

**KLINIKEN SÜDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie



**Gemeinsam im Verbund**

**Antibiotika für die (schwere) Sepsis**  
**Rosenheim, 26.4.2016**  
**T. Glück**

Kreisklinik Bad Reichenhall • Kreisklinik Berchtesgaden • Kreisklinik Freilassing • Kreisklinik Ruhpolding • Klinikum Traunstein • Kreisklinik Trostberg


**Übersicht** Antibiotika für die (schwere) **Sepsis**

- **Wen** behandeln wir ?
  - Definitionen
    - International
    - Dt. Sepsis-Gesellschaft/DRG-Definition
- **Wie** behandeln wir ?
  - "adäquate" Therapie, "timing",
  - Vancomycin vs. Linezolid
  - Dauerinfusion,
  - Kombinationen

KLINIKEN SÜDOSTBAYERN Klinische Infektiologie

HUGO SCHOTTMÜLLER

**.... = Sepsis?**



„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den **Blutkreislauf** gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“

Schottmüller (1914)

KLINIKEN SÜDOSTBAYERN Klinische Infektiologie

**internationale Definition**

**SIRS → Sepsis → ...**

Infection/Trauma	SIRS	Sepsis	Schwere Sepsis
	↑	↑	

- SIRS – systemic inflammatory response syndrome eine klinische Reaktion auf einen nicht-spezifischen Insult, die 2 oder mehr der folgenden Symptome aufweist
  - ▶ Temperatur > 38°C oder < 36°C
  - ▶ Herzfrequenz > 90 Schläge/min
  - ▶ Atemfrequenz > 20/min oder Beatmung
  - ▶ Leukozyten > 12.000/mm<sup>3</sup> oder < 4000/mm<sup>3</sup> oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten
- SIRS - mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Infektion

KLINIKEN SÜDOSTBAYERN Klinische Infektiologie Bone, Chest 1992

**internationale Definition**

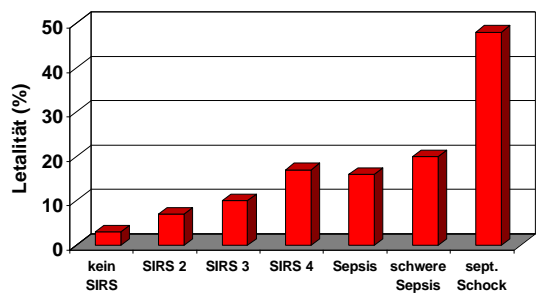
**... → schwere Sepsis → sept. Schock**

Infection/Trauma	SIRS	Sepsis	Schwere Sepsis
		↑	

- Sepsis mit ≥ 1 Organversagen
  - ▶ Volumen-refraktäre Hypotension → **Schock**
  - ▶ akutes Nierenversagen
  - ▶ akutes Lungenversagen
  - ▶ Gerinnungsversagen - DIC, Thrombopenie
  - ▶ ZNS-Störung
  - ▶ metabolische Azidose

KLINIKEN SÜDOSTBAYERN Klinische Infektiologie Bone, Chest 1992 Wheeler and Bernard, N Engl J Med 1999

**Letalität von SIRS, Sepsis, sept. Schock bei Intensivpatienten**



Stadium	Letalität (%)
kein SIRS	~5
SIRS 2	~10
SIRS 3	~15
SIRS 4	~20
Sepsis	~18
schwere Sepsis	~22
sept. Schock	~50

KLINIKEN SÜDOSTBAYERN Klinische Infektiologie Rangel-Frausto, JAMA 1992

**TABLE 1. Diagnostic Criteria for Sepsis**

Infection, documented or suspected, and some of the following:

**General variables**

- Fever ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ )
- Hypothermia (core temperature  $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- Heart rate  $\geq 90/\text{min}$  or more than two in above the normal value for age
- Tachypnea
- Altered mental status
- Significant odors or positive fluid balance ( $> 20\text{ mL/kg}$  over 24h)
- Hypoglycemia (plasma glucose  $> 140\text{ mg/dL}$  or  $77\text{ mmol/L}$ ) in the absence of diabetes

**Inflammatory variables**

- Leukocytosis (WBC count  $> 12,000/\mu\text{L}$ )
- Leukopenia (WBC count  $< 4,000/\mu\text{L}$ )
- Normal WBC count with greater than 10% immature forms
- Plasma C-reactive protein more than two in above the normal value
- Plasma procalcitonin more than two in above the normal value

**Hemodynamic variables**

- Arterial hypotension (SBP  $< 90\text{ mm Hg}$ , MAP  $< 70\text{ mm Hg}$ , or an SBP decrease  $> 40\text{ mm Hg}$  in adults or less than two in below normal for age)
- Organ dysfunction variable
- Arterial hypoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- Acute oliguria (urine output  $< 0.5\text{ mL/kg/hr}$  for at least 2 hrs despite adequate fluid resuscitation)
- Creatinine increase  $> 0.5\text{ mg/dL}$  or  $44.2\text{ }\mu\text{mol/L}$
- Coagulation abnormalities (DVT  $> 1.5$  or aPTT  $> 60\text{ s}$ )
- Bilirubin (abnormal values)
- Thrombocytopenia (platelet count  $< 100,000/\mu\text{L}$ )
- Hypofibrinogenemia (plasma fibrinogen  $> 4\text{ mg/dL}$  or  $70\text{ }\mu\text{mol/L}$ )

**TABLE 2. Severe Sepsis**

Severe sepsis definition = sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)

**Sepsis-induced hypotension:**

- Lactate above upper limits laboratory normal
- Urine output  $< 0.5\text{ mL/kg/hr}$  for more than 2 hrs despite adequate fluid resuscitation
- Acute lung injury with  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  in the absence of pneumonia as infection source
- Acute lung injury with  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  in the presence of pneumonia as infection source
- Creatinine  $> 2.0\text{ mg/dL}$  ( $175.3\text{ }\mu\text{mol/L}$ )
- Bilirubin  $> 2\text{ mg/dL}$  ( $34.2\text{ }\mu\text{mol/L}$ )
- Platelet count  $< 100,000/\mu\text{L}$
- Coagulopathy (international normalized ratio  $> 1.5$ )

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012  
R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee  
Crit Care Med 2013; 41:580-637

**KLINIKEN SÜDBAYERN Klinische Infektiologie**

**(deutsche) Sepsis-Definition der DSG (= Basis der DRG-Dokumentation !!)**

**1. SIRS-Kriterien**  
Temp  $\geq 38,0$  oder  $\leq 36,0$  Grad C?  
Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$   
Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$  (od. pCO<sub>2</sub>  $< 33$  mmHg)  
Leukozyten  $\geq 12.000/\mu\text{L}$  od.  $\leq 4.000/\mu\text{L}$

**2. 2 Paar Blutkulturen abgenommen**

**3. Organkomplikationen**  
**Kreislauf:** systolischer RR  $\leq 90$  mmHg od. mittl. art. Druck  $\leq 70$  mmHg für mindestens eine Std. trotz ausreichender Flüssigkeitsgabe oder: Katecholamine notwendig für ausreichenden Blutdruck (kardiogener Schock oder Schock anderer Genese ausgeschlossen)  
**Lunge:** Blutgase bei Raumluft: paO<sub>2</sub>  $\leq 75$  mmHg? oder bei Sauerstoffgabe paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 250$  (andere kardiale oder pulmonale Ursache ausgeschlossen)  
**Azidose/Säure-Basen-Haushalt:** Basenexzess  $\leq -5$  mmHg oder Laktat  $\geq 1,5\text{x}$  ob. Norm  
**Gerinnung**  
Thrombozyten  $\leq 100.000/\mu\text{L}$  od. Abfall  $> 30\%$  vom Ausgang  
**akutes Nierenversagen**  
akuter (!) Kreatinin-Anstieg auf  $> 2\text{ mg/dl}$  oder Ausscheidung  $< 30\text{--}40\text{ mL/h}$  trotz Volumensubstitution  
**ZNS-Dysfunktion**  
neu aufgetreten (!) Vigilanzminderung, Desorientiertheit, Unruhe, Delir

**2-4 Punkte, keine BK abgen., ohne Organkomplika-tion = "nichtinfektiöses SIRS ohne Organkomplika-tion"**

**2-3 Punkte, neg. BK ohne Organkomplika-tion = "nix (!)" (im Gegensatz zur Internat. Definition)**

**alle 4 Punkte, neg. BK ohne Organkomplika-tion = "infektiöses SIRS ohne Organkomplika-tion"**

**$\geq 2$  Punkte + positive BK ohne Organkomplika-tion = "infektiöses SIRS mit Organkomplika-tion"**

**$\geq 2$  Punkte +/- positive BK mit Organkomplika-tion = "infektiöses / nicht-infektiöses SIRS mit Organkomplika-tion"**

**KLINIKEN SÜDBAYERN Klinische Infektiologie**

**Die SIRS-basierte Sepsis-Defintion ist ungenau ...**

**Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients**  
Matthew M. Churpek  
Am J Respir Crit Care Med Oct 15, 2015

- 269.951 Pat., Chicago-Region; 11/2008 – 01/2013
- 14,5 % aller Aufnahmen hatten  $\geq 2$  SIRS-Kriterien (Mortalität 4,3 % vs. 1,2%)
- 14 % aller Aufnahmen hatten  $\geq 1$  Organversagen (Mortalität 5,3 % vs. 1,1%)
- 47 % hatten  $\geq 2$  SIRS-Kriterien mind. 1x während d. Aufenthaltes**

**Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis**  
Kirsi-Majja Kaukonen  
N Engl J Med 2015;372:1629-38.

- 1.171.797 Pat., 172 ICUs, Australien/Neuseeland
- 109.663 Infektion und  $\geq 1$  Organversagen
- 12,1 % hatten  $< 2$  SIRS-Kriterien**

**KLINIKEN SÜDBAYERN Klinische Infektiologie**

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT  
**The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**  
Mervyn Singer, JAMA. 2016;315(8):801-810

**neue Definition:**

- es gibt nur noch **Sepsis** (bisher: "schwere Sepsis") bei **klin.** Infektion
- als Ausdruck eines **Organversagens** ( $\Delta \geq 2$  SOFA-Score Pkte.)
- septischer Schock** = Katecholamin-Pflichtigkeit für mittleren Blutdruck  $> 65$  mmHg und Laktat  $> 2\text{ mmol/l}$  (18 mg/dl) trotz adäquater Volumengabe

**Table 1. Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score\***

System	Score	0	1	2	3	4
Respiration						
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mm Hg (SpO <sub>2</sub> )		$\geq 400$ (53.3)	$< 400$ (53.3)	$< 300$ (40)	$< 200$ (26.7) with respiratory support	$< 100$ (13.3) with respiratory support
Coagulation						
Platelets, $\times 10^9/\mu\text{L}$		$\geq 150$	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
Liver						
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)		$< 1.2$ (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	$\geq 12.0$ (205)
Cardiovascular						
MAP $\geq 70$ mm Hg		MAP $\geq 70$ mm Hg	Drop in $\geq 1$ or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Drop in $\geq 1.5$ or epinephrine $\geq 0.1$ or norepinephrine $\geq 0.1$ <sup>c</sup>	Drop in $\geq 2$ or epinephrine $\geq 0.1$ or norepinephrine $\geq 0.1$ <sup>c</sup>	Drop in $\geq 3$ or epinephrine $\geq 0.1$ or norepinephrine $\geq 0.1$ <sup>c</sup>
Central nervous system						
Glasgow Coma Scale score <sup>d</sup>		15	13-14	10-12	6-9	$\leq 6$
Renal						
Creatinine, mg/dL (μmol/L)		$< 1.2$ (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	$\geq 5.0$ (440)
Urine output, mL/d		$\geq 200$	$< 200$	$< 50$	$< 20$	$< 10$

Abbreviations: FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.  
<sup>a</sup>Catecholamine doses are given in μg/kg/min for at least 1 hour.  
<sup>b</sup>Glasgow Coma Scale scores range from 3 to 15; higher score indicates better neurological function.

**bei neu aufgenommenem Pat. wird zunächst Basis-Score = 0 angenommen**

**KLINIKEN SÜDBAYERN Klinische Infektiologie**

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT  
**The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**  
Mervyn Singer, JAMA. 2016;315(8):801-810

- Problem:**
  - SOFA braucht Labor und Zeit!
- **q (quick) SOFA** (rein klinische Kriterien)

**Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria**

- Respiratory rate  $\geq 22/\text{min}$
- Altered mentation
- Systolic blood pressure  $\leq 100\text{ mm Hg}$

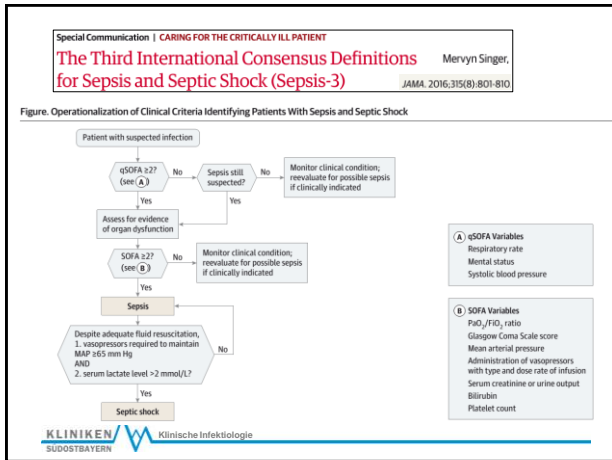
**$\geq 2$  qSOFA-Score Pkte + V.a. Infektion = Verdachtsfall Sepsis !**

**KLINIKEN SÜDBAYERN Klinische Infektiologie**

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT  
**Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**  
Christopher W. Seymour, JAMA. 2016;315(8):801-810

	Korrekte Identifikation des Outcomes durch das verwendeten Score-System (AUROC)	
	Patienten auf Intensivstation	Patienten auf Normalstation
$\geq 2$ SIRS	0,64	0,76
$\geq 2$ SOFA	0,74	0,79
$\geq 2$ qSOFA	0,66	0,81

**KLINIKEN SÜDBAYERN Klinische Infektiologie**



## Konsequenzen??

**Es gilt (noch) die deutsche Definition !**

**Wir sollten:**

- unsere Patienten möglichst gut behandeln ...
- dafür MiBi-Diagnostik grundsätzlich vor Therapiebeginn machen ...
- aber nicht alles "Ersparte" für BK ausgeben ...

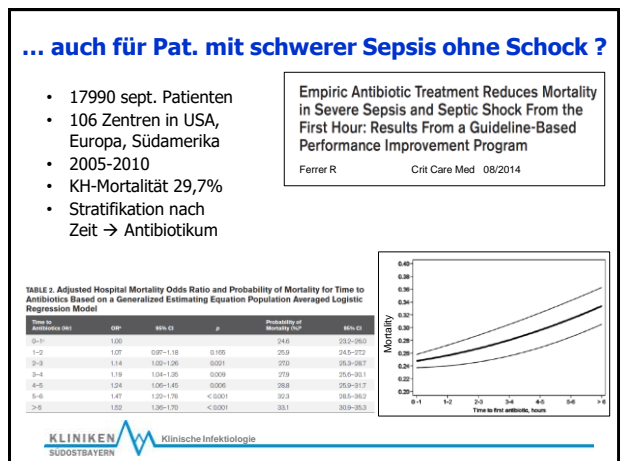
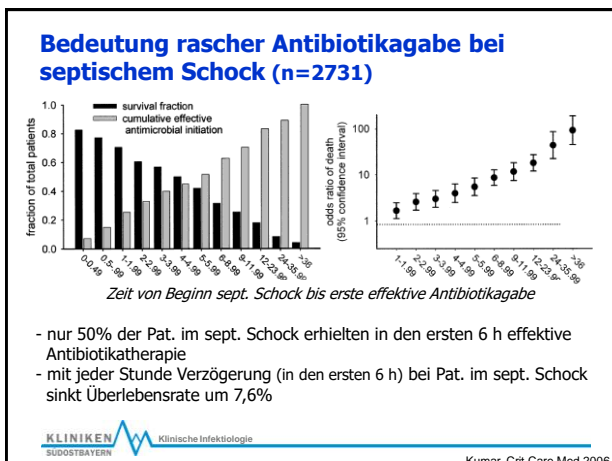
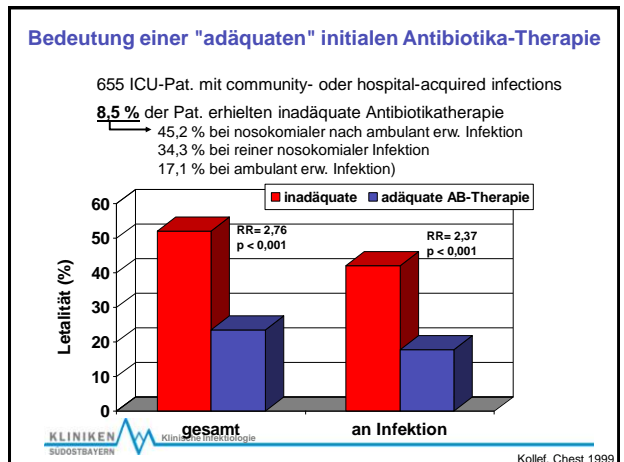
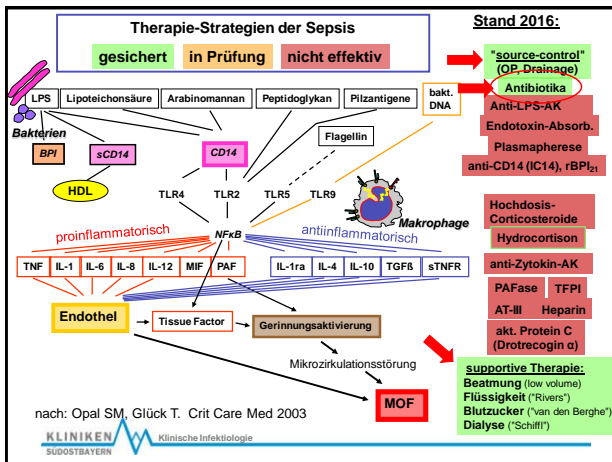
**also:**

- Fieber, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, mentaler Status **dokumentieren**

→ BK **dann** abnehmen, wenn der Patient

- den Verdacht auf eine mittelschwere bis schwere Infektion hat (Klinik!)
- **≥ zwei** der (bisherigen, internationalen) **SIRS-Kriterien** erfüllt bzw. **≥ zwei** Δ – Punkte im SOFA-Score hat (neue internationale Def.)

KLINIKEN SÜDOBSTAYERN Klinische Infektiologie



## Meta-Analyse ...

### The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis

Sarah A. Sterling,  
Crit Care Med 2015

TABLE 5. Odds Ratios for Mortality From With Each Hourly Incremental Delay in Antibiotic Administration From Severe Sepsis/Septic Shock Recognition

n	Author	< 1 Hr	1-2 Hr	2-3 Hr	3-4 Hr	4-5 Hr	> 5 Hr
5062	Ferrer et al (8)	Reference value	0.94 (0.80, 1.12)	0.89 (0.73, 1.08)	0.92 (0.73, 1.15)	0.97 (0.75, 1.25)	1.38 (1.18, 1.61)
261	Gaieski et al (9)	Reference value	1.65 (0.84, 3.20)	1.38 (0.44, 3.95)	1.72 (0.42, 6.36)	4.13 (0.45, 50.6)	0.92 (0.02, 11.82)
2174	Kumar et al (10)	Reference value	1.67 (1.10, 2.53)	2.59 (1.67, 4.01)	3.01 (1.94, 4.67)	3.98 (2.45, 6.47)	15.23 (1.1, 21.1)
426	Ryoo et al (37)	Reference value	0.91 (0.47, 1.75)	1.31 (0.62, 2.71)	1.17 (0.39, 3.14)	1.10 (0.30, 3.39)	1.30 (0.34, 4.13)
	Pooled odds ratio (95% CI)	Reference value	1.21 (0.84, 1.72)	1.42 (0.76, 2.67)	1.53 (0.72, 3.28)	1.90 (0.72, 5.01)	2.47 (0.46, 13.36)

## Timing of Therapy in Sepsis: Are Early Antibiotics Important for Prognosis?\*

Pradeesh Sivapalan  
Jens-Ulrik Stehr Jensen  
Crit Care Med 2015

I don't pretend we have all the answers. But the questions are certainly worth thinking about.  
-Arthur C. Clarke

The concept of early antibiotics in life-threatening bacterial infections is strongly biologically plausible and is supported by a large body of evidence; however, considerable uncertainty remains of which time frame we are actually facing (3-6), and this is key, because it has influence on how we design and prioritize our efforts in emergency departments and ICUs.

Meta-Analyse von Sterling hat 2 Probleme:

- von 18 passenden Studien nur 11 eingeschlossen, da deren Autoren ihre Daten nicht für die Meta-Analyse offen legen → "selection bias"
- keine Stratifikation nach MiBi-Daten bzgl. Adäquatheit der antibiot. Therapie (diese sollte frühzeitig und adäquat sein) → "signal dilution bias"

The clinical conclusion—until affirmative trials question it—is to follow the current guidelines.

## The Golden Hour of Antibiotic Administration in Severe Sepsis: Avoid a False Start Striving for Gold

Arthur R. H. van Zanten, Critical Care Medicine August 2014 • Volume 42 • Number 8



für Ferrer et al. Crit Care Med 2014

### "Fehlstart-Möglichkeiten"

- Sepsis nicht erkannt
- inadäquate Antibiotikawahl
- falsche Dosis

- "Überbehandlung" von Pat. mit unsicherer Sepsis-Diagnose (nur um ja "rechtzeitig" zu sein) → Antibiotika-Menge in der Population ↑↑
- Resistenzproblematik ↑↑

Fehlbehandlung des Einzelnen (zu vermeiden !)

Fehlbehandlung der Gesellschaft (i. Hinblick auf zukünftige Behandlung) (auch zu vermeiden !!)

## Was wird bei Sepsis "so gegeben" ?

Authors and Yr of Publication	Type of Infection	Experimental Therapy	Control Therapy	Success (%) (Exp. vs. Control)	p	Mortality (%) (Exp. vs. Control)	p
Carbapenem versus third-generation cephalosporins or carbapenem	SEPSIS	Imipenem	Ceftriaxone	27/197 (64) vs. 124/196 (62)	.624	20/197 (10) vs. 21/196 (10)	.813
Norby et al. 1993 (82)	SEPSIS	Imipenem	Ceftriaxone	41/43 (95) vs. 36/40 (75)	.012	3/43 (7) vs. 5/40 (13)	.473
Kempf et al. 1996 (111)	SEPSIS	Meropenem	meropenidazole	68/90 (75) vs. 67/87 (77)	.861	24/96 (25) vs. 17/98 (17)	.385
Colanin and Faulhaber 1996 (95)	SEPSIS	Meropenem	Ceftriaxone + meropenidazole	46/48 (96) vs. 40/43 (93)	.664	10/48 (15) vs. 11/43 (17)	.812
Garau et al. 1997 (97)	SEPSIS	Meropenem	Imipenem	55/66 (83) vs. 40/67 (72)	.208	2/76 (2%) vs. 26/75 (3%)	.488
Jacard et al. 1999 (107)	HAP	Imipenem	Piperacillin-tazobactam	56/79 (71) vs. 42/53 (79)	.094	9/79 (9) vs. 7/53 (9)	.772
Vorwerk 2000 (99)	SEPSIS	Meropenem	Imipenem	67/87 (77) vs. 62/91 (68)	.249	21/97 (21) vs. 14/95 (13)	.201
Third- or fourth-generation cephalosporins vs. a third-generation cephalosporin	SEPSIS	Cefepime	Ceftriaxone	48/62 (77) vs. 54/63 (86)	.256	2/62 (3%) vs. 24/63 (3%)	1.000
Niang et al. 1998 (93)	SEPSIS	Cefepime	Ceftriaxone	12/25 (48) vs. 19/28 (70)	.089	2/25 (8) vs. 4/26 (15)	.668
Reves et al. 1989 (103)	HAP	Cefepime	Cefepime	35/50 (70) vs. 40/49 (82)	.289	8/50 (16) vs. 14/49 (17)	.351
Thomas et al. 1992 (110)	HAP	Cefepime	Ceftriaxone	9/12 (67) vs. 10/15 (67)	1.000	1/12 (8) vs. 5/15 (33)	.182
Norby and Gadek 1993 (92)	SEPSIS	Cefepime	Ceftriaxone	131/176 (74) vs. 146/198 (74)	.772	8/252 (19) vs. 10/198 (13)	0.536
Rowe et al. 1993 (104)	CAP + HAP	Cefepime	Ceftriaxone	27/27 (73) vs. 19/18 (65)	.231	1/27 (5%) vs. 4/18 (22)	.372
Schank et al. 1995 (94)	SEPSIS	Cefepime	Ceftriaxone	11/13 (85) vs. 12/15 (80)	1.000	1/13 (8) vs. 2/15 (13)	1.000
Norby et al. 1998 (98)	SEPSIS	Cefepime	Ceftriaxone	123/188 (65) vs. 132/188 (70)	.377	8/188 (8) vs. 23/184 (12)	.221
Crossman et al. 1999 (108)	Pharyngotonsillitis vs. β-lactams	Cefepime	Ceftriaxone	53/67 (79) vs. 46/61 (75)	.676	7/76 (9) vs. 7/75 (9)	1.000
Falk et al. 1999 (105)	CAP + HAP	Ciprofloxacin	Imipenem	92/202 (46) vs. 90/209 (43)	.921	43/202 (21) vs. 39/209 (19)	.629
Sims et al. 1995 (106)	CAP + HAP	Ciprofloxacin	Imipenem	17/24 (71) vs. 14/21 (67)	1.000	3/24 (9) vs. 3/21 (14)	.652
Kronke et al. 1999 (56)	SEPSIS	Ciprofloxacin	Severe β-lactams	139/146 (95) vs. 74/87 (85)	.003	26/297 (13) vs. 13/99 (13)	.857
Torres et al. 2000 (109)	HAP	Ciprofloxacin	Imipenem	40/57 (70) vs. 34/52 (65)	.692	9/41 (20) vs. 5/44 (12)	.529
West et al. 2003 (119)	HAP	Levofloxacin	Imipenem followed by oral ciprofloxacin (if then oral)	135/204 (66) vs. 143/206 (69)	.532	38/220 (17) vs. 32/218 (15)	.515

p, two-tailed Fisher's exact test; CAP, community-acquired pneumonia; HAP, hospital-acquired pneumonia (ventilator-associated or not); \*Infection-related mortality; †same study as Strydom et al. 1994.

## ... für schwere Sepsis "breites Spektrum" o.k., aber ...

1. Schwere des Krankheitsbildes ≠ Resistenz
2. ein breites (teures) Antibiotikum "küllt" in der Regel nicht "besser" einen empfindlichen Erreger, als ein schmales (oft billigeres)
3. resistente Bakterien bei nicht vorbehandelten Patienten sind eher (je nach Region !) selten

⇒ **Risiko-angepasste Antibiotikawahl**

(→ Ziel: Minimierung der Resistenz-Selektion)

⇒ und falls breit angefangen: **Deeskalation** möglich ??

## Zwei Pneumonien ....

z.B. **Beatmungs-Pneumonie** (alter Pat., Tag 25 Klinik-Aufenthalt nach Polytrauma)

- mit
- Hypotonie (= septischer Schock)
  - viel AB-Vortherapie
  - Gerinnungsversagen
  - Anurie
  - nosokomiale Situation
  - MRSA- Besiedelung

= **absolut kritisch kranker Patient**

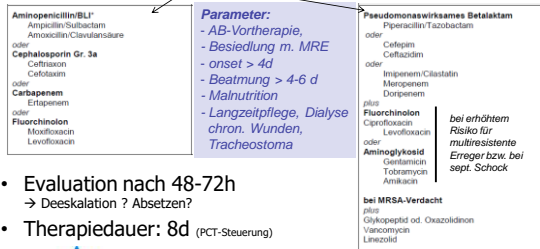
z.B. **schwere ambulant erworbene Pneumonie**

- mit
- resp. Insuffizienz → Intubation
  - keine Vortherapie
  - kardial gesund

= **auch sehr kranker Patient ... aber (nicht ganz so ??) kritisch**

## S3-Leitlinie nosokomiale Pneumonie (AWMF 020/013)

- Diagnostik: Aspirat oder BAL, Legionellen-Ag im Urin
- Therapie: (Unterscheidung in: kein Risiko / Risiko für multiresistente Erreger)



- Evaluation nach 48-72h  
→ Deeskalation? Absetzen?
- Therapiedauer: 8d (PCT-Steuerung)

KLINIKEN SÜDOBSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Welches Antibiotikum nun für welche Peritonitis ...?

### "unkompliziert"

keine Vortherapie, früh diagnostiziert, keine schwere Sepsis

- Ampicillin/Sulbactam
  - Cefuroxim ( od. Ceftriaxon) + Metronidazol
  - Ciprofloxacin + Metronidazol od. Moxifloxacin
- kurze Therapie (z.B. 3 – 7 d)

### "komplizierter"

früh nosokomial, mäßig vortherapiert, längere Symptombdauer, 4 Quadranten, schwere Sepsis

- Piperacillin/Tazobactam
  - Ampicillin/Sulbactam + Ciprofloxacin
  - Ertapenem?
- mittel-lange Therapie (5 – 10 d)

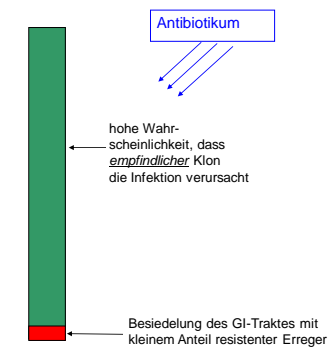
### "sehr kompliziert"

nosokomial, stark vortherapiert, lange Symptombdauer, mehrfach voroperiert, 4 Quadranten, septischer Schock

- Carbapenem
  - Tigecyclin + "..."
- evtl. + Pilz-Mittel } eher längere Therapie (7 – 14 d) + Enterokokken-Aktivität zu empfehlen

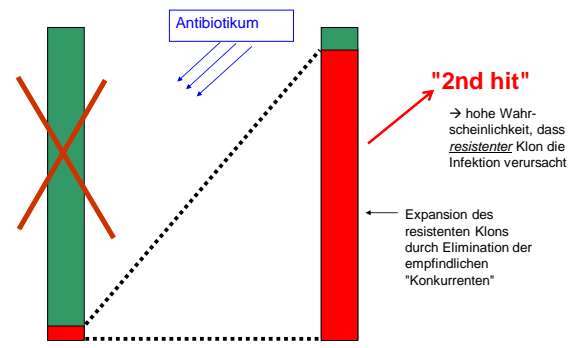
KLINIKEN SÜDOBSTBAYERN Klinische Infektiologie mod. nach: Kujath Chirurg 2008, Mazuski-Expert-Opin-Pharmacother 2007, Solomonkin CID 2010

## "1st hit"



KLINIKEN SÜDOBSTBAYERN Klinische Infektiologie

## "2nd hit" (Anastomoseninsuffizienz, VAP, etc.):



KLINIKEN SÜDOBSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis\*

Michael T. Johnson, Crit Care Med 2011; 39:1859-1865

- Beobachtungsstudie (1200 Betten-Klinik in St. Louis/USA) 2002 - 2006
- 754 Pat. mit schwerer Sepsis durch gramnegative Erreger
- 41% hatten antibiot. Vorbehandlung, → Resistenzen gegen:

	Vorbh.	keine Vorbh.	
- Cefepim	29%	7%	
- Pip/Tazobactam	32%	12%	(alle p < 0,001)
- Carbapeneme	20%	3%	
- Ciprofloxacin	40%	18%	
- Gentamicin	26%	8%	
- inadäquate Antibiotikatherapie:	45%	21%	
- <b>Letalität:</b>	<b>51%</b>	<b>34% (OR 1,7)</b>	

KLINIKEN SÜDOBSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Konsequenzen für die Therapie?

- **Hauptrisiko** für multiresistente Erreger:
  - vorangegangene Antibiotikatherapie
  - bekannte Besiedelung mit MRE
  - (Alter, Diabetes, Komorbidität, Pflegeheim, ...)
- **umgedreht: "ultrabreite"** Antibiotika als empirische Initialtherapie bei nicht vorbehandelten Patienten im allgemeinen nicht nötig

## → "Risiko-angepaßte" Antibiotikatherapie !

(ein Teilaspekt des "Antibiotic Stewardship")

KLINIKEN SÜDOBSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Hurra, wir haben ein Isolat und adäquate antimikrobielle Therapie ....

➤ .... **never change a winning team**,  
(auf die "schmalstmögliche optimal wirksame Therapie")

... **darum machen Sie ja Mikrobiologie !**

(Ausnahme: Peritonitis  
→ immer polymikrobiell)

## Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often?\*

Sarah Heenen, MD; Frédérique Jacobs, MD; Jean-Louis Vincent, MD. Crit Care Med 2012; 40: 1404

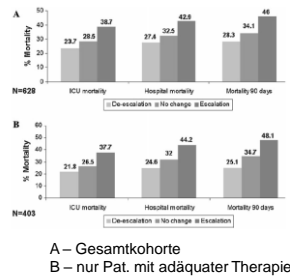
- sehr komplexe Studie
- empir. Therapie nach Leitlinie
- 3 x / Woche Infektiologie-Konsil
  - 84% "adäquate" Antibiotikatherapie
    - Deeskalation 43%
    - Eskalation 10%
    - gemischte Anpassung 11%
    - keine Veränderung 36% ← wegen Resistenz und Vortherapie
    - "verpaßte" Anpassung 5%

d.h. Deeskalation in **immerhin** gut 40% der Fälle mit mikrobiolog. Resultat möglich !

## De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock

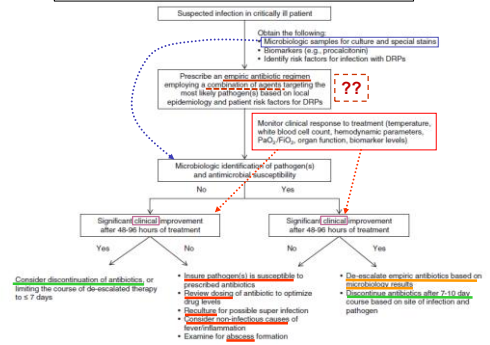
J. Garnacho-Montero Intensive Care Med 2013

- 628 Pat. mit schwerer Sepsis od. sept. Schock
- 64% adäquate Therapie
- Deeskalation bei **35 %**
- RF für Mortalität
  - in Gesamtkohorte
    - SOFA-Score OR 1,1
    - Sept. Schock OR 1,7
    - inadäq. AB-Ther. OR 2,0
    - Deeskalation OR 0,6
  - bei adäquater Therapie
    - SOFA-Score OR 1,2
    - Deeskalation OR 0,6



## WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE MEDICINE What can be expected from antimicrobial de-escalation in the critically ill?

Marin H. Kollef Intensive Care Med (2014) 40:92-95



## "Spezielle" Antibiotikatherapie bei Sepsis

## MRSA: Vancomycin- oder Linezolid-Therapie?

### Hintergrund:

- Pneumonie-Studie und Weichteil-Studie hatten Vorteile für Linezolid bei MRSA-Infektionen gefunden

Wunderink, Chest 2003  
Weigelt Antimicrob Agents Chemother 2005

### Studie:

- 20107 Pat. mit MRSA-Infektion (VA Hospital Network, USA)
  - 3.2% Linezolid (Trend ↑), 96.8% Vancomycin (Trend ↓)
  - Methoden: Korrektur für Komorbidität, matched pairs
- KH-Aufenthalt: Linezolid 6 d, Vancomycin 9 d (p<0.001)
- **kein Unterschied** bei:
  - Letalität (7,6%)
  - 90 d Wiederaufnahme (31%)
  - 1 Jahr-Relapse (9,2%)

### Linezolid bei nosokom. Pneumonie: ZEPHYr-Studie

**ZEPHYr zeigt: Therapieüberlegenheit von Zyvoxid<sup>®</sup> gegenüber Vancomycin<sup>®</sup>**

Überlegene klinische Erfolgsrate von Zyvoxid im Vergleich zu Vancomycin<sup>®</sup>

**Das steht im Flyer ...**

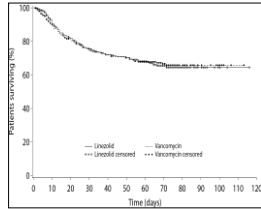
auswertbare Patienten in der Per-protokoll-Gruppe bei Therapieende = 371  
auswertbare Patienten in der Per-protokoll-Gruppe bei Studienende = 348

**KLINIKEN SUDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie

Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Richard G. Wunderink *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(5):821-9

... was nur im "online-supplementary material" (und in einem Nebensatz) steht ... aber uns eigentlich am meisten interessiert – **SURVIVAL**



und: d3-Vanco-Talspiegel < 12,3 mg/l bei 52%

### Meta-Analyse aller Vergleichs-Untersuchungen Vancomycin vs. andere AB gegen grampositive Pathogene (1)

**MAYO CLINIC ORIGINAL ARTICLE**

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Vancomycin for the Treatment of Patients With Gram-Positive Infections: Focus on the Study Design

Konstantinos Z. Vardakas, *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):369-383

OR f. mortality, "intention to treat"

**KLINIKEN SUDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie

### Meta-Analyse aller Vergleichs-Untersuchungen Vancomycin vs. andere AB gegen grampositive Pathogene (2)

**MAYO CLINIC ORIGINAL ARTICLE**

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Vancomycin for the Treatment of Patients With Gram-Positive Infections: Focus on the Study Design

Konstantinos Z. Vardakas, *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):369-383

OR f. mortality, "clinically evaluable" bzw. "double blind" vs "single blind"/open

**KLINIKEN SUDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie

Reference	Comparator No. Events	Vancomycin No. Events	Test	Weight (%)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Shahid et al. 2000	1	204	0	0.1	2.74 (0.12, 75.99)	
Conry et al. 2002	3	255	18	0.1	4.88 (0.36, 65.43)	
Tomasz et al. 2006	4	117	2	0.6	0.09 (0.01, 1.17)	
Chen et al. 2001	2	284	267	0.8	0.88 (0.68, 1.14)	
Lee et al. 2004	1	142	0	0.3	1.89 (0.04, 21.11)	
Konrad et al. 2009	2	21	7	1.4	0.22 (0.01, 5.11)	
Leung et al. 2008	0	369	2	0.8	2.47 (0.01, 22.94)	
Reade et al. 2008	1	488	2	0.9	0.14 (0.00, 1.24)	
Reade et al. 1994	1	12	0	0.2	1.02 (0.12, 10.87)	
Reade et al. 1996	1	44	1	1.2	0.20 (0.01, 5.11)	
Reade et al. 2001 (DBP)	86	377	42	37.4	0.38 (0.26, 0.57)	
Reade et al. 2001 (DBP)	1	204	26	0.8	0.81 (0.41, 1.61)	
Tachibana et al. 2005	1	200	1	0.9	0.48 (0.07, 3.02)	
Tomasz et al. 1998	8	204	8	3.8	1.17 (0.68, 2.05)	
Murphy et al. 2003	64	321	41	30.2	0.74 (0.58, 0.94)	
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>367</b>	<b>4787</b>	<b>381</b>	<b>100</b>	<b>1.19 (0.88, 1.64)</b>	

**FIGURE 2.** Odds ratio (OR) of all-cause mortality in the intent-to-treat population in double-blind and open-label trials. Vertical line is the no difference point between the 2 regimens; square = OR; diamond = pooled OR for all randomized controlled trials. Hatched area = 95% confidence interval (CI). \*These numbers compare to 2 different randomized controlled trials that were published as one in *Clinical Infectious Diseases*.

### Ist eine "Kombinationsbehandlung" bei Sepsis sinnvoll ??

... Resistenzlage ??  
... Synergie ???

**KLINIKEN SUDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie

### Kombinationsbehandlung $\beta$ -Laktame + Aminoglykoside ?

Metaanalyse (2004) von 64 Studien; n=7486  
"β-Laktam + Aminoglykosid vs. mono-β-Laktam" bei nicht-neutropenischen Pat. mit Sepsis

- rein Gram-neg Infektionen: n=1835; Pseudomonas-Infektionen: n= 426
- kein sign. Unterschied in der Letalität (RR 0,9; 95% CI 0,77-1,06) klinisches Versagen in der Kombination (!) geringfügig häufiger (RR 0,87; 95% CI 0,78-0,97)
- ebenso kein Unterschied bei rein Gram-negativen oder Pseudomonas-Infektionen
- kein Unterschied in der Resistenzrate (!)
- Nephrotoxizität 3 x (sign.) häufiger bei der Kombination (!)

**KLINIKEN SUDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie Paul, BMJ 2004

### Kombinationsbehandlung bei Pseudomonas?

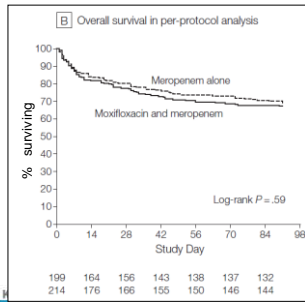
- 384 Patienten mit Pseudomonas-Bakteriämie 2002 – 2011
- 16 Patienten mit inadäquater Therapie → 30 d Mortalität 43,8%
- 368 Patienten mit adäquater Therapie → 30 d Mortalität 21,5%

- 30 d Mortalität: 23,2% für Kombination, 20,0% für Monotherapie

**KLINIKEN SUDOSTBAYERN** Klinische Infektiologie Bowers, Antimicrob Agents Chemother 2013

## Kombination $\beta$ -Laktame + Fluorchinolone ? MAXSEP-Studie (SEPNET)

Meropenem mono vs. Meropenem + Moxifloxacin bei schwerer Sepsis



Deutsche Studie  
2007-2010  
551 Patienten

- Isolate waren in der Regel  
Meropenem-sensibel

SUDOSTBAYERN KLINIKEN Klinische Infektiologie Brunkhorst, JAMA 2012

## Kombinationsbehandlung also ...?

- **ja:** für schwere ambulant erworbene Pneumonie
  - $\beta$ -Laktam + Makrolid
  - (evtl.  $\beta$ -Laktam + Fluorchinolone)
- **ja:** für *S. aureus* - Osteomyelitis
  - $\beta$ -Laktam oder Fluorchinolone + Rifampicin
- **vielleicht:** bei Endokarditis (wenig belastbare klinische Daten !!)
  - $\beta$ -Laktam + Aminoglykosid zur Therapieverkürzung bei Streptokokken)
- **vielleicht:** bei anderen schweren *S. aureus* - Infektionen
- **ohne Evidenz (!!!):**
  - Pseudomonas ?
  - "Spektrums-Erweiterung" bei "schwieriger" Resistenzsituation ?
  - "Synergie" ?

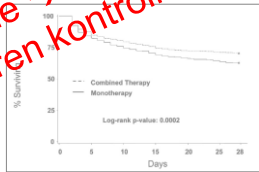
S3-Leitlinie "nosokomiale Pneumonie" empfiehlt Kombination nur bei Risiko für multiresistente Erreger und sept. Schock mit Deeskalation nach 48 h

KLINIKEN SUDOSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Schwere Sepsis-Kombitherapie

(... "Erstechen und Erwürgen" ... ??)

- 4662 Patienten mit schwerer Sepsis
  - alle adäquate Antibiotikatherapie
  - 63% Monotherapie, 37% Doppel-Therapie
  - analysiert: 1226 Schweregrad-gematchte Paare
- 28-Tage-Letalität:
  - 36,3 % für Monotherapie
  - 29,0 % für Doppeltherapie
- **Kein Effekt für "Kombi"**
  - für z. B. Meropenem od. Tazobac
  - ist gleich für nosokomiale
  - wie ambulante Infektion, für bakterämischen
  - wie nicht bakterämischen Verlauf, deutlicher für schwerer kranke Pat.
  - pos. Auswirkung für Beatmungsdauer und Katecholamin-freie Tage



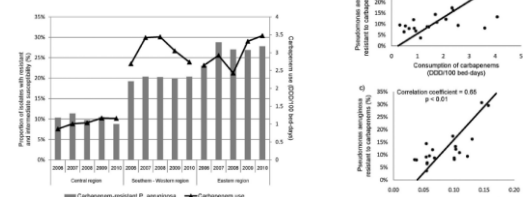
KLINIKEN SUDOSTBAYERN Klinische Infektiologie Kumar, Crit. Care Med 2010

retrospektive Studie -> evtl. nicht alle Einflussfaktoren kontrolliert !!

## Meropenem hilft immer ... (aber wie lange noch ??)

Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Is There a Role for Antibiotic Diversity?  
C. Pflüß-Suard, Lausanne, Switzerland Antimicrob Agents and Chemotherapy April 2013

20 schweizer "Spitäler"  
Korrelation Antibiotikaverbrauch mit Carbapenem-Resistenz *Pseudomonas*



KLINIKEN SUDOSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Bringen wir das antibiotikum an den Ort des Geschehens ??

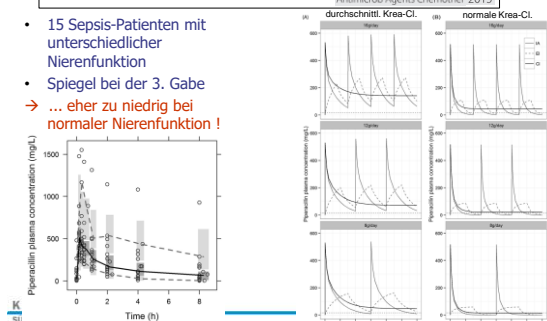
- ... Pharmakokinetik ??
- ... Pharmakodynamik ??

KLINIKEN SUDOSTBAYERN Klinische Infektiologie

## Pip/Tazobactam-Dosierung bei Sepsis ?

Population Pharmacokinetics of Piperacillin in the Early Phase of Septic Shock: Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations?  
Kristina Öbrink-Hansen Antimicrob Agents Chemother 2015

- 15 Sepsis-Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion
- Spiegel bei der 3. Gabe
- ... eher zu niedrig bei normaler Nierenfunktion !



KLINIKEN SUDOSTBAYERN Klinische Infektiologie

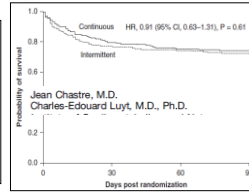


## Antibiotika-Dauerinfusion ?

A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis  
Joel M. Dulhunty  
Am J Respir Crit Care Med Dec 1, 2015

kontinuierlich n=204 mod. ITT / 138PP } selbe Dosis /24h  
intermittierend n=218 mod. ITT / 148PP } Meropenem,  
Pip/Tazo od. Tic/Clav.

	Continuous (n=212)	Intermittent (n=220)	P Value
Alive ICU-free days	18 (2-24)	20 (3-24)	0.38
ICU survival†	21 (12-24)	22 (14-25)	0.12
Day-90 survival‡	156 (74.3)	158 (72.5)	0.67
ICU survival§	180 (84.9)	182 (82.7)	0.54
Hospital survival¶	168 (79.2)	164 (74.9)	0.28
Clinical cure	111 (52.4)	109 (49.5)	0.56
Organ failure-free days	6 (0-10)	6 (0-11)	0.27
Duration of bacteremia, d <sup>§</sup>	0 (0-0)	0 (0-1)	0.24
ICU length of stay, d <sup>¶</sup>	6 (3-11)	6 (3-11)	0.042
Hospital length of stay, d <sup>  </sup>	6 (3-11)	6 (3-11)	0.25
Adverse events	20 (9.4)	28 (12.7)	0.28
Serious adverse events	19 (9.0)	25 (11.4)	0.41



KLINIKEN Klinische Infektiologie  
SUDOSTBAYERN

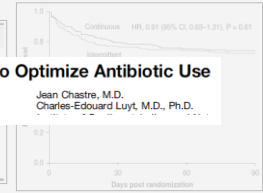
## Antibiotika-Dauerinfusion ?

A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis  
**(exakteste) Studie (bisher) hat einige Probleme:** Joel M. Dulhunty  
Am J Respir Crit Care Med Dec 1, 2015

Erreger nur in 19% identifiziert

korrektur: unklar, ob Antibiotika-Empfindlichkeit überhaupt gegeben und gleich verteilt war } selbe Dosis /24h  
intermittierend } Meropenem,  
Pip/Tazo od. Tic/Clav.

	Continuous (n=212)	Intermittent (n=220)	P Value
Alive ICU-free days	18 (2-24)	20 (3-24)	0.38
ICU survival†	21 (12-24)	22 (14-25)	0.12
Day-90 survival‡	156 (74.3)	158 (72.5)	0.67
ICU survival§	180 (84.9)	182 (82.7)	0.54
Hospital survival¶	168 (79.2)	164 (74.9)	0.28
Clinical cure	111 (52.4)	109 (49.5)	0.56
Organ failure-free days	6 (0-10)	6 (0-11)	0.27
Duration of bacteremia, d <sup>§</sup>	0 (0-0)	0 (0-1)	0.24
ICU length of stay, d <sup>¶</sup>	6 (3-11)	6 (3-11)	0.042
Hospital length of stay, d <sup>  </sup>	6 (3-11)	6 (3-11)	0.25
Adverse events	20 (9.4)	28 (12.7)	0.28
Serious adverse events	19 (9.0)	25 (11.4)	0.41



Continuous  $\beta$ -Lactam Infusion to Optimize Antibiotic Use for Severe Sepsis  
A Knife Cutting Water?

... theoretische Vorteile bleiben ...

KLINIKEN Klinische Infektiologie  
SUDOSTBAYERN

## Guideline Bundles Adherence and Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock

Arthur R. H. van Zanten Critical Care Medicine August 2014 • Volume 42 • Number 8

- sept. Pat. aus 82 ICUs in Holland
- prospektive Studie (2009 – 2012)
- "partizipierende" ICUs (52) setzten um

...nicht nur Antibiotika !!

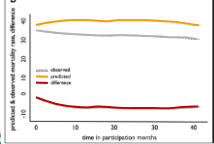
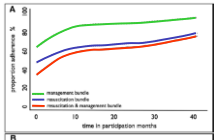
Severe Sepsis and Septic Shock Resuscitation Bundle:

- To be achieved  $\leq 4$  hours after severe sepsis or septic shock diagnosis
1. Measure serum lactate.
  2. Obtain at least 2 sets of blood cultures before administration of antibiotics.
  3. Administer broad-spectrum antibiotic within three hours of admission to the emergency department and within one hour of admission to other hospital units.
  4. Measure and achieve central venous oxygen saturation above 70%.
  5. In the event of persistent hypotension despite fluid resuscitation (septic shock) and/or lactate level above 4 mmol/L, achieve a central venous pressure above 8 mm Hg.
  6. In the event of hypotension (systolic blood pressure  $< 90$  mmHg or Mean Arterial Pressure  $< 65$  mmHg) and/or serum lactate above 4 mmol/L (26 mg/dL), administer an initial minimum of 1L of crystalloid (or 0.5 L of colloid equivalent) in 30 minutes. Initiate vasopressor therapy for hypotension not responding to initial fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure above 65 mm Hg.

Severe Sepsis and Septic Shock Management Bundle:

- To be achieved  $< 24$  hours after severe sepsis diagnosis
1. Maintain respiratory plateau pressures below 30 cm Hg for mechanically ventilated patients.
  2. Administer low-dose steroids in accordance with a standardized ICU policy.
  3. Discontinue diltiazem if indicated in accordance with a standardized ICU policy.
  4. Maintain glucose control above lower limit of normal ( $> 4.0$  mmol/L, 72 mg/dL), but less than 8.3 mmol/L (150 mg/dL).

( $\rightarrow$  keine sign. Veränderungen bei den "nicht-teilnehmenden" ICUs im selben Zeitraum)



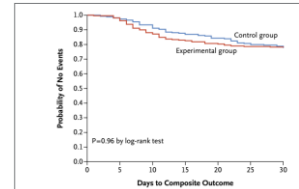
KLINIKEN Klinische Infektiologie  
SUDOSTBAYERN

## Fokus-Sanierung!

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection  
R.G. Sawyer  
N ENGL J MED MAY 21, 2015

- randomisierte Studie bei komplizierten intraabdominellen Infektionen nach kompletter chirurgischer Fokussanierung (mittlerer APACHE II score 10)

- fix 4 d Antibiotika vs. Antibiotika bis 2 d nach Entfieberung und allgemeiner Stabilisierung
- einziger Unterschied: - 4 Tage Therapiedauer statt - 8 Tage Therapiedauer
- sonstiges Outcome völlig gleich



No. at Risk	Control group	Experimental group
0	260	255
5	258	253
10	243	227
15	228	214
20	219	208
25	210	203
30	205	202

Figure 2. Kaplan-Meier Time-to-Event Curves for the Composite Primary Outcome, According to Treatment Group. The composite primary outcome was surgical-site infection, recurrent intra-abdominal infection, or death.

KLINIKEN Klinische Infektiologie  
SUDOSTBAYERN

52

## Sepsis: "Lösungen"

- es gibt neue (internationale\*) Kriterien für die Sepsis
- rasch erkennen! \* die deutschen sind ...
- mikrobiologische Diagnostik vor Therapiebeginn!
- hit early (nach Diagnose, vor allem bei Schock (~1h!) gilt noch !!)
- Präparatwahl individuell:
  - nach Risikoprofil, - nach Resistenzdaten (lokal, national)
  - nach Infektionsort, - nosokom. / ambulant ( $\rightarrow$  Leitlinien!)
  - ggf. weitere Patienten-spezifische Faktoren (Vorinfos !!!)
  - Kombinationen in Ausnahmefällen
  - ESBL-/MRSA-Aktivität bei Risikokonstellation ( $\rightarrow$  Vorinfos nutzen!)
  - Dauerinfusion von  $\beta$ -Laktamen und Vancomycin (??)
- Reevaluation 48 - 72 h nach Therapiebeginn  
 $\rightarrow$  Verschmälerung? Absetzen?
- "ausreichende", aber möglichst kurze Therapiedauer
  - Problemkeim *S. aureus*
- nicht nur Antibiotika bei der Sepsis "richtig machen" !!

KLINIKEN Klinische Infektiologie  
SUDOSTBAYERN