

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Antiinfektiva

Lucia Auctor M. Sc., 22.04.26



DAV

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 \(aerzteblatt.de\)](http://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 \(bundesgesundheitsministerium.de\)](https://www.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.

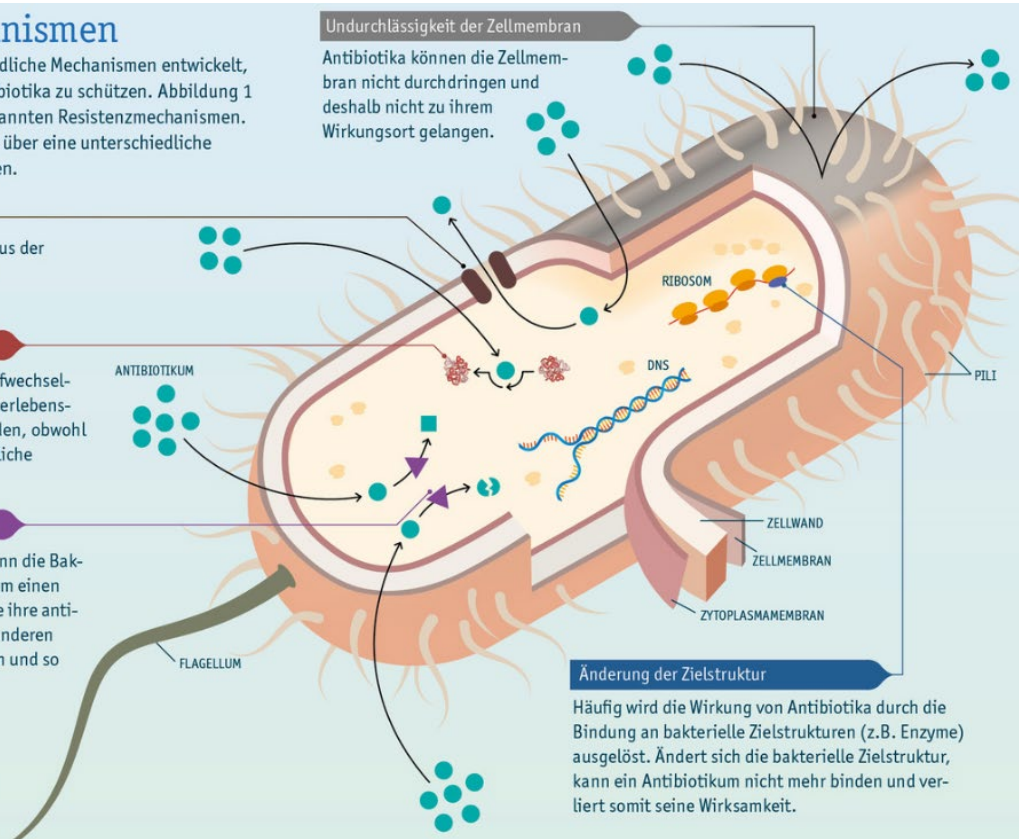
Undurchlässigkeit der Zellmembran

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.

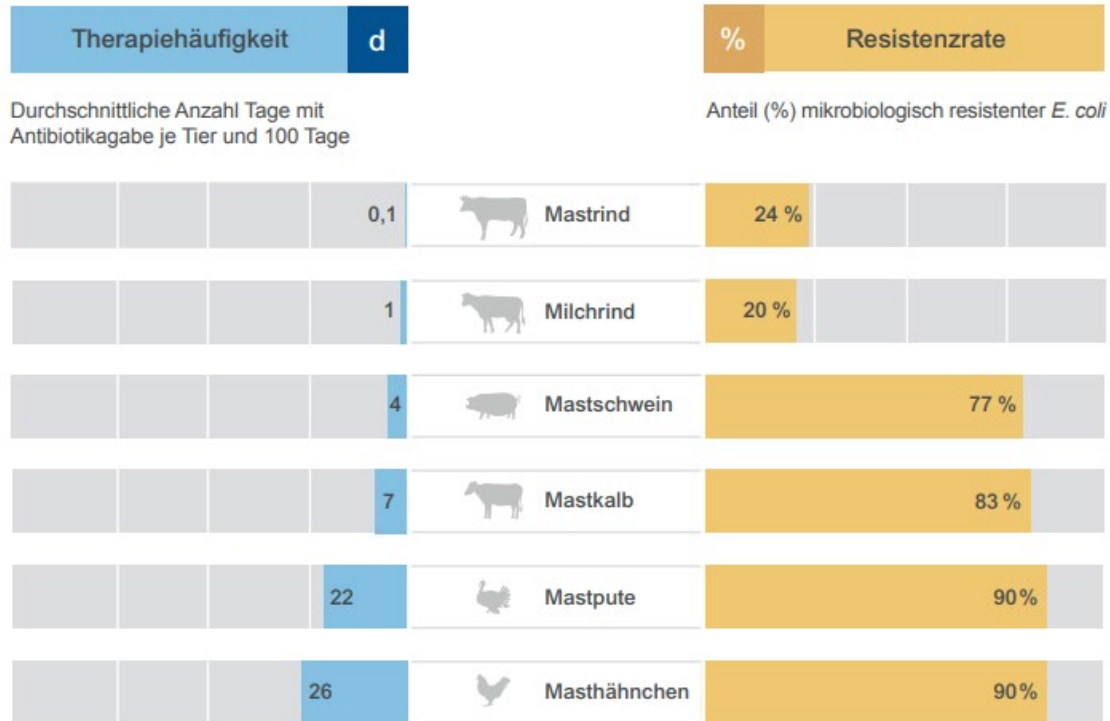
Konzeption & Design: © Lindgruen-GmbH.com
2016 • Inhalt: RAI-Study Group



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-assoziiertes 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 \(aerzteblatt.de\)](http://aerzteblatt.de)

Wirkspektren der Antiinfektiva

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

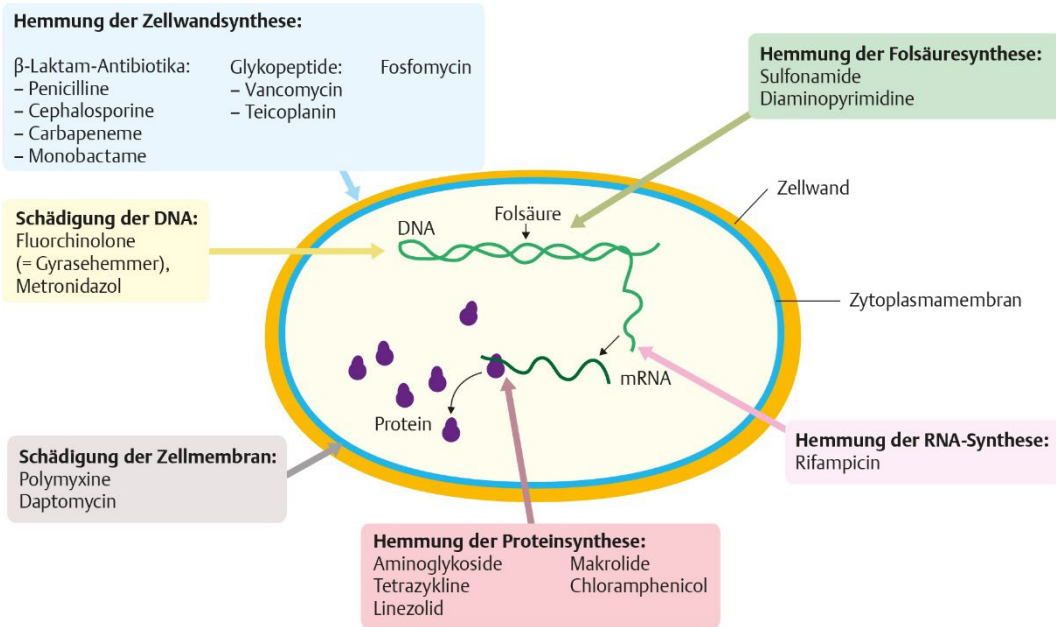
Angriffspunkte der Antibiotika

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

| Angriffsort | Wirkung | Antibiotikum |
|------------------|--------------------------------|---|
| DNS | Hemmung der Überspiralisierung | Fluorchinolone |
| RNS | Hemmung der mRNA-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

Angriffspunkte der Antibiotika



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. |
| Isoxazolylpenicilline (Staphylokokkenpenicilline) | 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

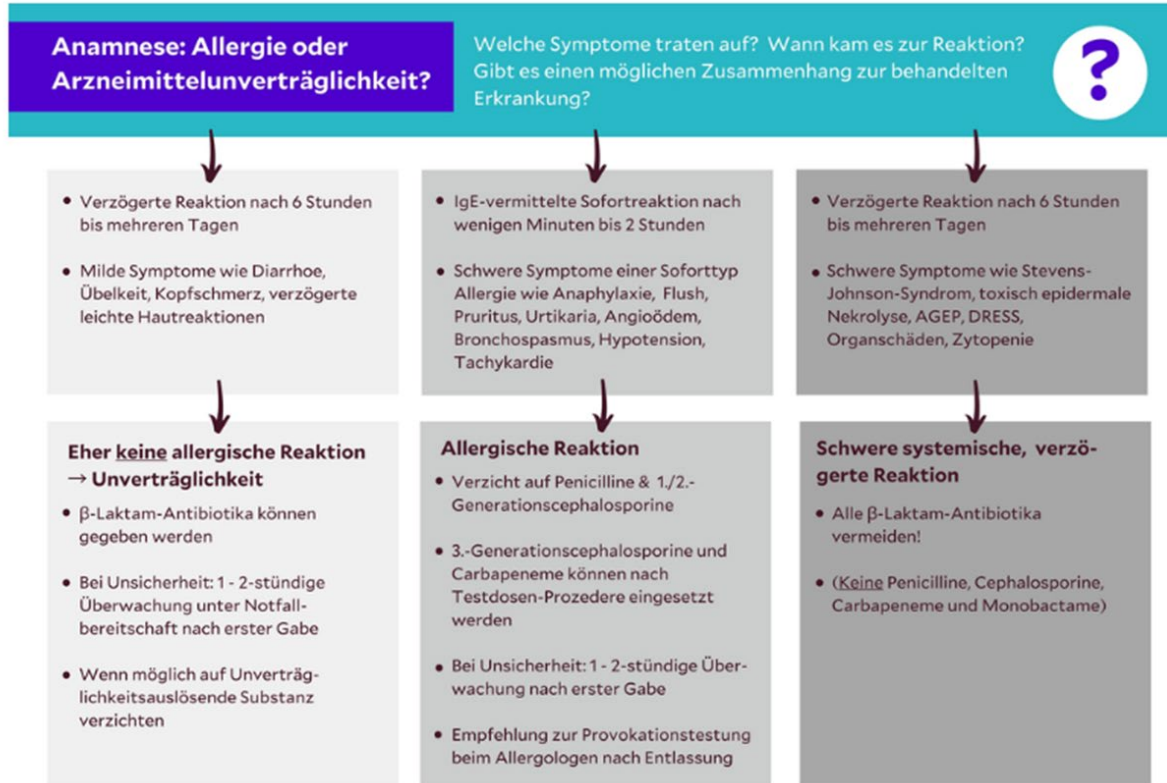
Penicilline - Nebenwirkungen

- 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

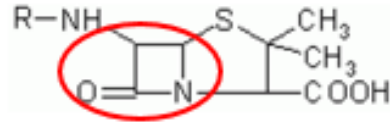
| Typ | Bezeichnung | Antikörper | Zellen | Klinische Reaktion |
|-----|--|------------------------|-------------------------------|---|
| I | Anaphylaxie, Sofortreaktion | IgE | Basophile, Mastzellen | Anaphylaxie, Urtikaria |
| II | Zytotoxische oder zytolytische Reaktion | IgG, IgM | Jede Zelle mit 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



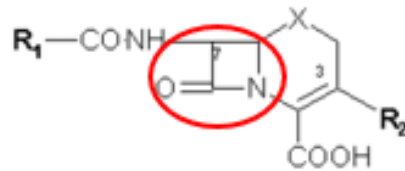
Kreuzallergie

- 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

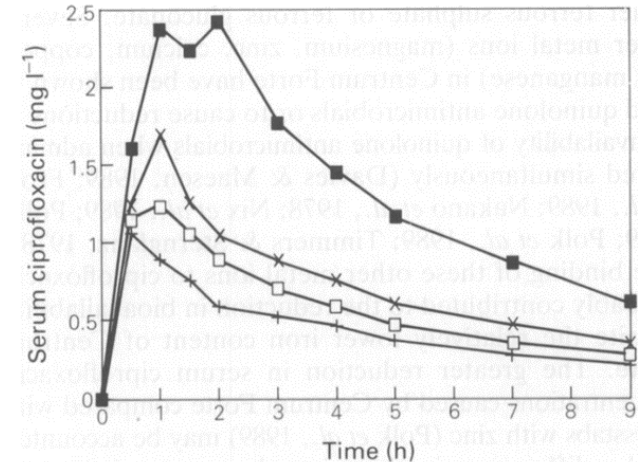
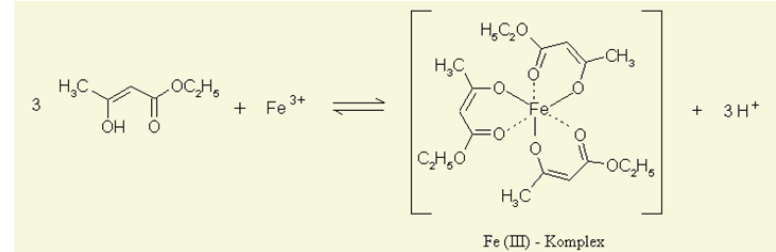
Chinolone - Wechselwirkungen

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, Roxithromycin

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

Neue Antibiotika

| Wirkstoffgruppe | Substanz(en) |
|---|---|
| Neue Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen | Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) Meropenem/Vaborbactam (Vaborem®) Imipenem-Cilastatin/Relebactam |
| Neue Aminoglykoside | Plazomicin |
| Neue Tetrazykline | Eravacyclin Omadacyclin |
| Neue Oxazolidinone | Tedizolid (Sivextro®) |
| Neue Cephalosporine | Ceftarolin (Zinforo®) |
| Siderophore | Cefiderocol |
| Neue Fluorchinolone | Delafloxacin (Quofenix®) |
| Pleuromutiline | Lefamulin |
| Lipoglykopeptide | Oritavancin Dalbavancin |

„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**.

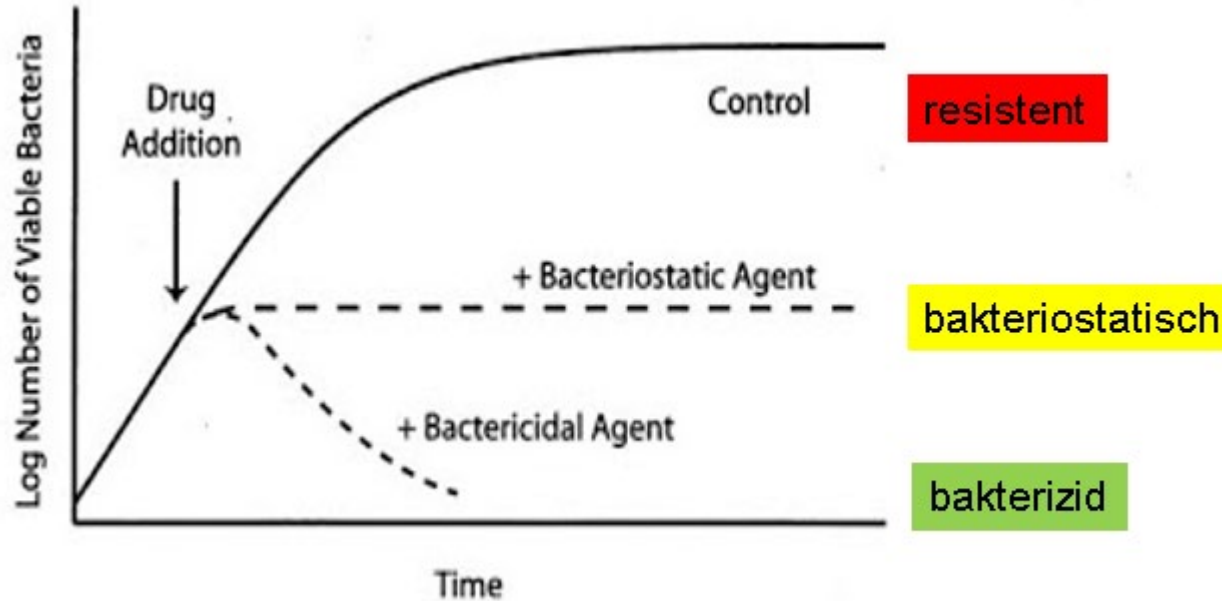
- MBK = minimale **bakterizide** Konzentration
 - niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, bei der 99,9 % eines Erregers in 24h abgetötet werden
 - bei bestimmten Antibiotika konzentrations- und/oder zeitabhängig
- Bsp: **Betalactame, Fluorchinolone, Vancomycin, Aminoglycoside, Metronidazol, Fosfomycin,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

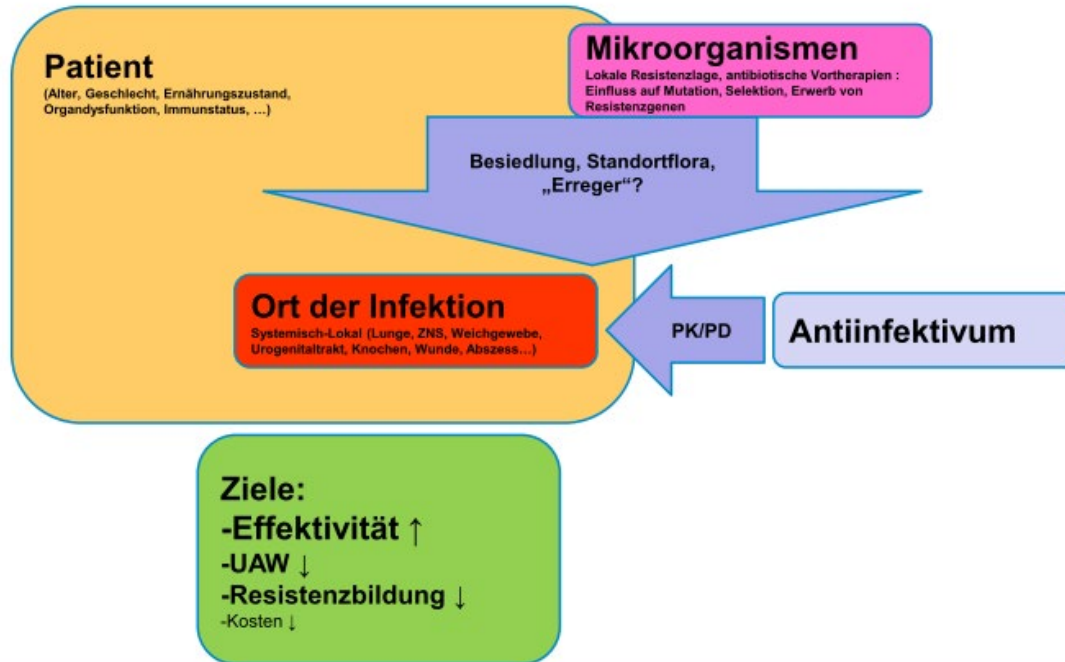
Bioverfügbarkeit (BV)

= 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 $\hat{=}$ 100% BV**

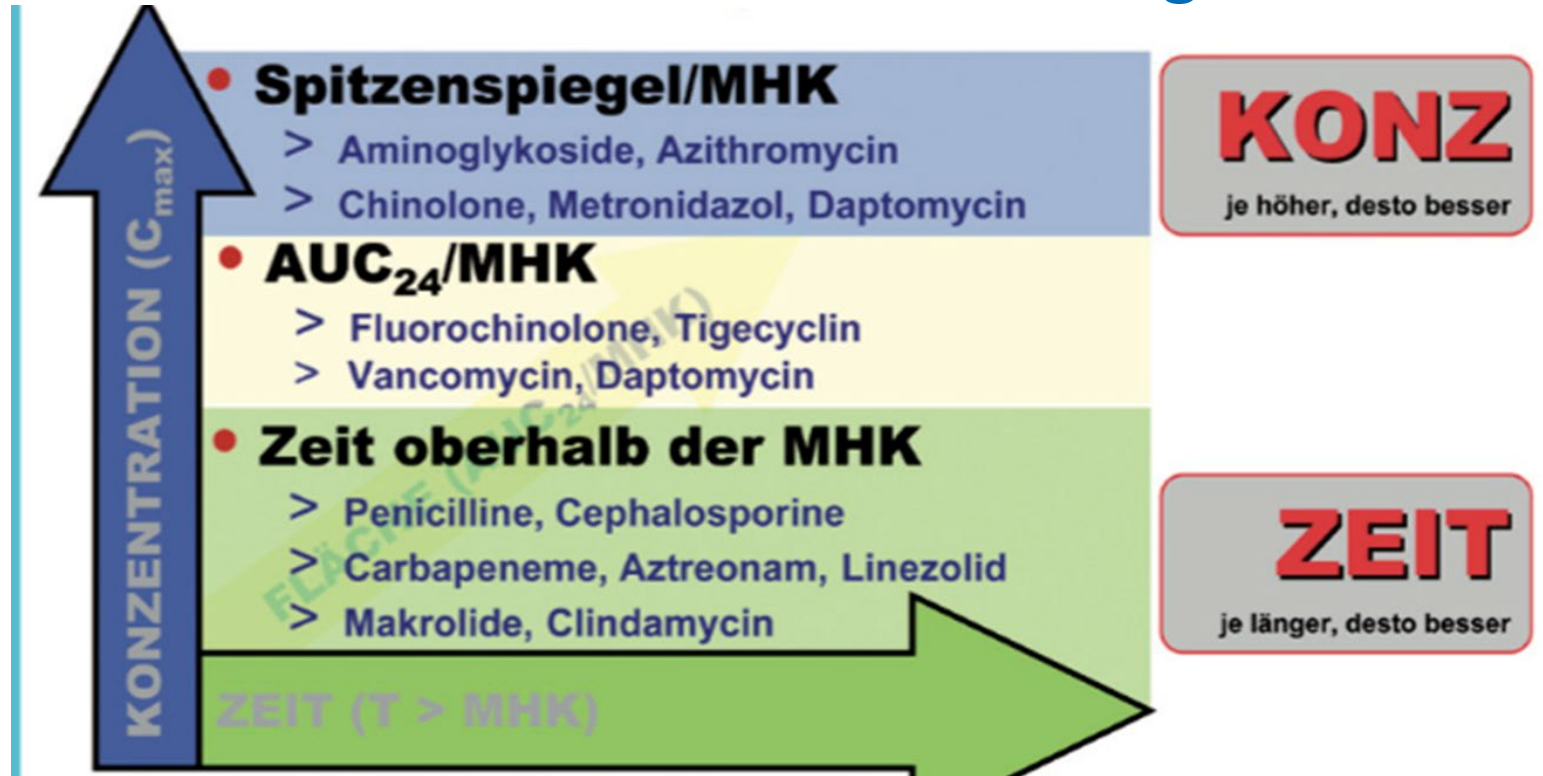
BV ist abhängig von:

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

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



Antibiotika - Dosierung



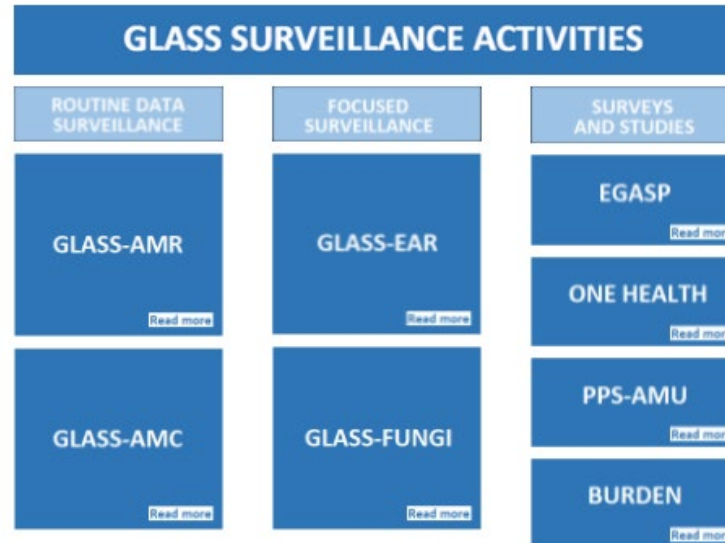
Infektionsschutzgesetz

- 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)

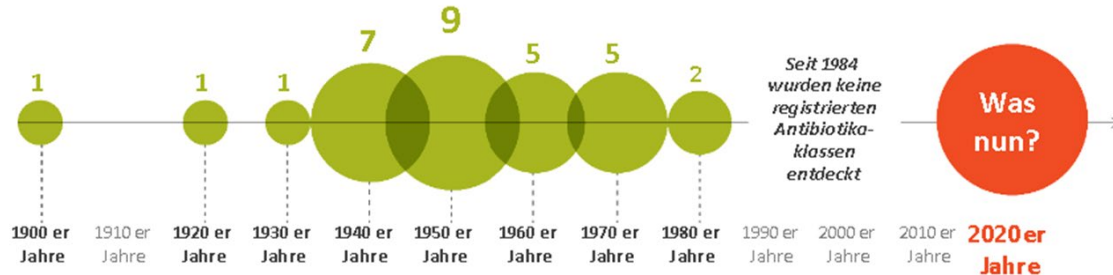
= Verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika

„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 Ameln-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 – Antiinfektivahaushalt

- 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 resistogrammgerichtet
- 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

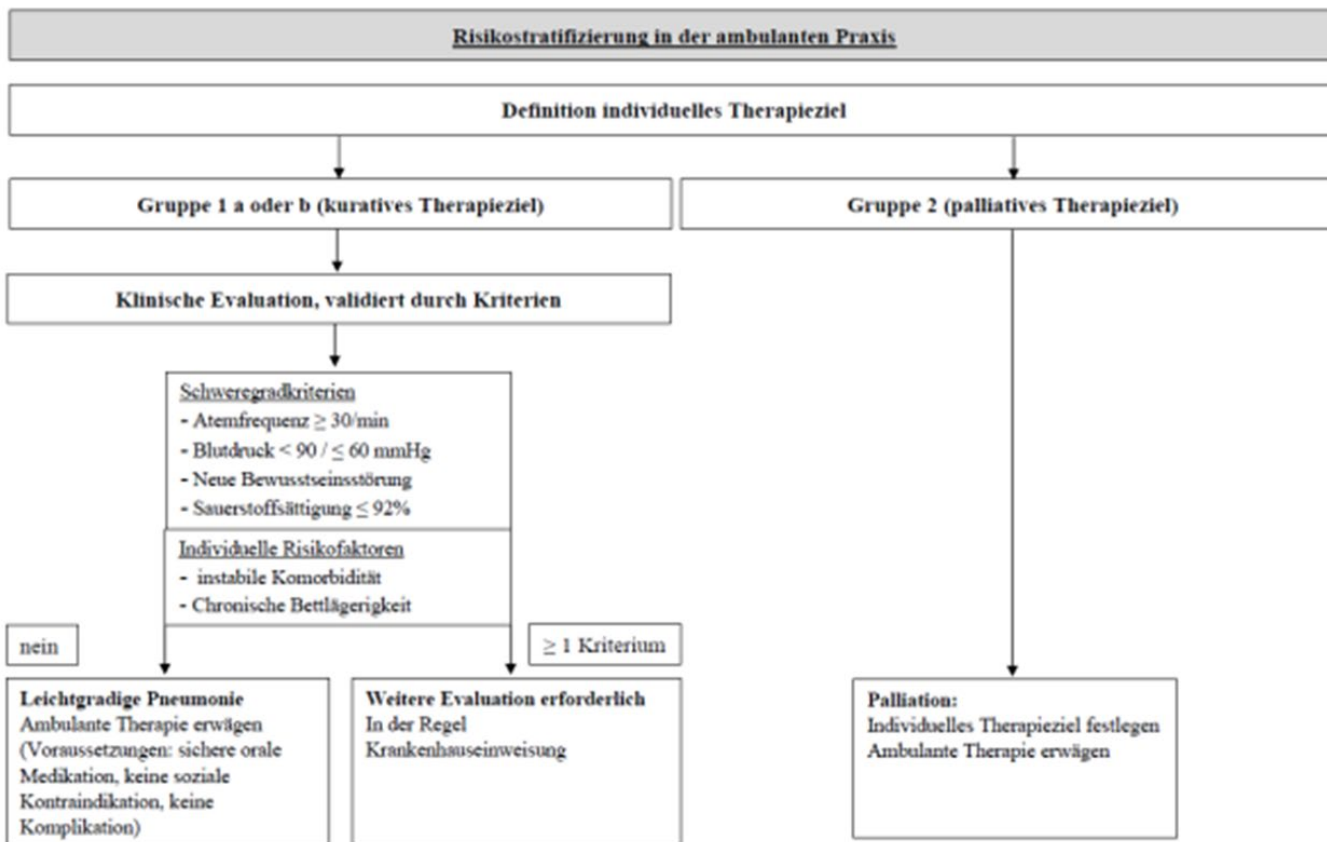
- 1) Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- 2) diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg
- 3) Bewusstseinstörung
- 4) Alter ≥ 65 Jahre

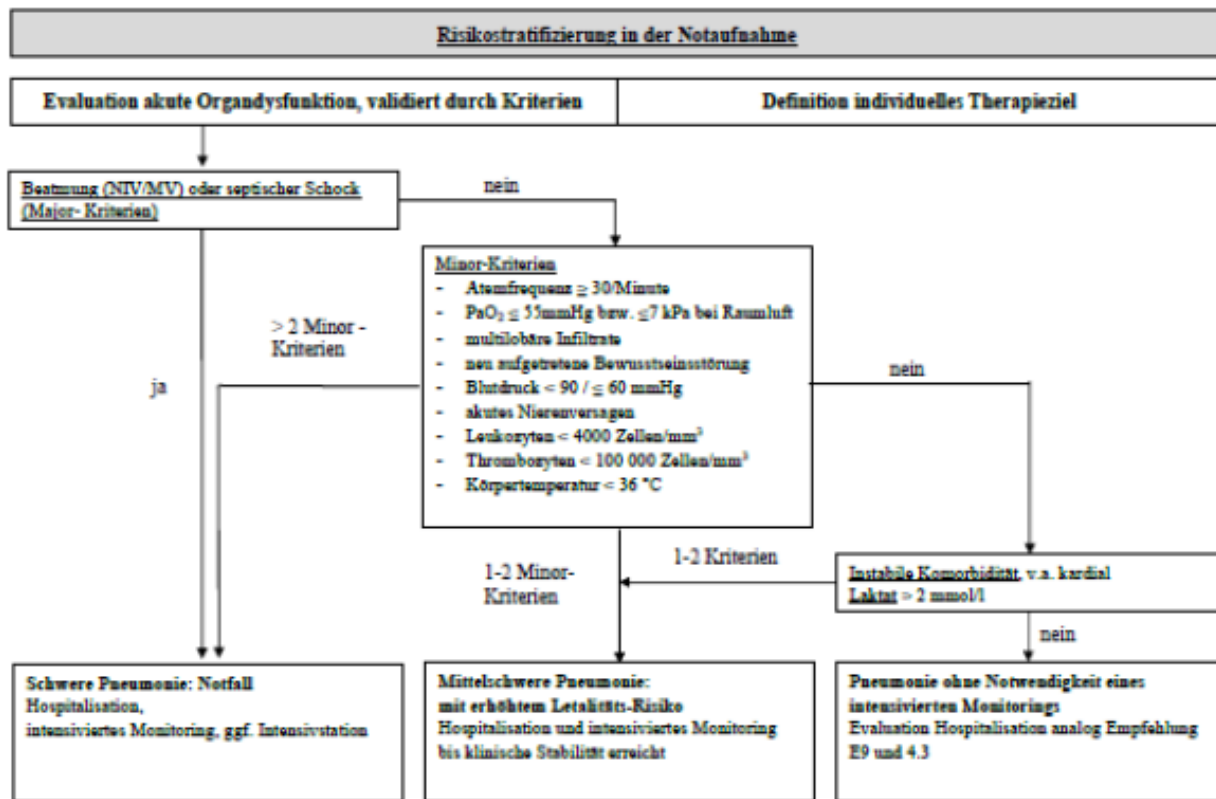
CRB-65-unabhängiges Risiko für akute sepsis-assoziierte Organdysfunktion beachten!:

- 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 |
| Streptococcus pneumoniae | Amoxicillin p.o. Penicillin G (nur i.v.) | Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin |
| Staphylococcus aureus (MSSA) | Flucloxacillin (nur i.v.) | Cefazolin, Clindamycin |
| Staphylococcus aureus (MRSA) | Linezolid (nicht bei Bakteriämie!) | Vancomycin (Ziel-Talspiegel 15–20 µg/ml) (nur i.v.) Ggf. Clindamycin |
| Legionella spp. | Moxifloxacin oder Levofloxacin | Azithromycin oder Clarithromycin |
| Mycoplasma pneumoniae | Doxycyclin | Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin |
| Chlamydia pneumoniae | Doxycyclin | Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin |
| Coxiella burnetii | Doxycyclin | Moxifloxacin oder Levofloxacin |
| Haemophilus influenzae | Ampicillin oder Amoxicillin | Amoxicillin-Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin oder Levofloxacin |
| Escherichia coli | Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) oder Amoxicillin-Clavulansäure Levofloxacin oder Ciprofloxacin | Ceftriaxon oder Cefotaxim |
| Escherichia coli (ESBL) | Ertapenem Imipenem oder Meropenem | Levofloxacin oder Ciprofloxacin |
| Klebsiella pneumoniae | Levofloxacin oder Ciprofloxacin Ceftriaxon oder Cefotaxim | |
| Klebsiella pneumoniae (ESBL) | Ertapenem Imipenem oder Meropenem | Levofloxacin oder Ciprofloxacin |
| Pseudomonas aeruginosa | 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!

Kriterien des qSOFA-Screening-Score

| | | |
|---|--|---|
| BEWUSSTSEINS - VERÄNDERUNG | TACHYPNOE | HYPOTONIE |
|  |  |  |
| GCS < 15 | Atemfrequenz ≥ 22 | RR_{sys} ≤ 100 mmHg |

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 |
| <i>oder</i> | |
| Cephalosporin Gr. 3a | |
| Ceftriaxon | 1 x 2g |
| Cefotaxim | 3 x 2g |
| <i>oder</i> | |
| 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 |
| <i>oder</i> | |
| Cefepim | 3 x 2 g |
| Ceftazidim* | 3 x 2 g |
| <i>oder</i> | |
| Imipenem/Cilastatin | 3 x 1 g |
| Meropenem | 3 – 4 x 1 g |
| <i>+/-</i> | |
| Fluorchinolon | |
| Ciprofloxacin | 3 x 400 mg |
| Levofloxacin | 2 x 500 mg |
| <i>oder</i> | |
| 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 | |
| <i>plus</i> | |
| 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

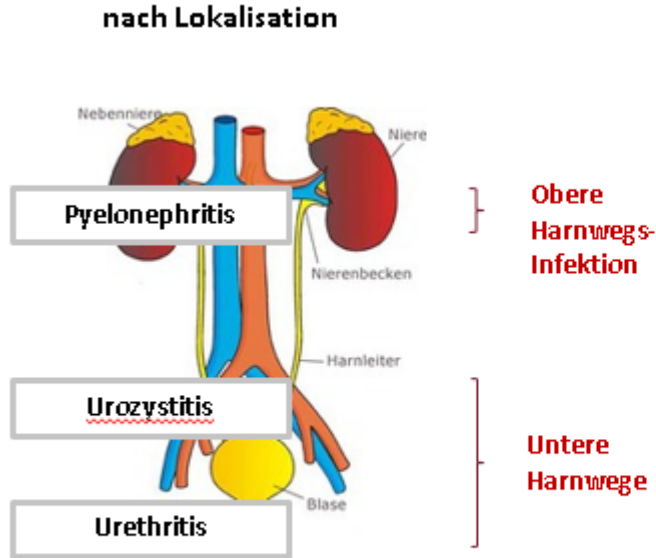
Meningokokken ACWY und B gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz

Hepatitis B Personen mit vorbestehender oder zu erwartender Immundefizienz

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

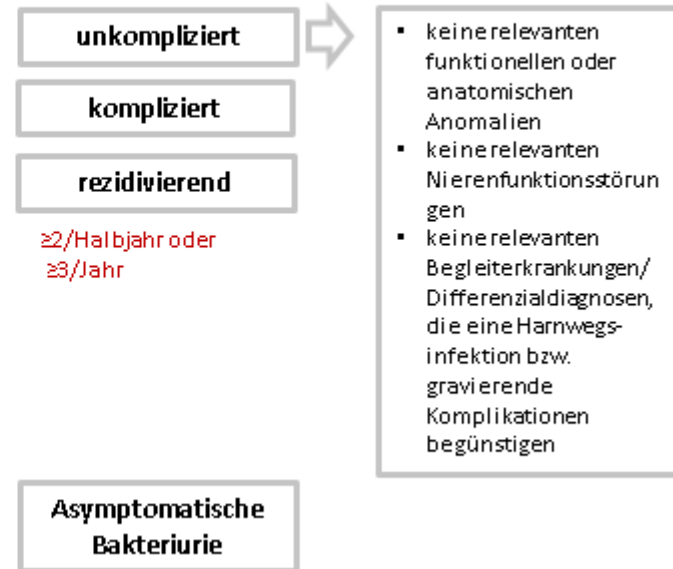
COVID-19

Harnwegsinfektionen - Einteilung



https://quizlet.com/CyeISeFBME..LHfNfNhg_m.jpg; 17.11.2021

Unkompliziert vs kompliziert



Harnwegsinfektionen – Einteilung nach Schweregrad

| | |
|---|---|
| Acute simple cystitis* | <ul style="list-style-type: none">▪ 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 | <ul style="list-style-type: none">▪ Acute UTI accompanied by signs or symptoms that suggest extension of infection beyond the bladder:<ul style="list-style-type: none">• Fever (>99.9°F/37.7°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 | <ul style="list-style-type: none">▪ 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.
Nierenklopfeschmerz



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 ARESC-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 |

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
Keimzahlerhöhung 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_szeitleinien/043-0441_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/043-044I_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/043-044I_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: <ul style="list-style-type: none">• 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; <ul style="list-style-type: none">• 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 |
| Ceftazidime | 1-2 g t.i.d | Longer courses are appropriate in patients who have a slow clinical response |
| 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

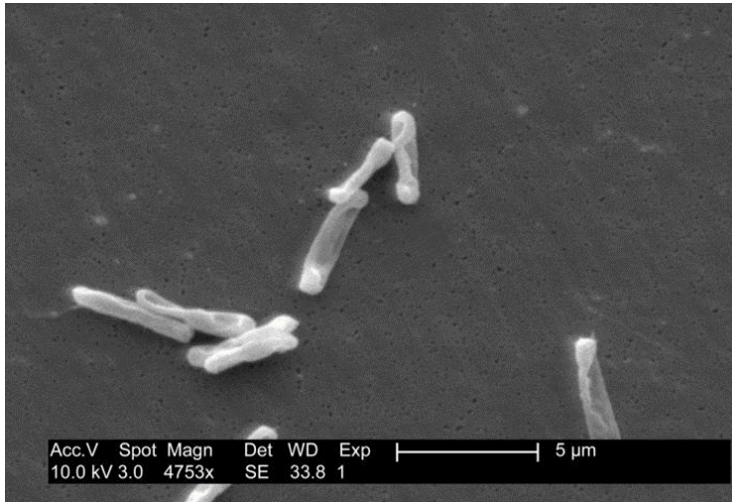
- Vermeidung unnötiger Katheterisierung
- Anwendung steriler Techniken beim Legen des Katheters
- die schnellstmögliche Entfernung des Katheters bei Infektion
- nach einem chirurgischen Eingriff, der nicht die Harnwege betrifft, sollten Katheter so schnell wie möglich entfernt werden (idealerweise im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

Krinks 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 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perioperativ | früh postoperativ <4 Wochen nach OP | verzögert (low-grade) ≥4 Wochen nach OP (typischerweise 3 Monate bis 3 Jahre) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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):

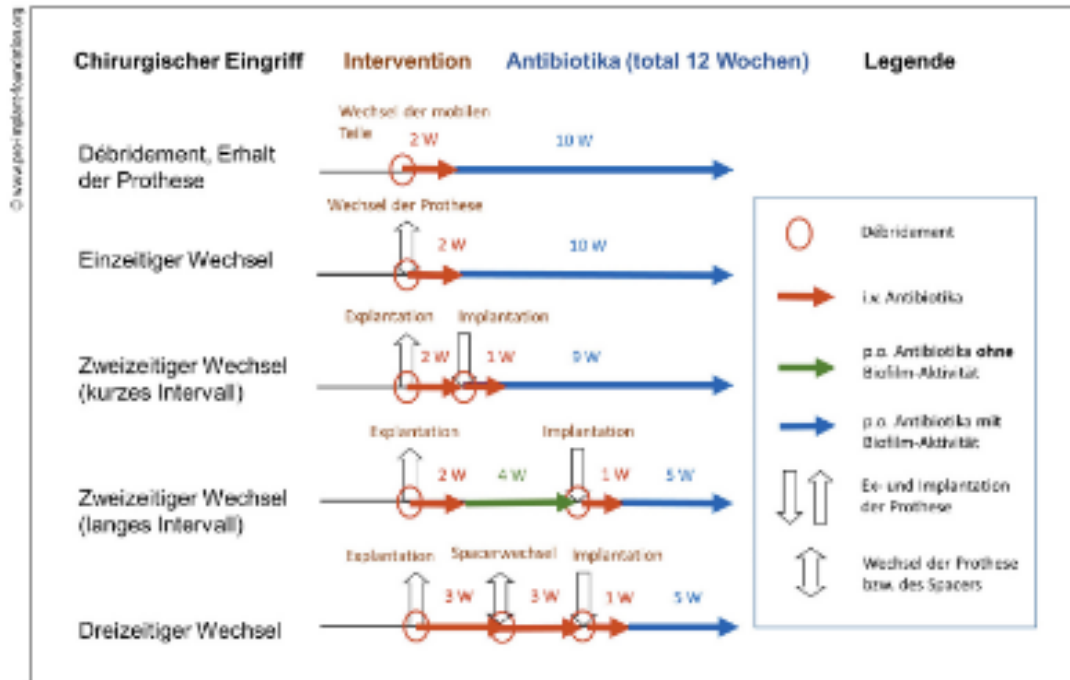
| Mikroorganismus (rot: Problemerreger) | Antibiotikum ^a (Empfindlichkeit überprüfen) | Dosis ^b (blau: Nierenadaptation notwendig) | Gabe |
|--|--|--|--|
| Staphylococcus spp. | | | |
| - Oxacillin-/Methicillin-empfindlich | Flucloxacillin ^c (+/- Fosfomycin) + Rifampicin ^d für 2 Wochen, dann (je 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. p.o. |
| - Oxacillin-/Methicillin-resistent | Daptomycin oder Vancomycin ^e (+/- Fosfomycin) + Rifampicin ^d für 2 Wochen, dann in Kombination wie oben für Oxacillin-/Methicillin-empfindliche Staphylokokken | 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

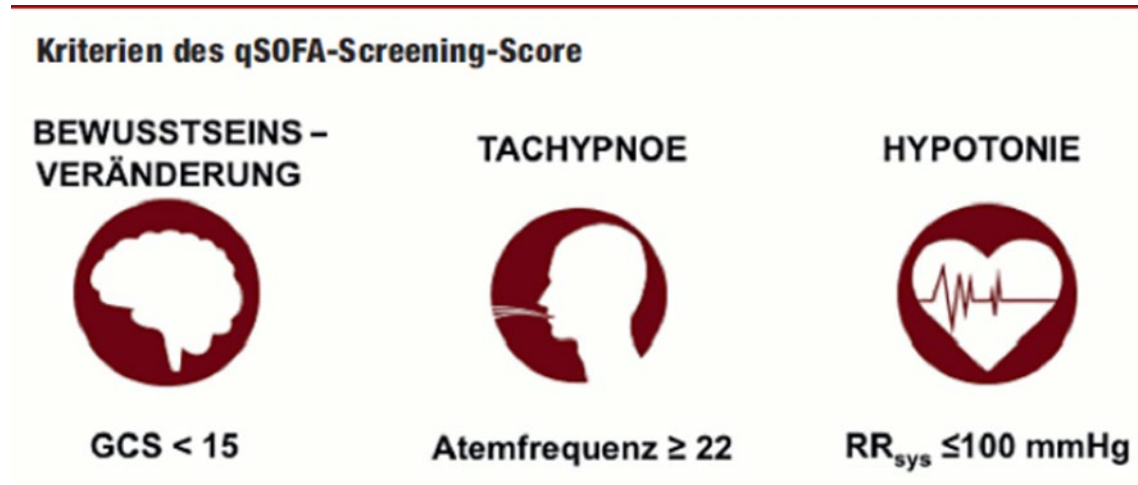
= **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score**, zur Diagnose einer Sepsis

| 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



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 | CANDIDA 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> | |
| Blasenkatheeter | <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