

Infektiologie & Spitalhygiene

Weissbuch 2011

Inhaltsverzeichnis

Fieberabklärung	2
Sepsis und septischer Schock.....	5
HIV-Infektion	9
Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion und erworbenes Immundefizit-Syndrom (AIDS)	9
Antiretrovirale Medikamente.....	12
Liste der möglichen Abklärungen von symptomatischen HIV-infizierten Patienten	14
Opportunistische Infektionen: Neurologische Krankheitsbilder bei HIV-Infektion	17
Opportunistische Infektion bei HIV-Patienten: Prophylaxe und Therapie	18
HIV in der Geburtshilfe	24
Postexpositionsprophylaxe (PEP)	29
Therapierichtlinien	33
Richtlinien zur empirischen Infekttherapie	33
Antibiotikatherapie der infektiösen Endokarditis (IE).....	35
Empirische Therapie bei Verdacht auf Harnwegsinfekt (HWI)	41
Empirische Therapie einer ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonie (Community acquired pneumonia).....	44
Z N S - Infektionen	47
Intravaskuläre Katheterinfekte.....	57
Klinik und Therapie der Cytomegalievirus (CMV)-Infektion beim immunkompromittierten Patienten	61
Prophylaxe und empirische antimikrobielle Therapie bei febrilen neutropenischen Patienten	67
Invasive Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten	72
Richtlinien für diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Malaria.....	74
Anti-Infektiva bei schweren Infektionen auf der Intensivstation: Guidelines zur Dosierung bei Niereninsuffizienz, Hämodialyse und Hämofiltration.....	79
Gelenks-Protheseninfektionen	83
Tuberkulose	86
Diverses	95
Interpretation von Körperflüssigkeiten	95
Massnahmen bei möglicher Tollwutexposition	97
Chirurgische Prophylaxe	100
Antibiotika-Prophylaxe Urologie	101
Medikamente	102

Autoren des Weissbuch Infektiologie & Spitalhygiene (in alphabetischer Reihenfolge):
 Manuel Battegay, Manuela Bühlmann, Anna Conen, Luigia Elzi, Stefan Erb, Ursula Flückiger, Reno Frei, Hans Hirsch, Chloé Kaech, Bettina Khanlari, Nina Khanna, Dominik Mertz, Marcel Stöckle, Andrej Trampuz, Sarah Tschudin, Maja Weisser, Andreas Widmer

Die hier aufgeführten Richtlinien zu Indikationen und Dosierungen von Antibiotika dienen zur Orientierung für den behandelnden Arzt. Zusätzliche wichtige klinische Informationen müssen im individuellen Fall berücksichtigt werden und können Indikationen und Dosierungen wesentlich beeinflussen. Die Verantwortung für die Verschreibung liegt einzig beim behandelnden Arzt, Dosierungen sind nachzuprüfen und ggf. anzupassen.

Fieberabklärung

1. Allgemeines

1.1. Definition Fieber

tympanal > 38.5°C (einmalig) oder > 38°C (zweimal gemessen)
(axillär -1°C, oral -0.5°C).

Physiologische Schwankungen im Tagesverlauf, bei Muskelarbeit, Hitze, zweiter Zyklushälfte und Schwangerschaft sollten berücksichtigt werden, Cave: Hörgeräte

2. Abklärung

2.1. Anamnese:

Fiebertyp: Intermittierend, remittierend, Kontinua: kein sicherer Hinweis auf Ursache

Fieberdauer: < 3 Wochen, rascher Anstieg und Begleitsymptome:

→ meist Infekt oder Allergie

> 3 Wochen und langsamer Anstieg ohne Begleitsymptome:

siehe FUO

Begleitsymptome: Schüttelfrost, Hitzegefühl, Schwitzen, Schwäche, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Delirium, Konvulsionen, Herpes labialis

Infektfokus: Schnupfen, Schluckbeschwerden, Husten, Auswurf, Atemnot, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Dysurie, Flankenschmerzen, Diarrhoe, Gelenkschmerzen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag

Prädisposition: Grundkrankheiten (z.B. HIV-Infekt, Asplenie, chronisch entzündliche Darmkrankheit, Tumorleiden), Herzvitium, Schwangerschaft, vorgängige Operationen, Prothesenmaterial, intramuskuläre Injektionen, Zytostatika, Immunsuppressiva, Drogenkonsum

Epidemiologie: Herkunft, Umgebung, Auslandsaufenthalte, Tierkontakte, Arbeit, Tbc, vorgängige Antibiotika und Hospitalisationen

Nicht-infektiös: Thrombophlebitis, Lungenembolie, Kontakt mit toxischen Substanzen oder Allergenen, Medikamente (Auslassversuch → beachte Halbwertszeit), Factitia (selbstinduziert), Systemerkrankungen (Polyarthritis, Vaskulitis, Fiebersyndrome)

2.2. Klinische Untersuchung:

Fieber objektivieren: Höhe, Variation, Ohrtemperatur bds (nicht manipulierbar)

Sepsis: SIRS-Kriterien, Hautperfusion, (s.u.) → Triage

Fokus: Bewusstsein, Meningismus, fokale-neurologische Zeichen, Lunge, Herz, ORL, Zahnfleisch, Zähne, Parotis, Haut inkl. Kathetereinstichstellen und septische Embolien, Lymphknoten, Abdomen, Bewegungsapparat etc.

2.3 Labor

Blutbild (Linksverschiebung, Thrombozytose, Thrombopenie, Eosinophilie, Infektanämie), C-reaktives Protein, (evtl. Procalcitonin), Kreatinin, Leberwerte

Mikrobiologie: Abnahme von BK (s.u.), Sputum, Urinstatus/Bakt. Abstriche

3. Differentialdiagnose in speziellen Situationen

3.1. Fieber beim Spitalpatienten

- Komplikation der Grundkrankheit (z.B. Erguss, Abszess, Atelektase)
- postoperativer Wundinfekt (s.u.)
- Superinfekt: Keimselektion unter Antibiotika
- Phlebitis / Katheterinfekt
- Harnwegsinfekt bei Dauerkatheter
- Aspiration (Pneumonitis/Pneumonie)
- Thrombose/Lungenembolie
- Medikamentenfieber (häufig: Betalaktame, Phenytoin u.a.m.)

3.2. Postoperatives Fieber

sofort:	präexistenter Infekt, Fokusmanipulation, maligne Hyperthermie, Neurochirurgie (Hypothalamusläsion), Hypermetabolismus, Atelektasen, Transfusionen
24 Std. postop:	Clostridienmyonekrose, Gangrän nach Abdominal-Chirurgie
2-3 Tage postop:	Aspirationspneumonie, Zellulitis
3-5 Tage postop:	Infiziertes Hämatom, Urininfekt, Phlebitis, Katheterinfekt, subkutaner Wundinfekt, postoperative Pneumonie
> 5 Tage postop:	Thrombose, tiefer Abszess, Medikamentenfieber

3.3. Fieber bei i.v.-Drogenabhängigen

Abszess und Zellulitis:	meist <i>S.aureus</i> , β -hämolyisierende Streptokokken und anaerobe Mischinfektionen
Septische Phlebitis:	<i>S.aureus</i> , β -hämolyisierende Streptokokken
Pneumonie:	Pneumokokken, Mundflora bei Aspiration, <i>S.aureus</i> bei Trikuspidalendokarditis, Tuberkulose
Endokarditis:	80% <i>S.aureus</i> , 10% Streptokokken, 10% andere
Septische Arthritis und Osteomyelitis (Spondylitis):	<i>S.aureus</i> , gramnegative Keime, Candida, Tbc
Hepatitis:	Hepatitis B, Hepatitis C, Delta-Hepatitis, CMV
HIV:	HIV-assoziierte Krankheiten

3.4. F U O = Fever of Unknown Origin

Definition: Fieber (s.o.) während > 3 Wochen (mehrmals) und fehlende Diagnose nach 3 Tagen (stationärer) Abklärung

Ätiologie:

10-20%	Infektionen: Tuberkulose Abszesse (intraabdominell, intramuskulär nach Injektionen) Endokarditis Viral: CMV, HIV, Hepatitis
10%	Neoplasien: Lymphom, Leukämie, solide Tumoren (Nieren- und Zervix-CA)
20%	Systemkrankheiten (Kollagenosen: juvenile Arthritis, Riesenzellerarteriitis., SLE, rheumatoide Arthritis, Vaskulitis und granulomatöse Krankheiten)
5%	Andere: (z.B.: Thyreoiditis, Morbus Crohn, allergische Alveolitis)
50%	Keine Diagnose (= gute Prognose)

Abklärungen:

- wiederholte, detaillierte Anamnese und Status, Fieber objektivieren
- Labor (nur in 25% diagnostisch: BB, Chemogramm, Blutkulturen, Infekt- und Rheuma-Serologien, Mantoux oder TB-Spot)
- Bildgebung: CT Thorax-Abdomen
- Knochenmarks-, Leberpunktion

3.5. "FACTITIA" - Fieber

Methoden: Thermometermanipulation, selbsterzeugte Infektion (z.B. Stuhl-, Speichelinjektion), medikamentös

Kennzeichen hohe abrupte Temperaturspitzen (> 41°C) ohne andere Krankheitszeichen (keine Tachykardie, kein Schwitzen) kein Fieber, wenn kontrolliert, ungewöhnliche Tagesschwankungen, oral/rektale Temperaturdifferenz Münchhausen-Syndrom, andere Factitia-Leiden

4. Blutkulturen

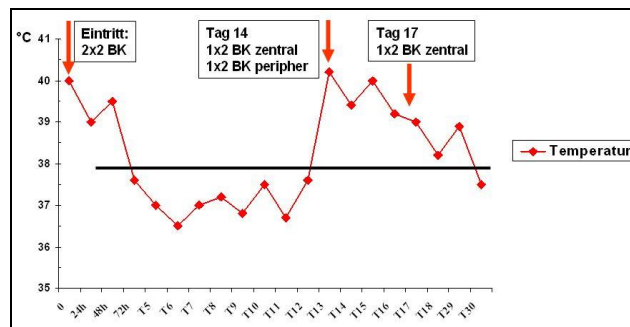
Zeitpunkt der Probenentnahme

- wenn immer möglich vor Beginn oder Wechsel einer antimikrobiellen Therapie
- falls möglich bei Fieberanstieg bzw. bei Schüttelfrost

Anzahl der Blutkulturen

Notfallstation: 2 x 2 Blutkulturflaschen im Abstand von minimal 30 Min. (bei schwerer Sepsis mit rasch erforderlichem AB-Start ev. kürzer). Bei neu gelegtem Katheter dürfen BK bis 6h nach Einlage aus demselben abgenommen werden.

Hospitalisierte Patienten mit ZVK: Bei *neu*em Fieber 1 x 2 BK-Flaschen zentral und gleichzeitig 1 x 2 BK-Flaschen peripher (falls möglich). Bei mehrlumigen Kathetern nur 1 Lumen kultivieren. Arteriell nur bei lokalen Infektzeichen. Bei persistierendem Fieber Abnahme von 1 x 2 BK-Flaschen, nur wenn > 72h febril oder maximal einmal täglich, falls Patient immunsupprimiert oder septisch ist. Bei unklarer Fieberätiologie ist die Abnahme von 4x2 BK-Flaschen sensitiver als 2x2BK



Spezielle Situationen:

V.a. Endokarditis: 3-4 x 2 BK-Flaschen, Abstand mindestens ½ h. Bei septischem Patienten ist eine rasche antibiotische Therapie essentiell, d.h. ev. nur 2 x 2 BK-Flaschen und sofortiger Start einer empirischen Therapie. Nach Therapiebeginn täglich 1 x 2 BK-Flaschen, bis negativ

V.a. Katheterinfekt: je ein Paar BK-Flaschen zentral und peripher gleichzeitig (time to positivity). Pflegepersonal anweisen, die ersten 10ml der Blutkultur direkt in die Blutkulturflasche zu geben. Bei Ziehen des Katheters: Spitze auf Bakteriologie

Entnahmetechnik

peripher: Haut-Desinfektion mit alkoholischem Präparat, eintrocknen lassen, Vene nicht mehr palpieren.

zentral: keine Desinfektion des Dreiweghahns. Blut nicht verwerfen bei V.a. Kath.-Infekt.

20 ml Blut entnehmen (2 Monovetten weiss, 10ml). Gummimembran der BK-Flasche mit Alkoholtupfer desinfizieren. Blut ohne Kontamination, Koagulation, Luftzufuhr in je 1 aerobe und 1 anaerobe Kulturflasche überführen und sofort ins Mikrobiologielabor transportieren. Patienten mit IVDU: BK nicht selbst stechen (unsaubere Abnahme → Kontamination)

Spezielles

- Entnahme-Ort (zentral, peripher) und -Zeit auf dem Auftragsformular angeben.
- bei Verdacht auf Endokarditis und Brucellose: Vermerk auf dem Auftragsformular anbringen (längere Bebrütungszeit)
- Blutkulturen auf Mykobakterien: 6-10 ml Blut in Heparin-Röhrchen (Monovette grün)
- vor Untersuchungen auf spezielle Erreger (Legionellen, Mykoplasmen, spez. Pilze u.a.) oder mit quantitativem Nachweis: Bitte Rücksprache mit dem Labor nehmen.

5. Literatur

1. Mackowiak PA: Concepts of fever. Arch Int Med 158:1870-1881, 1998
2. Mourad O, Plada V and Detsky AS: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Int Med 263:545-551, 2003

Sepsis und septischer Schock

1. Definitionen (Crit. Care Med; 1992. 20:864-874; Lancet 2005;365(9453):63-78)

1.1. Bakteriämie: Nachweis von Bakterien in der Blutkultur

Transient: Dauer wenige Minuten; z.B. während Endoskopien, Zahnextraktionen und Manipulationen von infektiösen Herden

Kontinuierlich: Dauer Stunden, Tage oder noch länger; 100% positive Blutkulturen; ist ein klarer Hinweis auf einen **intravaskulären** Herd (Endokarditis, septische Thrombose, infiziertes Aneurysma, infizierte Gefäßprothese).

Intermittierend: positive Blutkulturen nur zu Beginn der klinischen Symptome (evtl. Patient noch afebril); v.a. bei **extravaskulären** Infektionsherden wie z.B. einer Cholangitis oder einer Pyelonephritis.

1.2. SIRS (systemic inflammatory response syndrome):

Mindestens zwei der folgenden Entzündungszeichen:

Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ (tympanal) oder $<36^{\circ}\text{C}$, Tachypnoe $>20/\text{min}$, PaCO_2

$<4.25\text{kPa}/32\text{mmHg}$, Tachykardie $>90/\text{min}$ und Leukozyten $>12 \times 10^9/\text{L}$ oder $<4 \times 10^9/\text{L}$ oder $>10\%$ stabkernige Neutrophile.

1.3. Sepsis: SIRS mit dokumentiertem Infektfokus (klinisch oder mikrobiologisch)

1.4. Schwere Sepsis (in-hospital-mortality ca. 30%):

Sepsis mit Hypotension (BD syst. $<90\text{mmHg}$ oder Abfall $\geq 40\text{mmHg}$) **oder** Zeichen einer Organdysfunktion: Oligurie $<0.5\text{ ml Urin/kg KG}$ in 1h bei liegendem Blasenkatheter oder Nierenersatzverfahren oder Kreatininanstieg $>0.5\text{mg/dl}$, marmorierte Haut, kapilläre Reperfusion $>3\text{s}$, arterielle Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$), Ileus (fehlende Darmgeräusche), disseminierte intravasale Gerinnung (INR >1.5 oder aPTT $>60\text{s}$), Thrombopenie ($<100'000/\text{ml}$), kardiale Dysfunktion (Echokardiographie) Laktat $>1\text{mmol/L}$, neue Bewusstseinsstörung u/o abnormes EEG, Hyperbilirubinämie ($>4\text{mg/dl}$ oder 70mmol/L).

1.5. Septischer Schock (in-hospital-mortality ca. 50%):

Schwere Sepsis mit Zeichen der Organminderperfusion und Hypotension (BD syst. $<90\text{mmHg}$ oder Abfall $\geq 40\text{mmHg}$) trotz adäquater Rehydrierung ($40\text{-}60\text{ml/KG NaCl}$ oder $20\text{-}30\text{ml/KG}$ kolloidale Flüssigkeiten)

oder: Vasoaktiva für Hypotonie und Zeichen der Organminderperfusion

1.6. Multiorganversagen (MOF)

Verminderte Organfunktion bei einem akut erkrankten Patienten, so dass die Homöostase nicht ohne Intervention erhalten werden kann (primär oder sekundär).

2. Diagnostik/Fokusabklärung

Da die Sepsisbehandlung empirisch möglichst gezielt behandelt werden soll, und da ein nicht sanierter Fokus die Prognose erheblich verschlechtern kann, ist die Suche des **Primärherdes** sehr wichtig.

2.1. Anamnese:

Siehe Kapitel ‚Fieber‘

2.2. Status (Schlüsselbefunde)

Vitalparameter, GCS, periphere Durchblutung

ZNS Meningismus, Fieber + CVI: Endokarditis, Hirnabszess, Vaskulitis

Herz Änderung oder neues Klappeninsuffizienz-Geräusch

Lungen Cave bei Exsikkose gelegentlich keine Rasselgeräusche

Haut	Furunkel (Sekundärherde und Manipulationen) i.v.-Punktionsstellen, Port-à-Cath (täglich kontrollieren) charakteristische Läsionen (z.B. Ecthyma gangraenosum, Purpura fulminans) periphere Stigmata für Endokarditis (konjunktivale Petechien, Janeway Läsionen, Osler Knötchen)
Wunden	Gas? (nicht immer Anaerobe, auch <i>E. coli</i> , Klebsiellen), Nekrose? Rasche Progredienz der Entzündung (Gasbrand)
Abdomen	Narben früherer Operationen, Cave: unter Steroiden, gelegentlich kein Peritonismus
Extremitäten	Gelenke? Phlebitis? Stichstellen?
Augenfundus	Candidasepsis, Endokarditis

2.3. Infekt-Labor:

- Blutkulturen, Urin-, Sputum-, Wund- und Exsudatkulturen
- Hautläsionen biopsieren / Subkutane Lavage (Gram, Kultur)
- Leber- und Nierenfunktion (Antibiotikadosierung)

3. Therapie

3.1 Early goal directed therapy (Intensive Care Med (2008) 34:17–60)

Initial resuscitation (erste 6h)

- Zentralvenöser Druck (ZVD): 8–12mmHg → 500ml Kristalloide alle 30'
- Mittlerer arterieller Druck (MAP) \geq 65mmHg → Noradrenalin
- Diurese \geq 0.5ml/kg · h
- Zentralvenöse (obere V cava) oder gemischt → EC-Transf. bis Hkt > 30%
venöse O₂-Sättigung \geq 70% oder \geq 65%, resp. → Dobutamin

Zusätzlich: Mechan. Ventilation & Sedation, falls hämodynamische Ziele nicht erreicht
evtl. Heparin oder Frischplasma bei DIC
aggressive Insulintherapie; Ziel-BZ 4.4-6.1 mmol/l (NEJM 2001;345:1359)

Diagnostik (Fokusabklärung s.o.)

Rascher Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie (s.u.)

Chirurgische Fokussanierung

3.2. Antibiotika

Die empirische Antibiotikatherapie muss so rasch als möglich begonnen werden, da die Prognose einer Sepsis/septischen Schocks abhängig ist vom Zeitpunkt des Beginns einer adäquaten Therapie. Dabei ist der Hintergrund einer Sepsisentstehung wichtig (ambulant erworben, nosokomial, Chirurgie, Medizin). Entsprechend gibt es unterschiedliche Richtlinien.

- Notfallstandards: Patient aus dem ambulanten Setting
- Unklarer Infekt: siehe Merkblatt "Richtlinien zur empirischen Infekttherapie"

Untenstehend die hausinternen Richtlinien für OIB und ICU

Organsystem/Klinik	1. Wahl	Alternative	Bemerkungen
Septischer Schock mit unklarem Fokus	Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5 g i.v.	Meropenem 3 x 1g i.v.	Wechsel sobald Kultur-Resultate vorhanden
Fieber in Neutropenie ohne Fokus (< 500 Neutrophile)	Cefepime 3 x 2g i.v. + Amikacin 1 x 15mg/kg (max. 1g/d)	Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5g i.v.	Reevaluation Therapie spätestens nach 72 h
Abdominalsepsis - ambulant erworben ohne septischen Schock - nosokomial oder mit septischem Schock	Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2.2g i.v. Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5g i.v.	Ceftriaxon 1 x 2g i.v. + Metronidazol 3 x 500mg i.v. Cefepime 2 x 2g + Metronidazol 3x500mg	Alternative bei Penicillinallergie (Spättyp)
Pseudomembranöse Colitis	Metronidazol 3 x 500mg p.o./per Sonde	Vancomycin 4 x 125mg p.o./per Sonde	bei septischem Verlauf Kombination von Metronidazol 4x500mg i.v. + Vancomycin 4 x 125mg p.S.
Pneumonie: Aspiration und CAP (schwere CAP) hospital acquired < 6 d hospital acquired > 6 d und VAP	Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 1.2g i.v (+ Clarithromycin 2x500mg) Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 1.2g i.v. Piperacillin/Tazobactam 3x 4.5.g i.v.	Ceftriaxon 1x2 g iv (+ Clarithromycin 2x500mg) Ceftriaxon 1 x 2g i.v. Cefepime 2 x 2g i.v.	Alternative bei Penicillinallergie
Bakterielle Meningitis (Pneumokokken, Meningokokken)	Siehe Kapitel „ZNS-Infektionen“		
Encephalitis	Nach Rücksprache mit Infektiologie		
Hirnabszess	Ceftriaxon 2 x 2g i.v. + Rifampicin 2 x 600mg i.v.	Meropenem 3 x 2g i.v.	Siehe Kapitel „ZNS-Infektionen“
Hirnabszess	Ceftriaxon 2 x 2g i.v. + Metronidazol 3 x 500mg i.v./p.o.	Nach chir. Trauma / Op Ceftriaxon 2 x 2g i.v. + Rifampicin 2 x 600mg i.v. + Metronidazol 3 x 500mg i.v. / p.o.	
Urosepsis	Ceftriaxon 1 x 2g i.v.	Ciprofloxacin 2 x 400mg i.v. / 2 x 500mg p.o.	Antibiogramm beachten Cave: steigende Resistenz auf Ciprofloxacin
Endocarditis	Siehe Kapitel „Endocarditis“		
Infizierte diabetische Gangrän mit Cellulitis	Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2g i.v.	Cefepime 2x2g i.v.	Chirurgisches Debridement obligatorisch
Erysipel	Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2.2g i.v.	Cefepime 2x2g i.v.	Alternative bei Penicillinallergie vom Spättyp
Osteomyelitis / tiefer Infekt nach Osteosynthese / bakterielle Arthritis	Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2.2g i.v.	Cefepime 2x2g i.v.	Alternative bei Penicillinallergie vom Spättyp Chirurgische Revision obligatorisch
Nekrotisierende Faszitis	Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5g i.v. + Clindamycin 3 x 600mg i.v.	Imipenem 4 x 500mg i.v. + Clindamycin 3 x 600mg i.v.	Chirurgisches Debridement obligatorisch

4. Literatur

1. Abraham E, Laterre PF, Garg R et al: Drotrecogin alpha (activated) for adults with severe sepsis and a low-risk of death. *N Engl J Med* 353:1332-1341, 2005
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874, 1992
3. Annane D, Bellissant E and Cavaillon JM: Septic shock. *Lancet* 365:63-78, 2005
4. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862-81, 2002
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 344:699-709, 2001
6. Bone RC, Grodzin CJ, Bulk RA: Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of disease process. *Chest* 112: 235-243, 1997
7. Bochud PY, Glauser MP and Calandra T: Antibiotics in sepsis. *Int Care Med* 27:S33-S48, 2001
8. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N. Engl. J. Med.* 345:408-16, 2001
9. Rangel-Frausto MS et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 273: 117-123, 1995
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377, 2001
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
12. Vincent JL, Sun Q and Dubois MJ: Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 34;1084-1093, 2002
13. Dellinger RP, Vincent JL: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17-60, 2008

HIV-Infektion

Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion und erworbenes Immundefizit-Syndrom (AIDS)

1. Definition

1.1. HIV-Infektion

- HIV-Antikörpernachweis (EIA, DUO-Test: kombinierter AK+Ag-Nachweis, in Spezialfällen Western-Blot, bei Frischinfektion ist der AK-Nachweis evtl. noch negativ bei hohem Verdacht: Risikosituation und grippale Symptome: Test wiederholen und Messung der Viruslast)
- HIV-Nachweis (HIV-RNA, p24-Antigen, HIV provirale DNA) im Plasma, Gewebe oder in Körperflüssigkeiten bzw. Zellen

1.2. AIDS

- Klinische Einteilung gemäss Indikatorkrankheit (siehe untere Tabelle) bei Patienten mit einer HIV-Infektion.

2. Klassifikation

Die Centers for Disease Control (CDC)-Klassifikation der HIV-Krankheit von 1993 (berücksichtigt die **tiefste** je gemessene CD4-Zellzahl, **kein** Zurückstufen bei Besserung)

Immunologisch	Klinisch Kategorie A	Klinisch Kategorie B	Klinisch Kategorie C
CD4-Zellzahl (pro μ l)	asymptomatisch, akute HIV-Infektion, Lymphadenopathie	symptomatisch, weder A noch C	AIDS-definierende Krankheiten
> 500	A1	B1	C1
201-500	A2	B2	C2
\leq 200	A3	B3	C3

AIDS in Europa: C1-C3; AIDS in den USA: A3, B3 und C1-C3

2.1. Krankheitssymptome und Erkrankungen der Kategorie B

- Allgemeinsymptome, sofern sie nicht einer bestimmten Krankheit zugeordnet werden können und während mehr als 1 Monat persistieren, z.B. Fieber $>38.5^{\circ}\text{C}$ o. Diarrhoe
- Pelvic inflammatory disease (Adnexitis, Tuboovarialabszess)
- Bazilläre Angiomatose (*Bartonella henselae/quintana*-Infektion)
- Oropharyngeale oder vulvovaginale Candidiasis (persistierend oder rezidivierend)
- Zervikale Dysplasie (mässig oder schwer)
- Zervikales Carcinoma in situ
- Herpes zoster (\geq 2 Episoden oder \geq 2 Dermatome)
- Immunthrombozytopenie
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Periphere Neuropathie
- Weitere nicht AIDS definierende Erkrankungen, welche:
 - a) Der HIV-Infektion zugeschrieben werden oder auf eine beeinträchtigte zelluläre Immunität hinweisen und/oder
 - b) Deren Krankheitsverlauf oder Behandlung in der ärztlichen Beurteilung als durch die HIV-Infektion beeinträchtigt erachtet werden

2.2. Indikatorkrankheiten der Kategorie C (AIDS)

- Bakterielle Pneumonie, rezidivierend
- Candida-Ösophagitis
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Haut/Schleimhaut-Ulzeration (>1 Monat) oder Pneumonie oder Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert
- HIV-assoziierte Enzephalopathie
- Isosporiasis, Diarrhoe (>1 Monat)
- Kachexie (HIV-Wasting Syndrome), Gewichtsverlust mindestens 10%
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert
- Kryptokokkose, Meningitis oder disseminiert
- Kryptosporidiose, Diarrhoe (>1 Monat)
- Lymphome, primär im ZNS, vom B-Zell-Typ oder nicht typisierbar
- nichttuberkulöse Mykobakteriosen, disseminiert
- *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Salmonellen-Sepsis, rezidivierend
- Toxoplasmose, zerebral
- Tuberkulose, pulmonal oder extrapulmonal
- Zervixkarzinom, invasiv
- Zytomegaliekrankheit: Retinitis oder andere Lokalisation (nicht Leber, Milz oder Lymphknoten).

3. Meldung

In der Schweiz ist AIDS (klinische Kategorie C) anonym meldepflichtig. Die Meldeformulare können bei dem Datamanagement SHCS (intern 55293) bezogen werden. Die ausgefüllten Meldeformulare sind an das Datamanagement zu senden.

4. Vorgehen bei HIV-positiven Patienten

4.1. Anamnese

- Was weiss Patient über HIV-Infektion?
- Wann und wie hat sich Patient angesteckt?
- Hat Patient möglicherweise weitere angesteckt?
- Soziale Situation (Beruf, Krankenkasse etc.)
- Partner, Familie, Kinder: wer kennt die Diagnose? Sind Partner/Kinder gesund?
- Frühere Infektionskrankheiten, die potentiell persistieren (wichtigste: Tuberkulose, Lues, Herpes genitalis, Hepatitis B und C, CMV-Infektion, Toxoplasmose)
- Aktuelle oder vergangene Toxikomanie
- Medikamentenallergie
- Auslandsreisen (Risiko für spez. Infektionen wie Histoplasmose, Penicilliose, Leishmaniose)
- Impfanamnese: Grundimmunisierung inkl. Hepatitis B, Pneumokokken, Grippe

4.2. Klinische Untersuchung (Befunde, die speziell gesucht werden müssen)

- Körpertemperatur, Gewicht, Lymphknoten
- Haut (Exanthem, Kaposi-Sarkom, Zoster, Petechien, Xerodermie, seborrhoische Dermatitis, Onychomykose)
- Schleimhaut (Soorstomatitis, Kaposi-Sarkom, Herpes labialis/genitalis, orale Haarleukoplakie)
- Augen (Retinitis)
- Leber und Milz (malignes Lymphom, Mykobakteriose)
- Meningismus, periphere Neuropathie, Myelopathie

5. Labor

Falls HIV-Infektion bestätigt (mit Einverständnis des orientierten Patienten):

- Rotes und weisses Blutbild mit Differenzierung, Thrombozyten
- Transaminasen, alkalische Phosphatase, Amylase, Serumeiweiss
- Lues, Hepatitis (B, C), CMV, HSV, VZV, Toxoplasmose
- Lymphozytensubpopulationen CD4/CD8-Lymphozyten
- HIV-RNA (Virusmenge quantitativ)
- Tuberkulintest (Mantoux)

Antiretrovirale Medikamente

Die Kombinationstherapie (meist 3er Kombination) hat die Prognose drastisch verbessert, d.h. 86% Reduktion der Mortalität gegenüber keiner Therapie. Eine Therapie ist indiziert bei einer CD4 Zellzahl unter 200. Ein Graubereich ist gegeben, wenn die CD4 Zellzahl zwischen 200-350 liegt. Dabei spielt auch die Höhe der Viruslast eine Rolle. Eine HIV-Therapie ist kein Notfall und muss mit dem Patienten gut besprochen werden, da die Adherence für die Wirkung und die Prognose wichtig sind. Je besser die Adherence, desto besser die Senkung der Viruslast, desto besser der Anstieg der CD4, desto besser die Langzeitprognose.

1. Praktische Anwendung

1.1. Ziel

Möglichst vollständige Suppression der HIV-Replikation in allen Kompartimenten des Organismus (Serum <50 Kopien/ml). **Therapieeinleitung und Therapiewechsel müssen mit einem Spezialisten diskutiert werden.** Unbedingt Ausgangs-Viral Load und CD4-Werte messen.

- 2 Nukleosid-Reserve-Transkriptase-Hemmer (NRTI) **plus**
1 Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

oder

- 2 Nukleosid-Reserve-Transkriptase-Hemmer (NRTI) **plus**
1 Protease-Inhibitor (PI) inkl. Booster (= Ritonavir)

Interaktionen und Nebenwirkungsprofil sind zu beachten.

1.2. Wichtige Webpages

- <http://www.hiv.ch/>: alle Links
- <http://www.hiv.ch/rubriken/therapie/the.htm>: Kurzzusammenfassung der anti-HIV-Medikamente
- <http://www.hiv-druginteractions.org/>: Interaktionen
- http://www.bag.admin.ch/dienste/publika/bulletin/2004/d/BU53_04d.pdf: Schwangerschaft und HIV-Therapie

2. Substanzklassen (wird halbjährlich aktualisiert siehe: www.hiv.ch/rubriken/therapie/ART2011.pdf)

Anti-HIV-Medikamente, Schweiz 2011¹

Entry Inhibitoren: Korezeptor Antagonisten (CCR5-Antagonisten)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen, cave IA's! ⁴	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
Maraviroc (MVC) ⁷	Celsentri [®] Seizentry [™]	2 x 150-600 ⁴	+++	Kopfsz., Hepatitis, Exanthem	150, 300	≥43.80

Entry Inhibitoren: Fusionsinhibitoren (FIs)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen	Ampullen (mg)	Preis ⁵ /Tag
Enfuvirtide (T-20) ⁷	Fuzeon [®]	2x 90	+++	Reaktionen an Injektionsstelle Hypersensitivität, Eosinophilie	90	90.25

Reverse Transkriptase Inhibitoren: Nukleosidanaloga (NRTIs)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
Abacavir (ABC) ⁸	Ziagen [®]	1x 600 oder 2x 300	++ / ++	Hypersensitivitätsreaktion (HSR) ⁹ , keine Reexposition!	300, Lösung	17.35
Didanosin (ddI) ⁸	Videx [®] Ec	1x 400 nüchtern (≥60 kg) 1x 250 nüchtern (<60 kg)	+ / +	Diarrhoe, Pankreatitis, Interaktionen mit TDF ⁸ & Ribavirin ⁹	EC-Kaps: 125, 200, 250, 400	13.75
Emtricitabin (FTC) ⁸	Emtriva [®]	1x 200	+ / +	Kopfschmerzen, Nausea	200	12.30
Lamivudin (3TC) ⁸	3TC [®] , Eplivir [™]	1x 300 oder 2x 150	+ / +	Kopfschmerzen, Nausea	300, 150, Lösung	9.75
Stavudin (d4T) ⁸	Zerit [®]	2x 40 (≥60 kg) 2x 30 (<60 kg)	+ / +	Polyneuropathie	15, 20, 30, 40, Pulver	13.80
Zidovudin (ZDV, AZT) ⁸	Retrovir [®] AZT [®]	2x 300, auch 2x 250	+ / +	Anämie, Neutropenie, Nausea	250, 300, Sirup	13.05

Reverse Transkriptase Inhibitoren: Nukleotidanaloga (NtRTIs)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
Tenofovir (TDF) ⁸	Viread [®]	1x 300	++ / ++	Nephropathie, IA mit ddI ⁸ , ATV ⁸	300 TDF-245 TD	21.50

Reverse Transkriptase Inhibitoren: Nicht-Nukleosidanaloga (NNRTIs)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen, cave IA's! ⁴	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
Efavirenz (EFV)	Stocrin [®] Sustiva [™]	1x 600 ⁴	+++ / +++	ZNS-Symptome, Exanthem, Transaminasen [†] , selten Stevens Johnson, nicht in SS	200, 600, Lösung	16.25
Etravirin (ETV) ⁷	Intelence [®]	2x 200 ⁴ nach Essen	++ / ++	Exanthem, selten Stevens Johnson, Nausea, Lipide [†] , nicht in SS	100	26.30
Nevirapin (NVP)	Viramune [®]	2x 200 ^{4,10} ev. 1x 400 ¹⁰	++ / ++	Transaminasen ^{††} 4% (2.5-11%), bis fulminante Hepatitis; massiv lebensbedr. Exanthem (Stevens Johnson) 2% v.a. in ersten 6 Wo	200	14.20

Integrase Inhibitoren (IIs)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen, cave IA's! ⁴	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
Raltegravir (RGV) ¹⁷	Isentress [®]	2x 400	++ / ++	ATVIR→RGV [†] 41%, TPVIR→RGV [†] ↓	400	33.10

Protease Inhibitoren (PIs)

Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen, cave IA's! ⁴	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
Atazanavir (ATV) ^{8,11}	Reyataz [®]	RTV 1x 100 + ATV 1x 300 ¹² mE	++ / ++	Bilirubin [†] , Transaminasen [†] , nicht in SS	150, 200, 300	30.15 (2.50+27.65)
Danunavir (DRV) ¹¹	Prezista [®]	RTV 1x 100 + DRV 1x 800 mE RTV 2x 100 + DRV 2x 600 mE ¹³	+++ / +++	Bauch- & Kopf-Sz, Obstipation, P-Amylase [†] Alk-Phos [†] n. in SS	400, 600	30.60 [†] 46.55 [†]
Fos-Amprenavir (FAPV) ¹¹	Telzir [®] Lexiva [™]	RTV 2x 100 + FAPV 2x 700 ¹⁴	++ / ++	Nausea, Diarrhoe; bei Leber: Dosis [↓] , nicht in SS. Exanthem, selten Stevens-Johnson Syndr.	700, Lösung	27.05 (5.00+22.05)
Indinavir (IDV) ¹¹	Crixivan [®]	RTV 2x 100 + IDV 2x 800 mE	+ / +	Nephrolithiasis, Transamin. [†] , Leberinsuff.: Dosis [↓] , nicht in SS	200, 400	16.00 (5.00+11.00)
Lopinavir/RTV (LPV/r)	Kaletra [®] Aluvia [™]	2x 400/100 1x 800/200 bei ART-naïven	++ / ++	Diarrhoe, Nausea, Lipide [†] , bei Leber: Dosis [↓]	100/25, 200/50, Lösung	29.50
Saquinavir (SQV) ¹¹	Invirase [®]	RTV 2x 100 + SQV 2x 1000 mE	++ / ++	Diarrhoe, Nausea	500	27.15 (5.00+22.15)
Tipranavir (TPV) ¹¹	Aptivus [®]	RTV 2x 200 + TPV 2x 500 ¹³	++ / ++	Transaminasen ^{††} , Intrakran. Blutung, Diarrhoe, Lipide [†] Exanthem, Nausea, nicht in SS	250	51.30 (10+41.30)

Kombinationspräparate

Wirksubstanzen	Handelsname	Dosierung (mg/d) ²	VL ³ /UCD4? ⁴	Nebenwirkungen	Tabl/Kaps (mg)	Preis ⁵ /Tag
ZDV & 3TC ⁸	Combivir [®]	2x 300/150	++ / ++	siehe AZT & 3TC	300/150	20.40
ABC & 3TC ⁸	Kivexa [®] Epzicom [™]	1x 600/300	++ / ++	siehe ABC ⁸ & 3TC	600/300	27.50
ABC & ZDV & 3TC ⁸	Trizivir [®]	2x 300/300/150	+++ / +++	siehe ABC ⁸ & AZT & 3TC	300/300/150	40.85
TDF & FTC ⁸	Truvada [®]	1x 300/200	++ / ++	siehe TDF & FTC	300/200	34.35
EFV & TDF & FTC ⁸	Atripla [™]	1x 600/300/200	++++ / +++++	siehe EFV & TDF & FTC	600/300/200	49.20

Legende: 1) Per 01.02.2011 in der Schweiz registrierte und kassenzulässige Substanzen (Ausnahmen: Danunavir 75, 150mg-Formulierungen; Nelfinavir (NVP), Viracept[®] Tabletten & 250mg, Dosierung 2 x 5/d mit Essen), wird infolge geringerer Wirksamkeit als Ritonavir-geboostete Proteasehemmer nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Ritonavir (RTV, Norvir[®]) wird nur noch in niedriger Dosierung als CYP3A4-Blocker (Booster) verwendet. Nicht mehr registriert: Zalcitabin (ddC, Hivid[®]), Saquinavir (SQV, Fortovase[®]), Amprenavir (APV, Agenerase[®]). 2) Dosierung bei Erstbehandlung (ART-naïve) bzw. Patienten ohne aktuelles/ehemaliges virologisches Therapieversagen und Einsatz zusammen mit 2 NtRTIs bei normaler Nieren- und Leberfunktion. 3) VL = viral load = Virus Titer = Virus-Konzentration = Anzahl HIV-RNA-Kopien/ml Plasma. 4) CCR5-Antagonisten, Nicht-Nukleosidanaloga RT-Inhibitoren und Protease-Inhibitoren werden über das Cytochrom P450-System metabolisiert. Interaktionen mit anderen Medikamenten können zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Siehe Packungsbeilage. Ganz: Die Kombination von NNRTIs mit PIs führt infolge Enzyminduktion zu erniedrigten PI-Serumspiegeln (Resistenzentwicklung); Modifikation der PI-Dosierung notwendig. Rücksprache mit HIV-Behandlungszentrum empfohlen. 5) Durch die obligatorische Krankenversicherung gemäss Spezialtarifliste (SL) vom 01.12.2010 des Bundesamts für Gesundheit (BaG) vergüteter Höchstpreis für die übliche Erwachsenenendosis 6) AZT+3TC+ABC, TDF+3TC+ABC, TDF+ddI+3TC etc. (NRTI-only Dreierkombinationen) sind infolge geringerer Wirksamkeit als 2-Klassenregime nicht empfohlen. 7) "Reservemedikamente": Wirksamkeit basierend auf "anderem" Wirkungsmechanismus (MVR, T20, RGV) bzw. relativ geringer Kreuzresistenz mit älteren Substanzen (ETV). 8) HLAB*5701 negativ = keine HSR (NRPV 100%) 9) Empfohlene Dosierung: TDF 300mg/d & ddI 250mg/d beide mit leichter Mahlzeit, unabhängig vom Gewicht bzw. TDF 300mg/d & ATV 300mg/d & RTV 100mg/d beide mit leichter Mahlzeit, unabhängig vom Gewicht, infolge geringerer Wirksamkeit TDF 300mg/d & ddI 250mg/d nicht zusammen mit NNRTIs. 10) Initiale Dosierung: siehe Packungsbeilage. 11) Proteasehemmer grundsätzlich nie ohne RTV, insbesondere nicht bei gleichzeitigem Einsatz von NNRTIs. 12) ATV/IR 300/100mg/d wenn zusammen mit Tenofovir, ATV/IR 400/100mg/d wenn zusammen mit Efavirenz (Spiegel messen!) 13) Dosierung bei second line Behandlung bzw. gemäss Resistenztest sensiblen Viren nach vorgängigem virologischem Versagen einer PI-haltigen Therapie. 14) bei gleichzeitigem Einsatz von Efavirenz beträgt die Ritonavirdosis 300mg/d. Spiegel messen! mE) mit Essen. 88) Schwangerschaft.

Liste der möglichen Abklärungen von symptomatischen HIV-infizierten Patienten

Es ist meistens nicht sinnvoll, alle möglichen Ursachen gleichzeitig abzuklären. Andererseits erhebt diese Liste keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für Fragen steht der infektiologische Dienst (8-6114) zur Verfügung. Fragen bezüglich der Entnahmetechnik oder des Versandes können bei den erwähnten Labors direkt gestellt oder dem Laborbuch USB entnommen werden. Gewebe von HIV-infizierten Patienten sollte für bakteriologische Untersuchungen nicht-fixiert entnommen werden. Zusätzlich fixiertes Material (4%iges Formalin) für die histologische Untersuchung einsenden. Bei speziellen Wünschen (z.B. PCR im Gewebe) muss mit der Pathologie und dem bakteriologischen Labor vorgängig Kontakt aufgenommen werden. Endoskopien müssen mit dem zuständigen Konsiliararzt (Pneumologie, Gastroenterologie) besprochen werden.

Einsendelabors:

	Tel.
(1) Mikrobiologielabor, Universitätsspital Basel	061-265 42 10/11
(2) Chemielabor, Universitätsspital Basel	061-265 42 20
(3) Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel, Schönbeinstrasse 40	061-265 28 58
(4) Institut für med. Mikrobiologie, Petersplatz 10, 4051 Basel	061-267 32 62/63
(5) Schweizerisches Tropeninstitut, Socinstrasse 57, 4051 Basel	061-284 81 11

1. Respiratorisches Syndrom

Leitsymptome: Husten mit/ohne Auswurf, Atemnot, atemabhängige Schmerzen, Fieber

Abklärungen:

Einsendelabor

- 1.1. Falls produktiver Husten mit eitrigem Auswurf und relativ guter Immunität (>200/ml CD4-Lymphozyten) bakterielle Genese wahrscheinlich**
- Sputumbakteriologie
 - Routinekultur: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*
- Folgende Kulturen müssen bei entsprechendem Verdacht speziell verlangt werden:
- Legionellen (1)
 - Mykobakterien (tuberkulöse und nichttuberkulöse) (1)
 - Nocardien (1)
 - bakt. Blutkulturen bei Fieber (1)
- 1.2. Falls trockener Reizhusten und/oder Atemnot und schlechter Immunität (<200/ml CD4-Lymphozyten) opportunistischer Infekt häufig:**
- (A) Provokationssputum** (Inhalation von hypertoner NaCl-Lösung [5%], Sputum während 30 Min. sammeln), **oder**
- (B) Bronchoalveoläre Lavage (BAL)**
BAL-Flüssigkeit wird vom bronchoskopierenden Pneumologen für folgende Untersuchungen eingeschickt:
- Bakteriologie inkl. Legionellen und Nocardien (1)
 - Mykobakterien (1)
 - Pilze (*Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*) (1)
 - *Pneumocystis carinii* (3)
 - Viruseinschlusskörper (3)
 - Cytomegalievirus (CMV): Kultur (4)
 - Zytologie (3)
- (C) Blut**
- Bakterielle Blutkultur (1)
 - CMV Antigenämie (4)

2. ZNS-Syndrom

Leitsymptome: Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus, fokale-neurologische Zeichen, Epilepsie, Ataxie, Veränderung des Bewusstseins oder der Persönlichkeit, Demenz
Abklärungen: LP, CT oder MRI, EEG

Einsendelabor

- 2.1.** Falls meningitisches Syndrom: LP (falls kein erhöhter Hirndruck im CT, keine Stauungspapille)
- Allgemeine Liquorbakteriologie (Gram + Kultur) (1)
 - Eiweiss, Glukose, Laktat (2)
 - Liquor auf Mykobakterien (PCR + Färbung auf säurefeste Stäbchen + Kultur) (1)
 - Antigen auf *Cryptococcus neoformans* in Liquor und/oder Serum (1)
 - PCR auf Viren (CMV, HSV, VZV, EBV, JCV) und *Toxoplasma gondii* (Stufenplan) (4)
 - Liquor-/Serumantikörper auf CMV, HSV, VZV, *Toxoplasma gondii* (im Liquor nicht sinnvoll bei tiefer CD4-Zahl) (4)
 - Liquorzytologie (2)
- 2.2.** Falls enzephalitisches Syndrom: MRT oder CT des Schädels ohne/mit Kontrastmittel
Wenn im CT Herd mit nodulärer oder Ringanreicherung:
- Serologien (HSV, VZV, CMV, Toxoplasmen), falls **nicht** schon bekannt positiv (4)
 - Empirische Toxoplasmose-therapie:
- Falls innert 10 Tagen kein Ansprechen Hirnbiopsie mit Neurochirurgen besprechen:**
- Histologie (Lymphom? andere Ätiologie?) (3)
 - Virologie: PCR auf CMV, EBV, JCV (HSV, VZV) (4)
 - Bakteriologie inkl. Mykobakterien, *Nocardia*, Pilze (1)
- 3. Oesophagitis, Gastroenteritis, Kolitis**
- Leitsymptome:** Odynophagie, Dysphagie, retrosternales Brennen, Nausea, Erbrechen, Durchfall
Abklärungen: Je nach Leitsymptom
- 3.1. Falls Oesophagitis:**
- Obere Endoskopie mit Biopsie für:

Histologie und Zytologie	(3)
Virologie (Kultur auf CMV, HSV)	(4)
Pilznachweis (<i>Candida</i>)	(1)
 - Serologie: CMV, HSV (falls nicht schon früher positiv) (4)
- 3.2. Falls Durchfall:**
- Stuhl bakteriologie: Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Aeromonas (1)
 - 3 SAF Stuhlparasitologien auf *Cryptosporidien*, *Microsporidien*, *Cyclospora cayetanensis*, *Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Entamoeba histolytica*, (5)
 - Nachweis von Mykobakterien (1)
 - Virusnachweis im Stuhl: Adenoviren (4)
 - CMV-Nachweis aus Kolonbiopsie (Histologie) (3)
- 4. Hepatitis**
- Leitsymptome:** Ikterus, Hepatomegalie, Nausea, Fieber
Abklärungen:
- Serologie: HAV, HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, VZV (falls **nicht** früher positiv) (4)
 - Heparinblut: Mykobakterienkultur (1)
 - evtl. Leberbiopsie: Histologie (3)
 - Mykobakterienkultur (1)
 - CMV-, HSV-Nachweis (Kultur), CMV-Antigenämie (3)

5. Retinitis

Leitsymptome: Gesichtsfeldausfälle, Sehunschärfe, Visusverlust

Abklärungen:

- Ophthalmologisches Konsilium
- CMV: PCR aus Kammerwasser für CMV, VZV, Toxoplasma, (HSV) (4)

6. Allgemeinsymptome

Leitsymptome: Fieber, Gewichtsabnahme, reduzierter Allgemeinzustand, Lymphadenopathie

Häufige Ursachen:

- Konstitutionelles Syndrom im Rahmen der Grundkrankheit (CDC Kategorie B)
- Disseminierter CMV-Infekt
- Disseminierte Mykobakteriose (*M. avium-intracellulare* oder *M. genavense*)
- Miliartuberkulose
- Bakterielle Sepsis (Salmonellenbakteriämie, Kathetersepsis)

Seltene Ursachen:

- Pilzinfekte (Kryptokokkose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Penicilliose)
- Arzneimittelinduziertes Fieber
- Viszerale Leishmaniose (Kala azar)

Abklärungen:

- Blutkulturen (Bakterien und Pilze) (1)
- Mykobakterien-Nachweis (Heparinblut, Stuhl, LK-Biopsie) (1)
- Serologien: CMV, HSV, VZV, *Toxoplasma gondii* (falls nicht schon bekannt positiv) (4)
- Serologien: Leishmaniose, Strongyloidose (5)
- Knochenmarkkultur + Direktpräparat (in 1 ml NaCl) auf Leishmanien und Histoplasmen
- (nur bei entsprechender Reiseanamnese) (5)
- Direktpräparat (2)

Opportunistische Infektionen: Neurologische Krankheitsbilder bei HIV-Infektion

	Symptome	Labor	CT/MRI	Behandlung	Entwicklung
Aseptische Meningitis	Kopfschmerzen, Nackensteife, Photophobie, Übelkeit, Erbrechen	CD4 normal o. wenig vermindert. CD8 erhöht. Liquor: lymphozytäre Pleozytose (10-100 mm ³)	Normal	cART	Spontanheilung in einigen Tagen bis Wochen.
Subakute HIV-Enzephalitis	Psychomotorische Verlangsamung, Gedächtnis-, Verhaltensstörungen, Apathie	Im Allgemeinen schwere Immunsuppression mit <200 CD4-Zellen/mm ³ . Liquor: mässige Lymphozytose u. Eiweisserhöhung	CT: variable kortiko-subkortikale Atrophie. MRI: hyperintense lokalisierte o. diffuse Signale in der weissen Substanz	cART	Irreversible subkortikale Demenz in einigen Monaten. cART verbessert Prognose deutlich.
Zerebrale Toxoplasmose	Fokales neurologisches Defizit, Kopfschmerzen, Fieber, epileptische Anfälle u. Veränderungen des Bewusstseins	Schwere Immunsuppression. Serologie: IgG positiv, IgM wenig nützlich. Liquor: evtl. PCR.	CT: multiple Läsionen (in der weissen Substanz, den Basalganglien, an der kortikomedullären Grenze). Kontrastmittelaufnahme in der Peripherie, periläsionelles Ödem, Masseneffekt	Pyrimethamin 50 - 100 mg pro Tag + Sulfadiazin 1 g pro 6 Stunden und Folsäure cART	75% Behandlungserfolg. Dauerbehandlung durch Pyrimethamin 25 mg pro Tag + Sulfadiazin 2 g pro Tag. cART verbessert Prognose deutlichst.
Kryptokokken-Meningitis	Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteife, Photophobie, Übelkeit u. Erbrechen	Schwere Immunsuppression. Positives Kryptokokkenantigen im Blut und Liquor. Im Liquor variable Pleozytose und Eiweisserhöhung.	Im Allgemeinen normal	Amphotericin B 0,5 bis 0,7 mg/kg/Tag und Flucytosin. Anschliessend Fluconazol 200 bis 400 mg pro Tag. cART	60% Heilung. Prävention der Rückfälle durch Fluconazol 200 mg pro Tag. cART verbessert Prognose deutlich. Immunrekonstitution kann bei Krypt.-meningitis zu schwerer Immunrekonstitutionkrankheit führen
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Demenz (wie bei der HIV-Enzephalitis), fokales neurologisches Defizit (Hemiparese, Blindheit, Ataxie)	Schwere Immunsuppression. Blutuntersuchungen wenig nützlich, PCR von JC-Virus im Liquor	CT: subkortikale Hypodensität ohne Aufnahme des Kontrastmittels oder Masseneffekt. MRI: hyperintense Läsionen	cART evtl. kombiniert mit Cidofovir	Demenz mit Tod in einigen Monaten. cART verbessert Prognose deutlich. Immunrekonstitution kann bei PML zu schwerer Immunrekonstitutionkrankheit führen
Primäres zerebrales Lymphom	Langsame oder rasche Veränderungen des Bewusstseinszustandes oder fokales neurologisches Defizit, Kopfschmerzen	Schwere Immunsuppression. Im Liquor wechselnder Zell- u. Eiweissgehalt, gelegentlich positive Zytologie. Ausschluss: EBV im Liquor PCR negativ	CT: multiple Läsionen mit wechselnder Aufnahme des Kontrastmittels und Verdrängungseffekt. MRI: bessere Sensibilität.	cART, Bestrahlung	Remissionen in zwei Dritteln; trotzdem Überleben von nur einigen Monaten. cART verbessert Prognose.

*cART = Combination Antiretroviral Therapy

Opportunistische Infektion bei HIV-Patienten: Prophylaxe und Therapie

Falls sich die Abwehrlage durch eine antiretrovirale Kombinationstherapie markant verbessert (CD4-Zellzahl >200/μl während mindestens 3 Monaten), kann die PcP- und Toxoplasmose – Primär- und Sekundärprophylaxe gestoppt werden. Auch bei anderen opportunistischen Infektionen kann dies bei guter Immunlage diskutiert werden.

1. Primärprophylaxe

Infektion	Medikament	Dosis	Kommentar
Pneumocystis jirovecii (früher carinii) (PCP) + Toxoplasma gondii (bei CD4-Zahl < 200/μl) Positive oder negative Toxoplasmenserologie Neg. Toxoplasmenserol. und TMP/SMX-Allergie Neg. Toxoplasmenserol. und keine Inhalationsmöglichkeit Pos. Toxoplasmenserol. und TMP/SMX-Allergie	1. Bactrim oder 2. Pentacarinat-Isoethionat oder 3. Dapson* (Diaphenylsulfon DDS) oder 4. Daraprim + Dapson*	1 Tabl. forte 3x/Wo 300 mg in 6 ml Aqua 1x Inhalation/Mt 100 mg p.o. 2x/Wo 75 mg p.o. 1x/Wo 200 mg p.o. 1x/Wo	Stopp bei CD4 ≥ 200 über ≥ 3 Mo *G6PDH-Mangel ausschliessen *G6PDH-Mangel ausschliessen
Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (bei CD4-Zahl < 50/μl falls <i>keine</i> aktive Krankheit und <i>keine</i> antiretrovirale Therapie)	Zithromax (Azithromycin) oder Klacid (Clarithromycin)	1200 mg p.o. 1x/Wo 2 x 500 mg/d p.o.	Stopp bei CD4 >100 ≥ 3 Mo
Latente Tuberkulose (unabhängig von der CD4-Zahl) bei Mantoux >5 mm oder vorher unbehandeltem positivem Mantoux oder nach Kontakt mit offener Tuberkulose	Rimifon (Isoniazid) + Pyridoxin (Vit. B6)	5 mg/kg/d (300 mg/d p.o.) 40 mg/d	9 Monate Eine aktive Tuberkulose muss ausgeschlossen werden! Regelmässige Laborkontrollen (Leberwerte, BB, Harnsäure)

2. Sekundärprophylaxe (nach Beendigung der initialen Therapie)

Infektion	Medikament	Dosis	Kommentar
Pneumocystis jiroveci (früher carinii) Pneumonie (PcP)	Analog Primärprophylaxe, ausser: Pentacarinat-Inhalation: 300 mg alle 2 Wo im 1. Mo, anschliessend 1x/Mo		Bis CD4-Zahl > 200/μl während mindestens 3 Mo
Toxoplasma gondii Enzephalitis	1. Daraprim (Pyrimethamin) + Sulfadiazin + Leucovorin (Osofolat) oder 2. Daraprim + Dalacin (Clindamicin) + Leucovorin oder 3. Dalacin	1 x 50 mg/d p.o. 2-3 g/d p.o. (in 4 Dosen) 1 x 5 mg/d p.o. 1 x 50 mg/d p.o. 4 x 300 mg/d p.o. 1 x 5 mg/d p.o. 4 x 300 mg/d p.o.	Stopp bei CD4-Zahl > 200/μl > 3 Mo Evtl. 2x/Wo dosieren, PcP-Prophylaxe entfällt Zusätzlich PcP-Prophylaxe Zusätzlich PcP-Prophylaxe
Kryptokokkenmeningitis	Diflucan (Fluconazol)	1 x 200 mg/d p.o.	Bei CD4>200 Stopp diskutieren
Candida-Stomatitis oder -Oesophagitis	Diflucan	150 mg resp. 400 mg p.o. Einmaldosis	Bei >3 Rezidive/Mo, alle 1-4 Wo (je nach Bedarf)
Zytomegalievirus-(CMV-) retinitis	1. Cymevene (Ganciclovir) oder 2. Valcyte (Valgancyclovir) oder 3. Foscavir (Foscarnet) 4. Vistide (Cidofovir)	5 mg/kg i.v. 5x/Wo 1 x 900 mg/d p.o. mit Mahlzeit 100 mg/kg i.v. 5x/Wo 5 mg/kg i.v. + Probenecid + Hydrierung alle 2 Wochen	Stopp bei CD4 > 150 ≥ 3 Mo nach Rücksprache mit Augenarzt Via Port-à-Cath Gleiche Wirkung wie i.v. Via Port-à-Cath oder Implantat diskutieren
Mukokutane HSV-Infektion	Zovirax (Aciclovir) oder Valtrex (Valacyclovir)	3-4 x 200 mg/d p.o. 2 x 500 mg/d p.o.	Individuell Individuell
Isospora belli-Enteritis	Bactrim (=Nopil) (TMP/SMX)	1 Tabl. forte 3x/Wo	
Mycobacterium avium-intracellulare-(MAI-) Infektion	Klacid (Clarithromycin) (AI) + Myambutol (Ethambutol) Evtl. + Mycobutin** (Rifabutin) (CI) oder Zithromax (Azithromycin) (AII) + Myambutol (Ethambutol)	2 x 500 mg/d p.o. 1 x 15 mg/kg/d p.o. 1 x 300 mg/d p.o. 500 mg/d p.o. 1 x 15 mg/kg/d p.o.	Stopp bei CD4 > 100 ≥ 6 Mo + 12 Mo MAC-Therapie + asymptomatisch Rifabutin zusätzlich falls fortgeschrittene Immunsuppression (CD4<50 Zellen/μl), hoher Bakterienload (>2 log CFU/ml Blut), keine cART

** Dosis von Mycobutin (Rifabutin) muss bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren halbiert werden (d.h. 150 mg 3x/wo). Die gleichzeitige Gabe von Saquinavir ist kontraindiziert.

Für Interaktionen: siehe www.hiv-druginteractions.org

3. Therapie

Cave: Bei bis anhin cART-naiven Patienten kann eine gleichzeitige Therapie opportunistischer Krankheiten und Beginn einer antiretroviralen Therapie zu einem Immundefizienzsyndrom führen.

Krankheit	Initiale Therapie	Dosis	Dauer
Pneumocystis jirovecii (früher carinii) Pneumonie (PCP) 1. Wahl	Bactrim (=Nopil) (TMP/SMX) (AI) + zusätzlich Prednison (AI) (bei arteriellem pO ₂ <10 kPa oder <70 mmHg, 15-30 min. vor Bactrim), wirksam wenn verabreicht innerhalb 72h	3 x 5 mg/kg/d TMP i.v./p.o. + 3 x 25 mg/kg/d SMX i.v./p.o. 2 x 40 mg/d p.o. für 5 Tage, 1 x 40 mg/d p.o. für 5 Tage, 1 x 20 mg/d p.o. für 10 Tage	3 Wo, anschliessend Sekundärprophylaxe bis CD4>200 über 3 Mo
Alternative bei Bactrim- Allergie und <u>schwerer</u> PCP	1. Pentacarinat (Pentamidin) (AI) 2. Primaquine (AI) + Dalacin (Clindamycin)	1 x 4 mg/kg/d <u>i.v.</u> (Verabreichung über 60 min.) zusätzlich Inhalation während der ersten 3 Tage) 1x 15-30 mg Base/d pos. 3 x 600 mg iv	G6PDH-Mangel ausschliessen via Tropeninstitut erhältlich
Alternativen bei <u>milder</u> PCP (nur falls ambulante Therapie möglich)	Pentacarinat (Pentamidin) (BI) 8 l O ₂ /min. flow oder Primaquine (BI) + Dalacin (Clindamycin) oder Wellvone (Atovaquon) (BI) oder Diaphenylsulfon (Dapson) (BI) + Monotrim (TMP)	600 mg in 6 ml Aqua dest. 1 x Inhalation/d 1 x 15-30 mg Base/d p.o. 3 x 600-900 mg/d p.o. 2 x 750 mg/d p.o. (mit dem Essen) 1 x 100 mg/d p.o. 3 x 5mg/kg/d p.o.	G6PDH-Mangel ausschliessen via Tropeninstitut erhältlich (nur wenn keine Diarrhoe) TMP nicht mehr registriert in der CH! Bei Exanthem => Trimethoprim reduzieren (50%), zusätzlich Antihistaminika
Toxoplasma gondii Enzephalitis Standardtherapie	1. Daraprim (Pyrimethamin) (AI) + Sulfadiazin + Leucovorin (Osofolat) oder 2. Daraprim (AI) + Dalacin (Clindamycin) + Leucovorin (Osofolat) oder 3. Daraprim (BII) + Wellvone (Atovaquon) + Leucovorin (Osofolat) 4. Bactrim (TMP/SMX) (BI) 5. Daraprim (Pyrimethamin) + Klacid (Clarithromycin) + Leucovorin (Osofolat)	1 x 75 mg/d (1.Tag 200 mg) 4 x 1000-1500 mg/d p.o./i.v. 2 x 5 mg/d p.o. 1 x 75 mg/d (1. Tag 200 mg) 4 x 600-900 mg/d p.o./i.v. 2 x 5 mg/d p.o. 1 x 75 mg/d (1. Tag 200 mg) 3 x 1000 mg/d p.o. 1 x 5 mg/d p.o. 2 x 5 mg TMP /kg p.o. 2 x 25 mg SMX /kg p.o. 1x75 mg (1. Tag 200mg) 2x1000mg 1x10mg	6 Wo, anschliessend Sekundärprophylaxe bis CD4 >200 über >3 Mo PcP-Prophylaxe entfällt Zusätzl. PcP-Prophylaxe Zusätzl. PcP-Prophylaxe 6 Wo, anschliessend Sekundärprophylaxe
Falls nur i.v.-Therapie möglich	Dalacin (Clindamycin) + Klacid	4 x 600-900 mg/d i.v. 3 x 500 mg/d i.v.	Keine klinischen Daten

* Rimactan (Rifampicin) ist zusammen mit Proteaseinhibitoren und Viramune (Nevirapine) kontraindiziert. Rimactan darf zusammen mit Stocrin (Efavirenz) verabreicht werden (Cave TDM, Stocrin evtl. auf 800 mg tgl. erhöhen).

** Dosis von Mycobutin (Rifabutin) muss bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren halbiert werden (d.h. 150 mg 3x/wo). Die gleichzeitige Gabe von Saquinavir ist kontraindiziert.

3. Therapie - Fortsetzung

Krankheit	Initiale Therapie	Dosis / Tag	Dauer
Candida-Stomatitis	1. Diflucan (AI) oder 2. SporanoX (AI) oder 3. Ampho-Moronol Lutschtbl.	150-200 mg p.o. 1-2 x 100-200 mg/d p.o. (Tbl. mit dem Essen, Lösung nüchtern) 3-6 Tabl. à 10 mg/d	Einmaldosis oder bis Erfolg (ca. 5-7 d) Bis Erfolg (1-2 Wo) Bis Erfolg (1-2 Wo)
Candida-Oesophagitis	1. Diflucan (AI) oder 2. SporanoX (AI)	400 mg p.o. oder 400 mg loading dosis, anschliessend 200 mg/d p.o. 1-2 x 200 mg/d p.o. (Tbl. mit dem Essen, Lösung nüchtern)	3 d Bis Erfolg (ca. 10-14 d) Bis Erfolg (ca. 10-14 d)
Kryptokokken-Meningitis	Fungizone (Amphotericin B) + Ancotil (Flucytosin) (AI) oder Abelcet oder Ambisome (liposomales AmphoB) + Ancotil (Flucytosin) (AI) Anschliessend Konsolidationstherapie Diflucan (Fluconazol) (AI)	0.7-1 mg/kg/d i.v. 25 mg/Kg i.v. alle 6 Std. 5 mg/Kg/d i.v. 25 mg/Kg alle 6 Std. 1x 400 mg/d p.o. (loading dosis 800 mg am 1.Tag)	2 Wo dann LP-Kontrolle: falls Kultur negativ, Umstellung auf p.o. Therapie 2 Wo 8 Wo (oder länger bis Liquorkulturen steril) , <u>dann Sekundärprophylaxe (Fluconazole 1x200mg /d)</u> Cave: Wiederholung LP täglich bis intrakranieller Druck ≤ 20 cmH ₂ O oder 50% des initialen Wertes
Herpes simplex Virus-(HSV-) Infektionen - Genitale HSV-Infektion - Schwere mukokutane Läsionen - Rezidivierende genitale HSV-Infekt. - HSV-Enzephalitis	Valtrex (Valaciclovir) (AI) oder Famvir (Famciclovir) (AI) oder Zovirax (Aciclovir) (AI) Zovirax (Aciclovir) (AIII) Suppressive Therapie mit Valtrex (AI) Zovirax (AI)	≥ 2 x 1000 mg/d p.o. 2 x 500 mg/d p.o. 5 x 200-400 mg/d p.o. 3 x 5 mg/kg/d i.v. 2 x 500 mg/d p.o. 3 x <u>10</u> mg/kg/d i.v.	7-10 d, evtl. Sekundärprophylaxe 7-10 d, evtl. Sekundärprophylaxe 7-10 d, evtl. Sekundärprophylaxe Individuell, evtl. Sekundärprophylaxe 14-21 d
Varicella zoster Virus-(VZV-) Infektionen - Varizellen - Herpes zoster (nicht disseminiert) - Herpes zoster: disseminiert	Valtrex (Valaciclovir) (AII) Valtrex (AII) oder Famvir (AII) oder Zovirax (AIII) Zovirax (AII)	≥ 3 x 1000 mg/d p.o. 3 x 1000 mg /d p.o. 3 x 500 mg/d p.o. 3 x 5 mg/kg/d i.v. 3 x 10 mg/kg/d i.v.	5-7 d 10 d 10 d 10 d 10-14 d

3. Therapie - Fortsetzung

Krankheit	Initiale Therapie	Dosis / Tag	Dauer
Zytomegalievirus- (CMV-) Infektionen: - Retinitis	Cymevene (Ganciclovir) (AI)	2 x 5 mg/kg/d i.v.	3 Wo, <u>anschliessend Sekundärprophylaxe</u> für CMV-Retinitis
	oder Ganciclovir intraokuläres Implantat (AI) + Valcyte (Valgancyclovir)	2 x 900 mg p.o.	Für Läsionen mit dringender Gefahr der Erblindung
	oder Valcyte (Valganciclovir) (BII)	2 x 900 mg p.o.	Nur für kleine periphere Läsionen
	oder Foscavir (Foscarnet) (AI)	2 x 90 mg/kg i.v.	2-3 Wo, anschliessend Sekundärprophylaxe
- Ösophagitis/Colitis	oder Vistide (Cidofovir) (AI) + Probenecid + Hydrierung 1x/Wo	5 mg/kg i.v.	2 Wo, anschliessend Sekundärprophylaxe
	Cymevene (Ganciclovir) (BII)	2 x 5 mg/kg/d i.v.	3 Wo
	oder Foscavir (Foscarnet) (BII)	2 x 90 mg/kg i.v.	
oder Valcyte (Valgancyclovir) (BII)	2 x 900 mg p.o.		
- Encephalitis/Myelitis	Cymevene (Ganciclovir) (BII)	2x 5 mg/kg/d i.v.	Bei milden Symptomen (orale Absorption nicht beeinträchtigt) 3-6 Wo
oder Foscavir	2 x 90 mg/kg i.v.		
Stomatitis aphtosa (idiopathisch)	1. Prednison	1 x 80 mg/d p.o.	Bis Erfolg (5-7 d)
	oder 2. Thalidomid	1 x 300 (-600) mg/d p.o.	
Bazilläre Angiomatose (<i>Bartonella henselae</i>, <i>Bartonella quintana</i>)	1. Klacid (Clarithromycin)	2 x 500 mg/d p.o.	Bis Erfolg (bis 2 Mo)
	oder 2. Vibramycin (Doxycyclin)	2 x 100 mg/d p.o.	
Tuberkulose	Rimifon (Isoniazid, INH) (AI) + Rimactan (Rifampicin, RIF)* oder Mycobutin (Rifabutin)** + Pyrazinamid (PZA) + Myambutol (Ethambutol, EMB)	5 mg/kg/d (max.300 mg/d) p.o.	Initialphase mit INH, PZA, EMB, RIF (oder Rifabutin) für 2 Monate, <u>anschliessend</u> Konsolidationsphase mit Isoniazid und Rifampicin für weitere 4 Monate (<u>siehe Tuberkulose-Kapitel</u>)
Nichttuberkulöse Mykobakterien: Mycobacterium avium-intracellulare (MAI-) Komplex	Klacid (Clarithromycin) (AI)	2 x 500 mg/d p.o.	12 Monate
	+ Myambutol (Ethambutol)	1 x 15 mg/kg/d p.o.	
	evtl.+ Mycobutin (Rifabutin)** (CI)	450 mg/d p.o. (cave: Dosisanpassung bei Proteaseninhibitoren!)	Zusätzlich Mycobutin falls Resistenzen möglich, schwere Immunsuppression (CD4<50/µl), hoher Bakterienload (>2 CFU/ml Blut), keine cART
	evtl.+ Tavanic (Levofloxacin) oder Amikin	1x 500 mg/d p.o. 1x 10-15 mg /Kg iv	Falls schwer disseminierter Befall

3. Therapie - Fortsetzung

Krankheit	Initiale Therapie	Dosis / Tag	Dauer
Mycobacterium kansasii	Rimactan (Rifampicin)** (AI) + Rimifon (Isoniazid, INH) + Myambutol (Ethambutol) oder Rimactan (Rifampicin)** + Klacid (Clarithromycin) + Myambutol (Ethambutol)	600 mg/d p.o. 1 x 300 mg/d p.o. 20 mg/kg/d p.o. 600 mg p.o. 2 x 500 mg p.o. 20 mg/kg/d p.o.	15-18 Mo
Kryptosporidiose	Start cART (All)		
Mikrosporidiose	Zentel (Albendazol) (All)	2 x 400 mg/d p.o.	3 Wo
Isospora belli-Enteritis	Bactrim (=Nopil) (AI) Alternative: Ciproxin (BIII)	2 x 2 Tabl. forte/d p.o. 2 x 500 mg	10 d
Cyclospora cayatensis-Enteritis	Symptomatisch, Versuch mit Bactrim	2 x 1 Tabl. forte/d p.o.	7 d
Blastocystis hominis-Enteritis	Flagyl (Metronidazol)	3 x 750 mg/d p.o.	10 d

* Rimactan (Rifampicin) ist zusammen mit Proteaseinhibitoren und Viramune (Nevirapine) kontraindiziert. Rifampicin darf zusammen mit Stocrin (Efavirenz) verabreicht werden (cave TDM, Stocrin evtl. auf 800 mg tgl. erhöhen).

** Dosis von Mycobutin (Rifabutin) muss bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren halbiert werden (d.h. 150 mg 3x/wo). Die gleichzeitige Gabe von Saquinavir ist kontraindiziert.

4. Literatur

1. Nüesch R, Bassetti S, Battegay M: Notfallsituationen bei HIV-infizierten Patienten. In: Notfallmanagement internistischer Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, 2009.
2. DHHS: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: June 2008. www.aidsinfo.nih.gov
3. Sanford guide to HIV/AIDS therapy 2009, erscheint jährlich
4. DHHS: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. : November 2008. www.aidsinfo.nih.gov
5. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association / IDSA. Clin Infect Dis 2005; 40: S131-235.
6. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P et al.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2008 recommendations of the International Aids Society-USA Panel. JAMA 2008;300:555-570.
7. May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. AIDS 2007; 21:1185-97.
8. Battegay M, Hirschel B: HIV-Infektion und AIDS. In: Thiemes Innere Medizin; S. 1888-1913. Thieme, Stuttgart, 1999.
9. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Vernazza P, Francioli P, Greub G, Flepp M, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. Lancet 2001;15;358:2088
10. www.hiv.ch
11. www.hiv-druginteractions.org/

HIV in der Geburtshilfe

1. Generelle Empfehlung des HIV-Tests für ALLE Schwangeren:

Baseline-HIV-Test bei Schwangerschafts-Erstuntersuchung
Wiederholung im 3. Trimenon bei Risikofaktoren
Von der Krankenkasse werden 2 HIV Tests in der Schwangerschaft übernommen.

2. Betreuung von HIV positiven Schwangeren:

Kooperation zwischen Infektiologen, Geburtshelfern und Pädiatern/Neonatologen.

2.1. Ansprechpersonen:

Pädiatrie: Prof. Ch. Rudin,
Infektiologie: Dr. M. Stöckle, Dr. L. Elzi, Prof. M. Battegay
Geburtshilfe: PD Dr. O. Lapaire, Prof. I. Hösli

2.2. Ziel:

Komplette Suppression der Viruslast (HIV-PCR: <20 Kopien/ml) zum Zeitpunkt der Geburt bei Minimalisierung der Exposition des Feten gegenüber antiretroviralen Medikamenten.
Aufbau eines engmaschigen Betreuungskonzeptes, Abklärung des sozialen Umfeldes, Vermittlung von Beratungsstellen (MOMO, AIDS-Hilfe beider Basel).

- Bei Erstdiagnose und zur Verlaufskontrolle Überweisung an HIV Sprechstunde in Med. Poliklinik für Abklärung / Therapiestart.
- Interdisziplinäres Beratungsgespräch mit o.g. Personen und evtl. Privatärztin/-arzt Ende 2. Trimenon mit der Schwangeren und deren Partner über individuelles Therapiekonzept und Planung der Geburt / Geburtsmodus.
- **Der wichtigste Faktor, der die vertikale Transmission beeinflusst ist die HIV-Viruslast**
- Konkomitierende andere Geschlechtskrankheiten müssen diagnostiziert und behandelt werden.
- Kein Stillen bei nachweisbarer Viruslast
- Unter einer wirksamen cART und supprimierter Viruslast kann das Stillen diskutiert werden.

2.3. Kontrollen in der gynäkolog. Poliklinik (Risikosprechstunde) beinhalten:

- Screening auf zervikale, vulväre, vaginale Dysplasie / Neoplasie (HPV).
- Folsäure-Supplementation bei cART im I. Trimenon / vor SS
- Sonographie.

Nach Möglichkeit zu vermeiden sind invasive und semi-invasive Verfahren (z.B.: Cerclage, Amnioskopie, Oxytocinbelastungstest, äussere Wendung)

2.4. Labor:

Screening: HBs-Ag, HBs-Ak HBc-AK, HCV, STD (Chlamydien, Lues), Toxoplasmose, Röteln, Varizellen im ersten Trimenon. Wiederholung bei erhöhtem Risiko.

- HIV-Resistenzprüfung vor Therapiebeginn oder bei Therapiewechsel
- HIV-RNA Konzentration / CD4-Zellzahl anfangs der festgestellten SS, dann 2-3-monatlich und in der 36. SSW (Absprache mit betreuendem HIV-Spezialist).
- Medikamenten (cART)-Spiegel im 2. und 3. Trimenon

3. Mögliche Therapie-Situationen (nach Absprache mit Infektiologe / Pädiater / Geburtshelfer):

3.1. Patientin wird unter antiretroviraler Therapie schwanger:

- Fortführen der antiretroviralen Therapie auch im 1. Trimenon.
- Modifikation je nach Kombination siehe Tabelle 1 (Anhang)

3.2. Patientinnen in Frühschwangerschaft bisher ohne Therapie:

a) Qualifiziert für Therapiebeginn (CD4 <350 Zellen/ μ l)

Standardtherapie: Combivir® Tbl. 1-0-1 und Kaletra® Tbl. 2-0-2

b) Qualifiziert nicht für unmittelbaren Therapiebeginn (CD4 >350, <100'000 Virenkopien, CDC-Stadium A)

Optimaler Therapiebeginn mit Dreierkombination in Abhängigkeit von der Viruslast.
Ziel <20 Kopien/ml Blut Anfang 36. SSW:

Ausgangswert HIV-RNA		Dauer (Wochen) bis <20 K/ml	Therapiebeginn Schwangerschaftswoche
log ₁₀ Kopien/ml	Kopien (K)/ml		
<3.0	<1000	4	30+0
3.0-3.5	1000-3000	6	28+0
3.5-4.0	3000-10'000	10	24+0
4.0-4.5	10'-30'000	16	18+0
4.5-5.0	30'-100'000	20	14+0
>5.0	>100'000	24	Sofort, da Therapieindikation unabhängig von SS

3.3. Erstdiagnose einer HIV Infektion im 3. Trimenon:

- Rascher Beginn einer Dreierkombination Combivir®, Kaletra®. Die Zugabe von Raltegravir zur rascheren Viruslastreduktion sollte in Erwägung gezogen werden.
- Zidovudin sub partu
- Einmaldosis von Nevirapin (Viramune®) bei der Mutter ist wegen des hohen Risikos einer Resistenzentwicklung obsolet.
- Planung einer Sectio caesarea 38+0 SSW.

3.4. Schwangerschaftsplanung bei HIV-Infektion:

a) Bei diskordantem Paar:

Grundsätzlich stehen 2 Möglichkeiten zur Verfügung:

- Reproduktionsmedizinische Massnahmen.
- Via naturalis: Gemäss EKA-F-Richtlinien (1/08) muss einem diskordanten Paar unter folgenden Bedingungen nicht mehr von ungeschütztem Geschlechtsverkehr abgeraten werden:
 - cART wird durch den HIV-infizierten Menschen regelmässig eingenommen und durch den behandelnden Arzt kontrolliert.
 - Die Viruslast liegt seit mindestens 6 Monaten unter der Nachweisgrenze (d.h. die Virämie ist supprimiert).
 - Es bestehen bei beiden Partnern keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern (STD).
 - Stabile Partnerschaft, ungeschützter GV unter Einverständnis beider Partner.

b) Falls beide Partner HIV-positiv:

Via naturalis d.h. ungeschützter GV (cave: bei nicht supprimierter Viruslast besteht ein theoretisches Risiko einer Superinfektion).

Memento: 1-2 Monate präkonzeptionell Folsäure-Substitution beginnen.

Bactrim® als PcP-/Toxoplasmose-Prophylaxe darf in der Schwangerschaft unter Folsäuresubstitution gegeben werden.

4. Geburt:

4.1. Geburtsmodus:

- Eine vaginale Geburt ist die Regel, Bedingungen:
 - bei einer Vaginalgeburt Fruchtblase möglichst lange erhalten
 - Verzicht auf interne Ableitungen oder Mikrobiuntersuchungen
 - Zange oder Vakuum nur mit äusserster Zurückhaltung anwenden
 - mehrmals nicht messbare Viruslast inkl. bei der Messung in der 36. SSW. Blips sind keine Kontraindikation für eine vaginale Geburt.
 - keine protrahierte Geburt abzusehen
 - keine geburtshilflichen Gründe, die dagegen sprechen
- Entbindung mittels elektivem Kaiserschnitt
 - Viruslast anlässlich Blutentnahme in der 36. SSW unbekannt oder >20 HIV-RNA-Kopien/ml Blut
 - Frauen mit einer aktiven Hepatitis C
 - Kaiserschnitt wenn möglich ab der 38. SSW planen

4.2. Antiretrovirale Therapie unter Geburt:

- Zidovudin muss nicht Bestandteil einer antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft sein (Ausnahme: Infektion im 3. Trimenon entdeckt).
- keine zusätzliche antiretrovirale Therapie unter der Geburt falls Virusreplikation <20 HIV-RNA-Kopien/ml Blut (gilt für elektive Sectio sowie für vaginale Geburt)
- antiretrovirale Therapie der Mutter auch am Tag der Geburt verabreichen
- bei unvollständig supprimierter Viruslast erfolgt eine individuelle Empfehlung unter Berücksichtigung der antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft sowie der Resistenzlage des HI-Virus.

5. Behandlung des Neugeborenen nach der Geburt

- Es wird nach wie vor unabhängig vom Geburtsmodus eine Therapie des Neugeborenen (im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe = PEP) durchgeführt.
 - Die Dauer der Therapie beim Neugeborenen kann (in Analogie zur PEP bei anderer Exposition) auf vier Wochen beschränkt werden.
 - Die Therapie sollte so rasch wie möglich nach der Entbindung eingeleitet werden.
 - Die Wahl der/s Medikamente/s muss sich nach der Therapieanamnese der Mutter und den vorhandenen Risikofaktoren richten und sollte durch das Spezialistenteam vor der Geburt definiert werden. Grundsätzlich kommen in Frage: Zidovudin ± Lamivudin, zwei andere NRTI, eine zusätzliche Einmaldosis Nevirapin oder eine Dreier-Kombination von zwei NRTI mit einem PI.
In der Regel wird dem Kind eine AZT-Sirup-Monotherapie verabreicht.
 - Beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren für eine Virus-Übertragung (messbare Viruslast der Mutter, Geburtsverletzung) wird beim Kind eine Postexpositionsprophylaxe mittels einer Dreierkombination antiretroviraler Substanzen (i.a. zwei NRTI plus ein PI) für vier Wochen empfohlen.

Postexpositionsprophylaxe (beachte: als Monotherapie nur Zidovudin gemäss PACTG-076 - übrige Substanzen nur in Kombination mit Zidovudin oder als Teil einer Dreierkombination)

- Zidovudin (Suspension 10 mg/ml) 2 mg/kg KG alle 6 Stunden (während 4 Wochen p.p.) p.o. (bei i.v.-Gabe 1,5 mg/kg KG alle 6 Stunden) (Frühgeborene <34 SSW 1,5 mg/kg KG i.v. oder 2 mg/kg KG p.o. alle 12 Stunden für 2 Wochen falls Gestationsalter ≥28 Wochen, resp. für 4 Wochen falls Gestationsalter <28 Wochen, anschliessend gleiche Dosierung alle 8 Stunden)
- Lamivudin (Suspension 10 mg/ml) 4 mg/kg KG 2x tägl.
- Nevirapin (Suspension 10 mg/ml) Einzeldosis von 2 mg/kg oral (spätestens 72h p.p.)

Die postpartale Abklärung des Kindes erfolgt nach 1, 2 und 6 Monaten mittels Nachweis des p24-Antigens und Virusgenom (DNA-PCR) bei Prof. Ch. Rudin (UKBB).

6. Wochenbett

Primäres Abstillen, falls Viruslast nicht vollständig supprimiert und/oder cART nicht weitergeführt wird.

(Aufgrund der vielen noch unbeantworteten Fragen im Zusammenhang mit dem Stillen empfiehlt die FKT auch weiterhin einen konsequenten Verzicht auf das Stillen im Falle einer mütterlichen HIV-Infektion).

Antiretrovirale Therapie fortsetzen, falls für die Mutter indiziert (Immunstatus).

Falls cART nur zur Transmissionprophylaxe eingesetzt wurde, Stopp der Therapie in Absprache mit betreuendem HIV-Spezialisten (Zeitpunkt Tage - 2 Wochen postpartal)

Cave: Erhöhte postoperative Morbidität (speziell: Anämie, HWI), akutes retrovirales Syndrom und/oder starke Viruslast-Erhöhung im Anschluss an cART-Stopp.

7. Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind Übertragung von Hepatitis B

Die Häufigkeit der Mutter-Kind-Übertragung und die Häufigkeit chronischer Infektionen sind bei Neugeborenen von mit Hepatitis B infizierten Müttern hoch. Zur Prävention gehören ein systematischer HBs-Antigen-Test (HBsAg-Test) bei Schwangeren und - bei positivem Ergebnis - die Frühprophylaxe beim Neugeborenen durch gleichzeitige Verabreichung von aktiver Hepatitis B-Impfung und Hepatitis B-Immunglobulinen, die vollständige Impfung (gegebenenfalls Anpassung des Impfschemas bei Frühgeborenen) sowie die serologische Erfolgskontrolle der Impfung mittels HBs-AK vier Wochen nach der letzten aktiven Hepatitis B-Impfdosis.

**Beachtung der Hygienemassnahmen im Operationssaal und im Wochenbett:
siehe Hygieneordner.**

8. Literatur

1. British HIV Association Guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008.
2. DHHS Guidelines 2011. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health *and* Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.
3. EACS Guidelines 10/2011
4. Empfehlungen zur Prävention der Mutter-Kind-Übertragung von Hepatitis B. Schweiz Med Forum 2007;20077:35-741.
5. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS des BAG. HIV, Schwangerschaft und Geburt: Ein update der Empfehlung zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission. BAG Bulletin 5, 26 Januar 2009, S. 69-75.
6. Lapaire O et al. Increased peri- and post-elective cesarean section morbidity in women infected with human immunodeficiency virus-1: a case-controlled multicenter study.
7. Vernazza et al. ‚HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös‘. Schweizerische Ärztezeitung. 2008;89:5

Tabelle 1 (aus BAG Bulletin 5, 26.1.2009)

Nukleos(t)idanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NRTIs)			
Abacavir	(Ziagen [®] ; in Kivexa [®] und Trizivir [®])	X¹	X¹
Didanosin	(ddl; Videx [®])	X²	X²
Emtricitabin	(Emtriva [®] ; in Truvada [®] und Atripla [®])	X³	
Lamivudin	(3TC [®] ; in Combivir [®] , Kivexa [®] und Trizivir [®])	X³	
Stavudin	(d4T; Zerit [®])	X⁴	X⁵
Tenofovir	(Viread [®] ; in Truvada [®] und Atripla [®])		X^{6,7}
Zidovudin	(Retrovir [®] ; in Combivir [®] und Trizivir [®])	X⁴	
Nicht-Nukleos(t)idanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NNRTIs)			
Efavirenz	(Stocrin [®] und in Atripla [®])		X⁸
Etravirin	(Intelence [®])		X⁹
Nevirapin	(Viramune [®])	X¹⁰	
Protease Inhibitoren (PIs)			
Atazanavir	(Reyataz [®])		X^{9, 11}
Darunavir	(Prezista [®])		X⁹
Fosamprenavir	(Telzir [®])		X⁹
Indinavir	(Crixivan [®])		X^{7, 11}
Lopinavir/r	(Kaletra [®])	X	
Nelfinavir	(Viracept [®])	X¹²	
Ritonavir	(Norvir [®])	X¹³	X¹⁴
Saquinavir	(Invirase [®])	X¹²	
Tipranavir	(Aptivus [®])		X⁹
Entry-Inhibitoren			
Enfuvirtid	(Fuzeon [®])		X⁹
Maraviroc	(Celsentri [®])		X⁹
Integrase-Inhibitoren			
Raltegravir	(Isentress [®])		X⁹

- ¹ Nur für HLAB*5701-Negative; potentiell fatale Hypersensitivitätsreaktion bei HLAB*5701-Positiven
- ² Nicht zusammen mit Stavudin; höchste Rate mitochondrialer Toxizität (Fälle von fataler Laktazidose während der Schwangerschaft)
- ³ 100% Kreuzresistenz zwischen Lamivudin und Emtricitabin
- ⁴ 100% Kreuzresistenz zwischen Zidovudin und Stavudin
- ⁵ Nicht zusammen mit Didanosin; höchste Rate mitochondrialer Toxizität (Fälle von fataler Laktazidose während der Schwangerschaft)
- ⁶ Reduziertes fetales Wachstum und Knochentoxizität in präklinischen Studien an Tieren; gute Plazentagängigkeit
- ⁷ Renale Toxizität: Tubulopathien (Tenofovir); Nierensteine (Indinavir)
- ⁸ Teratogenizität in präklinischen Studien an Tieren, 3 case reports von Neuralrohrfekten beim Menschen
- ⁹ Fehlende pharmakokinetische Daten und klinische Erfahrungen während der Schwangerschaft
- ¹⁰ Fortsetzung der Therapie (Th) o.k.; kein T-Beginn bei CD4 >250/mm³, wg potent lebensbedrohlicher Lebertoxizität
- ¹¹ Theoretische Bedenken wegen erhöhten Bilirubin-Werten beim Neugeborenen
- ¹² Alternative zu Lopinavir/r, geringere Wirksamkeit als Lopinavir/r
- ¹³ Minidosis beim Einsatz als CYP3A4-Blocker für andere PIs
- ¹⁴ Einsatz als PI obsolet wegen häufiger gastrointestinaler und anderer Intoleranz

Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Generell: Nach Exposition intakter, gesunder **Haut** gegenüber Blut oder anderen Körperflüssigkeiten wie z.B. Urin, Stuhl, Erbrochenem, Tränen, Schweiß, Speichel oder Sputum besteht keinerlei Indikation eine PEP durchzuführen.

1. Exposition gegenüber Blut oder anderen biologischen Flüssigkeiten von Personal im Gesundheitswesen

1.1. Massnahmen, Risikostratifizierung und PEP-Indikation

- Verletzungsgegenstand entfernen. Verletzte Stelle oder exponierte Haut muss sofort mit Wasser und Seife gewaschen werden, anschliessend Desinfektion (Octenisept, Jodlösung). Wunde ohne erhöhten Druck zum Bluten bringen. Offene Schleimhäute, Augen während 5 min. unter laufendem Wasser spülen.
- Falls **Indexpatient bekannt:** Notfallmässiges Durchführen von HIV-Test (Ak und p24Ag), HbsAg (nicht nötig, falls exponierte Person geimpft und dokumentierte Immunantwort) und HCV-Ak. Bei nichtansprechbarem Patienten darf HIV-Test gemacht werden.
- Falls **Indexpatient unbekannt:** Direkt zum nächsten Schritt:
 - Gleichzeitig bei exponierter Person HIV-Test, HBs-Ak (falls Titer nach Impfung nicht bekannt), HCV-Ak als Ausgangswert. Zusätzlich Blutbild, Kreatinin und Transaminasen.
 - Innerhalb 1-2h liegen bei uns im Hause die Testresultate vor. Daraus ergibt sich hinsichtlich **HIV** in untenstehender Tabelle aufgeführtes Procedere:

Wichtig: Bei Verzögerung oder unklarer Situation soll eine erste Dosis PEP abgegeben werden (Medikamentenkombination liegt als single-dose-set auf der Notfallstation vor).

Merke: Im Zweifelsfall: PEP

Massnahmen	Indexpatient bekannt		Indexpatient unbekannt
Test	HIV-Test negativ	HIV-Test positiv oder HIV-Positivität bekannt	
PEP	Keine PEP Cave: Falls Indexpat. Risikosituation innerhalb vergangenen 3 Mt. hatte od. Hinweis auf Primoinfekt: Sofort PEP und bestimme HIV-PCR des Indexpat. Falls HIV-PCR negativ: Abbruch der PEP.	Sofort PEP Ist Indexpat. bekanntermassen HIV-positiv.: Viruslast und aktuelle/vorgängige antiretrovirale Therapie in Erfahrung bringen (Resistenzen gegenüber begonnener PEP möglich?). Falls kein aktueller VL vorliegt dieser nachfordern. Rücksprache mit HIV-Spezialisten.	Indikation zur PEP kann im Prinzip nicht gestellt werden (ausser auf Station liegt bekannter HIV-positiver Pat.). Im Zweifelsfalle der Indexperson PEP anbieten/ Situation diskutieren.
Nachkontrolle	Falls PEP: HIV-Test nach 4 und 6 Mt. nach Exposition Falls keine PEP: HIV-Test nach 3 Mt. (falls HIV-Test bei Indexpatient ohne Risikoanamnese negativ, kann auch auf 3-Mt-Kontroll-HIV-Test verzichtet werden, BAG-Bulletin 31 30.07.07; p.545, Tab.1)		
Wichtig	Falls als Risikosituation beurteilt: Unbedingt safer sex (Kondome) empfehlen		

1.2. PEP

- Grundsätzlich: PEP muss möglichst **rasch** nach Exposition erfolgen („jede Stunde zählt“, optimal innerhalb **2h!**), kann aber bis **72h** nach Risikoexposition angeboten werden. PEP-Dauer: **4 Wochen**.

Truvada (=Tenofovir + Emtricitabin) Tbl. 1-0-0 *plus*

Kaletra (Lopinavir/Ritonavir) Tbl. 2-0-2.

Alternative Kombinationen sind möglich (Rücksprache mit HIV-Spezialisten).

- Für **Schwangere**: Combivr (AZT + 3TC) Tbl. 1-0-1 plus Kaletra Tbl. 2-0-2
- Beachte Medikamenten-Interaktionen (**cave**: zu tiefe Spiegel von Kaletra wegen Interaktionen).
- Kontrolle von Verträglichkeit 2-3 Tage nach Start (Personalarzt, MUP, Hausarzt). Blutbild und Chemogramm 2 und 4 Wochen nach Start.

1.3. Vorgehen bei potentieller Hepatitis B Exposition

Exponierte Person		Prozedere In Abhängigkeit vom Indexpatienten (IP)	
Impfstatus Anti-HBs-Titer(nach Impfung)	Aktuelle Serologie	IP HBs-Ag positiv	IP HBs-Ag negativ oder unklar
Geimpft (3 ≥ Dosen) >100 IE/l = Responder 10-100 = Hyporesponder <10 = Nonresponder Titer unbekannt: bestimmen innerhalb 24h		-	-
		1 Dosis Aktivimpfung	1 Dosis Aktivimpfung
		1 Dosis Aktivimpfung plus Passivimpfung	1 Dosis Aktivimpfung. (Passivimpfung nur falls potentieller IP Risiko für Hep B hat)
		Gemäss Ak-Titer (siehe oben)	Gemäss Ak-Titer (s. oben)
Unvollständige Impfung (1 od. 2 Dosen) Titer unbekannt: bestimmen innerhalb 24h		Sofort 1 Dosis Aktivimpfung und Titerbestimmung, weiter gemäss Titer	1 Dosis Aktivimpfung plus Impfung vervollständigen Titerbestimmung nicht notwendig
	≥ 10	Impfung vervollständigen	
	< 10	Impfung vervollständigen plus Passivimpfung	
Nicht geimpft		1 Dosis Aktivimpfung plus Passivimpfung plus Impfung vervollständigen	1 Dosis Aktivimpfung plus Impfung vervollständigen

Passivimpfung = spezif. Immunglobuline gegen HBV, ohne Verzug zu verabreichen, bis max. 7 Tage nach der Exposition (Erwachsene: 800 UI od. 0,12 UI/kg intragluteal, gemäss BAG Bulletin 31, 30.07.2007, p. 549, Tab.3).

- Bei hoch eingestuftem Risiko: Hep-Serologie nach 3 und 6 Monaten (keine Bestimmung von HBs-Ak innerhalb 4 Mt. nach Ig-Gabe).
- Falls Exposition als Risiko eingestuft, gilt wiederum Safer Sex. Stillen jedoch erlaubt.

1.4. Vorgehen bei potentieller Hepatitis C Exposition

- Mangels etablierter Postexpositionsprophylaxe besteht das Vorgehen aus einer klinischen und serologischen Nachkontrolle, um ggf. eine frühe Therapie einleiten zu können (nach 12 Wo).
- Falls **Indexpatient HCV-negativ** und keine Risikosituation innerhalb vergangenen 6 Mt.: Keine Nachkontrollen.
- Falls **Indexpatient HCV-positiv oder Risikosituation bei noch HCV-negativ getestetem Indexpatient oder Indexpatient unbekannt**: ALAT und HCV-Ak nach 3 und 6 Mt. HCV-PCR, falls ALAT erhöht. Therapie erwägen, falls HCV-PCR positiv.
- Nach HCV-Exposition Stillen erlaubt.

2. Exposition gegenüber Blut oder anderen biologischen Flüssigkeiten von Personen ausserhalb des Gesundheitswesens

2.1. HIV-PEP

Generell: Gilt zu Art, Dauer, Monitoring dasselbe wie unter 1 erwähnt.

Indikation:

- **Indexperson ist HIV-positiv:** unbehandelt oder unter unvollständig wirksamer ART und HIV-Exposition ereignete sich unter einer der folgenden Umstände:
 - a) Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (GV)
 - b) ungeschützter oraler GV mit Ejakulation (Fellatio)
 - c) Verwendung von gebrauchtem Injektionsmaterial
- **Status der Indexperson nicht eruierbar:** aber Indexperson gehört einer Region oder Gruppe mit hoher HIV-Prävalenz an (z.B.: HIV-Endemieländer, homosexuelle Männer, i.v. Drogenabhängige, Prostitution) *und* es fand ein Hochrisikokontakt statt (siehe a-c).
- **Vergewaltigung:** PEP wird unverzüglich eingeleitet bis der Täter untersucht werden kann.

In der Regel keine Indikation:

- HIV-Serostatus der Indexperson unbekannt (**Ausnahme:** Hochrisikokontakt bei Risikopopulation).
- Risikokontakt (sexuell/gebrauchtes Injektionsmaterial) mit HIV-infizierter Indexperson, aber unter einer stabilen und virologisch wirksamen ART d.h. vollständig supprimierte Virämiewerte <50K/ml während u. für mind. 6 Monate vor Exposition.
- Biss durch eine HIV-infizierte Person.
- Nadelstichverletzung durch herumliegende Nadel.

Merke: Im Einzelfall, unter Berücksichtigung von Faktoren, die das Risiko der HIV-Übertragung erhöhen können (z.B. STD), kann sich auch bei den zuletzt aufgeführten Situationen eine PEP rechtfertigen lassen.

2.2. Hepatitis B

- Nachweislich korrekt geimpfte Person (d.h. 3 Dosen): Keine Titerkontrolle.
- Person unvollständig geimpft und unbekannter Status: siehe Tabelle unter 1.3 Rubrik: „Unvollständige Impfung“ resp. „Nicht geimpft“.

2.3. Hepatitis C (siehe 1.4)

3. Wichtig:

- Sofortiger Beginn einer aktiven Immunisierung gegen Hepatitis B bei allen nicht geimpften Exponierten (siehe auch 1.3).
- Abklärung bezüglich anderen sexuell übertragbarer Krankheiten (Syphilis, Gonorrhoe, *Chlamydia trachomatis*)
- Stichverletzung durch Nadel an öffentlichen Orten: Booster **Tetanus**-Impfung, wenn letzte Impfung > 5 Jahre her.

4. Literatur:

1. Exposition gegenüber HIV, Hepatitis B und C in Praxis und Spital. Vorbeugung und Post-Expositionsprophylaxe. Gruber V. et al. Schweiz Med Forum 2008;8(36):650-655
2. Vorgehen nach Exposition gegenüber Blut oder anderen biologischen Flüssigkeiten von Personal im Gesundheitswesen – aktualisierte Empfehlungen 2007. BAG-Bulletin 31; 30. Juli 2007: 543-552.
3. Empfehlung zur HIV-Postexpositionsprophylaxe ausserhalb des Medizinalbereichs – Update 2006. BAG-Bulletin 36; 4. September 2006: 712-715.

Therapierichtlinien

Richtlinien zur empirischen Infekttherapie

1. Checkliste vor Therapie

Vor jeder Antibiotikatherapie sollten die folgenden Fragen gestellt werden:

- Antibiotikum auf Grund der Klinik (Hinweis für bakteriellen Infekt) indiziert?
- Mikrobiologische Entnahmen gemacht?
- Ist eine sofortige empirische Therapie notwendig, oder können die mikrobiologischen Resultate abgewartet werden?
- Bestes Antibiotikum für empirische Therapie? (mögliche Erreger, Spektrum, Pharmakokinetik, Toxizität, Preis)
- Synergistische Kombination nötig (z.B. Endokarditis)?
- Zusatzprobleme (Immunsuppression)?
- Verabreichung: Arzneimittelallergien, Applikationsart (i.v., p.o.), Dosis, Niereninsuffizienz, Dauer?
- Fokussanierung notwendig?

2. Indikation für empirische Therapie

Bei Sepsis (SIRS-Kriterien s. Kapitel „Fieber“) sollte die antibiotische Therapie **möglichst rasch** nach Entnahme der bakteriologischen Untersuchungen (Blutkulturen, Urin, Sputum, Abstriche, Punktate, etc) empirisch eingeleitet und später gezielt angepasst werden.

3. Wahl der Antibiotika gemäss klinischer Verdachtsdiagnose

Die untenstehenden Empfehlungen gelten primär für Patienten ohne vorbestehende antibiotische Therapie und ohne Niereninsuffizienz. Sollte bereits eine antibiotische Therapie bestehen, oder diese kurz zuvor abgeschlossen worden sein, muss diese bei der Wahl der Antibiotika berücksichtigt werden.

3.1. Kein klinischer Herd eruierbar oder iv-Drogenabusus:

In dieser Situation ist *S. aureus* der häufigste Erreger:

AUGMENTIN 3x2.2 g/d i.v. oder KEFZOL 3x2 g/d i.v.

+

AMIKIN 15 mg/kg/d, max.1g/d als Einzeldosis, resp. gemäss CrCl

3.2. Pneumonie (siehe Kapitel „Pneumonie“)

AUGMENTIN 3x1.2 g iv /d oder ROCEPHIN 1x2 g iv/d, ev.

+

KLACID 2x500mg iv/po.

3.3. Urosepsis (siehe Kapitel “Harnwegsinfektionen”)

Erste Wahl: ROCEPHIN 1x2 g/d i.v.

Alternative: CIPROXIN 2x500 mg/d p.os: bei ambulanten Patienten in gutem AZ, oder Typ 1 Allergie auf Penicilline

3.4. Kathetersepsis (siehe Kapitel "Kathetersepsis")

3.5. Cholangitis, Leberabszesse

Erste Wahl: AUGMENTIN 3x2.2 g iv/d (ohne Vorerkrankung, ohne antibiotische Vorbehandlung)

Alternative: ROCEPHIN 1x2 g iv/d plus FLAGYL 3x500 mg po/d (bei Penicillinallergie)

3.6. Sepsis nach Geburt oder Abort

TAZOBAC 3x4.5 g/d i.v.

3.7. Abdominalsepsis

3.7.1. proximal bis Jejunum

AUGMENTIN 3x2.2 g/d i.v.

3.7.2. distal

TAZOBAC 3x4.5 g/d i.v. oder MERONEM 3x1 g/d i.v.

Divertikulitis bei ambulanten Patienten: CIPROXIN 2x500 mg po +

FLAGYL 3x500 mg po.

3.7.3. Spontan bakterielle Peritonitis

ROCEPHIN 1x2 g iv/d.

3.8. Endokarditis (siehe Kapitel "Endokarditis")

3.9. Sepsis/Meningitis (siehe Kapitel "ZNS-Infektionen")

3.10. Neutropenie

(siehe Kapitel "Empirische antimikrobielle Therapie bei neutropenischen Patienten")

Antibiotikatherapie der infektiösen Endokarditis (IE)

1. Keimidentifikation

Mindestens 3 x 2 Blutkulturen (BK) entnehmen

Akute Endokarditis: Entnahme der BK über ca. 30 Minuten verteilt (rasche empirische Therapie indiziert)

Subakute Endokarditis: Entnahme der BK nach 0, 2 und 4 Stunden; falls klinisch vertretbar nach 12 Stunden

Vorgängige Antibiotikatherapie: Antibiotika stopp falls klinisch vertretbar, dann Entnahme von 5-10 BK über mehrere Tage verteilt

Wichtig: - auf Formular für Mikrobiologielabor klinische Verdachtsdiagnose "Endokarditis" anstreichen (längere Bebrütungszeit, spezielle Subkulturen)
- bei Streptokokken Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für Penicillin G, bei Enterokokken Ausschluss einer high level-Resistenz gegen Gentamicin

2. Diagnose der IE mittels modifizierter Duke-Kriterien (Clin Infect Dis 2000)

Major Kriterien:

- Positive BK:
 - Typische Mikroorganismen für infektiöse Endokarditis in 2 separaten BK: Viridans-Streptokokken, *S. gallolyticus/S. infantarius* (früher *Streptococcus bovis*), HACEK-Gruppe, *S. aureus*; Enterokokken falls ambulant erworben und kein Primärfokus
 - Persistierend positive BK:
 - mindestens 2 positive BK im Abstand von > 12 Stunden
oder
 - 3/3 BK oder die Mehrheit von ≥ 4 BK positiv (mindestens 1 Stunde Abstand zwischen Abnahme der ersten und letzten BK)
 - Positive BK für *Coxiella burnetii* oder Phase I IgG >1:800
- Beweis für Endokardbeteiligung
 - Positive Echokardiographie:
 - a. Vegetationen auf Klappenapparat oder auf implantiertem Material
 - b. perivalvulärer Abszess
 - c. neue Dehiszenz einer Kunstklappe
 - Neues Insuffizienzgeräusch

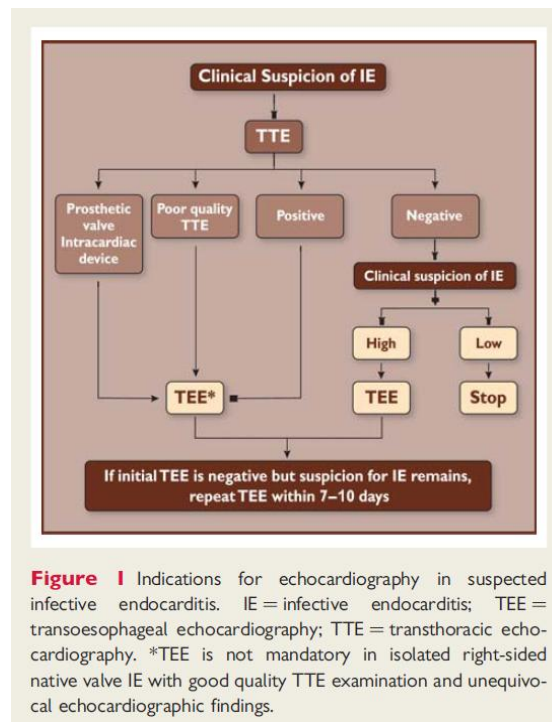
Minor Kriterien:

- Prädispositionen: vorbestehende Valvulopathie, Kunstklappe, i.v. Drogenabusus
- Fieber > 38°C
- Vaskuläre Phänomene: arterielle Embolien, septischer Lungeninfarkt, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Hämorrhagien, Bindehaut-Hämorrhagien, Janeway-Läsionen
- Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Petechien, positiver Rheumafaktor, Roth spots
- Mikrobiologische Evidenz: positive Blutkulturen, aber ungenügend für ein Major Kriterium; serologische Evidenz für aktive Infektion mit kompatibelem Keim

Definitive IE: 2 Major, oder 1 Major und 3 Minor, oder 5 Minor

Mögliche IE: 1 Major und 1 Minor, oder 3 Minor

Transthorakale oder transösophageale Echokardiographie ?



3. Antibiotikatherapie der IE

- Antibiotika-Dosierungsangaben gelten für normale Kreatinin-Clearance → für Dosisanpassung bei reduzierter Kreatinin-Clearance siehe Seite 83-86.
- Penicillinallergie:
 - Soforttyp (Coombs-Typ I): Urticaria, Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie
 - Spättyp (Coombs-Typ II-IV): Zytopenie, Serumkrankheit, Exanthem, interstitielle Nephritis, Hepatitis

3.1. Empirische Antibiotikatherapie der IE

Situation	Häufigste Erreger	Empirische Therapie
Nativklappen-IE (NVE)	<i>S. aureus</i> , Viridans-Streptokokken	Amoxicillin/Clavulansäure 4x2.2g i.v. + Gentamicin 1x3mg/kg i.v.
	Penicillinallergie a) Spättyp b) Soforttyp	a) Cefazolin 3x2g i.v. + Gentamicin 1x3mg/kg i.v. b) Vancomycin 2x1g i.v. + Gentamicin 1x3mg/kg i.v.
Kunstklappen-IE (PVE)		
< 1 Jahr postoperativ	Koagulase-negative Staphylokokken, <i>S. aureus</i>	Vancomycin 2x1g i.v. + Gentamicin 1x3mg/kg i.v. + Rifampicin 2x600mg i.v.
≥ 1 Jahr postoperativ	<i>S. aureus</i> , koagulase-negative Staphylokokken, Viridans-Streptokokken, Enterokokken	wie für NVE + Rifampicin 2x600mg i.v. (Rationale: je früher Rifampicin-Gabe, desto weniger Biofilm-Bildung)

3.2. Gezielte Therapie der IE

3.2.1. Therapie der NVE und PVE mit Viridans-Streptokokken und *S. gallolyticus*/ *S. infantarius*, Penicillin-sensibel (MHK < 0.125 µg/ml)

AB	Dosierung	Dauer	Evidenz	Kommentar
Penicillin G oder Ceftriaxon	4x5 Mio E i.v. 1x2g i.v.	4-6 Wochen	IB IB	4 Wochen: NVE 6 Wochen: PVE
Penicillin G oder Ceftriaxon + Gentamicin ¹	4x5 Mio E i.v. 1x2g i.v. 1x3mg/kg i.v.	2 Wochen 2 Wochen	IB	Nicht bei PVE, Niereninsuffizienz, perivalvulärem Abszess, septischen Embolien
Penicillinallergie vom Soforttyp²				
Vancomycin ¹	2x1g i.v.	4-6 Wochen	IC	4 Wochen: NVE 6 Wochen: PVE

¹Dosisanpassung gemäss Talspiegel (Gentamicin: Ziel < 1 mg/L; Vancomycin: Ziel 10-15 mg/L)

²Penicillinallergie vom Spättyp: Ceftriaxon

3.2.2. Therapie der NVE und PVE mit Viridans-Streptokokken und *S. gallolyticus*/ *S. infantarius*, relative Penicillinresistenz (MHK 0.125 - 2 µg/ml) und mit nutritionally variant streptococci (*Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp.)

AB	Dosierung	Dauer	Evidenz	Kommentar
Penicillin G oder Ceftriaxon + Gentamicin ¹	4x5 Mio E i.v. 1x2g i.v. 1x3mg/kg i.v.	4-6 Wochen 2 Wochen	IB	4 Wochen: NVE 6 Wochen: PVE
Penicillinallergie vom Soforttyp²				
Vancomycin ¹ + Gentamicin ¹	2x1g i.v. 1x3mg/kg i.v.	4-6 Wochen 2 Wochen	IC	4 Wochen: NVE 6 Wochen: PVE

¹Dosisanpassung gemäss Talspiegel (Gentamicin: Ziel < 1 mg/L; Vancomycin: Ziel 10-15 mg/L)

²Penicillinallergie vom Spättyp: Ceftriaxon

3.2.3. Therapie der NVE und PVE mit *S. pneumoniae* und mit β-hämolysierenden Streptokokken (*S. pyogenes* und Streptokokken der Gruppen B, C und G)

- Penicillin G 4x5 Mio E i.v. oder Ceftriaxon 1x2g i.v. für 4 Wochen (NVE) bzw. 6 Wochen (PVE)
- Penicillinallergie vom Soforttyp: Vancomycin 2x1g für 4 Wochen (NVE) bzw. 6 Wochen (PVE); Penicillinallergie vom Spättyp: Ceftriaxon
- Streptokokken der Gruppen B: können eine relative Penicillinresistenz aufweisen → wenn Penicillin-MHK ≥ 0.125 µg/ml, zusätzlich Gentamicin 1x3mg/kg i.v. während der ersten 2 Wochen

3.2.4. Therapie der NVE mit Staphylokokken

AB	Dosierung	Dauer	Evidenz	Kommentar
Flucloxacillin +	6x2g i.v.	4 Wochen	IB	Falls sensibel, Penicillin G 4x5 Mio E i.v. anstelle von Flucloxacillin Gentamicin-Gabe fakultativ¹
Gentamicin	1x3mg/kg i.v.	3-5 Tage		
Penicillinallergie vom Spättyp				
Cefazolin +	3x2g i.v.	4 Wochen	IB	Gentamicin-Gabe fakultativ¹
Gentamicin	1x3mg/kg i.v.	3-5 Tage		
Penicillinallergie vom Soforttyp oder Oxacillin-resistente Staphylokokken				
Vancomycin ² +	2x1g i.v.	4 Wochen	IB	Gentamicin-Gabe fakultativ¹
Gentamicin	1x3mg/kg i.v.	3-5 Tage		

¹Benefit nicht erwiesen, potentiell nephrotoxisch

²Dosisanpassung gemäss Talspiegel (Ziel 10-15 mg/L)

3.2.5. Rechtsherzendokarditis mit *S. aureus* (nicht PM-/ICD-assoziiert)

- i.a. bei i.v. Drogenabusus oder als Komplikation einer ZVK-Sepsis
- **2-wöchige Therapie** mit Flucloxacillin 6x2 g i.v. (oder Penicillin 4x5 Mio E i.v. falls sensibel) +/- Gentamicin 1x3mg/kg i.v. (fakultativ) möglich falls:
 - *S. aureus* Oxacillin-sensibel
 - gutes Therapieansprechen
 - keine septischen Foci ausserhalb der Lunge
 - kein Rechtsherzversagen, keine respiratorische Insuffizienz
 - Vegetation < 20mm, kein perivalvulärer Abszess
 - keine Kunstklappe, keine zusätzliche Linksherzendokarditis
 - keine schwere Immunsuppression (HIV: CD4 < 200)
 Falls nicht alle Kriterien erfüllt: Therapie wie Linksherzendokarditis
- Bei septischen Lungenabszessen p.o. Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure oder Clindamycin im Anschluss an i.v. Therapie solange bis Lungenabszesse radiologisch nicht mehr nachweisbar
- Falls Patient nicht im Spital bleiben will: p.o. Therapie mit Ciprofloxacin 2x750mg und Rifampicin 2x450mg (2x450mg anstatt 2x600mg wegen geringerer Tablettenmenge) für 4 Wochen – **CAVE Interaktion Rifampicin mit Methadon, CAVE Compliance !**

3.2.6. Therapie der PVE mit Staphylokokken

AB	Dosierung	Dauer	Evidenz	Kommentar
Flucloxacillin +	6x2g i.v.	6 Wochen	IB	Falls sensibel, Penicillin G 4x5 Mio E i.v. anstelle von Flucloxacillin
Rifampicin +	2x600mg i.v./p.o.	6 Wochen		
Gentamicin ¹	1x3mg/kg i.v.	2 Wochen		
Penicillinallergie vom Spättyp				
Cefazolin +	3x2g i.v.	6 Wochen	IB	
Rifampicin +	2x600mg i.v./p.o.	6 Wochen		
Gentamicin ¹	1x3mg/kg i.v.	2 Wochen		
Penicillinallergie vom Soforttyp oder Oxacillin-resistente Staphylokokken				
Vancomycin ¹ +	2x1g i.v.	6 Wochen	IB	
Rifampicin +	2x600mg i.v./p.o.	6 Wochen		
Gentamicin ¹	1x3mg/kg i.v.	2 Wochen		

¹Dosisanpassung gemäss Talspiegel (Gentamicin: Ziel < 1 mg/L; Vancomycin: Ziel 10-15 mg/L)

3.2.7. Therapie der NVE und PVE mit Enterokokken, sensibel auf Penicillin und auf Gentamicin (high level)

AB	Dosierung	Dauer	Evidenz	Kommentar
Amoxicillin +	6x2g i.v.	4-6 Wochen	IB	4 Wochen: NVE mit Symptomen <3 Monate; 6 Wochen: NVE mit Symptomen >3 Monate, PVE
Gentamicin ¹	2x1.5mg/kg i.v.	4-6 Wochen		
Penicillinallergie vom Spättyp und Soforttyp				
Vancomycin ¹ +	2x1g i.v.	6 Wochen	IC	
Gentamicin ¹	2x1.5mg/kg i.v.	6 Wochen		

¹Dosisanpassung gemäss Talspiegel (Gentamicin: Ziel < 1 mg/L; Vancomycin: Ziel 10-15 mg/L). Audiogramm baseline und nach 4 Wochen

3.2.8. Therapie der NVE und PVE mit der HACEK-Gruppe (*Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella*)

AB	Dosierung	Dauer	Evidenz	Kommentar
Ceftriaxon	1x2g i.v.	4-6 Wochen	IB	4 Wochen: NVE 6 Wochen: PVE
Penicillinallergie vom Soforttyp				
Ciprofloxacin	2x400mg i.v. oder 2x500mg p.o.	4-6 Wochen	IIC	4 Wochen: NVE 6 Wochen: PVE

4. Kommentare

- Jede bakterielle Endokarditis sollte mit dem **infektiologischen Konsiliardienst** besprochen werden, da Fehler in der Therapie Konsequenzen auf die Morbidität und Mortalität haben
- **Fokussuche** (z.B. bei IE mit Viridans-Streptokokken OPT mit Frage nach Zahngranulom/-Abszess, bei IE mit *S. gallolyticus/S. infantarius* Koloskopie mit Frage nach Kolonkarzinom)
- **Überwachungsblutkulturen**: 2 Tage nach Beginn einer adäquaten Therapie; 2 und 4 Wochen nach stopp der Therapie
- An **Interaktion Rifampicin mit Marcoumar** denken → engmaschige Quick-Kontrolle
- Bei längerer Gabe (> 1 Woche) von **Gentamicin** oder **Vancomycin**: erstmalige Messung **Serum-Talspiegel** nach 48 Stunden → sobald im Zielbereich, Messung 1x/Woche (für Dosisanpassung siehe Seite 83-86).
- **Verlaufs-Echokardiographie**: sofort bei Auftreten eines neuen Symptoms (z.B. Herzinsuffizienz, neues Herzgeräusch, neuer Leitungsblock) oder bei persistierendem Fieber/CRP; bei unkompliziertem Verlauf am Ende der Antibiotikatherapie
- Nach durchgemachter Endokarditis: Patient braucht in Zukunft **Endokarditisprophylaxe** → Ausweis mitgeben

5. Literatur

1. Habib G et al.: Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. European Society of Cardiology, endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and by the International Society of Chemotherapy for Infection and Cancer. Eur Heart J 2009;30:2369-2413
2. Baddour LM et al.: Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Complications. Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111: e394-e434
3. Moreillon P et al.: Infective Endocarditis. Lancet 2004;363:139-148

Empirische Therapie bei Verdacht auf Harnwegsinfekt (HWI)

1. Definitionen: (nach IDSA Ref. 9)

1.1. Urosepsis:

- Harnwegsinfekt (Dysurie, Pollakisurie, Flankenschmerz, Pyurie, d.h. ≥ 40 Lc / GF)
- **und** SIRS, d.h. 2 der folgenden Kriterien:
 - Kerntemperatur $> 38.5^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
 - Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
 - Atemfrequenz $> 20/\text{min}$
 - Lc $> 12'000/\text{ul}$, $< 4'000/\text{ul}$ oder $> 10\%$ Stabkernigen

(CAVE: bei älteren Patienten können die typischen HWI-Symptome fehlen).

1.2. Signifikante Bakteriurie bei Erwachsenen:

- $\geq 10^3$ uropathogene Keime / ml Mittelstrahlurin (bei passender Klinik und Pyurie)

1.3. Unkomplizierte HWI:

- Infektion in strukturell und neurologisch normalen Harnwegen

1.4. Komplizierte HWI:

- Infektion in Harnwegen mit funktionellen oder strukturellen Anomalien (inkl. Liegenden Kathetern oder Steine)
- HWI bei Männern, Schwangeren, Kindern, schwerer Immunsupprimierten

1.5. Asymptomatische Bakteriurie:

- Frauen: $\geq 10^5$ KBE/ml des gleichen Erregers isoliert aus 2 konsekutiven Mittelstrahlurin-Proben oder Isolierung von $\geq 10^2$ KBE/ml eines Erregers aus einem 1x Katheterurin ohne Klinik.
- Männer: $\geq 10^5$ KBE/ml eines Erregers isoliert aus einer Mittelstrahlurin-Probe oder Isolierung von $\geq 10^2$ KBE/ml eines Erregers aus einem Katheterurin.

1.6. Akute Pyelonephritis:

- Klinisches Syndrom charakterisiert durch Flankenschmerzen und/oder Klopfdolenz der Nierenlogen, Fieber und oft Dysurie und Pollakisurie + signifikante Bakteriurie

1.7. Zystitis:

- Klinisches Syndrom charakterisiert durch Dysurie und Pollakisurie, oft mit Blasenschmerzen + signifikante Bakteriurie

2. Diagnostik

- Urinstatus und Urinkultur: möglichst ohne Kontamination gewonnen (BAG-Richtlinien, Kapitel II.6, S 119-121) (ggf. Einmalkatheterisierung erwägen).
- Bei V.a. Urosepsis: Blutkulturen (CAVE: ältere Patienten können trotz Urosepsis afebril sein: in diesen Fällen müssen Blutkulturen trotz fehlendem Fieber entnommen werden!)
- N.B.: Patienten mit Langzeit-Blasenkathe tern haben immer eine Bakteriurie und meist eine Pyurie. Andere Infektionen als Ursache der Sepsis sind deshalb auszuschliessen.

3. Empirische Therapie der verschiedenen Gruppen der Harnwegsinfektion (HWI)

Krankheitsgruppe	Empirische Therapie (Anpassung je nach Keim und Antibiogramm)
Akuter unkomplizierter HWI bei der Frau	3 Tage p.o. - Trimethoprim/Sulfamethoxazol 2x160/800mg oder - Norfloxacin 2x400mg
Rezidivierender HWI bei der Frau ¹	7-10 Tage p.o. - Trimethoprim/Sulfamethoxazol 2x160/800mg oder - Norfloxacin 2x400mg
Akute Pyelonephritis bei der nicht schwangeren Frau und HWI bei Männern ²	10-14 Tage (i.v. oder p.o) - Ceftriaxon 1x2g i.v. oder - Ciprofloxacin 2x500mg p.o. ³ oder - Trimethoprim/Sulfamethoxazol 2x160/800mg oder - Amoxicillin/Clavulansäure 3x1.2g i.v. oder 3x625mg p.o.
Akute Pyelonephritis in der Schwangerschaft ⁴	10-14 Tage - Ceftriaxon 1x2g i.v. - Amoxicillin 4x2g i.v. ± Aminoglykosid i.v. - Amoxicillin/Clavulansäure 3x1.2g i.v. oder 3x625mg p.o. - Cefuroxim-Axetil 2x500mg p.o.
HWI bei Langzeitkatheterträgern ⁵	10-14 Tage - Ciprofloxacin 2x500mg p.o. - Ceftriaxon 1x2 g i.v. Bei Verdacht auf Pseudomonas aeruginosa: - Cefepime 2x2g i.v.
Asymptomatische Bakteriurie	3-7 Tage Therapie nur bei Schwangerschaft vor urologischen Eingriffen und bei schweren Immunsupprimierten; Antibiotika je nach Keim

Alle Dosisangaben basieren auf einer normalen Nierenfunktion.

- ¹ Bei ca. 20% der Frauen nach initialer Episode; falls >3 Episoden pro Jahr: prophylaktische Behandlung entweder postkoital (1x160/800mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol), falls HWI mit Geschlechtsverkehr verbunden oder 3-Tage-Selbstbehandlung mit Standardtherapie bei Beginn der Symptome oder 6-monatige Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol 40/200mg (= ½ Tbl. Bactrim®) oder Nitrofurantoin 100mg (Furadantin® retard) oder Norfloxacin 200mg oder Trimethoprim 200mg pro Tag Cranberry juice (Johannisbeersaft) 1x300ml/tgl. bis 3x250ml oder 2x1 Kps.
- ² Orale Therapie möglich bei gutem Allgemeinzustand. Hospitalisation und intravenöse Therapie nötig bei Erbrechen oder schlechtem Allgemeinzustand.
- ³ Ciprofloxacin für 7 Tage (Ref. 5)
- ⁴ Hospitalisation empfohlen, intravenöse Therapie bis Fieberfreiheit, dann Wechsel auf orale Therapie.
- ⁵ Behandlung nur von symptomatischen Episoden; asymptomatische Bakteriurie: Behandlung nur nach Entfernung des Katheters empfohlen.

4. Literaturverzeichnis

1. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:113-9
2. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciulli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:53-8
3. Naber KG, Bergman B, Bishop MC et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001;40:576-88
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
5. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in Women. A randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90
6. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane* 2000. Database
7. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane* 2000. Database
8. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-22
9. Warren J, Abrutyn WE, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58
10. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002 Jun;9(3):1558-62

Empirische Therapie einer ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonie (Community acquired pneumonia)

1. Allgemeines:

Ausserhalb des Spitals erworbene (community acquired) Pneumonien werden in erster Linie durch Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* oder *Legionella pneumophila* verursacht, daneben kommen andere atypische Erreger wie *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* in Frage. In ca. 7.5% sind Viren verantwortlich und in ca. 35% aller Pneumonien kann kein Erregernachweis erbracht werden. Im Gegensatz dazu ist bei nosokomialen Pneumonien je nach lokalen epidemiologischen Gegebenheiten und Vorgeschichte des Patienten eher mit "Problemkeimen" (Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. etc.) zu rechnen. Je nach Grundleiden kommen auch gehäuft andere spezifische Erreger vor (vgl. unten).

2. Definition community acquired pneumonia (CAP):

Klinisch: Akute Erkrankung mit Husten *plus* mindestens einem weiteren Symptom wie:

- Fieber >4 Tage
- Dyspnoe / Tachypnoe
- neuer fokaler klinischer Lungenbefund

Zudem Ausschluss einer anderen offensichtlichen Ursache der Beschwerden.

Definitiv: Neben Klinik zusätzlich Infiltrat im Röntgen Thorax

3. Diagnostik:

- **Ambulante Patienten:** Mikrobiolog. Diagnostik (Sputumdiagnostik) nicht empfohlen
- **Hospitalisierte Patienten:**
 - **Blutkulturen:** bei allen hospitalisierten Pat.
 - **Sputumkultur:** bei allen hospitalisierten Pat. falls gute Sputumqualität erhältlich (≥ 25 PMN/GF)
 - **Antigen-Nachweis im Urin:**
 - *Legionella pneumophila* Serogruppe 1: bei entspr. klin./epidemiolog. Verdacht, schwerer Pneumonie bzw. im Verlauf falls kein Erregernachweis
 - *Pneumokokken:* bei Hochrisikopatienten, wenn keine Sputumdiagnostik möglich bzw. wenn Sputum nicht konklusiv
 - **Serologien:** nicht empfohlen, ausser für epidemiologische Studien
 - **Antigen-Schnelltest im Nasopharyngealabstrich:** Nachweis von RSV und Influenza in der Wintersaison bei klinischem Verdacht **und** therapeutischer Konsequenz
 - **PCR-Diagnostik im Nasopharyngealabstrich:** nur bei **hämatologischen Pat.** zum Nachweis von respiratorischen Viren in der Wintersaison, falls Ergebnis rasch zur Verfügung steht und somit therapeutische Relevanz hat
 - **Bronchoskopie und BAL:** bei Pat. ohne Besserung unter der initialen Antibiotikatherapie, intubierten Pat., Immunsuppression
 - **Pleurapunktion:** bei relevantem Pleuraerguss (>10mm breit im Ultraschall)

4. Initiale empirische Therapie gemäss CAP-Schweregrad:

- Die empirische Antibiotikatherapie soll so rasch wie möglich begonnen werden, spätestens innerhalb der ersten 2-4h nach Vorstellung des Patienten
- Vor Beginn einer antibiotischen Therapie sollen folgende Fragen beantwortet werden:
 - a) Wie ist der Schweregrad der Pneumonie gemäss PSI und CURB 65 score *?
 - b) Sofortige Antibiotikagabe nötig (z.B. bei Neutropenie oder respiratorischer Insuffizienz) oder kann der Befund des Gram-Direktpräparates abgewartet werden?
 - c) Besteht ein Grundleiden, welches auf mögliche Erreger hinweist?
 - d) Wurden die notwendigen Kulturen (Blutkulturen, Sputum-Kultur inkl. Legionellenkultur) abgenommen?

SCHWEREGRAD ⁺	ERSTE WAHL	ALTERNATIVEN
Mild jüngerer Pat. älterer Pat.	Makrolid po * AmoxiClav 3x625mg po	AmoxiClav od. neues Chinolon ** po Neues Chinolon ** po
Moderat (Kombinationstherapie nur bei erhöhtem Risiko)	AmoxiClav 3x1.2g iv +/- Clarithromycin 2x500mg po	Neues Chinolon ** po oder iv
	Ceftriaxon 1x2g iv +/- Clarithromycin 2x500mg po	
Schwer	Ceftriaxon 1x2g iv <i>plus</i> Clarithromycin 2x500mg po/iv	Neues Chinolon ** iv
Risiko für Pseudomonas °	Pip/Tazo 3x4.5g iv	Carbapenem ***
Bestätigte Pseudomonas-Pneumonie → Kombinationstherapie zu erwägen („optional“)	Cefepime 3x2g iv <i>plus</i> Ciprofloxacin 2x750mg po <i>oder</i> Tobramycin 5-7mg/kg 1x/d iv Pip/Tazo 3x4.5g iv <i>plus</i> Ciprofloxacin 2x750mg po <i>oder</i> Tobramycin 5-7mg/kg 1x/d iv	Carbapenem *** <i>plus</i> Ciprofloxacin 2x750mg po <i>oder</i> Tobramycin 5-7mg/kg 1x/d iv

- + gemäss Pneumonia Severity Index (PSI) und CURB 65 score
- * Makrolid: Clarithromycin 2x500mg po, Azithromycin 1g po
- ** Neues Chinolon: Levofloxacin 1 (-2)x500mg po/iv oder Moxifloxacin 1x400mg po
- *** Meropenem 3x1g iv oder Imipenem 4x500mg iv
- ° Kürzliche Hospitalisation; Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten oder häufige Antibiotikatherapien (>4x/Jahr); Aspiration; Kolonisation mit *P. aeruginosa*; vorgängige Pseudomonas Isolation aus respiratorischem Material; schwere COPD (FEV1 <30%)

Beachte:

- *Anpassen der empirischen Therapie an die Kulturergebnisse und das Antibiogramm:* Eindeutige Sputumkultur bzw. typischer Erregernachweis aus sterilen Kompartimenten wie Blut oder Pleuraflüssigkeit
- *Zusätzliche Makrolid-Therapie:* Bei Pat. mit erhöhtem Mortalitätsrisiko gemäss PSI und CURB 65 score, alle schwer verlaufenden Pneumonien bzw. dort wo der Verdacht auf eine Legionellose besteht (uncharakteristisches Sputum-grampräparat, Durchfall, ZNS-Symptome)
 - Vorgängig Legionellenkultur veranlassen
 - Legionellen-Urinantigen auch bei antibiotisch vorbehandelten Pat. noch positiv
 - Sensitivität des Legionellen-Antigens wenn einmalig gemessen 60%, zweimalig gemessen 90% (Cave: detektiert nur *Legionella pneumophila* Serogruppe 1)
 - negatives Legionellen-Antigen schliesst eine Legionelleninfektion nicht aus!

5. Therapiedauer:

- (5)7-10 Tage, ab 5. Tag gemäss Pro-Calcitonin
- 14 Tage für intrazelluläre Keime (z.B. Legionellen)
- Umstellen von i.v. auf p.o. Therapie gemäss unseren publizierten Switch-Kriterien:
 - **Einschlusskriterien:**
 - afebril seit ≥ 24 Stunden (Kerntemperatur < 38°C)
 - klinische Verbesserung bezüglich der Infektion
 - Patient verträgt Flüssigkeiten per os
 - Patient kann per orale Medikamente schlucken
 - **Ausschlusskriterien:**
 - Neutropenie, Leukämie oder Lymphom
 - chirurgisch nicht sanierter Abszess, schwere Weichteilinfektion, Osteomyelitis, septische Arthritis
 - Meningitis oder ZNS-Infektion, *S. aureus* Bakteriämie
 - bakterielle Endokarditis, intravaskuläre Infektion
 - verminderte gastrointestinale Absorption

6. Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen/Risikofaktoren:

- **Alkoholkrankheit**
 - Zu beachten: *Klebsiella pneumoniae*, andere gram-negative Erreger, Anaerobier
 - Empirisch: Cephalosporin 3. Generation z.B. **Ceftriaxon (1x2g iv)**
- **Anamnestisch Grippe, hämorrhagische Pneumonie**
 - Zu beachten: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*
 - Empirisch: **AmoxiClav (3x1.2g iv)**
- **Aspirationspneumonie**
 - Wirkung gegen Anaerobier erforderlich
 - Empirisch: **AmoxiClav (3x1.2g iv)** oder **Clindamycin (3x600mg po/iv)**
- **Neutropenie**
 - Empirisch: **Cefepime (3x2g iv)** oder **Pip/Tazo (3x4.5g iv)**

7. Literatur

1. European Respiratory Society (ERS): Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J: 26: 1138-1180, 2005
2. Laifer G, Flückiger U, Scheidegger C, Boggian K, Mühlemann K, Weber R, Zanetti G, Kaiser L for the Swiss Society of Infectious Diseases: Management of Community Acquired Pneumonia in Adults: ERS/ESCMID guidelines adapted for Switzerland, 2007
3. Mandell LA et al: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. CID 37:1405-1433, 2003
4. Bochud PY et al: Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. Medicine: 80:75-87, 2001
5. Fine MJ et al: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med: 336 (4):243-250, 1997
6. Lim WS et al: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax: 58:377-382, 2003
7. Halm E et al: Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med: 347 (25):2039-2045, 2002
8. Roson B et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2004;38:222-226
9. Waterer GW et al. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community acquired pneumonia. Chest 2006 Jul;130(1):11-5
10. Arancibia et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis. Arch Intern Med 2002;162(16):1849-58
11. Christ-Crain M et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jul 1;174(1):84-93
12. Mertz D et al. Outcomes of Early Switching from Intravenous to Oral Antibiotics on Medical Wards. JAC 2009 in press

Z N S - Infektionen

1. AKUTE BAKTERIELLE MENINGITIS

Die bakterielle Meningitis ist eine medizinische Notfallsituation mit einer Mortalität von 10-40%. Eine frühzeitige korrekte Therapie und das Erkennen von Komplikationen verbessert Morbidität und Mortalität.

1.1. Klinische Situation präzisieren

1.1.1. Wichtig ist die rasche klinische Unterscheidung zwischen Meningitis und Enzephalitis. Häufig wird jedoch auch ein Mischbild (Meningoenzephalitis) gesehen.

Meningitisches Syndrom:

- Kopf-, Nacken-, Rückenschmerzen
- Fieber
- Lichtscheu
- Bewusstseinsstörung
- Nackensteifigkeit, Meningismus-Zeichen: Kernig, Brudzinski, Lasègue

Enzephalitisches Syndrom:

- Bewusstseinsveränderung, Delir, Konfusion
- Fieber
- fokale neurologische Zeichen
- epileptische Anfälle

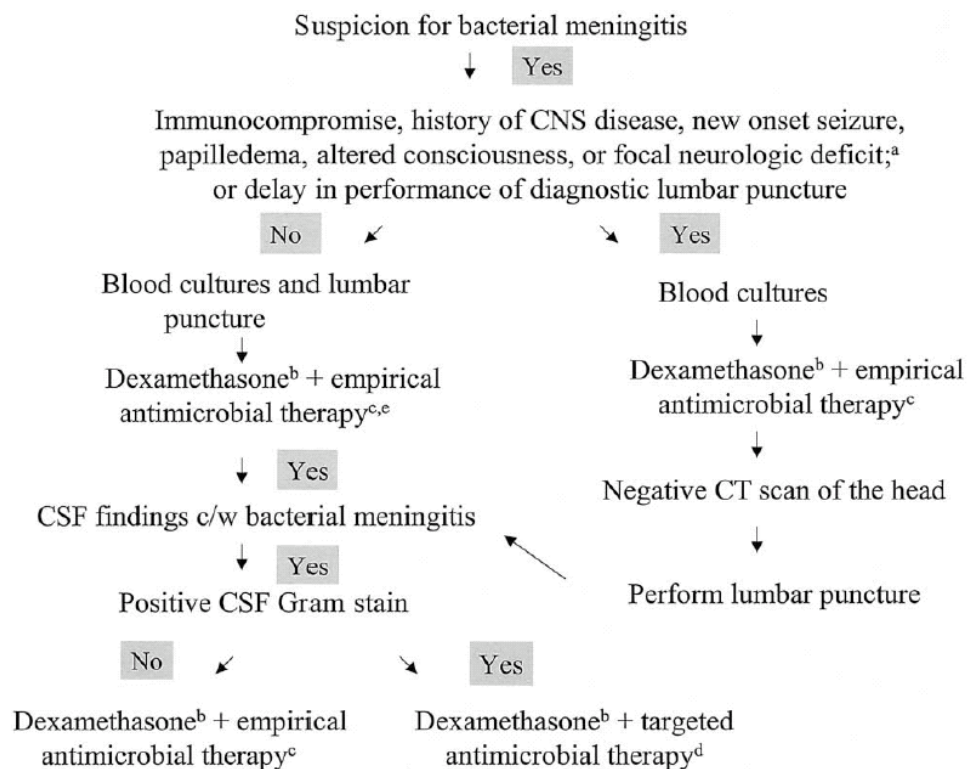
1.1.2. Anamnestische und klinische Befunde als Schlüssel der Ätiologie

Begleiterkrankungen, betroffenes Organsystem	Klinische Befunde	Keim
Haut	Purpura, Petechien Zellulitis im Gesicht	<i>N. meningitidis</i> <i>S. aureus</i>
HNO	Otitis media, Sinusitis, Mastoiditis Liquorfistel Parotitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Mumpsvirus
Kardiovaskulär	Zyanot. Herzvitium (Hirnabszess) Endokarditiszeichen (sept. Embol.) Perikarditis	Anaerobier, Streptokokken <i>S. aureus</i> , Streptokokken <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Lunge	Lobärpneumonie	<i>S. pneumoniae</i>
Neurologie	Hirnnervenausfälle Fokale Zeichen (Hirnabszess)	<i>M. tuberculosis</i> , <i>B. burgdorferi</i> → siehe Hirnabszess
Bewegungsapparat	Spondylodiszitis Septische Arthritis	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Alkoholkrankheit	Anamnese/klinische Stigmata, bek. Leberzirrhose	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i>
Schwangerschaft		<i>Listeria monocytogenes</i>
Nieren-/ Herztransplantation		<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Neutropenie		Gramnegative Stäbchen, Pilze
HIV-Infektion	Abhängig von CD4 Zellzahl	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>M. tuberculosis</i> , <i>Treponema pallidum</i>
Neurochir. Operation ohne Shunt		<i>S. aureus</i> , koagulase-neg. Staphylokokken, <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , Enterobacteriaceen, <i>P. acnes</i>
Neurochir. Operation mit Shunt		Koagulase-neg. Staphylokokken, <i>S. aureus</i> , <i>P. acnes</i>

1.1.3. Labor- und Radiologieuntersuchungen

- **Blutkulturen:** Häufig primäre oder sekundäre Sepsis als Auslöser
- **Lumbalpunktion** (22 oder 25 gauge Nadel):
 - Zellzahl, Protein, Glucose, Lactat, Direktpräparat, Kultur, Antigentest
- **Radiologie:** - Thorax: Suche nach Primärherd in Lunge
 - Schädel-CT: Zeichen für Hirndruck, Abszess, Emyem
 Indikation zur Durchführung vor LP:
 - Bewusstseinsstörung
 - fokale neurologische Ausfälle
 - epileptischer Anfall
 - Papillenödem
 - Immunsuppression
 - Alter ≥ 60 Jahre

1.1.4. Abklärungs-Algorithmus



1.1.5. Interpretation der Liquorbefunde

	Normal	Virale Meningitis	Bakterielle Meningitis	Meningitis tuberculosa
Aspekt	Wasserklar	Klar	Trüb	Klar-trüb
Druck (cm H₂O)	5 – 12	Normal od. erhöht	> 20	Normal od. erhöht
Zellen (pro µl)	1 – 4	< 1000 v.a. Lympho	> 1000 > 70% PMN	< 1000 Mono-Lympho
Glucose (% Serum)	50 – 80%	50 – 80%	< 40%	< 40%
Eiweiss (mg/l)	100 - 450	Normal od. erhöht	> 450	> 450
Lactat (mmol/l)	< 1.6	< 1.6	> 3.5	> 1.6
Direktpräparat	Negativ	Negativ	80% positiv evt. Antigentest	35% positiv

1.1.6. Ätiologie präzisieren

- Direktpräparat Liquor

- Antigentest Liquor:

- Pneumokokken
- Meningokokken Serogruppe C
- *Haemophilus influenzae* Typ b
- *Cryptococcus neoformans* (inkl. Tuschepräparat) bei Immunsuppression

Liquorkultur: In ca. 80% der Fälle positiv. Ursachen für falsch negative Kulturen sind: inadäquater Transport, antibiotische Vorbehandlung (meist >24h), parameningealer Herd, Meningitis mit speziellem Keim (*Treponema pallidum*, Leptospiren, Mycoplasmen, Brucella, *M. tuberculosis*, Anaerobier)

→ Resultat erst nach 12-48h, Therapie aber empirisch sofort beginnen!

1.2. Empirische Meningitistherapie je nach Verdachtsdiagnose (basierend auf Alter, Direktpräparat und Grundleiden)

Situation (Häufigste Keime)	1. Wahl Antibiotikum / Therapiedauer	2. Wahl Antibiotikum
ALTER		
Erwach. ohne Grundleiden <i>S. pneumoniae</i> *, <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv Therapiedauer: <i>N. meningitidis</i> : 7 Tage <i>S. pneumoniae</i> : 10-14 Tage	Penicillin G 4x5 Mio E/d iv (falls MHK <0.1 µg/ml)
Kleinkind <i>S. pneumoniae</i> *, <i>N. meningitidis</i> (<i>H. influenzae</i> heute selten)	Ceftriaxon (=Rocephin®) 100mg/kg/d iv	individuell
Säugling (< 1 Monat) Streptokokken Gr. B (<i>S. agalactiae</i>), <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin (=Clamoxyl®) 100mg/kg/d iv <i>plus</i> Cefotaxim (=Claforan®) 100mg/kg/d iv Therapiedauer: <i>S. agalactiae</i> : 14-21 Tage	individuell
DIREKTPRÄPARAT		
Gram-positive oder gram-negative Diplokokken <i>S. pneumoniae</i> *, <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv Therapiedauer: <i>N. meningitidis</i> : 7 Tage <i>S. pneumoniae</i> : 10-14 Tage	Penicillin G 4x5 Mio E/d iv (falls MHK <0.1 µg/ml)
Feine gram-neg. Stäbchen <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv Therapiedauer: 7 Tage	Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv
Gram-positive Stäbchen <i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin (=Clamoxyl®) 6x2g/d iv <i>plus</i> Gentamicin (=Garamycin®) 3x1.7mg/kg/d iv Therapiedauer: ≥21 Tage	Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv oder TMP/SMX (=Nopil®) 5mg/kg 8-stdl. iv od. po im Verlauf
Gram-negative Stäbchen	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv Therapiedauer: 21 Tage	Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv
Neg. Grampräparat	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv bzw. je nach Grundleiden Therapiedauer: je nach Kultur/Klinik	

GRUNDLEIDEN		
HNO-Fokus: <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> * Alkohol/Schwangerschaft: <i>S. pneumoniae</i> *, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>N. meningitidis</i> Immunsuppression:	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Amoxicillin (=Clamoxyl®) 6x2g/d iv <i>plus</i> Gentamicin (=Garamycin®) 3x1.7mg/kg/d iv (Gentamicin nur bei bestätigter Listeriose) Wie <i>Alkohol/Schwangerschaft</i> Therapiedauer: <i>H. influenzae</i> : 7 Tage <i>N. meningitidis</i> : 7 Tage <i>S. pneumoniae</i> : 10-14 Tage <i>Listeria monocytogenes</i> : ≥21 Tage	Penicillin G 4x5 Mio E/d iv (falls MHK <0.1µg/ml) bzw. individuell Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv
Zeckenbiss: <i>B. burgdorferi</i>	Ceftriaxon (=Rocephin®) 1x2g/d iv Therapiedauer: 14-28 Tage	Penicillin G 4x5 Mio E/d iv
Postoperativ: <i>S. aureus</i> , koagulase-negative Staphylokokken, <i>P. acnes</i> , Enterobacteriaceae, Pseudomonas	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Rifampicin (=Rimactan®) 2x600mg/d iv Therapiedauer: je nach Erreger <i>S. aureus</i> : 14 Tage Gram-negative Erreger: 21 Tage	Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv oder Cefepime (=Maxipime®) 3x2g/d iv oder Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Flucloxacillin (=Floxapen®) 6x2g/d iv
Neurochirurgischer Shunt Koagulase-negative Staphylokokken, <i>S. aureus</i> , <i>P. acnes</i>	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Rifampicin (=Rimactan®) 2x600mg/d iv Zugabe Vancomycin 2x1g/d iv individuell, Shuntentfernung diskutieren!	individuell

- * Bei Patienten, die die Meningitis *ausserhalb der Nordwestschweiz* akquiriert haben, ist zusätzlich zum Ceftriaxon die Gabe von Vancomycin (2x1g/d iv) zu diskutieren (Penicillin-resistente Pneumokokken!) (Rücksprache mit DA Infektiologie)
- Bei **Typ 1 Penicillinallergie** (Anaphylaxie): empirische Meningitistherapie mit Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv und intensivmedizinischer Überwachung (Gefahr der Kreuzallergie)! Falls im Grampräparat gram-positive Kokken nachzuweisen sind, kann anstelle eines Betalaktams Vancomycin gegeben werden.

1.2.1. Steroide bei Meningitis

Die Dexamethasongabe (Fortecortin® 10mg 6-stdl. iv über 4 Tage) unmittelbar **vor** Antibiotikagabe ist assoziiert mit einer verminderten Mortalität und weniger persistierenden neurologischen Ausfällen, da die entzündliche Antwort auf die Infektion reduziert wird. Dies konnte gezeigt werden für Pneumokokken, ein Trend für ein besseres Outcome besteht für die übrigen bakteriellen Meningitiserreger. Bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis sollte somit vor der 1. Antibiotikagabe Dexamethason gegeben werden, wobei die Antibiotikagabe nicht mehr als 15 Min. zu verzögern ist.

Cave: Steroide können bei Immunsuppression kontraproduktiv sein und die Indikation muss individuell gestellt werden.

1.2.2. Indikationen für eine Verlaufs-Lumbalpunktion nach 24-48h

- Fehlendes klinisches Ansprechen nach 48h adäquater Therapie
- Penicillin-intermediäre bzw. -resistente Pneumokokken (MIC >1µg/ml): Frage nach Kultur-Negativierung?
- Therapie mit Vancomycin und Steroiden: Frage nach Vancomycin-Spiegel intrathekal? Kultur-Negativierung?
- bei erhöhtem intrakraniellm Druck (v.a. Kryptokokken-Meningitis)

1.2.3. Isolation/Umgebungsabklärung

- Für Meningokokken notwendig → siehe **Hygieneordner**

1.3. Aseptische Meningitis

Es handelt sich um eine meningeale Entzündung, die sich klinisch und laborchemisch nachweisen lässt, wobei die bakteriellen Kulturen des Liquors negativ sind.

- Ätiologie:**
- V.a. Viren (Enteroviren, HSV-2, HIV)
 - Andere Infektionen (Mykobakterien, Leptospiren, Borrelien, Lues, Pilze)
 - Parameningeale Infektionen (Epidural-/Subduralabszess)
 - Medikamente (NSAR, Metronidazol, Carbamazepin, TMP/SMX)
 - Tumoren oder Autoimmunerkrankungen (Sarkoidose, SLE)

Im Gegensatz zur bakteriellen Meningitis, zeigt sich bei der Mehrheit der aseptischen Meningitiden ein selbstlimitierender Verlauf.

1.4. Literatur

1. Tunkel A et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. CID 2004;39(9):1267-84
2. Van de Beek D et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 2006;354:44-53
3. Weisfelt M et al. Community-acquired bacterial meningitis in older people. J Am Geriatr Soc 2006;54(10):1500-7
4. Egger M et al. Akute bakterielle Meningitis. Schweiz Med Forum Nr. 42, Oktober 2002:989-995
5. Hasbun R et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001;345:1727-33
6. Leib SL et al. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate and CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. CID 1999;29: 69-74
7. De Gans J et al. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-56
8. BAG: Invasive Pneumokokken-Infektionen in der Schweiz. BAG Bulletin 52:994-1000, 2004
9. Conen A et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. CID 2008;47(1):73-82

2. HIRNABSZESS

Fokale "Hirneinschmelzung" multifaktorieller Genese:

- per continuitatem von anderem Infektfokus (paranasale Sinus, Ohr, Mastoid, Zahn)
- hämato-gen (von pulmonalem, kutanem, intraabdominalem oder intravaskulärem Fokus)
- postoperative oder posttraumatische Komplikation

30%-60% der Hirnabszesse enthalten eine Mischflora.

2.1. Symptome

- bis zu 50% sind oligosymptomatisch und auch afebril
- Fieber, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen
- qualitative und quantitative Bewusstseinsstörung
- fokale neurologische Zeichen
- Epileptische Anfälle

2.2. Pathogenese, Keime und empirische Therapie in Abhängigkeit der Prädisposition, resp. des Primärfokus

Ursprung der Infektion	Keim	Therapie
HNO/Enoral (Sinusitis, Otitis media, Mastoiditis, dentogen)	Anaerobe/aerobe Mischflora: Streptokokken (v.a. <i>S. milleri</i>), Haemophilus, Bacteroides, Fusobacterium, Propionibacterium, Prevotella, Enterobacteriaceae, (Pseudomonas)	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Metronidazol (=Flagyl®) 3x500mg/d iv od. po
Lunge	Streptokokken, Haemophilus, Fusobacterium, Actinomyces, (Nocardia)	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Metronidazol (=Flagyl®) 3x500mg/d iv od. po
Endokarditis	Viridans Streptokokken <i>S. aureus</i>	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv Flucloxacillin (=Floxapen®) 6x2g/d iv
Zyanot. Herzvitium	Streptokokken, Anaerobier	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv
Penetrierendes Kopftrauma	<i>S. aureus</i> , Streptokokken, Enterobacteriaceae, Clostridium	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Rifampicin (=Rimactan®) 2x600mg/d iv
Neurochirurgische Operation	<i>S. aureus</i> , koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken, Propionibacterium, Pseudomonas, Enterobacteriaceae	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Rifampicin (=Rimactan®) 2x600mg/d iv oder Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Flucloxacillin (=Floxapen®) 6x2g/d iv oder Meropenem (=Meronem®) 3x2g/d iv
Immunsuppression HIV/AIDS	Zusätzlich Nocardia, Toxoplasmose, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , CMV, andere Pilze (Candida, Aspergillen, Zygomyceten)	Ceftriaxon (=Rocephin®) 2x2g/d iv <i>plus</i> Amoxicillin (=Clamoxyl®) 6x2g/d iv <i>plus</i> Gentamicin (=Garamycin®) 3x1.7mg/kg/d iv (Gentamicin nur bei bestätigter Listeriose) Pilzmittel, Therapie der Nocardiose, Toxoplasmose, Tuberkulose und CMV individuell → siehe Kapitel HIV

- Bemerkungen:**
- **Immer** mit Neurochirurgen besprechen:
 - Materialgewinnung zur mikrobiolog. und histolog. Untersuchung
 - Diskussion kombiniert chirurgisch/antibiotische Therapie (Abszessdrainage?), v.a. wenn Abszess >2.5cm gross und Masseneffekt besteht
 - **Therapiedauer:** mind. 6-8 Wochen, länger (bis 12 Wochen) wenn keine chirurgische Intervention durchgeführt wird (Therapiedauer solange, bis bildgebend der Abszess weg ist)
 - gesamte Therapiedauer hochdosiert und somit intravenös (Rezidivgefahr!)
 - zur Verlaufskontrolle repetitives Schädel-CT/-MRI
 - **Glucocorticoide** nur bei ausgeprägtem Masseneffekt (Fortecortin® 10mg iv als Ladedosis, dann 4x4mg/d iv)

2.3. Literatur

1. Tseng JH et al: Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surgical Neurology* 65:557-562, 2006
2. Yen PT et al: Brain abscess: With special reference to otolaryngologic sources of infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:15-22, 1995
3. Lucht F et al: The penetration of Ceftriaxone into human brain tissue. *J Antimicrob Chemother* 26:81-86, 1990
4. Mindermann T et al: Rifampin concentrations in various compartments of the human brain: A novel method to determine drug levels in the cerebral extracellular space. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2626-2629, 1998
5. Southwick F et al: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of brain abscess. In UpToDate 2008

3. ENZEPHALITIS

Es handelt sich um eine diffuse Entzündung des Gehirns. In 30-75% bleibt die Ursache unklar. Von infektiöser Seite findet sich in den meisten Fällen eine virale Ursache (70%), gefolgt von bakteriellen Ursachen (20%), Pilzen/Prionen (8%) und Parasiten (2%). Hauptzeichen der Enzephalitis ist die Veränderung des Bewusstseins.

3.1. Enzephalitisches Syndrom

- Fieber
- Bewusstseinsveränderung, Delir, Konfusion
- Epileptische Anfälle
- Fokal neurologische Zeichen

3.2. Pathogenese

Primärer Replikationsort: meist im Bereich der Eintrittspforte:

- *Respirationstrakt:*
Masernvirus, Mumpsvirus, Influenzavirus, Varizella zoster Virus (VZV), *M. tuberculosis*, Kryptokokken
 - *Gastrointestinaltrakt:*
Enteroviren, Adenoviren, *Listeria monocytogenes*
 - *Subkutanes Gewebe:*
Togaviren (Rötelnvirus, FSME, Gelbfieberevirus), Rickettsien
 - *Genitaltrakt:*
Herpes simplex Virus (HSV)
 - *Neurales Ganglion:*
Rabiesvirus, Poliovirus, HSV, VZV, HIV
- Sekundäre Streuung:
- *Hämatogen* ins ZNS (Virämie)
 - *Retrograd axonal* entlang peripherer Nerven/Hirnnerven ins ZNS:
Rabiesvirus, HSV, VZV

3.3. Differentialdiagnose

Wichtig ist die Anamnese (!), Reise- und Expositionsanamnese, vorgängige Impfungen, virale Erkrankungen und Immunsuppression, um die Differentialdiagnose eingrenzen zu können.

3.3.1 Postinfektiöse Enzephalitis (sogen. akute disseminierte Enzephalomyelitis)

In den Neuronen wird kein Virus gefunden. Es handelt sich vorwiegend um perivaskuläre Entzündungen und Demyelinisierungen im Sinne einer immunvermittelten Destruktion. Kann nach Impfungen oder viralen Infektionen auftreten (innerhalb 1-4 Wochen).

Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, VZV, EBV, Influenzavirus

3.3.2. Virale Enzephalitis

Virus dringt ins ZNS ein und befällt und destruiert Neuronen. Viren können aus dem Hirngewebe angezüchtet oder direkt nachgewiesen werden.

Herpesviren: HSV 1+2, VZV, CMV, EBV, HHV6

Enteroviren: Coxsackievirus, Echoviridae, Enteroviren, Poliovirus

Zecken/Moskitoübertragen: FSME, West Nile Virus

Adenoviren

Influenzaviren

Mumpsviren, Masernviren, Rötelnviren

Andere: HIV, JC-Virus, Rabiesvirus, Lymphozytäres Choriomeningitis Virus

3.3.3. Nicht-virale infektiöse Enzephalitis

Mycoplasma, *Legionella*, *Brucella*, *Treponema pallidum*, *B. burgdorferi*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospiren*, *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Tropheryma whipplei*, *Nocardia*, *Rickettsia*, *Bartonella*, Prionen

3.3.4. Nicht-infektiöse Enzephalopathie

Medikamentös-toxisch, Drogen/Alkohol, metabolisch (entgleister Diabetes mellitus, Leber-/Niereninsuffizienz), ischämisch/hämorrhagisch, Tumor, systemische Infektion, nicht konvulsiver Status epilepticus, Sarkoidose, zerebrale Vaskulitis

3.4. Diagnostik

- **Lumbalpunktion** → für Interpretation siehe Kapitel Meningitis
 - Gram-Direktpräparat, Kultur auf allg. Bakteriologie, Tuberkulose, Pilze
 - PCR im Liquor für vermutete (virale) Ursachen
- **Serologien im Liquor und im Blut** für vermutete Ursachen
 - **Beachte:** FSME IgM im Serum zusammen mit Klinik genügend für Diagnose der Früh-Sommer-Meningoenzephalitis
- **Zusätzliche Kulturen** (je nach Fragestellung): Blut, Sputum, Nasopharyngealsekret, Stuhl
- **Schädel-MRI**
- **EEG**
- **evt. Hirnbiopsie**

3.5. Ätiologische Hinweise je nach Alter, klin. Bild, Exposition und Grundleiden

Situation/klinisches Bild	Erreger
ALTER	
Kinder	Enteroviren, HSV, VZV, Masernvirus, Mumpsvirus, Rötelnvirus, Influenzavirus
Erwachsene	HSV, Enteroviren, <i>L. monozytogenes</i> , Influenzavirus, HIV, Prionen (Creutzfeld-Jakob Krankheit)
KLINISCHES BILD	
Zerebelläre Ataxie	VZV, EBV, Mumpsvirus, <i>Tropheryma whipplei</i>
Hirnnervenausfälle	HSV, EBV, <i>L. monozytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Demenz	HIV, Prionen (Creutzfeld-Jakob Krankheit), Masern (SSPE*), <i>T. pallidum</i> , <i>Tropheryma whipplei</i>
REISEN	
Reiseanamnese	West Nile Virus, Eastern equine encephalitis Virus, St. Louis encephalitis Virus, Rabiesvirus, <i>P. falciparum</i> , Rickettsia, Japanese encephalitis Virus Verschiedene Erreger je nach geographischen Regionen
IMMUNSTATUS	
Immunsuppression	HSV, VZV, CMV, EBV, HHV 6, JC Virus, HIV, West Nile Virus, <i>L. monozytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> sp.
EXPOSITION	
Vögel	<i>Cryptococcus neoformans</i> , West Nile Virus
Katzen	Rabiesvirus, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella henselae/quintana</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Schafe, Ziegen	<i>Coxiella burnetii</i> , Brucella
Zecken	FSME, <i>Borrelia burgdorferi</i> , Rickettsia, Ehrlichia
Unpasteurisierte Milch	<i>L. monozytogenes</i> , <i>Coxiella burnetii</i>

* SSPE: subakute sklerosierende Panenzephalitis

3.6. Therapie

Obwohl eine Vielzahl von Viren eine Enzephalitis verursachen kann, existiert eine spezifische antivirale Therapie nur für Herpesviren.

Die übrigen antiinfektiösen Therapien müssen je nach Klinik, Epidemiologie (Reiseanamnese!) und Verdachtsdiagnose eingeleitet werden.

3.6.1 Virale Enzephalitis:

Sofortige empirische Therapie gegen HSV beginnen wegen hoher **Morbidität und Mortalität**.

- Herpes simplex und Varizella zoster Virus:

- Acyclovir (=Zovirax®) 10mg/kg 8-stdl. iv (in je 100 ml Glucose 5% über 1 h)

- **Therapiedauer:** HSV 14 – 21 Tage
VZV 10 – 14 Tage

- CMV:

- Ganciclovir (=Cymevene®) 5mg/kg 12-stdl. iv **oder**
- Foscarnet (=Foscavir®) 60mg/kg 8-stdl. iv bzw. 90mg/kg 12-stdl. **oder**
- Kombinationstherapie diskutieren

- **Therapiedauer:** 14-21 Tage

- HIV:

- siehe Kapitel HIV

3.7. Literatur

1. Krech T. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Schweiz Med Forum 2006;6:268–274
2. Whitley RJ et al. Viral encephalitis. N Engl J Med 1990; 323:242
3. Johnson RP et al. Viral encephalitis in adults. In UpToDate 2008
4. Kennedy P et al. Viral encephalitis: Causes, differential diagnosis and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:10-15
5. Tunkel A et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. CID 2008;47:303-27

Intravaskuläre Katheterinfekte

1. Definitionen und diagnostische Kriterien

Infektion	Definition
Kolonisierter Katheter	Signifikantes Wachstum ≥ 1 Mikroorganismen an Katheterspitze Ausrollmethode: ≥ 15 KBE (Kolonie bildende Einheiten)
Phlebitis (periphere Katheter)	≥ 2 der folgenden Kriterien: Überwärmung, Induration, Rötung, Druckdolenz oder Schmerz
Exit-site Infektion	<i>Klinisch:</i> Erythem, Induration und/oder Druckschmerzhaftigkeit im Abstand ≤ 2 cm um Katheter-Austrittsstelle, ev. plus Eiter und Fieber oder <i>Mikrobiologisch:</i> Keimnachweis aus Exudat von Katheteraustrittsstelle mit oder ohne Kathetersepsis
Tunnelinfektion	Erythem, Induration und/oder Druckschmerzhaftigkeit > 2 cm um Katheter-Austrittsstelle entlang dem getunnelten Katheter mit oder ohne Kathetersepsis
Kathetersepsis Catheter-related bloodstream infection =CR-BSI	Bakteriämie oder Fungämie (≥ 1 pos. Blutkultur aus peripherer Vene) bei liegenden ZVK plus SIRS ohne andere Quelle für Sepsis. ZUSÄTZLICH eines der folgenden Kriterien: - Isolation identischer Keim von Katheterspitze in relevanter Menge oder - Differential Time to Positivity (DTP) ≥ 2 Stunden
Catheter-associated bloodstream infection =CA-BSI	Primäre Sepsis (≥ 1 pos. Blutkultur ohne Hinweis für andere Infektquelle) in Anwesenheit eines ZVK ≥ 48 h (v.a. für Surveillance)

2. Kathetereinlage und Pflege

2.1. Material

Standardkatheter USB aus Polyurethan

Bei immunsupprimierten Patienten auf Med Iso: Chlorhexidin-beschichteter Katheter

2.2. Auswahlkriterien nach voraussichtlicher Liegedauer ("Daumenregel")

≤ 7 Tage: peripherer Katheter oder Jugularis-ZVK

7-28 Tage: Subclavia-Katheter, PICC (=Peripheral Inserted Central Catheter

>28 Tage: Long-term Katheter: tunnelierte Katheter (z.B. Hickman), Port-à-Cath

2.3 Einlage und Pflege

Einlage ZVK in „full barrier precautions“: Mund-/Nasen-Schutz, sterile Handschuhe, Haube, Überschurz, Hautdesinfektion mit Braunoderm® oder Octeniderm®.

ZVK-Verband mit Chlorhexidin-Patch (Tegaderm®) für alle ZVK und arterielle Katheter (ausser tunnelierte Katheter, Port-à-Cath, Dialysekatheter).

Alle unter REA-Bedingungen eingelegten intravaskulären Katheter nach Stabilisierung des Patienten oder spätestens innerhalb 48h ziehen oder wechseln.

Kein routinemässiger Wechsel intravaskulärer Katheter ohne Infektzeichen.

3. Diagnostik bei Katheterinfektionen

3.1. Blutkulturen

Bei Verdacht auf Katheterinfektion gleichzeitige Entnahme von je 1 Paar Blutkultur aus Katheter und peripher vor Antibiotikagabe. Immer Ort und Zeit der Entnahme auf dem Auftragsformular vermerken (wichtig für Berechnung DTP!)

3.2. Katheterspitze

Kultur von Katheterspitze (10 cm) mittels Ausrollmethode bei:

- Verdacht auf CR-BSI, Exit-site Infektion oder Phlebitis, auch bei peripheren Katheter
- Entfernung ZVK bei hämatologischen Patienten

Keine routinemässige Kultur Katheterspitze ohne Verdacht auf CRBSI.

3.3 Indikation für Echokardiographie

Bei CR-BSI (v.a. bei gram-positiven Keimen) und

1. Fehlendes Therapieansprechen (persistierend Fieber/positive Blutkulturen \geq 72h)
2. Klinische Zeichen einer Endokarditis oder septischer Streuherde
3. Kardialen Risikofaktoren (künstliche Herzklappe, Pacemaker/ICD, Klappenvitium) empfohlen
4. Allen *S. aureus* CR-BSI mit kardialen Risikofaktoren zu diskutieren

In der Regel keine Notfalluntersuchung (am sensitivsten 5-7 Tage nach Beginn Bakteriämie)

3.4 Indikation für Duplexsonographie

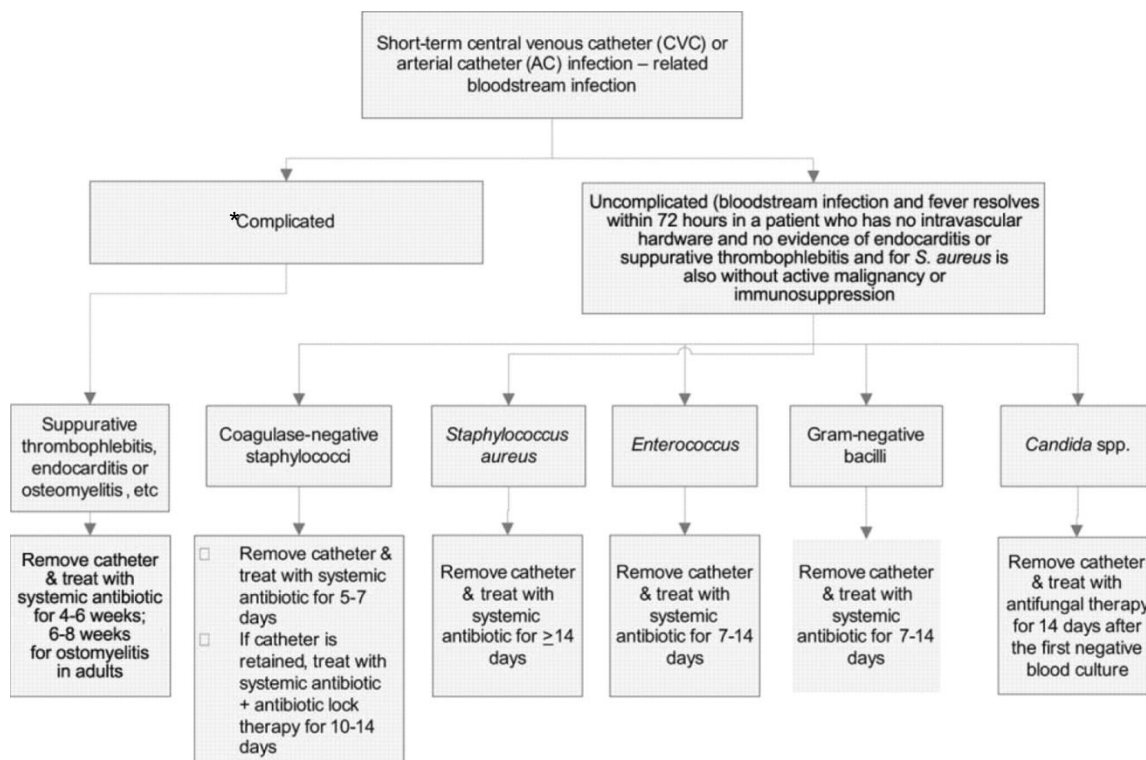
1. Klinische Hinweise auf Thrombose oder septische Thrombophlebitis
2. Fehlendes Therapieansprechen (persistierend Fieber/positive Blutkulturen \geq 72h) ohne Hinweise für Endokarditis

3.5. Phlebitis

Entfernung peripherer Katheter und Einsendung der Spitze auf Mikrobiologie. Bei systemischen Infektzeichen Entnahme von Blutkulturen peripher (nicht durch peripherer Katheter)

4. Management und Therapie von Katheterinfekten

4.1 Management CR-BSI bei nicht-tunnelierten ZVK (gemäss IDSA-Guidelines 2009)



***Komplizierte CR-BSI:** Persistierendes Fieber und Bakteriämie/Fungämie \geq 72h, intravaskulärer Fremdkörper in situ (z.B. Herzklappenprothese), Komplikationen wie Endokarditis, septische Thrombophlebitis, Osteomyelitis oder andere septische Streuherde

4.2 Katheterentfernung

- Generell bei schwerer Sepsis/septischer Schock ohne anderen Fokus und komplizierter CR-BSI
- CR-BSI mit *S. aureus*, Enterokokken, gram-negativen Bakterien, Fungi
- Tunnel-/Port-Infektion

4.3 Katheter-erhaltende Therapie

- Nur bei unkomplizierter CR-BSI mit koagulase-negativen Staphylokokken (KNS)
- Folgeblutkulturen abnehmen, falls persistierende Bakteriämie $\geq 72h \rightarrow$ Katheter \uparrow
- Systemische Antibiotikatherapie über Katheter plus Locktherapie gemäss infektiologischem Konsil

4.4 Empirische und spezifische Antibiotikatherapie

Häufigste Erreger: KNS > *S. aureus* > Enterokokken > gram-neg. Erreger > Candida
KNS sind am USB $\geq 50\%$ Oxacillin-resistent. Trotzdem keine empirische Vancomycin Therapie wegen Gefahr der Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken. Schwere Komplikationen treten aufgrund niedriger Virulenz von KNS in der Regel bis zum Eintreffen des Antibiogrammes auch bei ungenügender Antibiotikatherapie nicht auf. Anpassen nach Erhalt des Antibiogrammes.

Diagnose	Empirische Therapie	Bemerkungen
Kolonisation	Nicht routinemässig <i>Ausnahme:</i> Bei Nachweis von <i>S.aureus</i> und <i>Candida</i> präemptive Therapie für 5-7 Tage	Bei Streptokokken und <i>Enterobacteriaceae</i> engmaschige Ueberwachung
Exit-site-/Tunnel-/Port-Infektion	Augmentin® 3x2.2g iv für 7-10 Tage (+ Amikin 1g iv/24 Std. bei schwerer Sepsis)	Katheter immer ziehen!
CR-BSI	Ohne Vorbehandlung: Augmentin® 3x2.2g iv (+ Amikin 1g iv/24 Std. bei schwerer Sepsis)	Antibiotische Vorbehandlung, Neutropenie: Infektio Konsil
Erreger	Spezifische Therapie	
KNS	Vancomycin 2x1g/Tag iv	Alternativ Daptomycin 6mg/kgKG 1x/Tag iv falls Oxa-sens. Floxapen
<i>S. aureus</i> (Oxa-sens)	Floxapen® 4x2g/Tag iv	
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Amoxicillin 4x2g/Tag iv Vancomycin 2x1g/Tag iv + Gentamycin 3x1mg/kgKG/Tag iv	Alternative bei <i>E. faecium</i> : Daptomycin 6mg/kgKG 1x/Tag iv
Gram-neg. Bakterien	gemäss Resistenzprüfung	
<i>Candida albicans</i>	Fluconazole 800mg LD, dann 400mg 1x/Tag iv	<i>Candida nicht-albicans</i> : Caspofungin 70mg LD, dann 50mg 1x/Tag iv (bis Erhalt Resistenzprüfung)

5. Katheter-Lock: Vancolock (5mg/ml) Zubereitung

1. Eine Ampulle 500 mg Vancocin wird aufgelöst mit 10 ml Aqua dest = Stammlösung
2. Von dieser Stammlösung werden
 - **üblicherweise** 0.2 ml (= 10 mg) abgezogen und mit 1.8 ml NaCl 0.9% verdünnt. Das ergibt 2 ml je Katheterschenkel, die eingelegt werden sollen.
 - **bei Port-à-Cath-Kathetern** 0.3 ml (= 15 mg) abgezogen und mit 2.7 ml NaCl 0.9% verdünnt. Das ergibt 3 ml je Katheterschenkel, die eingelegt werden sollen.
 - **bei Verlängerungen** (z.B. Jugulariskatheter) 0.4 ml (= 20 mg) abgezogen und mit 3.6ml NaCl 0.9% verdünnt. Das ergibt 4 ml je Katheterschenkel, die eingelegt werden sollen.
3. Die Vancolock-Lösungen verbleiben so lange wie möglich (min. 1 Stunde) im abgestöpselten Schenkel
4. Die Einlegelösung wird nicht aspiriert.
5. Doppel- und Dreilumenkatheter werden gleichzeitig mit je 2 ml Vancocin-Lösung eingelegt (d.h. jeder Schenkel wird 1 mal pro 24 Std. eingelegt).
6. Die restliche Stammlösung wird zur Herstellung von Kurzinfusionen verwendet

6. Literatur

1. Widmer AF, Frei R. Decontamination, Disinfection, Sterilization. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, pp 138-64. Washington, D.C.: ASM Press, 2011.
2. Bally F, Ruef C, Troillet N. Möglichkeiten und Grenzen der konservativen Behandlung von Infektionen implantierter venöser Katheter. *Swiss-Noso* 2004; 11: 25-32.
4. Hughes et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer 2002. *CID* 2002; 34: 730-752.
5. Menon A, Ruhe J. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 933-936.
6. Ekkelenkamp MB et al. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *CID* 2008; 46: 114-118.
7. Peacock SJ et al. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. *Hosp Infect* 1998; 40: 35-38.
8. C. Kaech et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 345-352.
9. Pigrau et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary ? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 713-719.
10. Grady N. et al Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *CID* 2011; 52: e1-e32
11. Mermel L et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1-45
12. Bouza et al., How Many Lumens Should Be Cultured in the Conservative Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infections? *CID* 2010; 50(12):1575-1579

Klinik und Therapie der Cytomegalievirus (CMV)-Infektion beim immunkompromittierten Patienten

1. Allgemeines

1.1. Definitionen

- **Latente Infektion:** Nachweis von CMV IgG ohne Hinweis für Symptome.
- **Serokonversion/primäre Infektion:** Nachweis von Antikörpern oder Virusreplikation bei einem bisher seronegativen Patienten. Kann asymptomatisch oder symptomatisch sein.
- **Asymptomatische Virus Replikation:** Virusnachweis in einem Untersuchungsmaterial (Blut, Biopsie, Liquor, BAL, Urin) ohne klinische, laborchemische oder histologische Manifestation.
- **Viral Syndrome (CMV-Syndrom):** Nachweis von Virusreplikation und nicht-organspezifischen klinischen Symptomen (Fieber > 38°C).
- **Probable viral disease (mögliche CMV Organerkrankung):** Nachweis von Virusreplikation und Symptome von begleitender Organdysfunktion. Andere Pathogene wurden ausgeschlossen.
- **Proven viral disease (definitive CMV-Organerkrankung):** CMV Nachweis in Biopsien in Verbindung mit klinischen Symptomen und Befunden, die zu einer CMV-Erkrankung passen.

1.2. Risikogruppen

- Seropositive (CMV IgG+) HIV-infizierte Patienten
- Patienten nach Solidorgantransplantation (SOT):
 - Donor IgG+(D+)/ Rezipient IgG- (R-) > D+/R+ > D-/R+
- Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (HSCT):
 - D-/R+ > D+/R+ > D+/R-

2. Labordiagnostik

2.1. CMV-Serologie

Nachweis von CMV-spezifischen Antikörpern IgG und/oder IgM (z. B.. ELISA).

Beachte: Falsch positive IgG nach Transfusion von Immunglobulinen. Serologie ist zur Diagnose beim Immunsupprimierten ungeeignet.

2.2. CMV-Antigenämie

Testprinzip: Nachweis von CMV-Protein pp65 in Granulozyten mittels Immunfluoreszenz mit monoklonalem Antikörper. Quantitatives Resultat z.B. pro 250'000 Leukozyten. Nicht standardisiert in verschiedenen Labors.

Indikation: Überwachung und Therapiekontrolle der CMV-Infektion nach Transplantation.

Interpretation: Nachweis einer asymptomatischen Replikation nicht gleichzusetzen mit CMV-Erkrankung. Positiver und negativer prädiktiver Wert der Antigenämie für CMV-Erkrankung ist abhängig von immunologischer Situation (Primär- oder Sekundär-Infektion, HLA-mismatch, nicht-verwandter Spender), Höhe der Antigenämie (Schwellenwert) und klinischer Situation (HSCT>SOT mit Lunge> Herz > Leber > Niere).

Der Schwellenwert für *Frühtherapie* bei HSCT $\geq 2 / 250'000$, bei SOT $\geq 20 / 250'000$.

Beachte: Bei Patienten in Neutropenie (< 500 Neutrophile/uL) (z. B.. Preengraftment nach HSCT) ist die Antigenämie nur bedingt aussagekräftig (→ PCR)

2.3. CMV Isolierung (=Kultur)

Testprinzip: Anzüchtung des Virus in einer Zellkultur. Das infektiöse Virus kann nach 24-48h in Zellkultur mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

Indikation: Nicht quantitativer Nachweis von CMV-Erkrankung in Biopsie oder BAL, (selten Blut [„Virämie“] oder Urin).

Interpretation: Begrenzte Sensitivität, aber gute Spezifität für CMV-Organerkrankung bei Nachweis im Biopsiematerial. Für die Steuerung der Frühtherapie nicht sinnvoll.

2.4. CMV-DNA Nachweis (CMV-PCR)

Testprinzip: CMV-DNA Nachweis mittels PCR

Indikation: CMV-PCR zum Nachweis im Liquor, Augenkammerwasser und im EDTA-Blut. Die PCR kann wie die Antigenämie zur Steuerung von Frühtherapie und Therapieverlauf verwendet werden.

Interpretation: PCR-Nachweis von CMV-DNA im Liquor oder Kammerwasser zeigt bei passender Klinik eine CMV-Enzephalitis oder -Ventrikulitis bzw. CMV-Retinitis. Der negative prädiktive Wert der PCR in der BAL für eine CMV Pneumonitis ist hoch.

Die quantitative PCR im EDTA-Blut ist aufgrund der verschiedenen Testmethoden nicht mit der Antigenämie vergleichbar. Das Vorgehen auf der Isolierstation/Zellersatzambulatorium wurde festgelegt:

CMV PCR Kopien/mL	Vorgehen
< 1'000	Wöchentliches Monitoring
1'000 – 10'000	Innerhalb einer Woche bestätigen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falls = oder ↑ Therapie beginnen ▪ Falls > 2- facher Abfall mit Therapie warten und wöchentliches Monitoring
> 10'000	Therapie und Verlaufskontrolle 2xwöchentlich

Bei SOT Patienten liegt der cut-off höher. Therapieentscheid ist abhängig von der Dynamik.

2.5. Nachweismethoden in der Pathologie

Pathohistologie

Testprinzip: Nachweis von Riesenzellen (30µm) mit einem 15µm grossen Kerneinschlusskörper „Eulenaugenkern“.

Indikation: CMV-Nachweis aus Histologie (Gewebsbiopsien) oder Zytologie (z. B. BAL)

Interpretation: Gute Spezifität.

Direkte Immunfluoreszenz

Testprinzip: Spezifische Antikörper für ein CMV spezifisches Protein werden mit dem Fluorochrom gekoppelt. Die markierten Antikörper binden spezifisch an das gesuchte Antigen auf der Probe.

Indikation: Nicht quantitativer Nachweis von CMV-Infektion BAL.

Interpretation: Gute Spezifität. Gefahr der Überdiagnose.

Immunhistochemie (IHC)

Testprinzip: CMV-spezifische Antigene werden mit Hilfe von Antikörpern im Gewebe (Biopsien) sichtbar gemacht.

Indikation: Biopsiematerialien

Interpretation: Gute Sensitivität und Spezifität

In-situ-Hybridisierung (ISH)

Testprinzip: Nachweis von CMV DNA in den Zellen in der Biopsie

Indikation: Gewebsbiopsien

Interpretation: Gute Sensitivität und Spezifität

3. Klinik

3.1. CMV-Syndrom" (siehe Definition oben)

speziell: Ausschluss HHV-6 bei schwer immunsupprimierten Patienten

3.2. CMV-Pneumonitis

Allg.: Bei SOT höchste Mortalität.

Bei AIDS Patienten mit symptomatischer Pneumonie ist CMV in >95% der Fälle zusammen mit anderen Erreger nachweisbar, die als primäre Ätiologie in Frage kommen.

Symptome: Dyspnoe, Tachypnoe, unproduktiver Husten, Fieber.

Befunde: Hypoxämie; Thoraxröntgen: diffuse interstitielle Infiltrate.

Diagnose: Nachweis einer CMV-Infektion mittels IHC, ISH oder Zellkultur aus Lungenbiopsie oder BAL in Verbindung mit klinischer Pneumonie. PCR aus BAL alleine dient nicht zur Diagnose. Der negative prädiktive Wert der PCR ist in der BAL hoch.

3.3. CMV-Colitis

Symptome: Intermittierende, krampfartige Bauchschmerzen, Diarrhoe.

Befunde: Endoskopisch: diffuse oder fokale Bezirke mit Erythem, Schleimhautödem und -erosionen, oft auch Hämorrhagien und Ulzerationen (0.5-1 cm Ø).

Diagnose: In Biopsie CMV-Nachweis mittels IHC, ISH oder Zellkultur. PCR aus Stuhl alleine ist nicht aussagekräftig.

3.4. CMV-Oesophagitis / -Gastritis

Symptome: Dysphagie, retrosternale oder epigastrische Schmerzen.

Befunde: Endoskopisch ähnliche Befunde wie unter 3.3.

Diagnose: In Biopsie CMV-Nachweis mittels IHC, ISH oder Zellkultur.

3.5. CMV-Hepatitis

Befunde: Erhöhtes Bilirubin und/oder Transaminasen bei Ausschluss anderer Ätiologien inkl. Infektionen.

Diagnose: In Biopsie CMV-Nachweis mittels IHC, ISH oder Zellkultur.

3.6. CMV-Encephalitis /-Meningoradikulitis

Befunde: (Meningo-)Enzephalitis. Bildgebung nicht richtungsweisend.

Diagnose: Im Liquor Nachweis von CMV mittels PCR.

3.7. CMV-Retinitis

Allg.: Vor cART häufigste CMV-Organerkrankung bei HIV (CD4 < 100, Inzidenz bis zu 25%). Unter cART Immunrekonstitutions-Syndrom als Komplikation.

Nach Organtransplantation sehr selten.

Symptome: Unscharfes, verzerrtes Sehen, Gesichtsfeldausfälle.

Befunde: Herdförmige, weissliche Retinaläsionen, Exsudate oder Hämorrhagien, oft entlang der Venen. Selten milde Uveitis.

Diagnose: Fundoskopie (durch Ophthalmologen).
Im Kammerwasser Nachweis von CMV mittels PCR.

4. Therapie

4.1. Allgemeines

Bei immunsupprimierten Patienten sollte bei einer CMV Replikation/Erkrankung wenn immer möglich die Immunsuppression gesenkt werden.

3 unterschiedliche Strategien für die Anwendung von Virostatika:

- *Prophylaxe*: z. B.. SOT-Patienten. Verabreichung von Virostatika an alle Patienten zur Verhinderung einer CMV-Primärinfektion, -Reinfektion oder –Reaktivierung.
- *Frühtherapie*: z. B.. HSCT-Patienten. Monitoring und Einsatz von Virostatika, bei Nachweis einer CMV-Replikation im Blut , um nachfolgende CMV-Erkrankung zu verhindern.
- *Therapie*: Virostatika zur Therapie des viral syndroms oder bewiesenen Organerkrankung.

CMV wirksame Medikamente: Ganciclovir (Cymevene®), Valgancyclovir (Valcyte®), Foscarnet (Foscavir®) und Cidofovir (Vistide®). Dosistabelle (siehe Punkt 5).

4.2. Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe mit Valgancyclovir (Valcyte®) wird in den meisten Zentren (auch bei uns) in den ersten 3 Monaten nach SOT durchgeführt. Valcyte® ist als Prophylaxe bei SOT Patienten zugelassen. Nach HSCT wird meist keine Primärprophylaxe verabreicht (auch bei uns).

Die Sekundärprophylaxe ist bei AIDS-, HSCT- und SOT-Patienten mit St. n. CMV-Organerkrankung empfohlen. Es sollte eine individuelle Risikoabwägung mit Einschätzung der Dynamik der Immundefizienz erfolgen. Gefahr der Sekundärprophylaxe ist die Entstehung von Resistenzen oder Nebenwirkungen (siehe unten).

4.2.1. Dosierung von Valcyte® für Prophylaxe bei normaler Nierenfunktion

Dosis: 1x900mg /Tag (1x2 Filmtabletten zu 450 mg- zu den Mahlzeiten).

Patienten: Alle Patienten nach Nieren-Tx und bei Abstossungstherapie.

Ausnahme: D-/R- Patienten

Dauer: Ab Tag 5 für ca. 3-4 Monate (100 Tage)

4.3. Früh- (Präemptive) Therapie

Ganciclovir (Cymevene®) ist Therapie der Wahl für die präemptive Therapie. Im USB wird bei ambulanten hämatologischen Patienten in gutem AZ und asymptomatischer Replikation Valcyte® als Frühtherapie (2 x 900mg po. für 2 Wochen) unter 1x/Woche Monitoring verabreicht.

4.3.1. Cymevene® (Ganciclovir)

4.3.1.1. Therapeutische Dosierung von Cymevene® (bei normaler Nierenfunktion)

Dosierung: 5 mg/kg i.v. als 1-h-Infusion alle 12 h

Dauer: während mindestens 14 Tagen resp. bis CMV mittels PCR nicht mehr nachweisbar oder die Antigenämie negativ ist.

4.3.1.2. Dosierung bei Hämatotoxizität

Bei Neutropenie <1000/ul → G-CSF Gabe erwägen

Bei ungenügendem Ansprechen auf G-CSF, Umstellung auf Foscarnet erwägen (s. unten) oder Therapie pausieren bis Neutrophile > 1000/ul

Bei Thrombopenie <25'000/ul → Therapie umstellen oder pausieren

4.3.1.3. Resistenzentwicklung

Wenn die CMV Replikation/Antigenämie trotz adäquater Therapie nach 10-14 Tagen weiter ansteigt resp. nicht abnimmt, sollte an eine Resistenzbildung gedacht werden. Die CMV Resistenztestung kann im IMM (am besten nach Rücksprache mit Hans H. Hirsch oder MD Labor) veranlasst werden. Bei klinisch relevanten Cymevene®-resistenten CMV ist in vielen Fällen Foscavir® (Foscarnet) oder Vistide® (Cidofovir) wirksam.

4.4. Therapie der CMV Organerkrankung

Es existieren wenige Daten hinsichtlich Therapie und -dauer bei CMV Organerkrankungen. Grundsätzlich wird eine Therapie verabreicht bis die klinischen Symptome verschwunden sind und die Virämie nicht mehr nachweisbar ist. Anschliessend wird eine Sekundärprophylaxe (siehe unten) für ca. 3 Monate empfohlen. Zur Verabreichung der Sekundärprophylaxe sollte eine individuelle Risikoabwägung mit Einschätzung der Dynamik der Immundefizienz erfolgen.

4.4.1. Therapie der CMV-Pneumonitis nach HSCT

Cymevene® in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen reduziert die Letalität der CMV-Pneumonie von >85% auf 40%-50%.

Das meist publizierte Therapieschema ist wie folgt:

Induktions-Th: Cymevene® 5 mg/kg i.v. alle 12 Std. während 21 Tagen,
kombiniert mit polyspezifischem Immunglobulinpräparat (IVIg)
(z.B. Redimune®) in einer Dosis 500 mg/kg i.v., jeden 2. Tag
für 2 Wochen.

Sekundär-P: Cymevene® 5 mg/kg i.v. 1xtäglich während mindestens weiteren 14 Tagen,
kombiniert mit IVIG 500 mg/kg i.v. 2 x/Woche.

NB: Je nach Schweregrad der Pneumonitis kann über die Dosisintervalle und Dauer von IVIG diskutiert werden.

4.4.2. Therapie des CMV-Nachweises in der Lunge bei HIV-Infektion

Studien haben gezeigt, dass bei CMV Nachweis (IF oder PCR) in der BAL eine antivirale CMV-Therapie nur dann sinnvoll ist, wenn kein anderer Keim die Klinik erklärt (z.B. PcP).

4.4.3. Therapie der CMV-Retinitis bei HIV-Infektion

Induktions-Th: 2x900 mg/Tag (= 2x2 Filmtabletten zu 450 mg) per os für 3 Wochen

Sekundär-P: 1x900 mg/Tag (1x2 Filmtabletten zu 450 mg) bis Immunrestitution

4.5. Foscavir® (Foscarnet)

- Zugelassen zur Therapie der CMV-Retinitis beim AIDS-Patienten
- Alternative zu Cymevene zur Therapie der asymptomatischen Replikation nach HSCT, anderen CMV-Erkrankungen bei AIDS-Patienten und CMV-Organerkrankungen nach SOT (z. B. bei Cymevene®/Valcyte®-assoz. Leukopenie u/o Thrombopenie oder Verdacht auf eine Ganciclovir-Resistenz bei klinischer Progression der Retinitis unter langdauernder Cymevene®-oder Valcyte®-Therapie).

Wichtigste NW: Einschränkung der Nierenfunktion bei ca. ¼ der Patienten, Hypo- oder Hyperkalzämie, Hypo- oder Hyperphosphatämie.

4.5.1. Dosierung von Foscavir® (bei normaler Nierenfunktion) CMV Retinitis

Induktions-Th: 60 mg/kg i.v. als 1-h-Infusion alle 8 h während 14 Tagen oder
90mg/kg alle 12 h

Sekundär-P: 90-120 mg/kg i.v. als 2-h-Infusion 1x täglich.

Asymptomatische Replikation bei HSCT Patienten

Induktions-Th: 60 mg/kg i.v. als 1-h-Infusion alle 12h während mindestens 14 Tagen, bzw.
keine Virämie mehr nachweisbar.

WICHTIG: Parallel zu jeder Foscavir®-Infusion 1'000 ml isotonische Kochsalzlösung
infundieren, um Niereninsuffizienzrisiko zu verringern (SOP auf Isolierstation).

4.5.2. Resistenzentwicklung

Das Auftreten von Foscavir®-resistenten CMV-Stämmen wird selten beschrieben.

4.6. Vistide® (Cidofovir) bei normaler Nierenfunktion

- Indikation sehr selten, da Gefahr der Nephrotoxizität.
- Zugelassen zur Therapie der CMV Retinitis beim AIDS-Patienten.
- Als Alternative bei Verdacht auf Cymevene oder Foscavir Resistenz.
 Induktions-Th: 5 mg/kg i.v. als 1-h-Infusion 1x/Woche für 2 Wochen.
 Sekundär-P: 5 mg/kg i.v. als 1-h-Infusion alle 2 Wochen
 Wichtigste NW: Proteinurie, Erhöhung des Serumkreatinins, Neutropenie, Fieber. Zur Senkung der Nephrotoxizität muss Cidofovir mit Probenecid (Santuril®) kombiniert gegeben werden.

5. Dosistabelle

	Asymptomatische Replikation	Organerkrankung	Prophylaxe	Dosis-Anpassung
Valcyte® (Valganciclovir)	900mg po 12-h	Bisher keine Indikation	900mg 24-h	Kompendium/ Sanford
Cymevene® (Ganciclovir)	5mg/kg iv 12-h	5mg/kg iv 12-h	6mg/kg iv 24-h	Kompendium/ Sanford
Foscavir® (Foscarnet)	60mg/kg iv 12-h	60mg/kg iv 8-h oder 90mg/kg 12-h	90-120mg/kg iv 24-h	Kompendium/ Sanford
Vistide® (Cidofovir)	5mg/kg iv 1x/Wo	5mg/kg iv 1x/Wo	5mg/kg iv 1x/2 Wo	Kompendium/ Sanford

6. Literatur

1. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infections and Disease in Transplant Recipients. Clin Inf Dis 2002 ; 34 :1094-7.
2. Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1992;14:608-15.
3. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of Cytomegalovirus: Methodologic Aspects and Clinical Applications. Clin Microbiol Rev 1998; 11:533-554.
4. Ngyuen Q, Champlin R, Giralt, S, *et al.* Late Cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1999;28:618-23.
5. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. N Engl J Med 1999; 340:1255-68.
6. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Mortality in patients with the acquired immuno-deficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 1992; 326:213-220.
7. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S *et al.* A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med. 2002 Apr 11;346(15):1119-26
8. Reusser P, Einsele H, Lee J, *et al.*, for the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2002; 99:1159-64.
9. Len O, Gavalda J, Aguado JM *et al.* on behalf of RESITRA. Valgancyclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2008;46: 20-6.
10. Gilbert C, Bovin G. Human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:873-83.

Prophylaxe und empirische antimikrobielle Therapie bei febrilen neutropenischen Patienten

Siehe auch: Therapierichtlinien 2008 Hämatologie

1. Definitionen

1.1. Fieber

Temperatur tympanal $>38.5^{\circ}\text{C}$ (einmalig gemessen) **oder** $>38.0^{\circ}\text{C}$ (mindestens zweimal gemessen über 1 Stunde). **Ausnahme:** sichere Transfusionsreaktion oder "drug fever".

1.2. Neutropenie

Neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ **oder** $500-1000/\mu\text{l}$ mit voraussichtlich weiterem Abfall.

2. Medikamentöse Infekt-Prophylaxe

2.1. Antibakterielle Prophylaxe

Die Chinolonprophylaxe während der Neutropenie bei Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie u/o hämatologischer Stammzelltransplantation wird bei uns nicht durchgeführt trotz Studien, die einen Benefit zeigen. Gründe: Zunahme der Resistenz, tiefe Infektions-Raten in Basel (hohe number needed to prevent)

Ausnahme iR einer Evaluation seit 2007 - ?:

- Neutropenie nach autologer HSCT für ein multiples Myelom: Levofloxacin 500mg p.o. 1x tägl. während der Neutropenie

2.2. Antimykotische Prophylaxe

Hefe

Ziel der Prophylaxe ist die Verhinderung einer schmerzhaften mukokutanen Candidiasis, eine Reduktion invasiver Candida-Infektionen und von unklaren febrilen Episoden. Fluconazol ist wirksam bei Patienten nach HSZT.

Patienten - Hochdosischemotherapie, autologe und allogene HSCT

Regime - Fluconazol (Diflucan®) 400 mg p.o. oder i.v. einmal wöchentlich (abweichend von der Literatur: 200mg/d)

Dauer - Hochdosischemotherapie und autologe HSCT:
bis zur hämatologischen Regeneration

- Allogene HSZT: solange Cyclosporin A- u/o Steroid-Therapie u/o
CD4 Zahl $< 0.2 \times 10^9/\text{l}$

- Bei schwerer aplastischer Anämie nach ATG bis $N > 0,5 \times 10^9/\text{l}$

Schimmelpilze

Zur Primärprophylaxe sind Daten für Posaconazol in Aplasie nach Induktionstherapie für AML und bei chron. GVHD nach HSCT publiziert. Wir führen keine Primärprophylaxe durch, da bei uns die Inzidenz der Schimmelpilzinfektionen zu tief ist. Hingegen sollen Patienten mit einem unklaren Infiltrat in Aplasie eine präemptive Schimmelpilztherapie erhalten. Patienten mit St.n. possible/probable invasive Aspergillosis erhalten Voriconazol weiter, falls das Infiltrat im CT noch vorhanden ist und die antifungale Therapie vor < 1 Monat gestoppt wurde. Patienten mit St.n. proven IA sollten 3 Monate ohne antifungale Therapie sein, ansonsten sollte eine Sekundärprophylaxe mit Voriconazol durchgeführt werden.

2.3. Tuberkulose

Durch die Chemotherapie einer latenten Tuberkulose soll das Fortschreiten zu einer aktiven Tuberkulose verhindert werden. Sie darf nur nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose durchgeführt werden.

Für welche Patienten?

Anamnese einer Tuberkulose oder radiologische Tbc-Residuen, sofern nicht anamnestisch eine adäquate antituberkulöse Therapie durchgeführt worden ist. Positiver Mantoux-test >10 mm ohne Impfanamnese, positiver Tspot TB

Welches Regime? Nach Anlegen einer Tbc-Kultur (Sputum, Blut):

Isoniazid (Rimifon®) i.v. oder p.os, 1 x 300 mg/Tag + Vit B6 50mg/d für 9 Monate

Zeitpunkt: da Reaktivierungen spät kommen und in der Akutphase einer HSCT/Leukämiebehandlung andere lebertoxische Medikamente verabreicht werden müssen, empfiehlt sich ein Beginn NACH Hochdosistherapie
(**Cave:** immer aktive TBC vor Start ausschliessen)

2.4. Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe

Gewisse Gruppen von immunsupprimierten Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer Pneumocystis carinii Pneumonie.

<i>Patienten</i>	Patienten mit allogener und autologer HSZT Alle Patienten mit Purinanaloga (z. B. 2-CDA, Fludarabin) Individuell je nach Behandlungsprotokoll (z.B. bei ALL, Steroide > 20mg > 2 Mo, CD4<200/mm3) Individuell bei anderen Patienten mit < 0,2 x 10 ⁹ /l CD4-Lymphozyten
<i>Regime</i>	Cotrimoxazol (Nopil forte®) 1 Tbl. po oder 1x2 Amp iv an 3 d/Woche, Bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit: Atovaquone (Wellvone®) Susp. 1500mg 1/d (=2 ML à 5ml), zusammen mit einer vollen Mahlzeit In Ausnahmefällen Pentacarinat 300 mg per Inh. 1/Mo.
<i>Dauer</i>	solange unter Cyclosporin A-Therapie u/o Steroiden u/o solange CD4-Lymphozyten < 0,2 x 10 ⁹ /l Bei Patienten nach 2-CDA: bis > 0,2 x 10 ⁹ /l

2.5. Toxoplasmoseprophylaxe

<i>Patienten</i>	Patienten mit allogener und autologer HSZT und positiver Toxoplasmose-Serologie (Empfänger u/o Spender)
<i>Regime</i>	Die PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol und Atovaquone (weniger gut belegt) wirkt auch gut zur Verhinderung der Toxoplasmose (s.o.). Alternativ: - Pyrimethamin (Daraprim®) 50 mg/d + Leukovorin 10-15 mg/d - Sulfadoxin 500 mg + Pyrimethamin 25 mg (=Fansidar®) 2 Tbl. alle 2 Wo (bei Herztransplantierten gut belegt)
<i>Dauer</i>	Gleich wie für PCP

2.6. Prophylaxe von Herpesvirus-Erkrankungen

Virale Erkrankungen in Aplasie, insb. nach HSZT haben eine erhöhte Morbidität und Mortalität (Virusreplikation ist erhöht und verlängert, Lymphozytenfunktion vermindert).

Zwei Konzepte:

- Prophylaxe: häufig und schwer und Medikamente vorhanden (HSV, HBV)
- Präemptive Therapie: Regelmässiges Screening, Therapie bei Nachweis (CMV)

2.6.1. Herpes simplex Virus (HSV/II)

Erkrankungshäufigkeit nach HSZT ca. 80% bei seropositiven Patienten ohne

<i>Patienten</i>	HSV-seropositive Patienten nach allogener und autologer HSZT HSV-seropositive Patienten mit aplasierende Chemotherapie
<i>Regime</i>	Valacyclovir (Valtrex®) 2x500 mg/d p.os Acyclovir (Zovirax®) 250 mg/m ² oder 5 mg/kg 12-stdl. i.v. Pausieren bei Behandlung mit Valgancyclovir oder Foscarnet
<i>Dauer</i>	Beginn aplasierende Chemotherapie bis Stop der Immunsuppression und CD4 Zellzahl ≥ 200 Zellen/μL

2.6.2. Cytomegalovirus (CMV)

Bzgl. Definitionen und Krankheitsmanifestationen s. Kapitel „Klinik und Therapie der CMV-Infektion beim immunkompromittierten Patienten“

- a) Expositionsprophylaxe mit leukozytendepletierten Blutprodukten
- b) Monitorisierung der CMV-Antigenämie 1-2 x / Woche bei transplantierten Patienten (wird in Zukunft wahrscheinlich durch quantitative Virusbestimmung abgelöst). Bei positiver Antigenämie Frühtherapie mit Gancyclovir (Cymevene®) oder Foscarnet (Foscavir®) über 14 Tage (falls CMV-Antigenämie negativ wird; sonst länger). Dosis und Therapie der CMV-Erkrankung s. Kapitel „CMV-Infektionen“.

2.6.3. Varizella Zoster Virus (VZV)

Die Wahrscheinlichkeit einer VZV-Erkrankung im ersten Jahr nach allogener HSZT beträgt ca. 50%. Eine prophylaktische längerfristige Acyclovir-Gabe (ausser HSV-Prophylaxe) ist dennoch nicht empfohlen, weil ein Zoster nach Absetzen einer (hochdosierten) Acyclovir-Prophylaxe in gleicher Häufigkeit auftritt und zudem das Risiko einer Resistenzentwicklung bei monatelanger Gabe besteht.

3. Empirische Antibiotikatherapie bei Fieber in Neutropenie

3.1. Primäre Therapie (1.Schritt)

Nach Abnahme von Blutkulturen ist der sofortige Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie zwingend. Begonnen wird bei fehlenden Kontraindikationen in folgender Reihenfolge (alle Substanzen sind gleichwertig)

- Cefepime (Cefepime®) 3x2g + Amikacine (Amikin®) 15 mg/kg/d iv oder
- Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®) 3x4.5 g/d i.v. oder
- Meropenem (Meronem®) 3x1g/d iv

3.2. Modifikationen der primären empirischen Antibiotikatherapie

Nach Start einer primären Antibiotikatherapie muss ein Fokus gesucht und die Therapie entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle).

Primäre empirische Therapie (1.Schritt)	Tag 0	Cefepime 3x2g Amikacin 1g/d (Stopp nach 3Tagen)	Piperacillin/Tazobactam 3x4.5g
Modifikation (2.Schritt)	Tag 5	<i>Reevaluation: Fokus?</i> Piperacillin/Tazobactam 3x4.5g	<i>Reevaluation: Fokus?</i> Meronem 3x1g
Modifikation (3.Schritt)	Tag 10	<i>Reevaluation: Fokus?</i> Meropenem 3x1g	<i>Reevaluation: Fokus?</i> Meropenem 3x1g
Gezielte Anpassung - Bakteriämie, Keim in der BAL, Urin od. sonst. sterilen Material - Infiltrat im CT Thorax oder Sinusitis mit Knochen-Arrosion - Sinusitis ohne Knochen-arrosion - Soorstomatitis/ösophagitis - schwere Mucositis hepato lienale Herde - Cholezystitis, Typhlitis - Clostridien-assoz. Diarrhoe - Meningoencephalitis	Tag x	Gezielte AB-Therapie für identifizierten Keim + Breites Spektrum bei Fieber in Neutropenie Voriconazol 400mg LD, dann 200mg 1-0-1 iv Virale und bakterielle Diagnostik (evt HNO): Gezielte Behandlung Flucoanzol 200mg/d Caspofungin 70mg LD, dann 50mg/d iv Piperacillin/Tazobactam 3x4.5g iv Metronidazol 3x500mg po. KEIN Perenterol® (Saccharomyces cerevisiae -> Gefahr Pilz-Sepsis) (Diagnostik!) Meropenem 3x2g + evt Acyclovir 10mg/kg 8stündlich iv	

4. Reevaluation der empirischen Antibiotikatherapie

Nach 5 Tagen (bei Fieber $>39^{\circ}\text{C}$ und Schüttelfrost, Kreislaufinstabilität, unklarer Tachypnoe oder respiratorischer Insuffizienz früher) wird die primäre empirische Antibiotikatherapie reevaluiert.

A: Bei Entfieberung auf empirische Antibiotikatherapie innert 5 Tagen wird in der Regel die gewählte empirische Therapie während der Neutropenie weitergeführt. Bei negativen Blutkulturen wird nach spätestens 3 Tagen Amikacin abgesetzt.

B: Bei nach 5 Tagen persistierendem Fieber trotz empirischer Antibiotikatherapie, ist das weitere Vorgehen davon abhängig, ob sich der Zustand verschlechtert hat (Kriterien: Kreislauf, Atemfrequenz, Oxygenierung).

Bei stabiler Situation und fehlendem Fokus: Weiterführung der empirischen Antibiotikatherapie unter täglicher sorgfältiger klinischer Untersuchung und Beachtung allfälliger relevanter Keimisolate während 5 Tagen ohne Änderung

Bei Verschlechterung des Zustandes (Kriterien: Fieber, Schüttelfrost, Kreislauf, Atemfrequenz, Oxygenierung) sollen Modifikationen evaluiert werden:

2./3. Schritt:

- Bei neuen klinischen oder mikrobiologischen Befunden:
Modifikation entsprechend der bakteriologischen Resultate
- Bei persistierendem Fieber und keinen Fokus-/Erregernachweis:
 1. *Ersatz* von Cefepime durch Piperacillin/Tazobactam
 2. *Ersatz* von Tazobac durch Meropenem
 3. *Zusätzlich* Caspofungis als empirische Pilztherapie

Anmerkung: Vancomycin wird nur gezielt eingesetzt (bei Nachweis von Methicillin-resistenten Staph. aureus, Oxacillin-resistenten koagulase-negativen Staphylokokken oder Clamoxyl-resistenten Enterokokken sowie bei Betalaktamallergie).

5. Dauer der empirischen Antibiotikatherapie

Die Dauer der Antibiotikatherapie ist davon abhängig, ob der Patient initial (innert 5 Tagen) entfiebert oder länger febril bleibt. Aminoglykoside sollen in der Regel nach 3 Tagen (ausser bei dokumentierter Pseudomonas- oder Enterokokkensepsis) abgesetzt werden. Bei rascher Entfieberung, negativen Blutkulturen, gutem AZ und einer Neutrophilenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (insbesondere bei steigender Tendenz) sollen alle Antibiotika spätestens nach 7 Tagen abgesetzt werden, unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten.

Bei einer raschen Entfieberung, negativen Blutkulturen, und gutem AZ, jedoch persistierender Neutropenie, soll die antimikrobielle Therapie in der Regel bis zu einer Neutrophilenzahl $0,5 \times 10^9/l$ weitergeführt werden. Dabei soll der Patient vor Absetzen der Therapie insgesamt 5-7 Tage fieberfrei sein. Bei eindeutigen Zeichen der hämatologischen Regeneration, gutem klinischen AZ kann die Antibiotikatherapie auch vor Erreichen der Neutrophilenzahl von $0,5 \times 10^9/l$ gestoppt werden. In diesem Fall immer auch zentralen Venenkatheter entfernen. Bei langer Neutropenedauer soll bei afebrilen Patienten in gutem Allgemeinzustand die antimikrobielle Therapie in der Regel nach 14 Tagen abgesetzt werden, auch wenn die Neutrophilenzahl von $0,5 \times 10^9/l$ noch nicht erreicht ist.

6. Fieber in Neutropenie bei NICHT-hämatologischen Patienten

Patienten mit soliden Tumoren und anderen Gründen für eine Neutropenie (z.B. medikamentös)

Definitionen: siehe 1.1. und 1.2.

Patienten mit soliden Tumoren unter Chemotherapie haben häufig eine kürzere Dauer der Neutropenie und damit ein geringeres Risiko. Angesichts der multiplen verschiedenen Therapieschemata sind generelle Empfehlungen schwierig.

Prophylaxen: abhängig von Neutropenedauer, Dauer allfälliger Steroidtherapien (PCP-Prophylaxe?), Radiotherapie (mit zu erwartender Mucositis: Candida-Prophylaxe?)

Management:

Initial gelten dieselben Prinzipien für das Management eines Fiebers in Aplasie wie für hämatologische Patienten: rasche Diagnostik und Start einer empirischen Breitspektrum-Antibiotikatherapie, falls kein Infekt-Fokus vorhanden ist. Die Datenlage spricht für eine Monotherapie (Cefepim 3 x 2g, alternativ Piperacillin/Tazobactam 3 x 4.5g oder Meropenem 3 x 1g) ohne Aminoglykosid.

Eine Untergruppe von Niedrig-Risikopatienten kann ambulant behandelt werden gemäss Stratifizierung nach dem MASCC Score:

MASCC-Score:
(Klastersky, J Clin Oncol 2000; 18: 30-38)

Score 0-26,
≥ 21: low risk. PPV 95%

No or mild symptoms of Febrile Neutropenia	5
Moderate symptoms of Febrile Neutropenia	3
No hypotension	5
No COPD	4
Solid Tumor or no Previous Fungal Infection	4
No Dehydration	3
Outpatient at onset of fever	3
Age < 60Y	2

Patienten mit einem Score ≥ 21 dürfen ambulant behandelt werden, wenn gleichzeitig die Compliance und das soziale Umfeld ein solches Vorgehen erlauben, resp. bei Verschlechterung der Klinik eine sofortige Hospitalisation möglich ist.

Regime : Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®) 3x625mg
+ Ciprofloxacin (Ciproxin®) 2x750 mg/d

Therapiedauer: bei rascher Entfieberung, negativer Mikrobiologie und fehlendem Fokus kann mit Regeneration der Neutrophilen die Antibiotikatherapie gestoppt werden

7. Literatur

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of anti-microbial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
2. Cometta A. et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:445-452.
3. Cometta A et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1108-1115.
4. Cordonnier C et al: Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: A comparative study. Clin Infect Dis 1997;24:41-51.
5. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. NEJM 2005; 353(10):977-87
6. Impact of fluorochinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. CID 2005; 40(8): 1087-93
7. Wingard JR. Antifungal chemoprophylaxis after blood and marrow transplantation. Clin Infect Dis 2002;34:1386-90.
8. Goodman JI, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. New Engl J Med 1992;326: 845-851.
9. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG et al. Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. New Engl J Med 1991;325: 1274-1277.
10. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-51.
11. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:312-8.
12. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer therapy. N Engl J Med 1999; 341:305-11.
13. Cornely OA, Maertens J, Angulo-Gonzalez D et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59

Invasive Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten

1. Definitionen (EORTC/MSG) Consensus Group, CID 2008; 46:1813–21

Die Diagnose invasiver Mykosen ist schwierig, weshalb von der EORTC/MSG für Studienzwecke Konsensus-Definitionen erarbeitet 2002 und revidiert 6/2008 publiziert wurden. **Therapie-Entscheidungen sollten sich nicht alleine auf diese Kriterien stützen und können Patienten betreffen, die diese nicht erfüllen.**

Dieses Merkblatt ist eine Vereinfachung der publizierten Definitionen; die bei uns seltenen endemischen Mykosen, wurden nicht berücksichtigt. (Bei Fragen oder Problemen Originalartikel konsultieren u/o ein infektiologisches Konsil veranlassen).

Bewiesene invasive Pilzinfektion (Proven)

Histo-, zytopathologischer oder kultureller Pilznachweis in sterilem Gewebe inkl. Blut (mit oder ohne Keim-Identifikation)

Positives Cryptokokken-Ag im Liquor

Wahrscheinliche invasive Pilzinfektion (Probable)

1 Wirtsfaktor + 1 klinisches Zeichen + 1 mykologisches Kriterium

Mögliche invasive Pilzinfektion (Possible)

1 Wirtsfaktor + 1 klinisches Zeichen (ohne Mykologie)

2. Wirtsfaktoren:

- Kürzliche Neutropenie ($< 0.5 \times 10^9/L$ für > 10 days) mit zeitlichem Zusammenhang zum Beginn der Pilzinfektion
- St. n allogener HSCT
- Prolongierte Steroidtherapie: Prednison äquivalent mit einer mittleren minimalen Dosis von 0.3 mg/kg/da für > 3 Wochen
- T-zell supprimierende Therapie (z.B. Cyclosporin, TNFa-Blocker, spezifische AK (z.B. Alemtuzumab) oder Nukleosidanaloga (z.B. Fludarabine) in den letzten 90 Tagen)
- Angeborene schwere Immundefizienz (z.B. chron. Granulomatose oder SCID)

3. Klinische Faktoren:

- Untere Atemwege: mindestens 1 der folgenden Zeichen im CT:
Dichtes, begrenztes Infiltrat mit oder ohne Halo oder Air-crescent sign oder Kaverne
- Tracheobronchitis: Tracheobronchiale Ulzeration, Knoten, Pseudomembranen, Plaques oder ‚eschar‘ in der Bronchoskopie
- Sinonasale Infektion: radiologische Sinusitis + mind. 1 der folgenden Zeichen:
Akuter lokalisierter Schmerz (inkl. Ausstrahlung in die Augen) oder Ulkus der Nase mit ‚eschar‘ (Verkrustung) oder Knochendestruktion ausgehend von den paranasalen Sinuses
- ZNS Infektion: mindestens 1 von 2 Zeichen: Fokale Läsion in der Bildgebung oder meningeales Enhancement im MRI/CT
- Disseminierte Candidiasis: mind. 1 von 2 Entitäten nach einer Candidämie in den letzten 2 Wo: Kleine, target-ähnliche Abszesse (bull’s-eye lesions) in Leber oder Milz. Progressive retinale Exudate in der ophthalmologischen Untersuchung

4. Mykologische Kriterien

Direkte Tests (Zytologie, Direktpräparat, Kultur): Nachweis von Schimmelpilz im Sputum, BAL, Trachealsekret oder Sinusaspirat (mit oder ohne Spezies-Identifikation)

Indirekte Tests (Antigen oder Zellwandbestandteile):

Aspergillose: Galactomannan im Plasma, Serum, BAL oder Liquor

Invasive Pilzinfektion (ausser Cryptococcen /Zygomyceten): Beta-D-Glucan im Serum (bei uns noch nicht erhältlich)

5. Therapie invasiver Mykosen

Indikation	Massnahme	Kommentar
Fieber in Neutropenie, persistierend trotz Antibiotika bei schwerer Mucositis	Caspofungin 70mg loading, dann 50mg qd iv	Gut verträglich. Cave Hepatopathie Stoppen wenn kein dokumentierter Infekt und Patient afebril wird
Invasive Candidose (Candidämie, hepatolienale Candidiasis)	Empirisch Caspofungin 70mg i.v. loading, dann 50mg qd i.v.	Wechsel auf Diflucan 400mg falls MHK < 2mg/l
V.a. invasive Aspergillose (radiologisch, possible, probable or proven)	Voriconazole, i.v. oder p.o. i.v. loading: 6 mg/kg bid, dann 4 mg/kg bid. p.o.	1. Wahl für invasive Aspergillose ist Voriconazole, Cave: parenterale Form bei Niereninsuffizienz
Seltener Pilze: Fusarien, Mucorales, Scedosporium	Fungizone 1mg/kg empirisch bis Erhalt der Resistenzprüfung, uU in Kombination	Alternativen: Posaconazol 2x400mg po Ambisome 3mg/kg iv

Richtlinien für diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Malaria

1. Allgemeines

Die Abklärung und Behandlung einer Malaria muss **notfallmässig** erfolgen. Expositions-Anamnese: Reisen, Bluttransfusionen, i.v. Drogenabusus, Nähe zum Flughafen, Transplantationen. Über 80% der *P. falciparum*-Infektionen treten innerhalb von 2-3 Monaten nach Exposition auf. Selten kann die Inkubationszeit jedoch bis zu mehr als einem Jahr betragen.

1.1. Erreger

Es sind fünf humanpathogene Plasmodien bekannt (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi*), welche durch Stiche der nachtaktiven weiblichen Anopheles-Mücken übertragen werden können.

1.2. Klinik

- **Leitsymptome:** Fieber (97%), Erschöpfung (98%), Schüttelfrost (78%)
- (meist schweres) Krankheitsgefühl mit **Allgemeinsymptomen** wie Kopfschmerzen (74%), profuses Schwitzen (64%), Myalgien (34%)
- **Gastrointestinale Symptome:** Übelkeit mit Erbrechen 27% (häufiger bei Kindern), Durchfall, Bauchschmerzen (in der Regel keine Krämpfe).

Cave:

- Unter **Malariaprophylaxe, Antibiotikatherapie** und bei **semi-immunen** Patienten aus Endemiegebieten kann sich die Krankheit mitigiert präsentieren (z.B. nur Kopfschmerzen, gelegentlich sogar ohne Fieber).
- Nicht selten erleiden **Migranten** aus Afrika schwere Falciparum-Malariaerkrankungen mit hoher Parasitämie nach der Rückkehr aus ihrem Ursprungsland.

1.3. Hospitalisation

In der Regel indiziert, insbesondere bei:

- Falciparum-Malaria (*P. falciparum*)

immer bei:

- Zeichen einer schweren Malaria (vgl. Tabelle 1)
- Nachweis ausgereifter Parasiten (wegen Sequestration in der Peripherie und damit fehlleitender tiefer Parasitämie im Blutausschrieb)
- Zweifel an einer korrekten ambulanten Verlaufskontrolle (Patient kann nicht verlässlich zu Hause von Angehörigen oder Bekannten betreut und/oder bei Verschlechterung nicht sofort ins Spital gebracht werden)
- Schwangerschaft, Alter \geq 60 Jahren, schwerer Komorbidität

Tabelle 1:

Zeichen einer schweren Malaria / Komplikationen einer Malaria	
<ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung des Bewusstseins (zerebrale Malaria) • Parasitämie \geq2% • Ikterus • Fieber $>$40°C • akutes Nierenversagen • Lungenödem • Septischer Schock 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Anämie • Wiederholtes Erbrechen • Azidose • Nierenversagen • Hypoglykämie • Hämoglobinurie • DIC

Patienten mit Zeichen einer schweren Malaria sind intensivstationspflichtig.

1.4. Konsilium

In jedem Fall soll der tropenmedizinische oder infektiologische Konsiliarius kontaktiert werden, insbesondere bei schwerer Malaria oder bei Komplikationen.

- Infektiologischer Konsiliardienst (intern: 86114 oder 061 265 25 25)
- Dienstarzt Schweiz. Tropeninstitut (061 284 81 44 oder via Infektiologischer Konsiliardienst)

2. Diagnose

2.1. Blutausstrich und dicker Tropfen (EDTA-Blut und ungefärbtes Doppel)

- Express → **Hämatologie-Labor** → **Schweizerisches Tropeninstitut**.
- Bei negativem Resultat trotz Verdacht muss die Blutuntersuchung im Abstand von mehreren Stunden, am besten beim Fieberanstieg, wiederholt werden, ggf. unter empirischer Therapie, bis Resultat dreimal negativ oder andere Diagnose gesichert ist.
- Unter Therapie Blutausstriche **täglich** 1x bis **keine** Parasiten mehr nachweisbar sind. Die **Parasitendichte** ist für die Verlaufskontrolle wichtig. Innerhalb der ersten 24 Stunden unter Therapie kann die Parasitämie noch ansteigen und bedeutet kein Therapieversagen.
- **Cave:** Schnelltests können wegen des Prozonophänomens (hohe Antigenkonzentration) trotz hoher Parasitämie negativ ausfallen.

2.2. Labor, Verlaufskontrolle

- Thrombozyten, weisses und rotes Blutbild
- tgl. Parasitämie (vgl. 2.1.)
- regelmässige Blutzucker (unter Chinintherapie min. 6-stdl.)
- Leber- und Nierenfunktionsparameter
- Parameter der DIC
- 2 Paare Blutkulturen (Ausschluss einer bakterieller Sepsis)
- Urinstatus, Flüssigkeitsbilanzierung
- ev. Lumbalpunktion, je nach möglicher Differentialdiagnose

2.3. Differentialdiagnose (nicht abschliessend)

Diese ist abhängig von der Reiseanamnese, Exposition und Klinik.

- **Virale Infektionen** (grippaler Infekt, Dengue, Chikungunya, HIV, CMV, EBV, Meningitis, Enzephalitis, Hepatitiden, hämorrhagisches Fieber (Gelbfieber, Lassa, Ebola))
- **Bakterielle Infektionen** (Sepsis, Meningitis, Typhus, Leptospirose, Rickettsiose, Syphilis, Pneumonie, Melioidose, Q-Fieber, Brucellose)
- **Parasitäre Infektionen** (Amöbenabszess, Leishmaniose, Fascioliasis, akute Bilharziose (Katayama Fieber))
- **Systemische Mykosen** (Histoplasmose)
- **Nicht-infektiöse Ursachen**

3. Therapie

Im Zweifelsfall empirische Therapie gemäss Tabelle 2 (Therapie der Falciparum-Malaria) beginnen und weiterführen, bis Malaria ausgeschlossen wurde oder nicht-falciparum Plasmodien (*P. vivax*, *ovale*, *malariae*) als Monoinfektion nachgewiesen wurden (Therapie gemäss Tabelle 3).

3.1. Therapie der Falciparum-Malaria

- Mit Ausnahme von **Zentralamerika** nördlich des Panamakanals ist bei Patienten aus allen tropischen Gebieten mit Chloroquin-resistenten *P. falciparum* zu rechnen (Stand Juli 2011). Die Therapie erfolgt daher, mit Ausnahme der besagten Gebiete immer gemäss Tabelle 2.
- In verschiedenen Gebieten **Südostasiens** (westliche und östliche Grenzgebiete zu und von Thailand) sind multiresistente *P. falciparum*-Infektionen häufig.
- Die Behandlung des akuten Schubs einer **Chloroquin-empfindlichen Falciparum-Malaria** erfolgt wie die Behandlung von *P. vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae* (siehe Tabelle 3).
- Therapie einer *P. knowlesi*-Malaria: obwohl eine Chloroquin-Therapie wirksam sein dürfte, ist wegen der raschen Replikation und der damit verbundenen Hyperparasitämie eine i.v.-Therapie mit Chinin empfohlen.

Tabelle 2: Therapie der Falciparum-Malaria (*P. falciparum*)

Substanz	Dosierung (< 90 kg KG*) und Dauer der Behandlung	
Falls orale Behandlung möglich:		
(In der Regel nicht selbe Substanz, wie für Prophylaxe verwendet)		
Artemether/Lumefantrin (RIAMET®)	Je 4 Tabl. (20 mg/120 mg pro Tabl.) zum Zeitpunkt 0 und 8 Stunden, Tag 2 und 3 jeweils morgens und abends (= total 24 Tabl.)	
Alternativtherapien:		
1. Atovaquon/Proguanil (MALARONE®)	4 Tabl. (250 mg/100 mg pro Tabl.) täglich während 3 Tagen (= total 12 Tabl.)	
2. Mefloquin (MEPHAQUIN®, LARIAM®) (zur Zeit einziges p.o.-Medikament in der Schwangerschaft)	3 Tabl. (250 mg pro Tabl.) sofort; nach 6-8 Std. 2 Tabl. und falls Patient >60 kg nach weiteren 6-8 Std. 1 Tabl. (Totaldosis max. 25 mg/kg) (schlechteres NW-Profil)	
Parenteraler Therapiebeginn (klinisch schwere Erkrankung, (Definition siehe Tabelle 1))		
Artesunate i.v. (60 mg pro Ampulle) (auf der NFS gelagert)	2.4 mg/kg KG zum Zeitpunkt 0, 12, 24 Std., dann tägl. als Bolus	Vorteil: Raschere Elimination der Parasiten, kein Therapierisiko für Hypoglykämie. First line i.v.-Therapie gemäss WHO. Formular für SwissMedic muss vom Patienten oder Angehörigen unterschrieben werden. Falls der Pat. zuvor eine Malariatherapie erhalten hat, soll keine „loading“-Dosis gegeben werden.
Chinin-Dihydrochlorid (Salz) i.v. (zur Zeit einziges i.v.-Medikament in der Schwangerschaft)	<u>Beginn mit „loading“-Dosis:</u> 7 mg/kg Chinin-Salz über 30 Min. i.v., <u>unmittelbar danach:</u> 8-stündlich 10 mg/kg Chinin-Salz (= 8.3 mg/kg Base) über 4 Std. i.v. (Dosisreduktion (10 mg/kg 12-stdl) bei Leber- oder Niereninsuffizienz)	Chinin-Dosis in 5 ml Mischinfusion pro kg Körpergewicht verdünnen. Chinin-Dosis über 4 Std. infundieren, abwechselnd mit 4 Std. Pause, d.h. insgesamt 3 Chinin-Infusionen pro 24 Std.
plus Doxycyclin (VIBRAVENÖS®) oder bei Schwangeren: Clindamycin (DALACIN®)	2 x 100 mg/Tag i.v. 2 x 300 mg/Tag i.v.	
Dauer der Infusionstherapie so lange, bis orale Therapie möglich ist, mindestens aber 48 Stunden. Gesamte Therapiedauer 7 Tage.		
Alternative Abschlussbehandlung nach parenteralem Therapiebeginn mit Chinin: Nach mindestens 48 Std. Chinin i.v. RIAMET® oder MALARONE® in voller therapeutischer Dosierung (mindestens 12 Std. Abstand zur letzten Chinindosis)		

*) 90-120 kg: 1.5-fache Dosis; über 120 kg: 2-fache Dosis (interne Dosis Richtlinien des Swiss TPH)

- **Austauschtransfusion** (Gemäss Protokoll, auf dem I Laufwerk).
Eine Austauschtransfusion ist bei einer initialen Parasitämie von > 30% generell empfohlen. Bei einer Parasitämie zwischen 5% und 30% und gleichzeitigem Vorliegen einer der folgenden Kriterien: GCS <10 ohne anderer Erklärung, Lactat >4 mmol/l, HCO₃⁻ <20 mmol/l, Kreatinin >250µmol/l oder PaCO₂ <4.26 kPa ist eine Austauschtransfusion empfohlen, ebenso bei Patienten >60 Jahre alt, welche eine Parasitämie von >15% haben. Auf jeden Fall Rücksprache mit dem Tropeninstitut vor Indikationsstellung einer Austauschtransfusion.

3.2. Therapie der Malaria tertiana (*P. vivax/P. ovale*) und Malaria quartana (*P. malariae*)

- Nachgewiesene *P. vivax*, *P. ovale* oder *P. malariae*-Monoinfektion:
Diese Malariaformen sprechen normalerweise auf Chloroquin an und können in der Regel ambulant behandelt werden. In Südostasien und Südamerika können Chloroquin-resistente *P. vivax*-Stämme vorkommen! Schwere Verläufe kommen auch bei dieser Form der Malaria vor.
- Eine **Hospitalisation** ist bei reduziertem AZ oder anderen Begleiterkrankungen notwendig.
- Im Zweifelsfall eine Infektion mit *P. falciparum* annehmen und entsprechend behandeln.

Tabelle 3: Therapie der Malaria tertiana (*P. vivax/P. ovale*) und der Malaria quartana (*P. malariae*)

<p>Behandlung der Blutformen:</p> <p>Chloroquin: Gesamtdosis 25 mg Base/kg KG verteilt über 48 h (z.B. bei 60 kg schwerem Patienten 600 mg Base initial, je 300 mg Base nach 6, 24 und 48 h).</p> <p>Präparate: CHLOROCHINE® = Chloroquinphosphat à 150 mg Base pro Tabl. NIVAQUINE® = Chloroquinsulfat à 100 mg Base pro Tabl.</p>
<p>Anschliessend Eradikation der Leberformen (Hypnozoiten) - nur bei <i>P. vivax</i> und <i>P. ovale</i> und falls keine Reexposition innert 3 Monaten geplant ist:</p> <p>Primaquine: 30 mg Base/Tag per os für 14 Tage (> 90 kg: 0,3 mg/kg KG/Dosis) Vor Primaquinetherapie: Bestimmung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (falls tief: Tropenmedizinisches Konsil wegen möglicher schwerer Hämolyse).</p> <p>Wurde kein Chloroquin zur initialen Therapie der <i>P. vivax/ovale</i> verwendet, soll zusätzlich zur Primaquine-Therapie tgl. 150 mg Chloroquin-Base auf Grund des synergistischen Effektes gegeben werden.</p>
<p>Bei Chloroquineresistenz (Papua Neuguinea, Südostasien, Brasilien): RIAMET® (oder MALARONE® oder LARIAM®)(siehe Tabelle 2).</p>

4. Meldung

Bitte alle Malariapatienten an Dr. Marcel Stöckle, Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel melden (stoecklem@uhbs.ch; intern: 86635).
(Erfassung aller Malariapatienten).

5. Literatur

1. Alving AS, Arnold J, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E, Flanagan CL. Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J Lab Clin Med.* 1955 Aug;46(2):301-6
2. Blum J, Tichelli A, Hatz C. Diagnostische und therapeutische Probleme der Malaria tertiana. *Praxis* 1999, 88: 985-991
3. Cox-Singh J, Davis T Lee K et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *CID* 2008; 46:165-71
4. D'Acremont V, Landry P, Darioli R et al. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. *Brit Med J* 2002; 324:875-7
5. Dondorp A, Fanello C, Hendriksen I et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1647-57
6. Hatz Ch. Malaria. In *Internistische Notfälle*, Editor Schoenenberger R., 2009: 296-299.
7. Nuesch R, Scheller M, Gyr N. Hospital admissions for malaria in Basel, Switzerland: an epidemiological review of 150 cases. *J Travel Med* 2000;7:95-7
8. Orton L., Gardner N. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD004912
9. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum Malaria: A Meta-analysis. *Clin Inf Dis* 2002; 34:1192-8
10. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:717-25
11. Vivona S, Brewer GJ, Conrad M, Alving AS. The concurrent weekly administration of chloroquine and primaquine for the prevention of Korean vivax malaria. *Bull WHO* 1961; 25(2):267-269
12. WHO Guidelines for the treatment of malaria. Second edition. 2010

www.fevertravel.ch

Anti-Infektiva bei schweren Infektionen auf der Intensivstation: Guidelines zur Dosierung bei Niereninsuffizienz, Hämodialyse und Hämofiltration

Diese Richtlinien beruhen u.a. auf einer Synthese von Empfehlungen aus dem Schweizerischen Arzneimittelkompendium und dem Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008. Sie stellen ein pragmatisches Prozedere angesichts mangelnder Datenlage dar und müssen im individuellen Fall vom behandelnden Arzt kritisch beurteilt werden.

Intravenöse Anti-Infektiva	Normale Dosierung	Niereninsuffizienz (CrCl ml/min)	Hämodialyse	Hämofiltration CVVH: CrCl 40ml/min	Leberinsuffizienz
Acyclovir (Zovirax®)	5-10* mg/kg / 8h * hohe Dosis bei Encephalitis und schweren Infektionen bei Immunsuppression	CrCl 25-50 ml/min: Dosis-Intervall 12-stündlich CrCl 10-25 ml/min: Dosis-Intervall 12-stündlich CrCl 10-25 ml/min: halbe Dosis 24-stündlich	halbe Dosis / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	Dosis-Intervall 12-stündlich	Normale Dosierung
Amoxicillin (Clamoxyl®)	2 g alle 4*-6h * hohe Dosis bei Endokarditis/Meningitis	CrCl 10-30 ml/min: 2 g 12h CrCl < 10 ml/min: 1 g 24h	1 g iv / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Amoxicillin / Clavulansäure (Augmentin®)	1.2-2.2* g / 8h * hohe Dosis bei Sepsis u. Weichteilinfektionen	CrCl 10-30ml/min: 1,2g /12h CrCl <10 ml/min: 1,2g /24h	1.2 g iv / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Amphotericin B (Fungizone®)	1 mg/kg / 24h (Testdosis, dann Infusion über 24h resp. so langsam wie möglich)	Normale Dosierung Auch bei leichter NI vermeiden (Nephrotoxizität)	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Amphotericin B Liposomal (AmBisome®)	3-6* mg/kg / 24 h * hohe Dosis b. Cryptokokken-Meningitis	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Caspofungin (Cancidas®)	Loadingdosis 70 mg dann 50 mg / 24h	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Moderate LI (Child-Pugh-Score 7-9): 35 mg 24 h Schwere LI (Child-Pugh-Score > 9): keine Daten

Intravenöse Anti-Infektiva	Normale Dosierung	Niereninsuffizienz (CrCl ml/min)	Hämodialyse	Hämofiltration CVVH: CrCl 40ml/min	Leberinsuffizienz
Ceftazidim (Fortam®)	2 g / 8h	CrCl 30-50 ml/min: 2 g / 12h CrCl 10-30 ml/min: 2 g / 24h CrCl < 10 ml/min: 1 g / 24h	1 g / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	2 g 12h	Normale Dosierung
Ceftriaxon (Rocephin®)	2 g / 12*-24h *hohe Dosis bei Meningitis	Dosisanpassung nur bei kombinierter Leber- und Niereninsuffizienz	Normale Dosierung an Dialysetagen nach HD verabreichen	Normale Dosierung	Dosisanpassung nur bei kombinierter Leber- und Niereninsuffizienz
Cefepime (Cefepime®)	2 g 8*-12h *hohe Dosis: Fieber in Neutropenie sowie Pseudomonas-Infekt	CrCl 30-50 ml/min: 2 g / 12h CrCl 10- 30 ml/min: 2g / 24h CrCl < 10ml/min: 1 g / 24h Bei CrCl < 30: alternatives Antibiotikum wählen (Mortalität↑)	1 g / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	2 g 12h	Normale Dosierung
Ciprofloxacin (Ciproxin®)	400mg iv od 500-750*mg po / 12h *hohe Dosis bei Fremdkörperinfekt	Dosisanpassung nur bei kombinierter Nieren- und Leberinsuffizienz	400 mg iv oder 500 mg po / 12h	Normale Dosierung	Dosisanpassung nur bei kombinierter Nieren- und Leberinsuffizienz
Clarithromycin (Klacid®)	500 mg / 12h po/iv	CrCl < 30 ml/min: 250 mg / 12h	250 mg / 12h	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Clindamycin (Dalacin®)	900 mg / 8h (Indikation: nekrot. Faszitis)	normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Daptomycin (Cubicin®)	4-6* mg/kg / 24h *hohe Dosis für Bakteriämie, Endocarditis	Keine klinischen Daten CrCl < 30 ml/min: Dosisintervall 48h	1 Dosis / 48h nach HD verabreichen	Keine klinischen Daten Normale Dosierung	Keine klinischen Daten Normale Dosierung
Flucloxacillin (Floxapen®)	2 g / 4h* -6h * hohe Dosis bei Endokarditis, ZNS- Infektion	CrCl 30-50 ml/min: 2 g / 8h CrCl 10-30 ml/min: 2 g / 12h CrCl < 10 ml/min: 1 g 12h	1 g / 12h	2 g 8h	Normale Dosierung
Fluconazole (Diflucan®)	200*- 400 mg / 24h po od iv *oberflächliche Infekte oder präemptiv	CrCl < 50 ml/min: halbe Dosis	Normale Dosis nach HD verabreichen	Halbe Dosis	halbe Dosis bei leichter – mittelschwerer LI, bei schwerer LI wenn möglich vermeiden
Imipenem/ Cilastatin (Tienam®)	500 mg / 6h	CrCl 30-50 ml/min: 500 mg / 8h CrCl 10-30 ml/min: 500 mg / 12h CrCl < 10 ml/min: 250 mg / 12h	250 mg / 12h	500 mg 8h	Normale Dosierung

Intravenöse Anti-Infektiva	Normale Dosierung	Niereninsuffizienz (CrCl ml/min)	Hämodialyse	Hämofiltration CVVH: CrCl 40ml/min	Leberinsuffizienz
Levofloxacin (Tavanic®)	500mg / 12 h iv/po	CrCl 20-50 ml/min: 250mg / 12h CrCl 10-19 ml/min : 125 mg / 12h CrCl < 10: 125 mg / 24h	125 mg / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	250 mg / 12h	Normale Dosierung
Meropenem (Meronem®)	1-2*g / 8h *Meningitis/ZNS	CrCl 30-50ml/min: 1 Dosis / 12h CrCl 10-30ml/min: 1/2Dosis / 12h CrCl < 10ml/min: 1/2Dosis / 24h	1/2Dosis / 24h an Dialysetagen nach HD verabreichen	1 Dosis / 12h	Normale Dosierung
Metronidazol (Flagyl®)	500 mg / 8h iv/po* *po immer bei C. difficile-Diarrhoe	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Normale Dosierung	Moderate LI: normale Dosierung. <u>Schwere LI:</u> 500 mg 24h
Penicillin G	5Mio / 6h	CrCl 10-50 ml/min : 5 Mio / 8h CrCl < 10 ml/min: 5 Mio / 12h	5 Mio / 12h	5 Mio 8h	Normale Dosierung
Piperacillin/ Tazobactam (Tazobac®)	4.5g / 8h	CrCl < 30 ml/min: 4.5g / 12h	4.5g / 12h	Normale Dosierung	Normale Dosierung
Rifampicin (Rimactan®)	450-600* mg / 12h iv/po * Neurochirurgische Shunt-Infektionen	Normale Dosierung	Normale Dosierung	normale Dosierung	Dosisreduktion bei schwerer Leberinsuffizienz
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Nopil®)	5 mg/kg / 8*-12h * hohe Dosis für Pneumozystis carinii Pneumonie	CrCl 15-30 ml/min: halbe Dosis CrCl < 10 ml/min: vermeiden ausser für PCP 1,25-2,5 mg/kg 8h	CrCl < 10 ml/min: vermeiden (Ausnahme PCP)	normale Dosierung	Normale Dosierung
Vancomycin (Vancocin®)	1g (15mg/kg) / 12h Nach 2-4 Dosen Tal- Spiegel → Reevaluation (Ziel 10-15mg/l)	CrCl 60-80 ml/min: 750mg / 12h CrCl 40-60 ml/min: 750mg / 24h CrCl 20-40 ml/min: 500mg / 24h CrCl < 20 ml/min: 500mg / 48h	500mg / 48h an Dialysetagen nach HD verabreichen Anpassen an Spiegel!!	500mg / 24h	Normale Dosierung
Voriconazol (Vfend®)	2 Ladedosen à 6 mg/kg / 12h, dann 4mg/kg / 12h po/iv Spiegelbestimmung	Normale Dosierung Bei Niereninsuffizienz wenn möglich p.o. (Kumulation iv Trägersubstanz)	normale Dosierung	normale Dosierung	leichte - mittelschwere LI : 4 mg/kg Ladedosis, danach 2 mg/kg i.v.

AMINOGLYCOSIDE: Empfehlungen für die wichtigsten klinischen Situationen

Gentamicin (Garamycin®) + Penicillin/Vancocin für Enterokokken-Bakteriämie/ Endokarditis (Synergismus)

- Startdosis:**

normale Nierenfunktion:	1mg/kg / 8h (maximal 240mg/24h)		
CrCl 50-75 ml/min	75% / 8h		
CrCl 30-50 ml/min:	50% / 8h		
CrCl 10-30 ml/min:	30% / 12h	Hämodialyse:	30% / 24h (nach HD)
CrCl <10 ml/min:	30% / 24h	Hämofilter:	50% / 8h
- Spiegelbestimmung:** 1. Spiegel nach 24h (Talspiegel= C_{min})
- Ziel:** $C_{min} \leq 1\text{mg/l}$ (Verhinderung der Toxizität),. Kein hoher Peak notwendig

Amikacin (Amikin®) + Penicillin für Streptokokken- Endokarditis oder Staphylokokken-Kunstklappen-Endokarditis (Synergismus)

- Startdosis:**

normale Nierenfunktion:	15mg/kg / d (maximal 1g/24h)		
CrCl 50-70 ml/min:	12 mg/kg / d		
CrCl 30-50 ml/min:	7,5 mg/kg / d		
CrC 10-30 ml/min:	4 mg/kg / d	Hämodialyse:	3 mg/kg / 48h (nach HD)
CrCl<10ml/min:	3 mg/kg / 48h	Hämofilter:	7,5 mg/kg / d
- Spiegelbestimmung:** 1. Spiegel nach 24h resp 48h (Talspiegel= C_{min})
- Ziel:** $C_{min} \leq 1\text{mg/l}$ (Verhinderung der Toxizität). Kein hoher Peak notwendig

Tobramycin (Obracin®) + Betalaktam für Pseudomonas (additive Wirkung)

- Startdosis:**

normale Nierenfunktion:	5-7* mg/kg / 24h		
CrC 40-70 ml/min:	4-5 mg/kg / 24h		
CrCl 10-40ml/min:	3.5 mg/kg / 24-48h	Hämodialyse:	1mg/kg / 48h (nach HD)
CrCl < 10 ml/min:	1 mg/kg / 48h	Hämofilter:	3.5 mg/kg / 24-48h
- Spiegelbestimmung:** Spiegel 2h und 6h nach 1. Verabreichung (**Für AUC-Berechnung Tel Dienstarzt Pharmakologie 87743**)
- Ziel:** AUC 70-100 mg x h/l. $C_{min} \leq 1\text{mg/l}$ (Verhinderung der Toxizität). C_{max} 15-25 mg/l (hoher Peak: 8-10x MHK (idR MHK<2mg/l))
* hohe Dosis bei lebensbedrohlichen Infektionen und CF-Patienten

Kommentar

Spiegel-Interpretation nur bei **genauen Angaben** der Zeitpunkte (Abnahme, Verabreichung) und Dosierung sowie Nierenfunktion möglich.
Bei **Fragen und anderen Indikationen** für Aminoglykoside: Konsil Abteilungen für Infektiologie/klinsiche Pharmakologie/Nephrologie

Gelenks-Protheseninfektionen

1. Definition

Protheseninfektion vorhanden falls ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt:

- Sichtbarer Eiter (Gelenkspunktat oder intraoperativ)
- Fistelbildung (Kommunikation zwischen Prothese und Haut, mit oder ohne Sekretion)
- Gelenkspunktat: Erhöhte Zellzahl $>1.7 \times 10^9$ Leukozyten/l und/oder $>65\%$ Granulozyten (gilt nicht 1 Monat nach Implantation und bei entzündlichen Gelenkserkrankungen, z.B. Psoriasis, Kristallopathie)
- Histologie: Akute Entzündung des periprothetischen Gewebes
- Positive Kultur: Gelenkspunktat, intraoperative Gewebsbiopsien (bei niedrig-virulenten Erreger mindestens 2 Proben positiv), Sonikation der entfernten Prothese (>50 KBE/ml der Sonikationsflüssigkeit)

Zeitpunkt der Manifestation von Protheseninfektion nach Implantation:

- Frühinfektionen (<3 Monate): lokale Zeichen einer Infektion (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Wunddehiszenz oder Sekretion), meist Fieber
- Verzögerte (low-grade) Infektion (3-24 Monate): persistierende oder neu aufgetretene Gelenkschmerzen nach Implantation, Fistel (mit oder ohne Sekretion)
- Späte Infektion (>24 Monate): meist hämatogen erworben, Primärfokus: Harnwegs-, Haut- und Lungen-Infektionen

2. Epidemiologie

Häufigkeit einer Infektion:

- Nach Prothesentyp (primäre Implantation, elektiv): Hüftprothese (<1%), Knieprothese (<2%), Sprunggelenk-, Schulter- und Ellenbogenprothese (<5%)
- Nach Infektionsweg: intraoperativ (50-70%), hämatogen (30-50%)
(Risiko einer hämatogenen Infektion pro Implantat nach Zeitpunkt der Implantation: 1:1000 im 1. Jahr, 1:3000 ab 2. Jahr)

Häufigste Erreger:

- Koagulase-negative Staphylokokken (30-40%), *Staphylococcus aureus* (15-25%), Streptokokken (9-10%), Enterokokken (3-7%), grampositive Anaerobier wie *Propionibacterium acnes* / Mikrokokken / *Finnegoldia magna* / Peptostreptokokken (5-10%), gram-negative Stäbchen (3-6%)
- Mischinfektionen (10-11%)
- Kultur-negative Infektionen (10-15%)
- Spezielle Erreger: „nutritionally variant streptococci“ (z.B. *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*), „small-colony variants“ von Staphylokokken

3. Diagnostik

Antibiotika >14 Tage vor prä- oder intraoperativen Probeentnahme (falls möglich) stoppen.

3.1. Präoperativ:

- Blutbild, Chemogramm (CRP)
- Blutkulturen (bei Fieber)
- Bildgebung: konventionelles Röntgen, evtl. Ultraschall des Gelenkes (Gelekguss?)
- Gelenkspunktation (falls möglich), evtl. mit Arthrographie/Fistulographie zum Nachweis einer Prothesenlockerung

Untersuchung	Probengefäß	Auftragsformular
Zellzahl & Differenzierung	1 ml Punktat in Monovette lila, klein (EDTA)	Hämostase/Hämatologie hellblau „Punktat“
Kristalle	Wenige Tropfen in Nativröhrchen	Rheuma-Auftragsformular
Mikrobiologie	0.5 ml Punktat in Nativröhrchen (für Grampräparat), Rest verteilt in 2 Blutkulturflaschen (aerob & anaerob)	Mikrobiologie gelb (1 Blatt) „Punktat“ + Gelenk vermerken: Bakterien allgemein + Resistenzprüfung

Priorität je nach Menge der Synovialflüssigkeit:

- Ausreichende Probenmenge (≥ 1.5 ml): 1 EDTA Röhrchen (Zellzahl), 2 Nativröhrchen (Kristalle + Mikrobiologie) und 2 Blutkulturflaschen (Mikrobiologie) gefüllt.
- Geringe Probenmenge (< 1.5 ml): 1 EDTA Röhrchen (Zellzahl), anschliessend 2 Nativröhrchen (Kristalle & Mikrobiologie)

Bei einer Punctio sicca ist das Anspülen des Gelenkes mit bis zu 2 ml sterilem NaCl sinnvoll. Das Punktat wird direkt in Blutkulturflaschen gegeben (Bestimmung der Zellzahl entfällt).

3.2. Intraoperativ:

≥ 3 Gewebebiopsien für Kultur, inkl. Knochen (keine Abstriche)

≥ 1 Gewebeprobe für Histologie

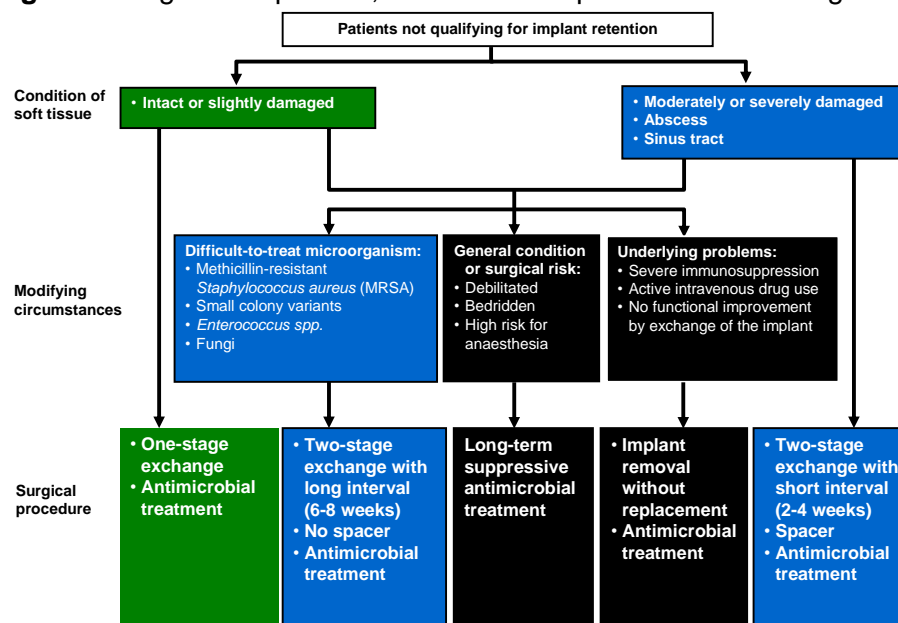
Falls Prothese (oder dessen Teile) entfernt: Einsenden für Sonikation im sterilen Behälter

4. Therapie

Chirurgische Optionen (Abb. 1):

- Debridement und Erhalt der Prothese, wenn Symptombdauer der Infektion < 3 Wochen, Prothese stabil (nicht gelockert), Weichteile gut und Erreger behandelbar als Biofilm (d.h. Staphylokokken sensibel auf Rifampicin, gram-negative Stäbchen sensibel auf Chinolone).
- Prothesenwechsel: 1-zeitig oder 2-zeitig.
- Prothesenentfernung ohne Ersatz: Resektionsarthroplastik nach Girdlestone (Hüfte) oder Arthrodesis (Knie, OSG)
- Antibiotika-Langzeitsuppression

Abbildung 1. Chirurgische Optionen, wenn keine Implantatretention möglich.



Zimmerli W, NEJM 2004, 351:1645

Zu Beachten:

- Bei 2-zeitigem Wechsel im Implantat-freien Intervall kein Rifampicin, auch wenn Spacer in situ.
- Rifampicin wird erst nach Schluss der Wunde und Entfernung der Wunddrainagen dazu geben.
- Gesamte Therapiedauer 3 Monate (bei Knieprothesen 6 Monate).

Tabelle 1. Behandlung von Protheseninfektionen.

Erreger	Antibiotikum	Dosis bei normaler Nierenfunktion
<i>Staphylococcus aureus</i> oder koagulase-negative Staphylokokken Methicillin-sensibel	Rifampicin plus Flucloxacillin ¹ für 2 Wochen, dann Rifampicin plus Ciprofloxacin oder Levofloxacin	2 x 450 mg po/iv 4 x 2 g iv 2 x 450 mg po 2 x 750 mg po 2 x 500 mg po
Methicillin-resistent	Rifampicin plus Vancomycin oder Daptomycin für 2 Wochen, dann Rifampicin plus Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder Teicoplanin oder Fucidinsäure oder Cotrimoxazol oder Minocycline	2 x 450 mg po/iv 2 x 1 g iv 1 x 10 mg/kg iv 2 x 450 mg po 2 x 750 mg po 2 x 500 mg po 1 x 400 mg iv 3 x 500 mg po 2 x 2 Tabl. Forte po 2 x 100 mg po
<i>Streptococcus spp.</i> (ausser <i>S. agalactiae</i>)	Penicillin G ¹ oder Ceftriaxon für 4 Wochen, dann Amoxicillin	4 x 5 million U iv 2 g alle 24 h iv 3 x 750-1000 mg po
<i>Enterococcus spp.</i> (penicillin-sensibel) und <i>S. agalactiae</i>	Amoxicillin ² plus Gentamycin für 2-4 Wochen, dann Amoxicillin ³	4 x 2 g iv 3 x 1 mg/kg iv 3 x 750-1000 mg po
Enterobacteriaceae (Chinolon-sensibel)	Ciprofloxacin	2 x 750 mg po
Nonfermenter (z.B. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Cefepime oder Ceftazidime plus Tobramycin für 2-4 Wochen, dann Ciprofloxacin	3 x 2 g iv 5-7 mg/kg/24 h iv 2 x 750 mg po
Anaerobier ⁴	Clindamycin für 2 Wochen, dann Clindamycin	3 x 600 mg iv 3 x 600 mg po
Polymikrobieller Infekt	Infektiologisches Konsil	

¹ Bei Penicillin-Allergie nicht vom Typ 1: Cefazolin (3 x 2 g iv);
bei Typ 1 Allergie (Anaphylaxie): Vancomycin (2 x 1 g iv) oder Daptomycin (1 x 10 mg/kg iv).

² Bei Penicillin-Allergie: Vancomycin (2 x 1 g iv) plus Gentamycin (3 x 1 mg/kg iv) oder
Daptomycin (1 x 10 mg/kg iv)

³ Orale Therapie bei Penicillin-Allergie → Infektiologisches Konsil

⁴ Alternative: Penicillin G (5 million U alle 6 h iv) oder Ceftriaxon (2 g alle 24 h iv) bei gram-positiven
Anaerobiern (e.g. *Propionibacterium acnes*) und Metronidazole (500 mg alle 8 h iv oder po) bei gram-
negativen Anaerobiern (e.g. *Bacteroides spp.*).

Tuberkulose

1. Massnahmen zur Tuberkulose-Prävention

1.1. BCG-Impfung

In der Schweiz wird die BCG-Routineimpfung für medizinisches Personal nicht mehr empfohlen.

1.2. Untersuchung des Personals auf Tbc

1.2.1. Bei Eintritt

- Beim gesamten eintretenden Personal, inkl. Unterassistenten und Schüler, wird ein Mantouxtest oder ein γ -Interferon-Test vom Personalarztdienst durchgeführt.
 - Bei negativem Tuberkulin Test (Mantoux) wird der Test bei Mitarbeitern in 1-3 Wochen wiederholt (Booster Effekt ausschliessen).
 - Ein positiver Tuberkulin-Test wird mittels γ -Interferon-Test bestätigt.
- Medizinstudenten oder Pflegepersonal, welche via Zentrale für Temporäreinsatz im Pflegedienst (ZTP) angestellt werden, haben einen negativen Befund einer Tuberkulinprobe oder einen unauffälligen radiologischen Lungenbefund der Leitung ZTP vorzulegen.
- Keine routinemässiges Thorax-Röntgenbild beim Eintritt.
- Bei positivem Tuberkulin- und γ -Interferon-Test oder dokumentierter Konversion (Tuberkulintest: Zunahme der Induration um ≥ 10 mm nach Exposition oder innerhalb der letzten 2 Jahre) \rightarrow vgl. 1.3.2.

1.2.2. Spätere Kontrollen

- *Auf Anordnung des Personalärztlichen Diensts:* in der Regel nach Kontakt mit einem Tuberkulosekranken und/oder gemäss SUVA Richtlinien.
- *Bei Austritt:* Bei negativem Tuberkulintest wird bei Austritt bzw. Ausbildungsabschluss eine Kontrolle der Tuberkulinreaktion nahegelegt.

1.3. Umgebungsuntersuchung nach Tuberkulose-Kontakt

1.3.1. Zuständigkeit

- Wird eine isolationsbedürftige Erkrankung mit Tuberkulose festgestellt, ist eine *Meldung* durch den behandelnden Arzt (in der Regel Stationsarzt) der Abteilung für Spitalhygiene zu erstatten. Hierzu wird das Formular "Meldung Tbc-Kontakt/Umgebungsuntersuchung" verwendet, welches das Mikrobiologielabor beim positiven Befund der Abteilung zustellt.
- Wird eine Umgebungsuntersuchung für das Personal angeordnet, wird den betroffenen Abteilungen vom Personalarztdienst das Formular für die Erfassung zugestellt, auf denen die Personalien der Kontaktpersonen vollständig einzutragen sind. Der Linienvorgesetzte ist dafür verantwortlich.
- Die Umgebungsuntersuchung wird durch und gemäss dem Personalarztdienst durchgeführt.

Diese Richtlinien gelten, solange keine multiresistenten Bakterienstämme im USB auftreten.

1.3.2. Diagnostik

Die Umgebungsabklärung hat zum Ziel, diejenigen Personen zu identifizieren, die an einer Tuberkulose erkrankt oder latent infiziert sind. Die Abklärung beinhaltet

- Einen Tuberkulintest und/oder γ -Interferon-Test (cave: bei Personen mit Immunschwäche ist die Sensitivität des γ -Interferon-Tests nicht definitiv festgelegt)
- bei Personen mit positivem Tuberkulin- und γ -Interferon-Test (vgl. untenstehende Tabelle) oder dokumentierter Konversion (Tuberkulintest: Zunahme der Induration um ≥ 10 mm nach Exposition oder innerhalb der letzten 2 Jahre) zusätzlich
 - Thorax-Röntgenbild
 - 3 Sputen auf Tbc falls HIV positiv *oder* radiologisch Tbc-Residuen *oder* radiologisch Verdacht auf aktive Lungen-Tuberkulose

1.4. Behandlung der latenten Tuberkulose (LTBI) beim Erwachsenen

1.4.1. Indikation

Die Indikation zur Behandlung einer latenten Tuberkulose (LTBI) beruht auf 1. der klinischen Situation, 2. dem Ergebnis des Tuberkulin- und γ -Interferon-Tests und 3. dem Thorax-Röntgenbild. Voraussetzung für die Therapie einer LTBI ist immer der *Ausschluss einer aktiven Tbc*. In folgender Tabelle sind die Indikationen für die Behandlung der LTBI zusammengestellt (adaptiert nach CDC und Schweizerische Lungenliga):

Risikofaktoren	Tuberkulintest	γ -Interferon-Tests	Präemptive Therapie („Prophylaxe“)
Hohes Risiko			
Kürzliche Tbc Exposition ¹			
- Immunkompetente	≥ 5mm oder Konversion	positiv	ja
- Immunsuppression	positiv od. negativ ²	positiv, negativ ²	ja ²
Radiologische Tbc Residuen	≥ 5mm oder Konversion	positiv	ja
HIV Infektion	≥ 5mm oder Konversion negativ	positiv negativ	ja fakultativ
Immunsuppression ³	≥ 5mm oder Konversion	Positiv ⁴	ja
Mittleres Risiko			
Immigration von Endemiegebiet innerhalb der letzten 5 Jahre	≥ 10mm oder Konversion	positiv	ja
Mitarbeitende des Gesundheitswesens	≥ 10mm oder Konversion	positiv	ja
Intravenöser Drogenkonsum	≥ 10mm oder Konversion	positiv	ja
Grundkrankheit Silikose, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Malignom, hämatologische Erkrankungen, Gastrektomie, Jejunum-ilealer Bypass, Gewichtsverlust >10% KG	≥ 10mm oder Konversion	positiv	ja
Kleines Risiko			
Keine Risikofaktoren	≥ 15mm oder Konversion	positiv	Fakultativ ⁵

¹ innerhalb der letzten 2 Jahre

² Tuberkulin-Test und γ -Interferon-Test können falsch negativ sein → Behandlung in jedem Fall erwägen

³ Transplantierte, Steroide ≥15mg Prednison für ≥1 Monat oder Äquivalent, TNF- α Blocker

⁴ Sensitivität bei dieser Population nicht definitiv festgelegt

⁵ Toxizität der Medikamente nimmt mit dem Alter zu, Behandlung zu empfehlen <35 jährig

1.4.2. Behandlung

Standard Isoniazid 5mg/kg KG tgl., maximal 300mg/Tag für 9 Monate

Alternative Rifampicin 10mg/kg KG tgl., maximal 600mg/Tag für 4 Monate

Weitere alternative Therapieschemata siehe <http://www.cdc.gov>

2. Diagnostik und Isolationsmassnahmen bei offener Tbc

Ziel: Vermeidung der Keimübertragung durch Mikrotröpfchen (= Aerosol, $\varnothing < 5 \mu\text{m}$)

2.1. Indikationen für eine Tbc-Isolation

Diagnose	Isolation
Offene Tuberkulose	ja
nach aussen drainierter tuberkulöser Herd	ja
Verdacht auf offene Lungentuberkulose	ja (bis zum Ausschluss)
Urogenitaltuberkulose	nach Verordnung Spitalhygiene
Tbc-Spondylodiszitis	nein
Nachweis von nicht-tuberkulösen Mykobakterien	nein

2.2. Anordnung der Isolationsmassnahmen

- durch den Dienstarzt Infektiologie oder Spitalhygiene *oder*
- durch den behandelnden Arzt

2.3. Definition

Eine offene Lungentuberkulose besteht, wenn

- im **Direktpräparat** säurefeste Stäbchen sichtbar sind *oder*
- die **PCR** auf *M. tuberculosis*-Komplex positiv ist *oder*
- die **Kultur** ein Wachstum von tuberkulösen Mykobakterien* in einer Sputumprobe *bzw.* einem bronchoskopisch gewonnenen Material zeigt.

*Tuberkulöse Mykobakterien sind: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *BCG*.

2.4. Diagnostik Lungentuberkulose

Bei V. a. offene Lungentuberkulose sind folgende Proben zu entnehmen:

- 3 Sputen mit Bronchialsekret (nicht Speichel), können alle am gleichen Tag in zeitlichem Abstand von min. 4 Stunden entnommen werden* *oder*
- 3 induzierte Sputen nach Inhalation mit hypertoner NaCl Lösung 3% *oder*
- 1 BAL und 1 Post-BAL-Sputum (Entnahme unmittelbar nach der BAL) und 1 weiteres Sputum (spontan oder induziert)

Wichtig: Sputumproben sind sensitiver als eine BAL (Verdünnungseffekt)

* Voranmeldung im Labor erforderlich, da sonst Proben des gleichen Tags gepoolt werden

2.5. Information, Meldepflicht und Umgebungsuntersuchung

2.5.1. Information der Patientin, des Patienten sowie der Angehörigen über

- den Übertragungsweg
- die Isolationsmassnahmen

2.5.2. Meldepflicht

- Patientinnen und Patienten mit Tuberkulose müssen vom behandelnden Arzt innerhalb einer Woche schriftlich dem Kantonsarzt gemeldet werden (*Formular unter www.bag-anw.admin.ch/infreporting/forms/d//arzt_d.pdf*).
- Wenn die Diagnose im Mikrobiologielabor USB gestellt wird, sendet das Labor eine Kopie des Befundes an die Spitalhygiene und das Meldeformular für die spitalinterne Umgebungsuntersuchung an den zuständigen Stationsarzt.
- Der Stationsarzt sendet das bearbeitete Formular an die Spitalhygiene weiter. Die Spitalhygiene entscheidet folgend über die Indikation für eine Umgebungsuntersuchung im USB.

2.5.3. Umgebungsuntersuchung

- Die *Umgebungsuntersuchung für das Personal* wird vom Personalarztdienst organisiert und durchgeführt.
- Die *Umgebungsuntersuchung für Kontaktpatientinnen und -patienten* wird vom verantwortlichen Oberarzt bzw. leitenden Arzt durchgeführt.
- Die *Umgebungsuntersuchung für Angehörige und Kontaktpersonen* ausserhalb des USB wird vom Kantonsärztlichen Dienst angeordnet.

2.6. Isolationsmassnahmen

2.6.1. Infrastruktur

Patientinnen und Patienten mit bestätigter offener Tuberkulose oder mit hohem Verdacht auf eine offene Tuberkulose werden in definierten Einzelzimmern isoliert (siehe Punkt 2.6.2)

2.6.2. Definierte Einzelzimmer

- ICU Zimmer 2112, 2113
- Bettenstationen Medizin Zimmer 2511, 2538, 2641, 2668, 2711, 2738, 2741, 2768
- Fenster werden mit Schlüssel verriegelt, Türen geschlossen gehalten (Vermeiden von Zugluft)
- Der Unterdruck muss durch die zuständige Pflegefachperson mittels Schlüssel aktiviert werden (Schalter im Zimmer auf Stellung I)

2.6.3. Schutzausrüstung im Patientenzimmer

Indikation	FFP2 Schutzmaske	FFP3 Schutzmaske mit Ventil	Überschürze	Handschuhe
Tbc	P/B		P/B	P/B
Multiresistente Tbc (siehe Pt. 11.2)	*PA	P/B	P/B	P/B
Bei: Bronchoskopie, Inhalation, Sputuminduktion		P/B	P/B	P/B

P/B = Personal und Besuchende

*PA = Patientinnen und Patienten: Tragen bei multiresistentem Erreger bei Anwesenheit von Personen im Zimmer (Visite, pflegerische Handlungen, Besuch) eine FFP2 Schutzmaske

- Die Schutzmaske kann mehrmals durch die gleiche Person benutzt werden. Sie wird in der Schleuse in einer bezeichneten Einweg-Nierenschale aufbewahrt und muss nach Schichtende oder bei Durchnässung entsorgt werden
- Besuch von Kindern unter 12 Jahren: nach Rücksprache mit der Spitalhygiene

2.6.4. Patientinnen und Patienten

- verlassen das Zimmer nur in Begleitung von instruiertem Personal (Untersuchung oder Sonderregelung) und tragen eine FFP2 Schutzmaske
- notwendige diagnostische und therapeutische Massnahmen werden, wenn möglich, auf Ende des Tagesablaufes geplant oder im Patientenzimmer durchgeführt
- das Pflegepersonal beaufsichtigt und dokumentiert die Einnahme der Tuberkulostatika

2.6.5. Die Patientin, der Patient

- wird angeleitet, Einweg-Taschentücher zu verwenden und diese direkt in den bereitgestellten Abfallsack zu entsorgen
- wird informiert über die Notwendigkeit der Händedesinfektion, insbesondere nach Niesen, Husten, Gebrauch von Taschentüchern

2.7. Aufhebung der Tbc-Isolation

2.7.1. Bei bestätigter Tuberkulose

Erfolgt ausschliesslich auf Anordnung des Dienstarztes Infektiologie, Spitalhygiene oder eines leitenden Arztes der Infektiologie, der Spitalhygiene oder Pneumologie. Dieser meldet die Aufhebung der Isolation gleichentags der Spitalhygiene.

Die Dauer der Isolationsmassnahmen bei bestätigter Tuberkulose ist abhängig von der Wirksamkeit der tuberkulostatischen Therapie.

2.7.1.1. Die Aufhebung der Isolation ist frühestens nach 14 Tagen adäquater tuberkulostatischer Therapie möglich, **wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:**

- Keine Kaverne
- Keine HIV-Infektion
- Deutliche klinische Besserung (kein Husten mehr)
- Deutliche Abnahme der säurefesten Stäbchen im Sputum
- Empfindlichkeit von *M. tuberculosis* auf Isoniazid *und* Rifampicin in der Kultur oder negative PCR für Rifampicin/Isoniazid Resistenz *und* keine Risikofaktoren für multiresistente Tbc (frühere Tbc-Therapie oder Herkunft aus Osteuropa/Sowjetunion)

Die PCR für Tuberkuloseresistenz auf Isoniazid und Rifampicin kann im Labor speziell angefordert werden, wenn das Direktpräparat positiv ist. Die Sensitivität beträgt für Rifampicin >95% und für Isoniazid ca. 90%.

2.7.1.2. Bei Vorliegen einer Kaverne oder nachgewiesener Resistenz von *M. tuberculosis* auf Isoniazid *oder* Rifampicin in der Kultur

- Weiterführung der Tbc-Isolation bis zum Vorliegen von drei unmittelbar aufeinanderfolgenden (im Abstand von mindestens 4 Std. entnommen) negativen Sputum-Direktpräparaten oder -Kulturen (bei persistierend positivem Direktpräparat).



Falls der Patient nach Aufhebung der Tbc-Isolation nicht entlassen wird, soll er möglichst nicht in ein Mehrbettzimmer und nicht zu immunkompromittierten Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit für Tuberkulose verlegt werden.

2.7.2. Bei Tuberkuloseverdacht

Nur ca. 1/3 der Fälle mit Lungentuberkulose haben ein positives Direktpräparat. Ein positives Direktpräparat ist gleichbedeutend mit einem hohen Bazillenload und hoher Infektiosität (4x höhere Infektiosität als Tbc mit negativem Direktpräparat und positiver Kultur). 10-20% der Transmissionen erfolgen jedoch durch Direktpräparat-negative Tbc-Fälle.

Die Aussagekraft von negativen Sputumproben (Direktpräparat und PCR) ist abhängig von der Prättestwahrscheinlichkeit für eine Tuberkulose.

Hoher Tuberkuloseverdacht

Bei klinisch hohem Tbc-Verdacht bleibt der Patient isoliert, bis er min. 2 Wochen behandelt ist, auch wenn Sputum und PCR negativ sind!

Geringer bis mässiger Tuberkuloseverdacht

Entisolation möglich, sobald 3 Sputen mit negativem Direktpräparat *und* negativer PCR vorliegen. PatientInnen mit mässigem Verdacht können ggf. nach Entisolation in ein Zweibettzimmer zu einem immunkompetenten Patienten verlegt werden (→ Auflage an Stationsleitung).

2.8. Spitalentlassung

Patienten oder Patientinnen mit offener Tuberkulose sollten baldmöglichst entlassen werden, sobald die Kriterien für die Aufhebung der Isolation erfüllt sind.

Nach Rücksprache mit der Spitalhygiene kann die Spitalentlassung vor der Entisolation erfolgen, falls folgende Kriterien erfüllt sind:

- Keine HIV Infektion
- Keine Risikofaktoren für multiresistente Tbc (frühere Tbc-Therapie oder Herkunft aus Osteuropa/Sowjetunion)
- Keine Kaverne
- Negative PCR für Rifampicin- und Isoniazid-Resistenz
- Gutes klinisches Therapieansprechen (kein Husten mehr)
- Gewährleistete Weiterbehandlung (kein Zweifel an Zuverlässigkeit des Patienten oder kontrollierte Medikamenteneinnahme)
- Rückkehr in ein Milieu ohne Risikopersonen/-situationen für Tuberkuloseinfektion
Asylbewerber dürfen erst bei Entisolation ins Asylantenheim entlassen werden!

3. Therapie der Tuberkulose

3.1. Definitionen

- **Therapie-naive Erkrankung:** früher nie oder <1 Monat mit Tuberkulostatika behandelt.
- **Vorbehandelte Erkrankungen:** früher während min. 1 Monat mit Tuberkulostatika behandelt.
 - **Relapse** (Rezidiv): erneut positive mikrobiologische Untersuchung nach primär erfolgreich abgeschlossener tuberkulostatischer Therapie mit negativen Kulturen. Kann bedingt sein durch 1. ungenügende Therapie (true relapse) oder 2. exogene Reinfektion.
 - **Failure** (Therapieversagen): Persistierend oder wiederholt positive Kultur nach 4 Monaten adäquater tuberkulostatischer Therapie.
 - **Behandlung nach Therapieabbruch:** Unterbruch der Therapie für min. 2 Monate.
 - **Chronische Tuberkulose:** positive mikrobiolog. Untersuchung nach der 2. vollständig überwachten Behandlung (idR. multiresistent).

3.2. Standardbehandlung bei Personen mit neuer Erkrankung

Die Behandlung besteht aus einer 8-wöchigen Initialphase (rasche Keimreduktion durch Medikamente mit guter bakterizider Aktivität) sowie einer Konsolidationsphase (Sterilisation von Keimreservoirs). Zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung werden in der Initialphase mindestens 3 wirksame Medikamente eingesetzt.

Initialphase (8 Wochen)			Konsolidationsphase		
Medikamente (mg/kg)	Präparat	Dosis/Tag	Medikamente	Präparat	Dosis/Tag (mg/kg)
Isoniazid (5) Rifampicin* (10) Pyrazinamid (25) Ethambutol (25)	Rifater [®] und Myambutol [®]	30-39kg: 3Drg/d 40-49kg: 4Drg/d 50-64kg: 5Drg/d ≥ 65 kg: 6Drg/d	Myambutol 25mg/kg KG/d (Tbl.100 /400mg)	Isoiazid Rifampicin*	Rifinah [®] <50kg: 3Tbl. >50kg: 4Tbl.
			2. Wahl	Rimactan [®] und Rimifon [®]	600mg/Tag (10) 300mg/Tag (5)
Vitamin B6	Vitamin B6 Streuli [®]	40mg sofern Isoniazid Bestandteil der Kombinationstherapie ist	Nur bei Mangelernährung, Alkoholismus, HIV, chron. Hepatopathie, Diabetes, Schwangerschaft		

* Bei HIV-positiven Patienten: Infektiologisches Konsil.

Bei pansensibler Tuberkulose kann Ethambutol nach Erhalt der Resistenz gestoppt werden. Patienten mit wiederholter Erkrankung haben ein erhöhtes Resistenzrisiko → vor Behandlung immer infektiologisches Konsil und Information der Spitalhygiene.

3.3. Therapiedauer bei Personen mit neuer Erkrankung (mit und ohne HIV Infektion)

Klinik	Mikrobiologie	Dauer	Steroide
Lungentuberkulose			
kavernös	Kultur negativ nach 2 Monaten Kultur positiv nach 2 Monaten	6 Monate 9 Monate	nein
nicht kavernös		6 Monate	nein
Extrapulmonale Tuberkulose			
Lymphknoten, Pleura, urogenital		6 Monate	nein
Perikard		6 Monate	Prednison 60mg/Tag für 4 Wo, 30mg/Tag für 4 Wo, 15mg/Tag für 2 Wo, 5mg/Tag für 1 Wo
Knochen/Gelenke		6-9 Monate	nein
ZNS inklusive Meningitis		12 Monate	Dexamethason 3x4mg/Tag 3 Wo, Ausschleichen 3 Wo

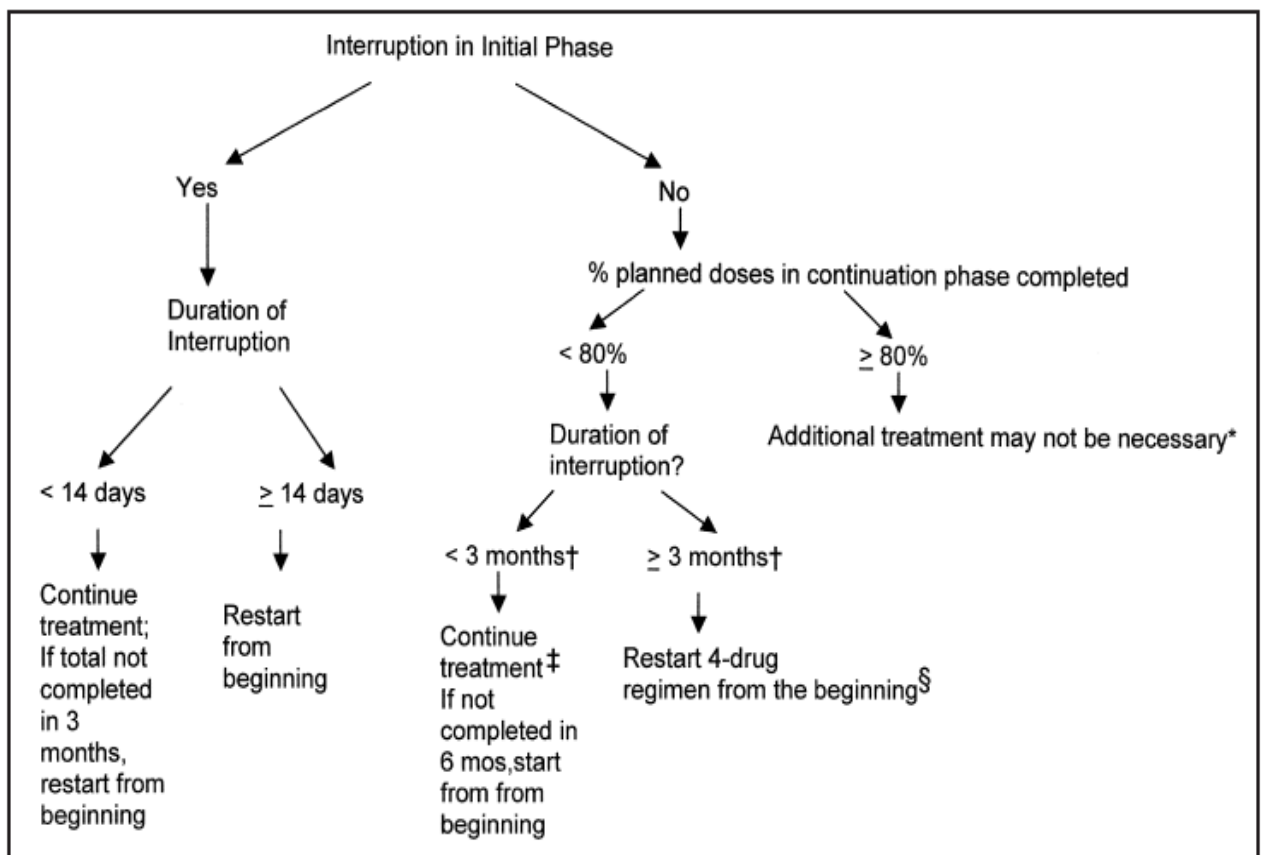
3.4. Follow-up unter tuberkulostatischer Therapie

Untersuchung	Empfehlung	Konsequenz
Compliance	Initialphase: alle 2 Wochen, Konsolidationsphase: alle 4 Wochen	Non-Compliance → DOT
Sputum	vor Austritt (Entisolation) dann monatlich bis 2 Sputen negativ sowie am Ende des 2. Behandlungsmonats am Ende des 5. Behandlungsmonats	pos und Kaverne → Tx Dauer ↑ pos → Therapiewechsel
Thorax-Röntgen	Ende des 2. Behandlungsmonats (fakultativ), Ende der Therapie	
ALAT	2x/Monat während Initialphase, dann 1x/Monat. Immer bei Symptomen von Hepatotoxizität.	≥3x Norm + Symptome <i>oder</i> ≥5x Norm ohne Symptome → Stopp Therapie, HBV/HCV Serologie
Farbsehen (unter Ethambutol)	Elektroretinogramm/evozierte Potentiale vor Therapiebeginn, dann ab dem 2. Behandlungs- monat 1x/Monat bei Therapie mit Ethambutol >2 Monate und Dosierung > 20mg/kg	falls pathologisch → Stopp Ethambutol, ev. Ersatz durch 2 nd line Medikament

3.5. Therapieunterbruch

Eine vollständige Therapie ist definiert durch die Anzahl eingenommener Dosen (Standardregime über 6 Monate bei Einnahme 7x/Woche: 56 Dosen Pyrazinamid, 182 Dosen Isoniazid (INH) und Rifampicin (RIF)). Je früher und länger der Therapieunterbruch stattfindet, desto höher ist das Rezidivrisiko und desto eher muss die Therapie neu begonnen werden.

FIGURE 5. Management of treatment interruptions



* Patients who were initially AFB smear-positive should receive additional therapy.

† Recheck smears and cultures (if positive, check drug susceptibility results). Start DOT if not already being used.

‡ If repeat culture is positive, restart four-drug regimen while waiting for drug susceptibility results. If repeat culture is negative, continue therapy to complete regimen within 9 months of original start date.

§ If repeat culture is positive, continue four-drug regimen while waiting for drug susceptibility results. If repeat culture is negative, consider stopping therapy if patient has received a total of 9 months of therapy.

(CDC Recommendations and Reports, Treatment of Tuberculosis, June 20, 2003 / Vol. 52 / No. RR-11)

3.6. Definition resistente Tuberkulose

Isolierte Resistenz

gegen einzelne Substanzen (INH > RIF)

Multiresistente (MDR) Tbc:

Resistenz gegen INH und RIF

Extensively drug resistant (XDR) Tbc:

zusätzliche Resistenz gegenüber Chinolonen und min. 1 injizierbaren Medikament

Bei Verdacht auf oder jeglicher bestätigter resistenter Tbc → immer infektiologisches Konsil !

4. Literatur:

1. Laifer G et al. Polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis*. Impact on clinical management of refugees with pulmonary infiltrates. Chest 2004; 125: 981-986.
2. Long R. Relative versus absolute noncontagiousness of respiratory tuberculosis on treatment. Inf Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 831-838.
3. Tostmann et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. Clin Infect Dis 2008; 47: 1135-42.
4. Brown M et al. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis 2007; 44: 1415-1420.
5. Tissot F et al. Influence of Bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis 2005; 40: 211-217.
6. Targeted Tuberculin-Testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49: 1-43.
7. Elzi et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. Clin Infect Dis. 2007 Jan 1;44(1):94-102.
8. Hillemann D, Rüschi-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. J Clin Microbiol 2007; 45: 2635-2640.
9. Handbuch Tuberkulose. BAG und Schweizerische Lungenliga 2007.
10. Treatment of tuberculosis. MMWR 2003; 52: 1-74.
11. Mukherjee JS et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet 2004; 363:474-481.

Diverses

Interpretation von Körperflüssigkeiten

1. Liquor cerebrospinalis

Die erwähnten Befunde sind zwar typisch, ihr Fehlen schliesst jedoch die entsprechende Ätiologie nicht aus.

	Normal	Virale Meningitis	Bakterielle Meningitis	Tuberkulöse Meningitis
Aspekt	wasserklar	klar	trüb	klar-trüb
Druck (cm H ₂ O)	5-12	normal oder ↑	>20	normal oder ↑
Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	1-4	<1000 (Lympho)	>1000 (>70% PMN)	<1000 (Mono und Lympho)
Glukose (% des Serumwertes)	50-80%	50-80%	<40%	<40%
Eiweiss (g/l)	0.1-0.45	normal oder ↑	>0.45	>0.45
Laktat (mmol/l)	<1.6	<1.6	>3.5	>1.6
Direktpräparat	neg.	neg.	80% pos	35% pos.

PMN: Polymorphkernige Leukozyten

2. Synovialflüssigkeit

Diagnose	Normal	Chron. Polyarthrit	Septische Arthritis	Gicht-Arthritis	Arthrose
Farbe	strohgelb	gelbgrün	graucrème	milchig od. gelb	gelb
Trübung	klar	klar trüb - flockig	trüb	trüb	klar
Viskosität	hoch	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt	hoch
Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	ca. 1	>10	>20	>5	<2
PMN (%)	< 25%	>75%	>75%	>75%	<25%
Grampräparat	neg	neg.	meist pos.	neg.	neg.

Generelle Regeln für Gelenkpunktionen:

- immer bestimmt werden sollen: Leukozyten-Differenzierung, Kristalle (Rheumatologie-Labor im Felix-Platter-Spital), sowie ein Direktpräparat und Kultur (Bakterien, Pilze, evtl. Mycobakterien)
- eine Leukozytenzahl >2 x 10⁹/l gilt als entzündlich, diskriminiert aber nicht zwischen bakterieller, viraler, parainfektöser oder reaktiver Arthritis oder Kristallarthropathie. Je höher die Lc-Zahl (und %-Satz an PMN), desto höher der V. a. septische Arthritis. Eine Lc-Zahl >100 x 10⁹/l ist hochgradig verdächtig auf eine septische Arthritis
- der Nachweis von Kristallen im Punktat schliesst eine bakterielle Arthritis nicht aus, da die Inzidenz der bakteriellen Arthritis bei Kristallarthropathien erhöht ist (Kulturergebnisse abwarten)

3. Pleuraerguss

Vorschlag zur Abklärung eines Pleuraergusses (NEJM 2002; 346: 1971):

- Bei V.a. Transsudat (z.B. Herzinsuffizienz, Zirrhose, Lungenembolie): Bestimmung von LDH und Totalprotein (TP)
- Bei V. a. Exsudat (gemäss LDH und TP): zusätzlich Zellzahl, Glucose, pH, sowie Gramfärbung und Kultur (Bakterien, Pilze, evtl. Mykobakterien) und Zytologie

Argumente für einen infektiösen Erguss:

- Protein >30 g/l, oder bei Hypoproteinämie: >50% des Serumwertes
- Glukose <2.3 mmol/L
- LDH >1000 U/L (LDH-Level korreliert mit dem Ausmass der Entzündung)
- pH <7.1
- Zellen >1 x 10⁹ Lc/L (>50% Polymorphkernige)

4. Aszites**Argumente für eine bakterielle Peritonitis:**

- Protein >25 g/L (>32 g/L nie kardial oder zirrhatisch)
- Laktat >3.7 mmol/l oder zuverlässiger:
Laktat (Aszites) - Laktat (Blut) <2.2 mmol/l steril
>2.2 mmol/l infiziert
- erlaubt die Beurteilung des Aszites-Laktats auch bei erhöhtem Serumlaktat
- Zellen:
 - <3 x 10⁸/ml Lc Infekt ausgeschlossen, allerdings bis 2 x 10⁹/ml Lc steriler Aszites möglich
 - <25% PMN Infekt ausgeschlossen, allerdings steriler Aszites in ca. 50% der Fälle >25% PMN

Massnahmen bei möglicher Tollwutexposition

1. Tollwut (Rabies) bei Menschen

- **Erreger:** neurotrope RNA-Viren der Gattung Lyssavirus (Familie *Rhabdoviridae*)
- **Exposition:**
 - Speichel eines infizierten Säugetieres (Expositionsgrad nach WHO):
 - Grad I: Berühren oder füttern von Tieren, Lecken der intakten Haut
 - Grad II: Oberflächliche Hautläsionen ohne Blutung, Lecken von lädierten Haut
 - Grad III: perkutane Biss- oder Kratzverletzung, Lecken der Schleimhäute
 - Transplantation virushaltiger Organe
 - Kontakt mit virushaltigem Material (im Labor; lebend-attenuierte Impfviren von Ködern)
- **Inkubation:** 20-90 Tage, im Extremfall mehrere Jahre
- **Klinik:** Prodromalstadium (Parästhesien an der Bissstelle), dann entweder enzephalitische Tollwut (Bewusstseins-/Verhaltensstörungen, Hydrophobie, Aerophobie, Konvulsionen) oder paralytische Tollwut (Lähmungen).
- **Diagnostik:** Während Inkubation nicht möglich, nach Krankheitsbeginn positiv (50-70%):
 - Tag 4-5: Speichel, Hirn- und Hautbiopsie vom Haaransatz des Nackens
 - Tag 5-8: Serum (Serokonversion)
 - Tag 9-16: Liquor (Serokonversion und Virusnachweis)
 - Wiederholung der Labordiagnostik nach 1 Woche
 - Postmortal: Untersuchung des Hirnstamms (Medulla oblongata, Kleinhirn, Ammonshorn; *frisches unfixiertes Gewebe*)

2. Tollwut (Rabies) bei Tieren

- **Hauptüberträger (Reservoirtiere) und mögliche Überträger:**
 - Terrestrische Haustiere: Hunde (wenn Population ungeimpft), Katzen, Rinder, Pferde, Schafe u.a.
 - Wildlebende Land-Säugetiere: Füchse, Marderhunde, Waschbären, Stinktiere, Kojoten, Dachse, Bären, Nagetiere, Affen u.a.
 - Fledermäuse: können in sehr seltenen Fällen Tollwut auf alle anderen Wild- und Haustiere und auf den Menschen übertragen
 - Alle Säugetiere: empfindlich für Tollwut
- **Infektiosität bei Hund, Katze und Frettchen:** <10 Tage vor Auftreten der klinischen Symptome. Impfanamnese des Tieres nicht ausschlaggebend, da Impfversager möglich.

3. Epidemiologie

- **Weltweit (Reservoirtiere):**
 - Hunde (tropische und subtropische Länder), Rotfüchse (Europa), Waschbären, Stinktiere und Kojoten (Nordamerika), Schakale (Afrika), Fledermäuse (weltweit).
 - Menschliche Tollwut-Todesfälle: >50'000/Jahr (weltweit), 281 (Europa Jahr 1977-2000).
- **Schweiz:**
 - Seit Januar 1999 ist die Schweiz bei Landtieren tollwutfrei, seit 1998 wird keine Tier-Tollwutimpfung mit Ködern (Lebendimpfstoff) mehr durchgeführt
 - Das Auftreten von terrestrischen Tollwutfällen bei Wildtieren ist unwahrscheinlich, weiterhin können jedoch Fälle bei Fledermäusen vorkommen oder tollwutinfizierte Haustiere aus dem Ausland importiert werden (v.a. aus der Türkei und Nordafrika).
 - Seit 1977 sind bei Menschen keine Tollwut-Todesfälle registriert. Registrierte Tollwutfälle bei Tieren in der Schweiz von 01.01.1999 bis 01.09.2005:

Datum	Tierart	Gemeinde	Kanton	Bemerkung
04.09.2002	Wasserfledermaus	Genève	GE	
24.07.2003	Hund	Nyon	VD	Importiert aus Nordafrika (Marokko?)

4. Indikation zur postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe (PEP), siehe Abbildung 1

- Bei Exposition des Grades II oder III (siehe oben) durch:
 - Säugetiere in oder aus einem Tollwutgebiet (Aufenthalt in den letzten 12 Monaten)
 - Hunde und Katzen, wenn das exponierte Tier krank, entwichen oder Halter unbekannt ist, oder sich in den letzten 12 Monaten in einem Tollwutgebiet aufgehalten hat. Falls das Tier 10 Tage unter tierärztlicher Kontrolle beobachtet werden kann und es gesund bleibt, kann PEP gestoppt werden. Mit der PEP kann in tollwutfreien Gebieten 48-72 Stunden nach Exposition gewartet werden, um das Tier zu finden (ausser bei kleinen Kindern und schweren Bissverletzungen am Kopf und Hals). Falls das Tier in den letzten 12 Monaten nicht in einem Tollwutgebiet war, wird das Tier 10 Tage beobachtet und PEP nur begonnen, falls Tier in dieser Periode krank wird. Bei Tollwutverdacht unverzügliche Laboruntersuchung und Meldung an Kantonstierarzt.
 - Fledermäuse (auch Personen, die aus dem Schlaf erwachen und eine lebende, kranke oder tote Fledermaus im gleichen Raum vorfinden)
 - Patienten mit vermuteter oder gesicherter Tollwut
 - virushaltige Materialien im Labor
 - Kontakt (offene Wunden, Schleimhäute) mit lebend-attenuierten Impfviren von Ködern
- Personen ohne präexpositioneller Impfung **aktive + passive Immunisierung**, Personen mit präexpositioneller Impfung nur **aktive Immunisierung (Impfung)**

5. Vorgehen bei Tollwutexposition

- **Wundbehandlung:** Wunddesinfektion mit reichlich Jod-Povidon-Lösung (Betadine[®], Braunol[®]), bei tiefen Wunden grosszügige Wundexzision, keine Wundnaht, bei Bedarf Tetanusprophylaxe und Antibiotika
- **Aktive Immunisierung (Impfung)**
 - Rabipur[®] (inaktivierter Impfstoff) bei Personen ohne präexpositioneller Impfung: 5 Dosen an Tagen 0, 3, 7, 14 und 30 i.m. in Deltoidmuskel (Kinder und Erwachsene gleiche Dosis)
 - Eine Verdopplung der ersten Dosis (je 1 Dosis in kontralaterale Deltoidmuskel) bei Immunschwäche, schweren Wunden am Kopf, Exposition >48 h zurückliegend oder wenn keine passive Immunisierung möglich ist
 - Serokontrolle am Tag 21 (Impferfolg falls ≥ 0.5 IE/ml im Serumneutralisationstest RFFIT), 2-10 ml natives Vollblut an Schweizerische Tollwutzentrale senden (Adresse unten)
- **Passive Immunisierung**
 - Berirab[®] (humanes Tollwut-Immunglobulin): einmalig 20 IE/kg Körpergewicht (mit der ersten postexpositionellen Impfdosis)
 - Wenn anatomisch möglich, das ganze Volumen in, um und unter der Verletzung infiltrieren, verbleibendes Volumen i.m. in kontralateralen Deltoid oder Oberschenkel, nicht gluteal
- **Kontraindikationen gegen Tollwut-Prophylaxe:** keine (auch Schwangerschaft nicht)

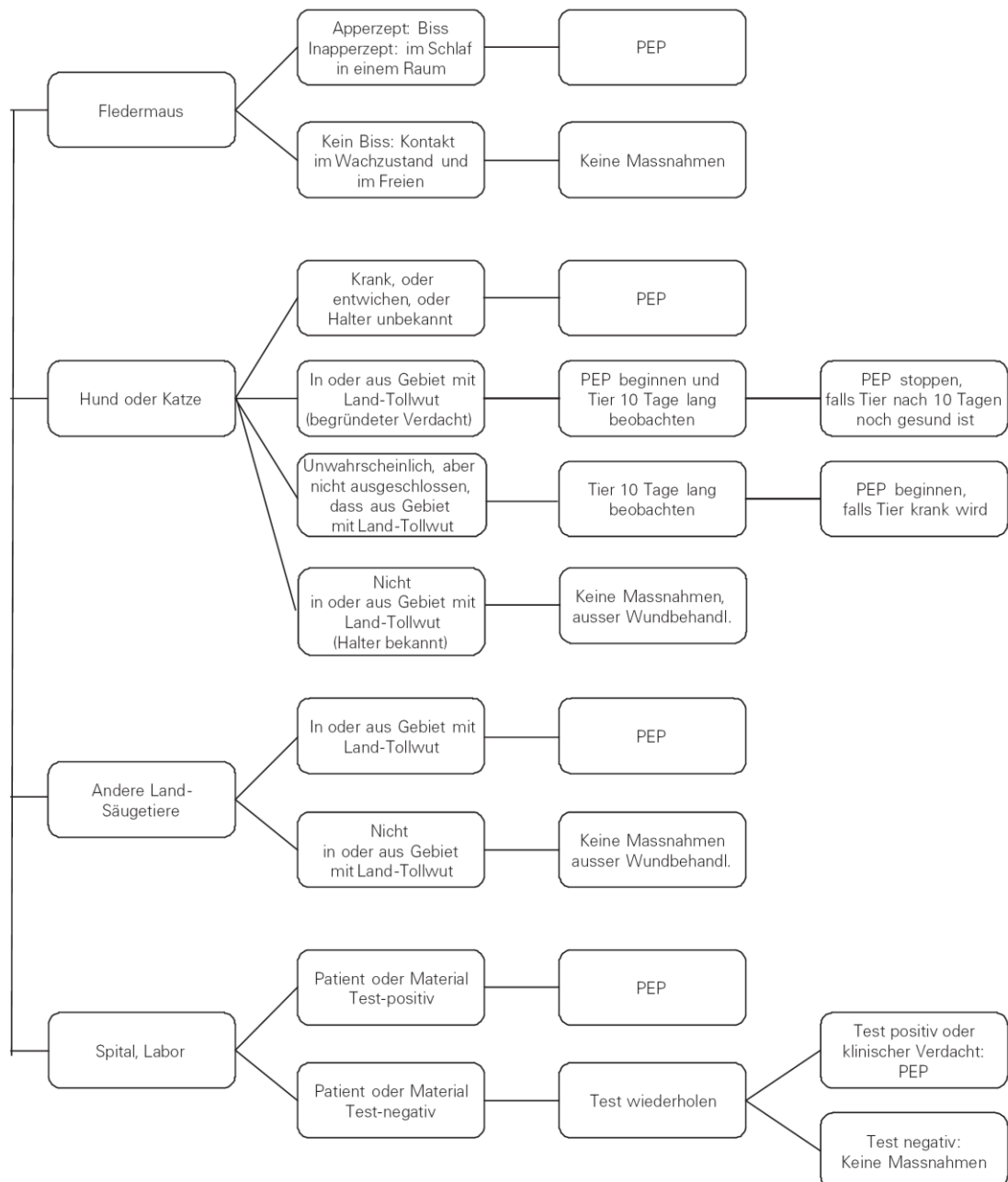
6. Isolation und Meldung

- **Isolation:** Bei Verdacht auf Tollwuterkrankung (wie bei MRSA gemäss Hygieneordner USB). Wenn Tollwut laborgesichert ist, wird das betreuende Personal aktiv (prophylaktisch) und passiv (falls PEP nötig) immunisiert
- **Meldepflicht:** Tollwutverdacht beim Menschen an Kantonsarzt innert 24 Stunden melden (wegen Auslösen der Suche nach exponierten Menschen und Tieren)

7. Weitere Informationen

- **Schweizerische Tollwutzentrale** (Labordiagnostik und aktuelle epidemiologische Lage) → Länggassstrasse 122, 3001 Bern, Tel: 031 631 23 78, Fax: 031 631 25 34, [www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss Rabies Center/swiss rabies center.html](http://www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center/swiss_rabies_center.html)
- **WHO über Rabies** → <http://www.who.int/zoonoses/diseases/rabies/en/index.html>
- WHO Global Health Atlas (Data Query for rabies) <http://globalatlas.who.int/>
- **Rabies Bulletin für Europa** → www.who-rabies-bulletin.org
- **Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (STIZ)** → Freiestrasse 16, 8028 Zürich, Tel: 01 251 66 66, Fax: 01 252 88 33, www.toxi.ch

Abbildung 1: Risikoevaluation und Vorgehen bei Tollwutexposition (Grade II-III nach WHO). Einzelheiten im Text.



Quelle: BAG, Supplementum X: Ordner „Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung“
PEP: siehe „4. Indikation zur postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe“

Chirurgische Prophylaxe

Bei antibiotischer Vorbehandlung Rücksprache mit infektiologischem Konsiliardienst (Tel. 86114)

Applikations-Zeitpunkt:

- <60 Minuten (optimal 30-60 Minuten) vor Schnitt und vor Anlegen Blutsperrre
- Während OP Wiederholung alle 4 Stunden und bei starkem Blutverlust

Traumatologie/Orthopädie

- | | |
|---------------------------|--|
| - Weichteileingriffe | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - Hüft-/Kniegelenksersatz | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - geschlossene Frakturen | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - 1°/2° offene Frakturen | Cefuroxim 1.5g i.v., 0.75g i.v. nach 8 und 16h |
| - 3° offene Frakturen | Amoxi/Clav 2.2g 8h i.v. oder
Clindamycin 3x600mg i.v.+ Ciprofloxacin 2x750mg i.v./400mg p.o.
(präemptive Therapie, für 5 Tage) |

Viszeralchirurgie

- | | |
|---|--|
| - ohne Eröffnung des Colons | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - mit Eröffnung des Colons inkl. Appendix | Cefuroxim 1.5g i.v. + Metronidazol 500mg (single shot) |

Gefässchirurgie

- | | |
|---|-----------------------------------|
| - inkl. Port-à-Cath Einlage, Stenteinlage | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
|---|-----------------------------------|

Herzchirurgie

- | | |
|---|--|
| - Einlage / Batteriewechsel Herzschrittmacher | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - OP mit kardiopulmonalem Bypass | Cefuroxim 1.5g i.v., Wiederholung nach Diskonnektion HLM
und erneut 8h nach letzter Dosis (insgesamt 3 Dosen) |
| - alle übrigen Eingriffe | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |

Lungen-Chirurgie

Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot)

Urologie (vrgl. auch separate Richtlinien für weitere Indikationen)

- | | |
|---------------------------------------|---|
| - ohne Verletzung des Harntraktes | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - an Harnwegen und/oder Darmsegmenten | Cefuroxim 1.5g i.v. + Metronidazol 500mg i.v. (single shot) |

ORL / Kiefer- und Gesichtschirurgie

Amoxi/Clav 2.2g i.v. (single shot)

Plastische Chirurgie

Amoxi/Clav 2.2g i.v. (single shot)

Neurochirurgie

- | | |
|-------------------------------------|--|
| - Kraniotomie | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - offenes Schädelhirntrauma | Ceftriaxon 2g i.v. 12h + Rifampicin 600mg i.v. 12h
für 5 Tage präemptiv |
| - Liquorfistel-Verschluss | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - transsphenoidale Operationen | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - spinale Eingriffe mit Fremdkörper | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |
| - VP/VA-Shunt (Ersteinlage) | Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot) |

Kindliches Trauma

Cefuroxim 25mg/kg i.v. (single shot)

Nierentransplantation

Aztreonam 1g i.v. + Amoxi/Clav 1.2g i.v. 8h (für 48h)

Endokarditisprophylaxe:

- gemäss Endokarditisspass entsprechend der jeweiligen Operation zusätzlich zur üblichen antibiotischen Prophylaxe. Alternativ infektiologisches Konsil anmelden.

Antibiotika-Prophylaxe Urologie

Bei antibiotischer Vorbehandlung Rücksprache mit infektiologischem Konsiliardienst (Tel. 86114)

Applikations-Zeitpunkt:

- <60 Minuten (optimal 30-60 Minuten) vor Schnitt
- Während OP Wiederholung alle 4 Stunden und bei starkem Blutverlust

Harntrakt mit Darmbeteiligung - Zystektomie mit Harnableitung - Blasenaugmentation	Cefuroxim 1.5g i.v. + Metronidazol 500mg (single shot)
Harntrakt ohne Darmbeteiligung - Radikale Prostatektomie - Pyeloplastik - Ureterozystoneostomie - TVP	Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot)
Implantation Prothesen/Sphinkter	Piperacillin/Tazobactam 4.5g i.v. 8h (präemptive Therapie für 3d)
Rekonstruktive OP Genitale (Harnröhrenrekonstruktionen)	Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot)
Andere OP's ohne Harntrakt - Nephrektomie, Adrenalektomie	Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot)
Transurethrale Prostataresektion (TUR-P)	TMP/SMX 2 Amp. i.v. (single shot)
KTP-Laservaporisation	Ciprofloxacin 500mg Tbl. 12h (Beginn 2h vor OP, präemptive Therapie für 5d)
Transurethrale Blasenresektion (TUR-B) Urethrotomia interna (UTI) Ureteroskopie (URS) Ureterolitholapaxie (ULP)	TMP/SMX 2 Amp. i.v. (single shot) TMP/SMX 2 Amp. i.v. (single shot) TMP/SMX 2 Amp. i.v. (single shot) TMP/SMX 2 Amp. i.v. (single shot)
Perkutane Nephrolitholapaxie (PNL)	Cefuroxim 1.5g i.v. (single shot)
Transrektale sonographisch gesteuerte	TMP/SMX forte 1 Tbl. 2h vor Eingriff (single shot)
Extrakorporale Stosswellenlithotripsie (ESWL)	Keine Prophylaxe
Endokarditisprophylaxe: - gemäss Endokarditisspass entsprechend der jeweiligen Operation zusätzlich zur üblichen antibiotischen Prophylaxe. Alternativ infektiologisches Konsil anmelden.	

Medikamente

Generika	Im USB üblicher Markenname
Acyclovir	Zovirax®
Amikacin	Amikin®
Amoxicillin	Clamoxyl®
Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentin®
Amphotericin B	Fungizone®
Amphotericin B Liposomal	AmBisone®
Caspofungin	Cancidas®
Ceftazidim	Fortam®
Ceftriaxon	Rocephin®
Cefepime	Cefepime®
Ciprofloxacin	Ciproxin®
Clarithromycin	Klacid®
Clindamycin	Dalacin®
Daptomycin	Cubicin®
Flucloxacillin	Floxapen®
Fluconazole	Diflucan®
Ganciclovir	Cymeven®
Gentamicin	Garamycin®
Imipenem/Cilastatin	Tienam®
Levofloxacin	Tavanic®
Meropenem	Meronem®
Metronidazol	Flagyl®
Oseltamivir	Tamiflu®
Penicillin G	Penicillin
Piperacillin/Tazobactam	Tazobac®
Ribavirin	Rebetol®
Rifampicin	Rimactan®
Tobramycin	Obracin®
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Nopil®
Valaciclovir	Valtrex®
Valgancyclovir	Valcyte
Vancomycin	Vancocin®
Voriconazol	Vfend®