



Frank Hanses

Interdisziplinäre Notaufnahme und Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie,  
 Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

# Antiinfektive Therapie

## Therapiestrategien bei Sepsis und septischem Schock

Die Sepsis wird heute als lebensbedrohliche Organdysfunktion, ausgelöst durch die Wirtsantwort auf eine Infektion, verstanden [24]. Sepsis und septischer Schock sind weiter mit einer hohen Mortalität assoziiert, die im Falle des septischen Schocks 30–40 % erreicht. Ähnlich wie bei Polytrauma oder Herzinfarkt kann das schnelle, strukturierte Vorgehen in der Akutsituation die Prognose entscheidend verbessern. Zentraler Baustein dabei ist die frühe und wirksame antiinfektive Therapie.

### „Hit hard ...“

Die Sepsisleitlinien [5, 24] empfehlen die umgehende Einleitung einer intravenösen empirischen Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum, das alle wesentlichen infrage kommenden Bakterien erfasst. Gegebenenfalls können anstelle eines Breitspektrumantibiotikums mehrere Antibiotika appliziert werden. Eine adäquate, wirksame empirische Antibiotikatherapie führt zu einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität [12, 20, 24, 30].

Die genaue Auswahl der Substanzen hängt wesentlich von patientenbezogenen Faktoren ab, außerdem vom Kontext der Behandlungssituation (■ Tab. 1). Zu den wichtigsten patientenbezogenen Faktoren gehören die Art und Lokalisation der Infektion. Hierdurch wird das zu erwartende Keimspektrum und auch die zu erwartende Gewebekonzentration de-

finiert. Die häufigsten zugrunde liegenden Infektionen sind respiratorische Infektionen gefolgt von Harnwegsinfektionen, intraabdominellen Infektionen sowie Haut- und Weichgewebeeinfektionen (vollständige Inspektion des Patienten!). Weitere patientenbezogene Faktoren sind

- Komorbiditäten inklusive Begleitmedikation,
- Immundefizienz,
- eine bekannte Kolonisation mit (multiresistenten?) Erregern,
- Fremdkörper,
- bekannte Allergien/Unverträglichkeiten,
- Voroperationen/Krankenhausaufenthalte und
- eine antibiotische Vortherapie (vor allem in den vorausgegangenen 3 Monaten).

### » Zu den wichtigsten patientenbezogenen Faktoren gehören die Art und Lokalisation der Infektion

Zum Kontext der Behandlungssituation gehören

- der Ort, an dem die Infektion erworben wurde:
  - ambulant/nosokomial,
  - Pflegeeinrichtung,
  - Reiseanamnese;
- das lokale und überregionale Pathogen- und dazugehörige Resistenzspektrum sowie
- die praktische Verfügbarkeit von Medikamenten.

Eine Kombinationstherapie bestehend aus 2 oder mehr antimikrobiell wirksamen Substanzen wird in der Praxis oft durchgeführt, ist aber nicht generell, sondern vor allem in speziellen Situationen empfohlen. Diese umfassen neben Infektionserkrankungen, bei denen eine Kombinationstherapie generell empfohlen ist, wie schwersten ambulant erworbenen Pneumonien oder dem Toxic-shock-Syndrom, auch den septischen Schock [8]. Die Evidenz für Letzteres ist stark limitiert, in entsprechenden Metaanalysen dominieren auch wieder Patienten mit Atemwegsinfektionen [18] – andere Metaanalysen mit randomisierten, kontrollierten klinischen Studien konnten keinen Nutzen der Kombinationstherapie zeigen [32]. Da eine Kombinationstherapie für Patienten mit weniger schweren Verlaufsformen möglicherweise sogar schädlich ist, muss das Für und Wider im Einzelfall abgewogen werden. In die Abwägungen sollten einfließen:

- Zugrunde liegende Infektion:
  - Pneumonie?
  - Fremdkörperassoziiertes Infekt?
  - Neutropenie?
- Schwere der Sepsis (Schock?)
- Bekannte oder vermutete multiresistente Erreger:
  - Risiko einer Infektion mit methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA)?
  - *Pseudomonas*-Besiedlung?
- Lokales Resistenzprofil mit Blick auf die Einzelsubstanzen (insbesondere Breitspektrum- $\beta$ -Laktame bei Gramnegativen?)

Dieser Beitrag wurde in der Zeitschrift *Der Internist* 10 · (2020) 61:1002–1009. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00855-4> erstpubliziert. Zweitpublikation mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

**Tab. 1** Wichtigste Faktoren, die die Wahl der empirischen Antibiotikatherapie beeinflussen

Patientenbezogene Faktoren	Umgebungsfaktoren
<b>Art/Lokalisation des Infekts:</b> – Atemwege – Harnwege – Abdomen – Haut	<b>Ursprung des Infekts:</b> – Ambulant erworben – Pflegeeinrichtung – Nosokomial – Reiseanamnese
<b>Komorbiditäten:</b> – Organinsuffizienz – Hinweise auf Art des Infekts – Voroperationen – Krankenhausaufenthalte – Antibiotische Vortherapie	<b>Lokales Resistenzspektrum:</b> – MRSA-Rate – Resistenzmuster bei <i>E. coli</i> und anderen Gramnegativen
<b>Immundefizienz:</b> – Medikamentöse Immunsuppression – Neutropenie	<b>Überregionales Pathogen- und Resistenzspektrum:</b> – MRSA-Rate – Resistenzen bei Streptokokken – Verteilung von Enterokokken – Endemische Pathogene
<b>Bekannte Kolonisation/Risiko:</b> – MRSA – <i>Pseudomonas</i>	<b>Verfügbarkeit Medikamente:</b> – Engpässe – Praktische, umgehende Verfügbarkeit vor Ort
<b>Fremdkörper:</b> – Intravasale Fremdkörper – Katheter – Prothesen	
<b>Unverträglichkeiten:</b> – Bekannte (schwere) Allergien – Kontraindikationen	

MRSA Methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*

**Tab. 2** Indikationen für den Einsatz von Antimykotika in der empirischen Therapie

<b>Immunsupprimierte Patienten</b>	Neutropenie
	Zustand nach Chemotherapie
	Medikamentöse Immunsuppression, Zustand nach Transplantation
	Diabetes mellitus
<b>Patienten mit länger liegenden Gefäßzugängen</b>	Hämodialyse
	Zentralvenöse Zugänge
	Portsysteme – vor allem, wenn zur parenteralen Ernährung genutzt
<b>Patienten mit abdominalen Pathologien</b>	Kürzlich erfolgte große chirurgische Eingriffe im Abdominalbereich
	Nekrotisierende Pankreatitis

Ähnliches gilt für den Einsatz von breit wirksamen Reservesubstanzen. Wenngleich häufig eingesetzt, sind sie im Falle ambulant erworbener Infektionen bei Patienten ohne relevante Risikofaktoren selten nötig [23]. Reservesubstanzen sollten daher nur zur spezifischen Erweiterung des Spektrums im grampositiven Bereich (beispielsweise Vancomycin bei Risikofaktoren für MRSA) oder im gramnegativen Bereich (*Pseudomonas? Acinetobacter?*) eingesetzt werden. Antimykotika hingegen sollten in der empirischen Therapie in erster Linie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko

für invasive *Candida*-Infektionen zum Einsatz kommen (Tab. 2).

Die Auswahl des Antimykotikums sollte sich ebenso wie bei Antibiotika an den lokal verbreiteten *Candida*-Spezies sowie den zugehörigen Resistenzprofilen orientieren. In der Regel wird die Indikation zur Therapie mit einem Echinocandin bei Verdacht auf eine *Candida*-Sepsis jedoch großzügig gestellt. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schweren Erkrankungen sowie Hinweisen (etwa aus der Anamnese) auf Nicht-*C. albicans*-Arten wie *C. glabrata* oder *C. krusei*. Azole sollten lediglich

bei stabilen Patienten ohne vorherige Azolexposition bzw. ohne Nachweis von Nicht-*C. albicans*-Arten zum Einsatz kommen.

Aufgrund der oben ausgeführten Überlegungen ist eine einfache, breit anwendbare Empfehlung zur empirischen Antibiotikatherapie bei Sepsis – auch in übersichtlicher Tabellenform – schwierig. Die Auswahl spezifischer antimikrobieller Substanzen sollte sich eher an den jeweiligen Empfehlungen zur Therapie bei schwerst erkrankten Patienten einzelner Krankheitsentitäten orientieren (Tab. 3). Daneben sollte über die Antibiotikatherapie hinaus eine mögliche, oft chirurgische, Sanierung des Infektionsfokus (unter anderem von Abszessen, tiefen Weichteilinfektionen oder Hohlorganperforation) zeitnah angestrebt werden.

### „... and early“

Die Prognose der Sepsis wird ganz wesentlich vom frühen Beginn einer wirksamen Antibiotikatherapie beeinflusst. Jede Stunde Verzögerung führt zu einem schlechteren Outcome mit Anstieg von Mortalität, Krankenhausliegedauer und Organversagen [10, 17, 30, 31, 36]. Im Gegensatz zum früheren „3h bundle“ empfehlen die aktuellen Leitlinien [5, 24] daher die frühe intravenöse Gabe eines Antibiotikums innerhalb der ersten Stunde. Aus Gründen der Praktikabilität wird dies innerhalb der ersten Stunde ab „Erkennen“ der Sepsis bzw. des septischen Schocks gefordert („golden hour“).

In der Praxis stellt jedoch gerade das schnelle, zuverlässige Erkennen der Sepsis in verschiedenen Patientenpopulationen mit initial oft wenig spezifischer Symptomkonstellation das größte Problem dar [2]. Gleichzeitig dürfte hier das größte Potenzial für organisatorische Verbesserungen im Ablauf liegen. Als Teil einer solchen Strategie können auch klinische Scores bzw. „early warning scores“, wie das Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) oder der National Early Warning Score 2 (NEWS-2), eine wichtige Rolle spielen. Ähnlich wie für die Zeit ab Erkennen der Sepsis zeigt sich auch für jede Stunde Verzögerung der Antibiotikagabe ab Triage in der Notaufnah-

me ein Anstieg der Mortalität und Krankenhaus- bzw. Intensivaufenthaltsdauer [16, 21]. Die praktische Durchführbarkeit der Antibiotikagabe innerhalb der ersten Stunde ist immer wieder infrage gestellt worden und bedarf großer Anstrengungen, unter anderem in der Logistik der Notaufnahmen [11, 14], andererseits dürfte sich nur über ambitionierte Ziele eine relevante Verbesserung in der medianen Zeit bis zur ersten Antibiotikagabe erreichen lassen. Selbst in gut trainierten zentralen Notaufnahmen großer Krankenhäuser liegen die zurzeit erreichten Zeiten („door-to-antibiotic“) im Schnitt eher im Bereich von 2 bis 3 h [21]. Bei Aufnahmen, die nicht primär über die Notaufnahme laufen, liegen die Zeiten bis zur ersten Gabe eines Antibiotikums oft nochmals deutlich höher [2].

### » Nur über ambitionierte Ziele dürfte sich die Zeit bis zur ersten Antibiotikagabe verkürzen lassen

Offensichtlicher Teil der unmittelbaren Behandlungsstrategie muss daher auch das Schaffen ausreichender venöser Zugänge sein, um zeitnah nach Abnahme von mindestens 2 Paar Blutkulturen ohne Zeitverzug parallel zur Volumensubstitution mit der Antibiotikatherapie beginnen zu können. Gerade bei der Sepsis sind Blutkulturen häufig positiv – eine Abnahme erst unter Antibiotikatherapie reduziert die Trefferrate um fast die Hälfte [29]. Das Gewinnen weiterer Proben zur mikrobiologischen Untersuchung, beispielsweise von Liquor bei Meningitisverdacht oder von Urin bei Verdacht auf Urosepsis, sollte nur abgewartet werden, wenn dies keine nennenswerte weitere Verzögerung bedeutet. Ebenso muss die antibiotische Therapie umgehend nach Erkennen vor Ort, beispielsweise auf Station oder in der Notaufnahme, begonnen werden – ein „Verlagern“ auf die Intensivstation führt zu einer signifikant höheren Sterblichkeit [12].

Die naheliegende Frage, ob zum weiteren Zeitgewinn die Erstgabe des Antibiotikums nicht bereits präklinisch, etwa im Rettungsdienst, erfolgen sollte, ist nicht eindeutig zu beantworten. Ei-

ne große randomisierte Studie in den Niederlanden [1] konnte trotz deutlich früherer Antibiotikagabe keinen Überlebensvorteil zeigen. Ob dies auch für schwerer erkrankte Patienten außerhalb von Ballungsräumen mit längerer Anfahrts- bzw. schlechter ausgebauten Notaufnahmeinrichtungen gilt, ist offen.

## Steuerung der Therapie

### Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte

Bei der Fortführung der initial begonnenen Antibiotikatherapie sollten die spezielle Pharmakokinetik und -dynamik in der Sepsis berücksichtigt werden. Sofern verfügbar, was für die meisten Substanzen im Alltag leider nicht der Fall ist, kann ein therapeutisches Drug Monitoring helfen. Auf Patientenseite spielen veränderte Ausscheidungskinetiken (beispielsweise durch Nieren- und/oder Leberinsuffizienz) und veränderte Verteilungsvolumina (beispielsweise durch Anstieg der extrazellulären Flüssigkeit) die größte Rolle. Abhängig von der zum Einsatz kommenden Substanzklasse sollten dabei unterschiedliche Punkte beachtet werden [5, 24]:

- Bei  $\beta$ -Laktam-Antibiotika dominiert die Zeit über der minimalen Hemmkonzentration der jeweiligen Antibiotika/Pathogen-Kombination [26]. Kritisch kranke Patienten profitieren am ehesten von einer verlängerten Infusionsdauer (oder sogar Dauerinfusion [26]) von  $\beta$ -Laktamen. Um gleichzeitig schnell therapeutische Konzentrationen zu erreichen und eine kontinuierliche Unterdosierung zu vermeiden, ist in der Praxis eine initiale Bolusgabe („loading dose“) sinnvoll.
- Bei der Dosierung von Vancomycin wird im Vergleich zu früher ein höherer Tal Spiegel von 15 bis 20 mg/l empfohlen (Monitoring vor der nächsten Dosis; [27]). Die gängige Auf sättigungsdosis von 1 g i.v. ist oft nicht ausreichend. Um früh optimale Konzentrationen zu erreichen, wird eine initiale Gabe („loading dose“) von 15 bis 30 mg/kg eigentliches Körpergewicht empfohlen.

Wien klin Mag 2020 · 23:268–273  
<https://doi.org/10.1007/s00740-020-00373-x>  
 © Der/die Autor(en) 2020

F. Hanses

## Antiinfektive Therapie. Therapiestrategien bei Sepsis und septischem Schock

### Zusammenfassung

Sepsis und septischer Schock sind weiter mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden. Ein entscheidender Faktor für die Verbesserung des Outcomes ist die schnelle Einleitung einer wirksamen Antibiotikatherapie. Das frühe Erkennen einer Sepsis innerhalb der ersten Stunde stellt dabei eine der größten Herausforderungen dar. Zu einer wirksamen empirischen Therapie gehören gezielt ausgewählte Breitspektrumantibiotika, in speziellen Situationen auch Kombinationstherapien bzw. Antimykotika. Deeskalationsstrategien zur Verschmälerung bzw. Verkürzung der Therapie sind sicher und können Nebenwirkungen begrenzen.

### Schlüsselwörter

Prognose der Sepsis · Antibiotika · Antimykotika · Kombinationstherapie · Mikrobielle Antibiotikaresistenz

## Anti-infective treatment. Treatment strategies for sepsis and septic shock

### Abstract

Sepsis and septic shock are still associated with a high mortality and morbidity. A decisive factor for improvement of the outcome is the prompt initiation of an effective antibiotic treatment. The early recognition of sepsis within the first hour is here one of the biggest challenges. Effective empirical treatment comprises purposefully selected broad-spectrum antibiotics and also combination treatment or antimycotics in special situations. De-escalation strategies to narrow down or shorten the treatment are safe and can limit the side effects.

### Keywords

Sepsis prognosis · Antibacterial agents · Antifungal agents · Combination treatment · Drug resistance, microbial

**Tab. 3** Empirische Initialtherapie abhängig von der zugrunde liegenden Infektionserkrankung

<b>Ambulant erworbene Pneumonie („community-acquired pneumonia“ [CAP])</b>	
Piperacillin/Tazobactam oder Cephalosporin der dritten Generation jeweils plus Makrolid	<i>Alternativ:</i> Levofloxacin/Moxifloxacin (nicht zur Monotherapie des septischen Schocks)
<b>Nosokomiale Pneumonien (Risiko multiresistenter Erreger abwägen)</b>	
Gegen <i>Pseudomonas</i> wirksames Betalaktam (Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem) plus gegen <i>Pseudomonas</i> wirksames Fluorchinolon (Ciprofloxacin/Levofloxacin)	<i>Alternativ:</i> 1. Gegen <i>Pseudomonas</i> wirksames $\beta$ -Laktam plus Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) 2. Bei MRSA-Verdacht plus Glykopeptid oder Oxazolidinon
<b>Urosepsis (anatomische Komplikationen?)</b>	
Piperacillin/Tazobactam (cave: Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation teilweise verbreitet!)	<i>Alternativ:</i> Cephalosporin/BLI oder Carbapenem
<b>Sekundäre Peritonitis (Perforation des Gastrointestinaltrakts; Herdsanierung!)</b>	
Piperacillin/Tazobactam	<i>Alternativ:</i> Carbapenem, je nach Risiko multiresistenter Erreger (nosokomial?) auch neue Cephalosporin/BLI-Kombinationen oder Kombinationstherapien
<b>Tertiäre Peritonitis (Peritonitis nach chirurgischer Sanierung einer sekundären Peritonitis)</b>	
Carbapenem (Meropenem, Imipenem) plus Antimykotikum ggf. plus Linezolid	<i>Alternativ:</i> Ceftolozan/Tazobactam oder Ceftazidim/Avibactam plus Metronidazol (plus Linezolid)
<b>Nekrotisierende Fasziiitis</b>	
Piperacillin/Tazobactam plus Inhibitor der Proteinbiosynthese (Clindamycin, Linezolid) ggf. plus Penicillin G i.v.	<i>Alternativ:</i> Carbapenem plus Clindamycin/Linezolid bei MRSA-Verdacht auch Vancomycin möglich
<b>Meningitis</b>	
Cephalosporine der dritten Generation plus Ampicillin	<i>Alternativ:</i> nosokomial/Shunt Vancomycin plus Meropenem oder Vancomycin plus Ceftazidim/Cefepim

Detaillierte Diskussionen der einzelnen Entitäten mit Berücksichtigung der jeweiligen Sonderfälle finden sich in den einschlägigen Leitlinien und Übersichtsarbeiten [4, 7, 9, 22, 33]  
BLI  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor, MRSA methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*

Bei Aminoglykosiden (sofern noch eingesetzt) steht die Optimierung des Spitzenspiegels im Vordergrund. Eine 1-mal tägliche Dosierung (im Falle von Gentamicin 5–7 mg/kg eigentliches Körpergewicht) führt zu hohen Spitzenspiegeln bei gleichzeitig ausreichend niedrigen Talspiegeln, um Nebenwirkungen, vor allem die renale Toxizität, zu minimieren [3].

**Therapiede Eskalation**

Generell sollte die zunächst kalkulierte antiinfektive Therapie angepasst werden, sobald entweder ein plausibler Erreger-

nachweis gelungen ist oder die zugrunde liegende Infektion klar ist. In beiden Fällen ist eine gezielte Anpassung an das vorliegende (oder erwartete) Resistenzprofil möglich und sinnvoll. Meist ist in diesem Rahmen nicht nur eine weniger breite, sondern oft auch eine wirksamere Antibiotikatherapie mit weniger Nebenwirkungen möglich, beispielsweise bei Nachweis penicillinsensibler Streptokokken. Liegt kein Erregernachweis vor, was bei der Sepsis mit bis zu einem Drittel der Fälle leider immer noch häufig ist, ist bei klinischem Ansprechen und Besserung des Patienten eine Deeskalation

nach spätestens 72 h in aller Regel ebenfalls möglich.

Den allgemeinen Prinzipien zur Antibiotikatherapie folgend, sollte die Therapie so kurz wie möglich sein, um weder der Verbreitung von Resistenzen Vorschub zu leisten noch den Patienten einem zusätzlichen individuellen Morbiditätsrisiko auszusetzen. Die Überlegungen zur Behandlungsdauer können sich an der generellen Empfehlung von 7 bis 10 Tagen orientieren [5, 24]. Eine Antibiotikatherapie für 7 Tage hat sich auch für schwere oder nosokomial erworbene Pneumonien als ausreichend erwiesen [6, 15].

**» Überlegungen zur Behandlungsdauer können sich an der Empfehlung von 7 bis 10 Tagen orientieren**

Regelhaft ist eine längere Therapiedauer nur bei ausgewählten Erkrankungen notwendig, hierzu gehören die *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (14 Tage), die Endokarditis und einige Fremdkörper- bzw. Knocheninfektionen (jeweils im Bereich von 4 bis 6 Wochen). Bezüglich der Therapiedauer kann nach unten abgewichen werden, wenn der Patient eine besonders rasche klinische Besserung zeigt, nach effektiver (in der Regel chirurgischer) Fokuskontrolle (etwa bei intraabdominellem Fokus [28]) oder bei Urosepsis mit unkomplizierter Pyelonephritis [8]. Analog dazu wird eine längere Therapiedauer bei Patienten mit protrahiertem klinischem Ansprechen, unkontrolliertem Fokus, schwer zu behandelnden Infektionen (manche Pilze oder Viren) und längerer Immundefizienz notwendig sein.

Das effektivste Konzept ist eine tägliche Beurteilung zur antimikrobiellen Deeskalation [34]. Darüber hinaus können serielle Messungen von Prokalcitonin (PCT) helfen, die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit Sepsis zu verkürzen. Auch wenn biomarkergesteuerte Algorithmen immer nur ergänzend zum Einsatz kommen sollten und sich bislang kein allgemein „gültiger“ PCT-gesteuerter Algorithmus etabliert hat, ha-



ben doch mehrere Studien eine reduzierte Behandlungsdauer durch PCT-gesteuerte Strategien bei gleicher und im Einzelfall sogar niedrigerer Mortalität gezeigt [13, 35]. Zusammenfassend sind Deeskalationsstrategien sicher und zumindest mit keiner erhöhten Mortalität für den Patienten verbunden [19].

### Antibiotic Stewardship

Sinnvolle Unterstützung in der Entwicklung von Behandlungsstrategien und bei der Reduktion des Selektionsdrucks durch Antibiotika können Antibiotic-Stewardship-Programme bieten. Bei der Wahl einer bestmöglich lokal angepassten empirischen Therapie hilft – sofern verfügbar – die Beratung durch spezialisierte Infektiologen. Gerade für schwere Infektionen, die mit einer hohen Mortalität assoziiert sind, wie die *S.-aureus*-Bakteriämie, zeigt sich hierdurch ein Überlebensvorteil [25].

### Fazit für die Praxis

- Die schnelle Einleitung einer wirksamen intravenösen Antibiotikatherapie ist entscheidend für die Prognoseverbesserung bei Sepsis.
- Der Begriff „wirksam“ umfasst die zu erwartenden Erreger. Generelle Empfehlungen sind nicht möglich, bei der Wahl der Substanzen sollten umgebungs- und patientenspezifische Faktoren beachtet werden. Zu den wichtigsten gehören die (mutmaßlich) zugrunde liegenden Infektionen.
- Mittel der Wahl sind meist Breitspektrumantibiotika. Antimykotika und Reservesubstanzen sind Sondersituationen vorbehalten, auch eine Kombinationstherapie wird nicht generell empfohlen.
- „Schnell“ heißt innerhalb der ersten Stunde unmittelbar nach Abnahme von Blutkulturen. Um eine Sepsis hinreichend sicher früh erkennen zu können, sind organisatorische Anstrengungen notwendig.
- Bei der Fortführung der Therapie sollten Pharmakodynamik und -kinetik bei kritisch Kranken beachtet werden; oft ist eine ausreichend hohe „load-

ing dose“ sinnvoll. Die Therapiedauer liegt in der Regel in einem Bereich von 7 bis 10 Tagen; Ausnahmen sind zu beachten. Eine Deeskalation ist bei klinischem Ansprechen und/oder biomarkerbasierter Steuerung sicher.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Frank Hanses**  
 Interdisziplinäre Notaufnahme und Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg  
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland  
 frank.hanses@ukr.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Hanses gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6:40–50. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30469-1)
2. Amaral ACKB, Fowler RA, Pinto Retal (2016) Patient and organizational factors associated with delays in antimicrobial therapy for septic shock. *Crit Care Med* 44:2145–2153. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001868>

3. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J (1996) Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 312:338–345
4. Brinkmann A, Röhr AC, Frey OR et al (2018) S2k-Leitlinie der PEG zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Anaesthesist* 67:936–949. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0512-8>
5. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M et al (2020) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115(Suppl 2):37–109. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0>
6. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588–2598. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>
7. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas Set al (2018) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. *Pneumologie* 72:15–63. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121734>
8. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68:2183–2191. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt177>
9. Ewig J, Höffken G, Kern WV et al (2016) Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70:151–200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101873>
10. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program\*. *Crit Care Med* 42:1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
11. Filbin MR, Thorsen JE, Zachary TM et al (2020) Antibiotic delays and feasibility of a 1-hour-from-triage antibiotic requirement: analysis of an emergency department sepsis quality improvement database. *Ann Emerg Med* 75:93–99. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.07.017>
12. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A et al (2015) Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care* 19:302. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1000-z>
13. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16:819–827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
14. Kalich BA, Maguire JM, Campbell-Bright SL et al (2016) Impact of an antibiotic-specific sepsis bundle on appropriate and timely antibiotic administration for severe sepsis in the emergency department. *J Emerg Med* 50:79–88.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.09.007>
15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the American thoracic

- society. *Clin Infect Dis* 63:e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
16. Kim RY, Ng AM, Persaud AK et al (2018) Antibiotic timing and outcomes in sepsis. *Am J Med Sci* 355:524–529. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.02.007>
  17. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
  18. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D (2010) A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 38:1651–1664. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e96b91>
  19. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A (2016) Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 22:960–967. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.023>
  20. Paul M, Shani V, Muchtar E et al (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4851–4863. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
  21. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR et al (2019) ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 155:938–946. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.008>
  22. Pfister H-W et al (2015) S2k-Leitlinie Ambulant erworbene bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie ([www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)) (abgerufen am 23.07.2020)
  23. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3:e202899. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2899>
  24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
  25. Rieg S, Küpper MF (2016) Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection* 44:159–166. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0883-1>
  26. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent  $\beta$ -Lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194:681–691. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-00240C>
  27. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC et al (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 29:1275–1279. <https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1275>
  28. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intra-abdominal infection. *N Engl J Med* 372:1996–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411162>
  29. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M et al (2019) Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect* 25:326–331. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.016>
  30. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376:2235–2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>
  31. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G (2017) Does early and appropriate antibiotic administration improve mortality in emergency department patients with severe sepsis or septic shock? *J Emerg Med* 53:588–595. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.12.009>
  32. Sjövall F, Perner A, Hylander Möller M (2017) Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 74:331–344. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.013>
  33. Textoris J, Wiramus S, Martin C, Leone M (2011) Antibiotic therapy in patients with septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 28:318–324. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328346c0de>
  34. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA et al (2011) Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 184:680–686. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-00370C>
  35. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P et al (2015) Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19:v–xxv, 1–236. <https://doi.org/10.3310/hta19960>
  36. Zhang D, Micek ST, Kollef MH (2015) Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med* 43:2133–2140. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001140>



## Pfizer Rheumatology Award

Das breite Spektrum rheumatologischer Erkrankungen konfrontiert Patienten mit vielfältigen Schwierigkeiten. Der Pfizer Rheumatology Award unterstützt deshalb innovative Projekte in der Rheumatologie zur Verbesserung der Patientenversorgung mit einem Preisgeld von 20.000 Euro.

### ➤ Beitrag zur Patientenversorgung in der Rheumatologie

Geplante, laufende oder abgeschlossene (mit geplanter Fortsetzung oder Erweiterung) Projekte können bis zum 31. Juli 2021 eingereicht werden. Ob Einzelpersonen oder Teams – teilnehmen können Personen, die in Österreich tätig sind und in der täglichen Arbeit für die Betreuung von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen verantwortlich sind. Die eingereichten Projekte werden von einem Expertengremium, bestehend aus Rheumatologen sowie Vertretern einer Patientenorganisation, beurteilt.

Der Pfizer Rheumatology Award wird von Pfizer in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation sowie der Österreichischen Rheumaliga vergeben. Die Preisverleihung für innovative Projekte zur Verbesserung der Patientenversorgung findet erstmals im Rahmen der ÖGR Jahrestagung 2021 statt und soll anschließend jährlich vergeben werden.

Informationen: <http://www.rheuma-award.at/>

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien. [www.pfizermed.at](http://www.pfizermed.at), [www.pfizer.at](http://www.pfizer.at)

PP-XEL-AUT-0620/10.2020