

Bakteriämie und Sepsis

Autoren:

Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann
Ltd. Arzt Infektiologie
Kliniken Nordoberpfalz AG

Der Autor dieses Vortrages bekam Kongressgebühren und Reisekosten erstattet von den Firmen Astellas, Basilea, Cubist, MSD und Novartis. Er erhielt Vortragshonorare von den Firmen Abbott, Accelerate, Basilea, Bayer, Correvio, InfectoPharm, MSD, Novartis, Pfizer und Thermo-Fisher Scientific.

Bitte beachten Sie, dass im Rahmen dieses wissenschaftlichen Vortrages auch Substanzen oder Indikationen von Substanzen erwähnt werden können, die noch nicht zugelassen sind und sich aktuell noch in der klinischen Entwicklung befinden, oder Daten gezeigt werden können, die noch nicht Eingang in die von der Zulassungsbehörde geprüfte Fachinformation gefunden haben.

Bitte informieren Sie sich deshalb vor der Anwendung von Medikamenten, die in diesem Vortrag erwähnt werden, stets über die jeweilige aktuelle Fachinformation.

Dr. med. Béatrice Grabein
Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum Universität München

Vortrags-/Beratertätigkeit:
Biotest, Correvio, Infectopharm, MSD, Pfizer, Shionogi, Verity

Dr. rer. nat. Kora Huber
Mikrobiologin
Consultant Infektiologie, Medizinjournalistin

Berater/Vortragshonorare /Medical Writing:
Correvio, Infectopharm, Pfizer, MSD, Shionogi, Astra Zeneca, Basilea

Hintergrund

Die Therapie der Bakteriämie und Sepsis ist für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung und stellt ein häufiges Problem im Klinikalltag dar (Hagel et al.; Bodmann et al. 2018). Dies gilt in besonderem Maße für Infektionen durch multiresistente bakterielle Erreger. Laut WHO sterben derzeit rund 700.000 Menschen jährlich an Infektionen durch multiresistente bakterielle Erreger. Die Konsequenzen für die Gesundheitssysteme sowie Kosten für die Gesellschaft sind signifikant (Goldenberg et al. 2020).

Normalerweise werden Bakterien aus dem Blut durch die körpereigenen Abwehrmechanismen sofort eliminiert. Geschieht dies nicht, kommt es zu einer Bakteriämie, aus der eine Sepsis hervorgehen kann.

Eine Bakteriämie entsteht durch die Einschwemmung von Bakterien in den Blutkreislauf und kann durch den kulturellen Nachweis von Bakterien im Blut diagnostiziert werden. Im Gegensatz zur Sepsis hat der Patient jedoch keine klinischen Sepsis-Zeichen. Es handelt sich bei der Bakteriämie um einen mikrobiologischen Befund, dem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss, wobei der Ausgangsort der Infektion entscheidend ist (Hagel et al. 2013).

Inzwischen wird statt Bakteriämie vermehrt die Übersetzung des englischen Begriffes „blood stream infection“, Blutstromin-

fektion (BSI) verwendet; mitunter schließt der Begriff Blutstrominfektion auch die Sepsis mit ein (Hagel et al. 2013). BSI werden nach den Ergebnissen einer finnischen Surveillance-Studie zu etwa gleichen Teilen von grampositiven und gramnegativen Bakterien verursacht (48,5% der BSI durch grampositive und 43,8% durch gramnegative Bakterien) (Skogberg et al. 2012). Blutstrominfektionen wie Bakteriämie und Sepsis sind weltweit eine Hauptursache für erhöhte Letalität und Kosten im Gesundheitswesen (Skogberg et al. 2012).

Die Sepsis und der septische Schock werden definiert als klinische Diagnosen, hinter denen sich unterschiedliche Infektionen und Erreger verbergen können. Beide Diagnosen müssen weiter spezifiziert werden und bedürfen nicht zwingend eines positiven mikrobiologischen Befunds (Hagel et al. 2013). Besondere Bedeutung kommen der Sepsis und dem septischen Schock in der Intensivmedizin zu, da sie mit hohen Kosten, steigenden Inzidenzen und nach wie vor hoher Letalität assoziiert sind (Bodmann et al. 2018). Kliniker verschiedener Fachrichtungen, Epidemiologen und Mikrobiologen verwenden zum Teil unterschiedliche Definitionen und Terminologien, die im Weiteren erläutert werden (Hagel et al. 2013; Bodmann 2020, PEG S2k Leitlinie).

Bakteriämie

Die Häufigkeit bakteriämischer Infektionen wird mit 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben (Hagel et al. 2013; Friedmann et al. 2002). Mögliche Ursachen einer kurzzeitigen Bakteriämie sind zum Beispiel kleine Eingriffe in bakteriell besiedelten Regionen, wie Zahnbehandlung oder eine Prostatabiopsie. Wenn ein chronischer Infektionsherd besteht, kann eine Bakteriämie über längere Zeit bestehen. Ein typisches Beispiel ist die bakterielle Endokarditis. Umgekehrt besteht die Gefahr, dass eine Bakteriämie bei vorgeschädigten oder künstlichen Herzklappen zu einer Endokarditis führt (Prosthetic Valve Infection). Die Bakteriämie-Inzidenz ist bei Neugeborenen und im höheren Lebensalter am höchsten, unter anderem durch die höheren Risiken im Rahmen der medizinischen Behandlung von Grunderkrankungen. Männer haben zudem eine höhere Inzidenz als Frauen (Hagel et al. 2013; Friedmann et al. 2002)

Ursachen und Risikofaktoren

Das Auftreten von Bakteriämien ist oft mit medizinischen oder therapeutischen Maßnahmen assoziiert. Epidemiologische Studien belegen eine europaweite Zunahme der Bakteriämie-Rate. Dies gilt sowohl für Bakteriämien durch grampositive als auch durch gramnegative Bakterien. Im Rahmen einer dänischen

Studie wurde gezeigt, dass die alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenz zwischen 1992 und 2006 um 46% zugenommen hat (114 vs. 166 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr) (Hagel et al. 2013; Sogaard et al. 2011). Die Ergebnisse werden durch eine multizentrische Surveillance-Studie aus Finnland bestätigt (Hagel et al. 2013; Skogberg et al. 2012). Auch das European-Antimicrobial-Resistance-Surveillance-Programm (EARSS bzw. EARS-Net) dokumentiert einen Bakteriämie-Anstieg (mit den häufigsten Erregern) zwischen den Jahren 2002 und 2008, der einem jährlichen Anstieg von rund 7% entspricht (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>). Es wird vermutet, dass das vermehrte Auftreten von Bakteriämien in der wachsenden Zahl invasiver diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen begründet ist, einhergehend mit einer Zunahme an multimorbiden Patienten steigenden Lebensalters (Skogberg et al. 2012; Hagel et al. 2013). Es erhöhte sich hierdurch die Prävalenz einiger bekannter Bakteriämie-Risikofaktoren wie Chemotherapie, immunsuppressive Therapie, Einsatz intravaskulärer Katheter und invasiver medizinischer Eingriffe (Sogaard et al. 2011).

Nosokomiale und nicht nosokomiale/ambulant erworbene Bakteriämie

Die nosokomiale Bakteriämie bei Patienten mit vorangegangenen Krankenhausaufenthalten, invasiven medizinisch-diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen oder auch bei Pflegeheimbewohnern unterscheidet sich deutlich von der „echten“ ambulant erworbenen Bakteriämie. Dies gilt für die klinische

Prognose, die Letalitätsrate und das Erregerspektrum. In Europa und Nordamerika dominieren bei den nicht-nosokomialen Fällen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und Pneumokokken (Hagel et al. 2013).

Bei nosokomialen Bakteriämien stammen viele Erreger aus dem Darm des Patienten, wie eine Forschergruppe aus den USA kürzlich zeigen konnte (Bishara et al. 2018). Insbesondere bei Bakteriämie-Risikopatienten muss somit neben multiresistenten (MDR) grampositiven Erregern wie Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA und MRSE) – als häufige Erreger von Katheter-assoziierten Bakteriämien – und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), auch vermehrt mit MDR gramnegativen Erregern gerechnet werden. Es handelt sich hierbei vornehmlich um ESBL-bildende *Enterobacterales* und MDR *Pseudomonas aeruginosa*. In Regionen mit höherer Prävalenz oder bei Patienten mit besonderen Risikokonstellationen wurden mittlerweile auch vermehrt Bakteriämien durch Carba-penem-resistente *Enterobacterales* (CRE) nachgewiesen (Van Duin et al. 2018; Nicolau 2019; Da Cunha 2019; Tumbarello et al. 2019).

Für diese Infektionen stehen nur noch sehr wenige Therapieoptionen zur Verfügung (siehe hierzu Kapitel „Therapieoptionen“). Risikofaktoren für MDR grampositive und/oder gramnegative

Erreger sind bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen (s. hierzu Kapitel „Therapieoptionen“) (Bodmann 2020, PEG S2k Leitlinie).

Nosokomiale Bakteriämien sind insgesamt mit einer höheren Letalität assoziiert als ambulant erworbene und es bestehen erhebliche Unterschiede in der Letalitätsrate, in Abhängigkeit von den jeweils ursächlichen Erregern. Auch Grunderkrankungen und das Patientenalter sind für die klinische Prognose einer Bakteriämie von großer Bedeutung (Hagel et al. 2013).

Mikrobiologische Diagnostik: Blutkulturen zum Nachweis einer Bakteriämie oder Sepsis

Die Blutkultur ist diagnostisch nach wie vor das wichtigste mikrobiologische Untersuchungsverfahren für den Nachweis einer Bakteriämie oder einer Sepsis (Hagel et al. 2013; Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie; Brunkhorst et al. 2020). Kritikpunkte, die gegenüber der Blutkulturdiagnostik am häufigsten geäußert werden, sind eine nur „geringe“ Rate an positiven bzw. eine „hohe“ Rate an negativen Befunden. Weiterhin werden eine mitunter hohe Rate an Kontaminationen, die durch Verbesserungen in der Entnahmetechnik, z. B. gründliche Hautdesinfektion, vermeidbar wären und eine oft „fehlende therapeutische Konsequenz“ kritisiert. Letzteres ist durch die Zeitspanne von 2–3, mitunter sogar 4 Tagen bedingt, die vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Erhalt des mikrobiologischen Ergebnisses vergeht (bei Anaerobiern und Pilzen kann der Zeitraum noch länger sein) (Hagel et al. 2013). Mittels neuer moderner Diagnostikverfahren, wie z. B. MALDI-TOF in Kombination mit schneller Empfindlichkeitsprüfung (RAST), wie von EUCAST vorgeschlagen oder Systemen, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung in Kombination mit speziellen mikroskopischen Techniken nutzen, kann diese Zeitspanne signifikant verkürzt werden (Wilke, Bodmann 2020). Wenn bereits eine klinische Besserung eingetreten ist, wird das Antibiotikaregime nach Erhalt des Testergebnisses häufig nicht mehr geändert. Die Verkürzung der Zeitspanne ist daher von Bedeutung, da hierdurch früher eine durch die Diagnostik optimierte Therapie möglich ist. Je nach Art der Infektion ist die mittels Blutkultur nachweisbare Bakteriämie sehr variabel – von >90 % bei der Endokarditis bis zu <10 % bei der ambulant erworbenen Pneumonie. Unterschiede in der Indikationsstellung, die Vorbehandlung mit Antibiotika und die Anzahl der abgenommenen Blutkulturen werden als Gründe für die Schwankungen bei der Zahl positiver Blutkulturnachweise genannt (Hagel et al. 2013). Ein kultureller Erregernachweis hat jedoch auch vor dem Hintergrund steigender Raten an multiresistenten Erregern höchste Priorität und die Entnahme von (2-)3 Blutkultursets kann die Nachweisrate deutlich erhöhen. Bei Erregernachweis wird eine gezielte Therapie möglich; weiterhin können epidemiologische Ergebnisse zu Erregerverteilung und Resistenzsituation dokumentiert werden. Bei leitliniengerechter Abnahmetechnik beträgt die Kontaminationsrate <3 % (Hagel et al. 2013). Von besonderer Relevanz ist das erforderliche Blutvolumen: mindestens 2 oder besser 3 Blutkultursets müssen durch getrennte Venenpunktionen entnommen werden (ein Set umfasst eine

aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche; Entnahmemenge: 8–10 ml pro Flasche). Die Entnahme eines einzigen Sets ist nicht ausreichend, da die Erregernachweisrate mit der Menge des entnommenen Blutvolumens zunimmt und mit einem einmaligen Nachweis oft keine sichere Unterscheidung zwischen einer Kontamination und einer Infektion möglich ist. Dies gilt insbesondere für koagulasenegative Staphylokokken (Hautmikrobiota). Ausschlaggebend für optimale Ergebnisse sind der Abnahmezeitpunkt, die Abnahmetechnik und das Probenvolumen. Eine Zusammenstellung wichtiger Punkte, die bei der Blutkulturdiagnostik zu beachten sind, zeigen die Abbildungen 1a und 1b (<https://www.dghm.org/miq-online>). Die im Rahmen der „MiQ-Richtlinien“ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM) erarbeiteten aktuellen Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik sind in Abbildung 1b zusammengefasst (Hagel et al. 2013; <https://www.dghm.org/miq-online>). Die Umsetzung der in den Abbildungen 1a und 1b genannten Vorgaben im klinischen Alltag ist von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik und den Erhalt eines aussagekräftigen mikrobiologischen Befundes.

Nichtkulturelle diagnostische Verfahren zum Erregernachweis aus Blut ermöglichen mittlerweile die Detektion geringer Mengen an Bakterien- oder Pilz-DNA direkt im Patientenblut (Opota et al. 2015). Wichtige Fragen wie z. B. die klinische Relevanz eines DNA-Nachweises im Blut und die Integration der Methodik in den Laboralltag, müssen noch geklärt werden. Ebenso ist zu belegen, dass durch diese kostenintensiven Verfahren ein besserer Outcome erzielt werden kann (Hagel et al. 2013; Pletz et al. 2011). Klinische Studien zu diesen Fragestellungen unter besonderer Berücksichtigung von Sepsis-Patienten sind in der Durchführung.

Notwendige Vorgehensweise bei der Abnahme von Blutkulturen

- **Abnahmezeitpunkt:** unabhängig von einer bestimmten Fieberhöhe unbedingt vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie, ansonsten gegebenenfalls nach einer Therapiepause oder unmittelbar vor der nächsten Antibiotikagabe;
- **Abnahmetechnik:** strikt aseptische Punktionstechnik aus peripherer Vene (bei Verdacht auf Katheterinfektion parallel aus Katheter und aus peripherer Vene);
- **Erforderliches Blutvolumen:** mindestens 2 oder besser 3 Blutkultursets durch getrennte Venenpunktionen entnehmen (ein Set umfasst eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche; Entnahmemenge: 8–10 ml pro Flasche); die Entnahme eines einzigen Sets reicht nicht aus, da die Erregernachweisrate mit der Menge des entnommenen Blutvolumens zunimmt und ein einmaliger Nachweis von potenziellen Hautmikrobiota, z. B. von koagulasenegativen Staphylokokken, keine sichere Unterscheidung zwischen Kontamination und Infektion ermöglicht;
- **Kontaminationsfreie Inokulation der Blutkulturflasche:** Desinfektion des Durchstichseptums, zuerst Beimpfung der anaeroben Flasche, Blutkulturflaschen nicht belüften;
- **Rascher Transport** ins mikrobiologische Labor (auch am Wochenende!).

Abbildung 1a: Maßnahmen, die bei der Blutkulturdiagnostik zum Nachweis einer Bakteriämie zu beachten sind, um optimale Ergebnisse zu erhalten (Hagel et al. 2013; <https://www.dghm.org/miq-online>).

Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik „MiQ-Richtlinien“

- Frische Punktion einer peripheren Vene, Entnahme aus liegenden Kathetern nur zusätzlich
- Hygienische Händedesinfektion
- Wisch- oder Sprühdeseinfektion der Haut auf einem mindestens 5 x 5 cm großen Areal mit alkoholischem Desinfektionsmittel, Einwirkzeit 1 min.
- Zweite Hautdesinfektion von innen nach außen mit sterilem Tupfer
- Verwendung von Einmalhandschuhen
- Keine erneute Palpation der Punktionsstelle
- Venenpunktion und Entnahme von 8–10 ml (5–10 ml) Blut pro Blutkulturflasche, das heißt 16–20 ml pro Blutkulturset
- Entnahme von drei Blutkultursets
- Alkoholische Wischdesinfektion des Durchstichstopfens der Blutkulturflaschen
- Trocknung des Desinfektionsmittels abwarten
- Blutkulturflaschen mit jeweils frischer Kanüle beimpfen oder geschlossenes Entnahmesystem verwenden
- Keine Belüftung der aeroben Flasche vornehmen
- Blutkulturflaschen sofort ins Labor transportieren

Abbildung 1b: Aktuelle Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik „MiQ-Richtlinien“ (Qualitäts-Standards nach DGHM) (Hagel et al. 2013; <https://www.dghm.org/miq-online>).

Sepsis, septischer Schock

Alle Formen der Abwehrschwäche wie Tumorleiden, Diabetes mellitus, Nieren-, Lebererkrankungen und Hämoblastosen und im Bereich der operativen Intensivmedizin Polytraumen, Verbrennungen und große risikoreiche Eingriffe (z. B. Organtransplantationen) stellen besondere Risikofaktoren dar und gehören zu den disponierenden Erkrankungen einer Sepsis. Die wirksame antimikrobielle Therapie stellt neben der frühen Fokussanierung die wichtigste kausale Behandlungsoption dar. Sie wird ergänzt durch die allgemeine Intensivtherapie mit ihren vor allem supportiven Maßnahmen (Seymour et al. 2015).

Die antimikrobielle Therapie der Sepsis, auch unter dem Aspekt zunehmend multiresistenter Erreger (siehe hierzu MDR Bakterien nach WHO-Definition, Kapitel Therapieempfehlungen) stellt für den klinisch tätigen Arzt eine der größten Herausforderungen

dar (Angus et al. 2013; Marik et al. 2014; WHO 2017; Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie). Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin kommt der Sepsis und dem septischen Schock trotz leicht fallender Letalitätsraten von 30–50 % aufgrund steigender Inzidenz bei hohen Kosten eine besondere Bedeutung zu (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie). In den vergangenen Jahren haben neue pathophysiologische Erkenntnisse gezeigt, dass die verschiedenen Stadien und Verläufe der Sepsis durch ein kompliziertes Netzwerk pro- und antiinflammatorischer Zytokine bedingt sind (Hotchkiss et al. 2013; Uhle et al. 2015). Das Sepsis-Geschehen ist ein dynamischer Prozess. Die Sepsis kann in einen septischen Schock übergehen, mit Organdysfunktion bzw. Organversagen, aber auch zur Entwicklung von septischen Organbesiedlungen führen (Abbildung 2) (Schuster 2000; Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

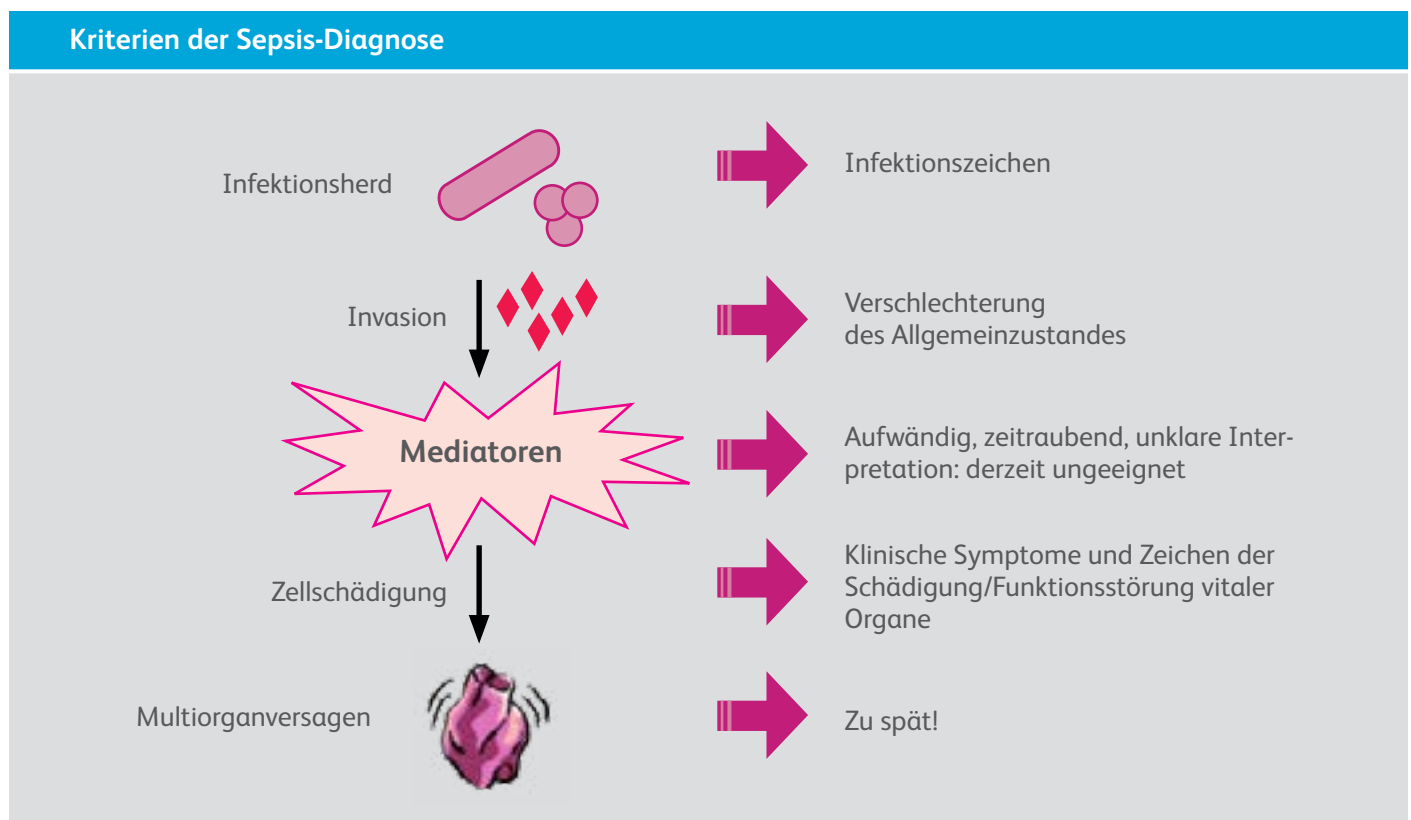


Abbildung 2: Kurzüberblick zur Pathophysiologie der Sepsis und Kriterien der Sepsis-Diagnose, basierend auf der Definition von Schuster, s. Abbildung 3.

Sepsis-Definitionen und Epidemiologie

Nach wie vor existieren teils unterschiedliche Sepsis-Definitionen von Epidemiologen, Mikrobiologen und Klinikern

verschiedener Fachrichtungen (Abbildung 3) (Schuster 2000; Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

Definition der Sepsis nach Schuster

»Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.«

Definition der Sepsis nach S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge

„Eine Sepsis ist eine akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Für die Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion ist eine Veränderung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score um ≥ 2 Punkte zu verwenden.“

Abbildung 3: Definition der Sepsis nach Schuster und nach Sepsis-Leitlinie, s. hierzu auch Abbildung 2 (Schuster 2000; Brunkhorst et al. 2020).

Prävalenz der Sepsis in Deutschland

In Deutschland stellt die Sepsis die dritthäufigste Todesursache dar (Fleischmann et al. 2016). Die Sepsishäufigkeit hat in den Jahren zwischen 2007 und 2013 um 5,7% pro Jahr zugenommen. Untersuchungen zu Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten ergaben im Jahr 2013 insgesamt 279.530 Sepsis-Fälle, von denen 67.849 Patienten verstarben. Dies entspricht 335 Sepsis-Fällen pro 100.000 Einwohnern und einer Letalitätsrate von 24,3% pro Jahr in Deutschland insgesamt. Deutlich höher liegt die Sterblichkeit mit 60,3%, wenn nur Patienten mit schwerem Verlauf oder septischem Schock berücksichtigt werden (Fleischmann et al. 2016). Die Ergebnisse werden durch eine prospektive, multi-zentrische Punkt-Prävalenz-Studie ergänzt, in die 11.883 Patienten von 133 deutschen Intensivstationen eingeschlossen wurden. Bei 1.503 Patienten (12,6%) war eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock diagnostiziert worden,

hiervon waren 860 Fälle (57,2%) nosokomialen Ursprungs. Mit 34,3% lag die Letalität bei Sepsis-Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation entscheidend höher als bei Patienten ohne Sepsis (Letalitätsrate 6%). Auch diese Studie bestätigt die Tendenz leicht sinkender Letalitätsraten – im Vergleich zu früheren Untersuchungen – bei gleichzeitig steigender Prävalenz der Sepsis (SepNet 2016). Da sich Krankheitsbilder, Altersstrukturen, epidemiologisch verfügbare Daten sowie Kriterien für die Aufnahme in Krankenhäuser oder Intensivstationen zwischen verschiedenen Ländern deutlich unterscheiden, ist ein internationaler Vergleich bezüglich Inzidenz und Letalität der Sepsis schwierig (Fleischmann 2016). Entscheidend ist das Erkennen von Risikofaktoren und Grunderkrankungen, die eine Sepsis begünstigen können (Abbildung 4) (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

Risikofaktoren/Grunderkrankungen, die eine Sepsis begünstigen können

- **alle Formen der Abwehrschwäche** z. B. Tumorleiden, Diabetes mellitus, Nieren-, Lebererkrankungen und Hämoblastosen,
- **im Bereich der operativen Intensivmedizin** z. B. Polytraumen, Verbrennungen und große risikoreiche Eingriffe, wie z. B. Organtransplantationen.

Abbildung 4: Risikofaktoren für die Entstehung einer Sepsis (Seymour et al. 2015).

Sepsis-Definition im Wandel

- Die bisher geltenden Kriterien der Sepsis-Diagnose bestanden aus dem Infektionsnachweis und der Erfüllung von ≥ 2 der 4 nachfolgenden (SIRS-)Kriterien (Bone et al. 1992):
 1. Fieber über $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder in seltenen Fällen Hypothermie unter $36\text{ }^{\circ}\text{C}$
 2. Tachypnoe über 20/min oder Hypokapnie mit einem $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHG}$
 3. Tachykardie über 90/min
 4. Leukozytose über $12.000/\text{mm}^3$ oder Leukopenie unter $4.000/\text{mm}^3$ oder bei normaler Leukozytenzahl Linksverschiebung im Differentialblutbild (mehr als 10% unreife Formen) (Bone et al. 1992)
- Problematisch an dieser Definition war jedoch, dass bis zu einem Viertel der Sepsis-Fälle nicht erfasst wurden. Nach der alten amerikanischen Konsensus-Definition wurde die Sepsis in verschiedene klinische Schweregrade eingeteilt: SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock (Singer et al. 2016).
- SIRS-Kriterien (**s**ystemic **i**nflammatory **r**esponse **s**yndrom, ein akutes entzündliches Krankheitsbild mit systemischer Körperreaktion, ausgelöst durch Traumata, große Operationen, Verbrennungen oder Infektionen) werden jedoch auch bei einfachen, nicht-komplizierten Infektionen erfüllt (Kaukonen et al. 2015; Shankar et al. 2015).
- Im Auftrag der beiden weltweit führenden Fachgesellschaften ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) und SCCM (Society of Critical Care Medicine) erarbeitete eine Task-Force aus 19 Experten daher die „Sepsis-3“ Definition (Abbildung 5) (Seymour et al. 2015; Singer et al. 2016; Shankar et al. 2016, die aktuell gültig ist).

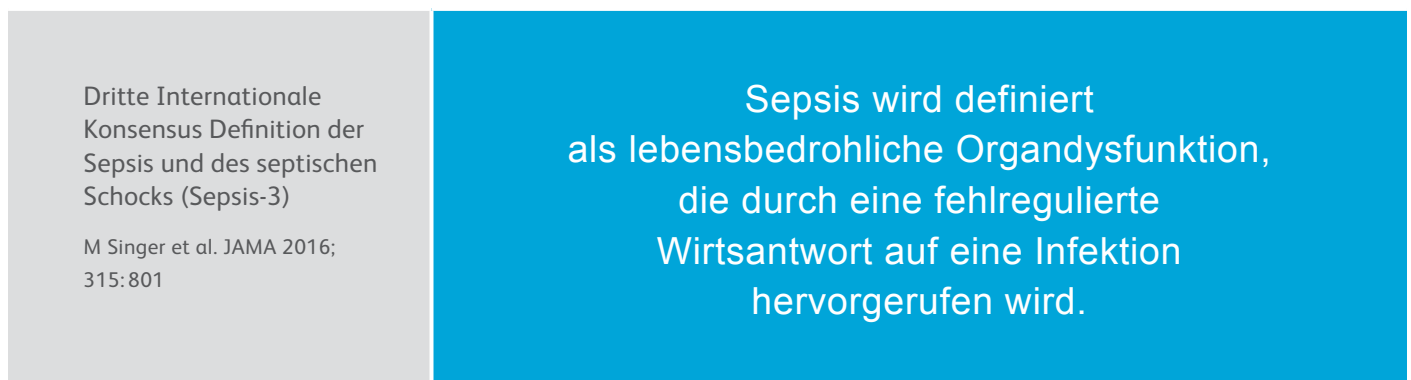


Abbildung 5: Definition der Sepsis und des septischen Schocks: [Dritte Internationale Konsensus-Konferenz \(Sepsis-3\)](#) (Singer et al. 2016).

Nach oben genannter Definition ist somit die „neue Sepsis“ die alte „schwere Sepsis“. Hauptpfeiler der Diagnostik ist der SOFA-Score (Abbildung 6 und Tabelle 1) (Singer et al. 2016). Die SIRS-Kriterien zur systemischen Entzündungsreaktion des Körpers wurden gestrichen (Singer et al. 2016).

Einfach formuliert ist die Sepsis somit definiert als eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der die Reaktion des Körpers auf eine Infektion zu einer Schädigung der eigenen Gewebe und Organe führt (ausführliche Definition s. Abbildung 6)

Organdysfunktion
ist definiert als
eine akute
Veränderung der
SOFA-Scores ≥ 2
Punkte als Folge
der Infektion

Der Ausgangs-SOFA-Score kann bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion als Null angenommen werden.

Ein SOFA-Score ≥ 2 reflektiert eine Sterblichkeit $\geq 10\%$ in einer allgemeinen Krankenhauspopulation mit Verdacht auf eine Infektion.

Auch Patienten, die sich mit nur einer leichten Organdysfunktion vorstellen, können sich im Weiteren verschlechtern. Das verdeutlicht die Gefahr einer Sepsis und die Notwendigkeit einer prompten und adäquaten Intervention, wenn diese nicht bereits eingeleitet wurde.

Abbildung 6: Definition der Sepsis und des septischen Schocks: Dritte Internationale Konsensus-Konferenz (Sepsis-3) (Singer et al. 2016).

Tabelle 1: Definition des SOFA-Score nach JL Vincent et al. (Vincent et al. 1993)

System	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	Beatmung < 200 (26,7)	Beatmung < 100 (13,3)
Gerinnung Trombozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin, mg/dl ($\mu\text{mol/l}$)	$< 1,2$ (20)	1,2–1,9 (20–32)	2,0–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	$> 12,0$ (> 204)
Herz-Kreislauf Hypotonie Katecholamine $\mu\text{g/kg/min}$	MAD > 70 mmHg	MAD > 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1–15 oder Adrenalin $\leq 0,5$ oder Noradrenalin $\leq 0,1$	Dopamin > 15 oder Adrenalin $> 0,1$ oder Noradrenalin $> 0,1$
ZNS Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere Kreatinin, mg/dl ($\mu\text{mol/l}$) Urinausscheidung, ml/Tag	$< 1,2$ (< 110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–400 < 500)	$> 5,0$ (> 440) < 200

Septischer Schock

Ein septischer Schock liegt nach Sepsis-3-Definition dann vor, wenn bei Sepsis-Diagnose trotz adäquater Volumensubstitution eine Vasopressoren-Gabe erforderlich ist, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten sowie wenn ein Serum-Laktat von > 2 mmol/l (> 18 mg/dl) nachgewiesen wird (Abbildung 7) (Singer et al. 2016).

In den Abbildungen 8a und 8b werden wichtige Maßnahmen und Untersuchungen zur Identifizierung von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock bei Verdacht auf eine Infektion zusammengefasst (Singer et al. 2016; Brunkhorst et al. 2020).

<p style="text-align: center;">Septischer Schock</p> <p style="text-align: center;">Untergruppe der Sepsis, bei der die vorliegenden zirkulatorischen zellulären/metabolischen Störungen so ausgeprägt sind, dass die Sterblichkeit substantiell zunimmt.</p>	<p>Definition: Sepsis + 1. + 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1. Vasopressorengabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten ● 2. Serum-Laktat > 2 mmol/l (≥ 18 mg/dl) trotz adäquater Volumensubstitution ● Krankenhaussterblichkeit übersteigt 40 %
--	---

Abbildung 7: Definition des Septischen Schocks nach Sepsis-3-Definition. Dritte Internationale Konsensus-Konferenz (Sepsis-3) (Singer et al. 2016).

Nach S3-Leitlinie zur Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge wird der septische Schock nach Expertenkonsens wie folgt definiert:

„Ein septischer Schock ist definiert als eine trotz adäquater Volumentherapie persistierende arterielle Hypotension mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum > 2 mmol/l betragen (Brunkhorst et al. 2020).“

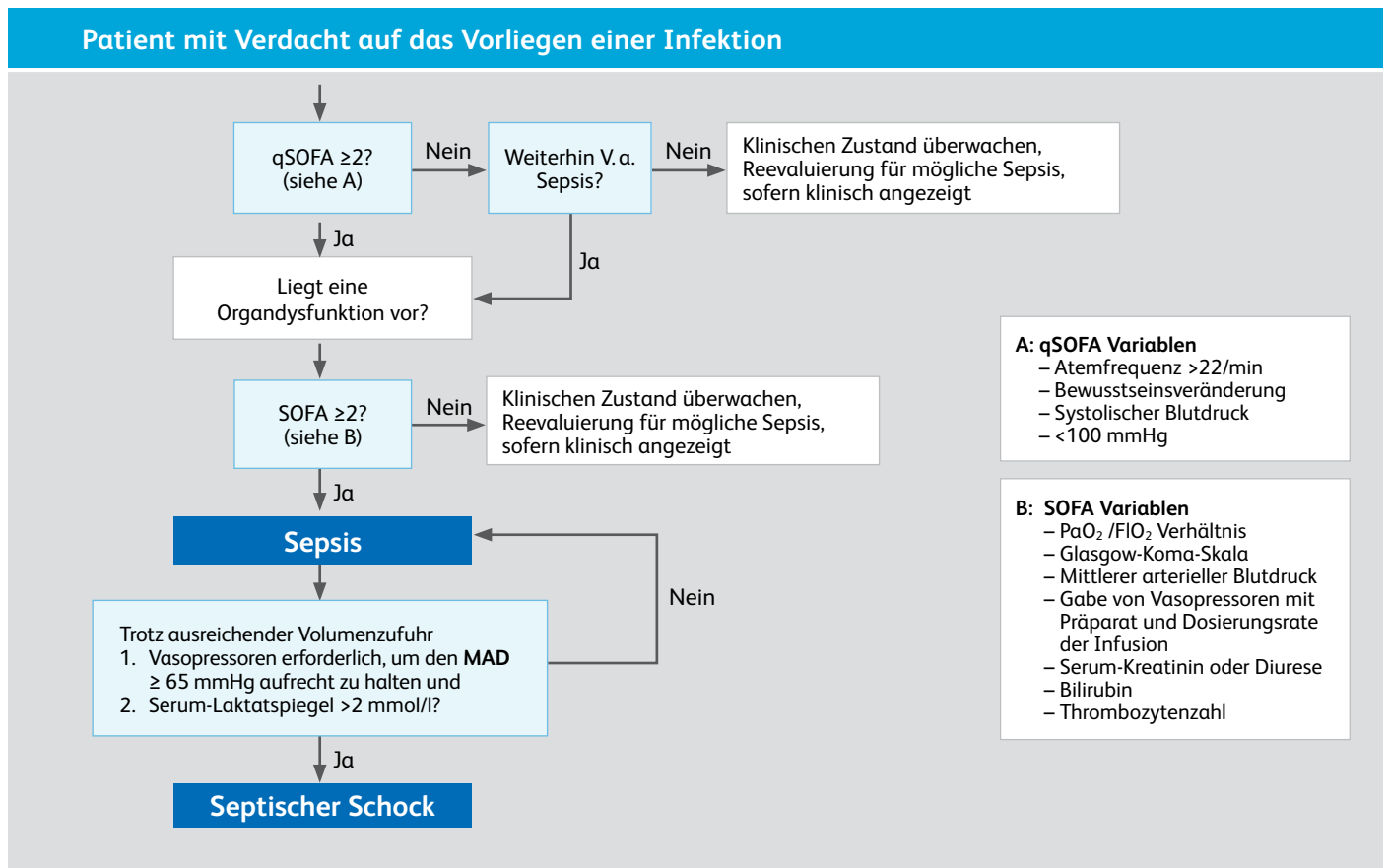


Abbildung 8a: Flowchart zur Identifizierung von Patienten mit Sepsis und septischen Schock (adaptiert nach Singer et al. 2016; Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

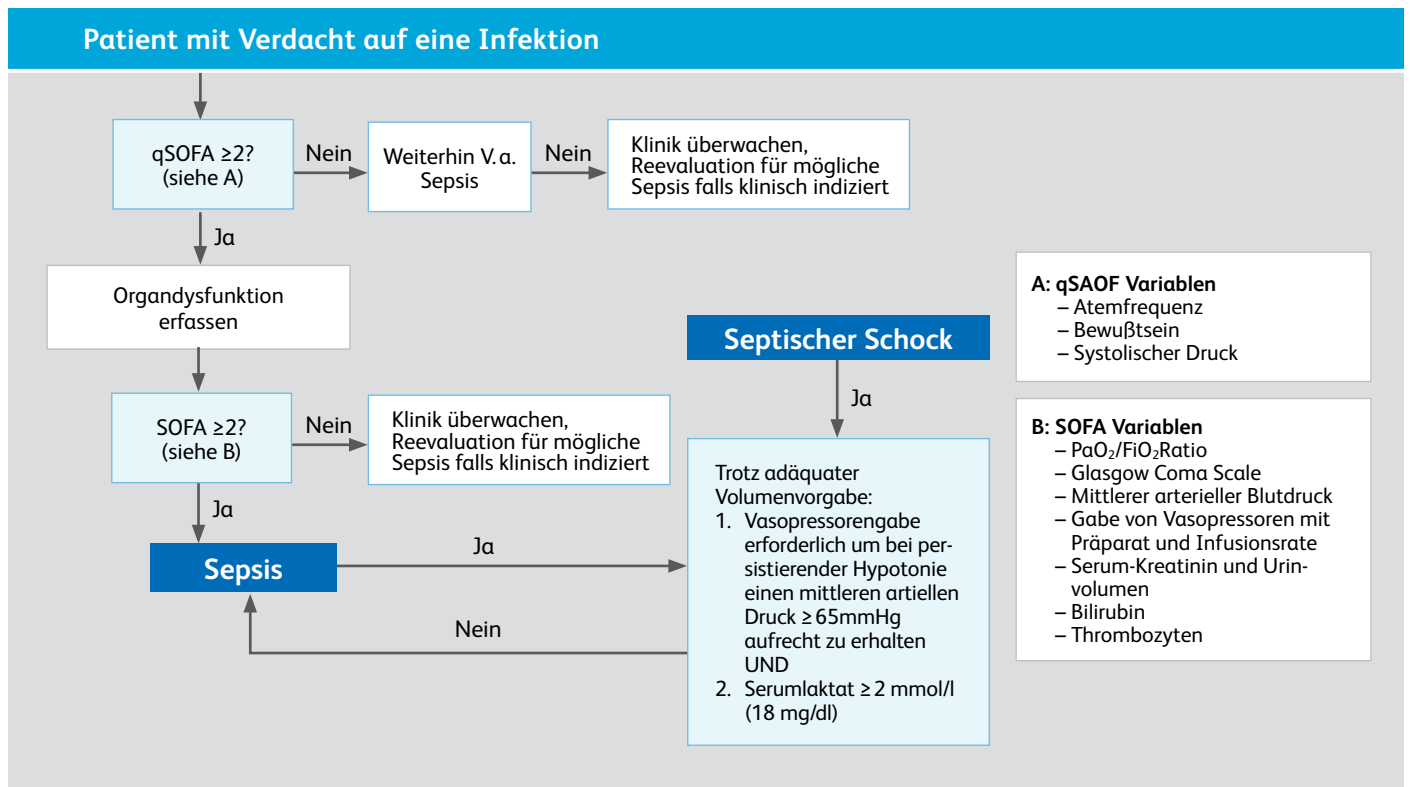


Abbildung 8b: Algorithmus bei Verdacht auf Infektion. qSOFA quick Sequential Organ Failure Assessment, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, paO₂/FIO₂ arterielle Sauerstoffkonzentration/ inspiratorische Sauerstoffkonzentration (Brunkhorst et al. 2020).

Die rasche adäquate antimikrobielle Therapie und, wann immer möglich, die frühe Fokussanierung in den ersten Stunden, sind entscheidend für das Überleben der Patienten (Kumar et al. 2006).

Es wird empfohlen, dass ein Infektionspräventionsprogramm mit einem speziell dafür ausgebildeten Team in der Einrichtung implementiert ist. Weiterhin die Implementierung eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus sowie Fortbildungen auf dem Gebiet der Infektionsprävention für alle Mitarbeiter in allen Krankenhäusern (Brunkhorst et al. 2020).

Ein Screening ohne Labortests bei Patienten, die nicht auf der Intensivstation (ITS) liegen, soll durch ein „qSOFA“ (quick SOFA) erleichtert werden (Abbildung 9a und 9b). Der qSOFA wird positiv gewertet, wenn ≥ 2 Kriterien erfüllt sind. Eine weitere Suche nach Organdysfunktion (SOFA-Score) ist anzuschließen. Es folgt Therapiebeginn, bzw. -eskalation und eine Intensivierung des Monitorings. Eine Organdysfunktion ist definiert als

eine akute Veränderung des SOFA Scores ≥ 2 Punkte als Folge der Infektion (Sterblichkeit $\geq 10\%$). Der Ausgangs-SOFA-Score wird bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion als Null angenommen (s. auch Abbildung 6). Die SOFA-Score-Parameter sind Respiration, Gerinnung, Leber, Herz-Kreislauf, ZNS und Niere (Singer 2016).

A	Quick Sofa
Einsatz als einfaches Screening Werkzeug (prähospital, Notaufnahme, Normalstation)	
Positiv, wenn 2 von 3 Kriterien erfüllt	
Weitere Suche nach Organdysfunktion Therapie beginnen oder eskalieren Monitoring intensivieren	




B	Quick Sofa
	Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$
	Verändertes Bewußtsein (GCS < 15)
	Systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mmHg}$

Abbildung 9a und b: Quick-Sofa (qSOFA) als Screening-Option und Hauptpfeiler der Sepsis-Diagnostik: (Sepsis-3) (Singer et al. 2016).

Nach den Ergebnissen einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2006 steigt mit jeder Stunde Therapieverzögerung nach Beginn der Hypotension im septischen Schock die Sterblichkeit um 7,6% (Kumar et al. 2006). In der Folgezeit veröffentlichte Studien einschließlich einer Metaanalyse (Sterling et al. 2015), sagen im Gegensatz dazu aus, dass keine Reduzierung der Letalitätsrate bestehe, wenn Antibiotika bei Sepsis innerhalb der ersten 3 Stunden nach Ersteinschätzung in der Notfallambulanz bzw. eine Stunde nach Beginn des septischen Schocks verabreicht wurden. Diese Studien sind jedoch kritisch zu bewerten: Neben methodischen Schwächen (7 Studien konnten wegen misslungener Kommunikation mit den Autoren nicht einbezogen werden), wurde keine einzige randomisierte, kon-

trollierte Studie eingeschlossen, weil eine solche nicht existierte. Darüber hinaus waren die Studien nicht limitiert auf Fälle mit adäquater, effektiver Therapie und es wurde keine Aussage zu multiresistenten Erregern oder zu Fokussanierung gemacht (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

Weitere Aussagen zur „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016“, die von 55 internationalen Experten (Vertreter von 25 internationalen Organisationen) erarbeitet wurden, sind in Abbildung 10 zusammengefasst. In dieser Zusammenstellung liegt der Fokus auf der antibakteriellen Therapie (Rhodes et al. 2017).

In den aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign wird eine starke Empfehlung für die intravenöse Antibiotikagabe spätestens innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung der Sepsis oder des septischen Schocks ausgesprochen, auch wenn die Evidenz für dieses Vorgehen als moderat eingestuft wird (Rhodes et al. 2017). Dies wird durch weitere aktuelle Daten (Seymour et al. 2017), auch aus Deutschland (Bloos et al. 2017), unterstützt.

Die S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge empfiehlt die Verabreichung von intravenösen Antiinfektiva so schnell wie möglich, idealerweise innerhalb einer Stunde, nach der Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks (Brunkhorst et al. 2020).

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

- **SCREENING FOR SEPSIS AND PERFORMANCE IMPROVEMENT:**
Empfohlen wird ein System zur Implementierung eines Sepsisprogrammes in jedem Krankenhaus zur Verbesserung der Sepsisbehandlung (Best Practice Statement, BPS).
- **DIAGNOSTIK:**
Bei Patienten mit Verdacht auf eine Sepsis oder einen septischen Schock sollten entsprechende mikrobiologische Kulturen (inklusive aerober und anaerober Blutkulturen) vor antimikrobieller Therapie entnommen werden (BPS).
- **ANTIMIKROBIELLE THERAPIE:**
Verabreichung eines effektiven i.v. zu applizierenden Antibiotikums innerhalb der ersten Stunde nach Erkennen einer Sepsis oder eines septischen Schocks.
(strong recommendation, moderate quality of evidence; grade applies to both conditions).
- Empfohlen wird eine empirische Breitspektrumtherapie mit einem oder mehreren Antiinfektiva bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock, um alle wahrscheinlichen Erreger zu erfassen (einschließlich Bakterien und gegebenenfalls Pilzen oder Viren).
(strong recommendation, moderate quality of evidence)
- Es wird empfohlen, die empirische Therapie nach Erregeridentifikation und Empfindlichkeitsprüfung anzupassen bzw. auch ohne Erregernachweis von einer Kombinationstherapie auf eine Monotherapie umzustellen, wenn es zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist, (BPS).
- Es wird empfohlen, auf eine systemische antimikrobielle Therapie bei Patienten ohne Infektion zu verzichten (z. B. schwere Pankreatitis, Verbrennungstrauma) (BPS).
- Es wird eine Dosisanpassung auf Grund von pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Aspekten empfohlen (BPS).
- Es wird eine empirische Kombinationstherapie (bestehend aus mindestens zwei Antibiotikaklassen) für das initiale Management des septischen Schocks empfohlen (weak recommendation, low quality of evidence).
- Es sollte keine routinemäßige Kombinationstherapie bei Patienten mit neutropener Sepsis/Bakteriämie durchgeführt werden (strong recommendation, moderate quality of evidence).
- Bei initialer Kombinationstherapie beim septischen Schock sollte eine Deeskalation bzw. eine Beendigung der Kombinationstherapie innerhalb der ersten Tage erfolgen, unter Berücksichtigung der klinischen Verbesserung oder Verbesserung der Infektionssituation. Dieses gilt sowohl bei mikrobiologisch positiven Befunden wie auch bei einer empirischen Therapie bei Kultur-negativen Befunden (BPS).
- Es wird eine adäquate Therapiedauer von 7 bis 10 Tagen für die meisten schweren Infektionen bei Sepsis empfohlen (weak recommendation, low quality of evidence).

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

- Eine längere Therapiedauer ist sinnvoll bei Patienten mit einem verzögerten klinischen Ansprechen, nicht drainierbarem Infektfokus, *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie, speziellen Virus- oder Pilzinfektionen und bei immunsupprimierten Patienten (Neutropenie) (weak recommendation, low quality of evidence).
- Eine kürzere Therapiedauer wird bei Patienten mit raschem klinischen Ansprechen empfohlen (intraabdomineller Fokus, Urosepsis oder unkomplizierte Pyelonephritis) (weak recommendation, low quality of evidence).
- Eine tägliche Evaluation einer möglichen Deeskalation der antiinfektiven Therapie wird empfohlen (BPS).
- Eine Messung des Procalcitonins (PCT) wird zur Verkürzung der Antibiotikatherapie bei septischen Patienten empfohlen (weak recommendation, low quality of evidence).
- Die PCT-Bestimmung kann genutzt werden, um das Absetzen der empirischen Antibiotikatherapie zu unterstützen, wenn im Verlauf nur begrenzte klinische Hinweise für eine Infektion vorliegen (weak recommendation, low quality of evidence).
- FOKUSKONTROLLE
Empfohlen wird, dass jede erforderliche Fokussanierung nach Diagnosestellung so schnell wie medizinisch und logistisch möglich umgesetzt wird (BPS).
- Es wird eine schnellstmögliche Entfernung von i. v. Zugängen, die einen möglichen Fokus für die Sepsis oder den septischen Schock darstellen können, empfohlen (BPS).

Abbildung 10: Wichtige Aussagen der Surviving Sepsis Campaign, die im Klinikalltag Berücksichtigung finden sollten (Rhodes et al. 2017).

Eine detaillierte Darlegung der weiteren intensivmedizinischen supportiven und adjunktiven Therapie-Maßnahmen ginge über die Zielsetzung des vorliegenden CME-Moduls deutlich hinaus. Hierzu verweisen die Autoren auf die aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign (Rhodes et al. 2017)

In Deutschland werden die Guidelines der Surviving Sepsis Campaign als Therapiestandard umgesetzt. Die IDSA hat jedoch in einigen Punkten eine divergierende Meinung publiziert (Abbildung 11) (Gilbert et al. 2017; Brunkhorst et al. 2020).

Infectious Diseases Society of America (IDSA) vs. Surviving Sepsis Campaign (SSC)

Es gibt große Unterschiede in der Interpretation der wichtigsten Sepsis-Studien, die den beiden o.g. Guidelines zugrunde liegen. Die IDSA billigt die SCC-Guidelines 2016 nicht.

SCC: Antibiotikagabe nach spätestens 1 Std.; IDSA: Antibiotikagabe nach 3 Std. früh genug

Die IDSA macht weiterhin einen Unterschied in der Dringlichkeit der initialen AB-Gabe bei Patienten mit septischem Schock und Patienten mit Sepsis ohne Schock.

Die IDSA kritisiert, dass die Entnahmen von 2 Blutkultur-Sets nicht als eigenständige Empfehlung herausgestellt und dass das Entfernen eines schon vorbestehenden Katheters nicht ausdrücklich empfohlen wurden.

Die IDSA stellt die Empfehlungen zur Kombinations-Therapie und zur Multi-Drug-Therapie der SCC grundsätzlich infrage.

Die IDSA kritisiert, dass die SCC die Bedeutung von PCT trotz ausreichender Evidenz nicht erkannt hat und dass keine konkreten Aussagen zum Einsatz von PCT getroffen worden sind. Die IDSA kritisiert, dass keine konkreten Angaben zur Optimierung von PK/PD gemacht worden sind.

Die IDSA kritisiert, dass die meisten Patienten mit Sepsis oder septischem Schock für 7 bis 10 Tage antiinfektiv therapiert werden sollen. Dadurch würden Patienten entweder inadäquat oder zu lange behandelt (Gilbert et al. 2017).

Abbildung 11: Kritische Anmerkungen der IDSA zu den Surviving Sepsis-Campaign Guidelines (Gilbert et al. 2017).

Pharmakokinetische und pharmakodynamische (PK/PD) Besonderheiten

Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock unterscheiden sich die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika teilweise erheblich von den Daten, die bei weniger schwer kranken Patienten dokumentiert wurden. Komplexe, teils gegenläufige Prozesse können die Pharmakokinetik erheblich beeinflussen, so dass die individuell erreichten Antibiotika-Spiegel schwer vorhersehbar sein können. In der Frühphase der Sepsis dominiert bei vielen Patienten die hyperdynamie Kreislaufsituation, bei der es zur gegenüber Gesunden gesteigerten Clearance von renal eliminierten Antibiostatika kommen kann (augmented renal clearance, ARC), was wiederum zu sinkenden Wirkstoffspiegeln führt. Wenn im weiteren Verlauf der Sepsis zunehmend Organfunktionsstörungen – vor allem Niereninsuffizienz – auftreten, können durch verringerte Elimination hingegen steigende Plasmaspiegel auftreten und möglicherweise eine Kumulation von häufig unwirksamen, aber potenziell toxischen Metaboliten

Therapieoptionen zur Behandlung der Bakteriämie und Sepsis

Das Spektrum der Sepsis-Erreger ist breit. In der deutschen SEPNET-Studie waren 55 % der Fälle durch grampositive Bakterien, 54 % durch gramnegative Mikroorganismen und knapp 18 % durch *Candida*-Spezies verursacht worden. Die Gesamtsumme von über 100 % erklärt sich durch polymikrobielle Infektionen (Engel et al. 2007). Die initiale antimikrobielle Therapie erfolgt kalkuliert als Interventionstherapie. Sofern ein Erregernachweis mit Antibiogramm vorliegt, besteht die Möglichkeit, bei einem Teil der Patienten die initial begonnene Interventionstherapie zu modifizieren. Die Auswahl des initialen Antibiotikaregimes wird durch die vermutete Infektionsquelle, die Grunderkrankungen und Risikofaktoren (z. B. die Tatsache, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, den Zeitpunkt des Auftretens der Infektion und eine vorbestehende antimikrobielle Therapie) maßgeblich beeinflusst.

Obwohl die Datenlage nicht ausreichend ist, soll bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten initial immer eine Kombinationstherapie durchgeführt werden. Dieses Vorgehen wird auch in den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign unterstützt. Dellinger et al. empfehlen im Rahmen einer kalkulierten Initialtherapie die Gabe einer oder mehrerer Substanzen mit breitem Spektrum und gutem Penetrationsvermögen ins Gewebe (Dellinger 2013). Nach spätestens 72 Stunden soll diese Strategie evaluiert werden. Explizit wird eine Kombinationstherapie bei Verdacht oder nachgewiesener *Pseudomonas*-Infektion gefordert (Dellinger et al. 2015; Briegel et al. 2018).

der Arzneistoffe erfolgen (Roberts et al. 2014; Bodmann et al. 2020). Antibiotika mit hoher Eiweißbindung können darüber hinaus durch andere Arzneistoffe oder aufgrund von pH-Verschiebungen aus der Bindung verdrängt werden, so dass höhere Mengen freien Wirkstoffs vorliegen. Aus diesen Überlegungen heraus sollte daher bei vorhandenen Alternativen eher auf Antibiotika mit niedrigerer Eiweißbindung und niedrigem toxischen Potenzial ausgewichen werden. Auf Zeichen der Toxizität antimikrobieller Substanzen und mögliche Interaktionen ist stets zu achten. Aufgrund der unterschiedlichen Medikationen sind gut verträgliche Antibiotika mit geringem Interaktionspotential, wie zum Beispiel Beta-Laktam-Antibiotika (Acylureidopenicilline + Beta-Laktamase-Inhibitor, Cephalosporine [+ Beta-Laktamase-Inhibitor bei gegebener Resistenzsituation] und Carbapeneme) zu bevorzugen und ein Therapeutisches Drug Monitoring anzustreben (Bodmann et al. 2020).

Wie im Rahmen des Antibiotic Stewardship definiert, ist die enge Zusammenarbeit des Intensivmediziners/Klinikers mit der klinischen Infektiologie, der Mikrobiologie und der klinischen Pharmakologie essentiell, um die genannten Strategien im klinischen Alltag erfolgreich umsetzen zu können (DGI 2013; Dellit et al. 2007). Zu den Standardantibiotika, die bei Patienten mit nosokomialer Bakteriämie, Sepsis oder septischem Schock empfohlen werden und die für diese Indikation zugelassen sind, gehören Piperacillin-Tazobactam, Cefepim und Meropenem. Als Kombinationspartner empfohlen werden Fosfomycin und Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin).

Bei den Sepsis-Foki Darm/gynäkologische Organe und Gallenwege kann bei schwerer Sepsis oder septischem Schock mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden. Bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und unbekanntem Sepsis-Fokus (breites Erregerspektrum möglich) sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid (Vancomycin) kombiniert werden (s. hierzu auch S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Kapitel Sepsis) (Dellit et al. 2007).

Detaillierte Angaben zu Erregern und Therapieempfehlungen siehe Tabellen 2 und 3 (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie). Die Therapiedauer sollte 7–10 Tage betragen. Ausnahmen sind ein langsames Ansprechen auf die Therapie, ein nicht sanierbarer Fokus sowie eine Immunsuppression

(Fleischmann et al. 2016). Bei einer unkomplizierten Bakteriämie mit gramnegativen Erregern kann die Behandlungsdauer von 14 auf 7 Tage verkürzt werden, ohne Einbußen in der Effektivität zu befürchten. Bestätigt wird dies durch eine randomisierte, klinische Studie bei 504 erwachsenen Patienten mit unkomplizierter gramnegativer Bakteriämie (von Dach et al. 2020). Eine längere Behandlungsdauer (mindestens 14 Tage) wird für Patienten mit *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie empfohlen (Brunkhorst et al. 2020).

Entscheidend für die Antibiotikawahl bei Bakteriämie und Sepsis ist der Ausgangspunkt der Infektion, der das zu erwartende Erregerspektrum entsprechend beeinflusst (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie):

- Bei einer Bakteriämie oder Sepsis, die von den Atemwegen ausgeht, muss vor allem mit *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und verschiedenen *Enterobacterales* sowie bei Aspirationspneumonie zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden. Bei schwerwiegenden Risikosituationen oder bei einer Verweildauer im Krankenhaus von mehr als 5 Tagen ist darüber hinaus mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* zu rechnen.
- Liegt die Bakteriämie- oder Sepsis-Quelle im Bereich der Harnwege ohne vorausgegangene instrumentelle Intervention, sind in erster Linie *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis* als Sepsis-Erreger zu erwarten. Nach urologischen Eingriffen sind außerdem andere *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und Staphylokokken zu berücksichtigen.
- Beim Ausgangspunkt Darm oder einem gynäkologischen Organ, muss mit *Enterobacterales*, Anaerobiern, Enterokokken, *Pseudomonas* spp., und *Staphylococcus aureus* gerechnet werden.
- Bei einer biliären Sepsis nimmt die Erregerbesiedlung in den Gallenwegen und damit das Bakteriämie-Risiko mit dem Grad der Abflussbehinderung zu. Beim Verschlussikterus werden bei mehr als 75 % der Patienten Erreger im Blut nachgewiesen. Das Spektrum umfasst *Enterobacterales*, Enterokokken und Anaerobier.
- Bei postoperativen Bakteriämien, cholangitischer Sepsis und subhepatischen Abszessen sowie bei interventionellen Eingriffen (ERCP oder endoskopischer Papillotomie) lassen sich weitere gramnegative „Problemereger“, einschließlich MDR *Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa*, nachweisen.
- Liegt die Quelle im Bereich der Haut oder des Weichgewebes, sind Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (auch MRSA) sowie Mischinfektionen unter zusätzlicher Beteiligung von Non-A-Streptokokken, Anaerobiern, *Enterobacterales* bzw. *Pseudomonas aeruginosa* wahrscheinlich.
- Bei der Katheter-assoziierten Bakteriämie oder Sepsis dominieren koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* sowie gramnegative *Enterobacterales* und es können *Candida* spp., *Corynebacterium jeikeium* sowie Propionibakterien als ursächliche Erreger vorkommen.

In der Indikation Sepsis müssen alle Antiinfektiva intravenös und in hoher Dosierung appliziert werden. Weder eine Sequenztherapie noch eine Dosisreduktion sind bei dieser Indikation durch Studien belegt (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger (Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten) (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie).

Infektionsherd (häufigste Erreger)	Nosokomial (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Infektionsherd unbekannt <i>(Staphylococcus aureus, Streptococcus spp. Escherichia coli, Enterokokken, Pseudomonas spp.)</i>	Piperacillin/Tazobactam ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Cefepim ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Imipenem oder Meropenem ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorherige Antibiotikatherapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin Ampicillin/Sulbactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin Piperacillin/Tazobactam ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin
Atemwege <i>(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Enterobacterales, Anaerobier, Pseudomonas spp.)</i>	Ceftazidim* oder Cefepim + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Imipenem oder Meropenem + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Beim septischen Schock sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden * nur in Kombination mit einer grampositiv wirksamen Substanz ** keine Monotherapie bei septischen Schock	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon + Erythromycin oder Clarithromycin Piperacillin/Tazobactam + Erythromycin oder Clarithromycin Levofloxacin** oder Moxifloxacin** Imipenem oder Meropenem + Erythromycin oder Clarithromycin (in besonders schweren Fällen) (Differenzierung entsprechend <i>Pseudomonas</i> -Risiko)

Fortsetzung nächste Seite

Infektionsherd (häufigste Erreger)	Nosokomial (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Harnwege <i>(Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas spp., Enterobacterales</i>	Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Ceftazidim oder Cefepim Piperacillin/Tazobactam Imipenem oder Meropenem	Ampicillin/Sulbactam ± Aminoglykosid Cefotaxim oder Ceftriaxon Ertapenem
Darm, gynäkologische Organe <i>(Enterobacterales, Anaerobier, Enterokokken, Pseudomonas spp.)</i>	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim oder Cefepim + Metronidazol Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Metronidazol Imipenem oder Meropenem Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden	Piperacillin/Tazobactam Cefotaxim oder Ceftriaxon + Metronidazol Ertapenem
Gallenwege <i>(Enterobacterales, Enterokokken, Pseudomonas spp., Anaerobier)</i>	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Aminopenicillin Cefotaxim oder Ceftriaxon + Aminopenicillin Imipenem oder Meropenem Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Aminopenicillin Cefotaxim oder Ceftriaxon + Aminopenicillin Ertapenem
Haut/Weichgewebe <i>(Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Anaerobier, Enterobacterales, Pseudomonas spp.)</i>	Ceftazidim oder Cefepim + Clindamycin Piperacillin/Tazobactam ± Clindamycin Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Cefuroxim oder Clindamycin Imipenem oder Meropenem + Clindamycin	Cefazolin oder Cefuroxim + Clindamycin

Fortsetzung nächste Seite

Infektionsherd (häufigste Erreger)	Nosokomial (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Katheter-assoziiert (Koagulase-negative Staphylokokken, <i>Staphylococcus aureus</i> , Gramnegative Stäbchenbakterien, <i>Corynebacterium jeikeium</i> , Propionibakterien, [CAVE: <i>Candida</i> spp.])	Glykopeptid oder Lipopeptid (Daptomycin) ± Piperacillin/Tazobactam oder ± Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Cefepim oder ± Imipenem oder Meropenem	Glykopeptid ± Piperacillin/Tazobactam oder ± Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Cefepim oder ± Imipenem oder Meropenem

Tabelle 3: Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger (Bodmann et al. 2020, PEG S2k Leitlinie)

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
<i>Staphylococcus aureus</i> , MSSA		Cephalosporin Gruppe 1/2 + Rifampicin oder Fosfomycin oder Clindamycin Isoxazolylpenicillin + Rifampicin oder Fosfomycin oder Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA		Linezolid (pneumogene Sepsis) oder Daptomycin (nicht bei pneumogener Sepsis) oder Glykopeptid + Rifampicin oder Fosfomycin
Koagulase-negative Staphylokokken, MS-KNS	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolylpenicillin	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolylpenicillin + Rifampicin oder Fosfomycin (nach Antibiogramm) Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z. B. Gefäßprothesen
Koagulase-negative Staphylokokken, MR-KNS	Daptomycin Linezolid	Daptomycin oder Linezolid oder Glykopeptid + Rifampicin Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z. B. Gefäßprothesen
A-Streptokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2 (bei Penicillin-Allergie)	Benzylpenicillin + Clindamycin
Pneumokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 3a (bei Penicillin-Allergie oder -Resistenz) Moxifloxacin	Beta-Laktam + Makrolid
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminopenicillin (hochdosiert) Acylaminopenicillin (hochdosiert)	Aminopenicillin + Aminoglykosid* Bei Penicillin-Allergie: Glykopeptid + Aminoglykosid*
<i>Enterococcus faecium</i>	Glykopeptid Daptomycin Linezolid	
<i>Enterococcus faecium</i> , VRE	Linezolid Daptomycin Tigecyclin (nur intraabdomineller Fokus)	

Fortsetzung nächste Seite

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
Nicht ESBL-bildende Stämme <i>Enterobacterales</i> **, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> u. a.	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4 Fluorchinolon Gruppe 2/3 Carbapenem	
AmpC-bildende <i>Enterobacterales</i> von <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> u. a.**	Carbapenem Cephalosporin Gruppe 4 Fluorchinolon Gruppe 2/3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nicht Carbapenem-resistent)		Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Acylaminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid
<i>Acinetobacter baumannii</i> (nicht Carbapenemase-bildend)	Carbapenem Gruppe 1	Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Tigecyclin Colistin + Tigecyclin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (nach MHK bzw. Antibiogramm)		Trimethoprim/Sulfamethoxazol + Cephalosporin Gruppe 3b/4 oder Fluorchinolon Gruppe 3/4
<i>Bacteroides fragilis</i>	Carbapenem Acylaminopenicillin/BLI Metronidazol	
<i>Clostridium perfringens</i>	Benzylpenicillin Clindamycin Metronidazol (bei Penicillin-Allergie)	Benzylpenicillin + Clindamycin

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

* Nicht bei Hochresistenz (high level) gegen Gentamicin (bzw. Streptomycin)

** Empfehlungen zur Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende *Enterobacterales* und Carbapenemase-bildende Erreger s. gesonderte Bewertung im Text.

Die Notwendigkeit der antimikrobiellen Therapie sollte täglich überdacht und reevaluiert werden (Dellinger et al. 2015). Bei einer Kombinationstherapie sollte nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde de-eskaliert werden (weniger breit, Absetzen eines Kombinationspartners) (Garnacho-Montero et al. 2014).

Anpassung der Antibiotikatherapie vor dem Hintergrund steigender Resistenzen, insbesondere bei gramnegativen Erregern

Die Zunahme multiresistenter Erreger, im grampositiven Bereich MRSA und VRE, bei den gramnegativen Erregern vor allem *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacterales* mit Resistenz gegenüber 3 bzw. 4 Leitantibiotika ("3MRGN" und "4MRGN"), erfordert häufig initial eine breit wirksame antimikrobielle Therapie, die auch oft als Kombination begonnen werden muss, um die relevanten Erreger sicher zu erfassen (Raman et al. 2015; Kumar et al. 2010; Tamma et al. 2020).

Insbesondere in den ersten Tagen sollten Antibiotika hochdosiert gegeben werden, um schnell suffiziente Wirkspiegel beim Sepsis-Patienten mit hohem Verteilungsvolumen und mit anfangs häufig im Rahmen der hyperdynamen Kreislaufsituation erhöhter Kreatinin-Clearance zu erzielen (Roberts et al. 2016).

In einer Veröffentlichung der World Health Organisation (WHO) zum Thema „Antibiotic resistant priority pathogens“ werden multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) als Erreger mit höchstem Bedrohungspotential (Tabelle 4) bewertet, da die routinemäßig eingesetzten Standardantibiotika nicht mehr wirksam sind. Es sind dies *Enterobacterales*, die ESBL produzieren und/oder Carbapenem-resistent sind (in erster Linie durch die Bildung von Carbapenemasen) sowie Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (WHO Guideline 2017). Bei der Wahl des Therapieregimes müssen Risikofaktoren für die Beteiligung von MDR-Erregern (Abbildung 12) berücksichtigt werden. Eine kürzlich erfolgte antimikrobielle Therapie und die Vorgeschichte des Patienten (z. B. Risikofaktoren für MRGN-Erreger) sollten unbedingt in die therapeutischen und Infektionspräventions- Erwägungen (z. B. Isolierung der Patienten) einbezogen werden (Pletz 2015).

Tabelle 4: WHO-Liste für Infektionserreger mit dem höchsten Bedarf für neue Therapieoptionen und dem höchsten Bedrohungspotential nach CDC (WHO Guideline 2017; Hawkey 2019). ESBL: Extended-Spectrum Beta-Laktamasen; CDC: Centers for Disease Control and Prevention

Priorität 1: Kritisch

Enterobacterales = Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter baumannii

Carbapenem-resistent oder ESBL-produzierend
Carbapenem-resistent
Carbapenem-resistent

Priorität 2: Hoch

Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Helicobacter pylori
Campylobacter spp.
Salmonellae
Neisseria gonorrhoeae

Vancomycin-resistent
Methicillin-resistent, Vancomycin-intermediär und -resistent
Clarithromycin-resistent
Fluorchinolon-resistent
Fluorchinolon-resistent
Cephalosporin-resistent, Fluorchinolon-resistent

- Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten
- Langer Krankenhausaufenthalt / Intensivstation
- Unterbringung in einem Pflegeheim
- Art und Schwere der Begleiterkrankungen
- Immundefizienz
- Mangelernährung
- Alter über 75 Jahre
- Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate
- Inadäquate Antibiotikatherapie (Unterdosierung, inadäquate Prophylaxe)
- Dauer der Antibiotika-Therapie (besonders verlängerte Therapie)
- Einseitiger Antibiotikaeinsatz → hoher Selektionsdruck
- Fremdmaterialien (Katheter, Sonden)
- Maschinelle Beatmung
- Dialyse, chronische Wunden, Diabetes, Multimorbidität

Abbildung 12: Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (Pletz 2015; Hamprecht 2016; Merchant et al. 2018)

ESBL-bildende *Enterobacterales*

Die Produktion von Extended-Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) ist der häufigste Mechanismus, der bei *Enterobacterales* zur Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen führt. Die Behandlung von Infektionen durch *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* und andere *Enterobacterales* wird durch das Vorkommen und die Verbreitung ESBL-bildender Stämme zunehmend erschwert. Carbapeneme gelten als Mittel der Wahl (Tamma et al. 2020).

Allerdings hat der vermehrte Carbapenem-Einsatz die Carbapenem-Resistenz in einigen Regionen rasant ansteigen lassen. Experten empfehlen daher auch den Einsatz von Carbapenem-Sparenden-Regimen bei schweren ESBL-Infektionen. Hierzu gehören Ceftazidim-Avibactam (bei Nachweis entsprechender Resistenzen und schwerem Verlauf) und Ceftolozan-Tazobactam und ggf. Temocillin (Morrissey et al. 2018).

Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE)

Bei zunehmender Inzidenz verursachen Carbapenem-resistente gramnegative Erreger (CRGNOs) lebensbedrohliche Infektionen. Eine frühe und wirksame Therapie hat einen direkten Einfluss auf das Überleben der Patienten (Abbildung 13) (Goepel et al. 2020). Eine 2020 publizierte Studie bei Patienten mit Blutstrominfektionen durch Carbapenem-resistente KPC-*Klebsiella pneumoniae* zeigt, dass eine *in-vitro*-aktive Antibiotikatherapie mit einer niedrigeren 30-Tage-Letalität assoziiert war. Die Zeit bis zum Beginn einer geeigneten Antibiotikatherapie wird als ein unabhängiger Prädiktor für die 30 Tage-Letalität bewertet. Der Beginn einer geeigneten Therapie sollte innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme der Blutkultur erfolgen (Falcone 2020).

Die Ergebnisse des Nationalen Referenz Zentrums (NRZ) in Deutschland für multiresistente Carbapenemase-bildende *Enterobacterales* (CRE) zeigen für Deutschland einen kontinuierlichen Anstieg an. Die häufigsten Carbapenemasen bei *Enterobacterales* in Deutschland sind OXA-48, VIM1, NDM-1 und KPC-2. Der Anteil an Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, erhöht sich jedes Jahr (Pfennigwerth et al. 2020). Antibiotika mit guter Wirksamkeit bei CRE sind die Cephalosporin-Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombination Cef tazidim-Avibactam (OXA-48 und KPC), das Siderophor-Cephalosprin Cefiderocol (alle Gruppen von Carbapenemase), das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin (alle Gruppen von Carbapenemase) und das Polymyxin-Antibiotikum

Colistin (alle Gruppen von Carbapenemase) (Doi 2019). Weitere neue Therapieoptionen sind Imipenem-Relebactam und Meropenem-Vaborbactam, die allerdings nicht gegenüber OXA-48-Carbapenemase-Produzenten und gegenüber Metallo-Betalaktamase-Bildnern wirksam sind (Tabelle 5) (Doi 2019).

Zur Therapie von CRE wurden vor der Verfügbarkeit der neuen wirksamen Antibiotika vorzugsweise Kombinationstherapien empfohlen. Wenn Kombinationsregime eingesetzt werden, können zum Beispiel Colistin oder Ceftazidim-Avibactam mit weiteren Substanzen verwendet werden (Nicolau 2019; Da Cunha 2019; Tumbarello et al. 2019). Im Vergleich zu Colistin-basierten Therapieregimen konnte mit initialen Ceftazidim-Avibactam-basierten Regimen (97% Carbapenemase-bildende *Klebsiella pneumoniae*; Blutstrominfektionen und Pneumonien) eine Überlegenheit in allen Zielparametern (Versterben in der Klinik, Entlassung nach Hause nach 30 Tagen versus keine Entlassung bei Überleben) erreicht werden (Van Duin et al. 2018). Aktuelle Ergebnisse eines systematischen Reviews zeigen, dass Polymyxine wie Colistin im Vergleich zu anderen Therapien mit einer signifikant höheren Rate an Nephrotoxizität assoziiert sind. In Studien mit >50% Patienten unter systemischer Polymyxin-Behandlung und einer Nephrotoxizitätsbewertung nach internationalen Kriterien lag die Nephrotoxizitätsrate bei 38,8% (Wagenlehner et al. 2020).

Langzeit-Letalität bei Blutstrominfektionen Prospektive Kohortenstudie über 6 Monate in Deutschland

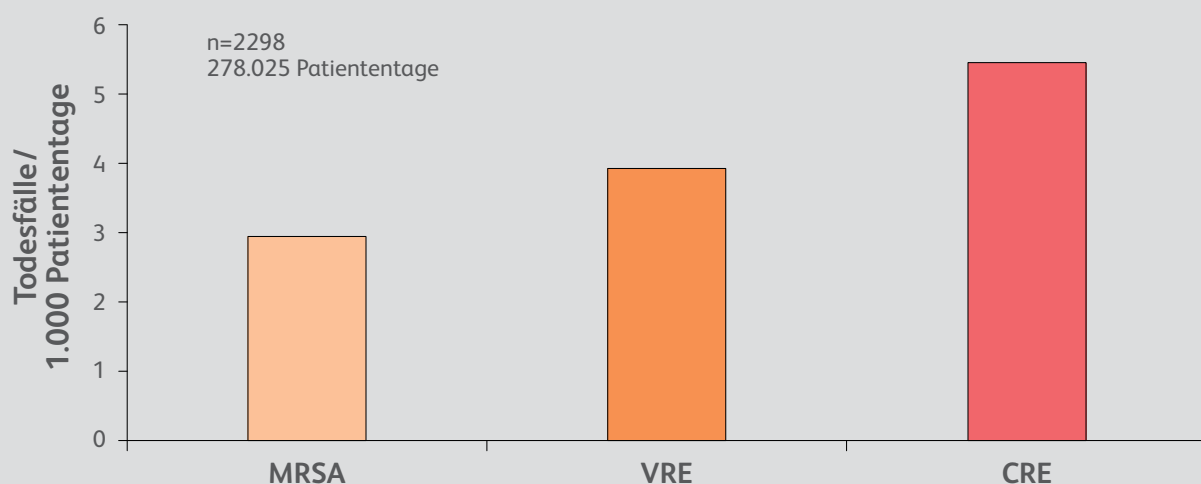


Abbildung 13: Langzeit-Letalität bei Blutstrominfektionen (BSI) durch Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) am höchsten (Goepel et al. 2020).

Tabelle 5: *In-vitro*-Wirksamkeit bei Carbapenemase-bildenden *Enterobacterales* gegenüber verschiedenen Antibiotika im Vergleich (DOI 2019).

Agent	Aktivität					
	Enterobacteriaceae / Enterobacterales			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
	Klasse A Carbapenemase (KPC)	Klasse B Carbapenemase (NDM)	Klasse D Carbapenemase (OXA-48)			
Ceftazidim- Avibactam	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Ceftolozan- Tazobactam	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Meropenem- Vaborbactam	Ja	Nein	Nein	Nein ^a	Nein	Nein
Imipenem- Cilastatin- Relebactam	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Cefiderocol	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Plazomicin	Ja	variabel ^b	Ja	variabel	Nein	Nein
Eravacyclin	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Fosfomycin	Ja	Ja	Ja	variabel	Nein	Nein

^a Keine zusätzliche Aktivität im Vergleich zu Meropenem alleine.

^b Häufig inaktiv gegenüber Stämmen, die NDM-Metallo-Beta-Laktamasen produzieren.

MDR *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenem-nicht-sensibel)

Der Anstieg an *Pseudomonas-aeruginosa*-Resistenzen gegenüber Carbapenemen wird vor allem durch den vermehrten Einsatz dieser Antibiotika ausgelöst, so dass auch hier wirksame Nicht-Carbapenem-Regime vermehrt zum Einsatz kommen sollten (Livermore 2019; Soriano 2019; Nicolau 2019; Doi 2019). Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam verfügen über eine hohe *In-vitro*-Wirksamkeit auch bei

MDR- und XDR-Stämmen (Tabelle 6) (Sader et al. 2018 u. 2019). Gleiches gilt für Colistin und das kürzlich zugelassene Cefiderocol (Doi 2019). Bei *Pseudomonas aeruginosa*-Kollektiven mit 30 % nicht-empfindlichen Stämmen gegenüber Piperacillin-Tazobactam und Meropenem erwiesen sich 95,9 % bzw. 95,0 % als Colistin- bzw. Ceftazidim-Avibactam-sensibel (Hackel et al. 2019).

Tabelle 6: *In-vitro*-Wirksamkeit verschiedener Beta-Laktam-Antibiotika gegenüber *P. aeruginosa* isoliert von Patienten in US Kliniken (Sader et al. 2020).

Erreger (Anzahl getestet)	empfindlich (%)			
	Ceftazidim/ Avibactam	Ceftolozan/ Tazobactam	Meropenem	Piperacillin/ Tazobactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=6210)	97,1	97,0	78,2	79,1
MER-NS (n=584)	74,5	76,8	0	0
MDR (n=1285)	86,1	86,8	24,9	21,9
XDR (n=810)	80,1	80,7	13,5	8,8

MDR-*Acinetobacter baumannii*

Carbapeneme wie Meropenem (nicht Ertapenem) gelten als wichtige Stützpfiler für die Behandlung von *Acinetobacter baumannii*-Infektionen.

In einer deutschlandweiten Studie wurde eine gepoolte Rate von 20,8 % (95 %-CI: 15,6–26 %) Carbapenem-nicht-sensiblen *Acinetobacter baumannii*-Isolaten gefunden, von denen 83,7% eine OXA-23-like-Carbapenemase produzierten. Der

Anteil resistenter Isolate erhöhte sich von 20,3 % im Jahr 2010 auf 32,3 % im Jahr 2013 und nahm im Jahr 2016 bis auf 13,4 % ab (Chi-Quadrat-Test für linearen Trend, p=0,2) (Kresken et al. 2019). Die Antibiotikatherapie sollte nach Testung und ggf. in Kombination mit Colistin erfolgen. Als weiteres Antibiotikum mit guter *In-vitro*-Wirksamkeit bei *Acinetobacter baumannii* steht seit kurzem Cefiderocol zur Verfügung (Doi 2019).

Literatur

- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(9):840–51. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
- Bishara A, Moss EL, Bhatt AS et al. High quality genome sequence of uncultured microbes by assembly of red clouds. *Nature Biotechnology* 2018;36:1067–1075.
- Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D et al. MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 Nov;43(11):1602–1612.
- Bodmann KF, Grabein B et al. www.p-e-g.org_Leitlinien (Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen, Update 2018; Sepsis).
- Bodmann KF, Grabein B, Kresken M S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“, 2. aktualisierte Version: Sepsis. *GMS Infect Dis*2020;8:Doc20
- Bodmann KF.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644–55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
- Da Cunha CA. Challenges and solutions in the treatment of CRE infections. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, IS03:1025*
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med.* 2015 Apr;82(4):237–44. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15001
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan;44(2):159–77. DOI: 10.1086/510393
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) et al. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 092-001. AWMF; 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf
- Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.*2019;69(S7): S565–75
- Falcone, M., Bassetti, M., Tiseo, G. et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care* 24, 29 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2742-9>
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb;193(3):259–72. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE et al (2002) Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791–797
- Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):32–40. DOI: 10.1007/s00134-013-3077-7
- Gilbert DN, Kalil AC, Klompas M et al. IDSA position statement: why IDSA did not endorse the surviving sepsis campaign guidelines [published online November 22, 2017]. *Clin Infect Dis.* doi: 10.1093/cid/cix997
- Goepel S, Beryl P, Eisenbeis S et al. Short-term and long-term mortality rates among patients with bloodstream infections receiving appropriate antibiotic therapy: a multi-centre, prospective cohort study. *ECCMID 2020, A7068*
- Goldenberg S, Dodgson A, Barlow G et al. A retrospective study to evaluate the epidemiology, standard of care, outcomes and resource utilization in patients with confirmed or suspected infection by a carbapenem-resistant Gram-negative organism in the UK: the CARBAR study part 2. *ECCMID 2020, A4994*Hackel M, Sahm D. Antimicrobial activity of cefepime in combination with VNRX-5133 against a global 2018 surveillance collection of clinical isolates. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, P1175.*

- Hackel M, Stone G, Sahn D. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam and comparator agents against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* from Turkey collected through the ATLAS Global Surveillance Program 2012–2017. *ECCMID 2019*, Amsterdam, NL, P1145.
- Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM et al. Bakteriämie und Sepsis. *Der Internist* 2013;54(4): DOI: 10.1007/s00108-012-3185-4
- Hawkey PM. Improving the paradigm of care – Future threats and opportunities in optimizing patient management. *ECCMID 2019*, Amsterdam, NL, IS22:1213.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74. DOI: 10.1038/nri3552
- (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>).
- <https://www.dghm.org/startseite/staendige-ags/mikrobiologisch-infektiologische-qualitaetsstandards-miq/>
- Kresken M, Higgins P, Stefanik D et al. The evolution of carbapenem resistance determinants and major epidemiological lineages among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Germany, 2010–2016. *ECCMID 2019*, Amsterdam, NL, P0922.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01CCM.0000217961.75225.E9
- Livermore D. Gram-negative resistance landscape: is OXA-48 an increasing concern? *ECCMID 2019*, Amsterdam, NL, IS03:1022
- Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis!. *Crit Care*. 2014 Sep;18(5):529. DOI: 10.1186/s13054-014-0529-6
- Merchant S, Proudfoot EM, Quadri HN et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy. A systematic literature review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;14:33–44.
- Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S. Activity of the novel extended-spectrum beta-lactamase inhibitor AA/101 in combination with cefepime against ESBL-producing Enterobacteriaceae collected from US and European hospitals during 2014/2015. *ECCMID 2018*, Madrid, P2415.
- Nicolau D. Why PD/PD matters in critically ill patients: pharmacology of a β -lactam/ β -lactamase inhibitor. *ECCMID 2019*, Amsterdam, NL, IS03:1023.
- Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 323-331.
- Pfennigwerth N, Schauer J, Cremanns M et al. Report of the national reference centre for multidrug-resistant Gram-negative bacteria on carbapenemases in Germany in 2019. *ECCMID 2020*, A2000
- Pletz MW, Wellinghausen N, Welte T. Will polymerase chain reaction (PCR)-based diagnostics improve outcome in septic patients? A clinical view. *Intensive Care Med*. 2011; 37:1069–1076
- Pletz MW, Eckmann C, Hagel S et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *DMW* 2015;140:975-981.
- Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015 Sep;15:395. DOI:10.1186/s12879-015-1123-5
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Singer M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486–552.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al.; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498–509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- Sader HS, Carvalhaes CG, Streit JM et al. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam and Comparators Tested Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates from United States Medical Centers in 2016–2018. *Microb Drug Resist* 2020 Aug 7. doi: 10.1089/mdr.2020.0217
- Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG et al., *Diag Microb Infect Dis*, Epub 4.5.2019; <https://doi.org/10.1016/j.diag-microbio.2019.05.005>
- Schuster HP, Werdan K, editors. *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000. DOI: 10.1007/978-3-662-07962-1

- SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):1980–1989. DOI: 10.1007/s00134-016-4504-3
- Seymour CW, Rosengart MR. *Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment.* JAMA. 2015;314(7):708-17. DOI: 10.1001/jama.2015.7885
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017 06;376(23):2235-2244. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
- Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015 May;41(5):909–11. DOI: 10.1007/s00134-015-3680-x
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Søgaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schönheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52:61–69
- Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J et al. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:E170–E176
- Soriano A. Targeting *Pseudomonas aeruginosa* and ES-BL-producers in an era of resistant Gram-negative infections: what's the evidence? ECCMID 2019, Amsterdam, NL, IS03:1024
- Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2015 Sep;43(9):1907–15.
- Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):355–364
- Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen – Pathophysiologie der Sepsis [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2015 Feb;50(2):114–22. DOI: 10.1055/s-0041-100391
- Van Duin D, Lok JJ, Earley M et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66(2):163–171
- Vincent JL, Moreno L, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10
- Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. ECCMID 2020, A5292
- WHO 2017: Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/>
- Wilke M., Bodmann KF. Outcomes in patients with bacteraemia: utilization of rapid phenotypic antibiotic susceptibility testing. ECCMID 2019, Amsterdam, NL, IS20:I192.