

Aktuelle Empfehlungen für die parenterale Behandlung von Infektionen

Ambulante parenterale Antibiotikatherapie

Céline Gardiol^{a, b}, Serge de Vallière^{a, b}

^a Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^b Unité d'antibiothérapie parentérale ambulatoire, Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne

Die intravenöse Antibiotikatherapie ist für die Behandlung zahlreicher Infektionen erforderlich. Die ambulante parenterale Antibiotikatherapie ermöglicht es, Patienten, die eine intravenöse Behandlung benötigen, bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit ausserhalb des Spitals zu versorgen. Die Versorgung kann in unterschiedlichen Settings stattfinden. Alle stabilen Patienten, die abgesehen von der Antibiotikatherapie nicht mehr im Spital bleiben müssten, können ambulant behandelt werden.

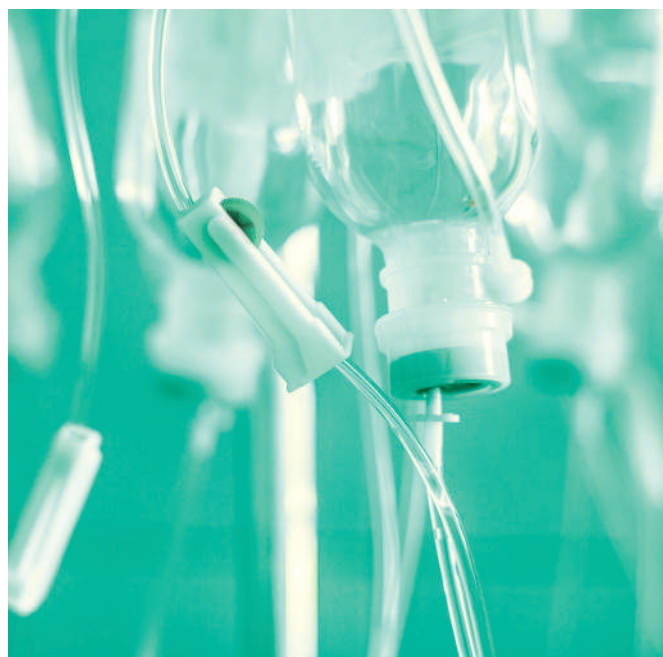
Einleitung

Die ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT) ermöglicht es, Patienten mittels intravenöser Antibiotikatherapie ausserhalb des Spitals zu behandeln. Aktuell setzen sich die Politiker in der Schweiz stark für die Förderung ambulanter Behandlungen ein, um die Nutzung von Spitalressourcen zu reduzieren. In dieser Review werden die aktuellen Empfehlungen bezüglich der ambulanten parenteralen Behandlung von Infektionen zusammengefasst und durch die positiven Erfahrungen mit der Einrichtung einer APAT-Einheit in einer Schweizer Universitätspoliklinik ergänzt. Der Ansatz der Klinik besteht in der Stärkung der Autonomie der Patienten in Bezug auf ihre Versorgung und der Verwendung sogenannter Elastomerpumpen für die Infusionen.

Definition der ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie

Die APAT wird definiert als intravenös verabreichte antimikrobielle Behandlung, meist in Form eines Antibiotikums, die nicht mit einem Spitalaufenthalt verbunden ist. Sie kommt für Patienten mit schweren oder kompliziert zu behandelnden Infektionen bzw. Infektionen mit Keimen infrage, die gegenüber oralen Behandlungen resistent sind, deren klinischer Zustand jedoch keinen längeren Spitalaufenthalt erfordert. Gemäss den aktuellen Empfehlungen kann die Verabreichung der Infusionen auf drei unterschiedliche Arten erfolgen [1]:

- 1) in einem Fachzentrum;
- 2) durch eine Spitex-Schwester;



- 3) durch den Patienten selbst oder einen pflegenden Angehörigen.

In der Schweiz verfügen einige Ärzte über die entsprechende Infrastruktur, um einfache Antibiotikatherapien in ihrer Praxis durchführen zu können.

Indikationen

Selektion der Patienten

Die Patienten werden anhand von klinischen Kriterien, technischen und sozioökonomischen Gegebenheiten



Céline Gardiol

Tabelle 1: Kriterien für die Selektion der Patienten.

Fehlen von Komorbiditäten, die einen weiteren Spitalaufenthalt rechtfertigen

Erforderliche parenterale Behandlung
– Keine orale Alternative
(z.B. Resistenz, Unverträglichkeit/Allergie)

Verabreichung der ersten Antibiotikatherapiedosis im Spital

Der Patient und sein Umfeld sind zuverlässig und kooperativ, verstehen die Herausforderungen der Behandlung und stimmen der ambulanten Therapie zu

Keine Suchtprobleme: Drogenabhängigkeit, chronischer Alkoholismus (relative Kontraindikation)

ausgewählt (Tab. 1). Die einzige absolute Kontraindikation stellt eine Drogenabhängigkeit dar. Die Infektionssituation muss stabil und ein Behandlungsplan (Art, Dosierung und Dauer der Antibiotikatherapie) erstellt worden sein. Die Fortsetzung des Spitalaufenthalts darf durch keine weitere Komorbidität gerechtfertigt sein. Die Patienten müssen bei dieser Art der Behandlung motiviert sein und sich mit der selbständigen Antibiotikaverabreichung wohlfühlen. Ferner müssen sie (oder ihr Umfeld) über die erforderlichen kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten verfügen, um die entsprechenden Anweisungen zu verstehen.

Art der Infektion

Viele Infektionen können ambulant behandelt werden. Diese sind in Tabelle 2 aufgeführt. Ursprünglich wurde diese Form der ambulanten Versorgung für Mukovis-

Tabelle 2: Die wichtigsten ambulant behandelbaren Infektionskrankheiten: Harnwegsinfekte sowie Knochen- und Gelenkinfektionen sind die in unseren Konsultationen am häufigsten vorkommenden Erkrankungsgruppen.

System	Infektionen
Weichteilinfektionen	Zellulitis Erysipel
Knochen- und Gelenkinfektionen	Osteomyelitis Infektionen von Osteosynthesematerial Septische Arthritis
Harnwegsinfekte	Pyelonephritis Akute Prostatitis Chronische Prostatitis
Infektionen des Zentralnervensystems	Neurosyphilis Neuroborreliose Hirnabszess Epiduralabszess
Intraabdominelle Infektionen	Leberabszess
Kardiovaskuläre Infektionen	Lyme-Karditis Endokarditis Endovaskuläre Infektionen – Katheterinfektionen – Infektionen endovaskulärer Prothesen – Septische Thrombose

zidose-Patienten entwickelt, bevor sie auch bei anderen Erkrankungen Anwendung fand. Traditionell werden die Infektionen nach Schweregrad und Behandlungsdauer unterteilt. Unkomplizierte Infektionen der Weichteile zum Beispiel erfordern häufig eine parenterale Behandlung von einigen Tagen, bevor eine orale Therapie folgen kann. Andere schwerere oder kompliziert zu behandelnde Infektionen wie Knochen- und Gelenkinfektionen und Endokarditiden erfordern eine längere Behandlungsdauer. Diese Erkrankungen werden zunächst bis zur Stabilisierung der Infektionssituation im Spital versorgt, bevor die Behandlung ambulant fortgesetzt wird.

Aktuell nimmt die Zahl der Infektionen mit resistenten Keimen stark zu. Dies betrifft insbesondere Harnwegsinfekte mit ESBL(Extended-Spectrum-Betalaktamase)-bildenden oder gegenüber Fluorchinolonen resistenten *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Diese Patienten sprechen auf eine intravenöse Antibiotikatherapie rasch an, können jedoch nicht oral behandelt werden. Für sie stellt die APAT eine Alternative zur Spitaleinweisung dar.

Antibiotika

Wahl der Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie wird anhand des Infektionsortes und des mikrobiologischen Berichts festgelegt. Das Antibiotikum ist mindestens einmal unter Überwachung (in einer Spitalabteilung oder Notaufnahme) zu verabreichen, um sicherzugehen, dass es gut verträglich ist und keine allergischen Reaktionen hervorruft.

Antibiotika mit langer Halbwertszeit (Ceftriaxon, Ertapenem, Daptomycin) werden häufig ambulant verabreicht, da bei diesen eine tägliche, sogenannt diskontinuierliche Gabe möglich ist. Die kontinuierliche Infusion von Beta-Laktam-Antibiotika über 24 Stunden wurde bei Patienten mit Mukoviszidose oder Knochen- und Gelenkinfektionen entwickelt und erforscht. Die Stabilität der Antibiotika wurde in mehreren pharmakologischen Studien sowie von den Herstellern verschiedener Elastomerpumpen untersucht. Derzeit existieren mehrere

Tabelle 3: Die wichtigsten intravenösen Antibiotika in der ambulanten Praxis.

Diskontinuierliche Infusion	Dauerinfusion
Ceftriaxon	Flucloxacillin
Ertapenem	Vancomycin
Teicoplanin	Piperacillin/Tazobactam
Daptomycin	Cefepim
	Cefazolin
	Amoxicillin

Tabellen mit entsprechenden Stabilitätsdaten [2]. So können Antibiotika, die mehrmals täglich verabreicht werden müssten (Flucloxacillin, Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Vancomycin), auch in Form einer Dauerinfusion zur Anwendung kommen. Andere Wirkstoffe (Co-Amoxicillin, Meropenem, Imipenem) können aufgrund ihrer unzureichenden Stabilität nicht als Dauerinfusion verabreicht werden.

Die Verabreichung diskontinuierlicher und kontinuierlicher Infusionen bietet zahlreiche Optionen und ermöglicht die Durchführung einer gezielten Antibiotikatherapie. In Tabelle 3 sind die am häufigsten verwendeten Antibiotika zusammengefasst.

Venöser Zugang

Die Art des venösen Zugangs ist von drei Hauptfaktoren abhängig:

- 1) der Beschaffenheit des Venensystems des Patienten;
- 2) der Behandlungsdauer;
- 3) der Injektionsart (diskontinuierliche vs. Dauerinfusion).

Bezüglich der Art des venösen Zugangs gibt es keine festen Regeln, im Allgemeinen wird jedoch bei Patienten mit schlechter Venenbeschaffenheit sowie bei einer über 7-tägigen (oder 14-tägigen bei hervorragender Venenbeschaffenheit) Behandlung und bei einer Dauerinfusion die Anlage eines peripher eingeführten zentralen Venenkatheters (PICC-Line) empfohlen.

Verabreichung der Antibiotika

Die Verabreichung der Antibiotika kann entweder in einem medizinischen Fachzentrum oder beim Patienten zu Hause durch diesen selbst bzw. seine Angehörigen oder eine Spitex-Krankenschwester erfolgen. Einfache Antibiotikatherapien können auch in einer Arztpraxis durchgeführt werden, jedoch mit zahlreichen Einschränkungen. Die Vor- und Nachteile der

verschiedenen Möglichkeiten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Kostenerstattung der Behandlungen

Laut Spezialitätenliste des *Bundesamts für Gesundheit* wird die ambulante Therapie bei einigen Antibiotika (Flucloxacillin, Amoxicillin) nicht bzw. nur für bestimmte Indikationen (Ceftriaxon, Daptomycin) von den Krankenversicherungen erstattet. In der Praxis haben wir bislang nie Probleme mit der Kostenerstattung erlebt, auch wenn in manchen Fällen nach der Behandlung eine entsprechende Begründung an die Krankenversicherung geschickt werden musste.

Patientenkontrolle

Die intravenöse Antibiotikatherapie weist mit dem Katheter in Verbindung stehende Risiken wie Infektionen oder Thrombosen auf sowie Risiken, die durch Nebenwirkungen der Behandlung selbst entstehen. Daher wird eine regelmässige Kontrolle der Patienten durch ein Fachteam empfohlen, das von einem Facharzt für Infektiologie überwacht wird. Es muss aktiv nach klinischen Anzeichen für entsprechende Komplikationen gesucht werden.

Die Häufigkeit der Kontrollen ist abhängig von Infektionssituation, Wirkstoff und Komorbiditäten. So ist zum Beispiel bei einer Hautinfektion täglich zu prüfen, ob auf eine orale Therapie umgestellt werden kann. Bei der Gabe von Aminoglykosiden wird eine engmaschige zweimal wöchentliche Kontrolle empfohlen, um Oto- oder Nephrotoxizitätsanzeichen nicht zu verpassen. In allen anderen Fällen sollte der Patient im Allgemeinen einmal wöchentlich einer klinischen Untersuchung und Labortests unterzogen werden. Die Art der Labortests richtet sich nach dem verschriebenen Wirkstoff. Dies ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der unterschiedlichen ambulanten Versorgungsarten.

	Vorteile	Nachteile
Medizinisches Fachzentrum	Direkte Überwachung der Behandlung Ärztliche Kontrollen	Kosten des medizinischen Fachzentrums Anfahrtsweg (Patient)
Spitex-Krankenschwester	Überprüfung der Lebensumstände beim Patienten daheim	Kein sofortiges ärztliches Backup bei Problemen Anfahrtsweg (Spitex-Krankenschwester)
Selbständige Verabreichung	Kostengünstigste Lösung Stärkung der Autonomie des Patienten	Kein sofortiges Backup durch Ärzte oder Pflegepersonal bei Problemen Keine Compliancekontrolle Abhängig vom Autonomiegrad des Patienten
Hausarztpraxis oder Praxis eines Facharztes für Infektiologie	Keine externen Beteiligten erforderlich	Verabreichung der 1. Antibiotikadosis ausserhalb des Spitals mit dem Risiko schwerer allergischer Reaktionen Ausschliesslich parenterale Antibiotikatherapien mit Kurzinfusion 1x/Tag Die Versorgung an Wochenenden und während des Urlaubs ist häufig schwer zu organisieren, und es muss auf eine andere Anlaufstelle zurückgegriffen werden (z.B. Notfallzentrum)

Tabelle 5: Laborkontrollen entsprechend der Art des Antibiotikums.

Antibiotikaklasse	Mindestzahl der Kontrollen pro Woche				Sonstige
	GBB	Kreatinin	Kalium	Leberwerte	
Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)	1	2			Gleichgewichts- und Hörtest 1×/Woche TDM, wenn angezeigt
Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Aztreonam, Carbapeneme)	1	1		1×/Woche bei Flucloxacillin, Carbapenemen	
Piperacillin/Tazobactam	1	1	1		
Fluorchinolone				1	
Clindamycin	1	1		1	
Daptomycin	1	1		1	CK 1×/Woche
Linezolid	1				
Cotrimoxazol	1	1	1		
Vancomycin	1	1			TDM, wenn angezeigt
Teicoplanin	1	1		1	TDM, wenn angezeigt

Abkürzungen: TDM (*therapeutic drug monitoring*) = Medikamentenspiegelbestimmung; GBB = grosses Blutbild.

Nutzen und Risiken

Die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der ambulanten Therapie wurden durch mehrere retrospektive Studien belegt. Es existieren jedoch kaum randomisierte Studien, da die ambulante Versorgung in bestimmten Ländern zum «*Standard of Care*» geworden ist. Dennoch kann man sagen, dass die Wirksamkeit bei fortgesetzter Gabe desselben Antibiotikums der bei einer Versorgung im Spital entsprechen muss. Bezüglich der Sicherheit stellt sich die Frage nach dem Komplikationsrisiko im Zusammenhang mit nicht-infektiösen Komorbiditäten; die Überalterung der Bevölkerung führt dazu, dass immer mehr Patienten mit höherem Risiko für derartige Komplikationen behandelt werden. In diesem Fall ist eine regelmässige Kontrolle umso wichtiger.

Das Risiko für nosokomiale Infektionen wie mit *Clostridium difficile* scheint bei der ambulanten Behandlung geringer auszufallen als bei Hospitalisation und das Risiko für Komplikationen in Zusammenhang mit dem Katheter nicht höher zu sein, was jedoch nicht prospektiv untersucht wurde.

In Bezug auf das Gesundheitswesen können durch die ambulante parenterale Antibiotikatherapie Bettenauslastung und Spitalkosten reduziert werden [3]. Nichtsdestotrotz sind die Gesamtkosten dieser Form der ambulanten Versorgung in der Schweiz schwer zu beurteilen. Eine entsprechende Analyse wird derzeit in Lausanne durchgeführt.

Die Zufriedenheit der ambulant behandelten Patienten ist sehr hoch, da sie dank APAT früher nach Hause entlassen werden und ihren Alltag wiederaufnehmen können. Überdies erhöht die selbständige Verabreichung ihre Flexibilität.

Erfahrungen in Lausanne

Unsere Einheit für ambulante parenterale Antibiotikatherapie wurde im Dezember 2013 in Zusammenarbeit mit dem *Centre Hospitalier Universitaire Vaudois* (CHUV) in der Universitätspoliklinik (*Policlinique Médicale Universitaire*, PMU) Lausanne eröffnet, um die Spitalauslastung zu verringern. Sie besteht aus einem Pflgeteam und einem Assistenzarzt, der wiederum von einem Facharzt für Infektiologie überwacht wird. Bei der Eröffnung der Einheit wurde viel Kommunikationsarbeit geleistet, um diese bei den Spitalabteilungen bekannt zu machen. Die Neubehandlung von Patienten erfolgt montags bis freitags von 8–17 Uhr auf Anfrage der Spitalteams. Jede neue Situation wird vom Assistenzarzt und einer Krankenschwester beurteilt.

Wir bieten die drei oben beschriebenen Versorgungsarten (Fachzentrum, Spitex-Schwester, durch den Patienten selbst) an, ermutigen die Patienten jedoch zur selbständigen Verabreichung der Medikation. Dies stärkt ihre Autonomie und entlastet das Gesundheitssystem. Die Patienten führen sich ihre Behandlung mittels sehr einfach zu bedienender Elastomerpumpen zu (Abb. 1). Diese setzen wir sowohl für diskontinuierliche als auch für Dauerinfusionen ein.

Das für die Infusionen benötigte Material, insbesondere die Elastomerpumpen, werden von einer Privapothek direkt zu den Patienten nach Hause geliefert. Das Pflgeteam sorgt für die Absprache zwischen den einzelnen Beteiligten (Spitex-Pflgeteam, Apotheke) und organisiert die erforderlichen Kontrolltermine für den Patienten. Bei selbständiger Antibiotikagabe erfolgt zunächst eine Instruktion am Krankenbett, die gegebenenfalls ambulant fortgeführt wird.

Korrespondenz:
Dr. med. S. de Vallière
Service de Maladies
infectieuses, et Policlinique
médicale universitaire
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
serge.de-valliere[at]hospvvd.ch

Der Patient erhält ein Informationsblatt mit Anweisungen für den Fall von Komplikationen (Fieber, Rötung der Punktionsstelle des Venenkatheters, Infusionsprobleme usw.) sowie einer Notrufnummer.

Aktuelle Situation

Von Dezember 2013 bis 2015 wurden in unserer APAT-Einheit 288 neue Fälle mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13,7 Tagen pro Patient betreut. Dies entspricht praktisch 4000 Tagen ambulanter intravenöser Behandlung. Die Patienten wurden aus chirurgischen (36%), ambulanten (33%) und Abteilungen für Innere Medizin (31%) an uns überwiesen. Sie litten hauptsächlich an Harnwegs- (32%) sowie an Knochen- und Gelenkinfektionen (22%). Die am häufigsten nachgewie-

senen Keime waren ESBL-bildende oder gegenüber Fluorchinolonen resistente *Escherichia coli* (28%) sowie *Staphylococcus aureus* (12%). Die am häufigsten eingesetzten Antibiotika waren Ceftriaxon (33%), Ertapenem (17%) und Flucloxacillin (12%). Seit Beginn 2015 haben 75% der Patienten sich die Therapie selbst verabreicht. Bei zehn (5,5%) kam es zu Komplikationen aufgrund der Antibiotikabehandlung, bei sechs weiteren (3,5%) zu Komplikationen im Zusammenhang mit dem Katheter. Es wurden 3 PICC-Line-Infektionen festgestellt, jedoch ausschliesslich bei Patienten, die von einer Spitex-Krankenschwester betreut wurden. Unsere klinische Ansprechrate war mit der anderer Zentren vergleichbar. Lediglich elf Patienten (6%) sprachen nicht auf die Therapie an.

Perspektiven

Die Zunahme schwierig zu behandelnder Infektionen (z.B. Protheseninfektionen) und des raschen Auftretens resistenter Keime wie ESBL-bildende oder gegenüber Fluorchinolonen resistente *E. coli* stellen für das öffentliche Gesundheitswesen eine grosse Herausforderung in Bezug auf Kosten und Bettenauslastung der Spitäler dar. Die Nutzung ambulanter Fachzentren ist eine sinnvolle Lösung für diese Problematik. Die selbständige Verabreichung der intravenösen Behandlungen wird von den Patienten sehr gut angenommen. Sie schätzen insbesondere die schnellere Entlassung und frühere Wiederaufnahme ihres Alltags. Eine detaillierte Kostenanalyse dieser Behandlungsform liegt bis dato noch nicht vor. Wir hoffen, dass unsere Erfahrung in Lausanne andere Universitätsspitäler ermutigt, eine eigene APAT-Einheit zu eröffnen. Um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser ambulanten Einrichtungen zu gewährleisten, empfehlen wir, Patientenregister anzulegen.

Danksagung

Wir möchten dem medizinischen Personal, das die Eröffnung der Einheit für ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT-Einheit) an der PMU Lausanne ermöglicht hat, unseren herzlichen Dank aussprechen: Rachel Voumard, Camille Cochet, Morena Casolini, Ana Paula Pinto, Tuy Sokunthea, Lyne Arensdorff, Anne Chenevard, Claudia Campiche und Stéphanie Laurent.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte deklariert. Das Projekt wird von der SGIM-Foundation im Rahmen des Projekts «Lost in transition» finanziell unterstützt.

Titelbild

© Egor Tetiushev | Dreamstime.com

Literatur

- Paladino JA, Poretz D. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Today. *Clin Infect Dis*. 2010;51:198–208.
- Dellamorte Bing C, Nowobilski-Vasilios A. Extended Stability for Parenteral Drugs. Fifth Edition. American Society of Health-System Pharmacists.
- Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1316–24.

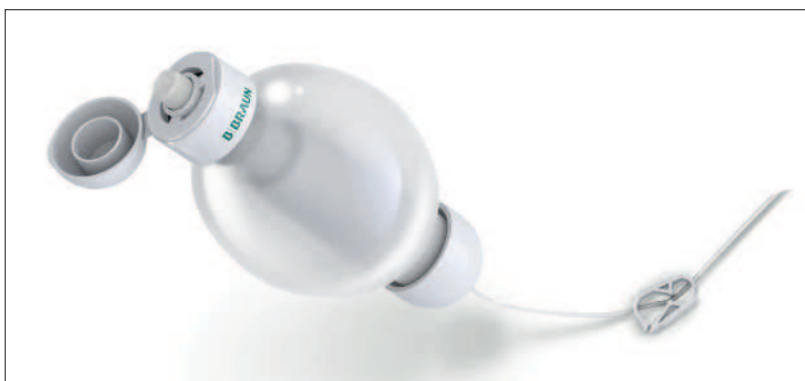


Abbildung 1: Elastomerpumpe.

Externe, nicht-wiederverwendbare, nicht-programmierbare und ohne externe Stromquelle funktionierende Infusionspumpe. Über einen Mechanismus, der unabhängig von der Schwerkraft funktioniert, wird durch die Elastomerpumpe die kontinuierliche Verabreichung von Medikamenten ermöglicht. Die Flussrate wird durch die Eigenschaften der Pumpe, die Viskosität der Trägerlösung, Temperatur, Luftdruck, Befüllungsmenge und die Art des Zugangs beeinflusst.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der B. Braun Medical AG, Sempach, Schweiz.

Das Wichtigste für die Praxis

- Durch die ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT) wird ermöglicht, Patienten, die eine intravenöse Antibiotikabehandlung benötigen, ausserhalb des Spitals versorgen zu können.
- Zahlreiche Infektionen wie Infektionen der Weichteile, Knochen- und Gelenkinfektionen, Endokarditiden und Harnwegsinfekte mit resistenten Keimen können ambulant behandelt werden.
- Die Verabreichung der Antibiotika kann entweder in einem medizinischen Fachzentrum oder beim Patienten zu Hause durch diesen selbst bzw. seine Angehörigen oder eine Spitex-Krankenschwester erfolgen.
- Die Selektion der Patienten muss von einem medizinischen Fach- und Pflegeteam durchgeführt werden.
- Bei leichten Infektionen, die keine Spitaleinweisung erfordern (z.B. Zellulitis), können die Patienten direkt an die APAT-Einheit überwiesen werden.
- Das Komplikationsrisiko scheint nicht höher zu sein als bei einer klassischen Versorgung im Spital, wenn die Kontrolle durch eine Facheinheit erfolgt.