

# Rationale Antibiotika- Therapie

---

*Winfried V. Kern*  
Abteilung Infektiologie  
Universitätsklinikum Freiburg



[www.if-freiburg.de](http://www.if-freiburg.de)



## Potenzielle Interessenkonflikte

Vortragshonorare von: Gilead, Heraeus

Beratungstätigkeit für: Roche, Stiftung Warentest

Forschungsbeihilfen (Drittmittel an die Universität) von:  
BMS, Boehringer, Gilead, Janssen, Pfizer, ViiV



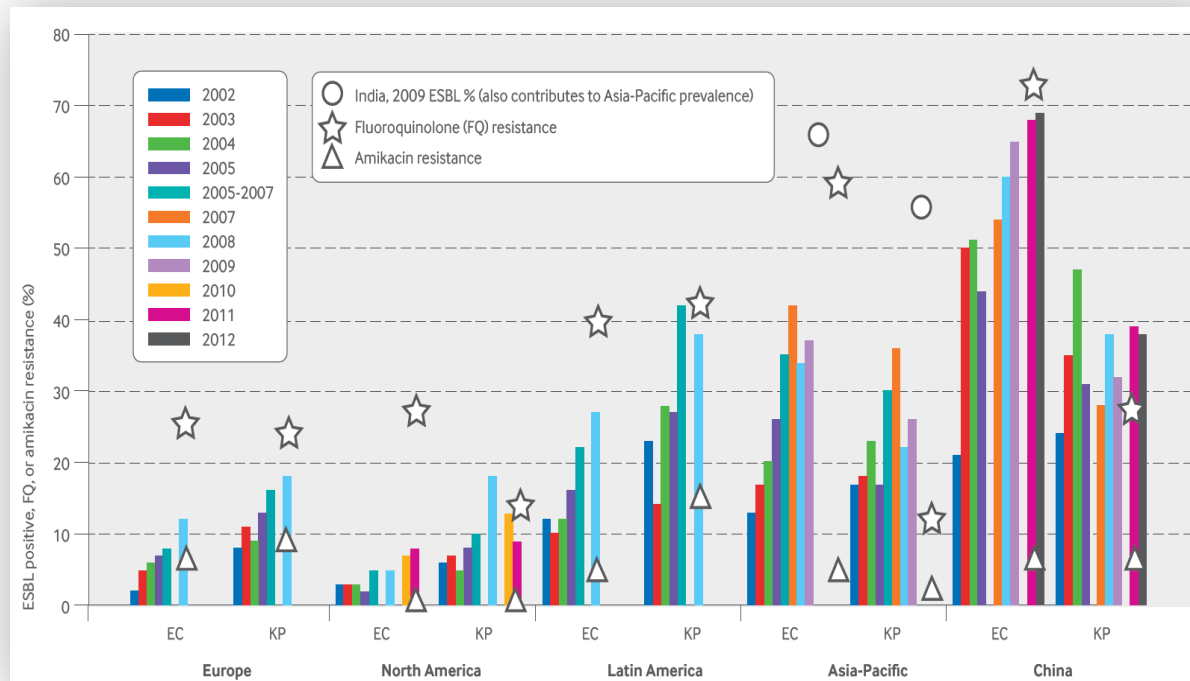
# Zusammenfassung

- Striktere Indikationsstellung vor allem bei Atemwegsinfektionen (~~„probatorische Therapie“~~) im ambulanten Setting
- Weniger Cephalosporine und Fluorchinolone
- Keine Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie
- Kürzere Behandlungen, grundsätzlich Reevaluation nach 3 Tagen und vermehrt gezielte Therapie (bei nachgewiesenem Erreger)
- Beachtung der Regeln für die perioperative Antibiotika-Prophylaxe (<24 h, keine postoperative „Prophylaxe“)
- Berücksichtigung von PK-PD-Aspekten (optimierte Dosierung – vor allem bei kritischen Infektionen und minderempfindlichen/resistenten Erregern)

# Hintergründe

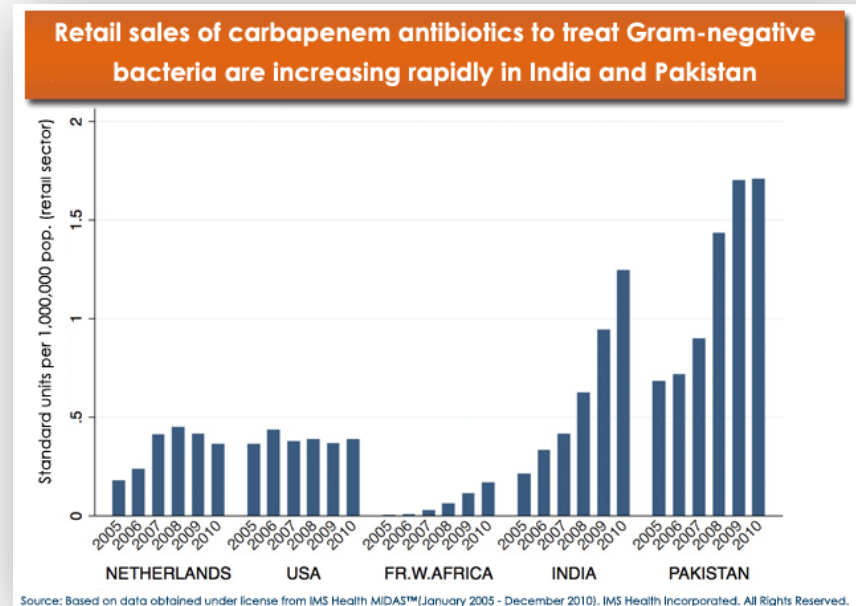
# Hintergrund

## ■ Antibiotika-Resistenz ↑ global



# Hintergrund

- Antibiotika-Resistenz ↑ global
- Antibiotika-Verbrauch weltweit ↑, massiv vor allem in „Schwellenländern“



# Hintergrund

- Antibiotika-Resistenz ↑ global
- Antibiotika-Verbrauch weltweit ↑, massiv vor allem in „Schwellenländern“
- Antibiotika & Lebensmittelproduktion



# Hintergrund

- Antibiotika-Resistenz ↑ global
- Antibiotika-Verbrauch weltweit ↑, massiv vor allem in „Schwellenländern“
- Antibiotika & Lebensmittelproduktion
- Wenig Neuentdeckungen/-entwicklung



# Hintergrund

- Politisches Momentum stark
  - u.a. O´Neill-Report
  - EU- bzw. White House-Strategie und nationale Strategien, US „GAIN“ Act, EU-Innovative Medicines Initiative-Forschungsförderung (IMI) etc
  - CDC, ECDC, WHO

# TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

---

**THE REVIEW ON  
ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

*CHAired BY JIM O'NEILL*

MAY 2016

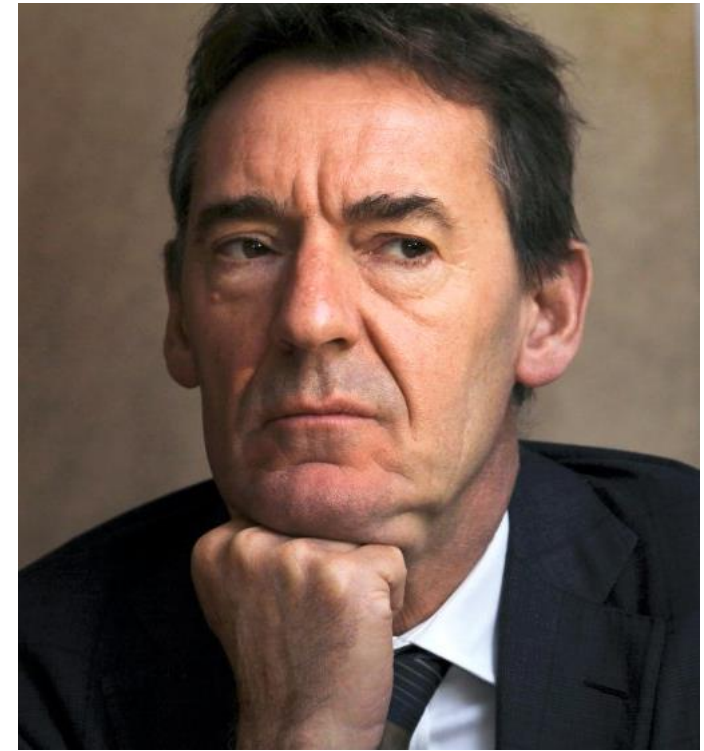
# TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS

---

THE REVIEW ON  
ANTIMICROBIAL RESISTANCE

CHAired BY JIM O'NEILL

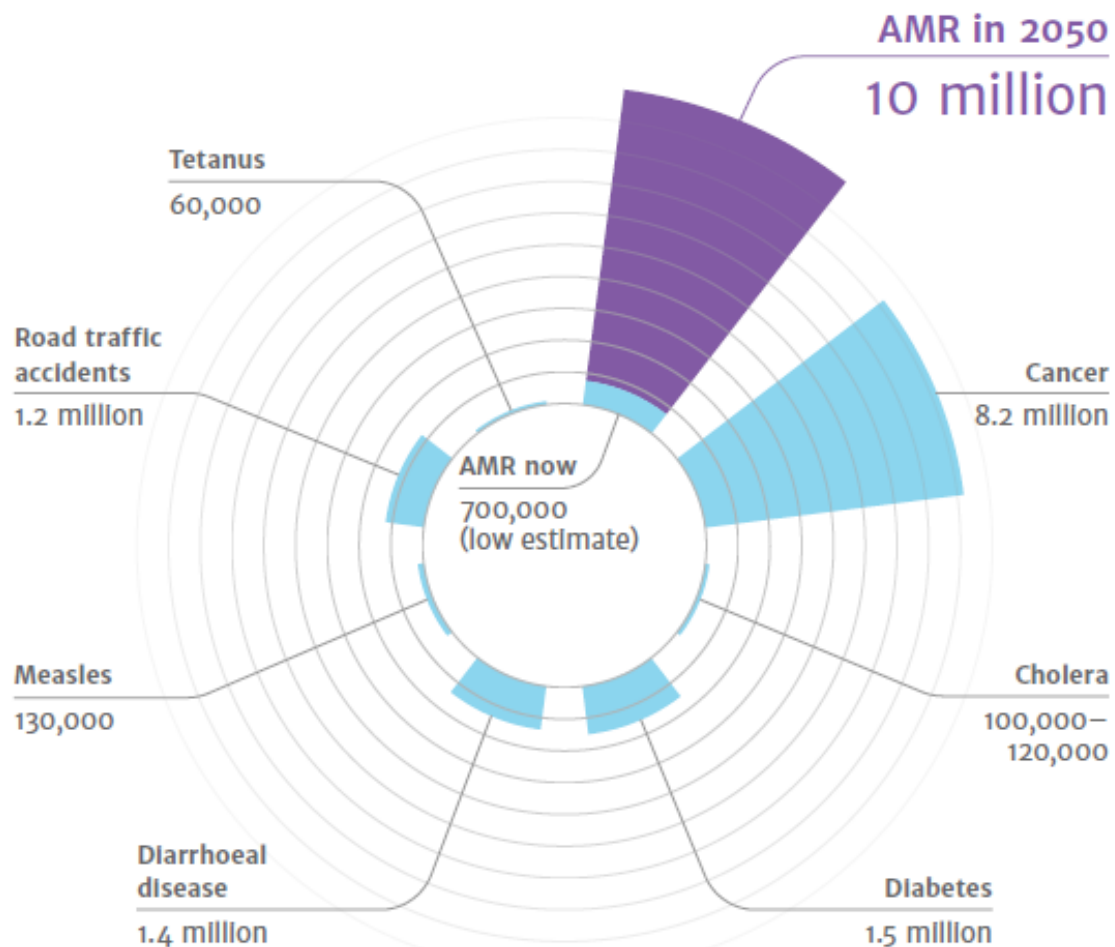
MAY 2016



Jim O'Neill (Lord Terence James O'Neill, Baron of Gatley)

- 1995-2013 Chefökonom bei Goldman Sachs, Erfinder der "BRIC"-Staaten
- 2014 Chair, UK Cities Growth Commission
- 2015/16 Chair, AMR Review Committee
- aktuell "Commercial Secretary to the Treasury"

# DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR





REPORT TO THE PRESIDENT ON  
COMBATING ANTIBIOTIC RESISTANCE

Executive Office of the President  
President's Council of Advisors on  
Science and Technology

September 2014



NATIONAL STRATEGY  
FOR COMBATING ANTIBIOTIC-  
RESISTANT  
BACTERIA

*Vision: The United States will work domestically and internationally to prevent, detect, and control illness and death related to infections caused by antibiotic-resistant bacteria by implementing measures to mitigate the emergence and spread of antibiotic resistance and ensuring the continued availability of therapeutics for the treatment of bacterial infections.*

September 2014





Beschluss des Bundeskabinetts vom 13. Mai 2015

Die DART 2020 wurde erstellt durch  
das Bundesministerium für Gesundheit, das Bundesministerium  
für Ernährung und Landwirtschaft sowie  
das Bundesministerium für Bildung und Forschung.

## DART 2020

Antibiotika-Resistenzen bekämpfen  
zum Wohl von Mensch und Tier



**G7 GERMANY 2015**

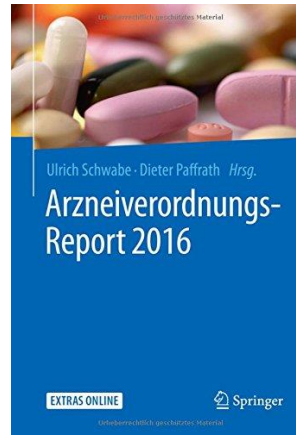
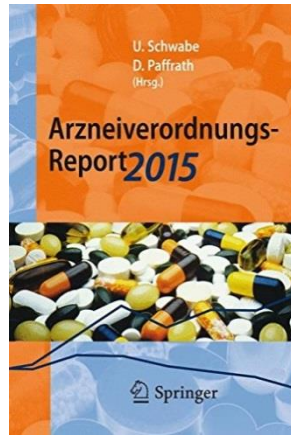
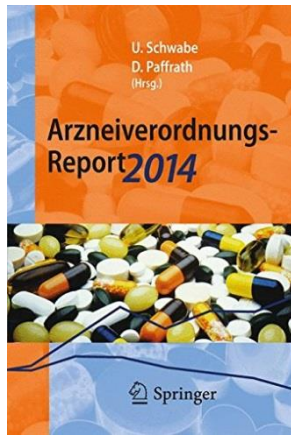
## Combating Antimicrobial Resistance

Examples of Best-Practices of the G7 Countries

## GERMAP



- › GERMAP is a report that provides a summary of data on the consumption of antimicrobials and the extent of resistances against antimicrobials in human and veterinary medicine.



**WIdO** Wissenschaftliches Institut der AOK

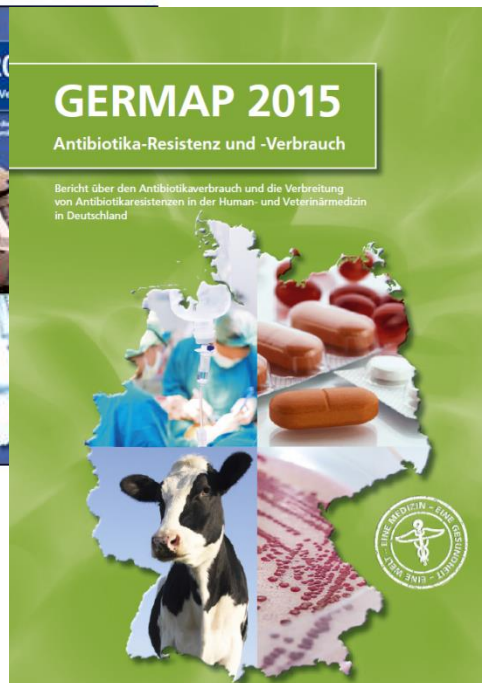
Kooperation seit vielen Jahren

Neue Kooperationen mit dem ZI der KBV

[www.versorgungsatlas.de](http://www.versorgungsatlas.de)



**GERMAP** Herausgeber: BVL, PEG, if  
In Kooperation mit: BfArM, BfT, BMELV, BMG, DGHM, DGI, DGPI, DVG, FLI, RKI, WIdO



Kooperation mit BVL & PEG







**G7 GERMANY 2015**

## Hospital antibiotic stewardship (ABS) expert training and network initiative



- › To increase the number of physicians and pharmacists with knowledge and skills in rational prescribing and strategic antibiotic stewardship activities in acute care hospitals. To establish a stewardship expert network for exchange of experience, for continuous education, and as forum for cooperative quality improvement projects

## Combating Antimicrobial Resistance

Examples of Best-Practices of the G7 Countries

# Hintergrund

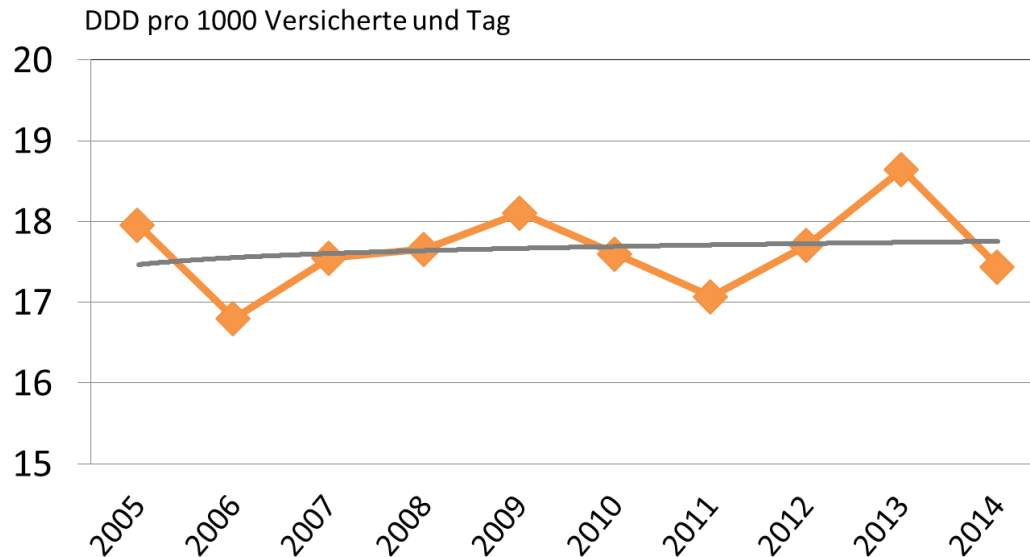
- Politisches Momentum stark
  - u.a. O´Neill-Report
  - EU- bzw. White House-Strategie und nationale Strategien, US „GAIN“ Act, EU-Innovative Medicines Initiative-Forschungsförderung (IMI) etc
  - CDC, ECDC, WHO
- Mehr Studien, bessere Evidenz pro ABS\*-Aktivität

# Forderungen, Aufgaben

- Anwendung reduzieren, rationalisieren
  - Humanmedizin (ambulant & stationär)
  - Veterinärmedizin & Lebensmittelproduktion
- Forschung & Entwicklung
  - Neue Substanzen, Beteiligung der öffentlichen Hand an Entwicklungskosten
  - Veränderte Regularien zur Zulassung

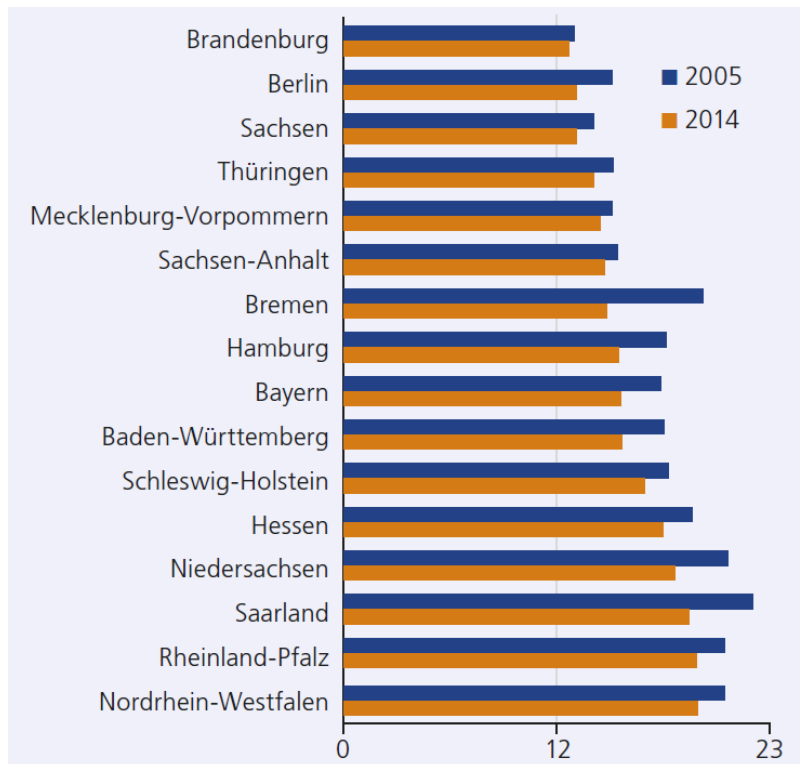
# Antibiotika in D (Humanmedizin)

- Deutschland: Gesamtverbrauch Humanmedizin (ambulant) wenig Änderungen

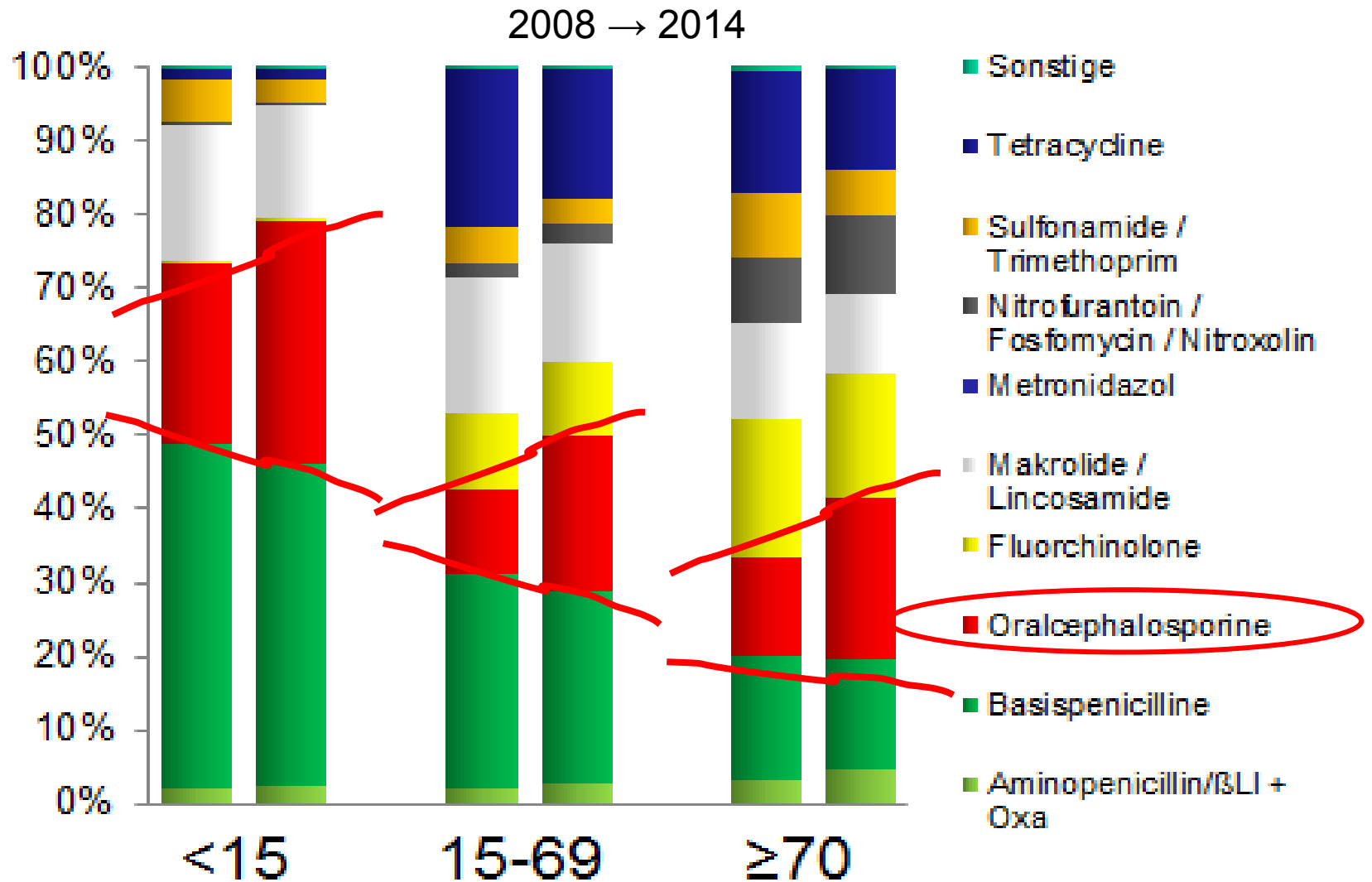


# Antibiotika in D (Humanmedizin)





- Deutschland: Gesamtverbrauch Humanmedizin (ambulant) wenig Änderungen, aber ....



# Antibiotika in D (Humanmedizin)



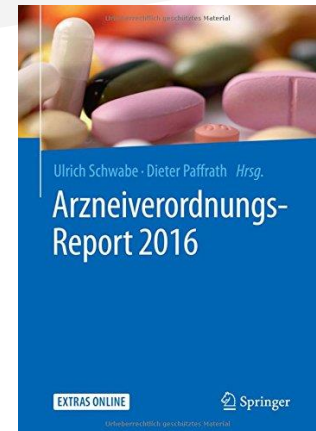
# Antibiotika in D (Humanmedizin)

Wirkstoffgruppe	% DDD		% Verordnungen	
	2008	2014	2008	2014
Basispenicilline	29,7	25,7 	20,8	17,9 
Penicilline mit erweitertem Spektrum	2,1	3,1	3,2	4,8
Oralcephalosporine	14,0	22,6 	16,0	21,9 
Fluorchinolone	10,3	10,1	18,1	17,3
Makrolide/Clindamycin	17,4	15,1	22,6	19,4

# Antibiotika in D (Humanmedizin)

Wirkstoffgruppe	% DDG		% Verordnungen	
	2008	2014	2008	2014
Basispenicilline	29,7	25,7	20,8	17,9
Penicilline mit erweitertem Spektrum	2,1	3,1	3,2	4,8
Oralcephalosporine	14,0	22,6	16,0	21,9
Fluorchinolone	10,3	10,1	18,1	17,3
Makrolide/Clindamycin	10,1	15,1	22,6	19,4

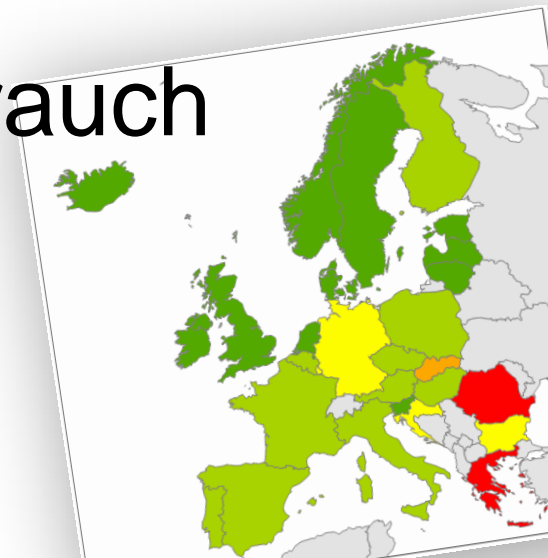
**Oralcephalosporine**  
**2015 im Vergleich zu 2014**  
**+5%**





# „Problem“ Oralcephalosporine

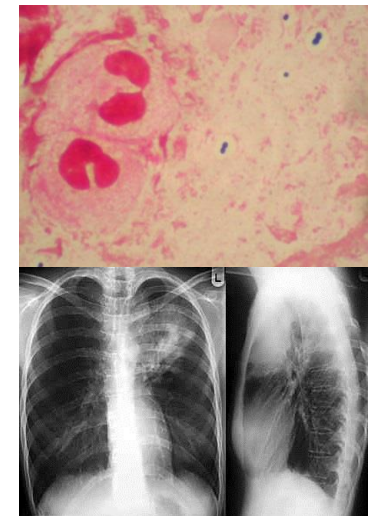
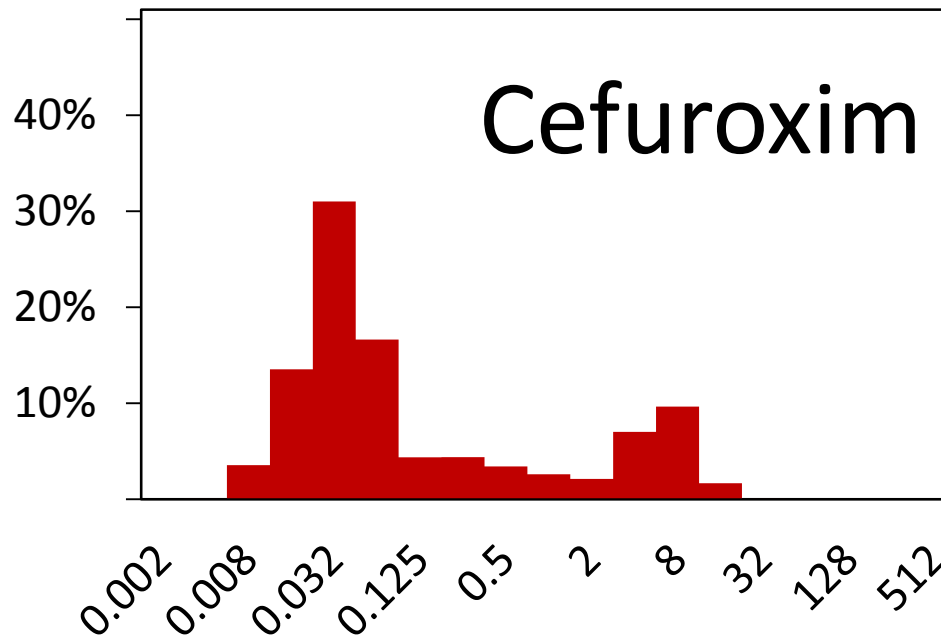
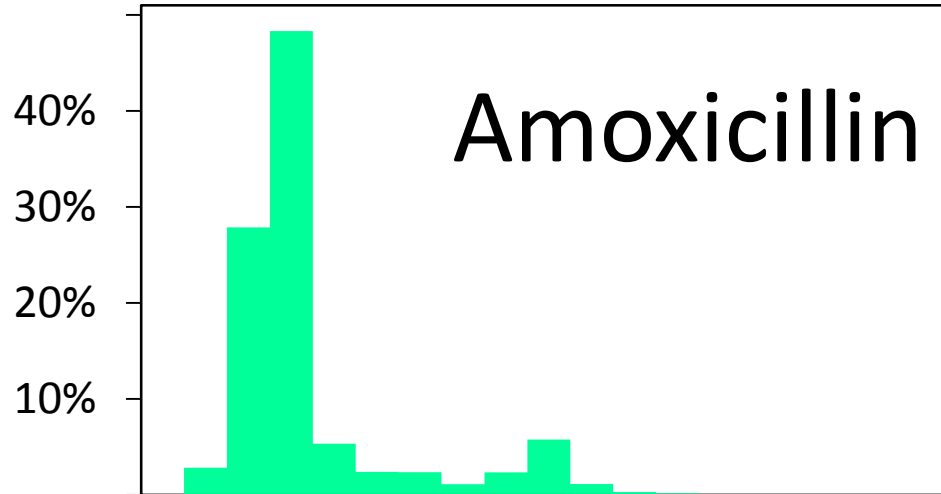
- In LL nirgendwo als Mittel der Wahl empfohlen
  - nur als eine (!) Alternative bei Penicillinallergie/-unverträglichkeit
  - die meisten Penicillinallergien sind keine
  - bei Pneumonie explizit nicht mehr empfohlen
- In NL z.B. ambulanter Verbrauch nahe Null



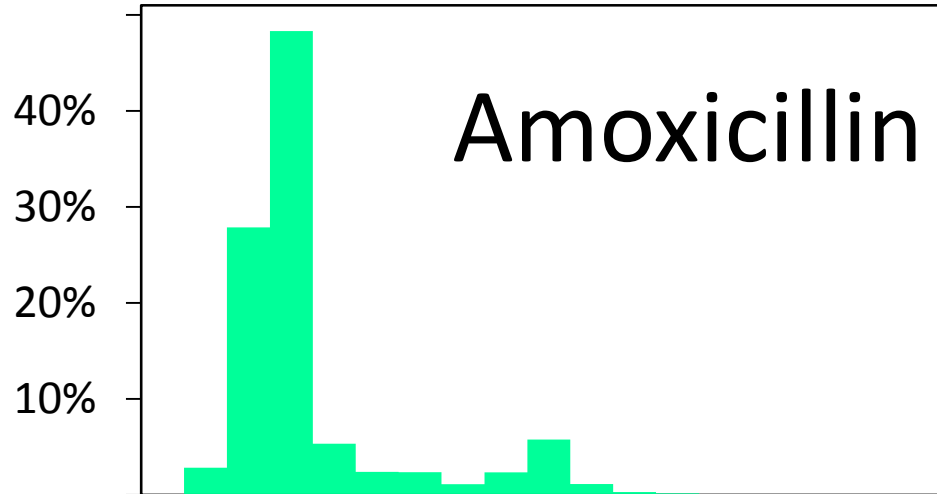
# „Problem“ Cefuroxim

- Orale Bioverfügbarkeit nur ~40-50%
- Wirksamkeit bei *E. coli* schlechter als Cefpodoxim
- Wirksamkeit bei *S. aureus* schlechter als Cefazolin oder Cefalexin
- OK (na ja ...) für A-Streptokokken, Pneumokokken und *Haemophilus*

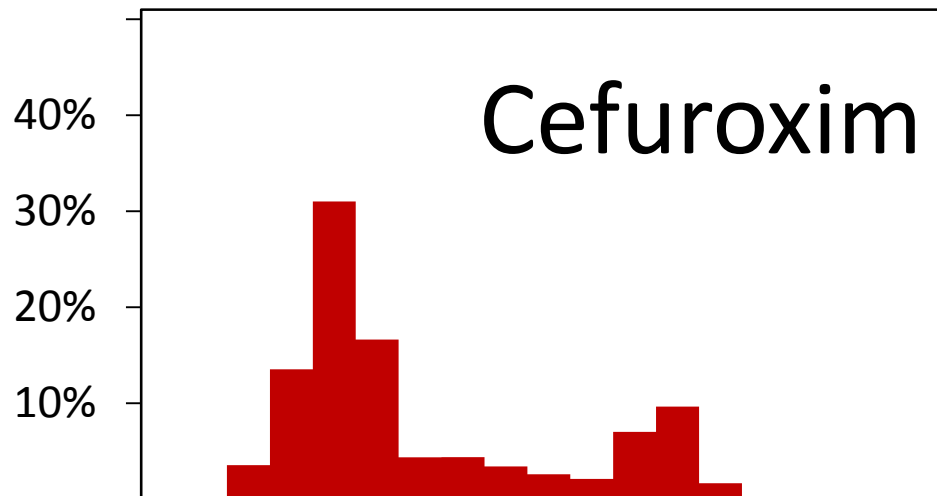
# Aktivität gegen Pneumokokken



# Aktivität gegen Pneumokokken



3x750 mg



2x500 mg

µg/mL

0.002 0.008 0.032 0.125 0.5 2 8 32 128 512

# Cephalosporine + Kollateralschaden

- Schlechte Resorption (z.B. Cefuroxim)
- Hohe biliäre Ausscheidung (z.B. Ceftriaxon)
- → Darmflorastörung
- → *Clostridium difficile*-Infektion

# „Problem“ Cefuroxim

- MHK Streptokokken ~0.01-0.5 µg/mL
- MHK *S. aureus* ~1-2 mg/mL !!
- MHK *E. coli* ~2-4 mg/mL !!!

# „Problem“ Cefuroxim

- Was ist die am häufigsten eingesetzte Substanz im Klinikbereich ?

# „Problem“ Cefuroxim

- Was ist die am häufigsten eingesetzte Substanz im Klinikbereich ?
  - 2004: Cefuroxim
  - 2008/9: Cefuroxim
  - 2011: Cefuroxim
  - 2013/14: Cefuroxim



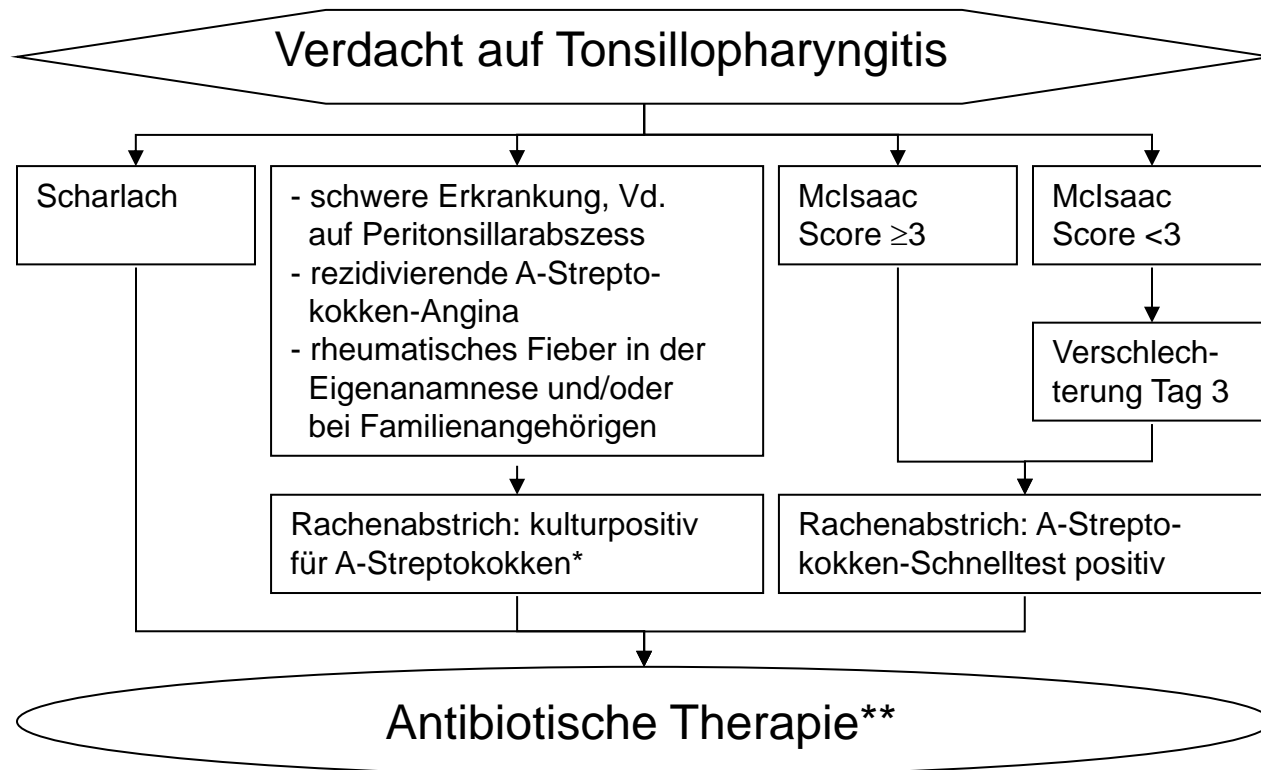
# Leitlinien

# Leitlinien

- Tonsillitis/Tonsillopharyngitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis (cave: ASB) & Pyelonephritis



# Tonsillitis



\* bei schwerer Erkrankung gegebenenfalls empirische Therapie (vor Befundmitteilung) starten, HNO-fachärztliche Mitbehandlung.

\*\* Penicillin (oral) für 7(-10) Tage ist die Therapie der Wahl, bei schwerer Erkrankung sollte eine initiale Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden; bei häufigen Rezidiven ist ein Therapieversuch mit Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin oder Oralcephalosporin gerechtfertigt.

# Tonsillitis

Bei Nachweis oder hochgradigem Verdacht auf Streptokokken-Tonsillitis für 7 Tage:

Penicillin V:

100.000 IE/kg/d in 3 ED p. o.

oder Phenoxymethylpenicillin-Benzathin

50.000 IE/kg/d in 2 ED p. o.

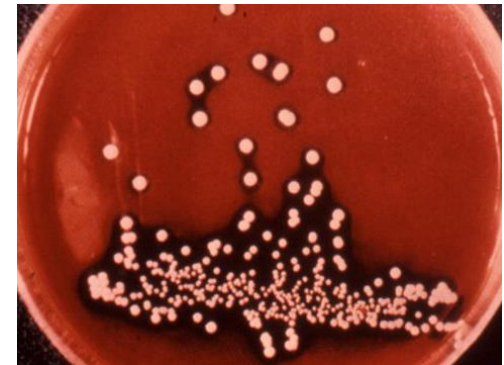
Bei Penicillinunverträglichkeit für 5 Tage:

Erythromycin-Estolat oder

40 mg/kg/d in 3 ED p. o.

Cephalosporin der 1. Generation, z. B. Cefadroxil

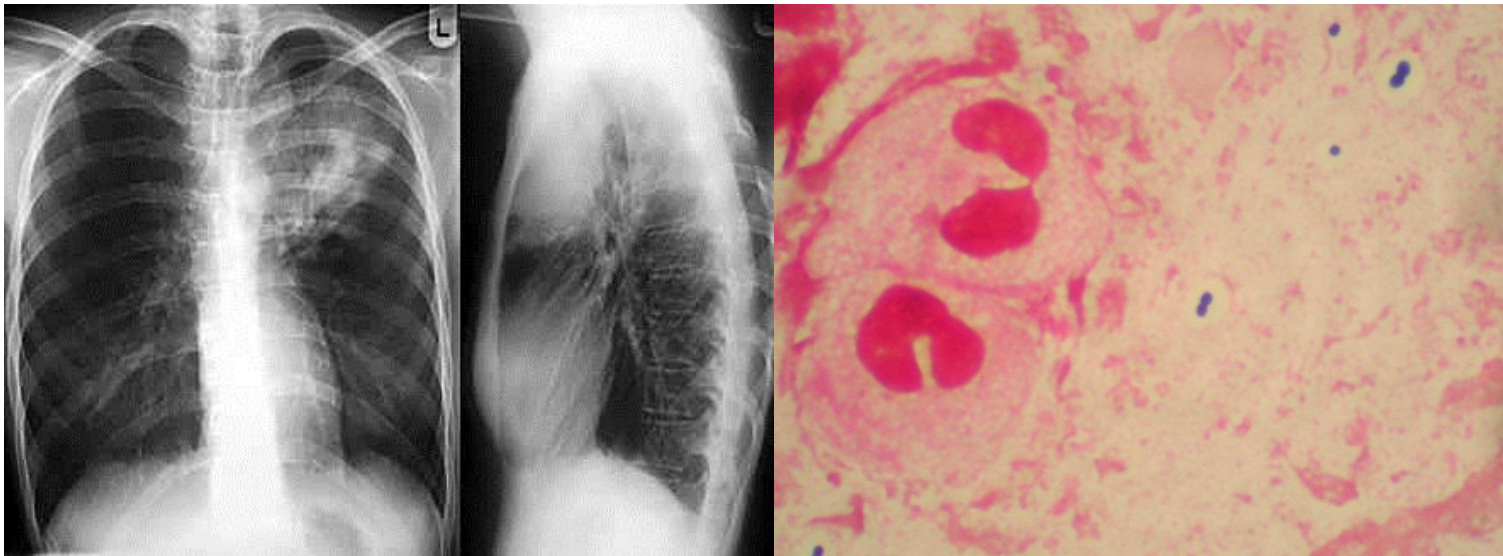
50 mg/kg/d in 2 ED p. o.



# **Ambulant erworbene Pneumonie**

# Ambulant erworbene Pneumonie

- Häufigster Erreger: Pneumokokken



# Ambulant erworbene Pneumonie

- Häufigster Erreger: Pneumokokken
- Zweithäufigster Erreger: *Haemophilus*

# Ambulant erworbene Pneumonie

- „Risikofaktoren“ für andere Erreger\* als Pneumokokken und *Haemophilus*
  - Chronische (nicht-kompensierte) Herzinsuffizienz
  - Manifeste ZNS-Erkrankungen (mit Schluckstörungen)
  - [Schwere COPD (GOLD IV und/oder häufige Exazerbationen), Bronchiektasen (cave: *P. aeruginosa*)]
  - [Bettlägerigkeit, PEG (cave: *P. aeruginosa*)]

\**E.coli*, *Klebsiella*, *S.aureus*,  
sehr selten *P.aeruginosa*



# Ambulant erworbene Pneumonie

- Patienten ohne „Risikofaktoren“
  - Amoxicillin,
  - alternativ ....
- Patienten mit „Risikofaktoren“
  - Amoxicillin/Clavulansäure,
  - alternativ: Moxi, Levo

# Ambulant erworbene Pneumonie

- Patienten ohne „Risikofaktoren“

- Amoxicillin,

- alternativ . . .

**Therapiedauer: 5-7 Tage**

- Patienten mit „Risikofaktoren“

- Amoxicillin/Clavulansäure,

- alternativ: Moxi, Levo

# DGP/DGI/PEG 2016 vs DEGAM 2014

(Therapie bei Patienten mit so genannten Risikofaktoren)

Substanzen	Dosierung	Dauer
<b>Aminopenicillin + Betalaktamasehemmer:</b> z. B. Sultamicillin (oral)	2 x 750 mg *	über 5-7 Tage
<b>Alternativ:</b> <b>Cephalosporine:</b> z. B. Cefuroxim-Axetil (oral)	2 x 500 mg	

\* ~440 mg Ampicillin (Einzeldosis)

# DGP/DGI/PEG 2016 vs DEGAM 2014

(Therapie bei Patienten mit so genannten Risikofaktoren)

Substanzen	Dosierung	Dauer
<b>Aminopenicillin + Betalaktamasehemmer:</b> <del>z. B. Sultamicillin (oral)</del>	<del>2 x 750 mg *</del>	über 5-7 Tage
<b>Alternativ: Cephalosporine:</b> <del>z. B. Cefuroxim-Axetil (oral)</del>	<del>2 x 500 mg</del>	

**Amoxi-Clav 2-3x1000**

**Moxi 1x400 oder Levo 1x750**

\* ~440 mg Ampicillin (Einzeldosis)

# Fazit für die Praxis

- **Penicilline sollten bei Atemwegsinfektionen bevorzugt werden**
- **Oralcephalosporine incl. Cefuroxim-axetil bleiben Reservesubstanzen, bei Patienten ohne so genannte Risikofaktoren auch Doxycyclin OK**

# Harnwegsinfektion

# ... unkomplizierte Harnwegsinfektion

- Erreger No. 1 = *Escherichia coli*
- Resistenzraten in D ?

Ampicillin	~50-60%
Cefpodoxim	~5-10%
Norfloxacin	~10-20%
Cotrimoxazol	~20(-30)%

# ... unkomplizierte Harnwegsinfektion

- Erreger No. 1 = *Escherichia coli*
- Resistenzraten in D ?

Ampicillin	~50-60%
Cefpodoxim	~5-10%
Norfloxacin	~10-20%
Cotrimoxazol	~20(-30)%

Problem ???



# ... unkomplizierte Harnwegsinfektion

- Erreger No. 1 = *Escherichia coli*
- Resistenzraten in D ?

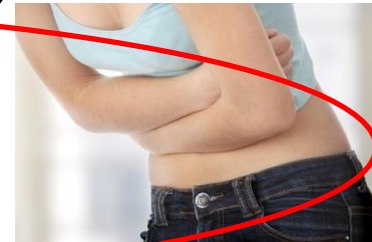
Ampicillin	~50-60%
Cefpodoxim	~5-10%
Norfloxacin	~10-20%
Cotrimoxazol	~20(-30)%
Fosfomycin	<5%
Nitrofurantoin	5-10%



# ... unkomplizierte Harnwegsinfektion

- Erreger No. 1 = *Escherichia coli*
- Resistenzraten in D ?

Ampicillin	~50-60%
Cefpodoxim	~5-10%
Norfloxacin	~10-20%
Cotrimoxazol	~20(-30)%
Fosfomycin	<5%
Nitrofurantoin	5-10%



# Fluorchinolone + Kollateralschaden

- Problem: sehr gute Substanzen, aber Resistenzentwicklung, Förderung MRSA, *Clostridium difficile*-Infektion
- „Zu gut“ für sonst unkompliziert mit anderen Substanzen behandelbare Indikationen
- Nebenwirkungen

# Asymptomatische Bakteriurie

- Bakterien im Urin (Bakteriurie) ohne Symptome/ Infektionszeichen, häufig und zunehmend im Alter
  - vor allem bei Frauen
  - großes Problem: Abgrenzung zur “echten” Harnwegsinfektion, vor allem bei geriatrischen Patienten

# Asymptomatische Bakteriurie

- Initiative „Klug entscheiden“ / „*Choosing wisely*“
  - „Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden“
- Behandlungsempfehlung nur
  - vor urologischen Eingriffen
  - bei Schwangerschaft

# ASB in der Schwangerschaft

- Bereits in den 60er Jahren mit manifester Pyelonephritis und Frühgeburtlichkeit assoziiert
  - nie mit erstklassiger Evidenz belegt
  - keine neuen Studien seit den 90er Jahren
- Unrealistische Annahmen
  - ASB unbehandelt →30% Zystitis, →50% Pyelonephritis

**ASB in der  
Schwangerschaft –  
tatsächlich immer eine  
Therapieindikation ?**

# ASB in der Schwangerschaft: neue Studie

**Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial**

Kazemier et al *Lancet Infect Dis* 2015

- ASB Woche 16-22 (nur Einlingsschwangerschaften)
- Nitrofurantoin 2x100 mg 5 Tage (vs Plazebo)
- N=208 (Plazebo bzw. Unbehandelt)
- Endpunkt: Pyelonephritis + Frühgeburt





	ASB-positive women who were untreated or given placebo (n=208)*	ASB-negative women (n=4035)*	Adjusted† OR (95% CI)
<b>Primary outcomes</b>			
Composite primary outcome	6 (2.9%)‡	77 (1.9%)‡	1.5 (0.6–3.5)
Pyelonephritis	5 (2.4%)	24 (0.6%)	3.9 (1.4–11.4)
Delivery <34 weeks	2 (1.0%)	54 (1.3%)	0.7 (0.2–2.8)
<b>Maternal outcomes</b>			
Urinary tract infection treated with antibiotics during pregnancy	42 (20.2%)	317 (7.9%)	2.9 (2.0–4.2)

	ASB-positive women who received nitrofurantoin (n=40)*	ASB-positive women who were untreated or received placebo (n=208)*	Risk difference (95% CI)
<b>Primary outcomes</b>			
Composite primary outcome	1 (2.5%)	6 (2.9%)	-0.4 (-3.6 to 9.4)
Pyelonephritis	0	5 (2.4%)	-2.4 (-19.2 to 14.5)
Delivery <34 weeks	1 (2.5%)	2 (1.0%)	-1.5 (-15.3 to 18.5)
<b>Maternal outcomes</b>			
Urinary tract infection treated with antibiotics	4 (10.0%)	42 (20.2%)	-10.0 (-27.9 to 6.8)

# Unkomplizierte Zystitis – Antibiotika in jedem Fall ?



# 2 alte, 2 neue Studien (1 weitere in Arbeit)

## Christiaens et al *Br J Gen Pract* 2002

- Tag 3 Besserung: 77% vs 54%
- Tag 7 Besserung: 88% vs 52%



## Ferry et al *Scand J Prim Health Care* 2007

- Tag 8-10 klinische “Heilung”: 55-64% vs 25%



## Kronenberg et al *ECCMID* [abstract] 2015

- Tag 3 Beschwerdefreiheit: 77% vs 50%
- Tag 7 Beschwerdefreiheit: 93% vs 81%



## Gagyor et al *BMJ* 2015

- Tag 4 Beschwerdefreiheit: 56% vs 39%
- Tag 7 Beschwerdefreiheit: 82% vs 70%



# 2 alte, 2 neue Studien (1 weitere in Arbeit)

## Christiaens et al *Br J Gen Pract* 2002

- Tag 3 Besserung: 77% vs 54%
- Tag 7 Besserung: 88% vs 52%



## Ferry et al *Scand J Prim Health Care* 2007

- Tag 8-10 klinische "Heilung": 55-64% vs 25%



## Kronenberg et al *ECCMID* [abstract] 2015

- Tag 3 Beschwerdefreiheit: 77% vs 50%
- Tag 7 Beschwerdefreiheit: 93% vs 81%



## Gagyor et al *BMJ* 2015

- Tag 4 Beschwerdefreiheit: 56% vs 39%
- Tag 7 Beschwerdefreiheit: 82% vs 70%



# Fazit für die Praxis

- ASB: in der Regel KEINE Antibiotika
- Unkomplizierte Zystitis: ? *Shared decision making* ? Verzögerte Rezepteinlösung ?
- ??Hinweis Fosfomycin-Einmalgabe nicht immer rasch wirksam??



# Fazit für die Praxis

- **Keine Behandlung der ASB**
- **Zystitis: Fosfomycin**
- **Pyelonephritis: Urinkultur, Cipro oder Levo (7-10 Tage) oder Einweisung**

# Zusammenfassung

- Striktere Indikationsstellung vor allem bei Atemwegsinfektionen (~~„probatorische Therapie“~~) im ambulanten Setting
- Weniger Cephalosporine und Fluorchinolone
- Keine Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie
- Kürzere Behandlungen, grundsätzlich Reevaluation nach 3 Tagen und vermehrt gezielte Therapie (bei nachgewiesenem Erreger)
- Beachtung der Regeln für die perioperative Antibiotika-Prophylaxe (<24 h, keine postoperative „Prophylaxe“)
- Berücksichtigung von PK-PD-Aspekten (optimierte Dosierung – vor allem bei kritischen Infektionen und minderempfindlichen/resistenten Erregern)



# Diskussion

