

Bad Honnef-Symposium 2016

Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller
Erkrankungen bei Erwachsenen

21.-22. März 2016 in Bonn



Abstractband

© 2016



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Herausgeber:
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
Wissenschaftlicher Sekretär
Prof. Dr. Michael Kresken
Von-Liebig-Straße 20
53359 Rheinbach
Tel.: 02226/908 912
Fax: 02226/908 918
Email: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Die Online-Veröffentlichung dieses Abstractbandes finden Sie im Portal German Medical Science unter www.egms.de/de/meetings/bhs2016/

Vorträge

01

Qualität kostet Geld – Über die Machbarkeit der Erstellung von infektiologischen Leitlinien bei ungenügenden finanziellen Ressourcen

Werner Solbach

Zentrum für Infektions- und Entzündungsforschung (Z.I.E.L.), Universität zu Lübeck, Lübeck

Systematisch entwickelte, wissenschaftlich fundierte Leitlinien sind ein wesentliches Instrument in der Qualitätssicherung des Gesundheitswesens. Das Register der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften weist derzeit 164 Leitlinien von 41 Fachgesellschaften aus, die Themen der Infektionstherapie und –prophylaxe oder Resistenz beinhalten (<http://d.aerzteblatt.de/EQ72>). Jede sechste davon erfüllt die S3 Kriterien. Rund ein Drittel der Leitlinien hat die Gültigkeitsdauer von fünf Jahren überschritten. Dies liegt nicht an mangelndem Expertenwissen, sondern an ungenügender Wertschätzung.

Leitlinienarbeit wird an den Medizinischen Fakultäten und in der Wissenschaftlertgemeinschaft nicht ausreichend anerkannt. Sie ist für den Einzelnen nicht Impact-Punkt-trächtig, trägt allenfalls randständig zur Ausschüttung von leistungsbezogenen Mitteln der Universitäten bei und ist damit nicht karriereförderlich. Im Klinikbetrieb ist Leitlinienarbeit im Umfeld von extremer Arbeitsverdichtung zu üblichen Arbeitszeiten schlichtweg nicht möglich.

Deshalb ist die Aufwertung der Leitlinienarbeit als eigenständige wissenschaftliche Tätigkeit notwendig. Dazu gehört auch eine gesicherte Finanzierung der nicht unerheblichen Kosten, etwa in Form von private public partnership Allianzen. Davon wird der einzelne Patient mit Infektionen profitieren und am Ende die Allgemeinheit durch Verzögerung des Auftretens klinisch relevanter Resistenzen.

Bitte zitieren als: Solbach W. Qualität kostet Geld – Über die Machbarkeit der Erstellung von infektiologischen Leitlinien bei ungenügenden finanziellen Ressourcen. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs01.

DOI: 10.3205/16bhs01, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs019

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs01.shtml>

Erregerspektrum bei nosokomialen Infektionen in KISS

Petra Gastmeier

Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Basis für die Darstellung des Erregerspektrums bei nosokomialen Infektionen in Deutschland sind vor allem die Daten aus dem Modul ITS-KISS für Intensivstationen. Es wurde analysiert, ob sich die Hitliste der häufigsten Erreger in Bezug auf ZVK-assoziierte Sepsis, beatmungs-assoziierte Pneumonien und Harnwegkatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen in den letzten 10 Jahren verändert hat. Dazu wurden die häufigsten Erregerarten für den Zeitraum 2006 bis 2010 mit dem Zeitraum 2011 bis 2015 verglichen. Bei keiner der drei genannten Infektionsarten ist es in den letzten 10 Jahren zu einer Änderung in der Reihenfolge der häufigsten Erreger gekommen.

Weiterhin wurden die aktuellen Daten aus der Erregerkomponente von ITS-KISS für den Zeitraum 2013-2015 analysiert, um das Auftreten von nosokomialen Infektionen durch MRSA, VRE und MRGN zu vergleichen. Danach betrug die Inzidenz der auf Station erworbenen MRSA-Infektionen 0,07 pro 100 Patienten und war fast identisch mit dem Wert für VRE mit 0,06 pro 100 Patienten. Dagegen betrug die Inzidenz der auf Station erworbenen MRGN 0,18 pro 100 Patienten (3MRGN: 0,14, 4MRGN: 0,04).

Zusätzlich wurde untersucht, ob es innerhalb Deutschlands regionale Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten von nosokomialen Infektionen durch MRSA und VRE auf Intensivstationen und in operativen Abteilungen gibt. Solche Analysen wurden bereits 2014 für den Zeitraum 2006 bis 2012 publiziert [1], [2]. Inzwischen konnten wir die Ergebnisse für die Jahre 2013/14 hinzufügen. Danach verstärkte sich das bereits zuvor beschriebene Gefälle zwischen den Bundesländern im Nordwesten mit einem hohem MRSA-Anteil und den Bundesländern im Südosten mit niedrigerem MRSA-Anteil. In Bezug auf die geographische Verteilung des Anteils der VRE an den Enterokokken-Infektionen ist zu erkennen, dass es in einigen norddeutschen Bundesländern zu einem Anstieg des VRE-Anteils gekommen ist. Insgesamt hat sich der bereits für den Zeitraum 2011/12 beschriebene Gürtel mit einem höheren VRE-Anteil von Nordrhein-Westfalen bis Sachsen bestätigt.

Literatur

1. Meyer E, Schröder C, Gastmeier P, Geffers C. Rückgang von nosokomialen MRSA-Infektionen in Deutschland. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(19):331-36.
2. Gastmeier P, Schröder C, Behnke M, Meyer E, Geffers C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. J Antimicrob Chemother. 2014 Jun;69(6):1660-4.

Bitte zitieren als: Gastmeier P. Erregerspektrum bei nosokomialen Infektionen in KISS. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs02.
DOI: 10.3205/16bhs02, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs029
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs02.shtml>

Bedeutung von Kreuzresistenz und Mehrfachresistenz bei bakteriellen Erregern für die Initialtherapie

Michael Kresken^{1,2}

¹Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

²Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Eine Kreuzresistenz wird meist als Unempfindlichkeit eines Bakterienstammes gegenüber zwei oder mehreren Antibiotika verstanden, die eine ähnliche chemische Struktur oder den gleichen Wirkmechanismus besitzen. In diesem Fall ist ein einziger Resistenzmechanismus die Ursache für die Unempfindlichkeit gegen mehrere Antibiotika. Z. B. ist die β -Lactamase CTX-M-15 die Ursache für eine Resistenz gegen diverse Penicilline und Cephalosporine. Demgegenüber wird eine Parallelresistenz als Unempfindlichkeit gegenüber nicht verwandten Wirkstoffen infolge unterschiedlicher Resistenzmechanismen betrachtet. Mit anderen Worten, ein Bakterienstamm besitzt z. B. das Gen *bla*_{CTX-M-15} für die Bildung der CTX-M-15- β -Lactamase und zudem das Gen *aac(6)-Ib*, das für ein Aminoglykosid-modifizierendes Enzym kodiert. Hingegen bedingt das Enzym, das von dem Gen *aac(6)-Ib-cr* kodiert wird, nicht nur eine Resistenz gegenüber den Aminoglykosiden Kanamycin, Tobramycin, und Amikacin, sondern auch gegenüber Ciprofloxacin und Norfloxacin, während die Aktivität von Gentamicin und Levofloxacin nicht beeinträchtigt wird. Im angelsächsischen Sprachraum wird nicht zwischen Kreuz- und Parallelresistenz unterschieden. Hier kennt man nur die Bezeichnung „cross-resistance“.

Kenntnisse über die Ausbreitung bestimmter Resistenzmechanismen bzw. resistenter Stämme sind aus sowohl resistenz-epidemiologischer als auch klinischer Sicht von großer Bedeutung, denn das wahre Gefahrenpotential, das von resistenten Stämmen ausgeht, wird erst deutlich, wenn man nicht nur die Häufigkeiten der Resistenz gegenüber einzelnen Substanzen, sondern den Anteil von Stämmen mit Mehrfachresistenz betrachtet. Dabei wird der Ausdruck „multiresistent“ (multi-drug resistant, MDR) in der Regel für solche Bakterienstämme verwendet, die eine Resistenz gegen mindestens drei Antibiotikaklassen besitzen.

Das Ausmaß und die Entwicklung der Verbreitung multiresistenter Bakterienstämme wurden anhand der Daten der PEG-Resistenzstudie aus dem Zeitraum 1995-2013 analysiert. Die Auswertung der Resistenzmuster von *Escherichia coli*-Isolaten aus dem Hospitalbereich für fünf Standardantibiotika (Ampicillin, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Gentamicin) erbrachte, dass der Anteil der Stämme, die gegen alle fünf Substanzen sensibel waren, zunächst von 56,4% in 1995 auf 37,5% in 2010 zurückging, im letzten Beobachtungsjahr aber wieder auf 43,1% anstieg. Umgekehrt nahm der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen mindestens drei der fünf Wirkstoffe zuerst von 7,0% auf 29,5% (2010) zu und verringerte sich danach auf 22,7% (2013). Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen alle fünf Antibiotika lag anfangs bei 0,4%, erreichte 5,3% im Jahr 2010 und lag am Ende bei 3,4%.

Das Wissen um die Häufigkeit multiresistenter Stämme ist u. a. erforderlich, wenn als kalkulierte Initialtherapie eine Antibiotikakombination verwendet werden soll. Vor diesem Hintergrund wurde das Empfindlichkeitsverhalten von 290 Erstisolaten der PEG-Resistenzstudie 2013, die aus Atemwegsmaterialien und Blutkulturen von Patienten mit nosokomialen Infektionen isoliert wurden, gegenüber den für die initiale Therapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger empfohlenen Antibiotikakombinationen untersucht (Tabelle 1). Das Erregerspektrum wurde anhand der nosokomialen Pneumonien aus neun internationalen Studien ermittelt, die für diesen Zweck in der aktuellen S3-Leitlinie „Nosokomial Pneumonie“ Berücksichtigung fanden. Die Auswertung der Empfindlichkeitstestergebnisse ergab folgende Sensibilitätsraten: Imipenem 86%, Meropenem 86%, Piperacillin/Tazobactam 80%, Cefepim 80% und Ceftazidim 51%. Levofloxacin erwies sich im Hinblick auf die Erweiterung des Erregerspektrums als bester Kombinationspartner für die β -Laktame. Zusammen mit Imipenem und Meropenem wurden jeweils 92%, mit Cefepim 89% und mit Piperacillin/Tazobactam bzw. Ceftazidim jeweils 86% der Erreger erfasst. Die Ergebnisse zeigen, dass die Auswertung von Resistenzmustern zur Abschätzung der aus resistenzevidenzieller Sicht bestmöglichen Antibiotikakombination für die kalkulierte Initialtherapie beitragen kann.

Substanz	
Pseudomonas-wirksames β-Laktam Piperacillin/Tazobactam <i>oder</i> Cefepim Ceftazidim <i>oder</i> Imipenem/Cilastatin Meropenem Doripenem <i>plus</i> Fluorchinolon Ciprofloxacin Levofloxacin <i>oder</i> Aminoglykosid Gentamicin Tobramycin Amikacin	bei MRSA-Verdacht <i>plus</i> Glykopeptid od. Oxazolidinon Vancomycin Linezolid

Tabelle 1: Antibiotika zur kalkulierten Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger [1]

Literatur

1. Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF-Register-Nr. 020-013. S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Epidemiologie_Diagnostik_Therapie_2012-10_01.pdf

Bitte zitieren als: Kresken M. Bedeutung von Kreuzresistenz und Mehrfachresistenz bei bakteriellen Erregern für die Initialtherapie. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs03.
DOI: 10.3205/16bhs03, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs033
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs03.shtml>

Die Wahl der initialen Antibiotikadosierung und TDM als Mittel der PK/PD-Steuerung

Uwe Tröger

Institut für Klinische Pharmakologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

Die pharmakokinetischen (PK) Prozesse wie Freisetzung (Liberation), Absorption, Verteilung (Distribution) in das Effektkompartiment, renaler und hepatischer Metabolismus (LADME-Schema) bestimmen das zeitliche Verhalten der Antibiotika im menschlichen Körper. Typische PK-Parameter sind Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Talspiegel (c_{min}), Spitzenspiegel (c_{max}), sowie die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve - area under the curve (AUC). Physiko-chemische oder metabolische Arzneistoffinteraktionen, Nieren-, Herz- und Leberinsuffizienz, hocheffektive Nierenersatzverfahren, eine verstärkte Nierenfunktion, extremes Über- oder Untergewicht, spezielle Krankheitsbilder wie onkologische Erkrankungen oder Verbrennungen aber auch eine umfangreiche Polymedikation können diese Prozesse beeinflussen [1].

Im Gegensatz zu PK beschreibt die Pharmakodynamik (PD) die antimikrobielle Wirkung von Antibiotika. Wesentliche Parameter zu ihrer Beurteilung sind die minimale Hemmkonzentration (MHK) als Maß der noch verträglichen, erforderlichen Antibiotikakonzentration zur Abtötung der Erreger sowie Absterbekinetiken zur zeitlichen Beurteilung der Wirkung [2], [3].

Die Zusammenführung beider Aspekte in PK/PD-Modellen ermöglicht die prinzipielle Charakterisierung der Wirkung (zeitabhängig, konzentrationsabhängig, oder kombiniert) und ihre Zuordnung zu einem von drei PK/PD-Indices. Ferner lassen sich aus PK/PD-Modellen Aussagen zu Dosierungen, Applikationsformen und Resistenzproblemen ableiten.

Alle PK/PD-Indices setzen die pharmakokinetischen Parameter c_{min} , c_{max} oder die AUC in ein Verhältnis zu dem wesentlichen mikrobiologischen Parameter der Wirksamkeit, der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Zeitabhängig wirkende Antibiotika (z. B. viele Betalaktam-Antibiotika) sind effektiv, wenn deren Konzentration im Fokus des Infektionsherdes möglichst lange während des Applikationsintervalls oberhalb der MHK liegt ($\% T > MHK$). Ihre Dosierung kann mittels Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) durch Bestimmung des Talspiegels gesteuert werden. Konzentrationsabhängige Antibiotika (z.B. Aminoglycoside) lassen sich am besten durch das Verhältnis aus Spitzenspiegel und MHK (c_{max}/MHK) charakterisieren. Antibiotika mit sowohl zeitabhängiger als auch konzentrationsabhängiger Wirkung (z.B. Vancomycin) lassen sich durch das Verhältnis von Konzentrations-Zeit-Kurve und minimaler Hemmkonzentration (AUC/MHK) beschreiben [4]. Da sich die AUC im klinischen Alltag mit vertretbarem Aufwand kaum ermitteln lässt, werden hier pragmatisch je nach überwiegender Komponente entweder Tal- oder Spitzenspiegel bestimmt.

Neueste Untersuchungen zeigen, dass die PK/PD-Indices für ein Antibiotikum durchaus nicht konstant sind, sondern in Abhängigkeit vom Charakter der Patientenpopulation, von Besonderheiten der Elimination, von der Erregerdichte und anderen Faktoren variieren können [5].

Am Beispiel von Meropenem wird beispielhaft und fallbezogen die praktische Durchführung einer TDM-gesteuerten Therapie auf der Basis von PK/PD-Daten vorgestellt.

Literatur

1. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1009-34.
2. Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Oct;55(10):4619-30.
3. Mohamed AF, Kristoffersson AN, Karvanen M, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Dynamic interaction of colistin and meropenem on a WT and a resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* as quantified in a PK/PD model. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Feb 4. pii: dkv488. [Epub ahead of print]
4. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):755-73.
5. Kristoffersson AN, David-Pierson P, Parrott NJ, Kuhlmann O, Lave T, Friberg LE, Nielsen EI. Simulation-Based Evaluation of PK/PD Indices for Meropenem Across Patient Groups and Experimental Designs. *Pharm Res.* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print]

Bitte zitieren als: Tröger U. Die Wahl der initialen Antibiotikadosierung und TDM als Mittel der PK/PD-Steuerung. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs04.

DOI: 10.3205/16bhs04, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs046

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs04.shtml>

Kalkulierte Therapie pulmonaler Infektionen

Klaus Dalhoff

Med. Klinik III UKSH Campus Lübeck, Lübeck

Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ist in Deutschland die häufigste schwere Infektionskrankheit mit einer Mortalität von 8-13% im Hospital. Die kalkulierte Therapie geht daher vom durch validierte Scores abgeschätzten Schweregrad aus, neben CRB65 werden in der neuen S3 Leitlinie [1] Sauerstoffsättigung, instabile Komorbiditäten und multilobäre Infiltrate erfasst. Unterschieden werden Subgruppen mit guter bzw. eingeschränkter Funktionalität und geringem bzw. höherem Schweregrad; eine Kombinationstherapie mit Makroliden wird erst ab einem CRB65 Score ≥ 2 empfohlen. Dies steht in Einklang mit einem aktuellen RCT, der bei hospitalisierten Patienten insgesamt keinen Vorteil für die Kombination fand [2].

Bei der nosokomialen Pneumonie (HAP) besteht eine Einschränkung darin, dass die vorhandene Evidenz sich weitgehend auf beatmungs-assoziierte Pneumonien bezieht, während wenig Daten zur Pneumonie bei Spontanatmung vorliegen. Im Gegensatz zur CAP sollte vor Beginn der Therapie immer eine mikrobiologische Diagnostik aus respiratorischem Material erfolgen, da Erregerspektrum und Resistenzmuster schwerer abzuschätzen sind. Die 2012 veröffentlichte Leitlinie [3] empfiehlt eine Auswahl der kalkulierten Therapie nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Risikofaktoren für multi-resistente Erreger (MRE). Bei Patienten ohne hohes MRE-Risiko wird eine Monotherapie i.d.R. mit Betalaktam-Antibiotika empfohlen, eine Kombination mit Makroliden ist nicht etabliert. Bei Patienten mit hohem MRE-Risiko wird dagegen eine initiale Kombinationstherapie aus einem pseudomonaswirksamen Betalaktam-Antibiotikum und einem Fluorchinolon oder Aminoglykosid empfohlen, ggf. mit Zusatz von Vancomycin oder Linezolid. Ein stringentes Deeskalationskonzept nach 48-72h ist hierbei erforderlich; zur praktischen Umsetzung ist ein Antibiotic Stewardship Programm sinnvoll. Es bleibt abzuwarten, ob und wo die seit Veröffentlichung der Leitlinie neu zugelassenen Antiinfektiva ihren Platz in der kalkulierten Therapie finden werden.

Literatur

1. Ewig S, Höffken G, Kern WV, et al. Behandlung erwachsener Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention - Update 2016. *Pneumologie*. 2016. DOI: 10.1055/s-0042-101873
2. Postma CF, vanWerkhoven CH, van Elden LJR, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-23.
3. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie*. 2012;65:707-65.

Bitte zitieren als: Dalhoff K. Kalkulierte Therapie pulmonaler Infektionen. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs05.
DOI: 10.3205/16bhs05, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs058
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs05.shtml>

Antibiotikaresistenz und Therapieoptionen bei Harnwegsinfektionen

Florian Wagenlehner¹, Reinhard Fünfstück², Udo Hoyme², Kurt Naber², Adrian Pilatz², Sören Schubert²

¹Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen, Gießen

²Leitliniengruppe Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts – PEG Empfehlungen 2016, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Rheinbach

Bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes ist bei Erwachsenen in der Regel eine initiale (empirische) parenterale Antibiotikatherapie nur bei schweren klinischen Verlaufsformen mit Allgemeinsymptomen, wie Übelkeit und Erbrechen, oder bei Verdacht auf Sepsis erforderlich. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um schwere Verlaufsformen einer unkomplizierten oder komplizierten bzw. nosokomialen Pyelonephritis, einer akuten Prostatitis, selten einer akuten Epididymitis mit oder ohne Orchitis, einer akuten Salpingitis-Pelvioperitonitis oder um schwere abszedierende Infektionen im Bereich der Nieren und des Urogenitaltraktes.

Die Antibiotikaresistenz ist auch hier dramatisch zunehmend und umfasst insbesondere Gram-negative Erreger und Resistenz gegenüber Penizillinen, Cephalosporinen und in einigen Regionen in Deutschland auch Ausbrüche mit Carbapenem-resistenten Erregern, sowie Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und anderen Antibiotika wie z.B. Cotrimoxazol.

Für die parenterale Initialtherapie erstmals ambulant erworbener komplizierter Harnwegsinfektionen (HWI) eignen sich Cephalosporine der Gruppe 3a, Fluorchinolone, Aminopenicilline mit einem Betalaktamaseinhibitor (BLI) oder ein Carbapenem der Gruppe 2 (Ertapenem). Bei Patienten mit nosokomial erworbenen bzw. Katheter-assoziierten HWI treten vermehrt auch multiresistente Erreger auf. Deshalb sollte zur empirischen Therapie ein Antibiotikum eingesetzt werden, das auch gegen seltenere und multiresistente Gram-negative Erreger wirksam ist. Dafür kommen Cephalosporine der Gruppe 3b oder 4, Cephalosporine mit einem BLI (Ceftolozan/ Tazobactam; Ceftazidim/ Avibactam), Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 (lokale E. coli Resistenz beachten) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) in Frage. Will man gleichzeitig die bei diesen Antibiotika vorhandene Enterokokkenlücke schließen, da Mischinfektionen mit Enterokokken häufiger bei Katheter-assoziierten HWI anzutreffen sind, bieten sich Acylaminopenicilline mit einem BLI (z.B. Tazobactam) an.

Um Carbapeneme einzusparen und damit der Selektion Carbapenem-resistenter Erreger entgegenzuwirken, kommen zur parenteralen Initialtherapie hier auch die neuen Cephalosporin/BLI-Kombinationen in Frage. Bei ESBL-produzierenden Erregern könnte auch Fosfomycin als parenterale Initialtherapie erwogen werden (es liegen aber nur wenige Daten über die Monotherapie mit Fosfomycin bei komplizierten HWI vor).

Bitte zitieren als: Wagenlehner F, Fünfstück R, Hoyme U, Naber K, Pilatz A, Schubert S. Antibiotikaresistenz und Therapieoptionen bei Harnwegsinfektionen. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs06.

DOI: 10.3205/16bhs06, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs062

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs06.shtml>

Epidemiologie und mikrobiologische Diagnostik der Sepsis

Karsten Becker, Evgeny A. Idelevich

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster

In Deutschland erkranken ca. 150.000 Menschen pro Jahr an einer Sepsis, 30–50% der Erkrankten sterben. Eine schnellere Sepsisdiagnostik ermöglicht eine frühere Umstellung auf eine gezielte antimikrobielle Therapie mit besserem klinischen Outcome.

Mehrere methodologische Verbesserungen haben in den letzten Jahren zur Beschleunigung der Sepsis-Diagnostik beigetragen. Während sich eine PCR-gestützte Sepsisdiagnostik bisher trotz bzw. aufgrund nur partieller Vorteile nicht durchsetzen konnte, hat die Einführung der „matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry“ (MALDI-TOF MS) zu einem erheblichen Zeitgewinn bei der kulturbasierten Sepsisdiagnostik geführt. Der MALDI-TOF MS-Einsatz direkt aus positiv gemeldeten Blutkulturen mittels Lyse-Zentrifugations-Verfahren ermöglichte eine Spezies-Identifizierung in 78,6% der Fälle für Gram-negative Stäbchen, in 41,9% für Gram-positive Kokken und 62,5% für Hefepilze. Auch mittels sehr kurz auf Festmedium bebrüteten Subkulturen aus positiv gemeldeten Blutkultur-Flaschen konnte ein erheblicher Zeitvorteil erreicht werden. Die mittleren Inkubationszeiten der Subkulturen, die für eine erfolgreiche Identifizierung notwendig sind, betragen nur 2,0 Stunden für Gram-negative Stäbchen und 3,1 Stunden (mit einem kurzen Extraktionsverfahren) für Gram-positive Kokken. Die gleiche Biomasse kann parallel in ein automatisches Empfindlichkeitstestung-System eingepflegt werden (nach 2,4 Stunden für Gram-negative Stäbchen und 3,8 Stunden für Gram-positive Kokken). Damit können auch die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung einen Tag früher mitgeteilt werden. Dieses Kurzinkubations-Verfahren scheint somit derzeit am besten für die diagnostische Routine geeignet zu sein, weil es die Ergebnisse sehr schnell und ohne zusätzlichen Arbeits- bzw. Kostenaufwand liefert. Als generelle Alternative zur Flüssigmedium-basierten automatisierten Blutkultur-Inkubation wurde weiterhin eine direkte Blutkultivierung auf ein Festmedium untersucht. Hierbei wurde eine Spezies-Identifizierung von direkt inokulierten Platten immer früher erreicht als die Wachstumsdetektion durch das automatische System, das seinerseits bei Positivmeldung lediglich Gram-Färbung und Anlage einer Sub-Kultur erlaubt. Die mittlere Zeitdifferenz zwischen Wachstumsdetektion im automatischen System und Spezies-Identifizierung aus kurz auf Festmedium bebrüteten Mikrokolonien betrug 4,6 Stunden.

Die Beschleunigung der kulturbasierten mikrobiologischen Sepsis-Diagnostik ist das Gebot der Stunde und erste Verfahren haben die Praxisreife erreicht.

Literatur

1. Idelevich EA, Grunewald CM, Wüllenweber J, Becker K. Rapid identification and susceptibility testing of *Candida* spp. from positive blood cultures by combination of direct MALDI-TOF mass spectrometry and direct inoculation of Vitek 2. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114834.
2. Idelevich EA, Schüle I, Grünastel B, Wüllenweber J, Peters G, Becker K. Rapid Identification of Microorganisms from Positive Blood Cultures by MALDI-TOF Mass Spectrometry Subsequent to Very Short-Term Incubation on Solid Medium. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1001-6.
3. Idelevich EA, Schüle I, Grünastel B, Wüllenweber J, Peters G, Becker K. Acceleration of antimicrobial susceptibility testing of positive blood cultures by inoculation of Vitek 2 cards with briefly incubated solid medium cultures. *J Clin Microbiol*. 2014;52:4058-62.
4. Idelevich EA, Grünastel B, Peters G, Becker K. Direct blood culturing on solid medium outperforms an automated continuously monitored broth-based blood culture system in terms of time to identification and susceptibility testing. *New Microbes New Infect*. 2016;10:19-24.
5. Idelevich EA, Silling G, Niederbracht Y, Penner H, Sauerland MC, Tafelski S, Nachtigall I, Berdel WE, Peters G, Becker K. Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia: a randomized controlled study. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204:585-92.

Bitte zitieren als: Becker K, Idelevich EA. Epidemiologie und mikrobiologische Diagnostik der Sepsis. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs07.

DOI: 10.3205/16bhs07, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs070

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs07.shtml>

Stellenwert von Biomarkern in der Sepsisdiagnostik und antimikrobielle Therapie

Benedikt H. Siegler, Markus A. Weigand

Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Anästhesiologie, Heidelberg

Die hohe Letalität der Sepsis resultiert nicht zuletzt aus Verzögerungen in der Diagnostik, welche u.a. durch unspezifische Frühzeichen im Rahmen der komplexen Pathophysiologie bedingt sind. Biomarker sollen dabei helfen, einen möglichst raschen, für die Prognose entscheidenden Therapiebeginn zu ermöglichen. Als ergänzende Parameter können sie jedoch zu keinem Zeitpunkt den klinischen Blick des behandelten Teams ersetzen. Nicht zuletzt muss der Nutzen, insbesondere die therapeutische Konsequenz einer Erhebung von Biomarkern stets hinterfragt werden.

Idealerweise sind Sepsis-Biomarker durch einen hohen diagnostischen und prognostischen Informationsgewinn sowie eine hohe statistische Wertigkeit gekennzeichnet und eignen sich als Verlaufsparemeter ebenso wie zur Steuerung therapeutischer Maßnahmen. Daneben spielen Anwenderfreundlichkeit, aber auch ökonomische Aspekte eine wichtige Rolle.

Den bislang bereits im klinischen Alltag etablierten Biomarkern Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP) oder Interleukin-6 (IL-6) stehen weitere, teilweise vielversprechende Substanzen in unterschiedlichen Stadien der Erprobung gegenüber. Als neue diagnostische Biomarker werden in den letzten Jahren u.a. das *cluster-of-differentiation-64* (CD64)-Antigen auf neutrophilen Granulozyten, die lösliche Form des Rezeptors *triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1) sowie *soluble cluster of differentiation 14 subtype* (sCD14-ST) diskutiert [1], [2], [3]. Tabelle 1 vergleicht diese Parameter hinsichtlich ihrer diagnostischen Wertigkeit mit den „klassischen“ Markern PCT, CRP und IL-6. Die Zusammenfassung diagnostischer Biomarker kann dazu beitragen, möglichst viele Sepsis-bedingte Störungen auf Ebene von Zell-, Organ- und Funktionssystemen abzubilden [4], [5], [6], [7]. Eine deutlich überragende Kombination wurde bislang jedoch noch nicht identifiziert. Neben zahlreichen Markern, die aus dem Blut der anderen Körperflüssigkeiten gewonnen werden, liefern die Analysen von Temperaturverläufen [8], [9], Herzfrequenzvariabilität [10], [11], [12] oder Clot-Lyse-Index [13], [14], [15] – alle *per definitionem* ebenfalls dem Begriff Biomarker zuzurechnen – weitere Hinweise auf Auftreten und Schweregrad einer Sepsis.

Wenngleich in den letzten Jahren zahlreiche Studien den Nutzen potentieller Biomarker in der Sepsisdiagnostik untersuchten, erschweren fehlende standardisierte Entwicklungs- und Evaluationsverfahren eine Interpretation der gewonnenen Ergebnisse. In den aktuellen Leitlinien der *Surviving Sepsis Campaign* wird unter Berücksichtigung bestehender Limitationen aktuell nur der Einsatz von PCT in Diagnose und Therapiesteuerung der Sepsis empfohlen [16]. Die intensivierete Zusammenarbeit von klinisch tätigen Ärzten und Forschern zur strukturierten Weiterentwicklung der genannten Ansätze gehört daher zu den wesentlichen zukünftigen Herausforderungen.

Marker	Sens.	Spez.	PPV	NPW	Quelle
CRP	0,75	0,67	-	-	Simon et al. [18] (Metaanalyse) n = 1386
PCT	0,77	0,79	-	-	Wacker et al. [19] (Metaanalyse) n = 3244
	0,88	0,81	-	-	Simon et al. [18] (Metaanalyse) n = 1386
IL-6	0,82	0,75	-	-	Sakr et al. [20] n = 327
CD64	0,79	0,91	-	-	Cid et al. [1] (Metaanalyse) n = 1921
sTREM-1	0,79	0,80	-	-	Wu et al. [2] (Metaanalyse) n = 1795
	0,82	0,86	-	-	Jiyong et al. [21] (Metaanalyse) n = 980
Presepsin	0,71	0,86	0,93	0,52	Liu et al. [3] n = 859
	0,88	0,81	0,89	0,80	Endo et al. [22] n = 207

(Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, PPV = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert; modifiziert nach [17])

Tabelle 1: statistische Wertigkeit diagnostischer Biomarker der Sepsis

Literatur

1. Cid J, Aguinaco R, Sanchez R, Garcia-Pardo G, Llorente A. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2010;60(5):313-9.
2. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(6):R229.
3. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013;17(5):R244.
4. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care.* 2007;11(2).
5. Gibot S, Bene MC, Noel R, Massin F, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):65-71.
6. Wong HR, Lindsell CJ, Pettila V, Meyer NJ, Thair SA, Karlsson S, et al. A Multibiomarker-Based Outcome Risk Stratification Model for Adult Septic Shock. *Crit Care Med.* 2013;2013:11.
7. Ratzinger F, Schuardt M, Eichbichler K, Tsirkinidou I, Bauer M, Haslacher H, et al. Utility of sepsis biomarkers and the infection probability score to discriminate sepsis and systemic inflammatory response syndrome in standard care patients. *PLoS One.* 2013;8(12):0082946.
8. Mohr NM, Hotchkiss RS, Micek ST, Durrani S, Fuller BM. Change in temperature profile may precede fever and be an early indicator of sepsis: a case report. *Shock.* 2011 Sep;36(3):318-20; discussion 320-1. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318224f5ee
9. Drewry AM, Fuller BM, Bailey TC, Hotchkiss RS. Body temperature patterns as a predictor of hospital-acquired sepsis in afebrile adult intensive care unit patients: a case-control study. *Crit Care.* 2013;17(5):R200.
10. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, Flanagan S, McDiarmid S, Batkin I, et al. Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One.* 2009;4(8):e6642.
11. Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med.* 2002;9(7):661-70.
12. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, et al. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1380-5.
13. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, Grolinger K, Brocker-Preuss M, Marggraf G, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care.* 2010;14(5):R178.
14. Boudjeltia KZ, Ollieuz S, Piagnerelli M, Biston P, Cauchie P, Vincent JL, et al. Plasma fibrinolysis is related to the degree of organ dysfunction but not to the concentration of von Willebrand Factor in critically ill patients. *Thromb J.* 2009;7(10):1477-9560.
15. Brenner T, Schmidt K, Delang M, Mehrabi A, Bruckner T, Lichtenstern C, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(10):1277-90.
16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
17. Siegler BH, Weiterer S, Lichtenstern C, Stumpp D, Brenner T, Hofer S, et al. [Use of biomarkers in sepsis: Update and perspectives]. *Anaesthesist.* 2014;63(8-9):678-90.
18. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):206-17.
19. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):426-35.
20. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med.* 2008;36(7):2014-22.
21. Jiyong J, Tiancha H, Wei C, Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):587-95.
22. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multi-center prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18(6):891-7.

Bitte zitieren als: Siegler BH, Weigand MA. Stellenwert von Biomarkern in der Sepsisdiagnostik und antimikrobielle Therapie. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs08. DOI: 10.3205/16bhs08, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs088

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs08.shtml>

Adäquate Antibiotikatherapie beim septischen Patienten – Eine Frage der Dosis und Applikation?

Alexander Brinkmann¹, A.C. Röhr², A. Köberer¹, Th. Fuchs¹, S. Helbig², J. Preisenberger², C. König³, O.R. Frey²

¹Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Klinikum Heidenheim, Heidenheim

²Apotheke Klinikum Heidenheim, Heidenheim

³Apotheke Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

Intensivpatienten mit schweren Infektionserkrankungen, z.B. schwere Sepsis und septischer Schock, sind eine interdisziplinäre und interprofessionelle Herausforderung für Chirurgen, Internisten, Intensivmediziner, Mikrobiologen und klinischen Pharmakologen/Pharmazeuten [1], [2], [3]. Was bedeutet eigentlich adäquate Antibiotikatherapie für uns Intensivmediziner? In der klinischen Versorgungsrealität wird darunter der korrekte Einsatz einer antiinfektiven Substanz vor dem Hintergrund klinisch-infektiologischer und mikrobiologischer Evidenz verstanden. Pharmakologische Aspekte, wie z.B. Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und die daraus resultierende Abtötungskinetik finden bei der Therapieentscheidung im Alltag weniger Berücksichtigung.

Besonders bei β -Laktam-Antibiotika, die eine zeitabhängige Abtötungskinetik aufweisen, kommt es im Rahmen der Sepsis zu erheblichen Veränderungen der Pharmakokinetik. Ein Anstieg des Verteilungsvolumens durch kapilläres Leck, hohe Flüssigkeitszufuhr und Veränderungen der Plasmaproteinbindung sowie eine gesteigerte Arzneistoffclearance sind in der frühen, hyperdynamen Phase der Sepsis regelhaft anzutreffen [1], [2]. Die Folge sind niedrige Wirkstoffkonzentrationen im primären Kompartiment und am eigentlichen Wirkort. Bei den hydrophilen β -Laktam-Antibiotika kommt es bei intermittierender Gabe häufig bereits innerhalb der ersten Stunden nach Gabe zu einem Abfall der Wirkstoffkonzentration unter die minimale Hemmstoffkonzentration (MHK) für verschiedenste Keime [1], [2], [3].

Individuelle Dosierung, prolongierte Applikation und therapeutisches Drug-Monitoring (tDM) eröffnen möglicherweise neue, interessante Perspektiven. Vorteile der prolongierten Antibiotikaapplikation wurden vor allem bei schwerkranken Intensivpatienten [1], [2], [3] beobachtet. Über eine Überlegenheit der kontinuierlichen beziehungsweise intermittierenden Gabe gehen derzeit die Meinungen noch auseinander [1], [2], [4], [5]. In einer aktuellen klinischen Untersuchung konnte kein Unterschied bezüglich der Mortalität objektiviert werden [5]. Eine weitere aktuelle Studie unterstrich jedoch eine verbesserte Heilungsrate unter prolongierter/kontinuierlicher Applikation [4]. Die kontinuierliche Applikation von Beta-Lactam-Antibiotika ohne TDM ist nicht ohne Einschränkung zu empfehlen, da die Gefahr besteht, dauerhaft die MHK des Erregers zu unterschreiten. Die prolongierte Applikation ist vor diesem Hintergrund deutlich sicherer.

Literatur

1. Frey OR, Helbig S, Röhr AC, Preisenberger J, Köberer A, Fuchs T, König C, Brinkmann A. Fragen und Antworten zur individuellen Dosierung von β -Lactam-Antibiotika bei kritisch Kranken. *Intensiv-News*. 2015;19:30-3.
2. Roberts JA, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(6):498-509.
3. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El HN, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1416-23.
4. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Jan 11. [Epub ahead of print]
5. Dulhunty JM, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305.
6. Roberts JA, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.

Bitte zitieren als: Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, Fuchs T, Helbig S, Preisenberger J, König C, Frey OR. Adäquate Antibiotikatherapie beim septischen Patienten – Eine Frage der Dosis und Applikation? In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs09.

DOI: 10.3205/16bhs09, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs094

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs09.shtml>

Parenterale Therapie der bakteriellen Meningitis – Update der 2010er PEG-Empfehlungen

H.-R. Brodt¹, T. Wichelhaus¹, R. Nau², P.M. Shah³

¹Klinikum der J.W. Goethe Universität, Frankfurt

²Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende, Geriatriisches Zentrum, Göttingen

³Infektiologie, Frankfurt

Die Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen, die 2010 in Chemotherapie Journal publiziert wurden, werden zurzeit aktualisiert. Bei der Präsentation wird hauptsächlich auf die vorgesehenen Änderungen eingegangen.

Leitsymptome: Fieber, Kopfschmerzen, meningitische Reizerscheinungen (Meningismus); zusätzlich können Verwirrheitszustände, Vigilanzstörungen oder Koma (nach Bohr bzw. Durand).

Häufigste Erreger: Meningokokken und Pneumokokken sind weiterhin die häufigsten Erreger, selten sind *Haemophilus influenzae*, Listerien und *Mycobacterium tuberculosis*.

Epidemiologie: Nach „*Infektionsepidemiologisches Jahrbuch*“ (http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Teaser-Archiv/2015/36_2015_Teaser.html) meldepflichtiger Krankheiten für 2014 wurden 275 Fälle von Meningokokken-Meningitiden in der BRD (Inzidenz 0,3 pro 100.000) gemeldet. Davon waren 71,3% Serogruppe B, 17,1% Serogruppe C, 7,5% Serogruppe Y und 4,2% Serogruppe W. Daten zu Meningitis durch Pneumokokken oder Listerien liegen nicht vor. Für Österreich wird für 2013 für Pneumokokken eine Inzidenz von 0,42/100.000 und für Meningokokken eine Inzidenz von 0,71/100.000 angegeben (<http://www.ages.at/>).

Diagnostik: Weiterhin werden die „klassischen Methoden“ (wie Liquormikroskopie und -kultur, Blutkultur, Antigennachweis im Liquor) empfohlen. Daneben werden häufiger auch Amplifikationsmethoden angewendet. Auch bei Patienten mit Bewusstseinstörung (jedoch ohne Zeichen fokal-neurologischer Defizite, z.B. Hemiparese) kann ohne vorherige zerebrale Bildgebung Liquor zur Sicherung der Ätiologie entnommen werden.

Therapie: Aufgrund des Erregerspektrums der ambulant erworbenen bakteriellen Meningitis soll eine kalkulierte Initialtherapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3a in Kombination mit Ampicillin (wegen Wirkung auf Listerien) eingeleitet werden. Bei nosokomialer bakterieller Meningitis und/oder bei infizierten Liquordrainagen besteht die Initialtherapie aus Vancomycin + Meropenem oder Vancomycin + Ceftazidim. Kann ein Erreger nachgewiesen werden, wird gezielt nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung weiterbehandelt.

Literatur

1. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2010. Chemotherapie J. 2010;19(6):179-216.
2. Bohr V, et al. Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. Part I of a three-part series: clinical data, prognosis, and the role of specialised hospital departments. J Infect. 1983;7(1):21-30.
3. Durand ML, et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults. N Engl J Med. 1993;328(1):21-8.
4. Glimaker M, et al. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. Clin Infect Dis. 2015;60(8):1162-9.
5. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD002244.
6. Brouwer MC, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD004405.
7. Nau R, et al. Bacterial meningitis: an update of new treatment options. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(11):1401-23.

Bitte zitieren als: Brodt HR, Wichelhaus T, Nau R, Shah PM. Parenterale Therapie der bakteriellen Meningitis – Update der 2010er PEG-Empfehlungen. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs10.

DOI: 10.3205/16bhs10, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs108

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs10.shtml>

Kalkulierte empirische Antibiotikatherapie bei febriler Neutropenie

Tobias Rachow^{1,2,3}, Marie von Lilienfeld-Toal^{1,2,3}

¹Klinik für Innere Medizin II, Abt. Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena

²Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena

³Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut Jena

Im Bereich der Hämatologie und Onkologie nimmt die Anzahl von Patienten mit einer Kolonisation mit multiresistenten Erregern stetig zu. Bei Bakteriämien besteht eine deutliche Assoziation zwischen einer bestehenden Antibiotikaresistenz und einer gesteigerten Mortalität. Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Antibiotikaresistenz ist eine vorangegangene antibakterielle Therapie. In den aktuell geltenden Leitlinien wird eine risikoadaptierte antibakterielle Prophylaxe und Therapie empfohlen [1], [2].

Die febrile Neutropenie *per se* stellt nach wie vor eine Notfallsituation dar und bedarf einer schnellen und effektiven antibakteriellen Therapie. Das zu erwartende Keimspektrum ist groß und die Ergebnisse kultureller diagnostischer Methoden zur Identifikation des auslösenden Erregers können in der Regel nicht abgewartet werden. Hierbei befindet sich der behandelnde Arzt letztlich in einem Spannungsfeld zwischen einer Übertherapie mit Begünstigung einer Resistenzentwicklung auf der einen und einer zu schmalen antibakteriellen Therapie mit dem Risiko der Entwicklung eines potentiell tödlich verlaufenden septischen Krankheitsbildes auf der anderen Seite. Gegenwärtig basiert die kalkulierte Initialtherapie der febrilen Neutropenie auf einer Behandlung mit beta-Laktam-Antibiotika, welche jedoch nur in etwa der Hälfte der Fälle zu einer stabilen Entfieberung führt [3]. Aktuelle Untersuchungen zeigen neue Wege auf, um die Effektivität einer empirischen beta-Laktam-Therapie in der febrilen Neutropenie zu verbessern [4] und so möglicherweise das Outcome zu verbessern und einer weiteren Resistenzentwicklung entgegenzuwirken.

Literatur

1. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):794-810.
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
3. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):447-59.
4. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2369-75.

Bitte zitieren als: Rachow T, von Lilienfeld-Toal M. Kalkulierte empirische Antibiotikatherapie bei febriler Neutropenie. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs11.

DOI: 10.3205/16bhs11, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs118

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs11.shtml>

Initialtherapie bei HNO- und ZMK-Infektionen

Bernhard Olzowy¹, Julia Karbach²

¹HNO-Zentrum Landsberg am Lech, Landsberg am Lech

²Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Chirurgie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

Infektionen des Halses, der Nasennebenhöhlen, der Ohren und der Mundhöhle sind häufige Gründe für eine Antibiotikatherapie. Einerseits ist in vielen Fällen eine Antibiotikatherapie vermeidbar, andererseits drohen bei unzureichender Therapie schwere Komplikationen. Daher kommt der korrekten Indikationsstellung und Substanzwahl besondere Bedeutung zu.

Die akute Laryngitis, Tonsillopharyngitis, Rhinosinusitis und Otitis media sind meist viraler Genese und sollten in der Regel nicht primär mit Antibiotika behandelt werden; selbst bei vermuteter bakterieller Genese ist eine Antibiotikatherapie bei leichteren Fällen entbehrlich. Bei chronischer Otitis media und chronischer Sinusitis ist eine systemische Antibiotikatherapie nur in Ausnahmefällen indiziert. Die Otitis externa wird mit topischen Antiseptika oder Antibiotika therapiert.

Der häufigsten bakteriellen Erreger der Tonsillopharyngitis sind A-Streptokokken. Die Behandlung schwererer Verläufe erfolgt oral mit Penicillin oder Makroliden. Dem Peritonsillarabszess als häufigste Komplikation liegen oft Mischinfektionen mit Anaerobierbeteiligung zu Grunde. Es kommen Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitor oder Clindamycin meist parenteral zum Einsatz. Sofern bakterieller Genese werden die akute Otitis media und die akute Rhinosinusitis am häufigsten durch Pneumokokken und *H. influenzae*, seltener durch *M. catarrhalis*, Staphylokokken oder A-Streptokokken verursacht. Bei weniger harter Antibiotikaindikation ist die orale Gabe von Amoxicillin sinnvoll, bei sehr schweren Verläufen oder Komplikationen (Mastoiditis, orbitale Beteiligung) kommen Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitor oder Drittgenerationscephalosporine (evtl. in Kombination mit Clindamycin) zum Einsatz.

Bei der Therapie des odontogenen Abszesses ohne Ausbreitungstendenz steht die chirurgische Sanierung im Vordergrund. Bestehen Risikofaktoren von Seiten der Patienten oder eine Ausbreitungstendenz ist eine systemische Antibiotikatherapie mit Aminopenicillin + Betalactamasehemmer bei bakterieller Mischflora zusätzlich indiziert. Bei dem Krankheitsbild der Osteomyelitis muss zwischen der bakteriell bedingten akuten und sekundär chronischen sowie den medikamenteninduzierten/strahlenbedingten Osteonekrosen unterschieden werden. Bei letzteren liegt häufig eine bakterielle Superinfektion vor. Es kann abhängig von der Ursache der Entzündung trotz Fokussanierung und parenteraler Antibiotikatherapie über ca. 10 Tage zu rezidivierenden Verläufen mit massiven Einschränkungen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten kommen. Bei der zervikofaziale Aktionymkose ist eine langfristige Antibiotikatherapie mit Penicillin ggf. in Kombination mit einer chirurgischen Sanierung indiziert.

Bitte zitieren als: Olzowy B, Karbach J. Initialtherapie bei HNO- und ZMK-Infektionen. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs12.

DOI: 10.3205/16bhs12, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs121

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs12.shtml>

Initialtherapie bei Knochen- und Gelenkinfektionen

Matthias Gerhard Vossen¹, Christian Eckmann², Rainer Gattringer³, Matthias Militz⁴, Andrej Trampuz⁵, Florian Thalhammer¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Peine, Peine, Deutschland

³Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Elisabethinen Linz, Linz, Österreich

⁴Unfallchirurgie/Septische Chirurgie, BG-Unfallklinik, Murnau, Deutschland

⁵Charité Centrum Orthopädie und Unfallchirurgie CC 9, Charité, Berlin, Deutschland

Entscheidend für den Verlauf und die Prognose von Knochen- und Gelenkinfektionen sind frühe Diagnose und eine adäquate Therapie. Diese besteht in einem ausgiebigen chirurgischen Débridement bzw. der Synovektomie bei Gelenken, der Stabilisierung einer Fraktur und der Versorgung der Haut-Weichgewebe-Defekte. Eine Antibiotika-Behandlung ist indiziert (siehe Tabelle 1). Klassischerweise empfiehlt sich eine initiale hochdosierte parenterale Therapie. Eine Sequenztherapie ist möglich, wenn mit der oralen Medikation adäquate Wirkspiegel sichergestellt werden können. Die Studienlage erlaubt jedoch bei chronischen Osteomyelitiden auch bereits initial eine hochdosierte orale Therapie mit Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol durchzuführen [1].

Die kalkulierte Therapie der Osteomyelitis wird, je nach zu erwartendem Erreger und lokaler Resistenzlage, mit einem Cephalosporin der Gruppe 1, 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin oder einem Aminopenicillin/BLI begonnen. Bei Enterobakterien mit Resistenzmechanismen wie z. B. ESBL oder AmpC muss sogar ein Cephalosporin der 4. Generation oder ein Carbapenem in Betracht gezogen werden. Gerade in den ersten zwei Wochen der Therapie kann auch die zusätzliche Verwendung von Fosfomycin gewinnbringend sein. Alternativ zu den Beta-laktamen können Moxifloxacin als Monotherapie oder ein Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 in Kombination mit Clindamycin eingesetzt werden. Auch Fusidinsäure stellt aufgrund seiner hohen Penetration in den Knochen einen guten Kombinationspartner in der Behandlung der *S. aureus* Osteomyelitis dar.

Bei der posttraumatischen oder postoperativen Osteomyelitis ist *S. aureus* ebenfalls in vielen Fällen der auslösende Erreger. Häufig liegen jedoch auch Mischinfektionen mit Streptokokken, Enterobacteriaceae und Anaerobiern vor. Zur antimikrobiellen Therapie nach chirurgischer Versorgung werden ein Aminopenicillin/BLI, ein Cephalosporin der Gruppe 2 und Clindamycin empfohlen. Bei hohem Risiko für multiresistente Staphylokokken kann Daptomycin, Linezolid, Teicoplanin, Dalbavancin oder ein hochdosiertes Cephalosporin der 5. Generation eingesetzt werden. Für letztere gibt es jedoch bislang wenig Erfahrungen, insbesondere stellt sich die Frage nach einer möglichen Resistenzentwicklung aufgrund der notwendigen langen Therapiedauer [2], [3]. Die Verwendung von Vancomycin kann aufgrund der geringen Knochenpenetration bei gleichzeitig aufgrund der Nephrotoxizität limitierten maximalen Serumspiegeln nicht empfohlen werden.

Doxycyclin und Tigecyclin weisen eine sehr unterschiedliche Penetration je nach Knochenlokalisation auf und sollten daher nur in speziellen Fällen eingesetzt werden. Die Möglichkeiten und möglicherweise bestehenden Vorteile einer ambulanten parenteralen antimikrobiellen Therapie sollten mit dem Patienten besprochen werden.

Diagnose	Bakterielle Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EVG	EG
Hämatogene Osteomyelitis	Staphylococcus aureus beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G	Flucloxacillin Cephalosporine Gruppe 1+2 Clindamycin Cephalosporine Gruppe 5 (MRSA) Teicoplanin (APAT, MRSA) Dalbavancin (APAT, MRSA) Fosfomycin (als Kombinationspartner)	1–4 Wochen i. v. -gefolgt von 2–6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone) Insgesamt mindestens 8 Wochen	lb lb IIb IV IIa IIb	A A B B A A B B
	Gram negative Enterobakterien [E. coli, Klebsiella, Salmonella (selten)]	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2+3+4 (je nach Resistenz) Levofloxacin Fosfomycin (als Kombinationspartner) Meropenem bei ESBL Bildnern		lb IV IIa IIb	A B B B
Postoperative Osteomyelitis	Staphylokokken Streptokokken Enterokokken	Clindamycin Fosfomycin (als Kombinationspartner) Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT)	1–4 Wochen i. v. -gefolgt von 2–6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone)	IIb III IIa IIa III IV	B B B B B B
	Mischinfektionen (häufig) Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Levofloxacin Fosfomycin (als Kombinationspartner)		lb IV B IIa IIb	A B B B B
Posttraumatische Osteomyelitis	Staphylokokken inkl. CNS Streptokokken inkl. Peptostreptokokken Enterokokken	Clindamycin Fosfomycin (als Kombinationspartner) Linezolid (MRSA) Teicoplanin (MRSA) Daptomycin (MRSA) Dalbavancin (APAT)	1–4 Wochen i. v. -gefolgt von 2–6 Wochen oral (je nach Erreger Oralcephalosporine Gruppe 1, Amoxicillin/BLI, Fusidinsäure, Fluorchinolone)	IIb III IIa IIa III IV	B B B B B B
	Mischinfektionen (häufig) Pseudomonas aeruginosa Bacteroides und andere Enterobacteriaceae Anaerobier	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Cefepime, Cefazidim oder Piperacillin/Tazobactam (bei V.a. Pseudomonas) Moxifloxacin		lb IV C IV lb	A C A A A
Sternnumosteomyelitis	Staphylococcus aureus Koagulase-negative -Staphylokokken	Isosaxolipenicillin Cephalosporin Gruppe 1 oder Gruppe 2 + Clindamycin oder Fosfomycin Bei MRSA: Linezolid oder Daptomycin		IV	B
Bakterielle Arthritis	Staphylococcus aureus beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A, B, C, G Enterokokken Anaerobier Selten Enterobacteriaceae Salmonellen Gonokokken	Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 2 Clindamycin Bei MRSA/MRSE: Teicoplanin Linezolid Daptomycin		III II III III III	C B B B B
				IV I IIa III IIa	A A B B B B

EVG: Evidenzgrad; EG: Empfehlungsgrad; BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Tabelle 1: Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen

Literatur

1. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. Clin Infect Dis. 2012;54:393-407. DOI: 10.1093/cid/cir842
2. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. J Clin Pharm Ther. 2013;38:89-96.
3. Sanchez EH, Mendes RE, Sader HS, Allison GM. In vivo emergence of ceftaroline resistance during therapy for MRSA vertebral osteomyelitis. J Antimicrob Chemother. 2016 Feb 9. pii: dkw001. [Epub ahead of print]

Bitte zitieren als: Vossen MG, Eckmann C, Gattringer R, Militz M, Trampuz A, Thalhammer F. Initialtherapie bei Knochen- und Gelenkinfektionen. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs13.

DOI: 10.3205/16bhs13, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs133

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs13.shtml>

Ökonomische Aspekte der Antibiotikatherapie – Vorteile leitliniengerechter kalkulierter Initialtherapie

Michael H. Wilke¹, Silvia C. Wilke², Klaus F. Bodmann³

¹inspiring-health, Geschäftsführung, München

²inspiring-health, Research analysis, München

³Klinikum Barnim GmbH, Werner-Forßmann-Krankenhaus, Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Eberswalde

Die frühe, korrekte Therapie mit wirksamen Antibiotika stellt den wichtigsten Erfolgsfaktor bei bakteriellen Infektionen dar. Patienten genesen schneller, sterben seltener und erleiden weniger Komplikationen. Dieses Erkenntnis gilt in der Infektiologie heute als „common sense“. Neu ist, dass klinisch günstige Strategien auch ökonomisch vorteilhaft sind. Dies trifft insbesondere auf Gesundheitssysteme zu, die mittels Fallpauschalen nach dem Prinzip der „Diagnoses-Related-Groups“ (DRG) vergütet werden. Je länger der Patient im Krankenhaus liegt, umso unwirtschaftlicher wird seine Behandlung.

Betrachtet man ökonomische Aspekte der Antibiotikatherapie so spielen also nicht nur die Kosten der eingesetzten Antibiotika an sich eine Rolle, sondern auch – und sogar in höherem Maße – die Frage nach der frühen, korrekten Therapie. Leitlinien sind das wissenschaftlich anerkannte Werkzeug, um eine korrekte Initialtherapie zu ermöglichen.

Im Rahmen der Überarbeitung des Kapitels Pharmakoökonomie der PEG Empfehlungen wurden eine Reihe von Arbeiten analysiert, die sich mit den ökonomischen Effekten der korrekten Initialtherapie befassen. Das Kapitel wird zukünftig auch ökonomische Aspekte der Antibiotikatherapie lauten.

Insgesamt wurden 9 Arbeiten zu nosokomialer Pneumonie und 7 Arbeiten zu Sepsis ausgewertet, 2 (Pneumonie) und 5 (Sepsis) haben neben klinischen auch ökonomische Ergebnisse ausgewertet [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16].

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass bei Pneumonie eine mittlere Rate von 37,8% inadäquater Therapie mit 5,7 Tagen verlängerter Verweildauer und bei Sepsis eine mittlere Rate von 30,2% mit 4,8 Tagen verlängerter Verweildauer vorliegen. Die damit verknüpften zusätzlichen Kosten sind erheblich.

In mehreren vorher-, nachher Analysen zur Einführung von Antibiotic StewardShip Programmen, wo die Einführung und Einhaltung lokaler Leitlinien zur korrekten Initialtherapie eine so genannte Kernstrategie darstellt, konnten ebenfalls erhebliche ökonomische Effekte gezeigt werden.

Zusammenfassend zeigt die Analyse empirischer Arbeiten, dass leitliniengerechte Initialtherapie schwerer Infektionen klinisch und ökonomisch sinnvoll ist.

Author(s)	Year	Journal	study type	patients (n)	Rate of inadequate initial therapy	weighted error data	LOS data (Hospital, ICU)	Pat correct	LOS correct	weighted pat_days correct	Pat wrong	LOS wrong	weighted pat_days wrong
Wilke, Michael; Grube, M.	2011	European journal of clinical microbiology and infectious diseases	retrospective	221	51,6	11.404	ICU	92	23,9	2.199	84	28,3	2.377,2
Rodvold, Keith A.	2009	J Manag Care Pharm	retrospective	76	22,4	1.702	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Joo, E.-J.; Kang, C.-I.; Ha, Y.	2011	Infection	retrospective	202	39,6	7.999	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Barlow, Gavin; Nathwa, M.	2007	Thorax (Thorax)	interrupted time series	241	25	6.025	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Alvarez-Lerma, F.	1996	Intensive Care Med	prospective	565	43,7	24.691	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Luna, C. M.; Vujacic, F.	1997	Chest	prospective	50	68	3.400	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Kollef, M. H.; Ward, S.	1998	Chest	prospective	60	73,3	4.398	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Rello, J.; Ulldemolins, L.	2011	The European respiratory journal	retrospective	689	32,3	22.255	ICU	466	26,3	12.256	223	32,8	7.314,4
Heyland, D. K.; Cook, D.	1999	Am J Respir Crit Care Med	prospective	142	21,8	3.096	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
TOTALS				2246		84.969		558		14.455	307		9.691,6
					weighted error rate (%)	37,8		weighted LOS (days)	25,9			31,57	
								weighted mean difference LOS (WMD)	-5,66				

Tabelle 1: Übersicht Pneumonie

Author(s)	Year	Journal	study type	patients (n)	Rate of inadequate initial therapy	weighted error data	LOS data (Hospital, ICU)	Pat correct	LOS correct	weighted pat_days correct	Pat wrong	LOS wrong	weighted pat_days wrong
Wawrzyniak, Iuri Christmann; Loss, Sergio Henrique; Moraes, Maria Cristina Martins; De La Vega, Fabiane Lopes; Victorino, Josue Almeida	2015	Indian J Crit Care Med (Indian journal of critical care medicine : peer-	retrospective cohort analysis	268	n.a.	./.	ICU	97	9	873	171	18	3078
Micek, Scott T.; Welch, Emily C.; Khan, Junaid; Pervez, Mubashir; Doherty, Joshua A.; Reichley, Richard M.; Kollef, Marin H.	2010	Antimicrobial agents and chemotherapy	retrospective cohort analysis	305	32,7	9973,5	KH	189	21	3969	52	34	1768
Ibrahim, E. H.; Sherman, G.; Ward, S.; Fraser, V. J.; Kollef, M. H.	2000	Chest	retrospective cohort analysis	492	29,9	14710,8	n.a.			./.			./.
Lodise, Thomas P.; McKinnon, Peggy S.; Swiderski, Linda; Rybak, Michael J.	2003	Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases	retrospective cohort analysis	167	28,7	4792,9	n.a.			./.			./.
Musick, William L.; Cernoch, Patricia L.; Davis, James R.; Peterson, Leif E.; Perez, Katherine K.; Olsen, Randall J.	2014	The Journal of infection	Interrupted time series	265	n.a.	./.	ICU	112	15,3	1713,6	153	23,3	3564,9
Musick, William L.; Cernoch, Patricia L.; Davis, James R.; Land, Geoffrey A.; Peterson, Leif E.;	2013	Archives of pathology & laboratory medicine	Interrupted time series	201	n.a.	./.	ICU	101	9,3	939,3	100	11,9	1190
Menéndez, R.; Torres, A.; Reyes, S.; Zalacain, R.; Capelastegui	2012		retrospective cohort analysis	1572	29,9	47002,8	ICU	1102	6	6612	470	7	3290
TOTALS				2536		76480		1601		14106,9	946		12890,9
Results					Weighted error rate (%)	30,2		Weighted LOS		8,8			13,6
								Weighted mean difference (WMD) in LOS (days)		-4,8			

Tabelle 2: Übersicht Sepsis

Literatur

- Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Manez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1332–39. DOI: 10.1183/09031936.00093010
- Rodvold KA. Collaborative strategies for improving clinical resource utilization: how pharmacists can make a difference. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(5 Suppl):S10-4.
- Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16(7):315–23.
- Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1998;113(2):412–20.
- Joo E, Kang C, Ha YE, Park SY, Kang S, Wi YM, et al. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a stratified analysis according to sites of infection. *Infection.* 2011;39(4):309–18. DOI: 10.1007/s15010-011-0124-6
- Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22(5):387–94.
- Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111(3):676–85.
- Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1249–56. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9807050
- Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1247–54. DOI: 10.5858/arpa.2012-0651-OA
- Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014;69(3):216–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.005
- Wawrzyniak IC, Loss SH, Moraes, Maria Cristina Martins, De La Vega, Fabiane Lopes, Victorino JA. Could a protocol based on early goal-directed therapy improve outcomes in patients with severe sepsis and septic shock in the Intensive Care Unit setting? *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(3):159–65. DOI: 10.4103/0972-5229.152759
- Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, et al. Initial management of pneumonia and sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J.* 2012;39(1):156–62. DOI: 10.1183/09031936.00188710
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118(1):146–55.
- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1418–23. DOI: 10.1086/375057
- Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):1742–8. DOI: 10.1128/AAC.01365-09
- Amin A. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;49(Suppl 1):S36-43. DOI: 10.1086/599814

Bitte zitieren als: Wilke MH, Wilke SC, Bodmann KF. Ökonomische Aspekte der Antibiotikatherapie – Vorteile leitliniengerechter kalkulierter Initialtherapie. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs14.

DOI: 10.3205/16bhs14, URN: urn:nbn:de:O183-16bhs144

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs14.shtml>

Freier Beitrag / Poster

15

Das elektronische Reporting-System des Projektes AVS-Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance: ein flexibles Tool für Antibiotic Stewardship

Birgitta Schweickert¹, Marcel Feig¹, Michael Behnke², Luis Alberto Peña Diaz², Hermann Claus¹, Petra Gastmeier², Doreen Richter¹, Hans-Peter Blank¹, Tim Eckmanns¹

¹Robert Koch Institut, Abt. 3, FG Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und-verbrauch, Berlin

²Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsmedizin-Charité, Berlin

Hintergrund: Die Verfügbarkeit von Antibiotikaverbrauchsdaten ist eine wichtige Voraussetzung für die Planung und Evaluation von Antibiotic Stewardship (ABS)-Maßnahmen im Krankenhaus. Das Robert Koch-Institut hat in Zusammenarbeit mit dem Institut für Hygiene der Charité, Berlin ein neues Surveillancesystem für den Antibiotikaverbrauch aufgebaut. Eines der Ziele des Projektes ist die Unterstützung von lokalen ABS-Aktivitäten durch die zeitnahe Bereitstellung von individuellen Feedback-Reports.

Methode: Das neu etablierte Projekt AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance) basiert auf einer webbasierten, elektronischen Erfassung der erforderlichen Daten in einem standardisierten Format mit automatisierter Weiterverarbeitung im Hinblick auf Validierungsprozesse, die Berechnung der Verbrauchswerte und die Erstellung von Feedback-Reports. Die Feedback-Reports können vom Nutzer über eine interaktive Datenbank (passwortgeschützter Zugang) von der Webseite abgerufen werden. Über die Auswahl verschiedener Parameter wie z.B. Zeitraum, Station/medizinischer Fachbereich, Stationstyp, Applikationsform, Wirkstoffgruppe, Berechnungsgrundlage (DDD/RDD) können die Reports vom Nutzer selbst entsprechend den aktuellen Erfordernissen zugeschnitten werden.

Resultate: Es wurde ein umfangreiches Reporting-System aufgebaut, das 3 Report-Typen beinhaltet, die verschiedene Bewertungsansätze unterstützen. Der Standardreport enthält die aktuellen Verbrauchswerte des Krankenhauses im Vergleich zu Vorwerten um eine Trendanalyse zu ermöglichen. Die Rangliste enthält eine Auflistung von Einzelsubstanzen oder Wirkstoffgruppen entsprechend ihrem Verbrauchsvolumen in absteigender Reihenfolge. Der Vergleichsreport präsentiert die Verbrauchswerte des individuellen Krankenhauses im Vergleich zu den aggregierten Daten (Mittelwert, Median, 25 und 75%-Percentile, Spannweite) von Vergleichskrankenhäusern (Tabelle 1). Hier werden von dem System die vom Nutzer für das Einzelkrankenhaus definierten Parameter (z.B. med. Fachbereich) automatisch als Template für die Berechnung der Vergleichsdaten verwendet. Zur weiteren Adjustierung hinsichtlich struktureller Unterschiede hat der Nutzer die Möglichkeit, die Vergleichskrankenhäuser hinsichtlich Krankenhausgröße und Versorgungstyp zu charakterisieren. Alle 3 Reports stehen max. 24 Stunden nach dem Hochladen der Daten jederzeit zur Verfügung.

Schlussfolgerung: Das AVS-Reporting-System ist ein flexibles Instrument zur Unterstützung von ABS im Krankenhaus.

Literatur

1. Robert Koch-Institut. Projekt AVS (Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance). <http://avs.rki.de>

Vergleichs-Report		ATC-Version: 2016				
Krankenhaus: XXX						
Jahr/Quartal:	2014		Organisationseinheit:	Innere Medizin		
Organisationsebene:	Fachbereich		Verbrauchs-dichte:	DDD/100PT		
Stationstyp:	Normalstation		Verabreichungsform:	Gesamt		
Wirkstoffgruppe:	Andere Betalaktam-Antibiotika (J01D)					
Vergleichsdaten		Anzahl Referenzkrankenhäuser: 51 (Anzahl Stationen: 698)				
Jahr:	2014, 2015 (alle Quartale)*		Organisationseinheit:	Innere Medizin		
Organisationsebene:	Fachbereich		Verbrauchs-dichte:	DDD/100 PT		
Stationstyp:	Normalstation		Land:	DE		
Krankenhausgröße:	< 400 Betten					
	Krankenhaus	Vergleichsdaten				
	Antibiotikaverbrauchs-dichte	DDD/100 Patiententage				
Antibiotikum/Antibiotika-Klasse	DDD/100 Patiententage	Mittelwert	25% Quantil	Median	75% Quantil	Range
J01D-Andere Beta-Lactam-Antibiotika	20.46	18.17	13.98	16.71	21.87	5,96-34,65
J01DB-Cephalosporine der 1. Generation	0.09	1.35	0.06	0.57	2.10	0,00-6,54
J01DB01-Cefalexin	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0,00-6,02
J01DB04-Cefazolin	0.09	1.08	0.00	0.44	1.50	0,00-6,21
J01DC-Cephalosporine der 2. Generation	15.69	10.29	5.87	9.26	13.61	0,53-27,81
J01DC02-Cefuroxim	15.68	10.24	5.87	9.26	13.43	0,53-27,81
J01DD-Cephalosporine der 3. Generation	1.54	4.92	2.11	4.18	6.25	0,52-21,72
J01DD01-Cefotaxim	0.05	0.17	0.00	0.00	0.11	0,00-1,74
J01DD02-Ceftazidim	0.19	0.20	0.03	0.06	0.17	0,00-1,83
J01DD04-Ceftriaxon	1.29	4.09	1.30	3.61	5.41	0,15-19,74
J01DH-Carbapeneme	3.15	1.61	0.84	1.41	2.06	0,18-4,93
J01DH02-Meropenem	2.55	1.19	0.45	1.04	1.60	0,00-4,54
J01DH51-Imipenem und Enzym-Inhibitoren	0.61	0.40	0.00	0.07	0.68	0,00-2,38

Tabelle 1: Beispiel Krankenhausvergleichsreport [1]

Bitte zitieren als: Schweickert B, Feig M, Behnke M, Peña Diaz LA, Claus H, Gastmeier P, Richter D, Blank HP, Eckmanns T. Das elektronische Reporting-System des Projektes AVS-Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance: ein flexibles Tool für Antibiotic Stewardship. In: Bad Honnef-Symposium 2016. Bonn, 21.-22.03.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16bhs15. DOI: 10.3205/16bhs15, URN: urn:nbn:de:0183-16bhs154
 Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2016/16bhs15.shtml>

Autorenindex:

(Die Zahlen beziehen sich auf die Abstractnummern.)

Becker, Karsten	07
Behnke, Michael	15
Blank, Hans-Peter	15
Bodmann, Klaus F.	14
Brinkmann, Alexander	09
Brodt, H.-R.	10
Claus, Hermann	15
Dalhoff, Klaus	05
Eckmann, Christian	13
Eckmanns, Tim	15
Feig, Marcel	15
Frey, O.R.	09
Fuchs, Th.	09
Fünfstück, Reinhard	06
Gastmeier, Petra	02, 15
Gattringer, Rainer	13
Helbig, S.	09
Hoyme, Udo	06
Idelevich, Evgeny A.	07
Karbach, Julia	12
Köberer, A.	09
König, C.	09
Kresken, Michael	03
Militz, Matthias	13
Naber, Kurt	06
Nau, R.	10
Olzowy, Bernhard	12
Peña Diaz, Luis Alberto	15
Pilatz, Adrian	06
Preisenberger, J.	09
Rachow, Tobias	11
Richter, Doreen	15
Röhr, A.C.	09
Schubert, Sören	06
Schweickert, Birgitta	15
Shah, P.M.	10
Siegler, Benedikt H.	08
Solbach, Werner	01
Thalhammer, Florian	13
Trampuz, Andrej	13
Tröger, Uwe	04
von Lilienfeld-Toal, Marie	11
Vossen, Matthias Gerhard	13
Wagenlehner, Florian	06
Weigand, Markus A.	08
Wichelhaus, T.	10
Wilke, Michael H.	14
Wilke, Silvia C.	14