

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sepsis

Zusammenfassung

Dies ist das elfte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Sepsis als die dritthäufigste Todesursache in Deutschland mit einer Letalität von 30 bis über 50% ist definiert als lebensbedrohliche Organ-dysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird. Die frühe, wirksame antimikrobielle Therapie stellt neben der Fokussanierung/-kontrolle die wichtigste kausale Behandlungsoption dar, ergänzt durch die allgemeine Intensivtherapie mit ihren vor allem supportiven Maßnahmen. Eine antimikrobielle Vortherapie, die Vorgeschichte des Patienten (z.B. Risikofaktoren für multiresistente Erreger) und die Kleinraumepidemiologie sollten unbedingt in die therapeutischen und praktischen Erwägungen einbezogen werden. Eine Modifizierung der zunächst oft breit notwendigen kalkulierten Kombinationstherapie ist anzustreben. In Zukunft wird der zeitnahen Plasmakonzentrationsbestimmung von Antiinfektiva gerade beim Sepsis-Patienten mit seinen vielfältigen, teils gegenläufigen pathophysiologischen Veränderungen eine herausragende Bedeutung im Hinblick auf Wirksamkeit, Toxizität und Resistenzentwicklung zukommen. Um diese komplexen Strategien im klinischen Alltag erfolgreich umsetzen zu können, bedarf es der engen Zusammenarbeit des Intensivmediziners/Klinikers mit der klinischen Infektiologie, der Mikrobiologie und der klinischen Pharmakologie, idealerweise im Rahmen eines funktionierenden Antimicrobial Stewardship Programmes.

Klaus-Friedrich Bodmann¹

Rainer Höhl²

Wolfgang Krüger³

Beatrice Grabein⁴

Wolfgang Graninger⁵

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

2 Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Klinikum Nürnberg, Deutschland

3 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Konstanz, Deutschland

4 Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

5 Wien, Österreich

Einleitung

Die Therapie der Sepsis, vor allem mit zunehmend multi-resistenten bzw. Selektions-Erregern (Akronym „ESCAPE“ [1]), stellt für den klinisch tätigen Arzt eine der größten Herausforderungen dar [2], [3].

Insbesondere im Bereich der Intensivmedizin kommt der Sepsis und dem septischen Schock aufgrund steigender Inzidenz und leicht fallender Letalität von 30–50% bei hohen Kosten eine besondere Bedeutung zu.

Im Jahr 2013 haben deutsche Krankenhäuser laut einer Erhebung von Fleischmann et al. [4] 279.530 Sepsis-Fälle an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gemeldet, wobei 67.849 dieser Patienten

(24,3%) verstarben. Besonders hoch erscheint die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis (60,3%). Die Sepsis stellt damit die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar.

Ergänzt werden diese Daten durch eine prospektive, multizentrische Punkt-Prävalenz Studie (INSEP Study), in die 11.883 Patienten von 133 deutschen Intensivstationen eingeschlossen wurden. Davon hatten 1.503 Patienten (12,6%) die Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks, wovon 860 Fälle (57,2%) nosokomialen Ursprungs waren. Die Letalität der Patienten mit Sepsis betrug 34,3% während des intensivstationären Aufenthalts, im Vergleich zu 6% der Patienten ohne Sepsis. Insgesamt bestätigte diese Studie die Tendenz zur leicht fallenden Letalität im Vergleich zu früheren Unter-

suchungen bei gleichzeitig steigender Prävalenz der Sepsis [5].

Der internationale Vergleich zur Inzidenz und Letalität der Sepsis fällt schwer, da sich die Krankheitsbilder, Altersstrukturen, epidemiologisch verfügbaren Daten und Kriterien für die Aufnahme in Krankenhäuser oder Intensivstationen zwischen den Ländern deutlich unterscheiden. Mit diesen Einschränkungen wird die Letalität der schweren Sepsis mit durchschnittlich 28% beziffert [6]. Beim nicht neutropenischen Intensivpatienten muss auch an Pilzinfektionen gedacht werden. In der deutschen Prävalenzstudie [7] wurden in 17,8% der Fälle Pilze als Ursache der schweren Sepsis mikrobiologisch nachgewiesen. In den USA sind *Candida* spp. inzwischen der dritthäufigste Erreger in Blutkulturen von Patienten auf der Intensivstation [8], in Deutschland der vierthäufigste mit der höchsten Erreger-assoziierten Letalität [9].

Zu den disponierenden Erkrankungen einer Sepsis gehören alle Formen der Abwehrschwäche, z.B. Tumorleiden, Diabetes mellitus, Nieren-, Lebererkrankungen und Hämoblastosen, im Bereich der operativen Intensivmedizin z.B. Polytraumen, Verbrennungen und große risikoreiche Eingriffe wie z.B. Organtransplantationen. Die wirksame antimikrobielle Therapie stellt neben der frühen Fokussanierung die wichtigste kausale Behandlungsoption dar. Sie wird ergänzt durch die allgemeine Intensivtherapie mit ihren vor allem supportiven Maßnahmen [10].

Nach heutigem Kenntnisstand erscheint die mikrobielle Sepsis immer noch am besten in der Formulierung von Schuster [11] beschrieben: „Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Erreger und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“

Die bisher geltenden Kriterien zur Diagnose der Sepsis bestanden aus dem Nachweis einer Infektion und mindestens zwei der vier nachfolgenden Kriterien [12]

1. Fieber über 38 °C oder in seltenen Fällen Hypothermie unter 36 °C
2. Tachypnoe über 20/min oder Hypokapnie mit einem $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg
3. Tachykardie über 90/min
4. Leukozytose über 12.000/mm³ oder Leukopenie unter 4.000/mm³ oder bei normaler Leukozytenzahl Linksverschiebung im Differentialblutbild (mehr als 10% unreife Formen)

Die Reduktion auf diese vier „SIRS-Kriterien“ bzw. die Notwendigkeit von ≥ 2 der Kriterien wurde nicht unkritisch gesehen, da einerseits bis zu einem Viertel der Sepsis-Fälle damit nicht erfasst, andererseits die SIRS-Kriterien auch bei einfachen, nicht-komplizierten Infektionen erfüllt wurden [13], [14], [15]. Septische Zustandsbilder wurden gemäß der alten amerikanischen Konsensus-Definition in verschiedene klinische Schweregrade eingeteilt: SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock.

Eine Task-Force aus 19 Experten hat im Auftrag der beiden weltweit führenden Fachgesellschaften ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) und SCCM (Society of Critical Care Medicine) die Definition der Sepsis überarbeitet, die nun als „Sepsis-3“ bezeichnet wird [16], [17], [18]. Danach wird Sepsis definiert als „lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion hervorgerufen wird“, d.h. die neue „Sepsis“ ist die alte „schwere Sepsis“. Im Zentrum steht jetzt der SOFA-Score; die SIRS-Kriterien zur systemischen Entzündungsreaktion des Körpers wurden gestrichen. Ein „qSOFA“ (quick SOFA) soll ein Screening ohne Labortests bei Patienten, die nicht auf der Intensivstation liegen, erleichtern (Abbildung 1):

- Atemfrequenz ≥ 22 /min
- Verändertes Bewusstsein (GCS < 15)
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mm Hg

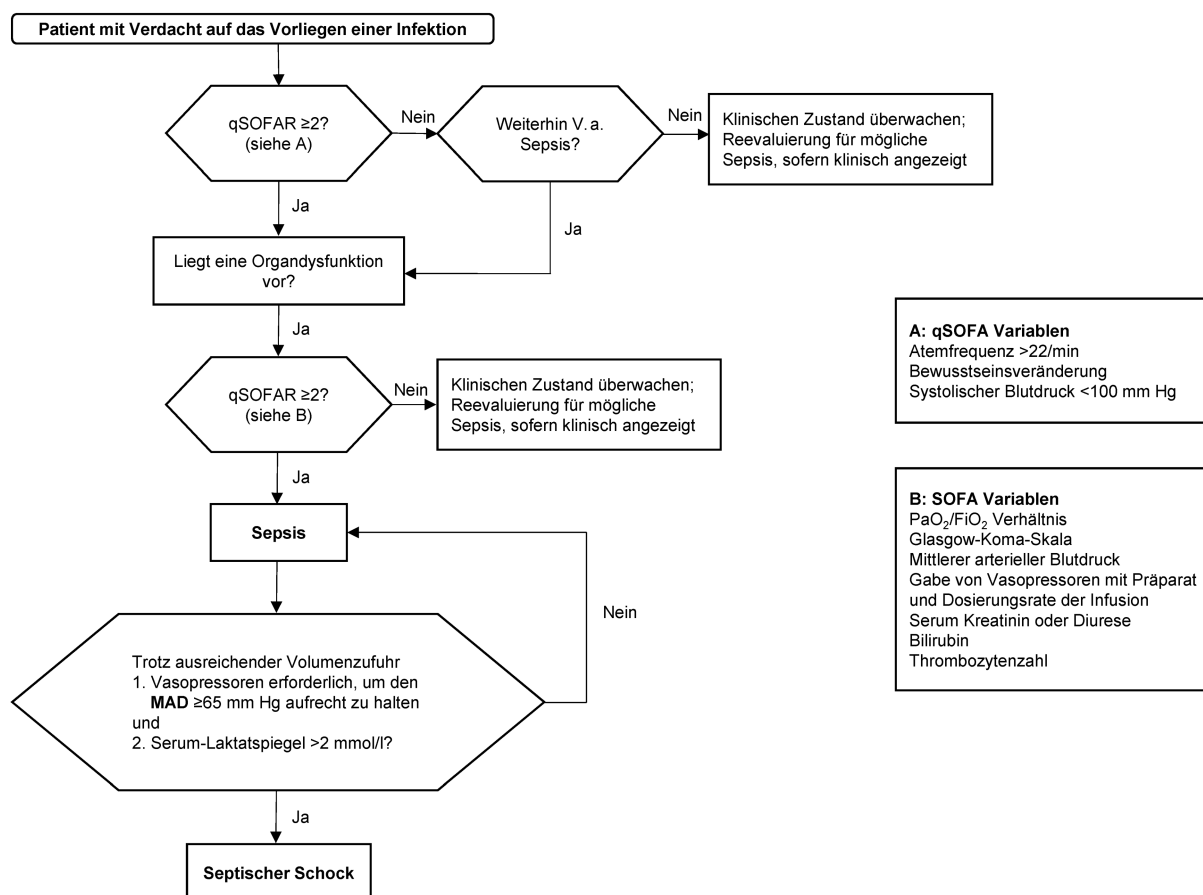
Der qSOFA wird positiv gewertet, wenn ≥ 2 Kriterien erfüllt sind: weitere Suche nach Organdysfunktion (SOFA-Score) anschließen, Therapie beginnen bzw. eskalieren, Monitoring intensivieren.

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

Der septische Schock wird definiert als: Sepsis + Vasopressoren-Gabe erforderlich, um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 65 mm Hg aufrecht zu erhalten + Serum-Laktat > 2 mmol/l (> 18 mg/dl) trotz adäquater Volumensubstitution. Bei septischem Schock übersteigt die Krankenhaussterblichkeit 40%.

Die pathophysiologischen Erkenntnisse der vergangenen Jahre zeigen, dass septische Zustandsbilder durch ein kompliziertes Netzwerk pro- und antiinflammatorischer Zytokine bedingt sind [19], [20]. Das Sepsis-Geschehen ist ein dynamischer Prozess des Übergangs vom Stadium der „einfachen Sepsis“ zur „schweren Sepsis“ bzw. in den „septischen Schock“ mit Organdysfunktion bzw. Organversagen, aber auch der Entwicklung von septischen Organbesiedlungen. Eine detaillierte Darlegung der intensivmedizinischen supportiven und adjunktiven Therapie-Maßnahmen ginge über die Zielsetzung der vorliegenden Leitlinien zur kalkulierten anti-infektiven Initialtherapie deutlich hinaus. Hierzu verweisen wir auf die aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign [21].

Entscheidend für das Überleben der Patienten ist die rasche adäquate antimikrobielle Therapie und, wann immer möglich, die frühe Fokussanierung in den ersten Stunden. Kumar konnte in einer retrospektiven Studie von 2006 [22] zeigen, dass mit jeder Stunde Therapieverzögerung nach Beginn der Hypotension im septischen Schock die Sterblichkeit um 7,6% steigt. In der Folgezeit wurden z.T. widersprüchliche Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Zuletzt scheint eine Metaanalyse [23] nahelegen, dass kein Letalitätsbenefit besteht, wenn Antibiotika bei Sepsis innerhalb der ersten 3 Stunden



Der SOFA Score (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment) sollte zu Beginn bei null vermutet werden, außer wenn bekannt ist, dass bei dem Patienten bereits vor Beginn der Infektion eine (akute oder chronische) Organdysfunktion vorlag.
 qSOFA: quick SOFA; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck
 Adaptiert nach Singer et al. [16]

Abbildung 1: Flowchart zur Identifizierung von Patienten mit Sepsis und septischem Schock

nach Ersteinschätzung in der Notfallambulanz bzw. eine Stunde nach Beginn des septischen Schocks verabreicht wurden. Neben methodischen Schwächen (7 Studien konnten wegen misslungener Kommunikation mit den Autoren nicht einbezogen werden), wurde keine einzige randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen, weil eine solche nicht existierte. Darüber hinaus waren die Studien nicht limitiert auf solche mit adäquater, effektiver Therapie und es wurde keine Aussage zu multiresistenten Erregern oder zur Fokussanierung gemacht. In den aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign wird eine starke Empfehlung für die intravenöse Antibiotikagabe spätestens innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung der Sepsis oder des septischen Schocks ausgesprochen, auch wenn die Evidenz für dieses Vorgehen als moderat eingestuft wird [21]. Dies wird durch weitere aktuelle Daten [24], auch aus Deutschland [25], unterstützt. Aufgrund der Zunahme multiresistenter Erreger (MRSA, VRE, vor allem aber *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae vom Typ 3MRGN und 4MRGN) [26] muss häufig eine breit wirksame, auch kombinierte antimikrobielle Therapie begonnen werden, um das Erregerspektrum ausreichend zu erfassen [27].

Eine antimikrobielle Vortherapie und die Vorgeschichte des Patienten (z.B. Risikofaktoren für MRGN-Erreger) sollten unbedingt in die therapeutischen und praktischen Erwägungen (z.B. Isolierung) einbezogen werden. Die Notwendigkeit der antimikrobiellen Therapie sollte täglich überdacht [28] und reevaluiert werden [29]. Bei einer Kombinationstherapie sollte nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde deeskaliert werden (weniger breit, Absetzen eines Kombinationspartners) [30]. In der physiologisch und pharmakologisch komplexen Situation der Sepsis wird empfohlen, zunächst (d.h. in den ersten Tagen) hochdosiert zu therapieren, um schnell suffiziente Wirkspiegel beim Sepsis-Patienten mit hohem Verteilungsvolumen und mit anfangs häufig im Rahmen der hyperdynamen Kreislaufsituation erhöhter Kreatinin-Clearance zu erzielen [31]. Es existieren jedoch wenige Daten mit guter Evidenz zu diesem Thema. Auf Zeichen der Toxizität antimikrobieller Substanzen und mögliche Interaktionen ist stets zu achten. An den Folgetagen sollte die Dosierung an die Organinsuffizienzen (Niere, Leber) angepasst werden. In Zukunft wird der Plasmakonzentrationsbestimmung von Antibiotika und Antimykotika gerade beim Sepsis-Patienten eine herausragende Bedeutung im Hinblick auf Wirksamkeit, Toxizität und Resistenzentwicklung zukommen [31], [32], [33], [34], [35].

Zur Steuerung der Therapie, vor allem zur Frage der Beendigung und der Wirksamkeit einer Antibiotika-Therapie, soll nach aktuellen Erkenntnissen neben der klinischen Einschätzung die mehrmalige Bestimmung von Procalcitonin (PCT) im Serum durchgeführt werden [22], [36], [37], [38], [39].

Um die genannten Strategien im klinischen Alltag erfolgreich umsetzen zu können, bedarf es der engen Zusammenarbeit des Intensivmediziners/Klinikers mit der klinischen Infektiologie, der Mikrobiologie und der klinischen Pharmakologie. Der moderne Begriff „Antimicrobial Stewardship“ [40], [41] beschreibt dieses Vorgehen. Beispielsweise steigerte die infektiologische Beratung bei einer *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie signifikant die Behandlungsqualität und verringerte Letalität und Krankenhausliegedauer [42].

Sepsis ist insgesamt eine heterogene Erkrankung, die in der Frühphase schwierig zu diagnostizieren und in der Spätphase schwierig zu behandeln ist. Frühe Intervention verbessert die Prognose. Rasche und adäquate antimikrobielle Therapie, mikrobiologische Diagnostik, Fokuskontrolle und supportive Behandlung der Endorgandysfunktion sind die Eckpfeiler einer erfolgreichen Sepsis-Therapie. Eine antimikrobielle Übertherapie muss wegen der zu erwartenden Kollateralschäden dennoch vermieden werden [43].

Mikrobiologie und aktuelle Resistenzsituation

Die aktuellen Empfehlungen zur Blutkulturdiagnostik wurden im Rahmen der „MiQ-Richtlinien“ (Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM) publiziert. Dort finden sich Angaben zur Entnahme von Blutkulturen, zum Entnahmeort, zur Vorgehensweise bei der Venenpunktion sowie zum Probentransport und zur Verarbeitung mit und ohne automatisches Detektionssystem. Bei der Abnahme von Blutkulturen, möglichst vor Beginn der Antibiotika-Therapie, sind vor allem folgende Punkte zu beachten:

- Frische Punktion einer peripheren Vene, Entnahme aus liegenden Kathetern nur zusätzlich
- Hygienische Händedesinfektion
- Wisch- oder Sprühdeseinfektion der Haut auf einem mindestens 5x 5 cm großen Areal mit alkoholischem Desinfektionsmittel, Einwirkzeit 1 min
- Zweite Hautdesinfektion von innen nach außen mit sterilem Tupfer
- Anlegen von Einmalhandschuhen
- Keine erneute Palpation der Punktionsstelle
- Venenpunktion und Entnahme von 8–10 ml (5–10 ml) Blut pro Blutkulturflasche, das heißt 16–20 ml pro Blutkulturset
- Entnahme von drei Blutkultursets
- Alkoholische Wischdesinfektion des Durchstichstopfens der Blutkulturflaschen

- Trocknung des Desinfektionsmittels abwarten
- Blutkulturflaschen mit jeweils frischer Kanüle beimpfen (nicht belegt!) oder geschlossenes Entnahmesystem verwenden (TRBA!)
- Keine Belüftung der aeroben Flasche vornehmen
- Blutkulturflaschen sofort ins Labor transportieren

Das Spektrum der Sepsis-Erreger ist breit. In der deutschen SEPNET-Studie waren 55% der Fälle durch grampositive Bakterien, 54% durch gramnegative Mikroorganismen und knapp 18% durch *Candida*-Spezies verursacht worden. Die Summe von über 100% erklärt sich durch polymikrobielle Infektionen [7].

Zur Resistenzsituation bei Blutkulturisolaten in Deutschland liegen Daten aus dem Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System ARS aus dem Jahr 2015 vor [44] (siehe auch Kapitel 2 [45]).

Der Anteil an Methicillin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* ist in den letzten Jahren leicht gesunken und betrug zuletzt 11,8% (n=7.740). Der Anteil der Methicillin-resistenten Isolate bei Koagulase-negativen Staphylokokken ist hingegen mit 58,8% (n=27.804) weiterhin hoch. Der Anteil Glykopeptid-resistenter *Enterococcus-faecium*-Stämme bei Blutkulturisolaten lag in 2015 bei 12,2% (n=1.729) und ist damit nach einem bisherigen Höchststand von 14,8% (n=573) im Jahr 2011 wieder etwas gesunken.

Bei *Escherichia coli* ist der Anteil der Fluorchinolon-resistenten Stämme in den letzten Jahren leicht gesunken und betrug zuletzt für Ciprofloxacin 20,7% (n=11.611). Der Anteil der Cefotaxim-resistenten Isolate als Ausdruck für das Vorhandensein einer ESBL beträgt aktuell 11,5% (n=9.958). Bei *Klebsiella pneumoniae* ist die Ciprofloxacin-Resistenzrate in den zurückliegenden Jahren in etwa gleich geblieben und lag in 2015 bei 12,1% (n=2.051). Die Rate der ESBL-Bildner bei *Klebsiella pneumoniae*, wiederum gemessen an der Cefotaxim-Resistenz, war ebenfalls in den letzten Jahren nahezu unverändert und im letzten Jahr bei 13,0% (n=1.796). Inzwischen sind auch die ersten Carbapenem-resistenten Klebsiellen-Isolate in Blutkulturen nachgewiesen, auch wenn der Anteil mit 0,2% (Meropenem, n=2.032) noch sehr gering ist.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* beträgt die Resistenzrate gegenüber Ceftazidim 9,1% (n=10.769), gegenüber Piperacillin/Tazobactam 15,6% (n=1.073) und gegenüber Meropenem 8,1% (n=1.081), zählt man bei Meropenem allerdings die intermediären Stämme hinzu, ergibt sich eine Rate von 16,7% intermediär und resistenter Isolate.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika unterscheiden sich bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock teilweise erheblich von den Daten, die bei weniger schwer kranken Patienten erhoben wurden. Die Pharmakokinetik wird durch komplexe, teils

gegenläufige Prozesse beeinflusst, so dass die Antibiotika-Spiegel schwer vorherzusagen sind. In der Frühphase der Sepsis dominiert bei vielen Patienten die hyperdynamische Kreislaufsituation, bei der es zur gegenüber Gesunden gesteigerten Clearance von renal eliminierten Antiinfektiva kommen kann (augmented renal clearance, ARC). Durch das kapilläre Leck kommt es zusätzlich zur Expansion des Extrazellularraums. Diese beiden Faktoren führen zu unerwartet niedrigen Plasmaspiegeln bei hydrophilen und renal eliminierten Antibiotika, was für die meisten Beta-Lactame, aber auch Aminoglykoside und Vancomycin zutrifft [46], [47], [48]. Daraus ergibt sich, dass für diese Antibiotika ein therapeutisches „drug monitoring“ (TDM) durchgeführt werden sollte, das für Aminoglykoside und Vancomycin aufgrund ihres hohen toxischen Potentials ohnehin zwingend erfolgen muss [49], [50]. Für Beta-Lactame wäre ein TDM ebenfalls sinnvoll, es ist aber für die klinische Routine kaum verfügbar. Die Veränderungen der Pharmakokinetik sind für Antibiotika mit großem Verteilungsvolumen (z.B. Fluorchinolone), also vorwiegend intrazellulärer Anreicherung, weniger ausgeprägt [46]. Wenn im weiteren Verlauf der Sepsis zunehmend Organfunktionsstörungen – vor allem Niereninsuffizienz – auftreten, kommt es durch verringerte Elimination zu steigenden Plasmaspiegeln und möglicherweise zur Kumulation von meist unwirksamen, aber potenziell toxischen Metaboliten der Arzneistoffe [47]. Bei Antibiotika mit hoher Eiweißbindung kommt noch die Verdrängung aus der Bindung durch andere Arzneistoffe oder aufgrund von pH-Verschiebungen hinzu. Aus diesen Überlegungen sollte daher bei vorhandenen Alternativen eher auf Antibiotika mit niedrigerer Eiweißbindung und niedrigem toxischen Potenzial ausgewichen werden (z.B. bei MSSA-Sepsis Gabe eines Cephalosporins statt Flucloxacillin, welches zu über 90% an Eiweiß gebunden ist und ein hohes hepatotoxisches Risiko hat).

Offen ist jedoch die Beantwortung der Frage, ob die für die Proteinbindung angegebenen Prozentwerte auf die Situation der Behandlung kritisch kranker Patienten übertragen werden können. So wird diskutiert, ob die Plasmaspiegel der Beta-Lactam-Antibiotika bei Schwerkranken nicht besser während des gesamten Dosierungsintervalls oberhalb der MHK liegen sollten. Darüber hinaus wird angeführt, dass Plasmaspiegel bis zu 4-fach oberhalb der MHK angestrebt werden sollten, um die Gewebepenetration der Antibiotika sicherzustellen. Dies würde in vielen Fällen jedoch eine deutlich höhere als die bisher übliche Dosierung der Beta-Lactam-Antibiotika bedeuten [32].

Nach initialer Gabe einer Loading-Dose, mit der rasch der erforderliche Wirkspiegel erreicht werden soll, könnten kontinuierliche Infusionen von Beta-Lactam-Antibiotika vor allem für Erreger mit intermediärer Empfindlichkeit bei schwer kranken Patienten das Behandlungsergebnis verbessern. Neben der Praktikabilität (Haltbarkeit bei Raumtemperatur, Inkompatibilität mit anderen Medikamenten) birgt die Anwendung einer kontinuierlichen Infusion ohne therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) jedoch die Gefahr, dass die Plasmaspiegel dauerhaft unterhalb

der MHK des (oft unbekannt) Infektionserregers liegen können. Die kontinuierliche Antibiotika-Infusion sollte deshalb nur angewendet werden, wenn ein TDM zeitnah zur Verfügung steht – im Idealfall ergänzt durch die Bestimmung der MHK von dem Antibiotikum für den Erreger (siehe Kapitel 3 [51]).

Steht kein TDM zur Verfügung, bietet sich die prolongierte Infusion der Beta-Lactame über 3–4 Stunden als sinnvoller Kompromiss an. Auf diese Weise wird der Nachteil der Kurzinfusion mit (unnötig) hohen Spitzenspiegeln und zu raschem Absinken des Wirkspiegels unter die MHK ebenso vermieden wie die mit der kontinuierlichen Infusion verbundene potentielle Gefahr, dass die MHK dauerhaft unterschritten wird. Zur raschen Erzielung eines therapeutischen Wirkspiegels soll die Initialdosis in Form der traditionellen Kurzinfusion gegeben werden.

Um die Erkenntnisse zu den Besonderheiten der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik klinisch umsetzen zu können, sollte ein TDM für die wichtigsten Beta-Lactame etabliert werden, die in der betreffenden Klinik bei Patienten mit schwerer Sepsis eingesetzt werden (z.B. Ceftazidim oder Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Imipenem). Ohne TDM wird von der Anwendung kontinuierlicher Infusionen abgeraten.

In manchen Kliniken ohne Verfügbarkeit eines TDM ist es üblich, bei Patienten in der hyperdynamischen Phase der Sepsis bei noch erhaltener Nierenfunktion zumindest am ersten Therapietag höhere Dosierungen anzuwenden. Das Regime kann dann sein, die Initialdosis o.g. Antibiotika bei Indikationsstellung als Kurzinfusion zu applizieren, gefolgt von prolongierten Infusionen zu den auf der Station etablierten Tageszeiten. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass lediglich Doripenem – welches wieder vom Markt genommen wurde – die Zulassung zur prolongierten Infusion besaß. Für die anderen Beta-Lactame liegen vielversprechende Einzelstudien und Meta-Analysen vor, die eine bessere klinische Wirksamkeit der kontinuierlichen oder prolongierten Infusion zeigen. Die Meta-Analysen beinhalten neben wenigen prospektiven Studien auch retrospektive und Kohortenstudien mit begrenzter Aussagekraft [52], [53]. In einer neueren Meta-Analyse [54] wurden randomisierte, prospektive Studien zur kontinuierlichen gegenüber intermittierender Beta-Lactam-Infusion anhand der individuellen Patientendaten ausgewertet [55], [56], [57]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit im Krankenhaus bei Anwendung kontinuierlicher Infusionen (19,6% gegenüber 26,3%), die allerdings ohne therapeutisches Drug-Monitoring durchgeführt wurden [54].

Trotz überzeugender Daten *in vitro* und *in vivo* bleibt es schwierig, in klinischen Studien die Überlegenheit kontinuierlicher oder prolongierter Infusionen zu zeigen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von der Schwierigkeit der Infektionsdiagnose über fehlenden Erregernachweis bis hin zu der Tatsache, dass bei sehr empfindlichen Erregern auch bei traditionell intermittierender Bolus-Gabe ausreichend lange Wirkspiegel oberhalb der MHK erreicht werden können [58], [59], [60].

In Bezug auf die Pharmakodynamik verhalten sich Aminoglykoside geradezu spiegelbildlich zu den Beta-Lactamen. Denn die bakterizide Wirkung wird durch hohe Spitzenspiegel verbessert, gefolgt von ausgeprägten postantibiotischen Effekten, die es erlauben die Plasmaspiegel viele Stunden unter die MHK absinken zu lassen. Ein TDM ist flächendeckend etabliert und aufgrund der hohen Nephrotoxizität und Ototoxizität obligat. Nach Bolus-Gabe der gesamten Tagesdosis wird die nächste Dosis frühestens nach 24 Stunden gegeben, wenn der Talspiegel für Gentamicin oder Tobramycin unter 1 mg/l liegt.

Für Fluorchinolone wird zur Optimierung der Wirksamkeit empfohlen, eine möglichst große Fläche der Zeit-Plasmaspiegel-Kurve oberhalb der MHK zu erzeugen ($AUC > MHK$). In der klinischen Praxis lässt sich mit diesem komplizierten mathematischen Begriff wenig anfangen. Aufgrund der mathematischen Verknüpfung lassen sich Fluorchinolone eher in Analogie zu den Aminoglykosiden als Spitzenspiegel-abhängige Antibiotika verstehen [47].

Therapieempfehlungen

Bei fast allen Patienten erfolgt die initiale, antimikrobielle Therapie kalkuliert im Sinne der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft empfohlenen Interventionstherapie. Bei einem Teil der Patienten besteht durch einen Erregernachweis mit Antibiotogramm die Möglichkeit, die initial begonnene Interventionstherapie zu modifizieren. Die initiale Antiinfektiva-Auswahl wird durch die vermutete Infektionsquelle, die Grunderkrankungen und Risikofaktoren (z.B. die Tatsache, ob eine Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde, den Zeitpunkt des Auftretens der Infektion und eine vorbestehende antimikrobielle Therapie) beeinflusst.

Tabelle 1 zeigt Therapieempfehlungen bei unbekanntem Erreger bezogen auf die Art und Lokalisation der Infektion und Tabelle 2 zeigt Therapieempfehlungen bei nachgewiesenem Erreger. Tabelle 3 weist die Empfehlungsgrade für den Einsatz der Antibiotika in der Indikation „nosokomial erworbene Sepsis bei unbekanntem Erreger und unbekanntem Infektionsort“ aus. Die Vielfalt der in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführten Therapieoptionen ist durch unterschiedliche Schweregrade des Krankheitsbildes und durch die Risikofaktoren des Patienten begründet. Die Therapiedauer sollte 7–10 Tage betragen. Ausnahmen sind ein langsames Ansprechen auf die Therapie, ein nicht sanierbarer Fokus sowie eine Immunsuppression [4]. Bei PCT-gesteuerter Antibiotika-Therapie kann die Antibiotika-Therapiedauer auch kürzer als 7 Tage sein, wenn es bis zu diesem Zeitpunkt zu einem PCT-Abfall von mehr als 80% gegenüber dem am höchsten gemessenen Wert gekommen ist bzw. wenn der absolut gemessene PCT-Wert $\leq 0,25$ ng/l beträgt.

Obwohl die Datenlage nicht ausreichend ist, soll bei lebensbedrohlich erkrankten Patienten initial immer eine Kombinationstherapie durchgeführt werden (Tabelle 1). Dieses Vorgehen wird u.a. durch die Ergebnisse der Surviving Sepsis Campaign unterstützt.

Dellinger et al. empfehlen die Gabe einer oder mehrerer Substanzen mit breitem Spektrum und gutem Penetrationsvermögen ins Gewebe für die kalkulierte Initialtherapie [28].

Nach spätestens 72 Stunden soll diese Strategie evaluiert werden. Explizit wird eine Kombinationstherapie bei Verdacht oder nachgewiesener *Pseudomonas*-Infektion gefordert [28], [61]. Traditionell waren Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika. Die Option, Fluorchinolone als Kombinationspartner der Beta-Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch die Arbeiten von Paul et al. begründet [62], [63]. Fluorchinolone bieten pharmakokinetische Vorteile, sind mit einer geringeren Toxizität assoziiert und es fehlt die Notwendigkeit der Durchführung von regelmäßigen Spiegelbestimmungen. Allerdings sind die Resistenzraten für Fluorchinolone durchweg höher als für die Aminoglykoside. Fosfomycin stellt im Hinblick auf die z.T. hohen Resistenzraten für Fluorchinolone eine weitere Option als Kombinationspartner mit guter Gewebepenetration dar.

In der Indikation Sepsis müssen alle Antiinfektiva intravenös und in hoher Dosierung appliziert werden. Weder eine Sequenztherapie noch eine Dosisreduktion sind in dieser Indikation durch Studien belegt.

Bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und unbekanntem Sepsis-Fokus sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) [7], [40], [64], [65] oder einem Glykopeptid kombiniert werden. Alternativ kann bei diesen Patienten auch Ceftobiprol (Cephalosporin der Gruppe 5) in Kombination mit einem Fluorchinolon oder Fosfomycin eingesetzt werden, da Ceftobiprol eine gute MRSA-Wirksamkeit besitzt. Ob jedoch die zugelassene Dosierung von 3x 500 mg i.v. in Form einer 2-stündigen Infusion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ausreichend ist, ist zu bezweifeln. Nach den von Torres et al. auf der ECCMID 2015 [66] publizierten Daten ist bei diesen Patienten eine Dosis von 3x 1.000 mg Ceftobiprol anzustreben. Auch Ceftolozan/Tazobactam könnte eine sinnvolle Therapieoption in dieser Indikation darstellen. Hier ist jedoch die fehlende Wirksamkeit dieser Substanzkombination gegenüber Staphylokokken und den meisten Anaerobiern zu berücksichtigen. Die Dosis zur Behandlung der Sepsis sollte 3x 3 g i.v. betragen.

Bei der Sepsis, die von den Atemwegen ausgeht, muss vor allem mit *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und verschiedenen Enterobacteriaceae sowie bei Aspirationspneumonie zusätzlich mit Anaerobiern gerechnet werden. Bei schwerwiegenden Risikosituationen oder bei einer Verweildauer im Krankenhaus von mehr als 5 Tagen ist ferner mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* zu rechnen. Das Erregerspektrum kann von Institution zu Institution sehr unterschiedlich sein. Eine neuere Untersuchung weist darauf hin, dass gramnegative Erreger bei beatmeten Patienten auch zunehmend bei kurzer Krankenhausverweildauer in Frage kommen [67]. Bei Risikopatienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock

Tabelle 1: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger.
(Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten.)

Infektionsherd (häufigste Erreger)	Nosokomial (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)	Ambulant erworben (+ = septischer Schock und/oder Spektrumserweiterung)
Infektionsherd unbekannt (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , Enterokokken, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.)	Piperacillin/Tazobactam ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Cefepim ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Imipenem oder Meropenem ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon ± Ciprofloxacin oder Levofloxacin Ampicillin/Sulbactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin Piperacillin/Tazobactam ± Ciprofloxacin/Levofloxacin
	Bei septischem Schock sollte bei Risikopatienten (Beatmung, vorhergehende Antibiotika-Therapie, großer chirurgischer Eingriff, langer Aufenthalt auf Intensivstation) und hoher Rate an MRSA mit einem Lipopeptid (Daptomycin) oder einem Glykopeptid kombiniert werden und gegebenenfalls bei der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion der Einsatz eines Echinocandins erwogen werden.	
Atemwege (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, Anaerobier, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Ceftazidim* oder Cefepim + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin Imipenem oder Meropenem + Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Fosfomycin	Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon + Erythromycin oder Clarithromycin Piperacillin/Tazobactam + Erythromycin oder Clarithromycin Levofloxacin** oder Moxifloxacin** Imipenem oder Meropenem + Erythromycin oder Clarithromycin (in besonders schweren Fällen) (Differenzierung entsprechend <i>Pseudomonas</i> -Risiko)
	Beim septischen Schock sollte bei Risikopatienten und hoher Rate an MRSA mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden. * nur in Kombination mit einer grampositiv wirksamen Substanz ** keine Monotherapie bei septischem Schock	
Harnwege (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., Enterobacteriaceae)	Cefotaxim oder Ceftriaxon oder Ceftazidim oder Cefepim Piperacillin/Tazobactam Imipenem oder Meropenem	Ampicillin/Sulbactam ± Aminoglykosid Cefotaxim oder Ceftriaxon Ertapenem
Darm, gynäkologische Organe (Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim oder Cefepim + Metronidazol Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Metronidazol Imipenem oder Meropenem	Piperacillin/Tazobactam Cefotaxim oder Ceftriaxon + Metronidazol Ertapenem
	Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden.	
Gallenwege (Enterobacteriaceae, Enterokokken, <i>Pseudomonas</i> spp., Anaerobier)	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Aminopenicillin Cefotaxim oder Ceftriaxon + Aminopenicillin Imipenem oder Meropenem	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Aminopenicillin Cefotaxim oder Ceftriaxon + Aminopenicillin Ertapenem
	Bei Patienten mit septischem Schock kann mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) kombiniert werden.	
Haut/Weichgewebe (<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Anaerobier, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Ceftazidim oder Cefepim + Clindamycin Piperacillin/Tazobactam ± Clindamycin Ciprofloxacin oder Levofloxacin + Cefuroxim oder Clindamycin Imipenem oder Meropenem + Clindamycin	Cefazolin oder Cefuroxim + Clindamycin

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Empfehlungen zur Therapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger.
(Die Therapieempfehlungen richten sich nicht an immunsupprimierte und neutropenische Patienten.)

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

Tabelle 2: Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA		Cephalosporin Gruppe 1/2 + Rifampicin oder Fosfomycin oder Clindamycin Isoxazolylicillin + Rifampicin oder Fosfomycin oder Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA		Linezolid (pneumogene Sepsis) oder Daptomycin (nicht bei pneumogener Sepsis) oder Glykopeptid + Rifampicin oder Fosfomycin
Koagulase-negative Staphylokokken MS-KNS	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolylicillin	Cephalosporin Gruppe 1/2 oder Isoxazolylicillin + Rifampicin oder Fosfomycin (nach Antibiogramm) Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z.B. Gefäßprothesen
Koagulase-negative Staphylokokken MR-KNS	Daptomycin Linezolid	Daptomycin oder Linezolid oder Glykopeptid + Rifampicin Kombinationstherapie bei infizierten Fremdmaterialien, wie z.B. Gefäßprothesen
A-Streptokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2 (bei Penicillin-Allergie)	Benzylpenicillin + Clindamycin
Pneumokokken	Benzylpenicillin Cephalosporin Gruppe 3a (bei Penicillin-Allergie oder -Resistenz) Moxifloxacin	Beta-Lactam + Makrolid
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminopenicillin (hochdosiert) Acylaminopenicillin (hochdosiert)	Aminopenicillin + Aminoglykosid* Bei Penicillin-Allergie: Glykopeptid + Aminoglykosid*
<i>Enterococcus faecium</i>	Glykopeptid Daptomycin Linezolid	Glykopeptid + Aminoglykosid*
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	Linezolid Daptomycin Tigecyclin (nur intraabdomineller Fokus)	
Nicht ESBL-bildende Stämme Enterobacteriaceae** <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> u.a.	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3a/3b/4 Fluorchinolon Gruppe 2/3 Carbapenem	
AmpC-bildende Enterobacteriaceae von <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> u.a.***	Carbapenem Cephalosporin Gruppe 4 Fluorchinolon Gruppe 2/3	

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie der Sepsis bei bekanntem Erreger

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (nicht Carbapenem-resistent)		Cephalosporin Gruppe 3b/4 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Acylaminopenicillin/BLI + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin oder Aminoglykosid Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Fosfomycin + Aminoglykosid
<i>Acinetobacter baumannii</i> (nicht Carbapenemase-bildend)	Carbapenem Gruppe 1	Carbapenem Gruppe 1 + Fluorchinolon Gruppe 2/3 oder Tigecyclin Colistin + Tigecyclin
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Nach MHK- bzw. Antibiogramm!		Trimethoprim/Sulfamethoxazol + Cephalosporin Gruppe 3b/4 oder Fluorchinolon Gruppe 3/4
<i>Bacteroides fragilis</i>	Carbapenem Acylaminopenicillin/BLI Metronidazol	
<i>Clostridium perfringens</i>	Benzylpenicillin Clindamycin Metronidazol (bei Penicillin-Allergie)	Benzylpenicillin + Clindamycin

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

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

** Empfehlungen zur Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae und Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* finden sich unter [70].

Tabelle 3: Empfehlungsgrade für den Einsatz der Antibiotika in der Indikation „nosokomial erworbene Sepsis bei unbekanntem Erreger und unbekanntem Infektionsort“

Substanzen	EG
Piperacillin/Tazobactam	A
Cefepim	A
Ciprofloxacin	A
Levofloxacin	A
Imipenem/Cilastatin	A
Meropenem	A
Fosfomycin	B

EG: Empfehlungsgrad

und hoher MRSA-Rate in der Institution sollte mit einem Oxazolidinon (Linezolid) kombiniert werden [40]. Ceftobiprol, in Kombination mit einem Fluorchinolon oder Fosfomycin, stellt eine sinnvolle Alternative dar. Auch bei der pneumogenen Sepsis kann Ceftobiprol bei geeigneter Dosis (3x 1 g i.v.) [66] eine Therapieoption darstellen. Außerdem sollte auf Grund der sehr guten Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden (auch MDR) und der Wirksamkeit gegenüber ESBL-Bildnern Ceftolozan/Tazobactam eine weitere Therapieoption zur kalkulierten Initialtherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und unbekanntem Sepsis-Fokus sowie bei der pneumogenen Sepsis darstellen. Die Unwirksamkeit gegen Staphylokokken und die Anaerobier-Lücke müssen jedoch durch einen entsprechenden Kombinationspartner ausgeglichen werden. Bei den Harnwegen als Sepsis-Quelle ohne vorausgegangene instrumentelle Intervention sind in erster Linie

Escherichia coli und *Proteus mirabilis* als Sepsis-Erreger zu erwarten. Nach urologischen Eingriffen müssen außerdem andere Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und Staphylokokken berücksichtigt werden.

Ist der Ausgangspunkt der Darm oder ein gynäkologisches Organ, muss mit folgenden Erregern gerechnet werden: Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus*.

Bei einer biliären Sepsis nehmen die Erregerbesiedlung in den Gallenwegen und damit das Bakteriämie-Risiko mit dem Grad der Abflussbehinderung zu. Beim Verschlussikterus werden bei mehr als 75% der Patienten Erreger im Blut nachgewiesen. Das Spektrum umfasst Enterobacteriaceae, Enterokokken und Anaerobier. Bei postoperativen Bakteriämien, cholangitischer Sepsis und subhepatischen Abszessen sowie bei interventionellen Eingriffen (ERCP oder endoskopischer Papillotomie) lassen sich

weitere gramnegative Problemerreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, nachweisen. Bei den Sepsis-Ausgangspunkten Darm/gynäkologische Organe und Gallenwege kann bei schwerer Sepsis oder septischem Schock mit einem Glycylcyclin (Tigecyclin) [40], [68], [69] kombiniert werden.

Ist die Quelle im Bereich der Haut oder des Weichgewebes, sind Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (auch MRSA) sowie Mischinfektionen unter zusätzlicher Beteiligung von Non-A-Streptokokken, Anaerobiern, Enterobacteriaceae bzw. *Pseudomonas aeruginosa* möglich.

Das Erregerspektrum der Katheter-assoziierten Sepsis umfasst Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, gramnegative Stäbchenbakterien, *Candida* spp., *Corynebacterium jeikeium* sowie Propionibakterien. Hier kommt als Therapieoption auch das Lipopeptid Daptomycin [7], [65], alternativ zum Glykopeptid, zum Einsatz.

Die in Tabelle 1 dargestellten Empfehlungen zur Monotherapie basieren auf den Ergebnissen gut dokumentierter, randomisierter klinischer Studien. Demgegenüber liegt für die Empfehlungen zur Kombinationstherapie in der Regel keine ausreichende Zahl klinischer Studien vor. Demnach basieren diese Empfehlungen auf Expertenmeinungen. Dies gilt insbesondere für die Kombinationstherapie mit einem Fluorchinolon.

Anmerkung

Dies ist das elfte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

- Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(9):840-51. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
- Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis!. *Crit Care.* 2014 Sep;18(5):529. DOI: 10.1186/s13054-014-0529-6
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Mar;113(10):159-66. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159
- SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):1980-1989. DOI: 10.1007/s00134-016-4504-3
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb;193(3):259-72. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606-18. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug;39(3):309-17. DOI: 10.1086/421946
- Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill.* 2013 Jun 13;18(24). pii: 20505. DOI: 10.2807/ese.18.24.20505-en
- Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2015 Aug;314(7):708-17. DOI: 10.1001/jama.2015.7885
- Schuster HP, Werdan K, editors. Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. DOI: 10.1007/978-3-662-07962-1
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6):1644-55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
- Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014 Jul;312(1):90-2. DOI: 10.1001/jama.2014.5804
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015 Apr;372(17):1629-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
- Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015 May;41(5):909-11. DOI: 10.1007/s00134-015-3680-x
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):762-74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. 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 Feb 23;315(8):775-87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289

19. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862-74. DOI: 10.1038/nri3552
20. Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen – Pathophysiologie der Sepsis [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2015 Feb;50(2):114-22. DOI: 10.1055/s-0041-100391
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017 Mar;45(3):486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
23. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2015 Sep;43(9):1907-15. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001142
24. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017 06;376(23):2235-2244. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
25. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, Schreiber T, Gründling M, Marshall J, Simon P, Levy MM, Weiss M, Weyland A, Gerlach H, Schürholz T, Engel C, Matthäus-Krämer C, Scheer C, Bach F, Riessen R, Poidinger B, Dey K, Weiler N, Meier-Hellmann A, Häberle HH, Wöbker G, Kaisers UX, Reinhart K; MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 Nov;43(11):1602-1612. DOI: 10.1007/s00134-017-4782-4
26. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015 Sep;15:395. DOI: 10.1186/s12879-015-1123-5
27. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. 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.* 2010 Aug;38(8):1651-64. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e96b91
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
29. Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med.* 2015 Apr;82(4):237-44. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15001
30. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):32-40. DOI: 10.1007/s00134-013-3077-7
31. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1797-1800. DOI: 10.1007/s00134-015-4032-6
32. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126. DOI: 10.1186/cc9091
33. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, Theuretzbacher U, Turnidge J. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat.* 2011 Apr;14(2):107-17. DOI: 10.1016/j.drug.2011.02.005
34. Drusano GL, Lodise TP. Saving lives with optimal antimicrobial chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(2):245-7. DOI: 10.1093/cid/cis863
35. Lipman J, Roberts J. Does Appropriate Antibiotic Therapy Mean Only Adequate Spectrum and Timing? *Crit Care Med.* 2015 Aug;43(8):1773-4. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001060
36. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar;177(5):498-505. DOI: 10.1164/rccm.200708-12380C
37. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Feb 6;375(9713):463-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1
38. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
39. Bodmann KF. Diagnostische Marker und Effektivitätsbewertung in der antibakteriellen Therapie [Diagnostic markers and assessment of efficacy of antibacterial therapy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014 Apr;109(3):187-90. DOI: 10.1007/s00063-013-0312-5
40. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan;44(2):159-77. DOI: 10.1086/510393

41. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), et al. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3 - Guideline. AWMF-Registernummer 092-001. AWMF; 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf
42. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, Chiu A, Raybardhan S, Science M, Fernando E, Tomlinson G, Bell CM, Morris AM. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(10):1451-61. DOI: 10.1093/cid/civ120
43. Bretonnière C, Leone M, Milési C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, Figueiredo S, Gauzit R, Guery B, Joram N, Jung B, Lasocki S, Lepape A, Lesage F, Pajot O, Philippart F, Souweine B, Tattevin P, Timsit JF, Vialet R, Zahar JR, Misset B, Bedos JP; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41(7):1181-96. DOI: 10.1007/s00134-015-3853-7
44. Robert-Koch-Institute. ARS - Antibiotic Resistance Surveillance. [Timestamp: 22.8.2016]. [cited 2017 Feb 13]. Available from: <https://ars.rki.de>
45. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
46. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
47. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14) 70036-2
48. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, Kirkpatrick CM, Kruger PS, Paterson DL, Roberts MS, Roberts JA. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*. 2015 Jan;19:28. DOI: 10.1186/s13054-015-0750-y
49. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan;47(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
50. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, Dubb R, Greim C, Kaltwasser A, Marx G, Riessen R, Spies C, Weimann J, Wöbker G, Muhi E, Waydhas C. Quality indicators in intensive care medicine for Germany – third edition 2017. *Ger Med Sci*. 2017 Aug 1;15:Doc10. DOI: 10.3205/000251
51. Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061
52. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Nov 29;17(6):R279. DOI: 10.1186/cc13134
53. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
54. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-00240C
55. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):236-44. DOI: 10.1093/cid/cis856
56. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305. DOI: 10.1164/rccm.201505-0857OC
57. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-1545. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
58. Lipman J, Boots R. A new paradigm for treating infections: "go hard and go home". *Crit Care Resusc*. 2009 Dec;11(4):276-81.
59. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, Drusano GL, Sörgel F. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1881-9. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1881-1889.2005
60. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):219-23. DOI: 10.1345/aph.1G467
61. Briegel J. Update der Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2008 [Update of the Surviving Sepsis Campaign guidelines 2008]. *Anaesthesist*. 2008 Mar;57(3):284-6. DOI: 10.1007/s00101-008-1335-9
62. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar;328(7441):668. DOI: 10.1136/bmj.38028.520995.63
63. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 7;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub3
64. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1;46 Suppl 5:S386-93. DOI: 10.1086/533595

65. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin.* 2008 Apr;24(2):313-34. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.015
66. Torres A, Sanches-Garcia M, Demeyer I, Saulay M, Schmitt-Hoffmann AH, Engelhardt M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of high-dose ceftobiprole medocaril administered as prolonged infusion in intensive-care-unit (ICU) patients [Abstract]. In: 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2015 Apr 25-28; Copenhagen. 0199.
67. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüdén H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jul;53(7):2714-8. DOI: 10.1128/AAC.01070-08
68. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
69. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1888-95. DOI: 10.1097/01.CCM.0000275389.31974.22
70. Grabein B, Ebenhoch M, Kühnen E, Thalhammer F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Infektionen durch multiresistente gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Infections with multi-resistant Gram-negative rods – ESBL producers, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc04. DOI: 10.3205/id000048

Korrespondenzadresse:

Dr. Klaus-Friedrich Bodmann
Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und
Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner
Forßmann Krankenhaus, Rudolf-Breitscheid-Straße 100,
16225 Eberswalde, Deutschland
kf.bodmann@klinikum-barnim.de

Bitte zitieren als

Bodmann KF, Höhl R, Krüger W, Grabein B, Graninger W. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sepsis. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc09.
DOI: 10.3205/id000053, URN: urn:nbn:de:0183-id0000533

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000053.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Bodmann et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Sepsis

Abstract

This is the eleventh chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Sepsis, defined as a life threatening organ dysfunction caused by a misregulated host response to an infection, is the third leading cause of death in Germany with a lethality rate of 30% to over 50%. An early, effective antimicrobial therapy is, next to infectious source control, the most important causal treatment option. It should be complemented by the mainly supportive measures of general intensive care therapy. Prior antimicrobial therapy, the patient’s medical history (e.g. risk factors for multiresistant agents) and small-scale epidemiology are to be considered as part of the therapeutic and practical decisions. A modification of the often needed broad initial calculated combination therapy is desirable. In the future, prompt measurements of plasma concentrations of anti-infectives, especially for the sepsis patient with diverse and partly conflicting pathophysiological changes, will have great importance regarding efficacy, toxicity and resistance development. In order to apply those complex strategies in clinical routine, there is a requirement for a strong interdisciplinary collaboration between the intensive care unit, clinical infectiology, microbiology, and clinical pharmacology, ideally in the framework of a functional antimicrobial stewardship program.

Klaus-Friedrich Bodmann¹
Rainer Höhl²
Wolfgang Krüger³
Beatrice Grabein⁴
Wolfgang Graninger⁵

- 1 Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Eberswalde, Germany
- 2 Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Klinikum Nürnberg, Germany
- 3 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Konstanz, Germany
- 4 Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, Munich, Germany
- 5 Vienna, Austria

Introduction

The treatment of sepsis, especially with increasingly multidrug-resistant or selective pathogens (acronym “ESCAPE” [1]), represents one of the greatest challenges for clinically active physicians [2], [3].

Particularly in the field of intensive care, sepsis and septic shock are of particular importance due to increasing incidence, a slight drop in mortality of 30–50% and high costs.

In 2013, according to a survey by Fleischmann et al. [4] 279,530 cases of sepsis were reported to the Institute for the Hospital Remuneration System (InEK), with 67,849 of these patients (24.3%) dying. The mortality rate appears to be particularly high in patients with severe sepsis

(60.3%). Sepsis is the third leading cause of death in Germany.

These data are complemented by a prospective, multi-center point-prevalence study (INSEP Study), in which 11,883 patients from 133 German intensive care units were investigated. Of these, 1,503 patients (12.6%) had a diagnosis of severe sepsis or septic shock, of which 860 cases (57.2%) were of nosocomial origin. The mortality of patients with sepsis was 34.3% during intensive care stay, compared to 6% of patients without sepsis. Overall, this study confirmed the tendency towards slightly lower mortality compared to previous studies but increasing prevalence of sepsis [5].

International comparisons of the incidence and mortality of sepsis are difficult as disease patterns, age structures, epidemiologically available data, and criteria for hospital-

ization or intensive care units differ significantly between countries. With these limitations, the mortality of severe sepsis is estimated at an average of 28% [6].

Fungal infections must be a consideration in patients in non-neutropenic intensive care. In the German prevalence study [7], fungi were detected microbiologically as the cause of severe sepsis in 17.8% of cases. In the US *Candida* spp. are now the third most frequent pathogen in blood cultures from patients in intensive care units [8], in Germany the fourth most frequent with the highest pathogen-associated mortality [9].

The predisposing diseases of sepsis include all forms of immune deficiency, such as tumors, diabetes mellitus, kidney and liver diseases and hemoblastosis, in the field of surgical intensive care for example polytrauma, burns and major high-risk procedures such as organ transplants. Effective antimicrobial treatment is the most important causal treatment option in addition to early source control. It is complemented by general intensive care with its mainly supportive measures [10].

According to current knowledge, Schuster's definition of microbial sepsis is still considered the best [11]: "Sepsis is the sum of the life-threatening clinical manifestations and pathophysiological changes in response to activity of pathogens and their products entering the bloodstream from a focal point of infection, activating large biological cascade systems and specialized cell systems and triggering the formation and release of humoral and cellular mediators."

The current criteria for the diagnosis of sepsis consist of the detection of an infection and at least two of the following four criteria [12]:

1. Fever above 38 °C or in rare cases hypothermia below 36 °C
2. Tachypnea above 20/min or hypocapnia with a PaCO₂ <32 mm Hg
3. Tachycardia above 90/min
4. Leukocytosis greater than 12,000/mm³ or leukopenia less than 4,000/mm³ or normal white blood cell count left shift in differential blood count (more than 10% immature forms)

The reduction to these four "SIRS criteria" or the necessity of ≥2 of the criteria was not uncontroversial because on the one hand up to a quarter of cases of sepsis are not covered by them and on the other hand SIRS criteria have been met even by simple, uncomplicated infections [13], [14], [15]. Septic conditions were classified into different degrees of clinical severity according to the old American consensus definition: SIRS, sepsis, severe sepsis, septic shock.

A task force of 19 experts has revised the definition of sepsis on behalf of the two world-leading societies ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) and SCCM (Society of Critical Care Medicine), which is now called "Sepsis-3" [16], [17], [18]. According to this new definition, sepsis is defined as a "life threatening organ dysfunction caused by a misregulated host response to infection", i.e. the new "sepsis" is the old "severe sepsis". The focus

is now on the SOFA score; the SIRS criteria on the systemic inflammatory response of the body have been dropped. A "qSOFA" (quick SOFA) is intended to facilitate screening without lab testing in non-intensive care patients (Figure 1):

- Respiratory rate ≥22/min
- Altered consciousness (GCS <15)
- Systolic blood pressure ≤100 mm Hg

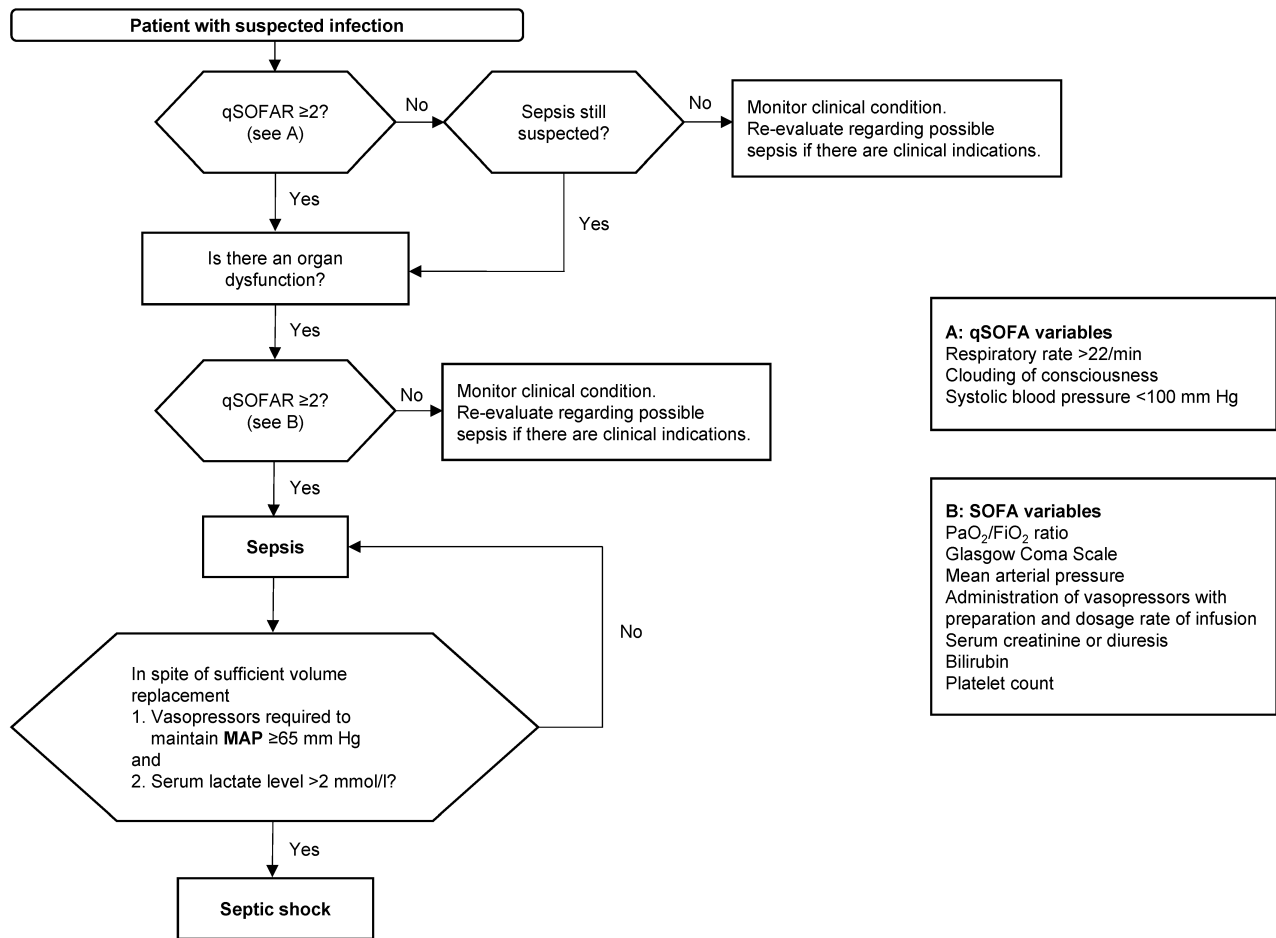
qSOFA is considered positive if ≥2 criteria are met: follow by further search for organ dysfunction (SOFA score), start or escalate treatment, intensify monitoring.

Organ dysfunction is defined as an acute change of the SOFA score ≥2 points as a result of the infection (mortality ≥10%). The baseline SOFA score is assumed to be zero in patients with no known organ dysfunction. The SOFA score parameters are respiration, coagulation, liver, cardiovascular system, CNS, kidney.

Septic shock is defined as: Sepsis + vasopressor administration required to maintain a mean arterial blood pressure ≥65 mm Hg in persistent hypotension + serum lactate >2 mmol/l (>18 mg/dl) despite adequate volume replacement. For septic shock, hospital mortality exceeds 40%.

The pathophysiological findings of recent years show that septic conditions are caused by a complicated network of pro- and anti-inflammatory cytokines [19], [20]. A sepsis event is a dynamic process of transition from the stage of "simple sepsis" to "severe sepsis" or "septic shock" with organ dysfunction or organ failure but also the development of septic organ colonization. A detailed description of intensive care supportive and adjunctive treatment measures would go far beyond the objectives of these guidelines on calculated anti-infective initial treatment. For this we refer to the current guidelines of the Surviving Sepsis Campaign [21].

Rapid, adequate antimicrobial treatment and, whenever possible, early source control in the first few hours is key to patient survival. In a retrospective study from 2006 [22] Kumar was able to show that with every hour of treatment delay after onset of hypotension in septic shock mortality increases by 7.6%. To some extent conflicting studies were published on this topic in the following years. A recent meta-analysis [23] seems to suggest that there is no benefit regarding mortality if antibiotics are administered in sepsis within the first 3 hours after initial assessment in the emergency department or one hour after the onset of septic shock. In addition to methodological weaknesses (7 studies could not be included due to failure to communicate with the authors), no single randomized, controlled study was included because there were none. In addition, the studies were not limited to those with adequate, effective treatment and no statement was made on multiresistant pathogens or on source control. In the current guidelines of the Surviving Sepsis Campaign, a strong recommendation is made for giving intravenous antibiotics no later than one hour after the diagnosis of sepsis or septic shock, although the evidence for this procedure is considered moderate [21]. This is



The SOFA score (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment) should initially be assumed to be zero, unless it is known that the patient had an (acute or chronic) organ dysfunction prior to the infection.
qSOFA: quick SOFA; MAP: mean arterial pressure
Adapted from Singer et al. [16]

Figure 1: Flowchart to identify patients with sepsis and septic shock

supported by other current data [24], also from Germany [25].

Due to the increase in multidrug-resistant pathogens (especially MRSA, VRE but especially *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae type 3MRGN and 4MRGN) [26] it is often necessary to start broad or even combined, antimicrobial treatment to adequately cover the pathogen spectrum [27]. Prior antimicrobial treatment and the patient's history (for example risk factors for MRGN pathogens) should necessarily be included in the therapeutic and practical considerations (such as isolation).

The need for antimicrobial treatment should be reconsidered [28] and re-evaluated [29] daily. Combination treatment should be de-escalated once microbiological findings are available (less broad, discontinuation of a combination partner) [30].

In the physiologically and pharmacologically complex situation of sepsis, it is recommended to treat patients with high doses initially (i.e. in the first few days) in order to quickly reach a sufficiently effective level in sepsis patients with a high volume of distribution and creatinine clearance which is often elevated in hyperdynamic circulatory situations [31]. However, there are few data with

good evidence on this topic. Attention should always be paid to signs of antimicrobial toxicity and possible interactions. Subsequently, the dosage should be adjusted to the organ deficiencies (kidney, liver). In the future, determination of plasma concentrations of antibiotics and antimycotics will be particularly important in sepsis patients in terms of efficacy, toxicity and development of resistance [31], [32], [33], [34], [35].

According to the current state of knowledge, in order to manage treatment, especially regarding the question of termination and effectiveness of antibiotic treatment, repeated determination of procalcitonin (PCT) in the serum should be carried out in addition to clinical assessment [22], [36], [37], [38], [39].

In order to be able to successfully implement the above-mentioned strategies in everyday clinical practice, it is necessary for intensive care physicians and clinicians to work closely with clinical infectiology, microbiology and clinical pharmacology. The modern term "antimicrobial stewardship" [40], [41] describes this approach. For example, infectiological advice for *Staphylococcus aureus* bacteremia significantly increased the quality of treatment and decreased mortality and length of hospital stay [42].

Overall, sepsis is a heterogeneous disease which is difficult to diagnose in the early stages and difficult to treat in the late stages. Early intervention improves the prognosis. Rapid and adequate antimicrobial therapy, microbiological diagnostics, source control and supportive treatment of internal organ dysfunction are the cornerstones of successful sepsis treatment. Nevertheless, excessive antimicrobial treatment must be avoided because of the expected collateral damage [43].

Microbiology and current resistance situation

The current recommendations on blood culture diagnostics were published within the scope of the “MiQ guidelines” (Quality standards in microbiological-infectiological diagnostics of the German Society for Hygiene and Microbiology, DGHM). This contains instructions on the collection of blood cultures, the place of collection, the procedure for venipuncture and for sample transport and processing, with and without an automatic detection system. When taking blood cultures, if possible before initiating antibiotic treatment, the following points should be observed in particular:

- fresh puncture of a peripheral vein, take samples from existing catheters only in addition
- hygienic hand disinfection
- wipe or spray disinfect the skin on an area of at least 5x 5 cm with alcoholic disinfectant, exposure time 1 min.
- second skin disinfection inside out with sterile swab
- wear disposable gloves
- no re-palpation of the puncture site
- venipuncture and removal of 8–10 ml (5–10 ml) of blood per blood culture bottle, i.e. 16–20 ml per blood culture set
- taking three blood culture sets
- wipe septum tops of blood culture bottles with alcoholic disinfectant
- wait for the disinfectant to dry
- inoculate blood culture bottles with fresh cannula (not used!) or use closed sampling system (TRBA!)
- do not aerate the aerobic bottle
- immediately transport blood culture bottles to the lab

The spectrum of sepsis pathogens is broad. In the German SEPNET study, 55% of cases were caused by Gram-positive bacteria, 54% by Gram-negative microorganisms and almost 18% by *Candida* species. Their sum exceeding 100% is explained by polymicrobial infections [7].

Data on the resistance situation in blood culture isolates in Germany are available from the ARS Antibiotic Resistance Surveillance System from 2015 [44] (see also chapter 2 [45]).

The proportion of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* has fallen slightly in recent years, reaching 11.8% (n=7,740). However the proportion of methicillin-resistant isolates in coagulase-negative sta-

phylococci remains high at 58.8% (n=27,804). The proportion of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* strains in blood culture isolates stood at 12.2% in 2015 (n=1,729), falling slightly in 2011 from a previous high of 14.8% (n=573).

In the case of *Escherichia coli*, the proportion of fluoroquinolone-resistant strains has fallen slightly in recent years and for ciprofloxacin was 20.7% (n=11,611). The proportion of cefotaxime-resistant isolates expressing the presence of an ESBL is currently 11.5% (n=9,958). In *Klebsiella pneumoniae*, the ciprofloxacin resistance rate has remained more or less constant in recent years, reaching 12.1% in 2015 (n=2,051). The rate of ESBL-formers in *Klebsiella pneumoniae*, again measured by cefotaxime resistance, has also been virtually unchanged in recent years and last year was 13.0% (n=1,796). In the meantime, the first carbapenem-resistant *Klebsiella* isolates have been detected in blood cultures, even though the proportion of 0.2% (meropenem, n=2,032) is still very low.

In the case of *Pseudomonas aeruginosa*, the resistance rate to ceftazidime is 9.1% (n=10,769), to piperacillin/tazobactam 15.6% (n=1,073) and to meropenem 8.1% (n=1,081) but if intermediate strains are added to meropenem, this results in 16.7% intermediate and resistant isolates.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in patients with severe sepsis and septic shock are sometimes significantly different from data collected in less severely ill patients. Pharmacokinetics are influenced by complex, sometimes counterproductive processes, so that antibiotic levels are difficult to predict. In the early stages of sepsis, hyperdynamic circulatory conditions dominate in many patients, leading to increased clearance of renally eliminated anti-infective agents (augmented renal clearance, ARC) compared to healthy people. The capillary leak also causes expansion of the extracellular space. These two factors lead to unexpectedly low plasma levels of hydrophilic and renally eliminated antibiotics, affecting most beta-lactams and also aminoglycosides and vancomycin [46], [47], [48]. As a result, therapeutic drug monitoring (TDM) should be carried out for these antibiotics, which is mandatory for aminoglycosides and vancomycin in any case because of their high toxic potential [49], [50]. For beta-lactams TDM would also be useful but it is rarely available for routine clinical work. Changes in pharmacokinetics are less pronounced for antibiotics with large volumes of distribution (for example fluoroquinolones), i.e. with predominantly intracellular accumulation [46].

As a progressing sepsis leads to more and more organ dysfunction, especially with renal insufficiency, reduced elimination leads to increased plasma levels and possibly the accumulation of mostly ineffective but potentially

toxic metabolites of the drugs [47]. Added to this, for antibiotics with high protein binding, is displacement from binding through other drugs or due to pH shifts. If alternatives exist, consideration should therefore be given to antibiotics with lower protein binding and low toxic potential (for example in MSSA sepsis a cephalosporin instead of flucloxacillin, which is more than 90% protein-bound and has a high hepatotoxic risk).

There is however no answer to the question of whether the percentages given for protein binding can be transferred to the situation of treating critically ill patients. There is a discussion of whether it would not be better for the plasma levels of beta-lactam antibiotics in critically ill patients to be above the MIC during the entire dosing interval. In addition, it is stated that plasma levels should be up to 4 times above the MIC to ensure tissue penetration of the antibiotics. However in many cases this would mean a significantly higher dosage than previously used for beta-lactam antibiotics [32].

After initial administration of a loading dose to rapidly achieve the required effective level, continuous infusions of beta-lactam antibiotics, especially for intermediate-susceptibility pathogens, could improve treatment outcomes in critically ill patients. However in addition to practicability (shelf-life at room temperature, incompatibility with other drugs), the use of a continuous infusion without therapeutic drug monitoring (TDM) carries the risk that the plasma levels may be permanently below the MIC of the (often unknown) pathogen. Continuous antibiotic infusion should therefore only be used if TDM is available promptly, ideally complemented by determination of the MIC of the antibiotic for the pathogen (see chapter 3 [51]).

If TDM is not available, prolonged infusion of beta-lactams over 3–4 hours is a possible sensible compromise. In this way, the disadvantage of short infusion with (unnecessarily) high peak levels and rapid drop of the effective level below the MIC is avoided as well as the potential danger associated with continuous infusion of permanently staying below the MIC. For rapidly reaching a therapeutically effective level, the initial dose should be given in the form of a traditional short infusion.

In order to clinically translate the insights into the peculiarities of pharmacokinetics and pharmacodynamics, TDM should be established for the most important beta-lactams used at the hospital in question in patients with severe sepsis (for example ceftazidime or cefepime, piperacillin/tazobactam, meropenem or imipenem). Without TDM, the use of continuous infusions is discouraged.

In some hospitals where TDM is not available, it is common practice to use higher doses for patients in the hyperdynamic phase of sepsis if the kidneys are still functioning, at least on the first day of treatment. Treatment may then be to administer the initial dose of the antibiotics mentioned above, when indicated, as a short infusion, followed by prolonged infusions at the usual times on the ward. It should be pointed out that only Doripenem – which was withdrawn from the market – was approved for prolonged infusion. For the other beta-lactams there

are promising individual studies and meta-analyses demonstrating better clinical efficacy of continuous or prolonged infusion. In addition to a few prospective studies, the meta-analyses also include retrospective and cohort studies with limited significance [52], [53]. A recent meta-analysis [54] evaluated randomized, prospective studies of continuous versus intermittent beta-lactam infusion based on individual patient data [55], [56], [57]. There was a significant reduction in hospital mortality with continuous infusion (19.6% versus 26.3%) but without therapeutic drug monitoring [54].

Despite convincing data *in vitro* and *in vivo*, it remains difficult to demonstrate the superiority of continuous or prolonged infusions in clinical trials. The reasons for this are manifold, ranging from the difficulty of infection diagnosis to lack of pathogen identification to the fact that, in very sensitive pathogens, effective levels above the MIC can be achieved for a sufficient length of time even with traditional intermittent bolus administration [58], [59], [60].

In terms of pharmacodynamics, aminoglycosides are a mirror image to beta-lactams. This is because the bactericidal effect is improved by high peak levels, followed by pronounced post-antibiotic effects, which allow the plasma levels to drop below the MIC for many hours. TDM is established nationwide and is obligatory due to the high nephrotoxicity and ototoxicity. After bolus administration of the total daily dose, the next dose is given at the earliest after 24 hours, when the trough level for gentamicin or tobramycin is below 1 mg/l.

For fluoroquinolones, in order to optimize efficacy, it is recommended to generate the largest possible area of the time-plasma-mirror curve above the MIC (AUC>MIC). In clinical practice, this complicated mathematical term is of little use. Due to the mathematical link, fluoroquinolones can be better understood as analogous to aminoglycosides as peak-level-dependent antibiotics [47].

Treatment recommendations

In almost all patients, the initial, antimicrobial treatment is calculated according to the intervention treatment recommended by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft. In some of the patients it is possible to modify initial intervention treatment through detecting the pathogen with an antibiogram. Initial anti-infective selection is influenced by the suspected source of infection, underlying diseases and risk factors (for example whether an infection is community-acquired or nosocomial, time of onset of infection and prior antimicrobial treatment).

Table 1 shows treatment recommendations for unknown pathogens in relation to the type and localization of the infection and Table 2 shows treatment recommendations for cases where the pathogens have been identified. Table 3 shows the recommendation grades for the use of antibiotics in the indication “nosocomially acquired sepsis with unknown pathogen and unknown site of infection”. The wide variety of treatment options listed in

Table 1: Recommendations for the treatment of sepsis with unknown pathogen.
(Treatment recommendations are not intended for immunosuppressed and neutropenic patients.)

Source of infection (most common pathogens)	Nosocomial (+ = septic shock and/or spectrum extension)	Community-acquired (+ = septic shock and/or spectrum extension)
Source of infection unknown (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , Enterococci, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.)	Piperacillin/tazobactam ± ciprofloxacin or levofloxacin or fosfomycin Cefepime ± ciprofloxacin or levofloxacin or fosfomycin Imipenem or meropenem ± ciprofloxacin or levofloxacin or fosfomycin	Cefuroxime or cefotaxime or ceftriaxone ± ciprofloxacin or levofloxacin Ampicillin/sulbactam ± ciprofloxacin or levofloxacin Piperacillin/tazobactam ± ciprofloxacin or levofloxacin
In septic shock, in high-risk patients (ventilation, prior antibiotic treatment, major surgery, long stay in intensive care) and high rate of MRSA combination with a lipopeptide (daptomycin) or a glycopeptide and, where appropriate, in case invasive fungal infection is a possibility using an echinocandin should be considered.		
Respiratory tract (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, Anaerobes, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Ceftazidime* or cefepime + ciprofloxacin or levofloxacin or fosfomycin Piperacillin/tazobactam + ciprofloxacin or levofloxacin or fosfomycin Imipenem or meropenem + ciprofloxacin or levofloxacin or fosfomycin	Cefuroxime or cefotaxime or ceftriaxone + erythromycin or clarithromycin Piperacillin/tazobactam + erythromycin or clarithromycin Levofloxacin** or moxifloxacin** Imipenem or meropenem + erythromycin or clarithromycin (in particularly severe cases) (differentiation according to <i>Pseudomonas</i> risk)
In septic shock, in high-risk patients and high rate of MRSA should be combined with an oxazolidinone (linezolid). * only in combination with a Gram-positive effective substance ** no monotherapy with septic shock		
Urinary tract (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., Enterobacteriaceae)	Cefotaxime or ceftriaxone or ceftazidime or cefepime Piperacillin/tazobactam Imipenem or meropenem	Ampicillin/sulbactam ± aminoglycoside Cefotaxime or ceftriaxone Ertapenem
Intestine, gynecological organs (Enterobacteriaceae, Anaerobes, Enterococci, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Piperacillin/tazobactam Ceftazidime or cefepime + metronidazole Ciprofloxacin or levofloxacin + metronidazole Imipenem or meropenem	Piperacillin/tazobactam Cefotaxime or ceftriaxone + metronidazole Ertapenem
In patients with septic shock this should be combined with a glycylicycline (tigecycline).		
Bile duct (Enterobacteriaceae, Enterococci, <i>Pseudomonas</i> spp., Anaerobes)	Piperacillin/tazobactam Ciprofloxacin or levofloxacin + aminopenicillin Cefotaxime or ceftriaxone + aminopenicillin Imipenem or meropenem	Piperacillin/tazobactam Ciprofloxacin or levofloxacin + aminopenicillin Cefotaxime or ceftriaxone + aminopenicillin Ertapenem
In patients with septic shock this should be combined with a glycylicycline (tigecycline).		
Skin/soft tissue (<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Anaerobes, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> spp.)	Ceftazidime or cefepime + clindamycin Piperacillin/tazobactam ± clindamycin Ciprofloxacin or levofloxacin + cefuroxime or clindamycin Imipenem or meropenem + clindamycin	Ceftazolin or cefuroxime + clindamycin

(Continued)

Table 1: Recommendations for the treatment of sepsis with unknown pathogen.
(Treatment recommendations are not intended for immunosuppressed and neutropenic patients.)

Source of infection (most common pathogens)	Nosocomial (+ = septic shock and/or spectrum dilation)	Community-acquired (+ = septic shock and/or spectrum dilation)
Catheter-associated (Coagulase-negative Staphylococci, <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-negative rod bacteria, <i>Corynebacterium jeikeium</i> , Propionibacteria, [BEWARE: <i>Candida</i> spp.]	Glycopeptide or lipopeptide (daptomycin) ± piperacillin/tazobactam or ± cefotaxime or ceftriaxone or cefepime or ± imipenem or meropenem	Glycopeptide ± piperacillin/tazobactam or ± cefotaxime or ceftriaxone or cefepime or ± imipenem or meropenem

Table 2: Recommendations for antibiotic treatment of sepsis where the pathogen is known

Pathogen	Monotherapy	Combination treatment
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA		Cephalosporin group 1/ 2 + rifampicin or fosfomycin or clindamycin Isoxazolympenicillin+ rifampicin or fosfomycin or clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA		Linezolid (pneumogenic sepsis) or daptomycin (not in pneumogenic sepsis) or glycopeptide + rifampicin or fosfomycin
Coagulase-negative Staphylococci, MS-CNS	Cephalosporin group 1/2 or isoxazolympenicillin	Cephalosporin group 1/2 or isoxazolympenicillin + rifampicin or fosfomycin (after antibiogram) Combination treatment for infected foreign materials, for example vascular prostheses
Coagulase-negative Staphylococci MS-CNS	Daptomycin Linezolid	Daptomycin or linezolid or glycopeptide + rifampicin Combination treatment for infected foreign materials, for example vascular prostheses
A-Streptococci	Benzylpenicillin Cephalosporin group 1/2 (in case of penicillin allergy)	Benzylpenicillin + clindamycin
Pneumococci	Benzylpenicillin Cephalosporins group 3a (in case of penicillin allergy or resistance) Moxifloxacin	Beta-lactam + macrolide
<i>Enterococcus faecalis</i>	Aminopenicillin (high dose) Acylaminopenicillin (high dose)	Aminopenicillin + aminoglycoside* In case of penicillin allergy: Glycopeptide + aminoglycoside*
<i>Enterococcus faecium</i>	Glycopeptide Daptomycin Linezolid	Glycopeptide + aminoglycoside*
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	Linezolid Daptomycin Tigecycline (only intra-abdominal focus)	
Non-ESBL-producing strains of Enterobacteriaceae ** <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , above all <i>Proteus mirabilis</i>	Aminopenicillin/BLI Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin group 3a/3b/4 Fluoroquinolone group 2/3 Carbapenem	
AmpC-forming Enterobacteriaceae of <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter</i> spp., above all <i>Serratia marcescens</i> ***	Carbapenem Cephalosporin group 4 Fluoroquinolone group 2/3	

(Continued)

Table 2: Recommendations for antibiotic treatment of sepsis where the pathogen is known

Pathogen	Monotherapy	Combination treatment
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (not Carbapenem-resistant)		Cephalosporin group 3b/4 + fluoroquinolone group 2/3 or fosfomycin or aminoglycoside Acylaminopenicillin/BLI + fluoroquinolone group 2/3 or fosfomycin or aminoglycoside Carbapenem group 1 + fluoroquinolone group 2/3 or fosfomycin or aminoglycoside
<i>Acinetobacter baumannii</i> (not Carbapenemase-forming)	Carbapenem group 1	Carbapenem group 1 + fluoroquinolone group 2/3 or tigecycline Colistin + tigecycline
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> after MIC or antibiogram!		Trimethoprim/sulfamethoxazole + cephalosporin group 3b/4 or fluoroquinolone group 3/4
<i>Bacteroides fragilis</i>	Carbapenem Acylaminopenicillin/BLI Metronidazole	
<i>Clostridium perfringens</i>	Benzylpenicillin Clindamycin Metronidazole (in case of penicillin allergy)	Benzylpenicillin + clindamycin

BLI: beta-lactamase inhibitor

* Not in case of high-level resistance to gentamicin (or streptomycin)

** Recommendations for the treatment of infections by ESBL-producing Enterobacteriaceae, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* can be found in [70].**Table 3: Recommendation grade for the use of antibiotics in the indication “nosocomial acquired sepsis with unknown pathogen and unknown site of infection”**

Substances	RG
Piperacillin/tazobactam	A
Cefepime	A
Ciprofloxacin	A
Levofloxacin	A
Imipenem/cilastatin	A
Meropenem	A
Fosfomycin	B

RG: recommendation grade

Table 1 and Table 2 is due to different degrees of severity of the disease and the risk factors of the patient. The duration of treatment should be 7–10 days. Exceptions are slow response to treatment, a non-restorable focus and immunosuppression [4]. In PCT-directed antibiotic treatment, the duration of antibiotic treatment may also be shorter than 7 days if by that time there has been a PCT decrease of more than 80% compared to the highest measured value or if the absolute PCT has a measured value ≤ 0.25 ng/l.

Although the data are insufficient, initial combination treatment should always be performed in patients suffering from life-threatening illness (Table 1). This approach is supported, amongst other things, by the results of the Surviving Sepsis Campaign. Dellinger et al. recommend administration of one or more substances with a broad spectrum and good penetration into tissue for calculated initial treatment [28].

This strategy should be evaluated after 72 hours at the latest. Combination treatment is explicitly called for in

cases of suspected or proven *Pseudomonas* infection [28], [61]. Traditionally, aminoglycosides have been the preferred combination partners for beta-lactam antibiotics. The option of using fluoroquinolones as a combination partner of beta-lactam antibiotics is backed up by the work of Paul et al. [62], [63]. Fluoroquinolones offer pharmacokinetic benefits, are associated with lower toxicity, and there is no need to measure levels regularly. However, resistance rates for fluoroquinolones are consistently higher than for aminoglycosides. In view of the occasionally high fluoroquinolones resistance rates, fosfomycin is another option as a combination partner with good tissue penetration.

In cases of sepsis, all anti-infective drugs must be administered intravenously and in high doses. Neither sequential therapy nor dose reduction are proven by studies in this indication.

In severe sepsis or septic shock and with unknown sepsis focus, it should be combined with a lipopeptide (daptomycin) [7], [40], [64], [65] or a glycopeptide in high-risk pa-

tients with a high rate of MRSA. Alternatively, ceftobiprole (group 5 cephalosporin) may also be used in combination with a fluoroquinolone or fosfomycin in these patients since ceftobiprole has good efficacy against MRSA. However it is doubtful whether the approved dosage of 3x 500 mg i.v., in the form of a 2-hour infusion in patients with normal renal function, is adequate. According to the data published in ECCMID 2015 by Torres et al. [66] one should aim for a dose of 3x 1,000 mg ceftobiprole in such patients. Ceftolozane/tazobactam could also be a useful treatment option in this indication. Here, however, the lack of efficacy of this combination of substances against staphylococci and most anaerobes has to be considered. The dose for the treatment of sepsis should be 3x 3 g i.v. In addition, anaerobes can be expected in sepsis which originates from the respiratory tract, especially with *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and various Enterobacteriaceae as well as in aspiration pneumonia. In case of serious risk situations or hospital stays of more than 5 days, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and *Stenotrophomonas maltophilia* can be expected. The pathogen spectrum can vary greatly from hospital to hospital. A recent study indicates that Gram-negative pathogens in ventilated patients can increasingly also be expected in short hospital stays [67]. In high-risk patients with severe sepsis or septic shock and high MRSA hospital rates, it should be combined with oxazolidinone (linezolid) [40]. Ceftobiprole, in combination with a fluoroquinolone or fosfomycin, is a useful alternative. Ceftobiprole is a treatment option that can also be administered at a suitable dose (3x 1 g i.v.) in cases of pneumogenic sepsis [66].

In addition, ceftolozane/tazobactam should be considered as a further option for calculated initial treatment in patients with severe sepsis or septic shock and unknown septic focus as well as in pneumogenic sepsis because of its excellent efficacy against pseudomonads (including MDR) and ESBL-producers. Its ineffectiveness against staphylococci and anaerobics must, however, be compensated by an appropriate combination partner.

If sepsis originates in the urinary tract without previous instrumental intervention, primarily *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* are to be expected as sepsis pathogens. After urological interventions other Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococci and staphylococci must also be considered.

If the starting point is the intestine or a gynecological organ, the following pathogens must be expected: Enterobacteriaceae, anaerobes, enterococci, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus*.

In biliary sepsis, pathogen colonization in the bile ducts and thus the risk of bacteremia increases with the degree of outflow obstruction. In occlusive icterus, more than 75% of patients have pathogens in their blood. The spectrum includes Enterobacteriaceae, enterococci and anaerobes. In post-operative bacteremia, cholangiitic sepsis and sub-hepatic abscesses as well as in interventional procedures (ERCP or endoscopic papillotomy), other Gram-negative pathogens, including *Pseudomonas aeruginosa*,

have been identified. If sepsis originates from the gut/gynecological organs and biliary tract, in severe sepsis or septic shock, it can be combined with a glycolcyclycline (tigecycline) [40], [68], [69].

If the source is the skin or soft tissue, infections by *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (also MRSA) and mixed infections with the additional involvement of non-A streptococci, anaerobes, Enterobacteriaceae or *Pseudomonas aeruginosa* are possible.

The pathogen spectrum of catheter-associated sepsis includes coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus*, Gram-negative rod bacteria, *Candida* spp., *Corynebacterium jeikeium* and propionibacteria. Another therapeutic option is the lipopeptide daptomycin [7], [65] as an alternative to the glycopeptide.

The monotherapy recommendations presented in Table 1 are based on the results of well-documented, randomized clinical studies. In contrast, there is a general lack of clinical studies on combination treatment recommendations. Accordingly, these recommendations are based on expert opinions, this is especially true for combination therapy with a fluoroquinolone.

Note

This is the eleventh chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. Clin Infect Dis. 2009 Sep;49(6):992-3. DOI: 10.1086/605539
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013 Aug;369(9):840-51. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
3. Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis!. Crit Care. 2014 Sep;18(5):529. DOI: 10.1186/s13054-014-0529-6
4. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. Dtsch Arztebl Int. 2016 Mar;113(10):159-66. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159
5. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. Intensive Care Med. 2016 Dec;42(12):1980-1989. DOI: 10.1007/s00134-016-4504-3

6. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb;193(3):259-72. DOI: 10.1164/rccm.201504-07810C
7. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606-18. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug;39(3):309-17. DOI: 10.1086/421946
9. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill.* 2013 Jun 13;18(24). pii: 20505. DOI: 10.2807/ese.18.24.20505-en
10. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2015 Aug;314(7):708-17. DOI: 10.1001/jama.2015.7885
11. Schuster HP, Werdan K, editors. *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. DOI: 10.1007/978-3-662-07962-1
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6):1644-55. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
13. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014 Jul;312(1):90-2. DOI: 10.1001/jama.2014.5804
14. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015 Apr;372(17):1629-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
15. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015 May;41(5):909-11. DOI: 10.1007/s00134-015-3680-x
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb;315(8):762-74. DOI: 10.1001/jama.2016.0288
18. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. 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 Feb 23;315(8):775-87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
19. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862-74. DOI: 10.1038/nri3552
20. Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen – Pathophysiologie der Sepsis [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2015 Feb;50(2):114-22. DOI: 10.1055/s-0041-100391
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Cooper Smith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017 Mar;45(3):486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Sappes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
23. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2015 Sep;43(9):1907-15. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001142
24. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 6;376(23):2235-2244. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
25. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, Schreiber T, Gründling M, Marshall J, Simon P, Levy MM, Weiss M, Weyland A, Gerlach H, Schürholz T, Engel C, Matthäus-Krämer C, Scheer C, Bach F, Riessen R, Poidinger B, Dey K, Weiler N, Meier-Hellmann A, Häberle HH, Wöbker G, Kaisers UX, Reinhart K; MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 Nov;43(11):1602-1612. DOI: 10.1007/s00134-017-4782-4
26. Raman G, Avendano E, Berger S, Menon V. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015 Sep;15:395. DOI: 10.1186/s12879-015-1123-5
27. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. 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.* 2010 Aug;38(8):1651-64. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e96b91

28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
29. Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med.* 2015 Apr;82(4):237-44. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15001
30. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):32-40. DOI: 10.1007/s00134-013-3077-7
31. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1797-1800. DOI: 10.1007/s00134-015-4032-6
32. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemaq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126. DOI: 10.1186/cc9091
33. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A, Theuretzbacher U, Turnidge J. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat.* 2011 Apr;14(2):107-17. DOI: 10.1016/j.drug.2011.02.005
34. Drusano GL, Lodise TP. Saving lives with optimal antimicrobial chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(2):245-7. DOI: 10.1093/cid/cis863
35. Lipman J, Roberts J. Does Appropriate Antibiotic Therapy Mean Only Adequate Spectrum and Timing? *Crit Care Med.* 2015 Aug;43(8):1773-4. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001060
36. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar;177(5):498-505. DOI: 10.1164/rccm.200708-12380C
37. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Feb 6;375(9713):463-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(09) 61879-1
38. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35. DOI: 10.1016/S1473-3099(12) 70323-7
39. Bodmann KF. Diagnostische Marker und Effektivitätsbewertung in der antibakteriellen Therapie [Diagnostic markers and assessment of efficacy of antibacterial therapy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014 Apr;109(3):187-90. DOI: 10.1007/s00063-013-0312-5
40. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan;44(2):159-77. DOI: 10.1086/510393
41. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), et al. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3 - Guideline. AWMF-Registernummer 092-001. AWMF; 2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf
42. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, Chiu A, Raybardhan S, Science M, Fernando E, Tomlinson G, Bell CM, Morris AM. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2015 May;60(10):1451-61. DOI: 10.1093/cid/civ120
43. Bretonnière C, Leone M, Milési C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, Figueiredo S, Gauzit R, Guery B, Joram N, Jung B, Lasocki S, Lepape A, Lesage F, Pajot O, Philippart F, Souweine B, Tattetin P, Timsit JF, Vialat R, Zahar JR, Missot B, Bedos JP; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1181-96. DOI: 10.1007/s00134-015-3853-7
44. Robert-Koch-Institute. ARS - Antibiotic Resistance Surveillance. [Timestamp: 22.8.2016]. [cited 2017 Feb 13]. Available from: <https://ars.rki.de>
45. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
46. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
47. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14) 70036-2
48. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, Kirkpatrick CM, Kruger PS, Paterson DL, Roberts MS, Roberts JA. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care.* 2015 Jan;19:28. DOI: 10.1186/s13054-015-0750-y
49. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Jan;47(1):28-35. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
50. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, Dubb R, Greim C, Kaltwasser A, Marx G, Riessen R, Spies C, Weimann J, Wöbker G, Muhl E, Waydhas C. Quality indicators in intensive care medicine for Germany – third edition 2017. *Ger Med Sci.* 2017 Aug 1;15:Doc10. DOI: 10.3205/000251
51. Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061

52. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Nov 29;17(6):R279. DOI: 10.1186/cc13134
53. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
54. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-00240C
55. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(2):236-44. DOI: 10.1093/cid/cis856
56. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305. DOI: 10.1164/rccm.201505-08570C
57. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535-1545. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
58. Lipman J, Boots R. A new paradigm for treating infections: "go hard and go home". *Crit Care Resusc*. 2009 Dec;11(4):276-81.
59. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, Drusano GL, Sörgel F. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1881-9. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1881-1889.2005
60. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):219-23. DOI: 10.1345/aph.1G467
61. Briegel J. Update der Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2008 [Update of the Surviving Sepsis Campaign guidelines 2008]. *Anaesthesist*. 2008 Mar;57(3):284-6. DOI: 10.1007/s00101-008-1335-9
62. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar;328(7441):668. DOI: 10.1136/bmj.38028.520995.63
63. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 7;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub3
64. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1;46 Suppl 5:S386-93. DOI: 10.1086/533595
65. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin*. 2008 Apr;24(2):313-34, ix. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.12.015
66. Torres A, Sanches-Garcia M, Demeyer I, Saulay M, Schmitt-Hoffmann AH, Engelhardt M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of high-dose ceftobiprole medocaril administered as prolonged infusion in intensive-care-unit (ICU) patients [Abstract]. In: 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2015 Apr 25-28; Copenhagen. 0199.
67. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jul;53(7):2714-8. DOI: 10.1128/AAC.01070-08
68. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296-327. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
69. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1888-95. DOI: 10.1097/01.CCM.0000275389.31974.22
70. Grabein B, Ebenhoch M, Kühnen E, Thalhammer F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Infektionen durch multiresistente gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Infections with multi-resistant Gram-negative rods – ESBL producers, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc04. DOI: 10.3205/id000048

Corresponding author:

Dr. Klaus-Friedrich Bodmann

Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Rudolf-Breitscheid-Straße 100, 16225 Eberswalde, Germany
kf.bodmann@klinikum-barnim.de

Please cite as

Bodmann KF, Höhl R, Krüger W, Grabein B, Graninger W. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sepsis. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc09.

DOI: 10.3205/id000053, URN: urn:nbn:de:0183-id0000533

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000053.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Bodmann et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.