

Z Pneumologie 2022 · 19:378–386
<https://doi.org/10.1007/s10405-022-00475-9>
Angenommen: 6. September 2022
Online publiziert: 4. Oktober 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Redaktion

J. Rademacher, Hannover
T. Welte, Hannover



Antibiotic Stewardship (ABS) im Kontext schwerer Infektionen

Roland Giesen¹ · Paul Biever² · Siegbert Rieg¹

¹ Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

² Interdisziplinäre Medizinische Intensivtherapie (IMIT), Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

In diesem Beitrag

- Antibiotic Stewardship auf der Intensivstation am Beispiel der Sepsis und des septischen Schocks
- Herausforderungen der Diagnosestellung und Infektionsfokussuche bei der Sepsis
- Mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie bei Sepsis und septischem Schock
- Gramnegative Blutstrominfektionen
- *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen
- Gibt es Cephalosporin- oder Carbapenem-sparende Alternativsubstanzen?
- Antibiotic Stewardship im Kontext von COVID-19 – bakterielle Koinfektionen und empirische antibiotische Therapie
- Sekundärinfektionen bei kritisch oder langzeiterkrankten COVID-19-Patient*innen
- Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf ABS(Antibiotic Stewardship)-Programme
- Procalcitonin als Antibiotic Stewardship-Tool bei COVID-19

Zusammenfassung

Hintergrund: Schwere Infektionen stellen aufgrund der häufigen Komplikationen und hohen Sterblichkeit eine große klinische Herausforderung dar.

Ziel der Arbeit (Fragestellung): Am Beispiel der Sepsis, gramnegativer Blutstrominfektionen und COVID-19 sollen Anwendung und Bedeutung von Antibiotic Stewardship(ABS)-Strategien im Kontext schwerer Infektionen erläutert werden.

Material und Methode: Es erfolgen die Zusammenfassung der aktuellen Literatur und Empfehlungen mit Fokus auf klinische ABS-Implikationen bei schweren Infektionen wie Sepsis, gramnegativen Blutstrominfektionen und COVID-19.

Ergebnisse: Die aktualisierte Sepsis-Leitlinie schlägt ein differenziertes Vorgehen zum Beginn der Antibiotikatherapie bei Patient*innen mit Sepsis, aber ohne Schock vor. Bei unsicherer Diagnose und bei fehlendem Schock kann der Zeitraum bis zur Einleitung der Antibiotikatherapie auf 3 h ausgedehnt werden. In dieser Zeit gilt es, die Differenzialdiagnostik und ein adäquates mikrobiologisches Sampling zu komplettieren, um eine Antibiotikatherapie aufgrund belastbarer Befunde zu initiieren oder alternativ zu verwerfen. Bei unkomplizierten gramnegativen Blutstrominfektionen ist eine 7-tägige antibiotische Therapie ausreichend. Eine regelhafte Kombinationstherapie bei Blutstrominfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* ist aufgrund der bisher vorliegenden Daten nicht erforderlich. Bakterielle Koinfektionen bei COVID-19 sind selten. Eine prophylaktische antibiotische Therapie ist daher nicht gerechtfertigt. Bakterielle Sekundärinfektionen (> 48 h nach Hospitalisierung) treten v. a. bei kritisch kranken COVID-19-Patient*innen auf. Bei pulmonalen Ko- oder Sekundärinfektion ist ein therapeutisches Vorgehen entsprechend den Pneumonie-Leitlinien geboten.

Schlussfolgerungen: Trotz der Schwere und Komplexität der genannten Infektionen gelten die grundlegenden Prinzipien des Antibiotic Stewardship (ABS) im Sinne einer rationalen Antiinfektivverordnung hinsichtlich Substanz, Dosis und Dauer der Therapie.

Schlüsselwörter

COVID-19 · Gramnegative Blutstrominfektion · Sepsis · Septischer Schock · Antiinfektivverordnung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Schwere Infektionen stellen im klinischen Alltag große Herausforderungen dar, da sie häufig zu Komplikationen führen und mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen. Trotz der Schwere und Komplexität der Erkrankungen gelten die grundlegenden ABS-Prinzipien im Sinne einer rationalen Antiinfektivver-

ordnung hinsichtlich Substanz, Dosierung und Dauer der Therapie. Im Folgenden werden ABS-Aspekte bei schweren Infektionen am Beispiel der Sepsis, gramnegativen Blutstrominfektionen und COVID-19 näher beleuchtet.



CITYCUBE BERLIN
13.-16. NOVEMBER 2022
www.dkk2022.de
#dkk2022

Deutscher Krebskongress 2022

Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung

Vom 13. bis 16. November 2022 tauschen sich Vertreter*innen aus Wissenschaft, Medizin, Gesundheitswesen, Politik, Pflege sowie Studierende auf dem Deutschen Krebskongress (DKK) aus. Der größte und wichtigste onkologische Fachkongress im deutschsprachigen Raum bietet in über 300 Sitzungen im City Cube Berlin Neues aus der Krebsmedizin unter dem Motto „Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung“.

Kongressschwerpunkt: Schnittstellen



Ein kritischer Schritt ist der Übergang von onkologischen Innovationen in die Versorgung. Am Krankenbett kommen verbesserte Therapiemöglichkeiten tatsächlich nur an, wenn dieser Schritt gelingt. „Auf dem DKK 2022 wollen wir unter anderem über den adäquaten Umgang mit Schnittstellen diskutieren und bisher

ungenutzte Potenziale identifizieren“, sagt Kongresspräsident Prof. Dr. Michael Ghadimi von der Universitätsmedizin Göttingen. Dabei geht es nicht nur um die Schnittstelle zwischen Innovation und Versorgung. Im Fokus stehen unter anderem auch die Schnittstellen zwischen operativen Verfahren zur Radioonkologie und systemischer Krebstherapie, zwischen ökonomischem Denken und sozialer Verantwortung sowie zwischen stationärer und ambulanter Versorgung.

Interdisziplinärer Austausch im Fokus

Was sind die Neuigkeiten in der Onkologie? Welche diagnostischen und therapeutischen Verfahren sind vielversprechend? Und wohin geht die Präventionsforschung? Über diese Themen können sich Teilnehmer*innen zu vielen Krebsentitäten auf dem DKK austauschen und informieren. Für einen interdisziplinären Diskurs sind in den einzelnen Sitzungen stets Expert*innen verschiedener an der Onkologie beteiligter Fachrichtungen vertreten.

Vielfältige Sitzungsformate

Die Teilnehmer*innen können sich bei Plenar-, Highlight- und Schnittstellensitzungen zu medizinischen und versorgungsrelevanten Inhalten sowie in interaktiven Tumorkonferenzen und Fortbildungsveranstaltungen informieren. Gesundheitspolitische Foren bieten die Möglichkeit, aktuelle Problemstellungen – etwa zur Finanzierung im Gesundheitswesen – zu verfolgen.

Programm für junge Onkolog*innen

Die Teilnahme am DKK lohnt sich auch für Young Professionals: In den meisten Sitzungen übernehmen junge Expert*innen im Tandem mit erfahrenen Kolleg*innen den Vorsitz und sind so gezielt in den fachlichen Austausch eingebunden. Ein Studierendentag bietet zudem Orientierung für den künftigen Berufsweg. Der Tag der jungen Onkologen ermöglicht einen Blick über den Tellerrand. Die Teilnehmenden können sich zu Fördermöglichkeiten schlau machen, die für sie relevanten Arbeitsgemeinschaften kennenlernen. Weitere Themen sind die Grundlagenforschung und die Kommunikation mit Krebsbetroffenen.

Nicht verpassen: Termine rund um den DKK

Frühbucherpreise bis zum 21.09.2022

Spätbucherpreise ab dem 22.09.2022

Alle Informationen zum DKK 2022 sind hier zu finden: www.dkk2022.de



Die DKK-App



Die interaktive Kongress-App kann ab Oktober 2022 kostenfrei in App-Stores heruntergeladen werden. Neben dem Programm und vielen weiteren Infos rund um den Kongress können App-Nutzer*innen auch interaktive Funktionen nutzen, wie etwa die TED-Abstimmung in den Tumorkonferenzen.

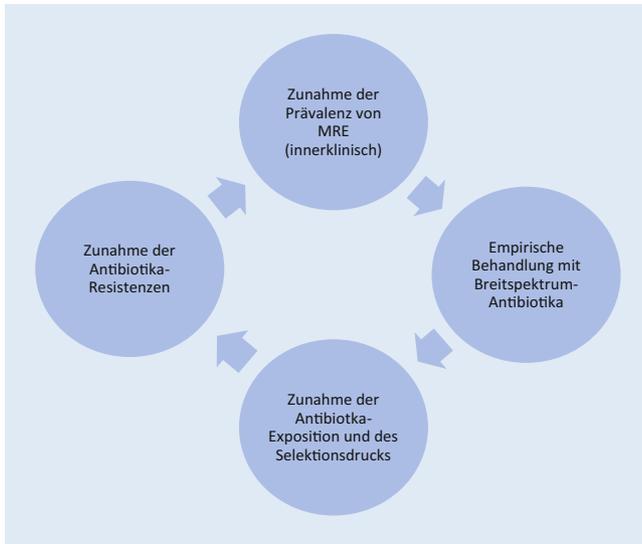


Abb. 1 ◀ Circulus vitiosus bei weiter steigendem Antibiotikaeinsatz mit zunehmenden Resistenzentwicklungen und MRE(multiresistente Erreger)-Infektionen

Antibiotic Stewardship auf der Intensivstation am Beispiel der Sepsis und des septischen Schocks

Die Sepsis und der septische Schock zählen zu den häufigsten Behandlungsindikationen auf der Intensivstation. Die anspruchsvoll zu behandelnden Krankheitsbilder sind mit einer hohen Morbidität und Krankenhausletalität assoziiert [6].

Ein wichtiger und prognoserelevanter Therapiebaustein stellt die frühzeitige Gabe von Breitspektrumantibiotika dar. Auf den ersten Blick erscheint das Prinzip der ABS-Programme – nämlich eine rationale Antibiotikatherapie basierend auf einer klaren Indikation – nicht leicht in Einklang zu bringen mit dem häufig angeführten Sepsis-Motto: „Hit hard and early“. Es wird argumentiert, dass bei Patient*innen in der Sepsis bzw. im septischen Schock angesichts der noch höheren Letalität im Falle einer initial nicht adäquaten antibiotischen Therapie kein Spielraum besteht, Antibiotika einzusparen [23].

Auf der anderen Seite stellen Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) ein relevantes Problem auf Intensivstationen dar [20]. Sie erfordern oft den Einsatz von multiplen Antiinfektiva (häufig Reservesubstanzen) über längere Zeiträume, was mit höheren Raten an schwereren Nebenwirkungen einhergeht. Die Situation kann zu einem Circulus vitiosus mit weiter steigendem Antibiotikaeinsatz, MRE-Infektionen und Nebenwirkungen führen (▣ Abb. 1). ABS-Programme auf

Intensivstationen haben gezeigt, dass sie wirkungsvoll die Verordnungen von Breitspektrumantibiotika und die Inzidenz von Besiedlungen und Infektionen mit MRE reduzieren können [28]. Angesichts der Zunahme mancher Infektionen mit MRE gilt es – gerade im intensivmedizinischen Bereich – mittels rationaler Antibiotikatherapie das akute Risiko für die einzelnen Patient*innen zu minimieren und gleichzeitig den Antibiotikaverbrauch insgesamt zu reduzieren und somit die Prognose von zukünftigen Patient*innen nicht zu gefährden.

In der aktuellen Literatur gibt es Hinweise darauf, dass ein erheblicher Teil der Antibiotikagaben auf Intensivstationen entweder

- *unnötig* sind (beispielsweise Antibiotikagaben bei nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen, unnötig verlängerte Antibiotikagaben, nicht gerechtfertigte Gabe von Breitspektrumantibiotika oder Behandlung apathogener/nichtinvasiver Erreger der residenten oder Ersatzflora, z. B. bei Nachweis von Enterokokken, Koagulase-negativen Staphylokokken oder *Candida spp.* im Tracheal-/Bronchialsekret) [11, 16],
- *unangemessen dosiert* sind (nicht an die Physiologie der Patient*innen adaptierte Antibiotikadosierungen – beispielsweise in der hyperdynamen Phase der Sepsis, Dosierungen, die nicht an die im Antibiogramm ermittelte Empfindlichkeiten angepasst

sind, beim Einsatz von extrakorporalen Organersatzverfahren wie Hämodialyse oder extrakorporaler Membranoxygenierung [ECMO] oder nicht an den Infektionsfokus angepasste Dosierungen wie beispielsweise bei ZNS[Zentralnervensystem]-Infektionen) [12]

- oder *nicht auf den pathogenen Erreger ausgerichtet* sind [8].

Herausforderungen der Diagnosestellung und Infektionsfokussuche bei der Sepsis

Um im klinischen Sepsismanagement prognoserelevante Verbesserungen zu erreichen, sind die initial adäquate Antibiotikatherapie, die rechtzeitige Applikation der Antibiotikatherapie und die Fokuskontrolle von entscheidender Bedeutung [4].

Dies unterstreicht die Notwendigkeit, zeitkritisch die Diagnose Sepsis zu stellen und den Infektionsfokus zu identifizieren. Allerdings ist die Diagnosefindung – nicht nur bei Intensivpatient*innen – anspruchsvoll. In der Akutphase vieler schwerwiegender Erkrankungen sind die Entzündungsparameter erhöht, und ein (Multi-)Organversagen kann durch nicht-infektiöse Erkrankungen bedingt sein. In dem Kontext nehmen Anamnese, körperliche Untersuchung sowie eine angepasste Bildgebung einen wichtigen Stellenwert ein. Die SIRS („systemic inflammatory response syndrome“-)Kriterien (Hypo- und Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Leukopenie und Leukozytose) sind seit der Aktualisierung der Sepsis-Definition im Jahr 2017 – aufgrund von unzureichender Sensitivität und Spezifität [14] – nicht mehr Voraussetzung zur Diagnosesicherung. Dennoch stellen die Kriterien und andere Scores (z. B. der „National“ bzw. „Modified Early Warning Score“ [NEWS bzw. MEWS] und der „quick Sequential Organ Failure Assessment“ [qSOFA]) weiterhin wichtige Screeningparameter dar. Die Scores per se stellen keine ausreichende Grundlage für den sofortigen Beginn einer breiten empirischen antibiotischen Therapie dar. Vielmehr ist eine umgehende weiterführende Abklärung hinsichtlich des Vorliegens einer Infektionsdiagnose geboten. Eine rasche Fokuskontrolle (Drainage, operative Sanierung) ist bei

Infobox 1

ABS(Antibiotic Stewardship)-Maßnahmen für den rationalen Antibiotikaeinsatz in der Sepsis bzw. im septischen Schock

- Erstellung von Standard Operating Procedures (SOP) sowohl für die Sepsis per se als auch für die wichtigsten Infektionsdiagnosen bei der Sepsis (Pneumonie, abdominelle Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen etc.)
- Auswahl von geeigneten empirischen Antibiotikaregimen, angepasst an die lokale Resistenzlage und mit Berücksichtigung von besonderer Risikokonstellation für MRE (multiresistente Erreger)
- Applikation der Antibiotika gemäß Prinzipien der Pharmakodynamik und -kinetik nicht als Kurzinfusionen, sondern als prolongierte Gabe (bei kontinuierlicher Therapie begleitet von einem therapeutischen „drug monitoring“ [TDM])
- Tägliche Reevaluation der Diagnose und der Optionen zur Kontrolle des Infektionsfokus
- Reevaluation (insbesondere 48–72 h nach Therapiestart) der mikrobiologischen Befunde und einer möglichen Therapieanpassung
- Tägliche Reevaluation der Antibiotikadosierung an die sich verändernde Hämodynamik sowie Leber- und Nierenfunktion
- Tägliche Reevaluation der notwendigen Therapiedauer
- Möglichst konkrete Empfehlungen für spezifische Konstellationen in der SOP beispielsweise
 - gegen eine frühzeitige Eskalation der empirischen Therapie (z. B. auf ein Carbapenem) bei zwar ansteigenden Entzündungswerten, aber klinischer Stabilität/Besserung
 - in welchen Konstellationen MRE in der empirischen Therapie miteingefasst sein sollen (z. B. kritisch kranke Patient*innen mit bekannter MRE-Besiedlung oder Zustand nach MRE-Infektion, extensive antiinfektive Vorbehandlungen in den letzten 3 Monaten)
 - Ausweitung der Diagnostik bei Immunsuppression (z. B. Pilze wie *Aspergillus spp.*, PJP[*Pneumocystis jirovecii*]-, CMV[Zytomegalievirus]- oder HSV[Herpes-simplex-Virus]-Infektionen), jedoch keine routinemäßige Erweiterung der empirischen Therapie

30–40% der Patient*innen auf der Intensivstation relevant und nicht nur auf Patient*innen mit abdominalen Infektionen beschränkt, sondern auch beispielsweise für Patient*innen mit fremdkörperasso-

ziierten Infektionen und postoperativen Wundinfektionen wichtig [5].

Mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie bei Sepsis und septischem Schock

Patient*innen mit Verdacht auf Vorliegen einer Sepsis und/oder eines septischen Schocks müssen zügig einer adäquaten mikrobiologischen Diagnostik zugeführt werden. Hierbei steht die Blutkulturdiagnostik im Vordergrund (2 bis 3 Blutkulturpaare). Darüber hinaus sind lokale Probenentnahmen von Sekreten und Geweben im Bereich des vermuteten Infektionsfokus von größter Bedeutung. Idealerweise erfolgt dies innerhalb der ersten Stunde nach Formulierung der Verdachtsdiagnose Sepsis und vor Beginn der empirischen Antibiotikatherapie. Insbesondere im Fall des septischen Schocks darf der Beginn der Therapie nicht verzögert sein, sodass sowohl mikrobiologische Diagnostik als auch die zeitgerechte Einleitung der Antibiotikatherapie wichtige Notfallmaßnahmen darstellen.

Oberstes Ziel ist der rechtzeitige Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie. Die 2021 aktualisierte Sepsis-Leitlinie favorisiert weiterhin eine antibiotische Monotherapie mit einem Breitspektrumantibiotikum, insofern keine Risikokonstellation für MRE vorliegt [9]. Angesichts der steigenden Resistenzraten darf diese Strategie jedoch auch bei Patient*innen mit septischen Schock und ohne Risiko für eine MRE-Infektion kritisch hinterfragt werden. Wünschenswert wären hier weitere belastbare Studiendaten z. B. zum Stellenwert von Fosfomycin oder einem Aminoglykosid als Kombinationstherapie.

» Oberstes Ziel ist der rechtzeitige Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie

Die aktualisierte Sepsis-Leitlinie schlägt ein differenziertes Vorgehen zum Beginn der Antibiotikatherapie bei Patient*innen mit Sepsis, aber ohne Schock vor. Tatsächlich liegen nur prognoseverbessernde Daten zum Therapiebeginn innerhalb von 1 h für Patient*innen im septischen Schock vor. Deswegen wird nun – aus ABS-Sicht erfreulich – betont, dass bei unsicherer

Diagnose und bei fehlendem Schock der Zeitraum bis zur Einleitung der Antibiotikatherapie auf 3 h ausgedehnt werden kann. In der Zeit gilt es, die oben genannte Differenzialdiagnostik zu komplettieren, um eine Antibiotikatherapie auf belastbareren Befunden zu initiieren oder alternativ zu verwerfen bzw. nach 48–72 h auf der Grundlage der dann vorliegenden Befunde eine Therapieevaluation durchführen zu können.

Gramnegative Blutstrominfektionen

Gramnegative Enterobakterien/*Enterobacteriales* wie *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* und *Enterobacter spp.* stellen die häufigsten Erreger von Blutstrominfektionen (BSI) dar. In den letzten Jahren sind neue Studien zur Therapiedauer und Möglichkeit einer oralen Sequenztherapie erschienen. Sowohl in nichtinterventionsstudien als auch in 3 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien waren die Behandlungsergebnisse einer 7-tägigen denen einer 14-tägigen Therapie vergleichbar. Untersucht wurde dies bei gramnegativer BSI mit adäquater Fokuskontrolle und Abwesenheit tiefsitzender Manifestationen wie Endokarditis, osteoartikuläre oder Fremdkörperinfektionen [7, 21, 31]. Darüber hinaus weist eine multizentrische Beobachtungsstudie, in der für unterschiedliche Erkrankungsschwere mittels Propensity Score Matching adjustiert wurde, darauf hin, dass bei unkomplizierter gramnegativer BSI – gutes Therapieansprechen und Fokussanierung vorausgesetzt – eine Oralisierung der Antibiotikatherapie möglich ist [26]. Die Patient*innen, die mittels oraler Sequenztherapie behandelt wurden, erhielten zuvor im Median 3 Tage intravenöse Therapie. Fluorchinolone, Cotrimoxazol oder Amoxicillin-Clavulansäure waren die am häufigsten eingesetzten oralen Sequenztherapien. Bei einer unkomplizierten gramnegativen Blutstrominfektion ist – nach adäquater Fokussanierung und bei gutem klinischem Verlauf – somit eine Therapiedauer von 7 Tagen ausreichend. Eine Oralisierung kann ab Tag 4 erwogen werden.

***Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen**

Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen stellen nicht zuletzt wegen des Schweregrads der Infektionen bei oftmals multibriden Patient*innen eine therapeutische Herausforderung dar. Die eingeschränkte Auswahl an therapeutischen Substanzen und eine im Vergleich zu anderen Pathogenen häufiger zu beobachtende Resistenzentwicklung unter der Therapie sind zusätzlich problematisch. Mehrere Studien der letzten Jahre haben sich mit der Frage beschäftigt, ob eine Kombinationstherapie bei Blutstrominfektionen zu besseren Behandlungsergebnissen führt. Eine bisher vorliegende Metaanalyse konnte diesen Ansatz nicht stützen [27]. In einer neuen retrospektiven internationalen Multicenterstudie wurde bei 1119 Patient*innen untersucht, ob eine Kombinationstherapie, bestehend aus einem β -Laktam-Antibiotikum mit einem Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid, mit einem besseren Outcome im Vergleich zu einer β -Laktam-Monotherapie assoziiert war [2]. Die Sterblichkeit an Tag 30 unterschied sich mit 17,1 % (Monotherapie) vs. 16,3 % (Kombinationstherapie) nicht signifikant. Auch bei den sekundären Endpunkten klinisches oder mikrobiologisches Versagen oder Rezidivbakteriämie zeigten sich keine Unterschiede.

Eine regelhafter empirischer Einsatz einer Kombinationstherapie erscheint – außer bei kritisch kranken Patient*innen (septischer Schock) oder anzunehmender bzw. vorbekannter Multiresistenz von kolonisierenden oder invasiven *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten – bei Verdacht auf Vorliegen einer Blutstrominfektion nach den bisher vorliegenden Daten nicht erforderlich und im Sinne von ABS nicht sinnvoll.

Auch im Kontext der *Pseudomonas-aeruginosa*-Blutstrominfektion stellt sich die Frage der optimalen Therapiedauer. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Korea wurden Therapieergebnisse einer kurzen Behandlung (7 bis 11 Tage, im Median 9 Tage) mit einer längeren Behandlung (12 bis 21 Tage, im Median 15 Tage) verglichen [3]. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsergebnissen. Eine neu aufgetretene Carbapenem-Resistenz war in der Grup-

pe der kürzer therapierten Patient*innen seltener (17 % vs. 31 %). Prospektive, kontrollierte Studien sind wünschenswert, um auf robusterer Evidenz Entscheidungen zur Therapiedauer bei *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen treffen zu können.

Gibt es Cephalosporin- oder Carbapenem-sparende Alternativsubstanzen?

Eine spanische, randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie untersuchte, ob bei Patient*innen mit bakteriämischer *Escherichia-coli*-Harnwegsinfektion der Cephalosporin- und Carbapenem-Verbrauch reduziert werden können. Es wurde geprüft, ob eine Therapie mit Fosfomycin (4-mal 4g/Tag) anstatt eines 3.-Generations-Cephalosporins (Ceftriaxon 1g/Tag) oder – bei Cephalosporin-Resistenz – Carbapenem (Meropenem 3-mal 1g/Tag) eingesetzt werden kann [25]. Patient*innen mit komplizierenden Faktoren wie septischem Schock, Prostatitis, Zustand nach Nierentransplantation und verzögerter Drainage bzw. Abflusswiederherstellung bei Obstruktion wurden ausgeschlossen.

Bezüglich des primären Endpunkts fand die Arbeit eine Unterlegenheit von Fosfomycin (klinische und mikrobiologische Heilung an Tag 5 bis 7 nach Therapieende 69 % im Fosfomycin-Arm vs. 78 % im Vergleichsarm). Der Unterschied war in erster Linie auf die höhere Rate an Therapieabbrüchen (6/70 Patient*innen bei Fosfomycin vs. 0/73 Patient*innen im Vergleichsarm) aufgrund von Nebenwirkungen zurückzuführen. Bei 4 der 6 Patient*innen im Alter von > 80 Jahren wurde die Therapie aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz abgebrochen. Interessanterweise war Fosfomycin in der Subgruppe mit Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* dem im Vergleichsarm eingesetzten Meropenem nicht unterlegen (klinisches Versagen 14,3 % vs. 19,7 %). Insgesamt 38 Patient*innen wurden auf eine rektale Kolonisierung mit multiresistenten Erregern nach Therapieende untersucht. Hier fand sich bei 0/21 Patient*innen im Fosfomycin-Arm und 4/17 Patient*innen im Vergleichsarm (2 ESBL[Extended-Spectrum-Betalaktamasen]- und 2 Oxa-48-positive Isolate) eine Kolonisierung.

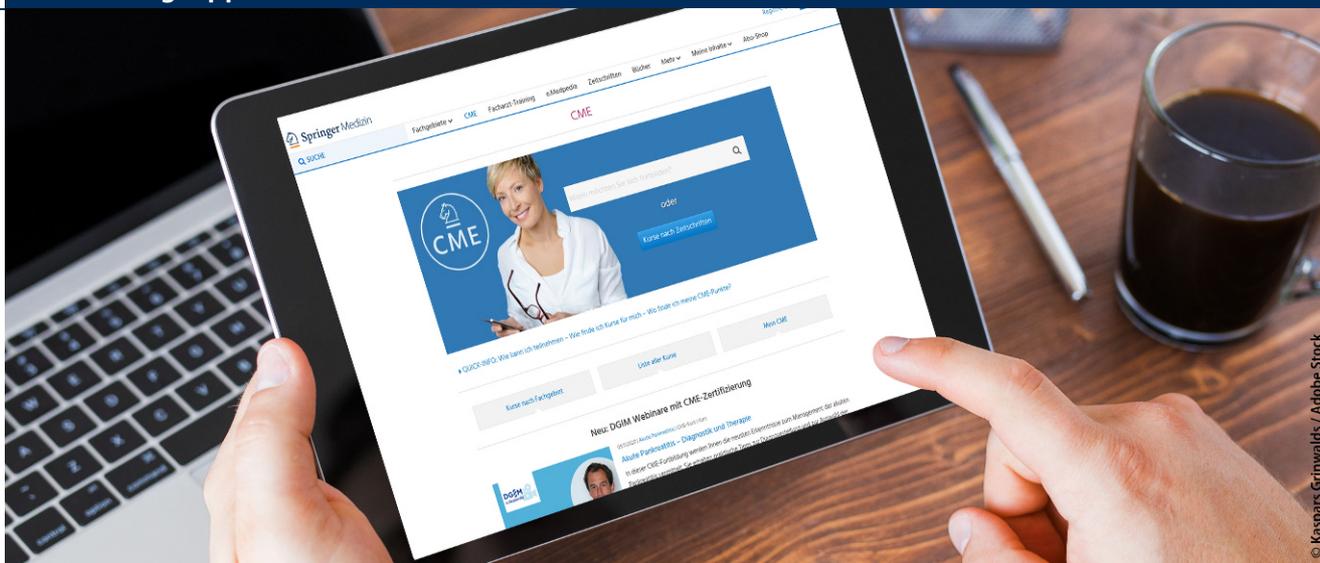
Bereits zuvor zeigte eine US-amerikanische Studie bei Patient*innen mit komplizierter Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis eine Nichtunterlegenheit von Fosfomycin (3-mal 6g/Tag) im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam (3-mal 4,5g/Tag) [15]. Auslösende Erreger in der Studie waren *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.*

Somit stellt Fosfomycin bei kardial nicht vorerkrankten Patient*innen bei Pyelonephritis oder unkomplizierter Urosepsis durch *Escherichia coli* möglicherweise eine Carbapenem-sparende Therapiealternative dar. Weitere bestätigende Studien sowie Untersuchungen zum Einsatz bei *Klebsiella spp.* und anderen *Enterobacterales* sind erforderlich.

Antibiotic Stewardship im Kontext von COVID-19 – bakterielle Koinfektionen und empirische antibiotische Therapie

Bakterielle Koinfektionen sind bei COVID-19 im Vergleich zum Auftreten bei anderen Virusinfektionen wie Influenza selten. Die Prävalenz bakterieller Koinfektionen wurde in einer großen amerikanischen Kohortenstudie mit 3,5 % angegeben [29]. Koinfektionen wurden hier definiert als ein positiver mikrobiologischer Befund in den ersten 3 Tagen nach Hospitalisierung. Im selben Kollektiv wurde bei fast der Hälfte der COVID-19-Patient*innen eine empirische antibiotische Therapie begonnen. Auch in einer Metaanalyse von 24 Studien konnten diese Trends bestätigt werden: Hier zeigte sich sogar, dass fast 72 % aller COVID-19-Patient*innen eine antibiotische Therapie erhielten, und die Rate an bakteriellen Koinfektionen war mit 3,5 % ebenfalls niedrig [19]. Einschränkung ist zu konstatieren, dass die Datenerhebungen aus der Frühphase der Pandemie stammen. Insbesondere zu Beginn der Pandemie war eine empirische antibiotische Therapie bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen üblich. Dennoch unterstreichen die epidemiologischen Daten eindrucksvoll die Notwendigkeit für einen umsichtigen und gut begründeten Einsatz von Antibiotika bei COVID-19.

Die deutsche S3-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19-Patient*innen betont aufgrund der Seltenheit von bakteriellen Koinfektionen,



© Kaspars Grinvalds / Adobe Stock

CME – Zertifizierte Fortbildung in der *Zeitschrift für Pneumologie*

Fortbildung auf höchstem Niveau in allen Bereichen der Pneumologie – dies bietet Ihnen die *Zeitschrift für Pneumologie*. Hier ein Überblick über die Beiträge der letzten Ausgaben. Alle Kurse sind weiterhin zertifiziert. Bilden Sie sich aktiv weiter und sammeln Sie pro Ausgabe 3 CME-Punkte



Heft 5
Radiologische Abklärung pulmonaler Rundherde
 J. Glandorf, S. Dettmer
 Zertifiziert bis: 09.09.2023

In dieser Ausgabe:
 Heft 6
Sauerstoff in der Akuttherapie
 J. Gottlieb

Sauerstoff ist ein Arzneimittel und soll in der Akuttherapie bei Vorliegen einer Hypoxämie ärztlich verordnet und dokumentiert, regelmäßig überwacht und reevaluiert werden.



Heft 4
Pleuraerkrankungen
 L. Antoniewicz, M. A. Hoda, D. Gompelmann
 Zertifiziert bis: 05.07.2023

- Lernziele
- Indikationen der Sauerstofftherapie in der Akutmedizin
 - Zielbereiche der Sauerstoffsättigung bei akut Kranken
 - Empfehlungen zur Verordnung, Dokumentation und Überwachung einer Sauerstofftherapie im stationären und prästationären Bereich
 - verschiedenen Applikationssysteme von Sauerstoff mit deren Vor- und Nachteilen und die wichtigsten Sauerstoffquellen
 - Indikationen und Limitationen der Anwendung von High-Flow-Sauerstoff



Heft 3
Von respiratorischer Technologie abhängige Kinder
 A. van Egmond-Fröhlich, R. Rath-Waczenovsky, F. Stehling
 Zertifiziert bis: 04.05.2023



Heft 2
Diagnostik und Therapie von Asthma bei Erwachsenen
 M. Lommatzsch
 Zertifiziert bis: 01.03.2023

Mit Ihrem Abonnement der *Zeitschrift für Pneumologie* haben Sie Zugriff auf das gesamte CME-Angebot der Zeitschrift www.springermedizin.de/zeitschrift-fuer-pneumologie



dass keine prophylaktische antibiotische Therapie erfolgen sollte [17]. Bei begründetem klinischem Verdacht auf eine Koinfektion im Sinne einer bakteriell bedingten ambulant erworbenen Pneumonie sollten die Diagnostik und Therapie entsprechend den Pneumonie-Leitlinien durchgeführt werden. Mittel der Wahl sollten somit bei ambulant erworbenen pulmonalen Koinfektionen Aminopenicilline (z. B. Amoxicillin) sein. Bei entsprechenden Risikofaktoren/Komorbiditäten oder aber zunehmender Krankheitsschwere sollte ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor (z. B. Ampicillin/Sulbactam) eingesetzt werden. Die leitliniengerechte Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen sollte eingehalten werden.

» Bei COVID-19 sollte keine prophylaktische antibiotische Therapie erfolgen

Auch die webbasierten Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) zum Thema ABS und Ko- bzw. Sekundärinfektionen bei COVID-19 sehen keine ausreichende Evidenzgrundlage für den routinemäßigen Einsatz einer empirischen Antibiotikatherapie bei bestätigter COVID-19-Infektion [32]. Eine entsprechende Therapie sollte nur bei begründetem klinischem Verdacht begonnen werden. Hinweisend hierauf kann neben einer lobären Konsolidierung in der Bildgebung eine relevante Leukozytose oder auch ein wiederbeginnendes Fieber nach anfänglicher Entfieberung sein. Differenzialdiagnostisch zu beachten ist eine mögliche Leukozytose nach immunmodulatorischer Therapie mit Dexamethason.

Sekundärinfektionen bei kritisch oder langzeiterkrankten COVID-19-Patient*innen

Sekundäre bakterielle Infektionen (vorwiegend als Infektion > 48 h nach Hospitalisierung definiert) sind im Gegensatz zu Koinfektionen häufiger, insbesondere bei kritisch-kranken COVID-19-Patient*innen. In einer Metaanalyse von 118 Studien wurden Sekundärinfektionen bei 24 % der COVID-19-Patient*innen beschrieben [22]. Signifikant erhöht sind nosokomiale Infektionen bei invasiv beatmeten Patient*innen und

bei Schwerstkranken, die einer extrakorporalen Organersatztherapie bedürfen (z. B. ECMO oder Hämodialyse).

In einer großen prospektiven Kohortenstudie, die fast 50.000 Patient*innen aus 260 Krankenhäusern Großbritanniens umfasste, konnten als häufigste Pathogene für sekundäre bakterielle respiratorische Infektionen *Staphylococcus aureus* und *Enterobacterales* identifiziert werden [24]. Bei den nosokomialen Blutstrominfektionen dominierten *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*.

Gramnegative Erreger und *Staphylococcus aureus* sollten daher bei Verdacht auf Vorliegen schwerwiegender Sekundärinfektionen v. a. bei kritisch kranken COVID-19-Intensivpatient*innen in der empirischen Therapie berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf eine nosokomiale pulmonale Sekundärinfektion ist eine Aminopenicillin/Betalaktamase-Inhibitor-Kombination (z. B. Ampicillin/Sulbactam) in der Frühphase der Hospitalisierung und bei fehlenden Risikofaktoren für multiresistente Erreger zu präferieren. Bei entsprechenden Risikokonstellationen sind *Pseudomonas*-wirksame Substanzen wie Acylaminopenicilline/Betalaktamase-Inhibitor (z. B. Piperacillin/Tazobactam) erforderlich.

Neben bakteriellen Erregern muss bei kritisch kranken COVID-19-Patient*innen – insbesondere bei zusätzlichem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) auch eine Aspergillose differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Prävalenzangaben in der Literatur streuen breit (0–33 %) nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlich angelegten diagnostischen Kriterien und vielfältigen Patient*innenkollektive in den Studien [30]. Eindeutig belegt ist, dass die Mortalität bei COVID-19-Patient*innen mit einer sekundären Aspergillose deutlich erhöht ist. Da eine Aspergillose in der Regel erst nach einem längeren Verlauf bei invasiv beatmeten Patient*innen auftritt, ist eine frühe empirische Therapie nicht erforderlich. Ein adäquates Sampling von respiratorischem Material mit entsprechender *Aspergillus*-Kultur sowie die Bestimmung des *Aspergillus*-Antigens und ggf. eine Thorax-CT (Computertomographie) liefern wertvolle Hinweise und sollten vor Therapiestart vorliegen.

Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf ABS(Antibiotic Stewardship)-Programme

Die gängigen ABS-Instrumente entfalten auch in der COVID-19-Pandemie – die entsprechenden Ressourcen vorausgesetzt – ihre Wirkung. In einer israelischen Beobachtungsstudie wurde ein bereits bestehendes ABS-Programm für die ausgewiesenen COVID-19-Stationen angepasst und intensiviert [13]. In einem 1- bis 2-wöchigen Rhythmus wurden die lokalen Behandlungsrichtlinien für COVID-19 durch ein interdisziplinäres Team aktualisiert. Zudem bekamen die COVID-19-Patient*innen versorgenden Stationen bei Eröffnung eine Einweisung in die hausinternen Leitlinien. Unterhalten wurden die Maßnahmen durch tägliche ABS-Visiten durch eine/n Infektiolog*in. Der Antibiotikaverbrauch konnte insbesondere auf den COVID-19-Stationen signifikant reduziert werden.

Allerdings wurden während der Pandemie auch viele bestehende ABS-Programme negativ beeinflusst. Insbesondere ABS-Visiten, Fortbildungs- und Qualitätsmaßnahmen konnten teilweise nicht in dem gewohnten Maße umgesetzt werden [1]. Jedoch eröffnet die Pandemie auch neue ABS-Perspektiven für die Zukunft. So ist die Akzeptanz von videobasierten Fortbildungsformaten erheblich gestiegen. Bei einer aktuell durchgeführten Studie des Universitätsklinikums Freiburg, die ABS-Maßnahmen an nichtuniversitären Krankenhäusern implementiert und deren Auswirkungen untersucht (ID Roll Out-Studie), ist beispielsweise eine webbasierte Fallkonferenz ein wichtiges Element geworden.

Procalcitonin als Antibiotic Stewardship-Tool bei COVID-19

Die Bestimmung des Entzündungsmarkers Procalcitonin (PCT) wird als ein ABS-Instrument zur Identifizierung von Antibiotikapflichtigen Infektionen in unterschiedlichen klinischen Szenarien genutzt bzw. in Studien untersucht. Auch bei COVID-19-Patient*innen kann ein niedriger PCT-Wert nützlich sein, um Antibiotika abzusetzen oder gar nicht zu beginnen. Ein erhöhter PCT-Wert sollte jedoch nicht das

alleinige Kriterium für den Beginn einer antibiotischen Therapie in diesem Patient*innenkollektiv sein, da sich erhöhte PCT-Werte auch ohne bakterielle Ko- oder Sekundärinfektion zeigen können. In einer amerikanischen Studie war dies bei 20 % (PCT-Cut-off $\geq 0,5$ ng/ml) bzw. 37 % (PCT-Cut-off $\geq 0,25$ ng/ml) der Patient*innen mit COVID-19 ohne Hinweise auf eine bakterielle Infektion der Fall [10].

Von klinischer Relevanz ist die Kenntnis einer möglichen veränderten Kinetik von Entzündungsparametern nach immunmodulatorischer Therapie. Die Kombinationstherapie von Dexamethason und Tocilizumab kann zu falsch negativen Befunden von C-reaktivem Protein (CRP) und PCT bei vorliegender bakterieller Sekundärinfektion führen [18]. Ebenso wurde ein Rebound-Effekt der Entzündungsparameter nach Beendigung der Dexamethason-Therapie beschrieben, was zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Der PCT-Wert sollte daher bei COVID-19-Patient*innen immer im klinischen Kontext und nicht als alleinige Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine antibiotische Therapie herangezogen werden.

Fazit für die Praxis

- Der rechtzeitige Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie hat bei der Sepsis und insbesondere beim septischen Schock weiterhin oberste Priorität. Bei unsicherer Diagnose und fehlendem Schock kann aber der Zeitraum bis zur Einleitung der Antibiotikatherapie auf 3 h ausgedehnt werden. In dieser Zeit sollte eine adäquate mikrobiologische Diagnostik angestrebt und ein Infektionsfokus identifiziert und kontrolliert werden.
- Bei unkomplizierter gramnegativer Blutstrominfektion ist – nach adäquater Fokussanierung und bei gutem Therapieansprechen – eine Therapiedauer von 7 Tagen ausreichend. Eine Oralisierung kann ab Tag 4 erwogen werden.
- Bakterielle Koinfektionen bei COVID-19 sind selten. Eine prophylaktische antibiotische Therapie ist daher nicht gerechtfertigt. Bei begründetem klinischem Verdacht auf eine pulmonale bakterielle Koinfektion sollte nach entsprechender Diagnostik die Therapie analog den Pneumonie-Leitlinien erfolgen und eine Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen nicht überschritten werden.

Korrespondenzadresse



Dr. Roland Giesen

Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland
roland.giesen@uniklinik-freiburg.de

Dr. Roland Giesen ist als Internist in der Abteilung Infektiologie der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Freiburg tätig

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Giesen, P. Biever und S. Rieg geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Ashiru-Oredope D, Kerr F, Hughes S et al (2021) Assessing the impact of COVID-19 on antimicrobial stewardship activities/programs in the United Kingdom. *Antibiotics (Basel)* 10:110. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020110>
2. Babich T, Naucler P, Valik JK et al (2021) Combination versus monotherapy as definitive treatment for pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a multicentre retrospective observational cohort study. *J Antimicrob Chemother* 76:2172–2181. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab134>
3. Bae M, Jeong Y, Bae S et al (2021) Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 77:223–228. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab358>
4. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D et al (2017) Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43:1602–1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4782-4>
5. Bloos F, Thomas-Rüdell D, Rüdell H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18:R42. <https://doi.org/10.1186/cc13755>
6. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A (2018) Sepsis and septic shock. *Lancet* 392:75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
7. von Dach E, Albrich WC, Brunel A-S et al (2020) Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA* 323:2160–2169. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6348>
8. De Waele JJ, Dhase S (2019) Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. *Expert Rev Anti Infect Ther* 17:89–97. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1568239>
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
10. Fabre V, Karaba S, Amoah J et al (2022) The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol* 43:570–575. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.175>
11. Garnacho-Montero J, Arenzana-Seisdedos A, De Waele J, Kollef MH (2017) To which extent can we decrease antibiotic duration in critically ill patients? *Expert Rev Clin Pharmacol* 10:1215–1223. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1369879>
12. Heffernan AJ, Sime FB, Taccone FS, Roberts JA (2018) How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 31:555–565. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000494>
13. Henig O, Kehat O, Meijer SE et al (2021) Antibiotic use during the COVID-19 pandemic in a tertiary hospital with an ongoing antibiotic stewardship program. *Antibiotics (Basel)* 10:1056. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091056>
14. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D et al (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372:1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
15. Kaye KS, Rice LB, Dane AL et al (2019) Fosfomicin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis* 69:2045–2056. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz181>
16. Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1035-1>
17. Kluge S, Janssens U, Welte T et al (2022) S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, S98
18. Kooistra EJ, van Berkel M, van Kempen NF et al (2021) Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit Care* 25:281. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03717-z>
19. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al (2020) Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 26:1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>

20. Martín-Loeches I, Diaz E, Vallés J (2014) Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 20:516–524. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000124>
21. Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J et al (2022) Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by enterobacterales: a randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 28:550–557. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.001>
22. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V et al (2021) Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-coV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 16:e251170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
23. Paul M, Shani V, Muchtar E et al (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4851–4863. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
24. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM et al (2021) Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2:e354–e365. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2)
25. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C et al (2022) Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 5:e2137277. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37277>
26. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE et al (2019) Association of 30-day mortality with oral step-down vs continued intravenous therapy in patients hospitalized with enterobacteriaceae bacteremia. *JAMA Intern Med* 179:316–323. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.6226>
27. Tang SY, Zhang SW, Wu JD et al (2018) Comparison of mono- and combination antibiotic therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a cumulative meta-analysis of cohort studies. *Exp Ther Med* 15:2418–2428. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5727>
28. Timsit J-F, Bassetti M, Cremer O et al (2019) Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 45:172–189. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05520-5>
29. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA et al (2021) Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* 72:e533–e541. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>
30. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E et al (2021) Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med* 47:819–834. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06449-4>
31. Yahav D, Franceschini E, Koppel F et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 69:1091–1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1054>
32. IDSA Co-infection and antimicrobial stewardship. <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations—complications/co-infection-and-Antimicrobial-Stewardship/>. Zugegriffen: 25. Juli 2022

Antibiotic stewardship (ABS) in the context of severe infections

Background: Severe infections are a major clinical challenge due to frequent complications and high mortality rates.

Objective: The use and impact of antibiotic stewardship (ABS) strategies in the context of severe infections are explained using the examples of sepsis, gram-negative bloodstream infections and coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods: The current literature and recommendations are summarized with a focus on clinical ABS implications in severe infections, such as sepsis, gram-negative bloodstream infections and COVID-19.

Results: *Sepsis:* the updated sepsis guidelines propose a differentiated approach concerning the start of antibiotic treatment in patients with sepsis and absence of shock. In patients with an uncertain diagnosis and no signs of shock in the time period before initiating antibiotic treatment can be extended to 3 h. Within this time frame, the differential diagnostic investigations including adequate microbiological sampling should be completed in order to initiate or alternatively reject the start of antibiotic treatment based on reliable results.

Gram-negative bloodstream infections: for uncomplicated gram-negative bloodstream infections, 7 days of antibiotic treatment is sufficient. According to current data a regular combination treatment for bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa* is not indicated.

COVID-19: bacterial co-infections in COVID-19 are rare. A prophylactic antibiotic treatment is therefore not justified. Secondary bacterial infections (> 48 h after hospitalization) occur primarily in critically ill COVID-19 patients. In the case of pulmonary coinfection or secondary infection, a therapeutic approach in accordance with the current pneumonia guidelines is recommended.

Conclusion: Despite the severity and complexity of these severe infections, the basic principles of antibiotic stewardship (ABS) apply in terms of a rational anti-infective prescription with respect to the substance, dosage and duration of treatment.

Keywords

COVID-19 · Gram-negative bloodstream infection · Sepsis · Septic shock · Anti-infective agent prescription