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
- **ESAC-Net:** European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
- **ECDC:** European Centre for Disease Prevention and Control
- **EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Antiinfektiva Surveillance - Deutschland

ARS: Antibiotika-Resistenz-Surveillance

- Labore → ambulant/stationär

AVS: Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance

- stationär

ARVIA: ARS und AVS Integrierte Analyse für Krankenhäuser

ADKA-if-DGI-Projekt

- stationär, KH-Vergleichsreport

NRZ: Nationale Referenzzentren zur Überwachung wichtiger Infektionserreger

- KISS: Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (Resistenz, Verbrauch, Infektionen/Erreger)

SARI: Surveillance der Antibiotikaaanwendung, bakteriellen Resistenzentwicklung auf ITS

ABS – Antibiotic Stewardship

AntiBiotic Stewardship (ABS)

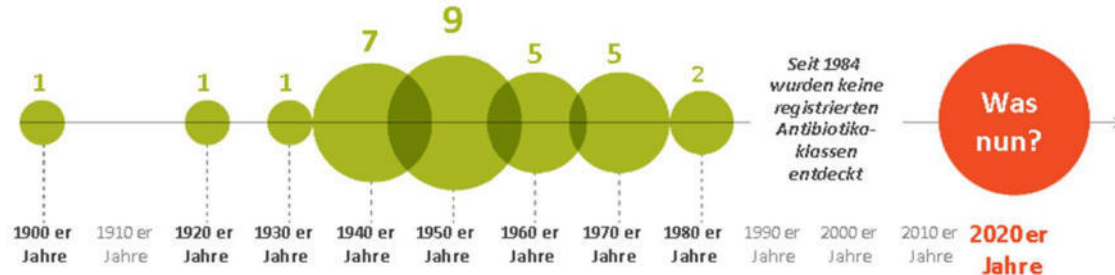
= Verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika

„ABS ist ein programmatisches, nachhaltiges Bemühen einer medizinischen Institution um Verbesserung und Sicherstellung einer rationalen Antiinfektivaverordnungspraxis“ (www.antibiotic-stewardship.de)

ABS – Warum?

- Zunehmende Resistenzentwicklung
- Im Krankenhaus hohe Verordnungsdichte von Antiinfektiva
- Limitierte Neuentwicklung von Antibiotika

(Anzahl der entdeckten oder patentierten Antibiotikaklassen)



Quelle: Europäischer Rechnungshof auf der Grundlage des Berichts „A sustained and robust pipeline of new antibacterial drugs and therapies is critical to preserve public health“, Pew Charitable Trusts, Mai 2016.

ABS- Ziele

- Verbesserung der Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Indikationsstellung, Auswahl der Substanz, Dosierung, Applikation und Anwendung
- Ziele:
 - beste klinische Behandlungsergebnisse
 - Vermeidung unerwünschter Folgen des Antibiotikaeinsatzes (Toxizität und Resistenzentwicklung)
 - kosteneffektive Therapie

ABS - Voraussetzungen

- TEAM!
 - Von Krankenhausleitung mit Auftrag + Ressourcen ausgestattet
 - multidisziplinär: Infektiologe, Apotheker, Mikrobiologe, Facharzt für Hygiene
- Verfügbarkeit von Daten zu
 - Infektionserregern
 - Resistenz
 - Antiinfektivaverbrauch

Resistenzstatistik

Copystrain: nur ein Erregernachweis pro Patient, für maximal 90 Tage, Strategie: höchste Resistenz

Antibiotika / Erreger - Gruppe	Acinetobacter baumannii complex	Campylobacter jejuni/coli	Enterobacter/ Citrobacter spp.	Escherichia coli	Haemophilus influenzae	Klebsiella pneumoniae/oxy	Morganella morganii	Proteus mirabilis	Proteus vulgaris	Providencia spp.
Ampicillin			100% (1333)	49% (3352)	16% (58)	100% (1847)	100% (331)	27% (802)	100% (93)	100% (48)
Amoxicillin/Clavulansäure			87% (570)	41% (2238)		24% (928)	100% (199)	4% (512)	28% (43)	100% (21)
Amoxicillin/Clavulansäure i.v.					0% (58)					
Piperacillin			46% (336)	54% (496)		100% (418)	38% (56)	22% (116)	23% (22)	7% (14)
Piperacillin/Tazobactam			29% (1332)	9% (3351)		25% (1843)	23% (331)	0% (802)	4% (93)	6% (48)
Mecillinam			0% (1)	7% (2238)			100% (1)			
Cefuroxim				0% (2)		50% (2)		0% (1)		
Cefuroxim i.v.			33% (3)	18% (1115)		27% (918)		2% (290)	100% (1)	
Cefpodoxim			89% (702)	14% (2398)		17% (1056)	99% (220)	1% (552)	8% (50)	10% (31)
Cefotaxim			28% (1333)	10% (3353)	0% (58)	12% (1847)	25% (331)	1% (802)	4% (93)	6% (48)
Ceftazidim			28% (1330)	9% (3349)		12% (1847)	25% (330)	1% (802)	4% (93)	6% (48)
Ceftazidim/Avibactam				0% (1)		0% (2)				
Ceftolozan/Tazobactam						100% (2)				
Cefepim			17% (569)	9% (2216)		11% (927)	23% (195)	1% (508)	7% (43)	10% (21)
Imipenem	1% (100)		1% (769)	0% (1117)		2% (921)	8% (132)	18% (292)	29% (51)	0% (28)
Meropenem	1% (153)		0% (1333)	0% (3353)		2% (1847)	0% (331)	0% (802)	0% (93)	0% (48)
Aztreonam										
Ciprofloxacin	2% (153)	50% (10)	5% (1330)	12% (3350)		12% (1847)	10% (331)	10% (801)	1% (93)	10% (48)
Levofloxacin	4% (53)		5% (569)	11% (2228)	9% (58)	9% (924)	6% (196)	7% (511)	2% (43)	14% (21)
Moxifloxacin			16% (760)	20% (1112)		23% (917)	31% (131)	64% (290)	80% (50)	48% (27)
Gentamicin	1% (102)		1% (798)	6% (1240)		6% (972)	4% (141)	8% (303)	2% (51)	11% (27)
Tobramycin	0% (49)		2% (427)	6% (619)		5% (500)	4% (76)	6% (174)	4% (28)	23% (13)
Amikacin						100% (1)				
Trimethoprim			10% (570)	28% (2238)		15% (929)	12% (199)	35% (512)	9% (43)	10% (21)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	1% (153)		6% (1333)	25% (3351)	10% (58)	11% (1847)	12% (331)	32% (801)	9% (93)	4% (48)
Tetracyclin		50% (10)			2% (58)					
Tigecyclin			20% (74)	2% (1111)		0% (1)		100% (12)		
Colistin						0% (1)				

ABS Strategien

S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend) in Zusammenarbeit mit den folgenden Fachgesellschaften/Verbänden/Institutionen:

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)
Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker (AAHP)
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)
Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH)

Dr. Dr. Katja de With¹, Katja Wilke², Prof. Dr. Winfried V. Kern³, PD Dr. Richard Strauß⁴, Dr. Evelyn Kramme⁵, Dr. Anette Friedrichs⁶, Dr. Thomas Holzmann⁷, Prof. Dr. Heinrich K. Geiss⁸, Dr. Caroline Isner⁹, Dr. Matthias Fellhauer¹⁰, Dr. Andreas von Arnim-Mayerhofer¹¹, Prof. Dr. Dr. Marianne Abele-Horn¹², Prof. Dr. Georg Häcker¹³, Dr. Peter Walger¹⁴, Prof. Dr. Maria Deja¹⁵, Prof. Dr. J. Janne Vehreschild¹⁶, Anna Kather²²

Dr. Emanuela Friese¹⁷, Dr. Ulla Porsche¹⁸, Dr. Oskar Janata¹⁹, Prof. Dr. Robert Krause²⁰, Dr. Agnes Wechsler-Fördös²¹

ABS - Strategien

- Behandlungsleitlinien
- Antiinfektivahauslisten
- Sonderrezepte Reserveantibiotika
- Therapieoptimierung
- Antiinfektiva-Verordnungsanalysen bzw. Antiinfektivavisiten

ABS - Behandlungsleitlinien

- Bessere Behandlungsergebnisse hinsichtlich von Sterblichkeit, Liege- und Therapiedauer
- angelehnt an internationale/nationale Leitlinien
- Krankenhausweite Gültigkeit
- sollten in Zusammenarbeit ABS-Team und Kliniken erstellt werden

z.B.:

- Antibiotikatherapie bei schweren Infektionen
- perioperative Prophylaxe

ABS – Antiinfektivahausliste

- Prinzip: Auswahl der Antibiotika in Übereinstimmung mit lokalen Therapieleitlinien
- Liste frei zugänglicher Standardpräparate
- Liste mit eingeschränkt zugänglichen Antiinfektiva (nicht gelistete Reservepräparate)
 - Präparate mit Potential der Resistenzentwicklung
 - Kosten-Nutzen-Analyse

ABS - Therapieoptimierung

Deeskalation

Therapiedauer

Oralisierung

Dosisoptimierung

ABS - Deeskalation

- kalkulierte empirische Therapie
- welche Erreger sind zu erwarten? Was ist der Fokus der Infektion? (z.B. Pneumonie, Knocheninfektion, Sepsis nach Chemo)
- oft Breitspektrumantibiotika zu Beginn
- Evtl. empirisch Kombinationstherapie

wenn Erreger bekannt:

- gezielte Therapie
- Umstellung auf Schmalspektrumantibiotika, oder resistogrammgerecht
- Evtl. Therapiestopp

→ Einsparung unnötiger Antibiotika

ABS - Therapiedauer

Behandlungsdauer häufig zu lang:

- 50% der perioperativen Prophylaxen werden länger als 24h gegeben
→ vermehrter Resistenzdruck → Resistenzentwicklung
- Beatmungsassoziierter Pneumonie: 8 Tage keinen Nachteil gegenüber 15 Tagen Behandlung, aber weniger multiresistente Erreger
- Empfehlungen zur Therapiedauer in S3-Leitlinien → in lokale Behandlungsleitlinien integrieren

ABS - Oralisierung

- Beginn der Antibiotikatherapie meist IV (kritisch Kranke, unklare Resorptionsverhältnisse, hohe Dosierungen notwendig)
- Oralisierung möglich:
 - nach klinischer Stabilisierung
 - initial bei nicht-schwerer Erkrankung
- Bedingungen für Oralisierung:
 - keine Kontraindikationen (Schluckstörungen, gastrointestinale Resorptionsstörungen)
 - Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit (Fluorchinolone, Linezolid (Zyvoxid®), Fluconazol, Cotrimoxazol, Metronidazol, Doxycyclin, Rifampicin)

ABS - Dosisoptimierung

- Inadäquate Dosierung Antiinfektiva wurde in retrospektiven Studien neben inadäquater Substanzwahl gefunden
- Individuelle Anpassung der Antiinfektiva erforderlich:
 - Alter
 - Größe, **Gewicht**
 - **Nierenfunktion**, Leberfunktion
 - Nebenerkrankungen, Kontraindikationen
 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Ort und Schwere der Infektion
- Erreger und Resistenz

ABS - Dosisoptimierung

- zu niedrige Dosierung kann Resistenzentwicklung fördern
- Dosierintervalle bei Aminoglykosiden (z.B. Gentamycin)
 - Konzentrationsabhängige Wirkung
 - Einmalgabe: weniger Nebenwirkungen (als 3x tgl.)
- Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
 - Aminoglykoside (Gentamycin, Tobramycin)
 - Vancomycin
 - Abnahme des Talspiegels vor der nächsten Gabe

ABS - Qualitätsindikatoren

- Strukturindikatoren (Wie gut sind Prozesse organisiert?)
 - ABS-Team
 - Leitlinien
 - systematische Verbrauchs- und Resistenzanalyse
- Prozessindikatoren (Zeige ich gute Leistungen?)
 - LL-Adhärenz
 - Dauer und Indikation der perioperativen Prophylaxe
 - Sequenztherapie
- Ergebnisindikatoren (Erreiche ich das gewünschte Ergebnis?)
 - C. difficile-Infektionsrate oder MRSA-Rate (Resistenzstatistik)

Pneumonie

= **durch Erreger ausgelöste Entzündungsreaktion des Lungengewebes**

Gefahr: septisches Krankheitsbild, kardiovaskuläre Komplikationen, lokale Komplikationen (Pleuraerguss, Abszess, Empyem)

- VAP: „ventilator-associated pneumonia“ → Beatmungsassoziierte Pneumonie
- Sonderform: Aspirationspneumonie
- CAVE: Reise- und Arbeitsanamnese
- Typische/atypische Pneumonie: historische Einteilung

Pneumonie

Die Pneumonie-Triade und ihre Kriterien.		
Pneumonie	Ort des Erwerbs	Immunstatus
ambulant erworben (community-acquired pneumonia, CAP)	außerhalb des Krankenhauses	immunkompetent
nosokomial erworben (hospital-acquired pneumonia, HAP)	im Krankenhaus (> 48h nach Krankenhausaufnahme)	immunkompetent
unter Immunsuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworben	schwere Immunsuppression

CAP = ambulant erworbene Pneumonie

- Symptomatik: „Grippesymptomatik“, Atemwegssymptomatik (Husten, Dyspnoe, atemabhängige thorakale Schmerzen), Fieber, Desorientiertheit bei älteren Patienten
- Diagnostik: Röntgenthoraxaufnahme (Infiltrate), (CT)
- Labor: CRP, **PCT, Leukozyten**
- bei hospitalisierten Patienten: min. 2 BK-Pärchen, Urin-Antigentest, respiratorische Materialien (Sputum)
- **Erweiterte Diagnostik je nach Risikofaktoren**

Pneumonie - Diagnostik

Interpretation von Sputumkulturen. Häufige und seltene Erreger ambulant erworbener Pneumonien bei Diagnostik aus dem Sputum.		
Häufige und mögliche Erreger	Seltene Erreger	Keine Erreger
Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus	Enterobakterien (E. coli, K. pneumoniae, Proteus mirabilis) Pseudomonas aeruginosa	vergrünend wachsende Streptokokken Staphylococcus epidermidis und andere koagulase-negative Staphylokokken Enterokokken Corynebakterien Neisserien (außer (sehr selten) N. meningitidis) Haemophilus spp. (außer H. influenzae)¹ Candida spp.

Interpretation von Sputumkulturen: häufige und seltene Erreger
 Adäquates Sputum erforderlich! (> Granulozyten, < Plattenepithelien)

Pneumonie - Risikostratifizierung

CRB 65-Index: Stratifizierung nach Erkrankungsschwere

- **Letalität** bei Vorliegen von
- Kein Kriterium 0%
- 1-2 Kriterien 6%
- 3-4 Kriterien 23%

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien

CRB-65

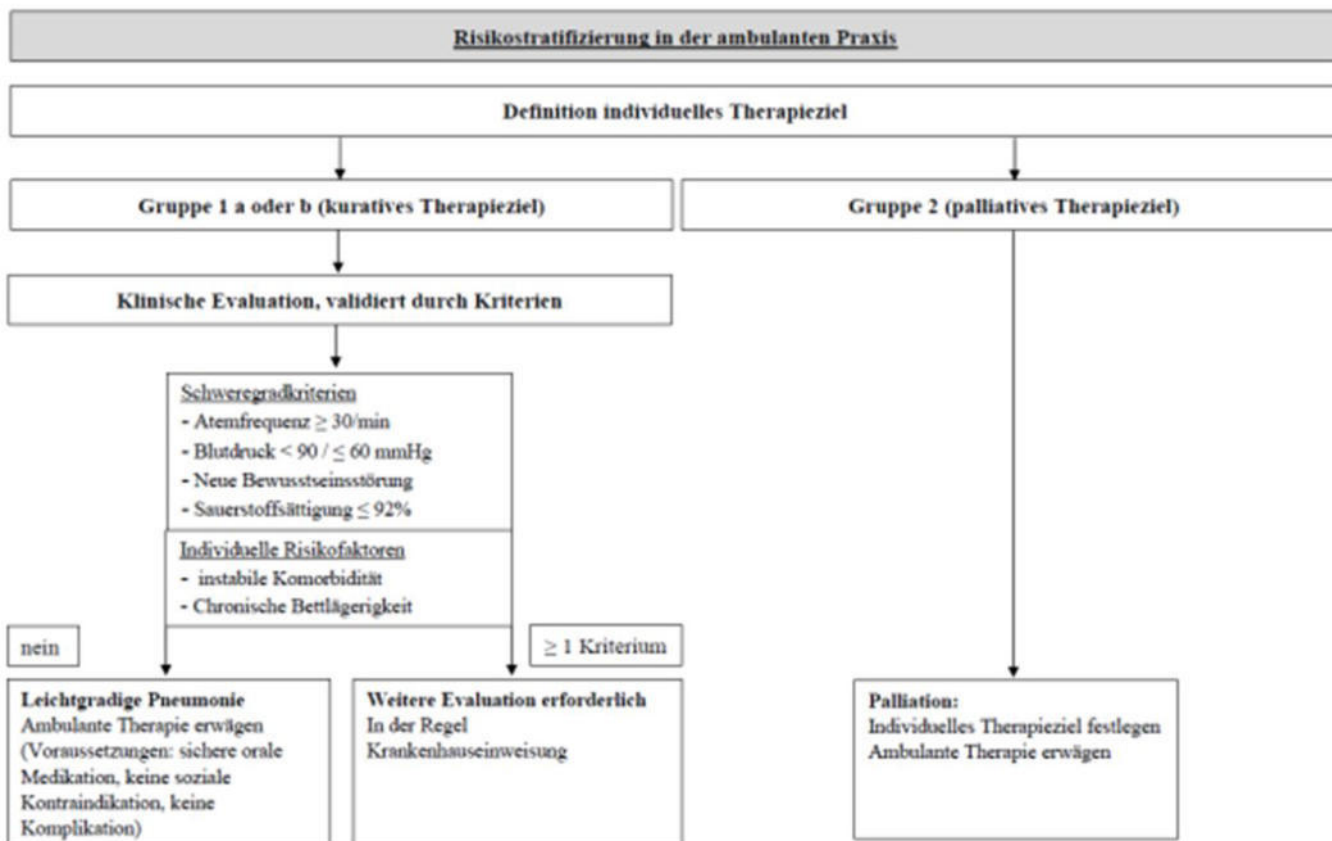
- 1) Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- 2) diastolischer Blutdruck $\leq 60 \text{ mm Hg}$ oder systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$
- 3) Bewusstseinstörung
- 4) Alter ≥ 65 Jahre

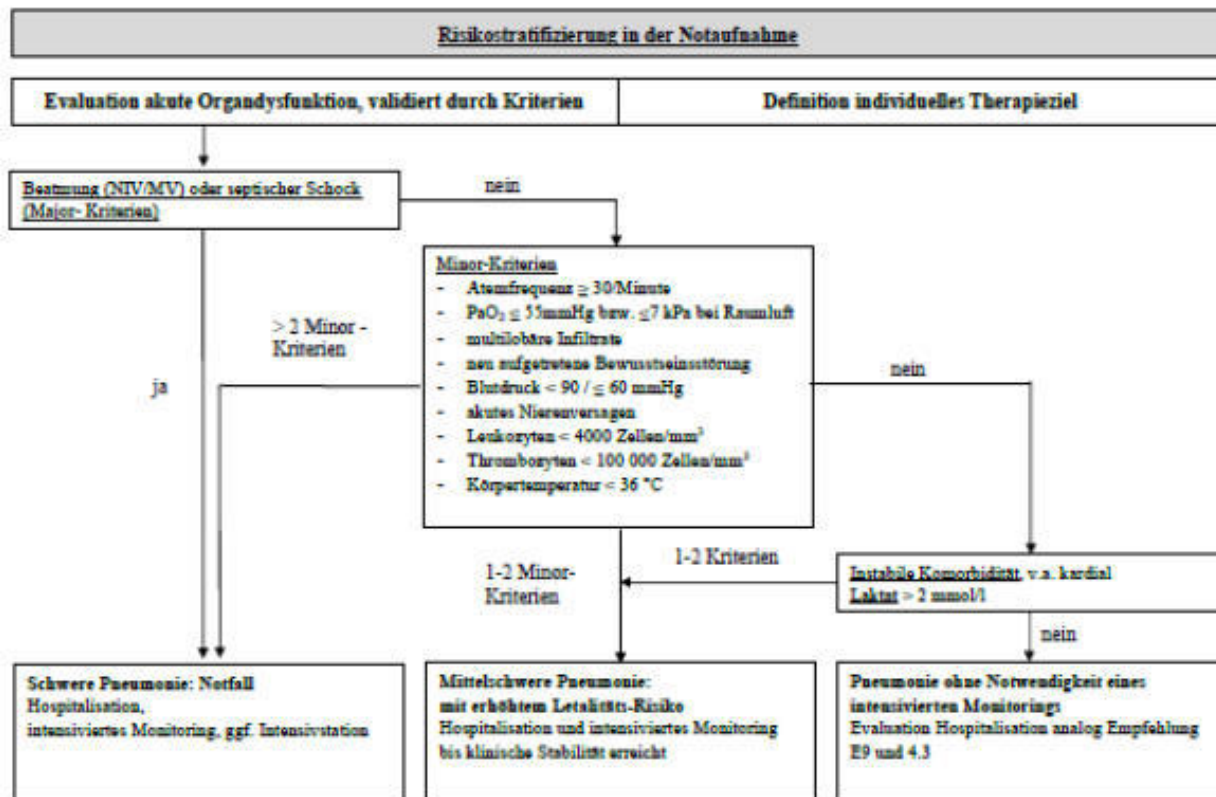
CRB-65-unabhängiges Risiko für akute sepsis-assoziierte Organdysfunktion beachten!:

- Hypoxämie/Sauerstoffpflichtigkeit, instabile Komorbiditäten, Komplikationen z.B. Pleuraerguss, soziale Faktoren

Pneumonie - Risikostratifizierung

- **Leichte Pneumonie:** CRB 65 0 (-1)
Sauerstoffsättigung > 90%
keine dekompensierte Komorbidität
- **Mittelschwere Pneumonie:** CRB > 1
keine akute Organdysfunktion
- **Schwere Pneumonie:** CRB > 2
akute Organdysfunktion





Empirische Therapie der CAP

Tab.10: Empfehlungen zur initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. *) Bei älteren Patienten und solchen mit Interaktions-relevanter Ko-Medikation ist Azithromycin das Makrolid der Wahl. **) In der Schweiz auch üblich: Ampicillin/β-laktamaseinhibitor.

Schweregradklasse	Primärtherapie		Alternativtherapie
leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin		Doxycyclin Azithromycin*, Clarithromycin Moxifloxacin, Levofloxacin
leichte Pneumonie mit definierter, stabiler Komorbidität (orale Therapie) chronische Herzinsuffizienz ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen schwere COPD, Bronchiektasen Bettlägerigkeit, PEG	Amoxicillin-Clavulansäure		Moxifloxacin, Levofloxacin
mittelschwere Pneumonie (in der Regel Sequenztherapie)	Amoxicillin-Clavulansäure Ampicillin /Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils +/- Makrolid* für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin
schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam ** Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage*	Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

Erregerspektrum der CAP bei definierter Komorbidität

Komorbidität	Erreger
chronische Herzinsuffizienz	Enterobakterien (z.B. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>)
ZNS-Erkrankungen (mit Schluckstörungen)	<i>S. aureus</i> (MSSA) Enterobakterien (z.B. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>) Anaerobier
schwere COPD (GOLD IV und/oder häufige Exazerbationen), Bronchiektasen	<i>P. aeruginosa</i>
Bettlägerigkeit, PEG-Sonde	<i>S. aureus</i> (MSSA) Enterobakterien (z.B. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>) <i>P. aeruginosa</i>

Ausgewählte Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit Erregernachweis (bzw. vorliegendem Antibiogramm).		
Erreger	Substanz	Alternativen
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin p.o. Penicillin G (nur i.v.)	Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin (nur i.v.)	Cefazolin, Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Linezolid (nicht bei Bakteriämie!)	Vancomycin (Ziel-Talspiegel 15–20 µg/ml) (nur i.v.) Ggf. Clindamycin
<i>Legionella</i> spp.	Moxifloxacin oder Levofloxacin	Azithromycin oder Clarithromycin
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxycyclin	Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin oder Amoxicillin	Amoxicillin-Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) oder Amoxicillin-Clavulansäure Levofloxacin oder Ciprofloxacin	Ceftriaxon oder Cefotaxim
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Levofloxacin oder Ciprofloxacin Ceftriaxon oder Cefotaxim	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim	Meropenem Ciprofloxacin

Antibiotika Dosierungen CAP

Tab. 11: Standard-Dosierungen für Substanzen in der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Hinweis: Die Dosierungen können im Einzelfall von den Zulassungsdosierungen abweichen. ¹ bei normaler Nierenfunktion. Unabhängig von der Nierenfunktion sollte in den ersten 24 Stunden die volle Tagesdosis gegeben werden.

Substanz	Tagesdosis i.v. ¹	Tagesdosis p.o.
Aminopenicilline		
Amoxicillin	nicht verfügbar	3 x 1000mg
Ampicillin	3–4x2g	nicht empfohlen
Penicillin/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen		
Ampicillin/Sulbactam	3–4x3g	initial nicht empfohlen
Amoxicillin-Clavulansäure	3x2,2g	2–3x875/125mg
Piperacillin/Tazobactam	3–4x4,5g	nicht verfügbar
Cephalosporine		
Cefuroxim	3–4x1,5g	nicht empfohlen
Ceftriaxon	1x2g	nicht verfügbar
Cefotaxim	3–4x2g	nicht verfügbar
Carbapeneme		
Ertapenem	1x1g	nicht verfügbar
Meropenem	3x1–2g	nicht verfügbar
Imipenem	3x1g	nicht verfügbar
Makrolide		
Azithromycin	1x500mg	1x500mg
Clarithromycin	2x500mg	2x500mg
Fluorchinolone		
Moxifloxacin	1x400mg	1x400mg
Levofloxacin	2x500mg	2x500mg
Tetracycline		
Doxycyclin	nicht empfohlen	Loadingdose 200mg, dann 1x200mg
Neuraminidase-Inhibitoren		
Oseltamivir	nicht verfügbar	2x75mg

Therapiedauer CAP

Therapieansprechen: Evaluation anhand von klinischen Stabilitätskriterien:

- Herz- und Atemfrequenz
- Blutdruck
- Fieber,
- Hypoxämie und Bewusstseinszustand

Deeskalation nach Antibiotogramm

Therapiedauer:

- Leicht bis mittelschwer: i. d. R. **5** Tage (mittelschwer: orale Sequenztherapie)
- Schwere Pneumonie: **7** Tage

Therapiedauer CAP

Was tun bei Therapieversagen?

- Erneute Anamnese, klinische Untersuchung, Einbeziehung epidemiologischer Daten
- Überprüfung bisherige antimikrobielle Substanzauswahl und –dosierung
- Suche nach infektiösen Komplikationen/ nichtinfektiösen Komplikationen
- Suche nach extrapulmonalem Infektionsfokus

Aspirationspneumonie

Einteilung:

- Akute Aspiration von Mageninhalt mit Pneumonie als Folge
- Schleichende Mikroaspiration

Risikofaktoren: neurologische Grunderkrankungen, Stenosen im oberen GIT, Bettlägrigkeit, Schluckstörungen, Intoxikation

Therapie: Beginn parenteral mit **Ampicillin/Sulbactam**, alternativ

- Clindamycin plus Cephalosporin der Gruppen II und III
- Moxifloxacin

Therapiedauer: **idR 7-10 Tage**

- **CAVE:** bei Abszessbildung oft längere antimikrobielle Therapie

HAP – nosokomial erworbene Pneumonie

Definition: Pneumonie, die > 48 h nach Krankenhausaufnahme bzw. bei Patienten mit einer vorbestehenden Hospitalisierung bis vor 3 Monaten entsteht

Einteilung:

- Beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP)
- Nicht-Beatmungsassoziierte Pneumonie (nvHAP)

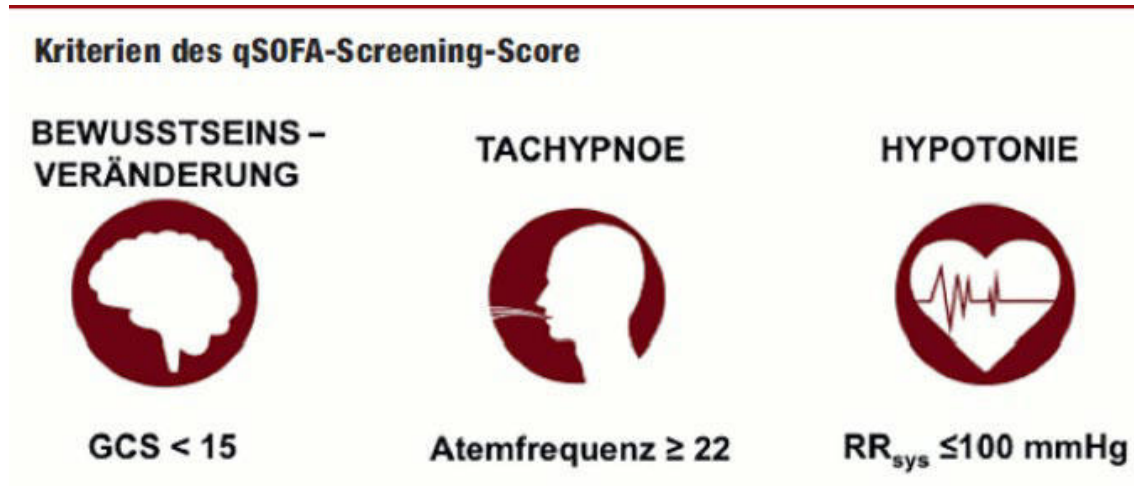
HAP – nosokomial erworbene Pneumonie

Diagnostik :

- Thoraxröntgen
- Leukozyten > 10.000 oder <4/ μ l
- Fieber (> 38,3), purulentes Sekret
- Thoraxsonographie
- Blutkulturen (Diagnose bakteriämische Pneumonie oder Aufdeckung extrapulmonale Infektionsquellen): nvHAP 9,3% positiv, bei *S.pneumoniae*-Infektion 11,4%
- Respiratorisches Material: Tracheobronchialaspirat oder invasiv Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Risikofaktoren

- Evaluation Sepsis :**qSOFA-Kriterien!**



Erregerspektrum HAP

Erregerspektrum:

- vielfältiges Erregerspektrum
- auch polymikrobielle bakterielle Infektionen

Substanzwahl unter Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums + Resistenzprofil

Risikofaktoren für multiresistente Erreger

- Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen
- Hospitalisierung > 5 Tage (late-onset)
- Aufnahme aus Langzeitpflege
- Kolonisation durch MRGN oder MRSA
- Medizinische Versorgung in Süd-und Osteuropa/Afrika/Naher Osten/Asien
- Septischer Schock, sepsisassoziierte Organdysfunktion
- Invasive Beatmung > 4-6 Tage und/ oder Aufenthalt Intensivstation
- Malnutrition

Zusätzliche Risikofaktoren für *P. aeruginosa*:

- Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
- Bekannte Kolonisation durch *P. aeruginosa*

Therapie nvHAP

- **Therapiebeginn** initial so früh wie möglich nach den diagnostischen Maßnahmen
- **Deeskalation:** 48-72 h nach Therapiebeginn je nach klinischem Ansprechen und Ergebnissen der mikrobiellen Diagnostik
- Initialtherapie parenteral → bei klinischer Besserung orale Sequenztherapie
- **Therapiedauer:** i.d.R. 7-8 Tage

CAVE: bei *S. aureus*-Bakteriämie mind. 14 Tage erforderlich

Kalkulierte Therapie der nvHAP ohne MRE Risiko

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Aminopenicillin/BLI*	
Ampicillin/Sulbactam	3 – 4 x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2.2 g
oder	
Cephalosporin Gr. 3a	
Ceftriaxon	1 x 2g
Cefotaxim	3 x 2g
oder	
Fluorchinolon	
Moxifloxacin	1 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg

Tab. 10: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger. *BLI = Betalaktamaseinhibitor.

Kalkulierte Therapie der nvHAP mit MRE Risiko

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Pseudomonaswirksames Betalaktam	
Piperacillin/Tazobactam	3 – 4 x 4,5 g
oder	
Cefepim	3 x 2 g
Ceftazidim*	3 x 2 g
oder	
Imipenem/Cilastatin	3 x 1 g
Meropenem	3 – 4 x 1 g
+/-	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin	3 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg
oder	
Aminoglykosid	
Gentamicin	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml)
Tobramycin	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml)
Amikacin	1 x 15 – 20 mg/kg (Talspiegel < 4 µg/ml)
bei MRSA-Verdacht	
plus	
Glykopeptid oder. Oxazolidinon	
Vancomycin	2 x 15 mg/kg (Talspiegel: 15-20 µg/ml)
Linezolid	2 x 600 mg

Tab. 11: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger. *nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz.

VAP beatmungsassoziierte Pneumonie

- min. 48 h Beatmung
- **Risikofaktoren:** Alter > 65J, Immunsuppression, neurologische Beeinträchtigung, COPD; Aspiration, Langzeitintubation, Reintubation, Mikroaspiration, Sedativa, Operative Eingriffe
- Verminderte Abwehrfunktion + Veränderung des Mikrobioms
- **Erreger:** v.a. S.aureus, P.aeruginosa, Klebsiella spp., E.coli
- **Prävention (KRINKO):** Anheben Kopfteil auf 30°, Mahlzeiten im Pflegestuhl, regelmäßige Mundpflege
- Bedeutung der inhalativen Antibiotika? → aktuell keine Empfehlung

Ausnahme: Cystische Fibrose

Prävention – Impfungen

Pneumokokken ab 60 Jahre oder Angeborener/erworbener Immundefekt oder sonstige chronische Krankheiten oder Anatomische und fremdkörperassoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis

Influenza ab 60 Jahre oder Personen > 6 Monate mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung

Meningokokken ACWY und B gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz

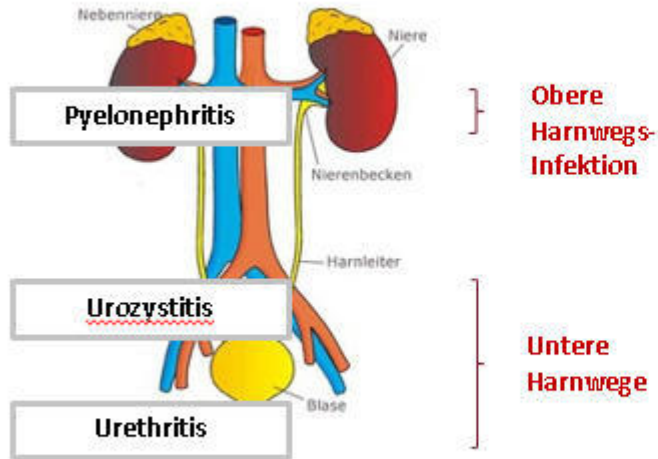
Hepatitis B Personen mit vorbestehender oder zu erwartender Immundefizienz

Herpes Zoster ab 60 oder 50 Jahren + gesundheitlicher Gefährdung infolge Grunderkrankung

COVID-19

Harnwegsinfektionen - Einteilung

nach Lokalisation



https://quizlet.com/Cye15aFBME_LnHTNNNhg_m.jpg 17.11.2021

Unkompliziert vs kompliziert

unkompliziert

kompliziert

rezidivierend

≥2/Halbjahr oder
≥3/Jahr

Asymptomatische
Bakteriurie

- keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien
- keine relevanten Nierenfunktionsstörungen
- keine relevanten Begleiterkrankungen/ Differenzialdiagnosen, die eine Harnwegsinfektion bzw. gravierende Komplikationen begünstigen

Harnwegsinfektionen – Einteilung nach Schweregrad

Acute simple cystitis*	▪ Acute UTI that is presumed to be confined to the bladder ▪ There are no signs or symptoms that suggest an upper tract or systemic infection (refer to below)
Acute complicated UTI	▪ Acute UTI accompanied by signs or symptoms that suggest extension of infection beyond the bladder: • Fever ($>99.9^{\circ}\text{F}/37.7^{\circ}\text{C}$)[¶] • Chills, rigors, significant fatigue or malaise beyond baseline, or other features of systemic illness • Flank pain • Costovertebral angle tenderness • Pelvic or perineal pain in men
Special populations with unique management considerations	▪ Pregnant women ▪ Renal transplant recipients

Harnwegsinfektionen - Symptome

Untere Harnwegsinfektion

- erschwertes Wasserlassen
- schmerzhaftes Wasserlassen (Algurie)
- permanentes Miktionsbedürfnis (Pollakisurie)
- Entleerung nur kleiner Miktionsmengen
- Hämaturie
- ggf. vaginale Beschwerden

Obere Harnwegsinfektion

- + Schüttelfrost
- + Fieber
- + Flankenschmerz bzw. Nierenklopfschmerz



Frühzeitige
antibiotische
Therapie

Gefahr: Urosepsis

Risikofaktoren Harnwegsinfekt

- Dauerkatheter
- Diabetes
- Schwangerschaft
- anatomische und funktionelle Abflusshindernisse
- Immunsuppression

Harnwegsinfektionen - Erregerspektrum

Infektion durch Darmbakterien

- E. coli (ca. 80% der Fälle)
- Proteus mirabilis
- Klebsiellen
- Enterokokken
- S. saprophyticus

Komplizierte HWI

- breiteres Erregerspektrum (PAE, Serratia etc)
- höhere Resistenzraten

Tab. 2. Erregerspektrum bei Frauen mit unkomplizierter Zystitis nach der ARES-Studie für Deutschland [2]

Erreger	Patientinnen [n]	Anteil [%]
Escherichia coli	243	76,7
Proteus mirabilis	15	4,7
Klebsiella pneumoniae	8	2,5
Enterobacter spp.	4	1,3
Citrobacter spp.	2	0,6
Andere Enterobacteriaceae	5	1,6
Staphylococcus saprophyticus	9	2,8
Staphylococcus aureus	7	2,2
Andere Koagulase-negative Staphylokokken	14	4,4
Enterococcus spp.	8	2,5
Streptococcus spp.	2	0,6
Gesamt	317	100

S3-leitlinie-harnwegsinfektionen-aktuelle-empfehlungen-für-die-therapie-unkomplizierter-bakterieller-harnwegsinfektionen-bei-erwachsenen.html

Resistenzsituation

Tabelle 16 c **Prozentualer Anteil sensibler und resistenter Stämme von Escherichia coli für 8 Antibiotika in ambulant gewonnenen Urinkulturen (Grenzwerte nach EUCAST, RKI Daten [244])**

RKI				
	<i>Escherichia coli</i>			
Antibiotikum	sensibel		resistent	
	n	%	n	%
Ampicillin	9.932	52,1	9.141	47,9
Amoxicillin/Clavulansäure	12.586	71,1	5.111	28,9
Cefuroxim	29.123	89,9	3.266	10,1
Cefpodoxim	18.691	91,1	1.828	8,9
Ciprofloxacin	30.708	85,2	5.336	14,8
Cotrimoxazol	27.875	77,4	8.155	22,6
Fosfomycin	34.642	98,7	467	1,3
Nitrofurantoin	35.245	98,7	466	1,3

Harnwegsinfektionen – Diagnostik

1. Klinische Beschwerden
2. Urinteststreifen mit Spontanurin, mind. 2 Kriterien, oder alleinig Nitrit
 - Leukozyten
 - Erythrozyten
 - Nitrit
3. Urinkultur = Goldstandard
 - Mittelstrahl- oder Dauerkatheterurin
 - Monokultur eines typischen Uropathogens, signifikant ab 10^4 KBE/ml
 - Punktionsurin: jede KBE signifikant

CAVE: Nitritnachweis
spezifisch, aber **wenig sensitiv**

- Voraussetzung: bestimmte Bakterienkonzentration
- **Proteus mirabilis, Enterokokken und Staphylokokken produzieren kein Nitrit**

Zusätzliche Maßnahmen:

- Blutkulturen bei fieberhaften HWI
- Bildgebende Verfahren wie CT und Sonographie

Harnwegsinfektionen – Diagnostik

1. Klinische Beschwerden
2. Urinteststreifen mit Spontanurin, mind. 2 Kriterien, oder alleinig Nitrit
 - Leukozyten
 - Erythrozyten
 - Nitrit
3. Urinkultur = Goldstandard
 - Mittelstrahl- oder Dauerkatheterurin
 - Monokultur eines typischen Uropathogens, signifikant ab 10^4 KBE/ml
 - Punktionsurin: jede KBE signifikant

Diagnosestellung:

Harnwegsinfekt:

→ Kriterium 1±2 (empirisch) +
3 (bewiesen)

Asymptomatische Bakteriurie:

→ Kriterium 3±2

Achtung: bei Raumtemperatur
Keimzählerhöhung nach 2-6h
bei 20%

Asymptomatische Bakteriurie

Table 1. Prevalence of asymptomatic bacteriuria reported in different populations.

		Proportion with Bacteriuria
Healthy, pre-menopausal women		1.0%–5.0%
Pregnant women		1.9%–9.5%
Postmenopausal women (50–70 years)		2.8%–8.6%
Diabetic:	Women	9%–27%
	Men	0.7%–11%
Elderly in community:	Women	10.8%–16%
	Men	3.6%–19%
Elderly in long term care:	Women	25%–50%
	Men	15%–40%
Spinal cord injury		50%
Chronic indwelling catheter		100%

Nicolle LE. The Paradigm Shift to Non Treatment of Asymptomatic Bacteriuria Pathogens 2016

Screening auf asymptomatische Bakteriurie und ggf. Therapie nur bei:

1. Schleimhautverletzenden urologischen OPs mit relevanten Blutungsrisiko
2. (Risiko-) Schwangerschaften
 - Z.n. Frühgeburt
 - Z.n. später Fehlgeburt
 - Z.n. Pyelonephritis

Bei allen anderen Patientengruppen ergibt sich durch die Therapie kein Vorteil

Asymptomatische Bakteriurie = **KEINE** Symptome = **KEINE** Therapie

Unkomplizierte Zystitis der Frau

- sehr hohe Spontanheilungsrate (30-50% nach einer Woche)
- selbst unbehandelt ist die Pyelonephritis eine seltene Komplikation
- schnelleres Abklingen Symptome + Erregerelimination durch Antibiotikatherapie

Grundsätze:

- geeignetes Antibiotikum
- orale Einnahme
- kurze Therapiedauer
- Bei leichten/mittelgradigen Beschwerden kann die alleinige symptomatische Therapie (z.B. Ibuprofen)

Unkomplizierte Zystitis der Frau - Behandlung

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis vorz		
Fosfomycin-Trometamol [144,256]	3000mg 1 x	1 Tag
Nitrofurantoin [185,545]	50mg 4 x tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT [505] Retardform (= Makrokristalline Form)	100mg 2 x tgl.	5 Tage
Nitroxolin [386]	250mg 3 x tgl.	5 Tage
Pivmecillinam [398,441]	400mg 2-3 x tgl.	3 Tage
Trimethoprim soll nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, wenn		
Trimethoprim [285]	200mg 2 x tgl.	3 Tage
Folgende Antibiotika sollen bei der Therapie der unkomplizierter Zystitis NICHT		
Cefpodoxim-Proxetil [230]	100mg 2 x tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin [145,230,231]	250mg 2 x tgl.	3 Tage
Cotrimoxazol [227]	160/800mg 2 x tgl.	3 Tage
Levofloxacin [145,448]	250mg 1 x tgl.	3 Tage
Norfloxacin [145,396,398]	400mg 2 x tgl.	3 Tage
Ofloxacin [145,227]	200mg 2 x tgl.	3 Tage

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf

- geringe UAW und Resistenzraten
- geringe Bedeutung bei Therapie schwerer systemischer Infektionen

Fosfomycin: nicht bei Kreatinin-CL < 20ml/min

Nitrofurantoin: Nicht bei Kreatinin-CL < 45 ml/min



Nachteile Fluorchinolone
Rote Hand Briefe - UAW
Hohe Resistenzraten
„Kollateralschäden“

Keine Empfehlung für Aminopenicilline +
Betalaktamase-Inhibitoren aufgrund hoher
Resistenzraten

Unkomplizierte Zystitis des Mannes

- Für Fosfomycin und Nitroxolin keine Daten
- Nitrofurantoin sollte bei Männern bei Beteiligung Prostata **nicht** zur Therapie verwendet werden
- Keine Evidenz zur Therapiedauer

Cave: durch HWI kann sich der PSA-Wert über 6 Monate erhöhen → relevant für Prostata-CA Diagnostik

Nr.8.4.a.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei jüngeren Männern sollten Pivmecillinam und Nitrofurantoin* eingesetzt werden. *Voraussetzung: keine Beteiligung der Prostata	

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf

Pyelonephritis leichte bis mittelschwere Verlaufsform

Nr.6.1.5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll eine wirksame Antibiotikatherapie so früh wie möglich zum Einsatz kommen.	

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Orale Therapie bei leichten bis moderaten Verlaufsformen		
Ciprofloxacin ¹ [525]	500-750mg 2 × tgl.	7-10 Tage
Levofloxacin [290,460]	750mg 1 × tgl.	5 Tage
Cefpodoxim-Proxetil [383]	200mg 2 × tgl.	10 Tage
Ceftibuten ⁷ [82]	400mg 1 × tgl.	10 Tage
¹ Niedrige Dosierung untersucht, hohe Dosierung von Experten empfohlen.		

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf.html

Pyelonephritis initiale Therapie der schweren Form

Initiale parenterale Therapie bei schweren Verlaufsformen

Nach Besserung kann bei Erregerempfindlichkeit eine orale Sequenztherapie mit einem der oben genannten oralen Therapieregime eingeleitet werden. Die Gesamttherapiedauer beträgt 1-2 Wochen, daher wird für die parenteralen Antibiotika keine Therapiedauer angegeben.

Mittel der 1. Wahl

Ciprofloxacin [145,525]	400mg (2)-3 × tgl.	+++	++	+	++
Levofloxacin [145,290]	750mg 1 × tgl.	+++	++	+	++
Ceftriaxon ^{1,4} [566]	(1)-2g 1 × tgl.	+++	++	+	+++
Cefotaxim ² [339]	2g 3 × tgl.	+++	++	+	+++

Mittel der 2. Wahl

Amoxicillin/Clavulansäure ^{2,3}	2,2g 3 × tgl.	++	+	+++	+++
Amikacin	15mg/kg 1 × tgl.	++	++	++	+(+)
Gentamicin	5mg/kg 1 × tgl.	++	++	++	+(+)
Cefepim ^{1,4} [182]	(1)-2g 2 × tgl.	+++	++	+	+++
Ceftazidim ²	(1)-2g 3 × tgl.	+++	++	+	+++

Ceftazidim/Avibactam [557]	2,5g 3 × tgl.	+++	+++	++	+++
Ceftolozan/Tazobactam [558]	1,5g 3 × tgl.	+++	+++	++	+++
Piperacillin/Tazobactam ^{1,4} [388]	4,5g 3 × tgl.	+++	+++	++	+++
Ertapenem ^{4,5} [566]	1g 1 × tgl.	+++	+++	++	+++
Imipenem/Cilastatin ^{4,5,1} [388]	1g/1g 3 × tgl.	+++	+++	++	+++
Meropenem ^{4,5,6} [377]	1g 3 × tgl.	+++	+++	++	+++

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf.html

Pyelonephritis Therapie

- Deeskalation nach Erregernachweis
- Orale Sequenztherapie nach klinischer Stabilisierung und bei nachgewiesener Empfindlichkeit (Cotrimoxazol, Ciprofloxacin)
- Therapiedauer 5-14 Tage (abhängig von Substanz und klinischem Verlauf)

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Recommendations	Strength rating
Use the combination of: • amoxicillin plus an aminoglycoside; • a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; • a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms.	Strong
Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10% when; • the entire treatment is given orally; • patients do not require hospitalisation; • patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials.	Strong
Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months.	Strong
Manage any urological abnormality and/or underlying complicating factors.	Strong

EAU Guidelines on Urological Infections 2020

Urosepsis

Table 7: Suggested regimens for antimicrobial therapy for urosepsis.

Antimicrobials	Daily dose	Duration of therapy
Cefotaxime	2 g t.i.d	7-10 days Longer courses are appropriate in patients who have a slow clinical response
Ceftazidime	1-2 g t.i.d	
Ceftriaxone	1-2 g q.d	
Cefepime	2 g b.i.d	
Piperacillin/tazobactam	4.5 g t.i.d	
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g t.i.d	
Ceftazidime/avibactam	2.5 g t.i.d	
Gentamicin*	5 mg/kg q.d	
Amikacin*	15 mg/kg q.d	
Ertapenem	1 g q.d	
Imipenem/cilastatin	0.5 g t.i.d	
Meropenem	1 g t.i.d	

* Not studied as monotherapy in urosepsis

b.i.d = twice daily; t.i.d = three times daily; q.d = every day.

Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen

- Mannose, Phytotherapeutika
- Immunprophylaxe UroVaxom (po) oder StroVac (im)
- Möglichkeit der antibiotischen Minimalprophylaxe (maximal über 6 Monate)
- Postkoitale Einmalprävention

Substanz	Dosierung	Zu erwartende HWI-Rate pro Patientenjahr	Empfindlichkeit	Kollateralschäden	Sicherheit/Geringe Nebenwirkungen (UAW)
Kontinuierliche Langzeitprävention					
Cotrimoxazol	40/200mg 1 × tgl.	0–0,2	+(+)	++	++
Cotrimoxazol	40/200mg 3x/Woche	0,1	+(+)	++	++
Trimethoprim	100mg 1 × tgl.*	0–1,5	+(+)	++	+++
Nitrofurantoin	50mg 1 × tgl.	0–0,6	+++	+++	++
Nitrofurantoin	100mg 1 × tgl.**	0–0,7	+++	+++	++
Cefaclor	250mg 1 × tgl.***	0,0	Keine Daten	+	+++
Cefaclor	125mg 1 × tgl.***	0,1	Keine Daten	+	+++
Norfloxacin	200mg 1 × tgl.***	0,0	++	+	++
Ciprofloxacin	125mg 1 × tgl.***	0,0	++	+	++
Fosfomycin-Trometamol	3g alle 10 Tage	0,14	+++	+++	+++

Kathetherassoziierte Harnwegsinfektionen

- Vorhandensein eines Katheters: ↑ Risiko einer Bakteriurie (etwa 3-10% pro Katheterisierungstag), 10 – 25 % der Patient*innen mit Bakteriurie entwickeln Symptome
- Symptome oft unspezifisch (Fieber/Krankheitsgefühl, Flankenschmerzen)
→ wichtig: Ausschluss anderer Ursachen
- Urinkultur nach Katheterentfernung aus Mittelstrahlurin oder frisch gelegtem Katheter
- Häufigste Erreger: E. coli, Klebsiellen, Enterokokken, P. aeruginosa
- Erhöhtes Risiko für Auftreten multiresistente Erreger
- Keine Empfehlung zur spezifischen Therapie bei katheter-assoziierten HWI

Prävention katheterassoziierter HWIs

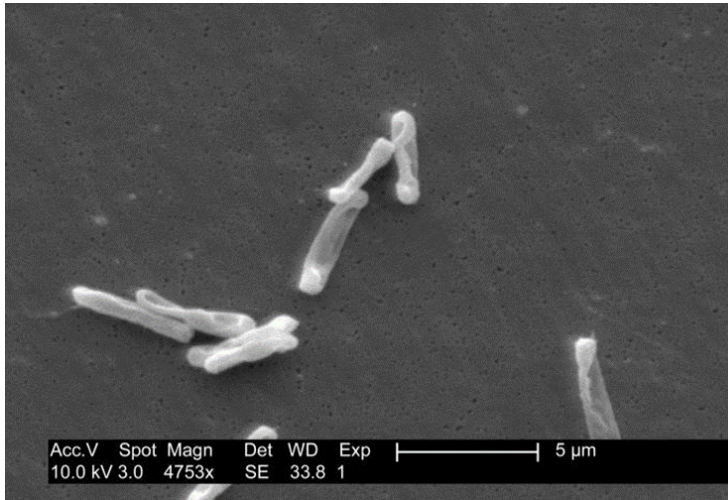
- Vermeidung unnötiger Katheterisierung
- Anwendung steriler Techniken beim Legen des Katheters
- die schnellstmögliche Entfernung des Katheters bei Infektion
- nach einem chirurgischen Eingriff, der nicht die Harnwege betrifft, sollten Katheter so schnell wie möglich entfernt werden (idealerweise im Aufwachraum)

Clostridioides difficile Infektion

- Entstehung durch Zerstörung der normalen Darmflora durch Breitbandantibiotika
- Risikofaktoren: Höheres Lebensalter, langer Klinikaufenthalt, Sondennahrung
- Symptome: krampfartige Schmerzen im Unterbauch, Fieber, pseudomembranöse Colitis (20%)
- Ohne aggressive Therapie: toxisches Megakolon-> Multiorganversagen
- Letalität: 5-10%
- Inzidenz: CDAD-Fälle/ 1000 Patiententage mit 0,66

Clostridioides difficile

- Anerobes, gram positives Stäbchenbakterium
- Sporenbilder
- Produziert Exotoxine -> Zerstörung der Epithelzellen der Darmschleimhaut
- Übertragung: Fäkal-oral



Clostridioides difficile Infektion - Therapie

- Absetzen der Antibiotikatherapie, wenn möglich
- Vancomycin p.o. 125mg 4 x tgl.
- Rezidiv: Fidaxomicin 200mg 2 x tgl.
- Evtl. Stuhltransplantation

Wundinfektion postoperativ

- Erregerspektrum

Erregerart	Abdominalchirurgie	Herzchirurgie	Traumatologie/ Orthopädie	Alle Operationen
<i>S. aureus</i>	4	25	32	20
<i>Enterococcus spp.</i>	29	10	11	18
<i>E.coli</i>	30	5	5	15
CoNS (als alleiniger Erreger)	1	21	17	10
<i>P. aeruginosa</i>	6	3	3	4

Krinko Empfehlung Wundinfektion

Wundinfektion postoperativ

- Risikofaktoren
 - Diabetes mellitus
 - Adipositas
 - Rauchen
 - Anämie
 - Immunsuppression
 - Vorbestehende Infektionen
 - Mangelernährung

Wundinfektion postoperativ

- Risikominimierung
 - Haarentfernung
 - Antimikrobielle Waschung bei geplanten OPs
 - Desinfektion vor OP
 - Präoperative Verweildauer so gering als möglich
 - Abführende Maßnahmen vor OP?
 - Gegebenheiten OP Saal
 - Vorbereitung des OP Personals
 - Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Perioperative Antibiotikaprophylaxe

- Je nach Operation zu erwartende Erreger (Hautkeime, GIT)
- Vor Hautschnitt
- i.v. oder evtl. p.o.
- Auswahl je nach Spektrum der besiedelnden Erreger
- Wiederholung im OP Saal bei längeren Operationen (HWZ)
- Verlängerte Prophylaxe bringt keinen Mehrwert

Protheseninfektion

	Akute Protheseninfektion	Chronische Protheseninfektion
Pathogenese		
▪ Perioperativ	früh postoperativ <4 Wochen nach OP	verzögert (low-grade) ≥4 Wochen nach OP (typischerweise 3 Monate bis 3 Jahre)
▪ Hämatogen oder per continuitatem	Symptombdauer <3 Wochen	Symptombdauer ≥3 Wochen
Biofilm (Reife)	unreif	reif
Klinik	Akute Schmerzen, Fieber, gerötetes, geschwollenes Gelenk, prolongierte Sekretion postop	Chronische Schmerzen, Lockerung der Prothese, Fistel
Verursachende Erreger	Hoch-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , gramnegative Bakterien (z.B. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> ,)	Niedrig-virulent: Koagulase-negative Staphylokokken (z.B. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>
Chirurgische Behandlung	Débridement und Erhalt der Prothese (Wechsel der mobilen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

Protheseninfektion Behandlung

Empirische Antibiotikatherapie:

Ampicillin/Sulbactam^c 3 x 3 g i.v. (+/- Vancomycin^e 2 x 1 g bei septischen Patienten, bekannten MRSA-Trägern, multiplen Voroperationen und Vd. a. Low-Grade Infekt)

Gezielte Antibiotikatherapie (Deeskalation, sobald Pathogen(e) bekannt):

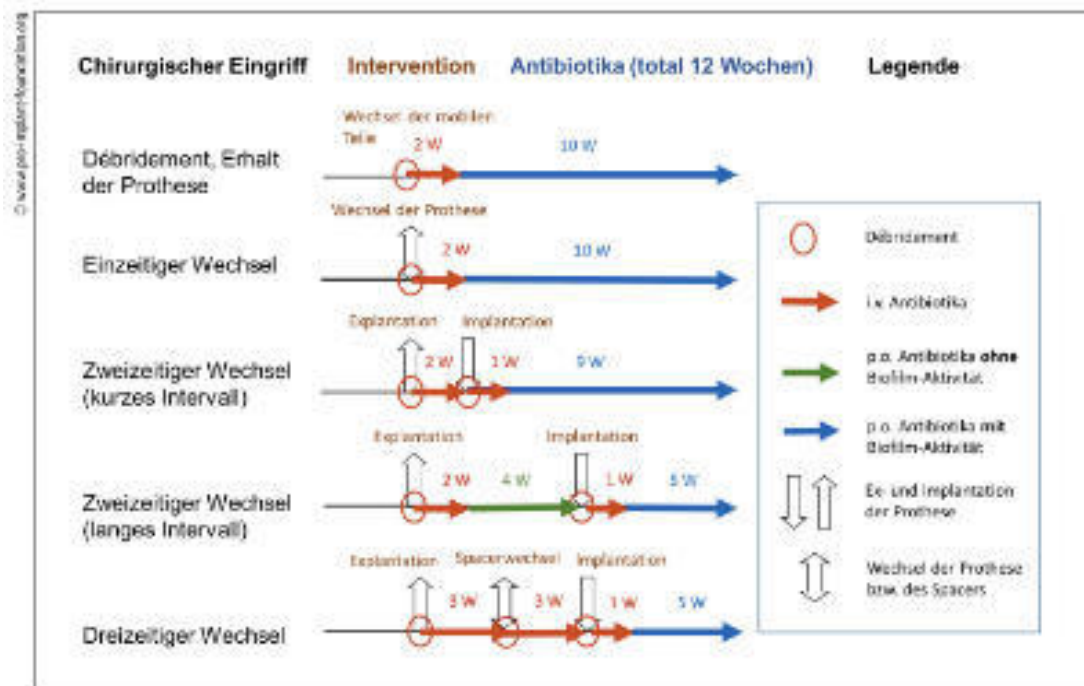
Mikroorganismus (rot: Problemerreger)	Antibiotikum ^a (Empfindlichkeit überprüfen)	Dosis ^b (blau: Nierenadaptation notwendig)	Gabe
Staphylococcus spp.			
- Oxacillin-/Methicillin-empfindlich	Flucloxacillin ^c (+/- Fosfomycin) + Rifampicin ^d für 2 Wochen, dann (je nach Antibiogramm): - Levofloxacin oder - Cotrimoxazol oder - Doxycyclin oder - Fusidinsäure + Rifampicin ^d	4 x 2 g (3 x 5 g) 2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 960 mg 2 x 100 mg 3 x 500 mg 2 x 450 mg	i.v. i.v. p.o. p.o. p.o. p.o. p.o.
- Oxacillin-/Methicillin-resistent	Daptomycin oder Vancomycin ^e (+/- Fosfomycin) + Rifampicin ^d	1 x 8 mg/kg 2 x 1 g (3 x 5 g) 2 x 450 mg	i.v. i.v. i.v. p.o.
- Rifampicin-resistent	Vancomycin oder Daptomycin für 2 Wochen (wie oben), dann: Langzeitsuppression für ≥1 Jahr, abhängig von Empfindlichkeit (z.B. mit Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Clindamycin).		
Streptococcus spp.			
	Penicillin G ^c oder Ceftriaxon für 2-4 Wochen, dann: Amoxicillin oder Levofloxacin (ggf. Suppression für 1 Jahr)	4 x 5 Millionen U 1 x 2 g 3 x 1000 mg 2 x 500 mg	i.v. i.v. p.o. p.o.
Enterococcus spp.			
- Penicillin-empfindlich	Ampicillin + Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin) für 2-3 Wochen, dann: Amoxicillin	4 x 2 g 2 x 60-80 mg (3 x 5 g) 3 x 1000 mg	i.v. i.v. (i.v.) p.o.
- Penicillin-resistent	Vancomycin ^e oder Daptomycin + Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin) für 2-4 Wochen, dann: Linezolid (max. 4 Wochen)	2 x 1 g 1 x 10 mg/kg 2 x 60-80 mg 3 x 5 g 2 x 600 mg	i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.
- Vancomycin-resistent (VRE)	Individuell: Entfernung des Implantates oder lebenslängliche Suppression notwendig, z.B. mit Doxycyclin (falls empfindlich).		

Gramnegative Erreger

Protheseninfektion - Biofilm

- Im Biofilm wachsende Bakterien zeigen andere Eigenschaften
 - Bakterien im Biofilm persistieren, frei lebende werden durch Antibiotika und Antikörper abgetötet
 - Eingeschränkte Detektierbarkeit
 - Höhere Resistenz gegenüber Antibiotika und Desinfektionsmitteln
- Bei Prothesenerhalt bzw. Vorhandensein von Fremdmaterial
 - Kombination mit biofilmaktiven Substanzen z.B. Rifampicin, Linezolid, Daptomycin, Fluorchinolone, Fosfomycin, Vancomycin, Tigecyclin

Protheseninfektion - Therapiedauer



Sepsis

„Eine Sepsis ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion.“

- Letalität: ca. 15-35 %
- Septischer Schock:
 - Laktat-Konzentration > 2 mmol/l im Blut
 - Hypotonie trotz adäquater Volumengabe, die den Einsatz von Vasopressoren erfordert, um einen MAP von > 65 mmHg aufrechtzuerhalten

Sepsis – SOFA Score

= **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score**, zur Diagnose einer Sepsis

Organsystem	Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg und künstliche Beatmung	< 100 mmHg und künstliche Beatmung
Nervensystem	GCS	13–14	10–12	6–9	< 6
Herz-Kreislauf-System	(Dosierungen in µg/kg/min)	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1
Leber	Bilirubin	1.2–1.9 mg/dl	2.0–5.9 mg/dl	6.0–11.9 mg/dl	> 12.0 mg/dl
Gerinnung	Thrombozyten	< 150.000 /µl	< 100.000 /µl	< 50.000 /µl	< 20.000 /µl
Niere	Kreatinin	1.2–1.9 mg/dl	2.0–3.4 mg/dl	3.5–4.9 mg/dl (oder Urin < 500 ml/d)	> 5.0 mg/dl (oder Urin < 200 ml/d)

S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, 2018

Sepsis - qSOFA

- Pro Dysfunktion 1 Punkt:
 - 2 Punkte 3fach erhöhtes Risiko
 - 3 Punkte 14fach erhöhtes Risiko zu versterben

Kriterien des qSOFA-Screening-Score

**BEWUSSTSEINS –
VERÄNDERUNG**



GCS < 15

TACHYPNOE



Atemfrequenz ≥ 22

HYPOTONIE



RR_{sys} ≤ 100 mmHg

Sepsis - SOFA ≥ 2

- Diagnostik und Fokussuche
 - Abnahme von Blutkulturen: immer mindestens zwei Blutkultur-Sets (bestehend aus mindestens einer aeroben und einer anaeroben Flasche)
- Aber:** dadurch darf keine wesentliche Zeit für die Therapieinitiierung vergehen

Sepsis – initiale Therapie

- **intravenöses** Antiinfektivum
- Empirische **Breitspektrumtherapie** mit einem Antibiotikum oder mehreren Antibiotika, *um alle wesentlichen Bakterien zu erfassen*
- keine routinemäßig kalkulierte Kombinationstherapie
- Indikation für **antimykotische oder antivirale** Therapie bei Risikopatienten überprüfen

Sepsis – Faktoren bei der Therapiewahl (Tarragona-Strategie)

- „Look at your patient“ : Alter, Komorbidität, Organfunktion, Zugänge,...
- „Hit hard and early“ : Möglichst früh Therapie einleiten mit Antiinfektivum welches erwartbares Erregerspektrum abdeckt
- „Listen to your hospital“ : prävalente Pathogene auf kommunaler/
Krankenhausebene
- „Get to the point“: Im infizierten Gewebe müssen ausreichend hohe
Wirkspiegel erreicht werden
- „Focus, focus, focus“: Was ist der Infektionsfokus

Sepsis zusätzliche Faktoren

„Angesichts der Bandbreite der Variablen, die analysiert werden müssen, ist die Empfehlung einer spezifischen Behandlung bei einer Sepsis und einem septischen Schock nicht möglich.“

- Kritisch kranke Patienten? → gram-negative Erreger abdecken
- MRSA möglich? → + Vancomycin oder Teicoplanin
- Vd. auf Legionellen-Infektion? → + Makrolid oder Fluorchinolon
- Candida? → + Echinocandine

Sepsis - Fokus

Häufigkeit von Sepsisherden (%):	
Respirationstrakt	40-50
„primäre Septikämien“ (ohne Focus bzw. katheterassoziiert)	10-20
Urogenitaltrakt	5-10
Gastrointestinaltrakt	5-10
Wund- und Weichteilinfektionen	5-10
Sonstige	<5

Engel et al., Intensiv Care Med. 2007

Sepsis - Erregerspektrum

Verteilung der in Blutkulturen nachgewiesenen Sepsiserreger (%)			
Gram-positive Bakterien	~50	Gram-negative Bakterien	~40
<i>S. aureus</i>	20-30	<i>E. coli</i>	20-30
Koagulase-negative Staphylok.	10	<i>Klebsiella</i> spp.	5-10
Hämolysierende Streptokokken	<5	<i>Proteus mirabilis</i>	<5
sonstige Streptokokken	<5	<i>Enterobacter</i> spp.	<5
<i>S. pneumoniae</i>	<5	Salmonellen	<5
<i>Enterococcus</i> spp.	5-10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<5
		<i>Acinetobacter</i> spp.	<5
ANAEROBIER	<5	<i>CANDIDA</i> SPP.	<5

Engel et al., Intensiv Care Med. 2007

Sepsiserreger nach Risikofaktoren

Risikofaktoren	Erreger	Tab.: KIF Dresden©
Verbrennungen	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <u><i>Staphylococcus aureus</i></u> , <i>Candida</i> spp.	
Neutropenie	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <u><i>Staphylococcus aureus</i></u> , Koagulase-negative Staphylokokken, vergrünende Streptokokken	
Phagozytendefekte	<u><i>Staphylococcus aureus</i></u> , Streptokokken, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Nocardia</i> spp, <u><i>Escherichia coli</i></u>	
T-Zelldefekte	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , nichttuberkulöse Mykobakterien, <i>Salmonella</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Cytomegalie-Virus, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus	
Hypo-/Asplenie, Komplementdefekte	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	
Venenkatheter	<u><i>Staphylococcus aureus</i></u> , Koagulase-negative Staphylokokken, <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Candida</i> spp.	
Peritonealkatheter	<u><i>Staphylococcus aureus</i></u> , Koagulase-negative Staphylokokken, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Blasenkatheter	<u><i>Escherichia coli</i></u> u. andere Enterobacteriaceae, Enterokokken	
i.v.-Drogenabusus	<u><i>Staphylococcus aureus</i></u> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.	

Weitere Maßnahmen

- Sanierbarer Fokus → OP
- Intravaskuläre Zugänge als Fokus → entfernen
- Sepsis-Management (Volumen, Vasopressoren etc.)
- Deeskalation?
 - Wenn Erregernachweis
 - Bei klinischer Verbesserung nach 72h

Sepsis - Therapiedauer

- ideal: Fokus gefunden und Therapiedauer nach Indikation angepasst
- 7-10 Tage für die meisten Infektionen, die mit Sepsis oder septischem Schock assoziiert sind (aber: Empfehlung schwach, Evidenz niedrig)
- Ausnahme: Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* (mind. 14 Tage)
- Messung von Procalcitonin kann dazu helfen, die Dauer der antimikrobiellen Therapie zu verkürzen

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Adresse:

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden AöR
Klinik-Apotheke
Haus 60
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Kontakt:

Lucia Auchtor
E-Mail:
Lucia.Auchtor@uniklinikum-dresden.de

Quellen

- S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie“ –Update 2021, Stand 24.04.2021,
- S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“- Update 2017, Stand 11.09.2017,
- S2k-Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“- Update 2018, Stand 25.07.2019,
- S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, 2018
- Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie, Empfehlung der KRINKO, Bundesgesundheitsblatt 11/2013

Quellen

- Update Infektiologie 2021
- „Medikationsmanagement im Krankenhaus-Ein Arbeitsbuch für Stationsapotheker“ Gross/Fischer/Knoth 2021
- Epidemiologisches Bulletin 34/2021, 50/2021, 02/2022