

Rationale Antibiotika- Therapie

Winfried V. Kern
Abteilung Infektiologie
Universitätsklinikum Freiburg



Potenzielle Interessenkonflikte

Forschungsunterstützung: BMS, Boehringer, Collectis, Gilead, Janssen, Pfizer, ViiV

Beratungstätigkeit: Stiftung Warentest

Agenda

- Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs
- Fluorchinolon-Toxizität
- Neue Substanzen
- Therapie-Start,
-stopp

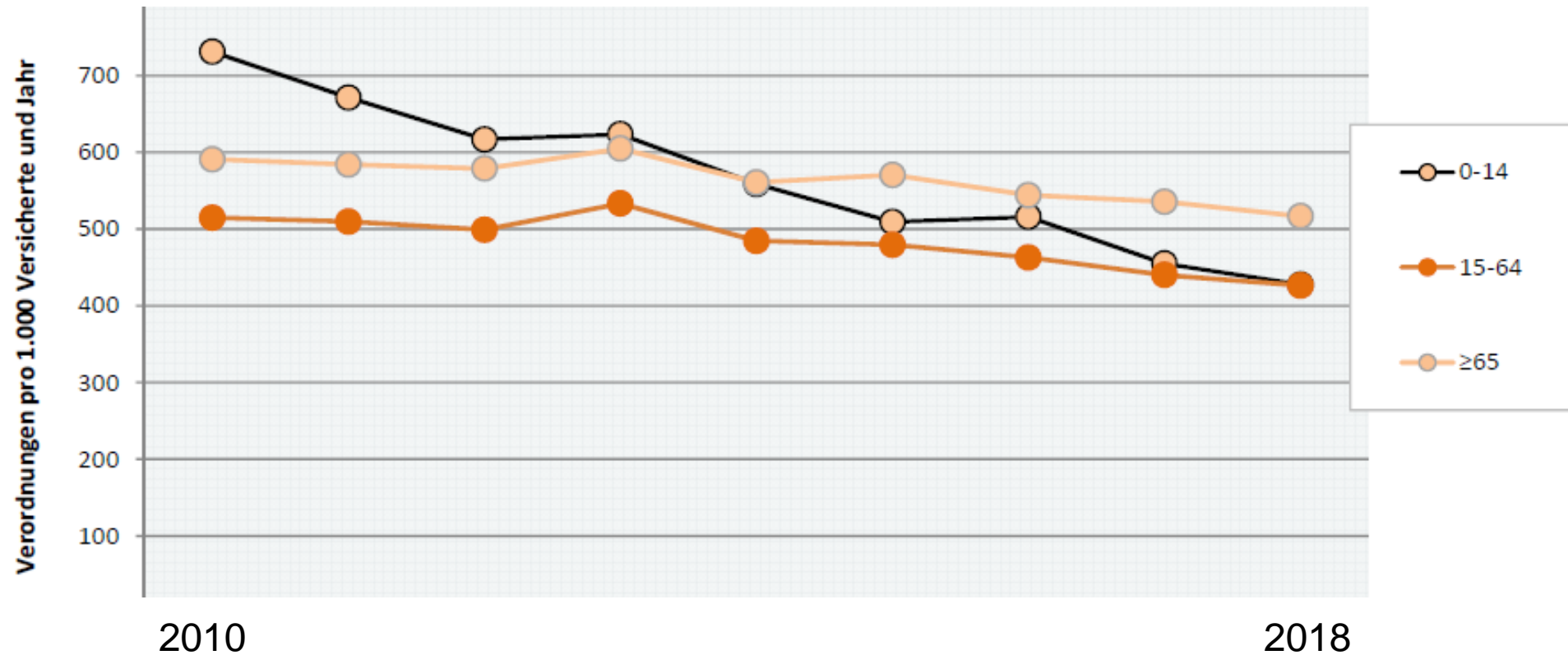


Verbrauchsentwicklung

- 40-50% der Bevölkerung pro Jahr hat eine Dosis eines Antibiotikums erhalten (Deutschland)
- 30-60% der Patienten eines Akutkrankenhauses erhalten pro Tag ein Antibiotikum
- 80-85% der Antibiotika werden ambulant verordnet







Verbrauchsentwicklung



Outpatient Antibiotic Prescription

A Population-Based Study on Regional Age-Related Use of Cephalosporins and Fluoroquinolones in Germany

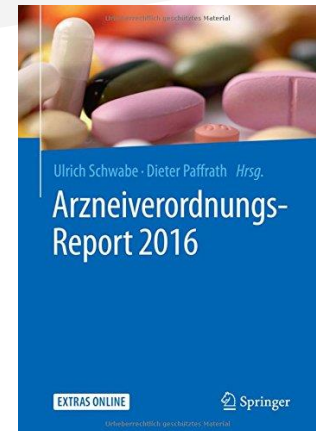
Jörg Bätzing-Feigenbaum, Maike Schulz, Mandy Schulz, Ramona Hering, Winfried V. Kern

| 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%



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 |

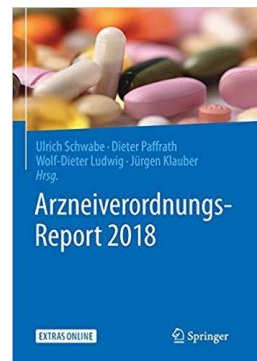
Oralcephalosporine
2016 im Vergleich zu 2015
-1%



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 | 7,4 | 15,1 | 22,6 | 19,4 |

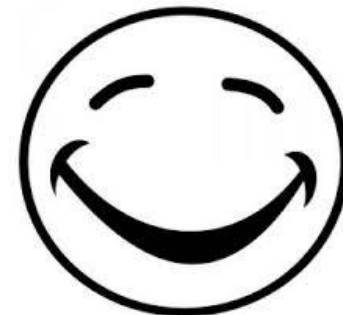
Oralcephalosporine
2017 im Vergleich zu 2016
-4%



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 | 10,4 | 15,1 | 22,6 | 19,4 |

Oralcephalosporine
2018 im Vergleich zu 2017
-11%



Verbrauchsentwicklung

- ambulant: Gesamtverordnungen etwas rückläufig, vor allem bei Kindern, ↓ Cephalosporine ↓ Fluorchinolone
- stationär ebenfalls ↓ Cephalosporine ↓ Fluorchinolone
- Trends in den verschiedenen Regionen ähnlich, auch in vielen europäischen Ländern ähnlich

Table 2. Trends in consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, EU/EEA countries, 2013–2017, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day

| Country | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | | Trends in antimicrobial consumption, 2013–2017 | Average annual change 2013–2017 | Statistically significant trend |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Netherlands | 10.8 | 10.6 | 10.7 | 10.4 | 10.1 | | | -0.17 | ↓ |
| Estonia | 11.7 | 11.7 | 12.0 | 11.9 | 11.5 | | | -0.01 | |
| Sweden | 13.0 | 13.0 | 12.3 | 12.0 | 11.6 | | | -0.38 | ↓ |
| Germany | 15.8 | 14.6 | 14.4 | 14.1 | 13.7 | | | -0.44 | ↓ |
| Austria | 16.3 | 13.9 | 13.9 | 13.3 | 14.0 | | | -0.52 | |
| Slovenia | 14.5 | 14.2 | 14.5 | 13.9 | 14.0 | | | -0.34 | |
| Latvia | 13.5 | 12.6 | 13.3 | 13.2 | 14.3 | | | 0.22 | |
| Norway | 16.2 | 15.9 | 15.8 | 15.2 | 14.7 | | | -0.37 | ↓ |
| Finland | 18.3 | 18.1 | 17.2 | 16.5 | 14.9 | | | -0.85 | ↓ |
| Denmark | 16.4 | 15.9 | 16.1 | 15.9 | 15.0 | | | -0.28 | |
| Hungary | 15.5 | 16.2 | 17.0 | 15.4 | 15.6 | | | -0.05 | |
| Lithuania | 18.5 | 16.0 | 16.7 | 16.6 | 16.8 | | | -0.29 | |
| United Kingdom | 20.6 | 20.8 | 20.1 | 19.6 | 19.1 | | | -0.43 | ↓ |
| Portugal | 19.6 | 20.3 | 21.3 | 21.6 | 20.3 | | | 0.26 | |
| Croatia | 21.1 | 21.4 | 21.8 | 20.7 | 20.5 | | | -0.19 | |
| Bulgaria | 19.9 | 21.2 | 21.4 | 19.8 | 21.5 | | | 0.18 | |
| Iceland | 21.9* | 19.3 | 19.9 | 20.7 | 21.5 | | | N/A | |
| EU/EEA | 22.3 | 21.9 | 22.4 | 22.8 | 21.8 | | | -0.01 | |
| Ireland | 23.7 | 23.0 | 25.3 | 24.2 | 22.9 | | | -0.03 | |
| Italy | 28.6 | 27.8 | 27.5 | 26.9 | 23.4 | | | -1.14 | ↓ |
| Malta | 23.8 | 23.7 | 21.6 | 21.2 | 23.4 | | | -0.32 | |
| Luxembourg | 27.7 | 25.8 | 26.3 | 25.5 | 24.1 | | | -0.74 | ↓ |
| Belgium | 27.4 | 27.2 | 27.7 | 27.5 | 25.9 | | | -0.26 | |
| Poland | 23.6 | 22.8 | 26.2 | 24.0 | 27.0 | | | 0.79 | |
| Romania | 31.6* | 31.2* | 33.3* | 29.5* | 29.1* | | | -0.67 | |
| France | 30.1 | 29.0 | 29.9 | 30.3 | 29.2 | | | -0.05 | |
| Spain | 20.3† | 21.6† | 22.2† | 32.9 | 32.0 | | | N/A | |
| Cyprus | 28.2* | 26.1* | 31.1* | 32.7* | 33.6* | | | 1.73 | |
| Czech Republic | 18.9 | 19.1 | 19.5 | | | | | N/A | |
| Greece | 32.2 | 35.1 | 36.1 | 36.3 | | | | N/A | |
| Slovakia | 23.6 | 20.9 | 24.5 | 23.6 | | | | N/A | |

Verbrauchsentwicklung

- ambulant: Gesamtverordnungen etwas rückläufig, vor allem bei Kindern, ↓ Cephalosporine ↓ Fluorchinolone
- stationär ebenfalls ↓ Cephalosporine ↓ Fluorchinolone
- Trends in den verschiedenen Regionen ähnlich, auch in vielen europäischen Ländern ähnlich



SUFFERING FROM UNEXPLAINED
CHRONIC HEALTH PROBLEMS?

IT COULD BE FQAD
(FluoroQuinolone-Associated Disability*)

FLUOROQUINOLONE ANTIBIOTIC
TOXICITY IS REAL - KNOW THE FACTS
(Levaquin - Cipro - Avelox - Floxin)

*Source: FDA

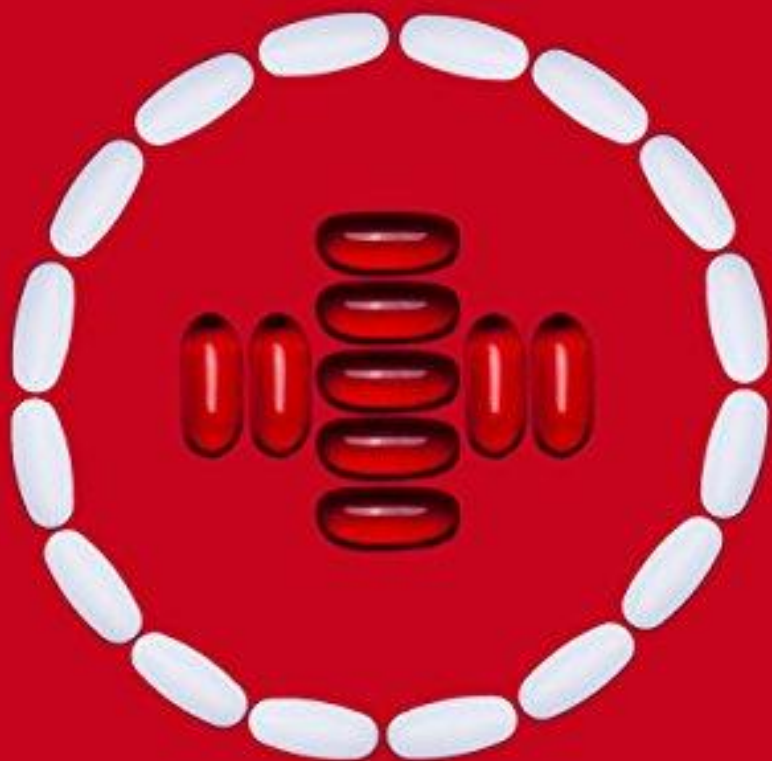
www.myquinstory.info



GEFLOXT

ICH BIN EIN KOLLATERALSCHADEN
DURCH FLUORCHINOLONE ANTIBIOTIKA

AUTOR MELANIE LUDWINSKI



GEFLOXT

ICH BIN EIN KOLLATERALSCHADEN
DURCH FLUORCHINOLONE ANTIBIOTIKA

AUTOR MELANIE LUDWINSKI

TWO GUIDEBOOKS FOR GETTING THROUGH FLUOROQUINOLONE TOXICITY

Been Floxed?



Get the Help You Need

The Fluoroquinolone Toxicity Solution + The
Floxie Food Guide:

FOLLOW FLOXIE HOPE



FAQ Das Team Wir über Uns Links

fluorchinolone-forum / Fluorchinolone Hilfe und Informationen zu den Nebenwirkungen von Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin etc.

Aktuelle Zeit: 30.04.2019, 12:30

Meldet eure Schädigungen, Nebenwirkungen! Auch Verdachtsfälle und Nachmeldungen melden! Gleich hier erledigen: [KLICK!](#)

| INFORMATIONSPLATTFORM - (NUR LESEN MÖGLICH) | | STATISTIK | LETZTER BEITRAG |
|---|--|------------------------------|--|
| | Wissen und FAQ zu Fluorchinolonen | Themen: 9 Beiträge: 18 | Re: Liste von Fluorchinolonen... von Schorsch 10.08.2018, 20:13 |
| | Warnhinweise von Behörden und Medien | Themen: 107 Beiträge: 136 | Achtung, schwere Nebenwirkun... von Schorsch 24.04.2019, 20:51 |
| | Anwendungsbeschränkungen von Fluorchinolonen | Themen: 7 Beiträge: 7 | Ciprofloxacin ist ein Chemoth... von Schorsch 12.12.2018, 19:20 |
| | Studien und Fachartikel | Themen: 103 Beiträge: 148 | Re: FQs verursachen Mastzelle... von Glühwürmchen 14.03.2019, 06:51 |
| | Behörden Kommunikation | Themen: 11 Beiträge: 23 | Brief an die EMA einer Betrof... von spacerat 17.04.2019, 20:25 |

Hilfe bei Ciprofloxacin Nebenwirkungen

Ciprofloxacin Nebenwirkungen – Was hilft? Wie lange dauern die Nebenwirkungen?



[Home](#) [Wie es begann](#) [Verlauf](#) [Symptome](#) [Therapie](#) [Links](#) [Deine Geschichte?](#) [Erklärungsversuche](#)

Ciprofloxacin Nebenwirkungen: Höllennritt mit Happy End

Ciprofloxacin Nebenwirkungen haben mein Leben verändert.

Wegen Verdacht auf Blasenentzündung bekam ich für 2 Wochen täglich 500 mg Ciprofloxacin. Nach 10 Tagen begannen meine Hände zu zittern, nach 10 Wochen hatte ich Depressionen und Angstzustände. Es dauerte insgesamt 14 Monate, bis alles überstanden war. Jetzt weiß ich, was gegen diese Ciprofloxacin Nebenwirkungen hilft.

WICHTIG!

Hilf mit, die Situation zu verbessern. [Teile Deine Geschichte](#) oder hilfreiche Informationen über einen Kommentar! Deine E-Mail Adresse wird nicht veröffentlicht, Du musst nicht Deinen echten Namen verwenden.

LETZTE KOMMENTARE



nature

International journal of science

NEWS FEATURE • 21 MARCH 2018

When antibiotics turn toxic

Commonly prescribed drugs called fluoroquinolones cause rare, disabling side effects. Researchers are struggling to work out why.

Jo Marchant

Medizin

Antibiotika: EMA will die Indikationen von Fluorchinolonen deutlich einschränken

Montag, 8. Oktober 2018



London – Fluorchinolone sollen künftig nicht mehr zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen eingesetzt werden, für die andere Antibiotika zur Verfügung stehen. Die Vorbeugung von Reisediarrhö oder Harnwegsinfektionen durch die umstrittenen Antibiotika soll verboten werden. Dies empfiehlt der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nach einer öffentlichen Anhörung, bei der betroffene Patienten ihre Beeinträchtigungen durch langanhaltende Nebenwirkungen geschildert hatten.

Antibiotika



- Hohe Antibiotikakonzentration in Klinikabwässern gefunden
- Asthma-Exazerbationen: Eine zusätzliche Gabe von Antibiotika bei stationärer Therapie hat keine Vorteile
- Ärzte in Westfalen-Lippe verordnen weniger Reserveantibiotika als der Durchschnitt

Arzneimittelverordnung



Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe



🏠 [STARTSEITE](#) → [ARZNEIMITTEL](#) → [PHARMAKOVIGILANZ](#) → [RISIKOINFORMATIONEN](#)
→ [ROTE-HAND-BRIEFE UND INFORMATIONSBRIEFE](#)
→ [ROTE-HAND-BRIEF ZU FLUORCHINOLON-ANTIBIOTIKA: SCHWERWIEGENDE UND ANHALTENDE, DIE
LEBENSQUALITÄT BEEINTRÄCHTIGENDE UND MÖGLICHERWEISE IRREVERSIBLE NEBENWIRKUNGEN](#)



Fluorchinolone

➤ [zur Überblicksseite](#)

Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen

Datum 08.04.2019

Wirkstoff Fluorchinolone

Aufgrund des Risikos für das Auftreten von die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen wird die Anwendung dieser Arzneimittelgruppe beschränkt und es werden neue Anwendungsempfehlungen gegeben. Die Zulassungsinhaber fluorchinolonhaltiger Arzneimittel informieren darüber in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur ([EMA](#)) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ([BfArM](#)).

➤ [Risikobewertungsverfahren](#)

📄 [Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen \(PDF, 2MB, barrierefrei / barrierearm\)](#)

2019



Rote Hand-Brief

Zusammenfassung

- Die Lebensqualität beeinträchtigende, langanhaltende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit chinolon- und fluorchinolonhaltigen Antibiotika berichtet. Sie betreffen hauptsächlich den Bewegungsapparat und das Nervensystem:
 - Bewegungsapparat: Tendinitis, Sehnenruptur, Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Gelenkschwellungen und Gangstörung
 - Nervensystem: periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Depressionen, Ermüdung (Fatigue), eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Seh-, Hör-, Geruchs- und Geschmacksstörungen

Rote Hand-Brief



Zusammenfassung

- Demzufolge wurden Nutzen und Risiken aller Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika und ihre Indikationen in der gesamten EU überprüft.
- Arzneimittel, die die Chinolone Cinoxacin, Flumequin, Nalidixinsäure und Pipemidsäure enthalten, werden vom Markt genommen. In Deutschland waren diese Arzneimittel nie beziehungsweise bereits seit längerer Zeit nicht mehr zugelassen.

Rote Hand-Brief



Zusammenfassung

- Verschreiben Sie Fluorchinolone nicht
 - zur Behandlung von nicht schweren oder selbst-limitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis)
 - zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege
 - Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Chinolon-oder Fluorchinolon-Antibiotikum hatten

Rote Hand-Brief



Zusammenfassung

- Verschreiben Sie Fluorchinolone nicht
 - für nicht-bakterielle Infektionen, z.B. nicht-bakterielle (chronische) Prostatitis
 - bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich
 - unkomplizierter Zystitis,
 - akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),
 - akuter bakterieller Rhinosinusitis und
 - akuter Otitis media),

es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet.



Rote Hand-Brief

Zusammenfassung

- Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung für ältere Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Organtransplantaten und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, da bei diesen Patienten das Risiko einer Fluorchinolon-induzierten Tendinitis und Sehnenruptur erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden mit Fluorchinolonen sollte vermieden werden.

Fluorchinolone – Nebenwirkungen

- **Bekannt:**
 - Arzneimittelhepatitis
 - QTc-Verlängerungen/Herzrhythmusstörungen
 - Tendinopathien, Sehnenruptur
 - Agitiertheit, Unruhe, delirante Zustände
- **Neu hinzugekommen bzw. neu bewertet**
 - Dysglykämien/hypoglykämisches Koma
 - Neuropathien, Myopathien
 - anhaltende psychiatrische Störungen
 - Aortendissektion bzw. Aortenaneurysmata

Fluorchinolone – Nebenwirkungen

- **Bekannt:** Zusatzrisiko pro 100,000 Anwendungen
 - Arzneimittelhepatitis [+100]
 - QTc-Verlängerungen/Herzrhythmusstörungen [+4 Todesfälle ?]
 - Tendinopathien, Sehnenruptur +33
 - Agitiertheit, Unruhe, delirante Zustände +1000
- **Neu hinzugekommen bzw. neu bewertet**
 - Dysglykämien/hypoglykämisches Koma [+1:200-300 bei Diabetes]
 - Neuropathien, Myopathien ?
 - anhaltende psychiatrische Störungen ?
 - Aortendissektion bzw. Aortenaneurysmata +8

Fluorchinolone – Nebenwirkungen

- **Bekannt:** Zusatzrisiko pro 100,000 Anwendungen
 - Arzneimittelhepatitis [+100]
 - QTc-Verlängerungen/Herzrhythmusstörungen [+4 Todesfälle ?]
 - Tendinopathien, Sehnenruptur +33
 - Agitiertheit, Unruhe, delirante Zustände +1000
- **Neu hinzugekommen bzw. neu bewertet**
 - Dysglykämien/hypoglykämisches Koma [+1:200-300 bei Diabetes]
 - Neuropathien, Myopathien ?
 - anhaltende psychiatrische Störungen ?
 - Aortendissektion bzw. Aortenaneurysmata +8
- **Unsicher/eher nicht:** Netzhautablösung, Trommelfellruptur

Fluorchinolone – Tendinopathie

Morales et al. Clin Drug Investig 2019; 39:205-13.

Stephenson et al. Drug Saf 2013; 36:709-21

- Im Vergleich zu verschiedenen Kontrollen incl. Amoxi-Clav und Statinen 61%-Anstieg von Sehnenruptur, noch sehr viel höher speziell für Achilles-Sehnenruptur (über einen Zeitraum von 60 Tagen nach Therapie)
- Höher bei:
 - Steroidbehandlung
 - Alter >60
 - Frauen

Fluorchinolone – psychiatrische Nebenwirkungen

Tandan et al. Int J Antimicrob Agents 2018;52:529-40

- Neue Metanalyse:
 - erhöhte Rate von zentralnervösen Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Antibiotika auch im Hausarztsetting (darunter Makrolide, Cotrimoxazol, Amoxicillin-Clavulansäure)
 - Größenordnung +40 % (95%CI 1.12-1.75) ~1-2:100

Fluorchinolone – psychiatrische Nebenwirkungen

Sellick et al. Psychosomatics 2018; 59:259-66

- Studie bei US-„Veteranen“ (n=631, mindestens 48 h)
 - Delirium/Psychose: 3.7%
 - Eher mehr bei Moxifloxacin
 - Erhöhtes Risiko bei bereits vorbestehende antipsychotischer Behandlung und mit zunehmendem Alter

Fluorchinolone – kardiale Nebenwirkungen

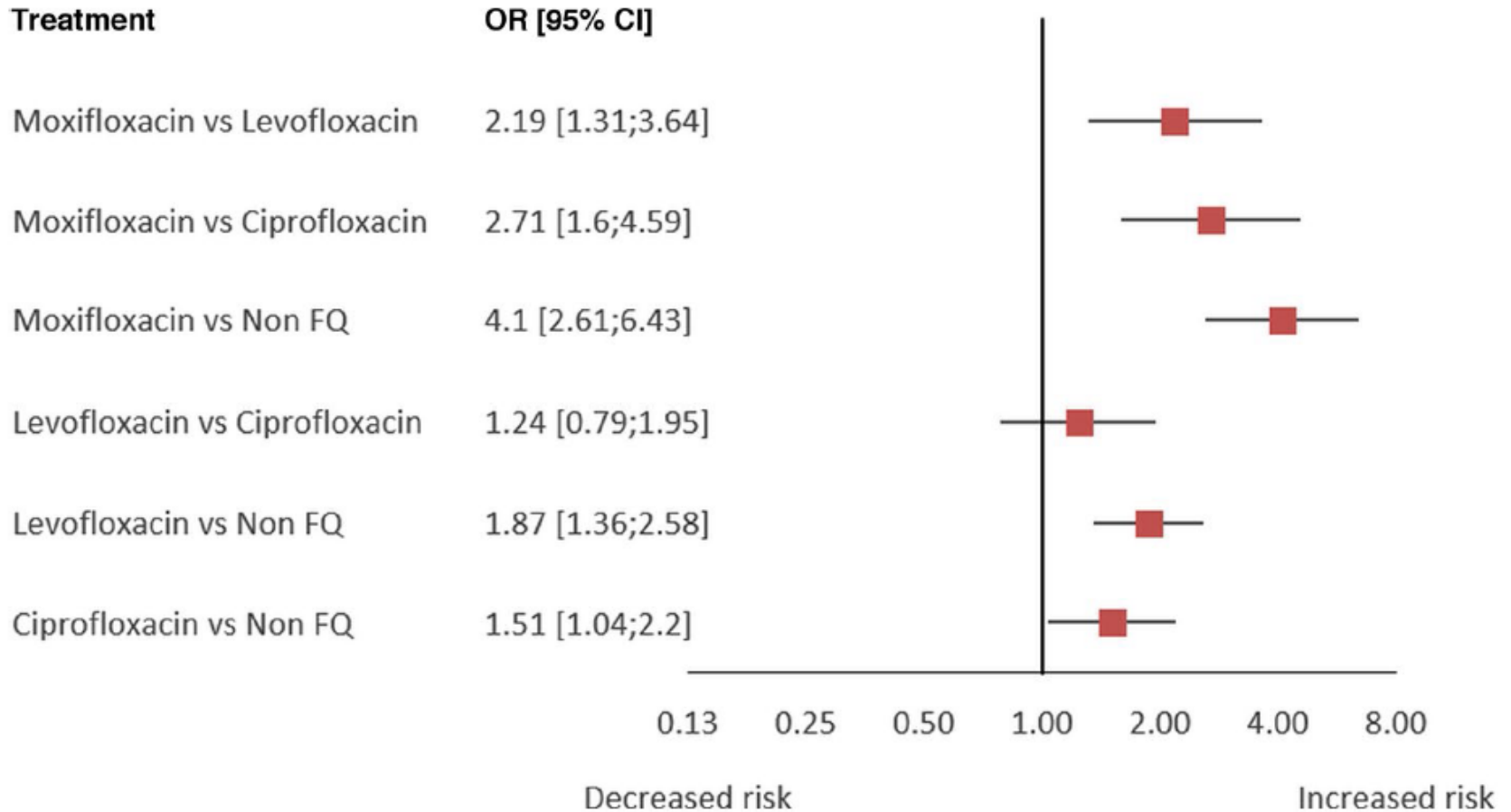
Gorelik et al. Drug Saf 2019; 42:529-38

- Metaanalyse mit 13 Studien zu Fluorchinolon-assoziierten Herzrhythmusstörungen und kardialer Sterblichkeit
- Ergebnisse:
 - Faktor 1.85-Anstieg von Rhythmusstörungen
 - Faktor 1.71-Anstieg der kardialen Sterblichkeit

Fluorchinolone – Arrhythmien

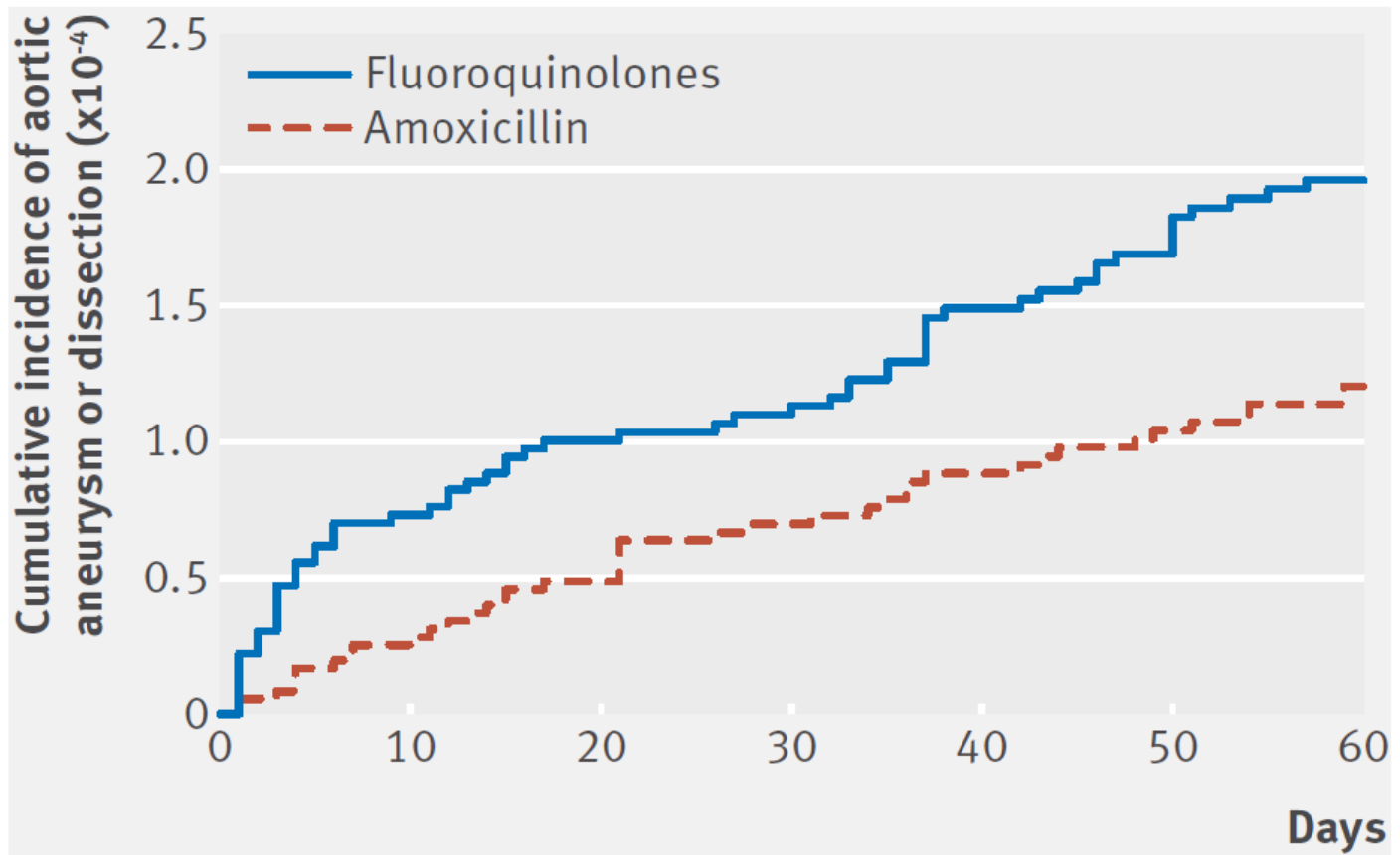
Gorelik et al. Drug Saf 2019; 42:529-38

Relatives Arrhythmirisiko



Fluorchinolone – Aortenaneurysma/-dissektion

Pasternak et al. BMJ 2018; 360:k678.



Fazit für Klinik und Praxis

- Fluorchinolone = Reserveantibiotika
- Kritische Indikationsstellung
- Moxi >> Levo/Cipro >> Norflo
- Patientenaufklärung

Gibt es neue Antibiotika für die Praxis?

- 18 seit 2010 zugelassene oder wahrscheinlich noch 2019/2020 zugelassene neue Antibiotika (vfa-Angaben)
- davon (vermutlich) mehr oder weniger praxisrelevant:
 - **Fidaxomicin** (seit 2013 zugelassen)
 - **Tedizolid** (2015) – ein Nachfolgepräparat von Linezolid ohne große Bedeutung (Haut-Weichteilinfektionen),
 - **Eravacyclin** (in der EU vor kurzem zugelassen, aber noch nicht vermarktet) und **Omadacyclin** (im EU-Zulassungsverfahren), beides orale Tetrazykline.

Gibt es neue Antibiotika für die Praxis?

- Nicht dazugerechnet (da nicht wirklich neu) sind die in Deutschland neu zugelassenen Präparate, beide mit der Indikation Harnwegsinfektion (Zystitis)
 - **Pivmecillinam** (seit März 2016 hier verfügbar) und
 - **Nitroxolin**



„Neue“ Antibiotika für die Praxis? (Zystitis)

- Pivmecillinam:
 - (2-)3x400 mg pro Tag (3 Tage)
 - reicht auch für ESBL+ Erreger
 - sehr gute Alternative zu Fosfomycin, Nitrofurantoin, Cefpodoxim und ...
- Nitroxolin: nicht viel Neues, unsicher in der Wirkung

„Neue“ Antibiotika für die Klinik?

- Ceftazidim/Avibactam
- Ceftolozan/Tazobactam
- Meropenem/Vaborbactam
- Imipenem/Relebactam
- Cefiderocol
- Plazomycin
- Dalbavancin

Agenda

- Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs
- Fluorchinolon-Toxizität
- Neue Substanzen
- Therapiestart,
-stopp



Therapiedauer



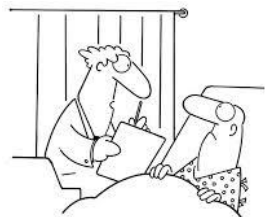
Stewardship: Shorter = Better

| Diagnosis | Short (d) | Long (d) | Result | #RCTs |
|-------------------------|-----------|----------|--------|-------|
| CAP | 3 or 5 | 7-14 | Equal | 9 |
| VAP | 8 | 15 | Equal | 2 |
| Pyelo | 7 or 5 | 14 or 10 | Equal | 6 |
| Intra-abd | 4 | 10 | Equal | 2 |
| GNB Bacteremia | 7 | 14 | Equal | 1* |
| AECB | ≤5 | ≥7 | Equal | >20 |
| Cellulitis | 5-6 | 10 | Equal | 4* |
| Chronic Osteomyelitis | 42 | 84 | Equal | 2 |
| Septic Arthritis | 14 | 28 | Equal | 1 |
| Ortho Implant w/removal | 28 | 42 | Equal | 1 |
| Neutropenic Fever | AFx72 h | +ANC>500 | Equal | 1 |
| <i>P. vivax</i> Malaria | 7 | 14 | Equal | 1 |

*GNB bacteremia also in UTI/cIAI RCTs; 3 cellulitis RCTs equal, 1 (low dose oral flucox) ↑relapses; refs at <https://www.bradspellberg.com/shorter-is-better>

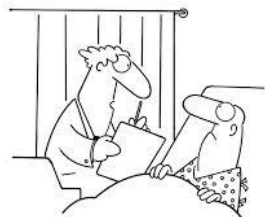
... Indikation, Dauer: wie Verschreibungsqualität optimieren ?

- „Instrumente“, auch als Bündel
 - bessere Information, Kommunikation mit dem Patienten, „*shared decision making*“, verzögerte Rezepteinlösung
 - Fortbildung, bessere Bekanntheit/Verständlichkeit von Leitlinien
 - Feedback zu Verschreibungen \pm *Incentives* oder auch Sanktionen



... wie Verschreibungsqualität optimieren ?

- auch: CRP-Schnelltest, andere Biomarker, Antigen-Schnelltests



Biomarker: CRP-Schnelltest

Tonkin-Crine et al. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9:CD012252

Petel et al. BMJ Open 2018; 8:e022133

■ Zwei neue Metaanalysen:

- „Review vom Review“ – Meta-Metaanalyse – mit Analyse von 8 Arbeiten, darunter 5 Cochrane-Reviews und insgesamt 5 als qualitativ gut bewertete Arbeiten:
 - Nutzen von CRP als POC-Test im Sinne einer Reduktion von Antibiotikaverschreibung in der Größenordnung 8-34 %
 - somit besser als „*shared decision making*“ und auch
 - besser als Schulung/Fortbildung bzw. IT-Hilfsmittel (?)
- Zweite neuere Metaanalyse: geschätzte mittlere Antibiotika-einsparung (Indikation ja/nein) in der Größenordnung von lediglich 7 % (4-10 %)

CRP-Schnelltest bei Kindern

Lemiengre et al. Br J Gen Pract 2018; 68:e204-10

- Cluster-randomisierte belgische Studie bei > 2,000 Kindern mit nicht-schweren Infektionen; 4 verschiedene Interventionen:
 1. CRP-POC-Test
 2. aktives Ansprechen der elterlichen Sorgen plus Informationsblatt
 3. beides kombiniert
 4. „care as usual“ (keine spezielle Intervention)
- Ergebnisse ernüchternd – keine Reduktion der Antibiotikaverschreibungsraten

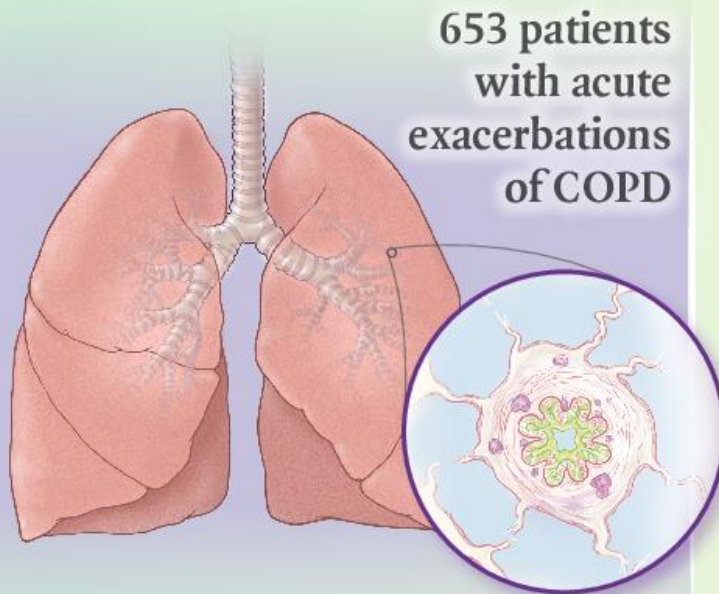
CRP Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD

MULTICENTER, RANDOMIZED TRIAL

Patient-reported use of antibiotics within
4 wk after randomization

CRP-Guided
Care

57.0%



Usual
Care

77.4%

Adjusted OR, 0.31 (95% CI, 0.20 to 0.47)

Hoffnungsträger – Biomarker Procalcitonin ?

- Viele Studien, viele Metaanalysen, meistens von derselben Arbeitsgruppe
- Antibiotikaeinspareffekt bis ~20% (verschiedene Indikationen bei stationären Patienten) – solche Effekte aber auch durch andere Interventionen erreichbar, nicht in allen Studien reproduzierbar, nicht sicher kosteneffektiv
- Neue US-amerikanische Studie in der Notaufnahme

Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection

D.T. Huang, D.M. Yealy, M.R. Filbin, A.M. Brown, C.-C.H. Chang, Y. Doi, M.W. Donnino, J. Fine, M.J. Fine, M.A. Fischer, J.M. Holst, P.C. Hou, J.A. Kellum, F. Khan, M.C. Kurz, S. Lotfipour, F. LoVecchio, O.M. Peck-Palmer, F. Pike, H. Prunty, R.L. Sherwin, L. Southerland, T. Terndrup, L.A. Weissfeld, J. Yabes, and D.C. Angus, for the ProACT Investigators*

Biomarker: Procalcitonin

Huang et al. NEJM 2018

■ Neue Studie:

- 14 US-Kliniken
- Patienten in der Notaufnahme mit Verdacht auf untere Atemwegsinfektion/Pneumonie, bei denen die Antibiotika-Indikation (noch) unklar war
- Endpunkt: Antibiotika-Behandlungstage (während der folgenden 30 Tage)
- N=826 versus 830
- 47% mit stationärer Aufnahme, 59% mit tatsächlicher Antibiotikagabe
- Ergebnisse:

Biomarker: Procalcitonin

Huang et al. NEJM 2018

Table 2. Antibiotic Exposure.*

| Outcome | Procalcitonin (N = 826) | Usual Care (N = 830) |
|---|----------------------------|-------------------------|
| Intention-to-treat population‡ | | |
| Antibiotic-days by day 30§ | 4.2±5.8 | 4.3±5.6 |
| Received any antibiotics by day 30 — estimated no. (%)¶ | 471 (57.0) | 513 (61.8) |
| Antibiotic prescription in ED — estimated no. (%)¶ | 282 (34.1) | 321 (38.7) |
| Antibiotic-days during hospital stay | 2.6±3.3 | 2.7±3.0 |
| Hospital length of stay — days | 5.0±4.4 | 4.7±3.5 |
| Per-protocol population** | | |
| No. of patients | 696 | 830 |
| Antibiotic-days by day 30 | 4.2±5.7 | 4.3±5.7 |

Biomarker: Procalcitonin

Huang et al. NEJM 2018

Table 2. Antibiotic Exposure.*

| Outcome | Procalcitonin (N = 826) | Usual Care (N = 830) |
|---|----------------------------|-------------------------|
| Patients with final diagnosis of COPD | | |
| No. of patients | 265 | 259 |
| Antibiotic-days by day 30 | 5.3±6.1 | 5.2±5.3 |
| Received any antibiotics by day 30 — estimated no./total no. (%)¶ | 191/265 (71.9) | 200/259 (77.4) |
| Antibiotic prescription in ED — estimated no./total no. (%)¶ | 108/265 (40.6) | 115/259 (44.3) |
| Antibiotic-days during hospital stay | 3.0±3.9 | 2.8±2.4 |
| Hospital length of stay — days | 5.4±4.8 | 4.6±3.1 |
| Patients with final diagnosis of acute bronchitis | | |
| No. of patients | 208 | 190 |
| Antibiotic-days by day 30 | 2.7±5.1 | 3.6±5.5 |
| Received any antibiotics by day 30 — estimated no./total no. (%)¶ | 77/208 (37.0) | 100/190 (52.8) |
| Antibiotic prescription in ED — estimated no./total no. (%)¶ | 36/208 (17.3) | 61/190 (32.1) |
| Antibiotic-days during hospital stay | 1.6±2.3 | 1.9±3.4 |
| Hospital length of stay — days | 5.4±5.7 | 4.4±3.8 |

Fazit für Klinik und Praxis

- Adhärenz and gute aktuelle Leitlinien
- Fortbildung, Fortbildung, Fortbildung
- Klinik, Klinik, Klinik
- CRP-Schnelltest manchmal sinnvoll, PCT muss nicht sein

Danke für's Zuhören

