

ANTIBIOTIKATHERAPIE GEGEN ENTEROBACTEROIDES DIE WILD-TYP AMPC β -LAKTAMASEN PRODUZIEREN

AmpC β -Laktamasen sind Enzyme die Resistenzen gegen Penicilline, Cephalosporine der 2. und 3. Generation vermitteln. Sie sind genetisch kodiert und können gelegentlich auch durch übertragbare Genabschnitte (Plasmide) von Bakterium zu Bakterium weitergegeben werden.

Manche Bakterien produzieren in geringem Ausmaß „Wild Typ“ AmpC β -Laktamasen. Deshalb sind diese Enterobakterien noch empfindlich auf 3. Generations Cephalosporine (3GC) oder Piperazillin (PIP) mit und ohne Tacobactam (PIP/TAC). Allerdings kann eine Therapie mit 3 GC, PIP oder PIP/TAC jene Gene, die die bakterielle AmpC β -Laktamasen Bildung steuern, enthemmen und somit eine klinisch relevante Resistenz gegen das verabreichte Antibiotikum induzieren. Dies trifft vor allem für Bakterien, wie z.B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aeruginosa* und *Citrobacter freundii* zu. Deshalb empfiehlt die Amerikanische Gesellschaft für Infektiologie bei Infektionen mit *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aeruginosa* und *Citrobacter freundii* eine Primärtherapie mit Carbapenemen oder Cefepim durchzuführen. Für andere Mikroorganismen, die ebenfalls in geringem Ausmaß AmpC β -Laktamasen bilden können, wie z.B. *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* oder *Providencia* Spezies gelten diese speziellen Empfehlungen nicht.

In einer retrospektiven französischen Studie an erwachsenen Patient:innen, mit im Hospital erworbenen Bakteriämien oder Pneumonien, durch „Wild-Typ“ AmpC β -Laktamase produzierende Enterobakterien, die primär auf 3GC, PIP, PIP/TAC, Carbapeneme und Cefepim empfindlich waren wurden die Behandlungserfolge zwischen den verschiedenen Antibiotikaregimen miteinander verglichen. Behandlungsversagen wurde häufiger bei einer Therapie mit 3GC (22%) oder PIP bzw. PIPTAC (12%) im Vergleich mit Carbapenemen oder Cefepim (4%) beobachtet. In 403 Infektionsepisoden wurde eine zunehmende Antibiotikaresistenz, durch Enthemmung der bakteriellen Produktion von „Wild-Typ“ AmpC β -Laktamase“ auf 3GC, PIP und PIPTAC beobachtet.

Interessant und unerwartet war das Ergebnis für jene 172 Infektionsepisoden bei denen keine zunehmende Resistenz der Enterobakterien auf 3GC, PIP und PIPTAC beobachtet wurde. Auch hier wurde ein Behandlungsversagen häufiger bei Gabe von 3GC (15%), PIP oder PIP/TAC (6%) im Vergleich zu Carbapenemen oder Cefepim (1%) beobachtet.

FAZIT: Cefepim oder Carbapeneme sind die Antibiotika der 1. Wahl bei Infektionen mit Enterobacteroides, welche „Wild-Typ“ AmpC β -Laktamase bilden und zwar unabhängig von der jeweiligen Spezies

Literatur:

Maillard A, et al. Mutation rate of AmpC- β -lactamase-producing Enterobacterales and treatment in clinical practice: a word of caution. Clin Infect Dis 2024; doi: 10.1093/cid/ciae160

DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DELIR UND DEMENZ – EINE RETROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE

Das Thema Delir und Demenzerkrankungen lässt uns nicht los. Derzeit erscheinen fast monatlich Studien zu diesem Thema. Das Auftreten eines akuten Delirs wird bei 20% aller Patient:innen, die wegen medizinischer Notfälle hospitalisiert sind, berichtet. Bei den ≥ 90 Jährigen hospitalisierten steigt die Delir Inzidenz auf 45% an. Frühere Studien haben gezeigt, dass das Auftreten eines Delirs häufig mit einer Langzeitverschlechterung kognitiver Funktionen einhergeht. Aber auch Zusammenhänge mit dem Neuaufreten einer Demenzerkrankung wurden bereits beschrieben. Allerdings sind die dahinterstehenden Ursachen bislang eher unklar. Ein Delir könnte z.B. eine bis dahin subklinisch verlaufende Demenzerkrankung demaskieren oder das Delir setzt oder beschleunigt neuronale pathophysiologische Prozesse, die in eine Demenzerkrankung münden.

In einer großen australischen Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen Delir und beginnender Demenzerkrankung in erwachsenen Patient:innen ohne vorherige Demenzdiagnose näher untersucht. Dazu wurden Daten aus einer Datenbank (650.590 hospitalisierte Patient:innen; Alter ≥ 65 Jahre) mit den Diagnosecodes Demenz und Delir extrahiert. Patient:innen mit einer Demenzdiagnose bei der Hospitalsaufnahme wurden exkludiert. Delirante- und Patient:innen ohne Delirium, während des Krankenhausaufenthaltes, wurden nach personellen und klinischen Parametern gematcht und über 5 Jahre weiter verfolgt. Outcome Parameter waren die Zusammenhänge zwischen Delir und Tod sowie zwischen Delir und neu auftretender Demenzerkrankung.

Insgesamt konnten 55.211 Patient:innen Paare gematcht werden (48% Männer; Alter $83,4 \pm 6,5$ Jahre). 58% der Patient:innen verstarben und 17% entwickelten eine Demenzerkrankung während des Beobachtungszeitraumes. Patient:innen die im Krankenhaus delirant waren hatten ein um 39% erhöhtes Sterberisiko im Beobachtungszeitraum und ein zirka 3-fach höheres Risiko an Demenz zu erkranken. Jede weitere Episode eines Delirs erhöhte das Demenzrisiko um weitere 20%.

FAZIT: Ein neuauftretendes Delir ist beim hospitalisierten Patienten ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Demenzerkrankung und für ein vorzeitiges Versterben. Der Zusammenhang zwischen akutem Delir und, in weiterer Folge, Neuaufreten einer Demenzerkrankung ist hoch signifikant und spricht gegen die Vermutung, dass ein Delir lediglich eine subklinische Demenzerkrankung demaskiert, also eine Art Epi-Phänomen der Demenzerkrankung darstellt. Weiters spricht die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Anzahl der Delir Episoden im Krankenhaus und dem Risiko eine Demenzerkrankung zu erleiden für einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen Diagnosen.

Verschiedene Hypothesen versuchen den Zusammenhang zwischen Delir und Demenz zu erklären: Ein Delir könnte eine Kaskade geriatrischer Syndrome (Immobilität, Sturzneigung, Elektrolytstörungen, Malnutrition, Dehydratation,...) anstoßen, die letztlich toxische Effekte auf das ZNS ausüben. Andererseits könnte ein Delir lang anhaltende neuroinflammatorische Prozesse in Gang setzen, die letztlich in persistierender Neurodegeneration einmünden. Marker der Neuroinflammation wurden bei Patient:innen mit akutem Delir bereits im Liquor nachgewiesen. Auch genetische Faktoren scheinen beim Zusammenhang zwischen Delir und Neuroinflammation eine Rolle zu spielen. Mit bildgebenden Verfahren konnten strukturelle und funktionelle Risikokonstellationen für eine Delir Entstehung im Gehirn nachgewiesen werden. Dazu gehören Störungen in der neuronalen Konnektivität im hinteren cingulären Cortex. Dieser ist unter anderem an Entscheidungsfindung und Lernprozessen, der Erkennung und Bewertung sozialer Prozesse sowie der Bildung von Emotionen beteiligt.

Das Auftreten eines Delirs im Krankenhaus darf aber keinesfalls als Schicksalhaft angesehen werden. Zahlreiche Studien zeigen, dass verschiedene nicht-pharmakologische Maßnahmen wie z.B. rasche Mobilisierung, Einhalten eines Tag - Nacht Rhythmus, Vermeidung von Malnutrition und Dehydratation, Kommunikation und Zuwendung, regelmäßiger Besuch und Beschäftigungsprogramme Delir Episoden um bis zu 50% verhindern beziehungsweise verkürzen können. Inwieweit die Delir Vermeidung auch die Inzidenz von Demenzerkrankungen in den darauf folgenden Jahren vermindern kann, wird in weiteren Untersuchungen zu beweisen sein.

Literatur:

Gordon EH, et al. Delirium and incident dementia in hospital patients in New South Wales, Australia: retrospective cohort study. *BMJ* 2024; 384: e077634

DAS "RICHTIGE" TIMING DER ANTIBIOTIKA BEI MÖGLICHER, WAHRSCHEINLICHER UND GESICHERTER INFektion

In der Surviving Sepsis Campaign wird die frühe Antibiotikagabe, innerhalb einer Stunde nach der Diagnose eines septischen Schocks empfohlen. Diese Empfehlung wird durch mittlerweile zahlreiche Studien unterstützt. So berichtete Kumar et al. 2006, dass für jede Stunde Verzögerung des Beginns einer „richtigen“ Antibiotikatherapie, die Mortalität des septischen Schock Patienten um zirka 7% steigt (1). Natürlich führt auch eine Therapie mit ungeeigneten Antibiotika zur Erhöhung der Mortalität. Eine retrospektive Studie von Zilberberg et al. hat bei septischen Schock Patient:innen eine Mortalitätszunahme um fast das 4-fache berichtet, wenn die Initialtherapie mit, für den jeweiligen Infekt ungeeigneten Antibiotika, durchgeführt wurde (2). Für die Sepsis gibt es Berechnungen, dass die initiale Wahl des „richtigen“ Antibiotikums die Wahrscheinlichkeit des Überlebens um das 3-fache erhöht.

Bei vielen Patient:innen besteht bei Aufnahme auf der Intensivstation zwar der Verdacht auf eine systemische Infektion, aber häufig ist der definitive Fokus noch nicht endgültig geklärt oder die systemische Inflammation wird durch ein nicht infektiöses Geschehen (z.B. Trauma, akute Pankreatitis..) ausgelöst, beziehungsweise unterhalten. Viele Patient:innen sind zudem, bei Aufnahme auf der Intensivstation hämodynamisch stabil. Hier stellt sich die Frage, ob man mit einer antibiotischen Therapie bis zum Abschluss der, meist Bild-gebenden diagnostischen Verfahren, warten kann.

In einer großen retrospektiven Analyse von 166.556 Patient:innen, welche mit Verdacht auf Sepsis in 12 US Krankenhäusern aufgenommen wurden, wurde der Zeitpunkt des Beginns einer Antibiotikatherapie mit dem klinisch, diagnostischen Bild korreliert (3). Die Patient:innen wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 mit möglicher Infektion aber ohne Schock (30%)

Gruppe 2 mit wahrscheinlicher Infektion aber ohne Schock (50%)

Gruppe 3 mit wahrscheinlicher Infektion und Schock (15%)

Die mediane Zeit bis zur Verabreichung von Antibiotika in der Gruppe 1 lag bei 5,5 Stunden, Gruppe 2 3,2 Stunden und in der Gruppe 3 2,7 Stunden. Die beobachteten Krankenhaus Mortalitäten waren 2% (Gruppe 1), 3% (Gruppe 2) und 17% (Gruppe 3).

Die Autoren schließen daraus, dass bei möglichem oder wahrscheinlichen Infektionsgeschehen ohne hämodynamischer Instabilität ein längeres Zeitfenster für den Beginn einer systemischen

Antibiotikatherapie zulässig ist. In diesem Zeitfenster können weitergehende Untersuchungen, die klinische Diagnose des Syndroms Sepsis stützen oder eher ausschließen.

FAZIT: Ich denke es steht außer Frage, dass im septischen Schock, der sofortige Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie, neben der hämodynamischen Stabilisierung, die wichtigste lebensrettende Maßnahme darstellt. Nichts desto trotz sollten, vor Beginn der Therapie, mindestens 2 Blutkulturen aus 2 verschiedenen Abnahmestellen gewonnen werden gefolgt vom sofortigen Beginn der Antibiotikatherapie! Bei abdomineller Sepsis, werden zusätzliche intraoperative Abstriche aus dem Bauchraum, bereits unter systemischer Antibiotikatherapie gewonnen.

Ist der Infektionsfokus noch unklar und der Patient/die Patientin hämodynamisch stabil, werden ebenfalls Blutkulturen abgenommen und die Diagnostik soll schnell wie möglich vorangetrieben. Besteht ein klinischer Verdacht auf den wahrscheinlichen Infektionsfokus wird mit einer entsprechenden Antibiotikatherapie, meist innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Aufnahme begonnen. Dieses Vorgehen wird durch eine jüngst publizierte Studie unterstützt (4). Eine Verzögerung der Antibiotikatherapie bis zu 3 Stunden hatte, bei hämodynamischer Stabilität, keine negativen Auswirkungen auf die Mortalität. Hingegen stieg die Mortalität um 35%, wenn eine antibiotische Therapie, bei Vorhandensein eines septischen Schocks, verzögert wurde.

Viel zu wenig beachtet ist ein weiterer wichtiger Aspekt der Antibiotikatherapie in der Sepsis – die adäquate Dosierung und die Konzentration des freien Antibiotikums über der minimal inhibitorischen Konzentration (MIC) über die Dauer der Dosisintervalle (*Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Endpunkte; PK/PD*). In der DALI Studie, einer prospektiven, randomisierten Untersuchung wurde die Häufigkeit evaluiert mit der definierte PK/PD Ziele bei Gabe von β -Laktam-Antibiotika in der klinischen Praxis erreicht wurden (5). Die Ergebnisse waren höchst variabel! Nur bei 35% aller Patient:innen konnte ein aggressives Therapieziel, nämlich eine freie Antibiotikakonzentration > 4 -fachen der MIC (*gilt als Ziel bei Pseudomonas aeruginosa Infektion*) zwischen den Dosisintervallen erzielt werden. Bei 16% der Untersuchten wurden zu keinem Zeitpunkt Antibiotikakonzentrationen $> MIC$ erreicht – mit anderen Worten, die Antibiotikatherapie war völlig insuffizient! Bei diesen Patient:innen war die Krankenhausmortalität signifikant erhöht.

Um optimale Behandlungsergebnisse zu erreichen ist es wahrscheinlich sinnvoll: Erstens die initialen Antibiotikadosierungen zu erhöhen, z.B. das Doppelte der empfohlenen Einzeldosis, und zweitens β -Laktam-Antibiotika, Carbapeneme und Vancomycin über längere Zeiträume (2 Stunden) über Perfusoren zu applizieren. Hohe Dosierungen, in den ersten 24-48h, sollten auch bakterielle Resistenzbildung vermindern.

In der klinischen Praxis dosieren wir, bei lebensbedrohlichen Infektionen, initial für 24h-48h sehr hoch (doppelte Dosis) und geben β -Lactam-Antibiotika als „extended infusion“, d.h. über 2 Stunden im Perfusor. Optinem, ein Carbapenem, wird bei uns nach initialem Bolus kontinuierlich weiter verabreicht. Dafür ist die Dauer der Antibiotikatherapie, nach chirurgischer Fokussanierung, meist kurz (5-7 Tage).

Literatur:

1. Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34: 1589-1596

2. Zilberberg MD et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. Crit Care 2014; 18:596
3. Taylor SP et al. Real-world implications of updated surviving sepsis campaign antibiotic timing recommendations. Crit Care Med 2024; doi: 10.1097/CCM0000000000006240
4. Yunjoo Im, et al. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. Crit Care 2022; 26:19
5. Roberts JA, et al. DALL: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clinical Infectious Diseases 2014; 58: 1072-1083

NEUE GUIDELINES ZUM MANAGEMENT DER AKUTEN PANKREATITIS DER AMERIKANISCHEN GESELLSCHAFT FÜR GASTROENTEROLOGIE

Im Folgenden werde ich einige wichtige Aussagen dieser Guideline besprechen und wenn nötig ein paar Anmerkungen hinzufügen. Die meisten Statements im Paper sind mit dem Vermerk „man sollte, man soll“ aber gleichzeitig mit geringer bis moderater Evidenz versehen.

Zur Diagnostik:

- *Eine CT-Angio Diagnostik sollte nur bei Patient:innen angewandt werden, wenn die Diagnose einer akuten Pankreatitis unklar ist oder, wenn sich 24-48h nach Krankenhauaufnahme das klinische Bild (persistierende Schmerzen, Fieber, Übelkeit/Erbrechen) verschlechtert.*
- *Jeder Patient/jede Patientin mit Verdacht auf AP sollte einer abdominalen Ultraschalluntersuchung unterzogen werden, die gegebenenfalls in kürzeren Abständen wiederholt wird*
- *Bei Patient:innen mit „ideopathischer“ AP kann eine weitere Evaluierung mit MRI oder endoskopischen Ultraschall (EU) zum weiteren Ausschluss einer Gallenstein-induzierten AP notwendig sein*
- *Ist eine Gallenstein-induzierte AP unwahrscheinlich und eine Alkoholanamnese (> 50g/Tag für mindestens 5 Jahre) negativ sollten unbedingt die Blut-Triglyceridkonzentrationen gemessen werden*
- *Bei Patient:innen > 40 Jahre, ohne klare Ätiologie sollte eine Pankreas oder Gallenwegstumors als Ursache erwogen werden*
- *Nach einer zweiten AP Episode ohne offensichtliche Ursache sollte eine Cholecystektomie nach Erreichen der Symptombefreiheit erwogen werden.*

Für die Diagnose einer akuten Pankreatitis (AP) genügt das klinische Bild (dumpfer oder kolikartiger Schmerz im Oberbauch – epigastrisch oder im linken oberen Quadranten gelegentlich mit Ausstrahlung in den Rücken) und ein Anstieg der Serum Amylase und Lipase > 3-fache der Norm. Achtung: Die Serumamylase kann bei Alkohol-induzierter AP und bei Hypertriglyceridämie negativ bleiben. Andererseits kommen Amylaseerhöhungen auch bei familiärer Hyperamylasämie,

intraabdominellen Entzündungen wie z.B. Cholecystitis, Appendicitis, bei Darmischämie oder Ulkuserkrankung vor.

Serienbestimmungen von Amylase und Lipase erscheinen nicht sinnvoll, da sie nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren!

Bei den AP Ursachen dominieren das Gallensteinleiden und der Alkoholabusus. Medikamente, Infektionen, metabolische Faktoren oder eine Hypertriglyceridämie sind eher seltene Ursachen. Circa 1% der AP gehen auf Pankreaskarzinome zurück. Bei Verdacht sollte eine Kontrast-gestützte CT Untersuchung mit feiner Schichtung und/oder eine MRI/retrograde Cholangiopankreatographie (MRCP) durchgeführt werden.

Jüngere Untersuchungen zeigen, dass Mikrolithiasis oder Gallensludge bei einer Vielzahl von idiopathischen Fällen der AP ursächlich sind. Aus diesem Grund kann, bei rezidivierender idiopathischer AP, eine laparoskopische Cholecystektomie im symptomfreien Intervall sinnvoll sein. In einer kleinen prospektiven Studie wurde gezeigt, dass dieses Vorgehen 1 Pankreatitis Attacke pro 5 behandelten Personen verhindern kann.

Zum initialen Assessment und zur Risiko Stratifizierung:

- *Initial ist die klinische Evaluierung und das Monitoring der Hämodynamik der wesentliche Faktor zur Risikostratifizierung*
- *Patient:innen mit Organdysfunktion und den Zeichen einer systemischer Inflammation gehören kontinuierlich überwacht (IMCU oder ICU)*
- *Scoring Systeme oder Bildgebung alleine sind wenig geeignet den tatsächlichen Verlauf der Erkrankung vorauszusagen*
- *Als laborchemische Risikofaktoren für einen schweren Verlauf gelten: Harnstoff > 43mg% im Verlauf steigend; Hämatokrit > 44 im Verlauf steigend; erhöhtes Kreatinin*
- *Patient:innen mit milder AP sollten in den ersten 24-48h genau beobachtet werden. In diesem Zeitraum können rasch negative Veränderungen im klinischen Status auftreten*

Zirka ein Drittel der AP Patient:innen entwickeln einen moderaten oder schweren klinischen Verlauf. Von einer moderaten AP sprechen wir, wenn Organdysfunktionen bis maximal 48h nach Krankenhausaufnahme bestehen. Bei der schweren AP persistieren Organdysfunktionen über 48 Stunden hinaus.

Selbstverständlich zeigen Scoring Systeme wie der SAPS, APACHE, Imriescore den Grad der physiologischen Derangierung bei schwerer Erkrankung – sie sind aber nur wenig geeignet den weiteren Verlauf exakt vorherzusagen. Alter, Adipositas und Zusatzerkrankungen, sowie Pleuraergüsse, pulmonale Infiltrate und multiple peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen sind ebenfalls Zeichen einer schweren AP.

Initiale Behandlung:

- *Eine moderate bis aggressive intravenöse Flüssigkeitstherapie mit Ringerlaktatlösung sollte bei allen Patient:innen mit AP und klinischen Zeichen eines Volumenmangels durchgeführt werden*

- *Eine Flüssigkeitstherapie sollte frühzeitig begonnen und bis zum Erreichen der klinischen Ziele durchgeführt werden.*
- *Der Flüssigkeitsbedarf ist kurzfristig zu reevaluieren*

50% aller Todesfälle der schweren AP ereignen sich in den ersten Tagen der Erkrankung. In diesen Fällen ist ein insuffizientes hämodynamisches Management - Persistieren der Hypovolämie, unerkannte Myokarddepression – die Ursache.

Wir evaluieren unsere Patienten immer zunächst klinisch: Warme Extremitäten und eine physiologische kapilläre Füllungszeit an den Fingerkuppen (KFZ ≤ 2 Sekunden) schließen eine relevante Hypovolämie aus. Bestehen zudem keine Übelkeit, kein Erbrechen kann der Patient/die Patientin oral, nach Durstgefühl, trinken und sich selbständig bilanzieren. Bei Patient:innen mit kardialen Vorerkrankungen und bei kalten Patient:innen mit verzögerter KFZ sind weiterführende diagnostische Untersuchungen (ECHO) und gelegentlich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (PICCO) nötig.

ERCP bei der AP:

- *Ein konservatives medizinisches Vorgehen, ohne ERCP, ist in den ersten 72h bei biliärer AP, ohne Cholangitis, einem invasiven Vorgehen vorzuziehen*
- *Bei Patient:innen mit biliärer AP und Zeichen einer Cholangitis senkt die frühe ERCP, innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme durchgeführt, Morbidität und Mortalität*
- *Ohne Zeichen der biliären Stauung und bei Fehlen einer Cholangitis sollte, bei vermuteter biliärer Ätiologie eine MRCP beziehungsweise ein EU, vor einer Indikationsstellung zur ERCP durchgeführt werden*
- *Eine rein diagnostische ERCP ist zu vermeiden*

Eine AP ist eine der schwersten Komplikationen der ERCP. Die ERCP kann auch den Schweregrad einer AP erhöhen und kann die Morbidität und Mortalität negativ beeinflussen. Generell ist das Risiko für eine AP, nach ERCP, bei Patient:innen mit normalem Gallengangsdurchmesser zirka 3-4-fach höher als bei jenen mit bereits dilatierten Gallenwegen wegen Gallenstau. Daher wird in der Guideline eine Durchführung der ERCP in Abteilungen mit entsprechender methodischer Erfahrung gefordert.

Folgende Faktoren können die Gefahr für eine Post-ERCP AP vermindern:

Die Gabe von rektalem Indomethacin (100mg als Suppositorium) wird zur Prävention einer Post-ERCP AP empfohlen. Auf eine ausreichende Hydratierung mit Kristalloiden Lösungen ist zu achten. Studien zeigen, dass die Gabe von 3ml/kgxh Ringerlaktat während der ERCP gefolgt von einem 20ml/kg Bolus nach dem Eingriff signifikant das Risiko einer Post-ERCP AP vermindert.

Antibiotikagabe bei AP:

- *Eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei AP ist nicht sinnvoll*
- *Bei Verdacht auf Infektion von Pankreasnekrosen sprechen sich die Expert:innen gegen die routinemäßige Feinnadelbiopsie des Pankreas aus*

- *Bei Patient:innen mit Verdacht auf infizierte Pankreasnekrosen sollten Antibiotika mit guter Pankreaspenetration verabreicht werden. Eine chirurgische Nekrosektomie (offen oder retroperitoneal endoskopisch) bzw. eine radiologische Drainage von Flüssigkeitsansammlungen sollte in den meisten Fällen erst 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn erwogen werden. Bei einigen Patient:innen heilt eine Infektion von Nekrosen, ohne Intervention, unter der Antibiotikatherapie aus*
- *Eine Routinegabe von Fungostatika ist nicht notwendig*

Infektionskomplikationen sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei AP. Bei klinischem Verdacht auf infizierte Pankreasnekrosen sollte, nach Bildgebung, eine entsprechende Antibiotikatherapie unverzüglich begonnen werden. Eine Antibiotikatherapie kann auch ohne vorherige Feinnadelbiopsie, begonnen werden. Die Expert:innen lehnen aber die Feinnadelbiopsie nicht völlig ab – diese kann in schwierigen Fällen die Indikation zur Antibiotikatherapie stützen. Allerdings schreiben sie im Konsensus Papier auch, dass eine negative Feinnadelbiopsie, bei begründeten klinischen Verdacht auf Infektion, die Antibiotikatherapie nicht verzögern sollte! Wir geben bevorzugt Carbapeneme, in initial hoher Dosierung, da diese einen Gewebepenetrationkoeffizienten von 1 für Pankreasgewebe aufweisen. Die Verzögerung einer invasiven Therapie bis sich Nekrosen, beziehungsweise Flüssigkeitsansammlungen durch Kapselbildung eindeutig abgrenzen lassen, verbessert die Prognose und die reduziert die Mortalität bei AP. Dies ist manchmal nur durch eine längerfristige Antibiotikatherapie zu erzielen. Peripankreatische Abszesse sollten bevorzugt radiologisch-interventionell drainiert werden.

Ernährung bei AP:

- *Bei Patient:innen mit AP kann eine orale Nahrungsaufnahme innerhalb der ersten 48h begonnen werden, sofern keine signifikanten gastrointestinalen Probleme (Übelkeit/Erbrechen; intraabdominelle Hypertension) vorliegen*
- *Die Nahrungsaufnahme soll Fett-arm sein*
- *Die frühe enterale Ernährung vermindert signifikant Infektionskomplikationen bei Patient:innen mit moderater bis schwerer AP*
- *Eine parenterale Ernährung sollte nur bei jenen begonnen werden, bei denen ein enteraler Ernährungsaufbau nicht möglich ist bzw. der erforderliche Kalorienbedarf mit enteraler Ernährung nicht erreicht werden kann*
- *Bei Notwendigkeit zur Sondenernährung ist die nasogastrale der nasojejunalen Ernährung über Sonde vorzuziehen*

Das frühere Therapiekonzept des „*put the pancreas to rest*“ ist mittlerweile passe. Eine frühe (innerhalb der ersten 48h) enterale Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme ist beim Großteil der AP Patient:innen möglich. Wir lassen Patient:innen von Anfang an trinken und beginnen den enteralen Ernährungsaufbau meist nach 24h, sofern der Patient/die Patientin nicht durch heftige Übelkeit/Erbrechen geplagt wird, oder ein intraabdomineller Hypertonus vorliegt.

Mittlerweile zeigt eine Metaanalyse, die die Ergebnisse von 8 randomisierten, prospektiven Studien zusammenfasst, dass die frühe enterale Ernährung Infektionskomplikationen, Organdysfunktionen und Mortalität auch bei Patient:innen mit schwere Pankreatitis reduziert.

Enterale Ernährung muss dabei nicht kurzfristig erzwungen werden. Der enterale Ernährungsaufbau kann langsam, innerhalb der ersten 5-7 Tage nach Krankenhausaufnahme, durchgeführt werden.

Chirurgie bei der AP:

- *Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis sollten noch während des Krankenhausaufenthaltes cholecystektomiert werden*
- *Minimal invasive Methoden sind für das Debridement von symptomatischen Nekrosen bei stabilen Patient:innen, gegenüber offener chirurgischer Verfahren, vorzuziehen*
- *In stabilen Patient:innen mit Pankreasnekrosen sollten interventionelle Drainagen oder Debridementverfahren möglichst erst 4 Wochen nach Krankenhausaufnahme erfolgen*

FAZIT: Die neuen Guidelines beleuchten neue Erkenntnisse und Managementkonzepte in der Behandlung der AP. Natürlich können nicht alle Aspekte der komplexen Erkrankung ausreichend diskutiert werden und wie bei allen Richtlinien und Empfehlungen gibt es auch niemals eine einheitliche Empfehlung, die für alle Patient:innen passt.

Literatur:

Tenner S et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of acute pancreatitis, Am J Gastroenterol 2024; 119: 419-437

PERIPROTHETISCHE INFEKTIONEN

Ein Gelenkersatz ist eine der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Großeingriffe in reichen Ländern. Künstliche Gelenke werden zudem einer zunehmend älteren und polymorbider werdenden Bevölkerung implantiert – das erklärt, warum trotz technischer Verbesserungen im Gelenkersatz und in den chirurgischen Techniken (minimal invasive Eingriffe), die Inzidenz der periprothetischen Infektionen (PPI) mit zirka 2% über die Jahrzehnte relativ konstant geblieben ist. Patient:innen mit PPI benötigen, aufgrund systemischer Infektionssymptome bis hin zum MODS, auch intensivmedizinische Betreuung. Deshalb ist es wichtig, dass auch Intensivmediziner:innen über ein Basiswissen betreffend der PPI verfügen.

Klinik und Einteilung der PPI:

Bei akuten PPI treten Symptome innerhalb der ersten 3 Wochen nach Gelenkersatz auf. Die „klassischen“ Symptome sind dabei Schmerzen im betroffenen Gelenk, Rötung, Schwellung und gelegentlich Wundheilungsstörungen mit eitriger oder missfarbiger Sekretion. Von früher post-operativer PPI spricht man bei Infektionen die 4 Wochen nach dem Eingriff auftreten. PPI die zu einem späteren Zeitpunkt manifest werden, werden unter dem Begriff der chronischen PPI zusammengefasst. Diese Klassifikation nach Symptombeginn ist sinnvoll, da damit auch das gewählte chirurgische Sanierungsverfahren variiert (Tabelle 1)

Tabelle 1: *Klassifikation und Behandlung bei PPI*

Pathogenese	Akute PPI	Chronische PPI
Perioperativ	< 4 Wochen nach Gelenkersatz	> 4 Wochen nach Gelenkersatz
Hämatogen oder per Kontinuität	< 3 Wochen symptomatisch	≥ 3 Wochen symptomatisch
Klinik	Akuter Schmerz, Schwellung und Rötung des betroffenen Gelenks, Wundheilungsstörung und Sekretion (> 7-10 Tage)	Chronischer Schmerz, Lockerung des Gelenks, Fistelbildung
Mikroorganismen	Hochvirulent: Staph. aureus oder gram-negative Keime (z.B. E. Coli, Pseudomonas...)	Niedrig virulente Bakterien: Koagulase negative Staph., Cutibakterium aknes..
Chirurgische Behandlung	Debridement des Gelenks; Entfernung und Austausch aller mobilen Teile	Kompletter Austausch des Gelenks

Diagnostik:

Die rasche klinische Diagnose und sofortige Abklärung sind die wichtigsten Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung. Im Idealfall kann durch adäquate Antibiotikatherapie, chirurgischen Debridement, sowie Austausch der mobilen Gelenksanteile (*DAIR-Prozedur* - „*Debridement, Antibiotics, and Implant Retention*“) ein rasche Heilung der Infektion und Symptombefreiung erzielt werden. Jede Verzögerung erlaubt es den kausativen Mikroorganismen durch Bildung eines Biofilms – eine extrazelluläre Matrix aus Polysacchariden - sich der schädigenden Wirkung der Antibiotika zu entziehen.

In der Regel wird, vor Beginn einer antibiotischen Therapie, das betroffene Gelenk unter sterilen Bedingungen punktiert, die gewonnene Flüssigkeit in Blutkulturmedien eingebracht und sofort zur mikrobiologischen Analyse verbracht. Wenn kein Bakterienwachstum erfolgt, sollten molekular-diagnostische Methoden erwogen werden. Manchmal kann es nötig sein, vor Therapiebeginn, mehrere Proben (Flüssigkeit und während DAIR nekrotisches Gewebe) aus dem betroffenen Gelenk zu entnehmen. Dies ist dann besonders wichtig, wenn nieder-virulente Bakterien wie z.B. koagulase-negative Staphylokokken oder Cutibakterien Spezies aus der Synovialflüssigkeit kultiviert wurden. Nieder-virulente Bakterien können kausativ sein oder lediglich eine Verunreinigung bei der Punktion darstellen. Generell empfiehlt die *Gesellschaft für Infectious Diseases of America (IDSA)*, dass mindestens 5 mikrobiologische Proben, intraoperativ in jeweils aeroben und anaeroben Kulturmedien, gewonnen werden. Lassen sich hingegen Staphylokokkus aureus oder gram-negative Bakterien aus dem ersten Gelenkspunkt gewinnen, spricht dies für den kausativen Keim und eine gezielte Antibiotika Therapie kann begonnen werden.

Laborchemische Entzündungsmarker wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) oder die Blutsenkung (BSG) sind, bei periprothetischen Infektionen leider wenig sensitiv. Selbst normale Werte können eine Infektion nicht sicher ausschließen – dies ist besonders bei Infektionen mit niedrig-virulenten Erregern der Fall. In einer Studie zeigten ein Drittel der Patient:innen mit akuter PPI zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung einen normalen CRP-Wert und von diesen hatten 2/3 eine normale Blutsenkung! PCT-Werte sind generell bei Infektionen in Gelenken, des Knochens oder bei Spondylodiscitis für Diagnostik und Therapieverlaufsbeurteilung wenig aussagekräftig.

Synovialflüssigkeit sollte unbedingt auf Leukozyten quantitativ untersucht werden – Werte ≥ 3000

WBC/mm³ sprechen auch bei negativen Kulturen für eine Infektion. Die Leukozytenbestimmung wird auch durch eine bereits begonnene Antibiotikatherapie, im Gegensatz zur mikrobiologischen Kultur, nicht verändert.

Chirurgisches Vorgehen und Antibiotikatherapie:

Bei akuter PPI wird meist eine DAIR Prozedur durchgeführt. Die fixen Gelenksteile werden belassen, bewegliche Teile z.B. der Meniskusersatz bei Knieprothesen wird ausgetauscht. Eine iv. Antibiotikatherapie wird für 14 Tage durchgeführt und durch eine weitere 10 wöchige, orale Therapie ergänzt.

Gelegentlich wird ein kompletter Gelenktausch bei akuter PPI durchgeführt. Die darauf folgende AB-Therapie entspricht der bei DAIR-Eingriffen.

Bei chronischen PPI werden künstliche Gelenke über 2 oder 3 Stufen ausgetauscht. Beim Ersteingriff wird das infizierte Gelenk entfernt und durch einen Spacer, der antibiotikahaltigen Zement enthält ersetzt. Etwa 2-3 Wochen später wird der Spacer entfernt und durch ein neues Gelenk ersetzt. Die iv. Antibiotikatherapie kann je nach Verfahren bis zu 6 Wochen dauern, gefolgt von einer 5-9 wöchigen oralen Therapiephase

In seltenen Fällen kann bei low-grade Infektion und Kontraindikation für eine chirurgische Sanierung (extreme Polymorbidität; Patient:innenwille) eine lebenslange Antibiotikatherapie notwendig sein. Auch hier kann eine weitgehende Symptomfreiheit für manche Patient:innen erreicht werden.

Antibiotikatherapie:

Tabelle 2: Antibiotika und ihr Einsatz bei Staphylokokken und Streptokokkeninfektionen

Mikoorganismus	Antibiotika	Dosis	Art der Gabe	
<i>Staphylokokken</i> Oxycillin-/Methicillin empfindlich	Flucloxacillin ± Fosfomycin Insgesamt 14 Tage	4x2g 3x5g	i.v. i.v.	
	Dann: Rifampicin + Levofloxacin oder Cotrimoxazol oder Doxycyclin oder Fusidin	2 x 450mg + 2 x 500mg 3 x 960mg 2 x 100mg 3 x 500mg	p.o. p.o. p.o. p.o.	
	Oxycillin-/Methicillin resistent	Daptomycin oder Vancomycin ± Fosfomycin Insgesamt 14 Tage	1 x 8mg/kg 2 x 1g	i.v. i.v.
		Anschließend oral gleiche Schemata wie oben!		
	Bei Rifampicin Resistenz	Intravenöse Therapie für 14 Tage; orale Antibiotika bis zu 1 Jahr!		

<i>Streptokokken Spezies</i>	Penicillin G oder Ceftriaxon Intravenöse Gabe für 2-4 Wochen dann: Amoxicillin oder Doxycyclin	4 x 5Mio IE 1 x 2g 3 x 1000mg 2 x 100mg	i.v. i.v. p.o Therapie bis zu 1 Jahr p.o.
<i>Für Gram-negative Bakterien, Enterokokken- und Pilzinfektionen siehe Nelson SB et al. CID 2023</i>			

Literatur:

Cheng Li, et al. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. International Orthopaedics 2020; 44: 3-14

Nelson SB, et al. Periprosthetic joint infection: current clinical challenges. Clin Inf Dis 2023;77: e34-e45

Pérez-Prieto D, et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. Int Orthop 2017; 41: 1315-1319