

Sepsis – Infektionsdiagnostik und kalkulierte Antiinfektivtherapie bei Erwachsenen

Überarbeitet durch AG Antibiotika-Surveillance am 14.09./16.11.2018

Abgestimmt mit den Fachgruppen Intensivmedizin, Wirbelsäule, HNO, Augen, Urologie, Viszeralchirurgie, Plastische Chirurgie, Dermatologie, Pneumologie/Thoraxchirurgie und FG Neurologie

Gültigkeit: 01.01.2020 – 31.12.2022

Ansprechpartner: S. Recknagel-Friese¹I. Nachtigall²,
¹Helios Klinikum Erfurt, ²Leiterin AG Antibiotika-Surveillance

Präambel

Sepsis ist ein medizinischer Notfall!

Die Antibiotikatherapie ist nur ein Teil der Sepsis-Therapie: Im Vordergrund stehen Fokusidentifikation und Fokussanierung sowie die konsequente Anwendung des ⇒ „1-Stunden-Bundles“:

„1-Stunden-Bundle“

- ✓ **Messung des Laktatwertes (wiederholen, wenn >2 mmol/l)**
- ✓ **Abnahme von Blutkulturen**
- ✓ Gabe eines **Breitspektrum-Antibiotikums**
- ✓ Gabe von 30 ml/kg **kristalloider Flüssigkeit bei Hypotension oder Laktat ≥ 4 mmol/l**
- ✓ **Gabe von Vasopressoren, um einen MAD ≥ 65 mm Hg zu erzielen**

Die vorliegenden Empfehlungen stellen eine Ausgangsbasis für den Therapiebeginn dar, müssen aber immer an die lokale Resistenzsituation der einzelnen Krankenhäuser angepasst werden. Es wurden für die Antibiotika-Therapieempfehlungen die häufigsten, aber nicht alle Sepsis-Ursachen berücksichtigt (siehe auch SOP ZNS-Infektionen/Meningitis und ESC Pocket Guidelines Endokarditis). Grundsätzlich soll die antiinfektive Therapie unter Berücksichtigung von Antibiotic Stewardship und idealerweise (bei Verfügbarkeit) in Zusammenarbeit mit einem ABS-Team (so früh wie möglich, spätestens aber bei der Evaluierung nach 48h-72h) erfolgen.

Definition Sepsis-3

- neue Sepsis-Definition mit höherer Sensitivität und Spezifität als SIRS-Kriterien
- **Sepsis**: lebensbedrohliche **Organdysfunktion** aufgrund einer fehlregulierten **Wirtsantwort** bedingt durch eine **Infektion**
- **Organdysfunktion**: akute Veränderung des ⇒ SOFA-Scores ≥ 2 Punkte als Folge einer Infektion (bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion Ausgangs-SOFA-Score=0)
- **septischer Schock**:
 - Vasopressorengabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen MAD ≥ 65 mm Hg aufrechtzuerhalten und
 - Serum-Laktat > 2 mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution

SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment)

- Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich der SOFA-Score des Patienten akut um ≥ 2 Punkte verschlechtert hat.
- für ein **schnelles Screening/rasche Identifikation** von Patienten mit Sepsis **außerhalb** der Intensivstation: ⇒ **qSOFA**

SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment)

→ Beim Vorliegen von mind. 2 Kriterien ist eine Sepsis wahrscheinlich!

Organsystem	Parameter	1	2	3	4
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	< 400 mm Hg	< 300 mm Hg	< 200 mm Hg, maschinelle Beatmung	< 100 mm Hg, maschinelle Beatmung
Nervensystem	Glasgow Coma Scale (GCS)	13-14	10-12	6-9	< 6
Herz-Kreislauf-System	Hypotonie, Katecholamine (µg/kg/min)	MAP < 70 mm Hg	Dobutamin (beliebige Dosis) oder Dopamin ≤ 5	Noradrenalin ≤ 0,1 oder Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1	Noradrenalin > 0,1 oder Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1
Leber	Bilirubin	1,2-1,9 mg/dl [20-32 µmol/l]	2,0-5,9 mg/dl [33-101 µmol/l]	6,0-11,9 mg/dl [102-204 µmol/l]	> 12,0 mg/dl [> 204 µmol/l]
Gerinnung	Thrombozyten (Gpt/l)	< 150	< 100	< 50	< 20
Niere	Kreatinin	1,2-1,9 mg/dl [110-170 µmol/l]	2,0-3,4 mg/dl [171-299 µmol/l]	3,5-4,9 mg/dl [300-440 µmol/l] (oder Urin < 500 ml/d)	> 5,0 mg/dl [> 440 µmol/l] (oder Urin < 200 ml/d)

qSOFA (quickSOFA)

- ✓ **Atemfrequenz** ≥ 22/min
- ✓ verändertes **Bewusstsein** (GCS<15)
- ✓ systolischer **Blutdruck** ≤ 100 mm Hg

Mikrobiologische Diagnostik

Basisdiagnostik

- mind. 2, besser 3 Blutkulturpaare (siehe Handlungsempfehlung *Blutkultur-Diagnostik*) innerhalb von 45 min nach Diagnosestellung Sepsis
 - ohne Vorhandensein zentraler Gefäßzugänge: mind. 2 Blutkulturpaare (besser 3) perkutan von unterschiedlichen Entnahmestellen
 - bei Vorhandensein zentraler Gefäßzugänge: mind. 1 Blutkulturpaar (besser 2) perkutan (oder via neu platziertem i.v.-Zugang) **und zusätzlich** je 1 Blutkulturpaar von jedem seit >48 h in situ befindlichen, zentralen Gefäßzugang (ZVK, Port, Vorhofkatheter, art. Katheter)

Fokus Atemwege

- respiratorische Sekrete (optimal: BAL, ansonsten Bronchialsekret oder Trachealsekret, [Sputum]) auf Erreger+Resistenz
- Legionellen-Antigentest (aus Urin bei schwerer CAP)
- ggf. Pneumokokken-Antigentest aus Urin bei schwerer CAP
- während Influenza-Saison bzw. bei Reiseanamnese: Influenza-Diagnostik (Molekularbiologische Testung, Ag-Schnelltest nicht empfohlen) aus Nasopharynxabstrich oder respiratorischem Sekret
- Pleurapunktat auf Erreger + Resistenz in sterilem Gefäß und in Blutkulturflaschen

Fokus Harntrakt

- Urin-Status
- Urinkultur auf Erreger + Resistenz

Zusätzliche Mikrobiologische Diagnostik

Allgemein:

- Intravasale Katheterspitzen nur bei Infektionsverdacht und gleichzeitiger Einsendung von Blutkulturen einsenden (möglichst zentral und peripher gleichzeitig entnommen: Differential Time to Positivity)
- grundsätzlich sind Gewebeproben und/oder Punktate zu bevorzugen, da die diagnostische Validität von Abstrichen zu gering ist

Fokus Gefäßkatheter (ZVK, Port, Vorhofkatheter etc.)

- Katheter nach Desinfektion ziehen/operativ entfernen

Fokus Wunde/Naht/Abszess

- Wunde/ Naht öffnen und Material (Gewebe> Punktate> Abstrich) auf Erreger + Resistenz
- (Abszess-)Punktate auf Erreger + Resistenz in sterilem Gefäß und in Blutkulturflaschen

Fokus Gelenke

- Gelenkpunktate auf Erreger + Resistenz in sterilem Gefäß und in Blutkulturflaschen, außerdem Bestimmung/Differenzierung Zellzahl

Fokus Abdomen (Galle, Darm)

- Aszitespunktate auf Erreger + Resistenz in sterilem Gefäß und in Blutkulturflaschen
- DD: schwere *C. difficile*-Infektion → Stuhlprobe zur Clostridien-Diagnostik unter Berücksichtigung einer optimalen Transportzeit zum Labor (max. 2 h wegen hitzlabilem Toxin) einsenden

Fokus ZNS

- V.a. auf Meningitis: Liquorpunktion (Erreger+Resistenz und HSV-PCR)

Therapie – allgemein

- Die **Identifizierung des Sepsisherdes** und dessen **schnellstmögliche** (innerhalb 6-12 Stunden nach Diagnosestellung) **Sanierung** (möglichst **invasiv**/chirurgisch oder interventionell-radiologisch) sollte immer angestrebt werden!
- **unverzögliche Entfernung aller intravaskulärer Zugänge**, die als Fokus für die Sepsis in Betracht kommen
- kalkulierte, initial **intravenöse Antibiotikatherapie - innerhalb 1** (septischer Schock) **bis max. 3 Stunden nach Diagnosestellung Sepsis:** Fokus v.a. auf **Vermeidung einer Verzögerung zwischen Zeitpunkt der ärztlichen Entscheidung und Verabreichung** des Antibiotikums
- Berücksichtigung antibiotischer Vorbehandlungen in den letzten 3 Monaten sowie MRE-Kolonisation/-Vorinfektionen/-Kontakt und lokale MRE-Epidemiologie
- für Empfehlungen zur initialen, empirischen Kombinationstherapie derzeit nur Expertenmeinungen, aber keine Evidenz vorhanden

- Vermeidung einer antibiotischen Übertherapie!
- Re-Evaluation der Antibiotikatherapie 48-72 h nach Beginn und dann alle 48 h
- Vermeidung einer zu langen Antibiotika-Therapie (⇒Monitoring Procalcitonin im Verlauf: optimal unter Nutzung eines PCT-Algorithmus; Stopp bei >80%igem PCT-Abfall gegenüber dem am höchsten gemessenen Wert bzw. bei einem Wert $\leq 0,25$ ng/l)
- nach Erhalt mikrobiologischer Befunde möglichst frühe Umstellung auf eine **gezielte Schmalspektrum**-Therapie
- falls initial Kombinationstherapie: Reduktion nach 3-5 Tagen auf eine β -Laktam-Monotherapie (auch ohne Erregernachweis!)
- Bei Sepsis/ septischer Schock sollte eine **prolongierte Gabe** (=Infusionsdauer: 3-4 h/Dosis) der **β -Laktam-Antibiotika nach** einer initialen Standarddosis (Bolus) angestrebt werden. Bei Verfügbarkeit eines TDM ist eine kontinuierliche Gabe der β -Laktam-Antibiotika (ebenfalls **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus)) zu bevorzugen.
- Bei Verfügbarkeit eines TDM sollte eine kontinuierliche Gabe der β -Laktam-Antibiotika (ebenfalls nach einer initialen Standarddosis = Bolus) erfolgen. Vancomycin sollte primär immer kontinuierlich appliziert werden. Die intermittierende Applikation sollte nur begründeten Ausnahmen vorbehalten sein.
- Dauer der Antibiotikatherapie: 7(-10) Tage
- Ausnahmen/Indikationen für verlängerte Antibiotikatherapien:
 - persistierender Sepsisherd (chirurgische Fokuskontrolle suffizient?),
 - tiefe Fokuse wie z.B. Endokarditis, Meningitis, Hirnabszess, Spondylodiszitis, Osteomyelitis
 - S.aureus-Bakteriämien (i.v.-Therapie 14d bis zu 28d!, s. SOP S.aureus-Bakteriämie),
 - Infektionen durch Listerien, Borrelien, Pneumocystis, Tropheryma whippeli, Actinomyzeten, Mykobakterien
 - Pat. mit verzögertem Therapieansprechen,
 - Pat. mit invasiven Pilzinfektionen (s. SOP Systemische antimykotische Prophylaxe und Therapie),
 - Pat. mit bestimmten Virusinfektionen,
 - Pat. mit Immundefizienz einschließlich Neutropenie

Therapie - kalkuliert initial bei unbekanntem Erreger

Fokus / Sepsisherd	häufige Erreger	Therapieempfehlung/ Alternative	Kurzinfusion ¹⁾	kontinuierliche Gabe nach Bolus ²⁾
Unbekannt - ambulant erworben	<i>S. aureus, Streptokokken, E. coli, Enterokokken, Klebsiella spp., Pseudomonas spp.</i>	Piperacillin/Tazobactam	3-4 x 4,5 g/ d ⁴⁾	13,5-18 g/24h ⁴⁾

Therapie - kalkuliert initial bei unbekanntem Erreger				
Fokus / Sepsisherd	häufige Erreger	Therapieempfehlung/ Alternative	Kurzinfusion¹⁾	kontinuierliche Gabe nach Bolus²⁾
Unbekannt - nosokomial erworben	<i>S. aureus, E. coli, andere Enterobacteriaceae, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam (wenn keine AB-Vortherapie, kein MRE-Risiko) oder Meropenem + Vancomycin	4 x 4,5 g/d ⁴⁾ 3 x 1(-2) g/d (2 x 1 g/d) ⁵⁾	18 g/24h ⁴⁾ 3-6 g/24h 30 mg/kg KG/24 h ⁶⁾
Atemwege - ambulant erworben	<i>Pneumokokken, H. influenzae, S. aureus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa³⁾</i>	Piperacillin/Tazobactam + Azithromycin	3-4 x 4,5 g/d ⁴⁾ + 1 x 500 mg/d (für 3 d)	13,5g-18g/24h ⁴⁾
Atemwege - nosokomial erworben	<i>S. aureus, E. coli, andere Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa³⁾, Anaerobier</i>	Piperacillin/Tazobactam (+ Ciprofloxacin ³⁾) oder Meropenem (+ Ciprofloxacin ³⁾) + Vancomycin	4 x 4,5 g/d ⁴⁾ (+ 3 x 400 mg/d) 3 x 1(-2) g/d (+ 3 x 400 mg/d) (2 x 1 g/d) ⁵⁾	18 g/24h ⁴⁾ 3-6 g/24h 30 mg/kg KG/24 h ⁶⁾
Harnwege	<i>E. coli, Proteus mirabilis, Enterokokken, Enterobacteriaceae Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken</i>	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem	4 x 4,5 g/d ⁴⁾ 3 x 1(-2) g/d	18 g/24h ⁴⁾ 3-6 g/24h
Gallenwege, Darm, gynäkologische Organe	<i>E. coli/ andere Enterobacteriaceae, Enterokokken, Anaerobier. Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem	3-4 x 4,5 g/d ⁴⁾ 3 x 1(-2) g/d	13,5-18 g/24h ⁴⁾ 3-6 g/24h

Therapie - kalkuliert initial bei unbekanntem Erreger				
Fokus / Sepsisherd	häufige Erreger	Therapieempfehlung/ Alternative	Kurzinfusion¹⁾	kontinuierliche Gabe nach Bolus²⁾
Haut- / Weichgewebe	<i>A-Streptokokken, S. aureus</i>	Piperacillin/Tazobactam + Clindamycin	3-4 x 4,5 g/d ⁴⁾ 4 x 600 mg/d	13,5-18 g/24h ⁴⁾
nekrotisierende Fasziitis Fourniersche Gangrän	<i>Mischinfektionen (zusätzlich mit Non-A-Streptokokken, Anaerobier, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa)</i>	Meropenem + Clindamycin	3 x 1(-2) g/d 4 x 600 mg/d	3-6 g/24h
Gefäßkatheter (ZVK, Port, Dialysekatheter)	<i>koag.-neg. Staphylokokken, S. aureus, gramnegative Stäbchen, Candida spp., Corynebakterien, Propionibakterien</i>	Piperacillin/Tazobactam + Vancomycin oder Meropenem + Vancomycin	3-4 x 4,5 g/d 2 x 1 g/d ⁵⁾ 3 x 1(-2) g/d (2 x 1 g/d) ⁵⁾	13,5-18 g/24h 30 mg/kg KG/24 h ⁶⁾ 3-6 g/24h 30 mg/kg KG/24 h ⁶⁾

¹⁾ Dosierungsangaben für erwachsene Patienten mit normaler bis kompensierter Nierenfunktion (GFR >50 ml/min)

²⁾ Bei Sepsis/ septischer Schock sollte eine **prolongierte** Gabe (=Infusionsdauer: **3-4 h**/Dosis) der β -Laktam-Antibiotika **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus) angestrebt werden.
Bei Verfügbarkeit eines TDM ist eine kontinuierliche Gabe der β -Laktam-Antibiotika (ebenfalls **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus)) zu bevorzugen.

→TDM Ziel steady state Piperacillin/Tazobactam: 32-64 mg/l

→TDM Ziel steady state Meropenem: 8-16 mg/l

³⁾ Risiko für Pseudomonas aeruginosa/MRE:

- schwere strukturelle chronische Lungenerkrankungen (schwere COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose) mit Antibiotikavorthherapie oder vorausgegangener Hospitalisierung jeweils in den letzten drei Monaten
- bekannte Kolonisation (P. aeruginosa, MRSA, MRGN)
- PatientInnen aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaversorgte, offene Wunden
- vorhergehende Hospitalisation
- vorhergehende antibiotische Therapie (in Abhängigkeit von Spektrum, Dauer und Dosierung)

⁴⁾ bei Risiko für Pseudomonas aeruginosa Anpassung Dosierung Piperacillin/Tazobactam unter Berücksichtigung Breakpoints EUCAST Pseudomonas aeruginosa; bei ausgeprägter Adipositas (BMI>30) ebenfalls Dosiserhöhung angeraten; Erhöhung der loading dose auf 9 g bei adipösen Patienten (BMI>30) vor Start der kontinuierlichen Infusion empfehlenswert

⁵⁾ TDM Vancomycin intermittierende Gabe (Infusionsdauer: mind. 1 h/Gabe, um Red-Man-Syndrom zu vermeiden): →Ziel-Talspiegel 15-20 mg/l

⁶⁾ Initialbolus Vancomycin:

<60 kg:	1 g
60-69 kg:	1,5 g
>90 kg:	2 g

→ TDM Vancomycin kontinuierliche Gabe: Ziel-Spiegel steady state 25-30 mg/l

Spezielle Entitäten: MRE			
Kalkulierte Antibiotikatherapie - multiresistente Erreger (MRE) bekannt oder wahrscheinlich ¹⁾			
Erreger	Therapieerweiterung empfohlen mit	Dosierung ²⁾	Bemerkung ³⁾
MRSA	+ Vancomycin oder	(2 x 1 g/d) ⁴⁾	nach Initialbolus weiter mit Vancomycin 30 mg/kg KG/24 h ⁵⁾ als kontinuierliche Infusion
	+ Linezolid	2 x 600 mg/d	bei pulmonalen Fokus
VRE	+ Linezolid	2 x 600 mg/d	
Enterobakterien (ESBL, 3MRGN) ⁸⁾	Meropenem	3 x 2 g/d	nach Initialbolus weiter mit Meropenem 6 g/24h als kontinuierliche Infusion
Enterobakterien 4MRGN ⁸⁾ oder Acinetobacter spp. 4MRGN ⁸⁾	+ Colistin + Tigecyclin	1. Dosis 9 Mio IE dann 2x 4,5 Mio IE/d ⁶⁾ 1. Dosis 100 mg, weiter mit 2 x 50 mg/d	nur nach individuellem Antibiogramm Bei Auftreten Rücksprache mit ABS-Team und/oder Mikrobiologen
Pseudomonas aerug. 3+4MRGN ⁷⁾	+ Colistin + Meropenem	1. Dosis 9 Mio IE dann 2x 4,5 Mio IE/d ⁶⁾	Zur weiteren Therapie Rücksprache mit ABS-Team und/oder Mikrobiologen

¹⁾ Risiko für MRE:

- schwere strukturelle chronische Lungenerkrankungen (schwere COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose) mit Antibiotikavorthherapie oder vorausgegangener Hospitalisierung jeweils in den letzten drei Monaten
- bekannte Kolonisation (P. aeruginosa, MRSA, MRGN)
- PatientInnen aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaversorgte, offene Wunden
- vorhergehende Hospitalisation
- vorhergehende antibiotische Therapie (in Abhängigkeit von Spektrum, Dauer und Dosierung)

²⁾ Dosierungsangaben für erwachsene Patienten mit normaler bis kompensierter Nierenfunktion (GFR >50 ml/min)

³⁾ Bei Sepsis/ septischer Schock sollte eine **prolongierte** Gabe (=Infusionsdauer: 3-4 h/Dosis) der β -Laktam-Antibiotika **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus) angestrebt werden.

Bei Verfügbarkeit eines TDM ist eine kontinuierliche Gabe der β -Laktam-Antibiotika (ebenfalls **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus)) zu bevorzugen.

→TDM Ziel steady state Piperacillin/Tazobactam: 32-64 mg/l

→TDM Ziel steady state Meropenem: 8-16 mg/l

⁴⁾ IIV: nur in Ausnahmefällen!, TDM Vancomycin intermittierende Gabe (Infusionsdauer: mind. 1 h/Gabe, um Red-Man-Syndrom zu vermeiden): →Ziel-Talspiegel 15-20 mg/l

⁵⁾ Initialbolus Vancomycin:

<60 kg:	1 g
60-89 kg:	1,5 g
90 kg:	2 g

→TDM Vancomycin kontinuierliche Gabe: Ziel-Spiegel steady state 25-30 mg/l

⁶⁾ Die optimale Dosierung von Colistin wird kontrovers diskutiert, aktuelle Empfehlungen sollten beachtet werden.

⁷⁾ Piperacillin/Tazobactam bei MRGN: ggf. wirksam bei Urosepsis, bei MHK < 4 mg/l (v.a. intraabdominelle Infektionen)

Spezielle Entitäten: gezielte Antibiotikatherapie nach Erregernachweis¹⁾			
Erreger	Therapieempfehlung ^{2)/} Alternativen nachgeordnet		Kombinationspartner
S.aureus MSSA	Flucloxacillin (6 x 2g/d)	ggf. 12 g/24 h kontinuierlich nach Bolus, TDM!	bei Vorhandensein nicht infizierter (sicherer Ausschluss!) oder nicht entfernbarer Fremdmaterialien (z.B. intrakardiale Devices/Herzklappen, Endoprothesen, Osteosynthesen, implantierte Pumpen, ...): + Rifampicin (2 x 450 mg/d) ³⁾ oder Fosfomycin (3 x 5 g/d)
	Cefazolin (3 x 2 g/d)		
S.aureus MRSA koagulase-negative Staphylok.	Vancomycin (2 x 1 g/d) ⁴⁾	ggf. 30 mg/kg KG/24 h kontinuierlich nach Bolus ⁵⁾	bei Vorhandensein nicht infizierter (sicherer Ausschluss!) oder nicht entfernbarer Fremdmaterialien (z.B. intrakardiale Devices/Herzklappen, Endoprothesen, Osteosynthesen, implantierte Pumpen, ...): + Rifampicin (2 x 450 mg/d) ³⁾ oder Fosfomycin (3 x 5 g/d)
	Daptomycin 1 x 10 mg/kg KG/d		bei Vorhandensein nicht infizierter (sicherer Ausschluss!) oder nicht entfernbarer Fremdmaterialien (z.B. intrakardiale Devices/Herzklappen, Endoprothesen, Osteosynthesen, implantierte Pumpen, ...): + Rifampicin (2 x 450 mg/d) ³⁾ oder Fosfomycin (3 x 5 g/d)
	Linezolid (2 x 600 mg/d)		Cave: KEINE Kombination mit Rifampicin! hierunter beschleunigter Abbau und somit eventueller Wirkverlust von Linezolid möglich (Ausnahme: Verfügbarkeit von TDM für Linezolid zur Therapiesteuerung)
S.aureus-Bakteriämie	Therapie wie oben angeführt über mind. 14 d (nach 1. neg. Folgeblutkultur) , bei komplizierter S.aureus-Bakteriämie mind. 28 d (s. SOP S.aureus-Bakteriämie)		
A-Streptokokken	Penicillin G (4-6-8 x 5 Mio IE/d)	+ Clindamycin (4 x 600 mg/d)	
	Cefazolin (3 x 2 g/d) - bei Penicillin-Allergie		

Spezielle Entitäten: gezielte Antibiotikatherapie nach Erregernachweis¹⁾			
Erreger	Therapieempfehlung ²⁾ / Alternativen nachgeordnet		Kombinationspartner
Pneumokokken	Penicillin G (4-6-8 x 5 Mio IE/d)		+ Azithromycin (1 x 500mg/d) – für 3 Tage und nur bei pulmonalen Fokus
	Ceftriaxon (2 x 2 g/d) - bei Penicillin-Allergie oder Penicillin-Resistenz		
Enterococcus faecalis	Ampicillin (4 x 3 g/d)		+ ggf. Gentamicin (5 - 10 mg/kg/d) ⁶⁾ - bei Ausschluss einer High-Level-Resistenz
	Vancomycin (2 x 1g/d) ⁴⁾ - bei Penicillin-Allergie	ggf. 30 mg/kg KG/24 h kontinuierlich nach Bolus ⁵⁾	
Enterococcus faecium	Vancomycin (2 x 1 g/d) ⁴⁾	ggf. 30 mg/kg KG/24 h kontinuierlich nach Bolus ⁵⁾	+ ggf. Gentamicin (5 - 10 mg/kg/d) ⁶⁾ - bei Ausschluss einer High-Level-Resistenz
	Daptomycin 1 x 10 mg/kg KG/d		
	Linezolid (2 x 600 mg/d)		
E. coli, Klebsiella spp., Proteus mirabilis	Ampicillin/Sulbactam (4 x 3 g/d)		3 MRGN, 4 MRGN: nur nach individuellem Antibiogramm
	Ceftriaxon (1 x 2 g/d)		
	Ciprofloxacin (3 x 400 mg/d)		
Citrobacter, Enterobacter, Serratia	Meropenem (3 x 1-2g/d)	ggf. nach Initialbolus weiter mit Meropenem 6 g/24h als kontinuierliche Infusion	
	Ciprofloxacin (3 x 400 mg/d)		
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim (3 x 2 g/d)	ggf. nach Initialbolus weiter mit 6 g/24 h kontinuierlich	ggf. + Ciprofloxacin (3 x 400 mg/d) oder + Fosfomycin (3 x 5 g)
	Meropenem (3x 1-2g/d)	ggf. nach Initialbolus weiter mit Meropenem 6 g/24h als kontinuierliche Infusion	3 MRGN, 4 MRGN: nur nach individuellem Antibiogramm
Acinetobacter spp.	Meropenem (3x 1-2g/d)	ggf. nach Initialbolus weiter mit Meropenem 6 g/24h als kontinuierliche Infusion	ggf. + Ciprofloxacin (3 x 400 mg/d) 3 MRGN, 4 MRGN: nur nach individuellem Antibiogramm
Stenotrophomonas maltophilia	Cotrimoxazol (2-3 x 960 mg/d)		ggf. + Levofloxacin (2 x 500 mg/d)

Spezielle Entitäten: gezielte Antibiotikatherapie nach Erregernachweis¹⁾			
Bacteroides spp.	Piperacillin/Tazobactam (3-4 x 4,5 g/d) ⁷⁾	ggf. nach Initialbolus weiter mit 13,5g-18 g/24 h als kontinuierliche Infusion ⁷⁾	
	Meropenem (3x 1-2g/d)	ggf. nach Initialbolus weiter mit Meropenem 6 g/24h als kontinuierliche Infusion	
Clostridium perfringens	Penicillin G (4-6-8 x 5 Mio IE/d)		
	Metronidazol (3 x 500 mg/d) - bei Penicillin-Allergie		
Candida spp.	Caspofungin (1. Dosis 70 mg, dann bei ≤80 kg 1 x 50 mg/d, bei >80 kg 1 x 70 mg/d)		Siehe auch Handlungsempfehlung „Systemische antimykotische Prophylaxe und Therapie“

¹⁾ Dosierungsangaben für erwachsene Patienten mit normaler bis kompensierter Nierenfunktion (GFR >50 ml/min)

²⁾ Bei Sepsis/ septischer Schock sollte eine **prolongierte** Gabe (=Infusionsdauer: 3-4 h/Dosis) der β-Laktam-Antibiotika **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus) angestrebt werden. Bei Verfügbarkeit eines TDM ist eine kontinuierliche Gabe der β-Laktam-Antibiotika (ebenfalls **nach** einer initialen Standarddosis (Bolus)) zu bevorzugen.

³⁾ Rifampicin: Einsatz erst, wenn definitiver chir. Therapie (z.B. Endoprothetik/ Implantatwechsel) erfolgt ist; ansonsten erst ab Tag 4 der Therapie ergänzen (Gefahr Resistenzentwicklung aufgrund hoher Inokulumkonzentration in der Initialphase)

⁴⁾ IIV: nur in Ausnahmefällen!, TDM Vancomycin intermittierende Gabe (Infusionsdauer: mind. 1 h/Gabe, um Red-Man-Syndrom zu vermeiden): →Ziel-Talspiegel 15-20 mg/l

⁵⁾ Initialbolus Vancomycin:

<60 kg:	1 g
60-69 kg:	1,5 g
>90 kg:	2 g

→TDM Vancomycin kontinuierliche Gabe: Ziel-Spiegel steady state 25-30 mg/l

⁶⁾ TDM Gentamicin: Ziel-Talspiegel <2mg/l, Ziel-Spitzen-Spiegel 16-20 mg/l

⁷⁾ bei ausgeprägter Adipositas (BMI>30) Dosiserhöhung auf 4x4,5 g bzw. 18g/24 h angeraten; Erhöhung der loading dose auf 9 g bei adipösen Patienten (BMI>30) vor Start der kontinuierlichen Infusion empfehlenswert

Literatur

- S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 (AWMF 082-006)
- Singer et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; 2016
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al., Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):108-20
- Martinez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Goma G, Suarez D, et al., Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45(1):11-9
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; **376**: 2235–44.
- Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, et al. Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2018; published online Jan 2. DOI:10.1097/CCM.0000000000002949
- Bretonnière C, Leone M, Milési C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, et. al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1181-96