

# *Rationelle Antibiotikatherapie in der Praxis*

## Leitlinienorientierte Therapie mit niedrigem Selektionsdruck

02.04.2014

Referent: PD Dr. Norbert Schnitzler, GA Düren

# Thema des Vortrags

## Systemische (orale) Antibiotikatherapie im ambulanten Bereich:

Wie können wir die Wirksamkeit einer der sichersten und effektivsten Arzneimittelgruppe erhalten?

Stellen optimale individuelle Therapie und Vermeidung von Resistenzen einen Widerspruch dar?

# Ziel des Vortrags

**Strukturierte Antibiotikaempfehlung,  
die für > 90% aller Infektionskrankheiten in der  
Praxis taugt und den Resistenzdruck auf die  
Krankheitserreger der häufigsten Indikationen  
minimiert.**

# Struktur des Vortrags

Basisinformationen zu Antibiotika in DE

Resistenzinduktion: Welche Antibiotika sind besonders kritisch?

Anmerkungen zum Nutzen/Risiko bei bestimmten Antibiotika

Vorschlag einer leitlinienkonformen Therapie

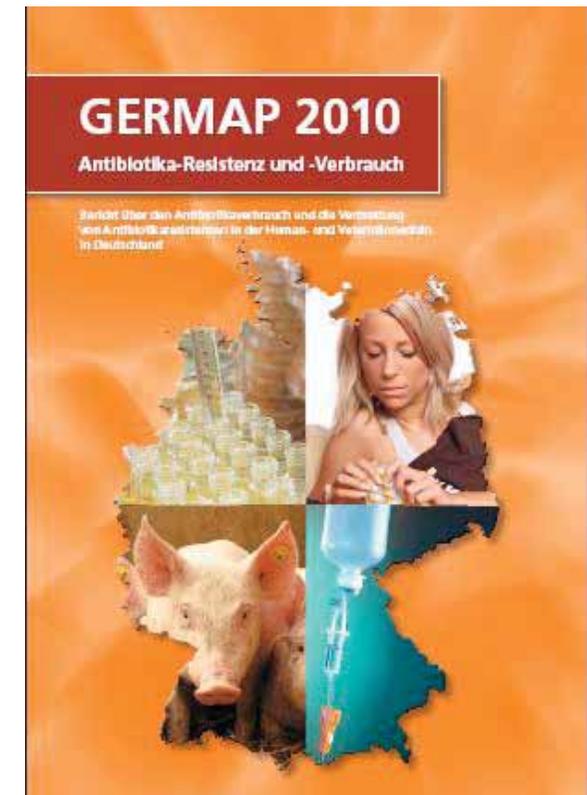
# Basisinformationen: Quelle

- **GERMAP:**

**Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland**

Herausgeber:

- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
- Infektiologie Freiburg



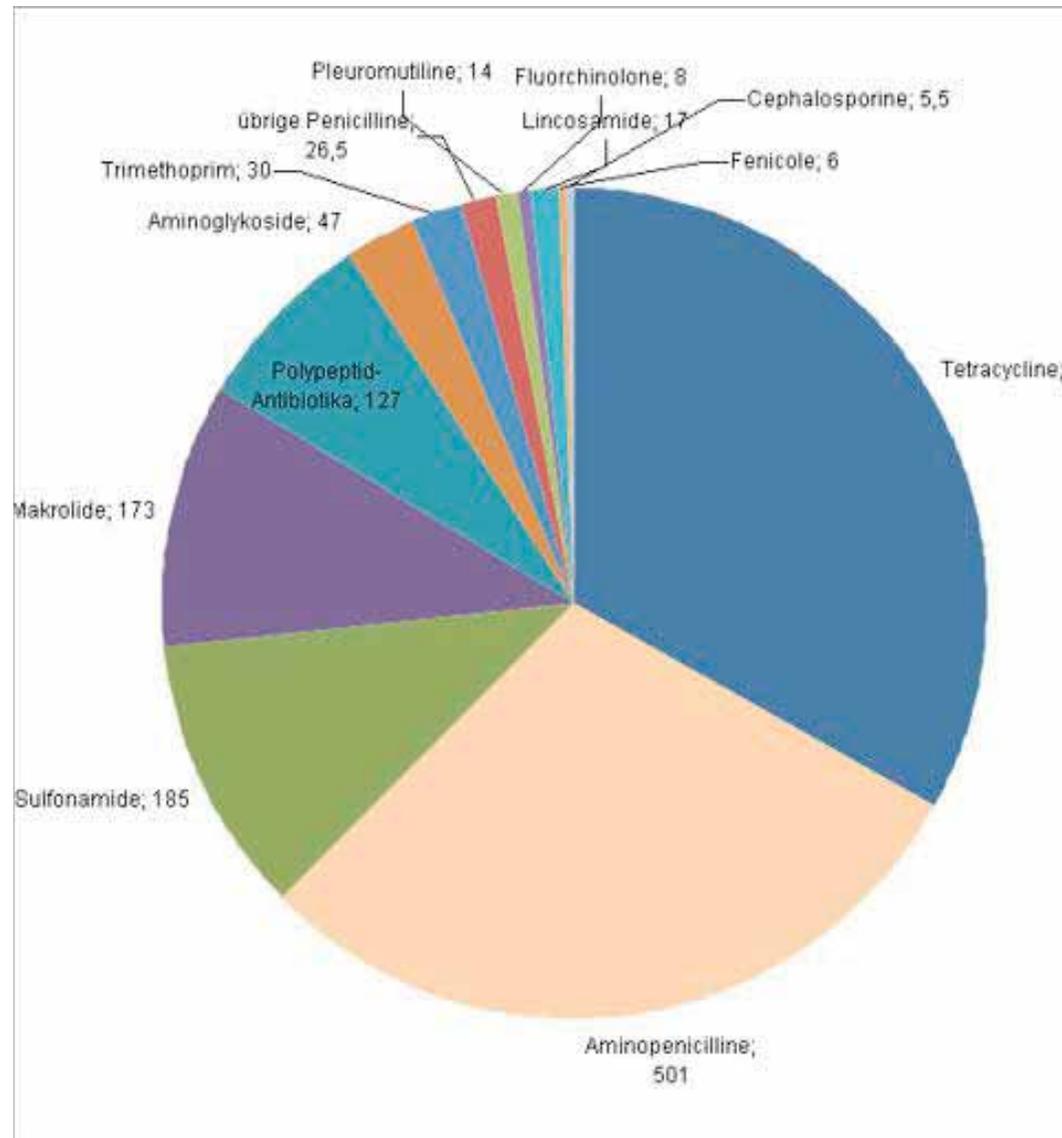
# Basisinformationen I

## Beitrag der ambulanten Verordnungen am gesamten Antibiotikaverbrauch

- 80 – 90% der Antibiotikaverordnungen in der Humanmedizin in DE werden im ambulanten Bereich getätigt
- Veterinärmedizin?\*

\*Seit 2011 besteht eine Meldeverpflichtung für Hersteller und Vertreiber, erste Daten liegen seit 2013 vor

# Basisinformationen II



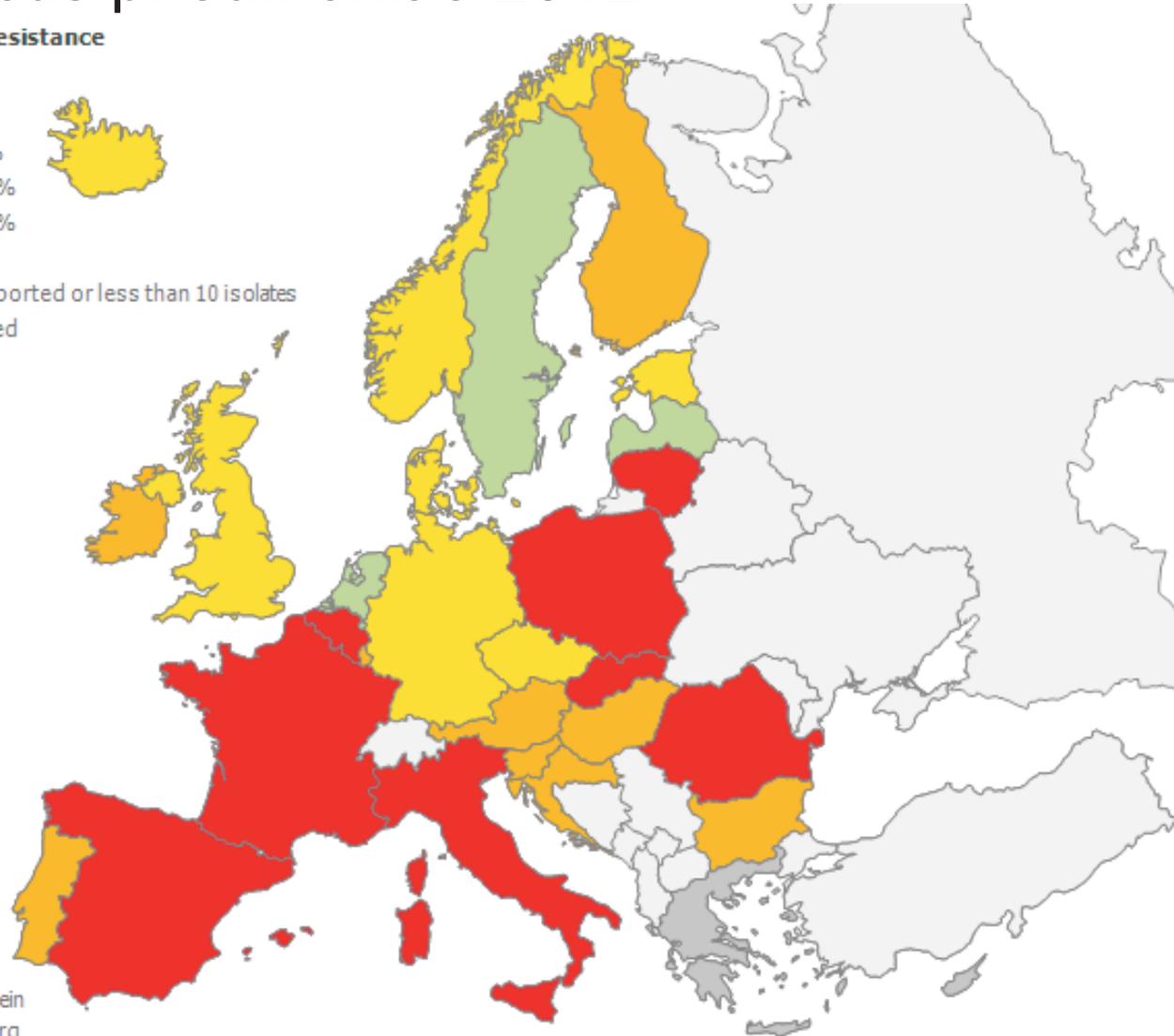
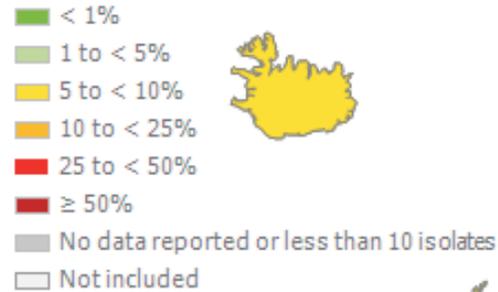
## Antibiotika in der Veterinärmedizin

**2011**

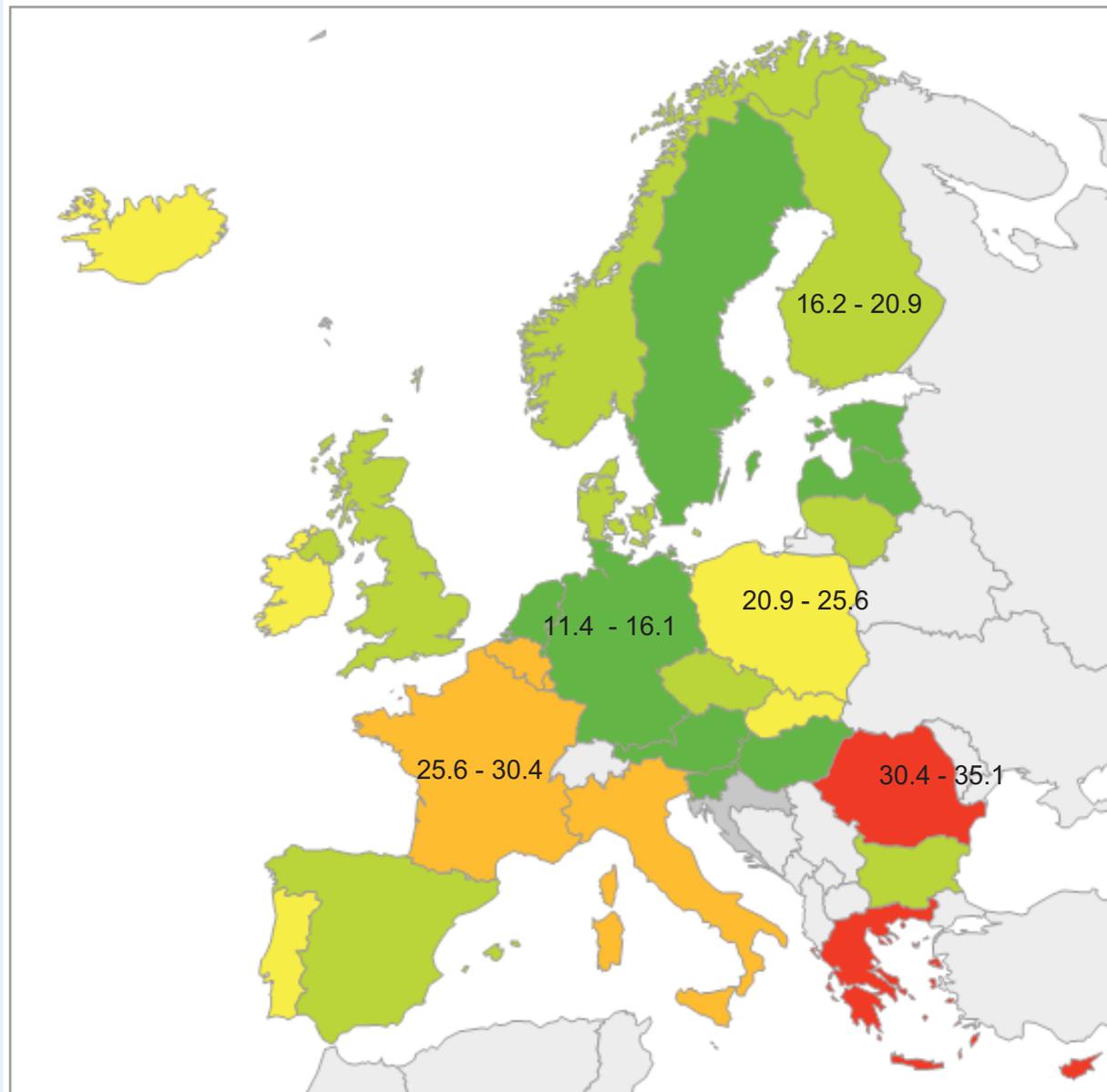
(Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz  
 und Lebensmittelsicherheit,  
 Ausgabejahr 2013,  
 Erscheinungsdatum 30.07.2013)

# Basisinformationen III: Makrolid-Resistenz (R+I) Streptococcus pneumoniae 2012

## Percentage resistance



# Basisinformationen IV: Ambulanter Verbrauch systemischer Antibiotika 2011

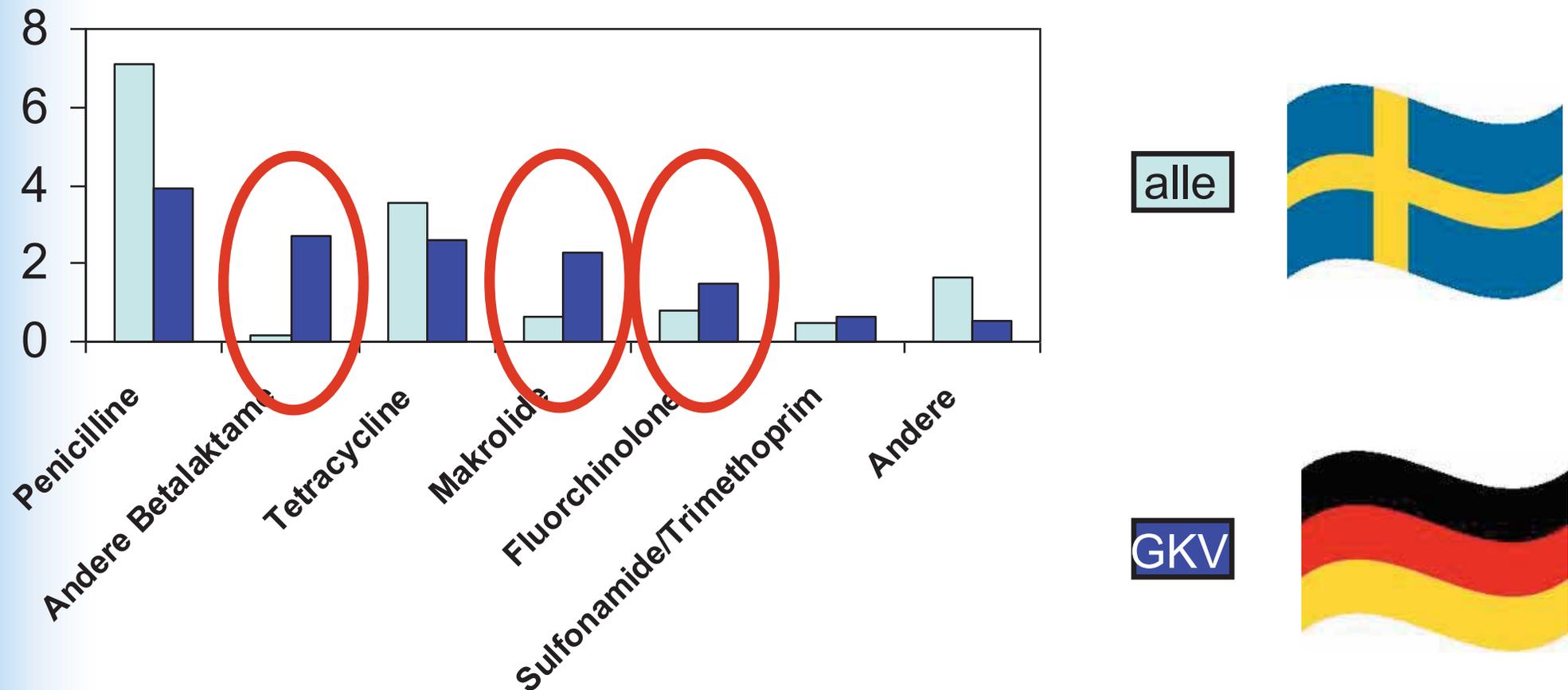


DDD pro 1000  
Einwohner pro  
Tag

(Quelle: ECDC,  
aktuelle  
Homepage  
29.03.2014)

# Basisinformationen V

## Vergleich Schweden/Deutschland 2011



(Quelle: ECDC, aktuelle Homepage 29.03.2014)

# Basisinformationen VI

## Ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte in Deutschland

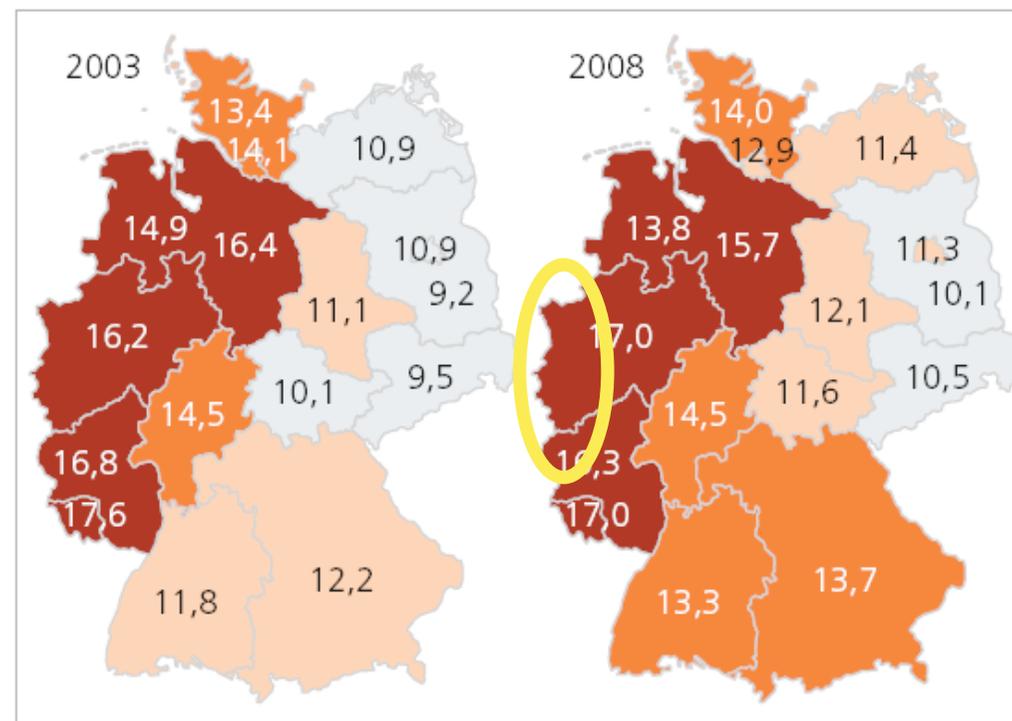


Abb. 2.1.5: Regionale Antibiotikaverordnungs-dichten 2003 und 2008  
(in DDD/1.000) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

# Resistenzinduktion

- **Jeder Einsatz von Antibiotika führt zu einem Selektionsdruck und damit potentiell zur Resistenzentstehung.**
- **Es gibt erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Antibiotikaklassen.**
- **Welche Antibiotika induzieren welche Resistenzen?**

Antibiotikum	Andere Klassen	MRSA	MRGN	<i>C. difficile</i>
<b>Penicillin</b>	(-)	-	-	(+)
<b>Amoxicillin</b>	(-)	-	-	(+)
<b>+ <math>\beta</math>-Laktamase</b>	+	++	++	+
<b>Cephalosporin I</b>	+	+	+	+
<b>Cephalosporin II</b>	+	++	+	+++
<b>Cephalosporin III</b>	+	++	++	+++
<b>Makrolide</b>	+	-	-	(+)
<b>Tetracycline</b>	+	-	-	(+)
<b>Fluorchinolone</b>	+	++	+	++
<b>Cotrimoxazol</b>	-	-	+	(+)
<b>Nitrofurantoin</b>	-	-	-	(-)
<b>Fosfomycin</b>	-	-	-	(-)

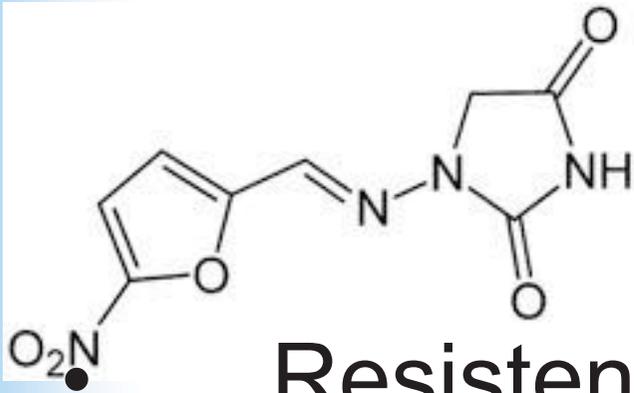


# Informationen zu bestimmten Antibiotika

# Allgemeine Informationen zu Antibiotika

- Informationen für Ärzte: Fachinformation
- Achtung: Viele wichtige Informationen entsprechen nicht der Gebrauchsinformation/Packungsbeilage (z.B. Indikationseinschränkungen!)
- Abschnitt 5.1: Informationen zur aktuellen Resistenzsituation

# Spezielle Informationen zu ausgewählten Antibiotika

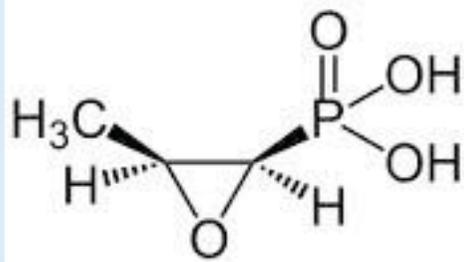


## Nitrofurantoin

Resistenzen aller Erreger von Harnwegsinfekten zusammen über viele Jahre < 5%.

Sicherheit:

- Probleme bei der **Langzeitanwendung!**  
Einsatz bei akutem unkompliziertem HWI sicher (BfArM-Homepage; aktuelle **Fachinformationen!**)



## Fosfomycin-Trometalol

- Resistenzen aller Erreger von Harnwegsinfekten zusammen über viele Jahre < 5%.

Problem: Reserveantibiotikum (MRSA, Pseudomonaden, Hirnabszesse);  
Gute Nachricht: **resistente Stämme mit deutlichem Fitnessverlust!!**

# Fluorchinolone mit breitem Spektrum

- (Ciprofloxacin)
- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- (Ofloxacin)

# Fluorchinolone

- **Ciprofloxacin**

Spektrum im gramnegativen Bereich

Im ambulanten Bereich: Nur als zweite Wahl bei Harnwegsinfekten

Bei Atemwegs- und Hautinfektionen nur in Ausnahmefällen geeignet

# Fluorchinolone

- **Levofloxacin und Moxifloxacin**

Breites Spektrum

Probleme bei der Sicherheit!

Diverse Rote Hand Briefe

Zulassung nur mit Einschränkungen

Im ambulanten Bereich kaum geeignet

## Ofloxacin:

Ist ein Racemat, d.h. besteht aus zwei Enantiomeren (links- und rechtsdrehend).

## Levofloxacin:

Ist das linksdrehende Enantiomer.

## Nur das Levofloxacin ist antibiotisch aktiv!

Ofloxacin besteht also aus Levofloxacin + rechtsdrehendes „Abfall-Enantiomer“ (1:1).

=> Wirkt mit bei Nebenwirkungen und behindert Levofloxacin bei der Wirkung. Deshalb ist Levofloxacin 2 bis 4 mal aktiver als Ofloxacin.



- **Levofloxacin** wurde im April 2012 von der EMA neu bewertet, u.a. wurden die empfohlenen Dosierungen dem Stand des Wissens angepasst  
=> Tagesdosis mindestens 500 mg einmal täglich
- Bei **Ofloxacin** wären entsprechend mindestens 1000 mg einmal täglich erforderlich
- Dosierung laut Fachinformation **Ofloxacin**: 200 – 400 (in Ausnahmefällen bis 800) mg täglich, d.h. deutlich unterdosiert

Fazit: **Ofloxacin ist obsolet!!**

# Penicillinallergie?!?

- Mindestens 75% aller bescheinigten Penicillinallergien sind keine Allergien sondern Virusexantheme oder akute parainfektiose Urtikaria.
- Die Diagnose „Penicillinallergie“ sollte immer durch eine allergologische Untersuchung gesichert werden!

Quelle: Trcka et al., Dt. Ärzteblatt/Jg.101/Heft 43/22.10.2004

# Trcka et al., Dt. Ärzteblatt 2004

- Patientenangaben, ärztliche Beobachtungen und unvollständige Diagnostik sind nicht zur Diagnose Penicillinallergie geeignet
- Allergologische Diagnostik identifiziert 75% der Fälle als keine Penicillinallergie
- In den übrigen 25 % der Fälle kann eine Betalaktam-Alternative identifiziert werden
- Nur 1,6 % reagieren auf systemische Exposition, davon waren alle Reaktionen mild

# Therapie wichtiger Infektionen

Leitlinien-orientierte Prinzipien, die – bei optimaler Versorgung des Patienten – positiv auf die Vermeidung von Resistenzen hinwirken.

Für die wichtigen Indikationen:

- Erregerspektrum
- Resistenzsituation für die wichtigsten Erreger
- Leitlinien für die Therapie

# Thematisierte Indikationen

- Harnwegsinfekte
- Infektionen der Lunge und der Bronchien
- Infektionen des oberen Respirationstraktes
- Haut- und Weichteilinfektionen
- Infektionen des Darmes

# Wichtige Quellen

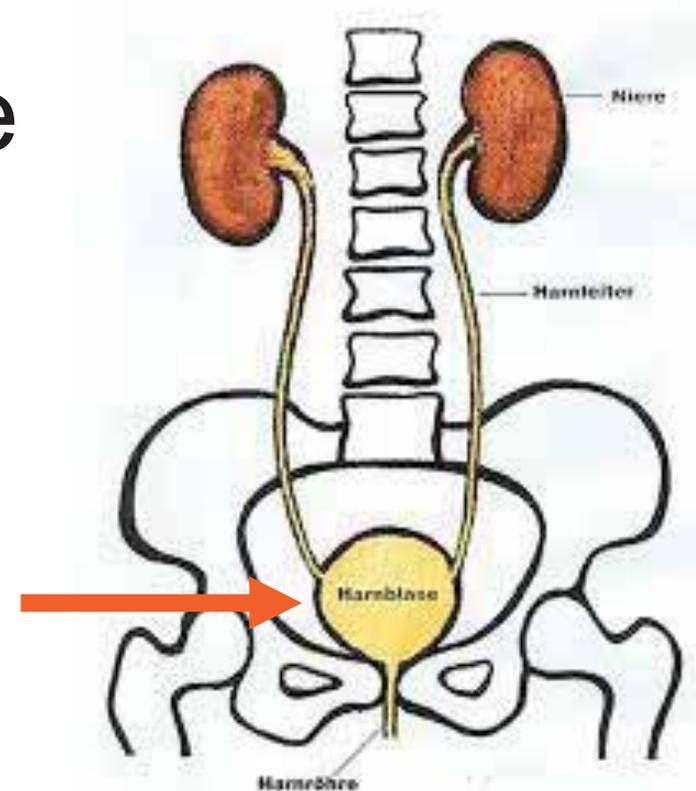
- GERMAMP
- ARS (Antibiotika Resistenz Surveillance beim RKI)
- ZARS (Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika)
- AWMF (Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

# Resistenzampel

Penicillin
Amoxicillin
Nitrofurantoin
Fosfomycin
Cephalosporin I
Cotrimoxazol
Makrolide
Tetracycline
Penicillin/Cephalosporin+ $\beta$ -Laktamase
Cephalosporin II
Cephalosporin III
Fluorchinolone

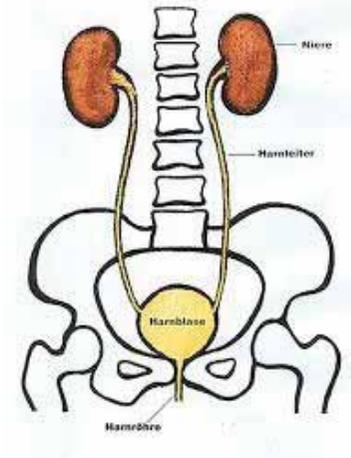
# Harnwegsinfekte

- Akute unkomplizierte Zystitis
- Akute unkomplizierte Pyelonephritis



# Akute unkomplizierte Zystitis

- Therapieziel: Rascheres Abklingen der klinischen Symptome.
- Unbehandelt ist auch bei rezidivierenden Episoden nicht mit gravierenden Komplikationen zu rechnen.
- Dt. Ges. f. Allg. u. Familienmedizin sieht alleinige symptomatische Therapie als Alternative.



# Akute unkomplizierte Zystitis

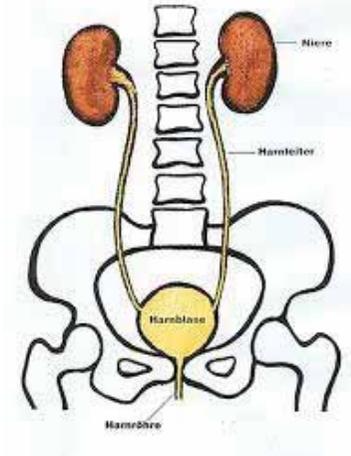
Wichtigste Erreger:

*Escherichia coli* (ca. 75%)

*Staphylococcus saprophyticus*

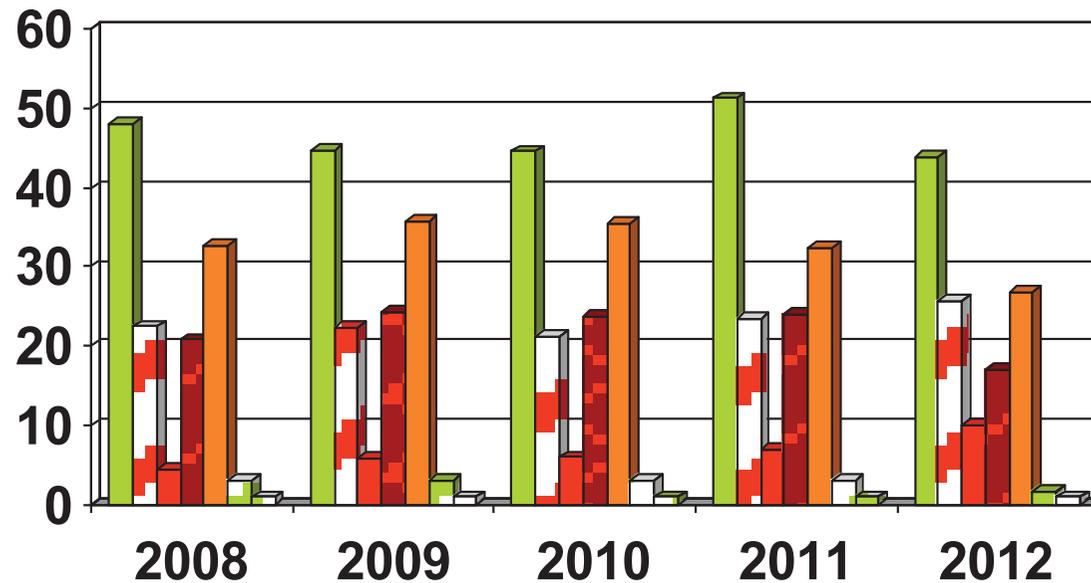
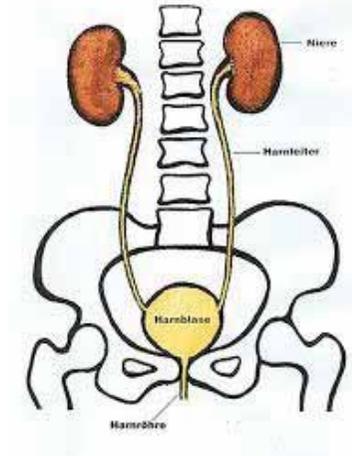
*Proteus mirabilis*

*Klebsiella pneumoniae*



# Resistenzraten (%) *E. coli*

(Quelle: ARS\*)

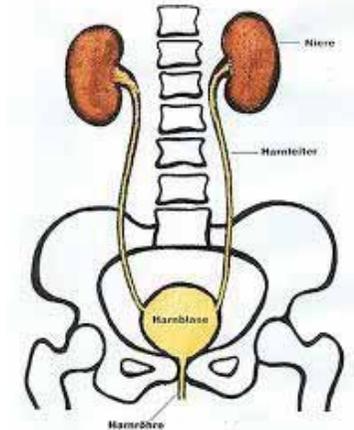


- Amoxicillin      □ Am/Clavulan      ■ Cefuroxim
- Ciprofloxacin   ■ Co-Trimoxazol   ■ Nitrofurantoin
- Fosfomycin

\*Neigt zu etwas erhöhten Resistenzraten durch Untersuchungs bias 31

# Akute unkomplizierte Zystitis

Leitlinien: Mittel der ersten Wahl

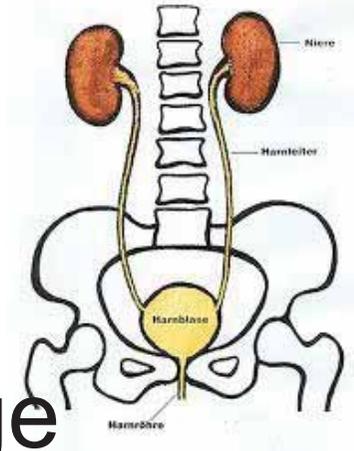


- |                      |           |         |
|----------------------|-----------|---------|
| 1. Fosfomycintrom.   | 1x 3g     | 1 Tag   |
| 2. Nitrofurantoin    | 4x 50 mg  | 7 Tage  |
| 3. Nitrofurantoin RT | 2x 100 mg | 5 Tage  |
| 4. (Pivmecillinam    | 2x 200 mg | 7 Tage  |
|                      | 2x 400 mg | 3 Tage) |

# Akute unkomplizierte Zystitis

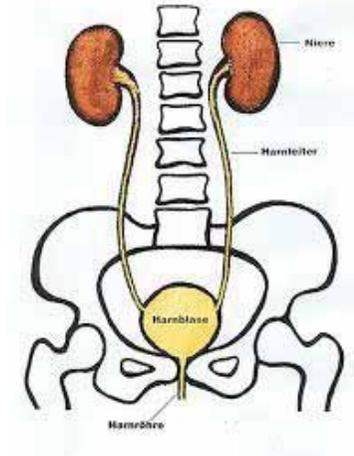
Leitlinien: Mittel der zweiten Wahl

- |                     |           |        |
|---------------------|-----------|--------|
| 1. Ciprofloxacin    | 2x 250 mg | 3 Tage |
| 2. Ciprofloxacin RT | 1x 500 mg | 3 Tage |
| 3. Levofloxacin     | 1x 250 mg | 3 Tage |
| 4. Norfloxacin      | 2x 400 mg | 3 Tage |
| 5. Cefpodoximprox.  | 2x 200 mg | 3 Tage |



# Akute unkomplizierte Zystitis

Alternative bei *E. coli* Resistenz < 20%\*



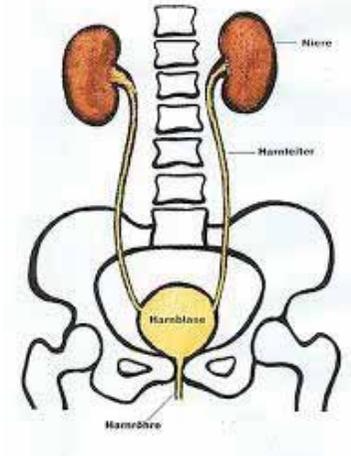
- |                 |               |        |
|-----------------|---------------|--------|
| 1. Cotrimoxazol | 2x 160/800 mg | 3 Tage |
| 2. Trimethoprim | 2x 200 mg     | 5 Tage |

\*aktuelle Resistenzrate ca. 30%

# Akute unkomplizierte Zystitis

Fazit:

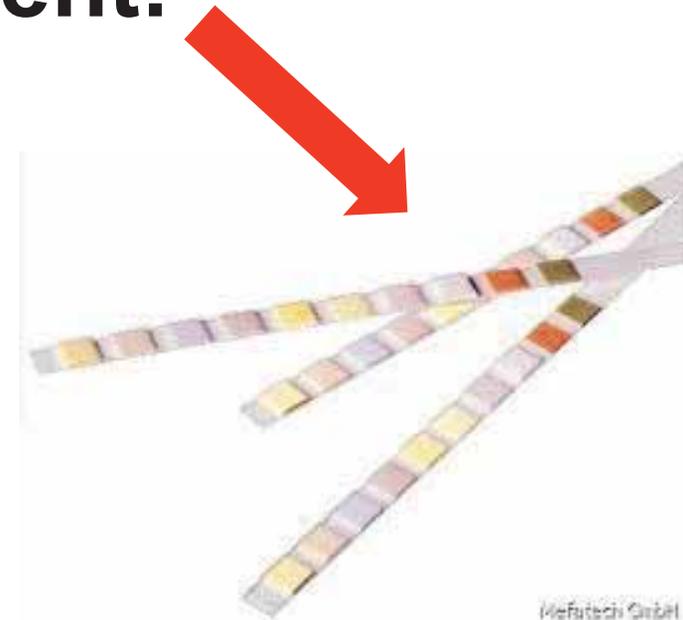
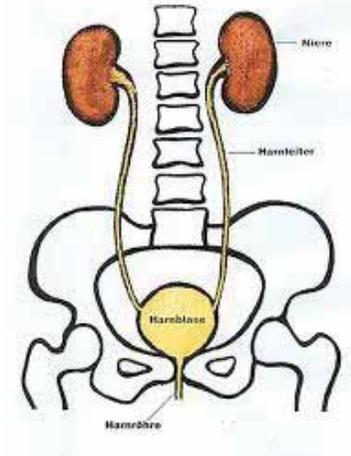
**Fosfomycin** oder **Nitrofurantoin** sind bei ansonsten gesunden Patientinnen mit unkompliziertem akutem HWI die beste Wahl!



# Akute unkomplizierte Zystitis

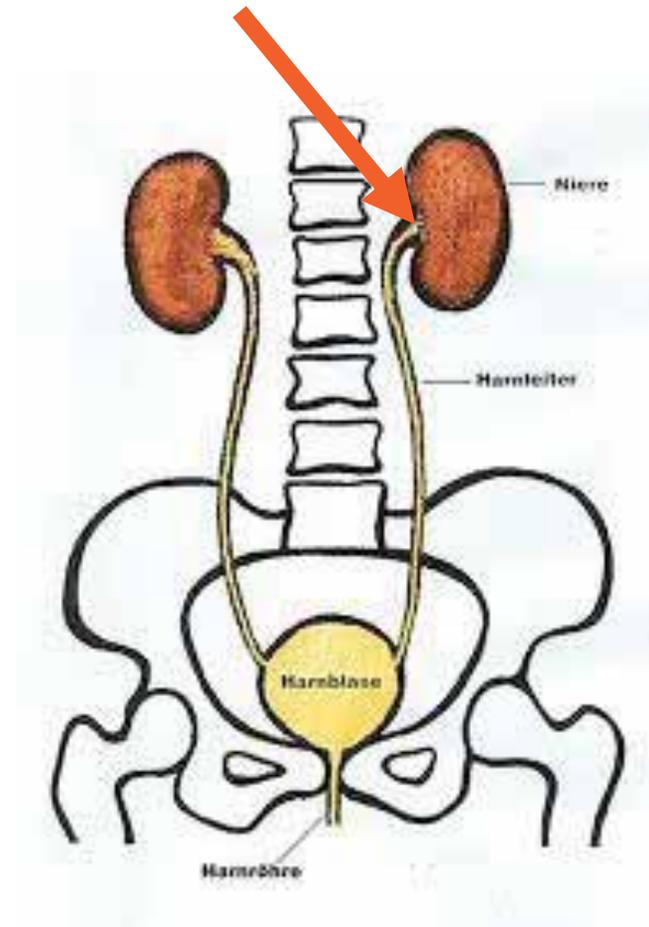
**Übrigens: Das ist kein Patient!**

**Positive Urosticks ohne  
Symptome werden nur in  
wenigen Ausnahmefällen  
behandelt!**



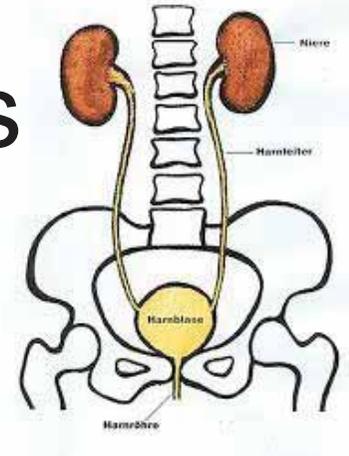
# Harnwegsinfekte

- Akute unkomplizierte Zystitis
- Akute unkomplizierte Pyelonephritis



# Akute unkomplizierte Pyelonephritis

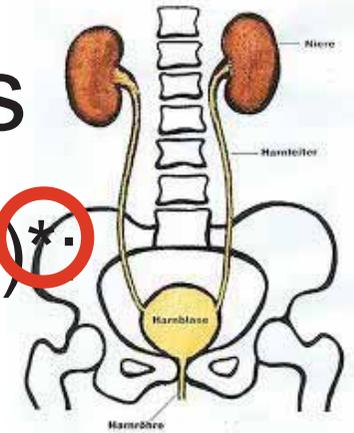
- Erreger entsprechen den Erregern der akuten Zystitis.
- Wichtiger Unterschied: Das Antibiotikum muss Gewebespiegel im Nierenparenchym aufbauen:



~~Fosfomycintrometamol; Nitrofurantoin~~

# Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Therapieempfehlung gemäß Leitlinie (1. Wahl) \*



**Ciprofloxacin**

2x 500 - 750 mg 7 - 10 Tage

**Ciprofloxacin RT**

1x 1000 mg 7 - 10 Tage

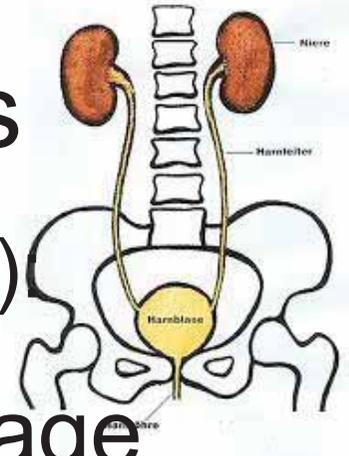
**Levofloxacin**

1x 750 mg 5 Tage

\* Empirische Therapie: Wenn Resistenzrate < 10%

# Akute unkomplizierte Pyelonephritis

Therapieempfehlung gemäß Leitlinie (2. Wahl)



**Cefpodoximproxetil** 2x 200 mg 10 Tage

**Ceftibuten** 1x 400 mg 10 Tage

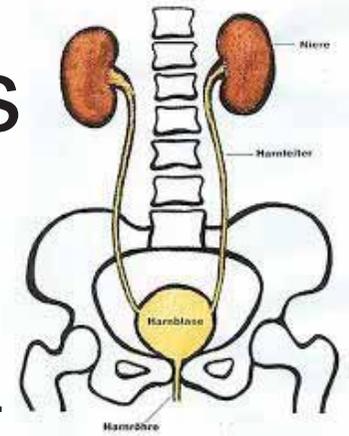
Nur bei bekannter Empfindlichkeit:

**Cotrimoxazol** 2x 160/800 mg 14 Tage

**Amoxi/Clav<sup>1</sup>** 2x 875/125 mg 14 Tage

<sup>1</sup> Vorzugsweise bei Gram-positiven Erregern

# Akute unkomplizierte Pyelonephritis



## Fazit:

- Fosfomycin oder Nitrofurantoin sind nicht geeignet.
- Empirische Therapie hängt von der allgemeinen und der individuellen Resistenzsituation ab.
- Resistenzbestimmung angeraten!
- Empirisch am ehesten Ceftributen oder Cefpodoxim-Proxetil.

# Infektionen der Lunge und der Bronchien

- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Bronchitis
- Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)



S3-Leitlinie 2009; Paul-Ehrlich-Ges. u. viele weitere FG

# Ambulant erworbene Pneumonie



Ambulante Therapie bei leichtgradiger CAP sinnvoll (CRB\*-65-Index  $< 1$ ):

- Bewusstseinstörung: 1 Punkt
- Atemfrequenz  $\geq 30/\text{min}$ : 1 Punkt
- Blutdruck  $<90/<60$ : 1 Punkt
- *Alter  $\geq 65$  Jahre:* 1 Punkt

\*Confusion, Respiratory rate, Blood pressure

# Ambulant erworbene Pneumonie



Es gibt zwei Patientengruppen:

1. Patienten ohne Risikofaktoren
2. Patienten mit Risikofaktoren:

- Patienten aus Pflege- oder Altenheim
- Patienten mit Grunderkrankungen
- Antibiotische Vortherapie
- Eingeschränkte Lungenfunktion (z.B. Bettlägerigkeit)

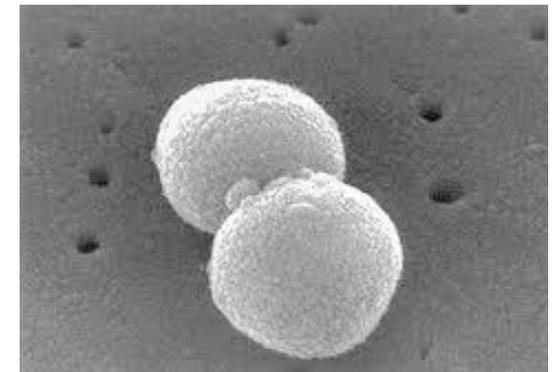


•Quelle: Helios-vital

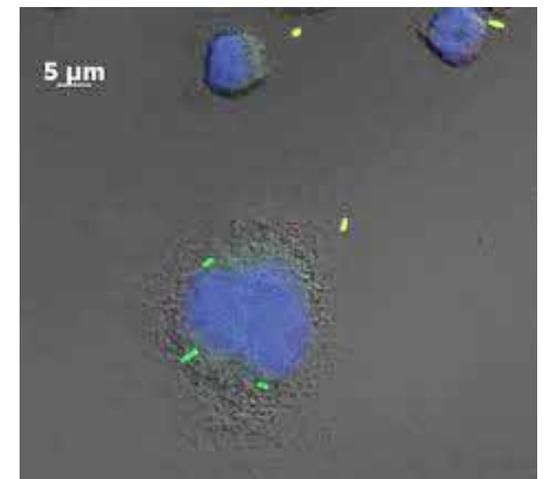
# Ambulant erworbene Pneumonie

Patienten ohne Risikofaktoren:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Viren*
- *Moraxella catharrhalis*
- *Chlamydophila pneumoniae*



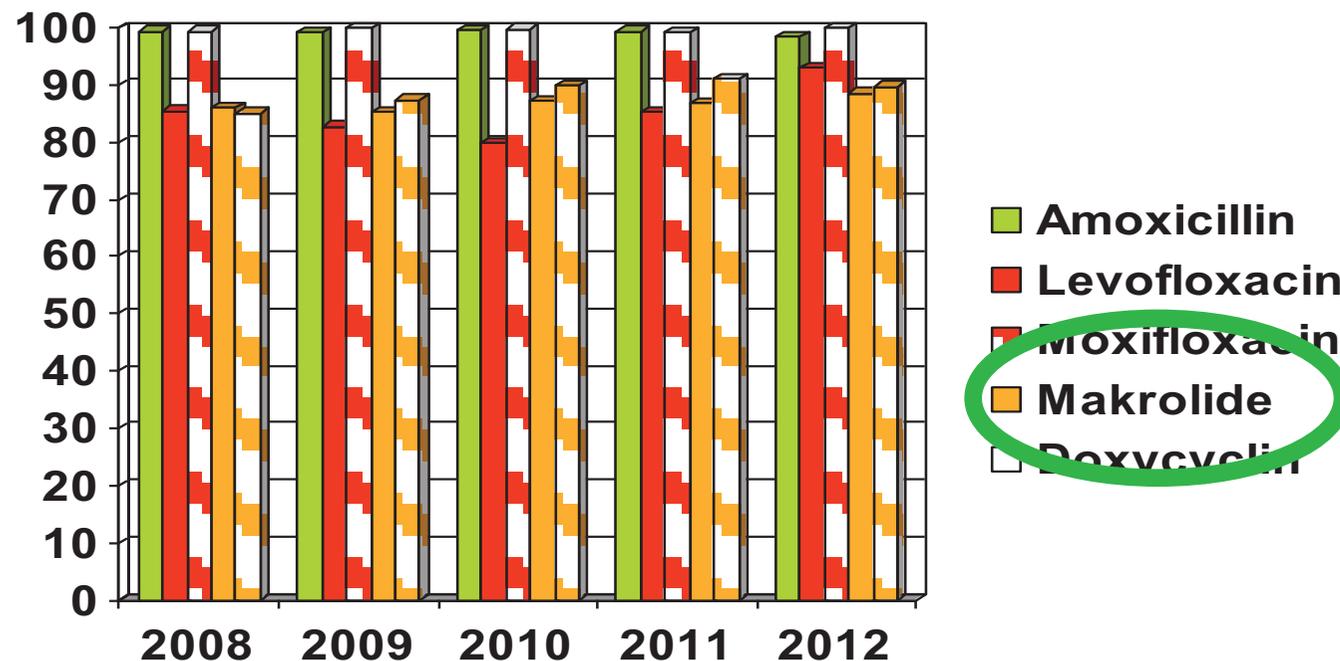
Quelle: Wikipedia



Quelle: Pasteur-Institut

# Ambulant erworbene Pneumonie

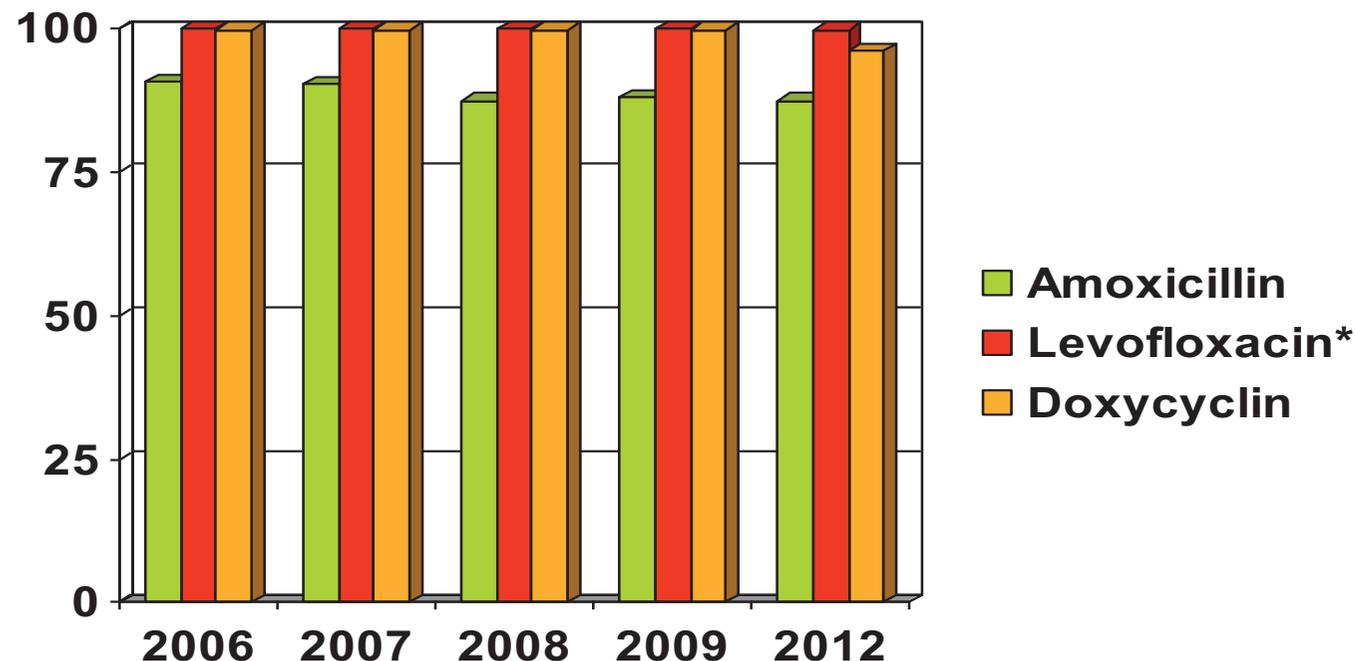
Resistenzsituation *S. pneumoniae*  
(% empfindlich, ARS-Daten)



Nicht-empfindliche Stämme bei Levofloxacin sind meist intermediär empfindlich

# Ambulant erworbene Pneumonie

## Resistenzsituation *H. influenzae* (% empfindlich, ARMIN-Daten)



\*Daten für Moxifloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure nahezu identisch.

Aktuelle Daten zu Makroliden liegen nicht vor. Viele Isolate sind intermediär empfindlich.

# Ambulant erworbene Pneumonie

Empfindlichkeit von Legionellen,  
Mycoplasmen und Chlamydien



<i>Antibiotikum</i> Erreger	<i>Pen.</i> <i>Ceph.</i>	<i>Makro- lide</i>	<i>Doxy- cyclin</i>	<i>Fluor- chinolone</i>
<b>Legionellen</b>	-	+++	+	++
<b>Mykoplasmen</b>	-	+++	++	++
<b>Chlamydien</b>	-	+	++	+

# Ambulant erworbene Pneumonie



## Klinische Bedeutung von Legionellen, Mycoplasmen und Chlamydien

Bei Patienten ohne Risikofaktoren zeigen alle großen Studien, dass der Therapieerfolg von Antibiotika nicht vom Erfassen dieser atypischen Erreger abhängt!

Cave: Bei schweren Verläufen trifft dies nicht zu.

# Ambulant erworbene Pneumonie



Therapieempfehlung gemäß Leitlinie:

Leichte CAP ohne Risikofaktoren

1. Wahl: **Amoxicillin**

Patient  $\geq$  70 kg      3x 1g      5-7 Tage\*

Patient  $<$  70 kg      3x 0,75g      5-7 Tage\*

\* Minimale Therapiedauer 5 Tage; früheste Beendigung der Therapie 48 h nach Entfieberung.

# Ambulant erworbene Pneumonie



Leichte CAP ohne Risikofaktoren 2. Wahl:

**Azithromycin** 1x 500mg 3 Tage

**Clarithromycin** 2x 500 mg 5-7 Tage

**Roxithromycin** 1x 300 mg 5-7 Tage

Oder **Doxycyclin**: initial 200mg

Patient  $\geq$  70 kg 1x 200mg 5-7 Tage

Patient  $<$  70 kg 1x 100mg 5-7 Tage

# Ambulant erworbene Pneumonie

Leichte CAP ohne Risikofaktoren



**Keine Wahl: Fluorchinolone**

Grund: Resistenzinduktion und Toxizitätsprofil von Levofloxacin und Moxifloxacin.

**Kunstfehler: Ciprofloxacin**

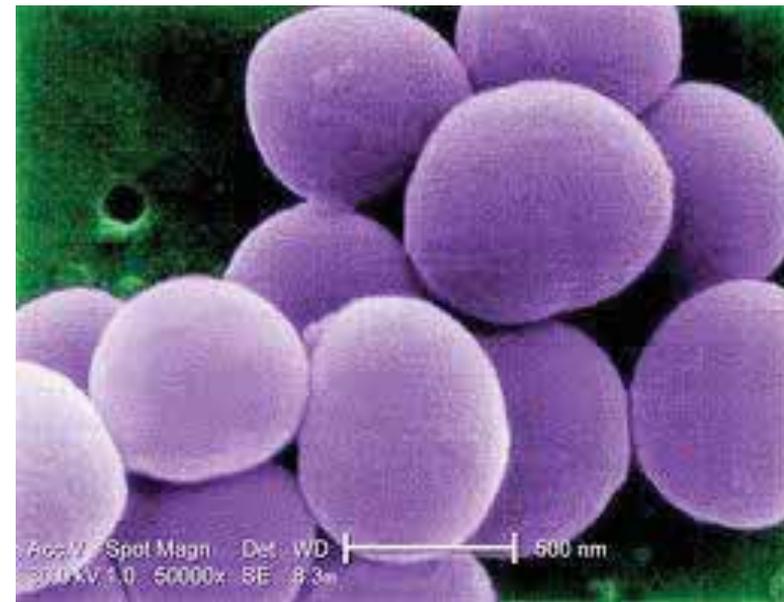
Grund: Sehr unsichere Wirksamkeit insbesondere bei *S. pneumoniae*.

# Ambulant erworbene Pneumonie



Bei Patienten mit Risikofaktoren zusätzlich:

- *Staphylococcus aureus*  
(bei V.a. MRSA stationäre  
Behandlung empfohlen)
- Enterobakterien



# Ambulant erworbene Pneumonie



## Antibiose bei Risikopatienten (leichte CAP!):

- **Amoxicillin**, **Doxycyclin** und **Makrolide** fallen als empirische Monotherapie aus.
- Therapie muss *S. aureus* und Enterobakterien erfassen.
- Anaerobier bedenken (Aspiration).
- Bei Verdacht auf Legionellen/Mykoplasmen sind diese ebenfalls zu erfassen.
- Vorausgegangene Antibiose ist zu berücksichtigen.

# Ambulant erworbene Pneumonie



Mittel der Wahl bei Patienten mit Risikofaktoren:

**Amoxicillin/Clavulansäure** oder **Sultamicillin**

**Amox/Clav**            2x 875/125 mg            5-7 Tage

**Sultamicillin**        2x 750 mg                5-7 Tage

Bei V.a. Legionellen/Mykoplasmen, Chlamydien:

+ **Makrolid**

# Ambulant erworbene Pneumonie



Alternative Therapieempfehlung bei Patienten mit Risikofaktoren gemäß Leitlinie:

Alternative: **Fluorchinolon**

**Levofloxacin**      1x 500 mg      5-7 Tage

**Moxifloxacin**      1x 400 mg      5-7 Tage

Bei Unverträglichkeit der Aminopenicilline oder Therapieversagen oder vorausgegangener Aminopenicillin-Therapie.

# Ambulant erworbene Pneumonie



## Fazit:

- Bei Patienten mit leichter Pneumonie ohne Risikofaktoren reicht in der Regel **Amoxicillin**.
- Bei Patienten mit Risikofaktoren sollte frühzeitig an eine stationäre Therapie gedacht werden. Hier ist **Amoxicillin** nicht mehr ausreichend.
- Bei mittelschwerer/schwerer Pneumonie stationäre Behandlung!

# Infektionen der Lunge und der Bronchien



- Ambulant erworbene Pneumonie
- **Akute Bronchitis**
- Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECB)

# Akute Bronchitis/ Husten



- S3-Leitlinie „Ambulant erworbene tiefe Atemwegsinfektionen“:
- In mindestens 80% der Fälle sind Viren für die akute Bronchitis beim sonst gesunden Erwachsenen verantwortlich.



# Akute Bronchitis/ Husten



- Erkrankung ist selbstlimitierend.
- Besserung des allgemeinen Zustands (Fieber, Halsschmerzen, Schnupfen, z.T. Obstruktion) nach 2 – 5 Tagen.
- Husten kann noch längere Zeit anhalten.
- Husten initial meist trocken, später produktiv (**Farbe sagt nichts aus!**).

# Akute Bronchitis/ Husten



Therapieempfehlung gemäß Leitlinie:



Keine Antibiose!!

- Ausnahmen: Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder Patienten mit schwerem **und** langanhaltenden Verlauf > 7 Tage.

# Akute Bronchitis/ Husten



- Falls Bakterielle Erreger, dann wie bei CAP.
- Wenn Antibiose, dann **Amoxicillin**, **Makrolid** oder **Doxycyclin** (Dosierung und Dauer wie bei ambulant erworbener Pneumonie).

# Infektionen der Lunge und der Bronchien



- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Bronchitis
- **Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB):**

S3-Leitlinie „Ambulant erworbene tiefe Atemwegsinfektionen“

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)



Kriterien für die ambulante Behandlung:

Nur leichtgradige AECEB, d.h.

- Keine schwere Atemnot
- Kein schlechter Allgemeinzustand
- Keine rasche Progression
- Keine Bewusstseinsstrübung
- Keine Zunahme von Ödemen oder Zyanose
- Keine neu aufgetretene Arrhythmie
- Keine schwere Komorbidität

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)



## Voraussetzungen für eine Antibiose

- Mittelschwere bis schwere der AECEB zugrunde liegende COPD (sog. GOLD-Stadium III oder IV, d.h.  $FEV_1 < 50 \%$ )  
  
+
- Zunahme der Dyspnoe und Vorliegen eitrigem Sputum (sog. Stockley II)

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)



Erregerspektrum:

- 75% Viren; falls Bakterien dann:
  - Bei Patienten mit mittelschwerer COPD meist *S. pneumoniae* und *H. influenzae*.
  - Bei Patienten mit häufigen Exacerbationen zusätzlich Enterobakterien: aber in der Regel mittelschwere AECEB, d.h. stationäre Therapie.

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECB)



Antibiotische Therapie bei Patienten mit  
leichtgradiger AECB gemäß Leitlinie:

Mittel der Wahl: **Amoxicillin**

3x 1g (750 mg bei < 70kg)

7 Tage

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)



Alternativen:

**Azithromycin** 1x 500mg 3 Tage

**Clarithromycin** 2x 500 mg 7 Tage

**Roxithromycin** 1x 300 mg 7 Tage

Oder **Doxycyclin**: initial 200mg

Patient  $\geq$  70 kg 1x 200mg 7 Tage

Patient  $<$  70 kg 1x 100mg 7 Tage

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)

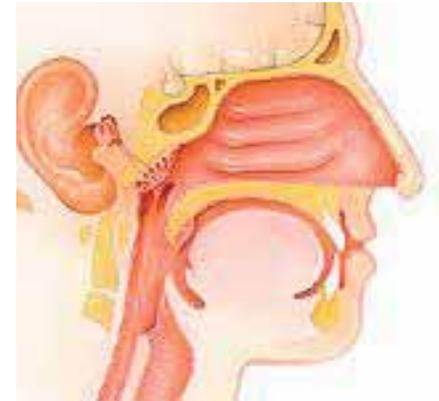


Fazit:

Hauptbedingung für eine antibiotische Therapie der AECEB ist das eitriges Sputum mit Dyspnoe.

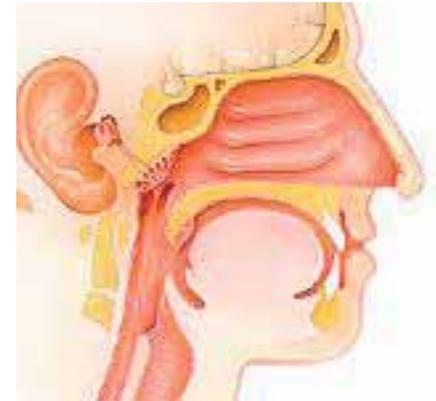
Die Notwendigkeit des Einsatzes von über die hier genannten Antibiotika hinausgehenden Antibiotika sollte als deutlicher Hinweis für die Notwendigkeit einer stationären Behandlung gedeutet werden.

# Infektionen des oberen Respirationstraktes



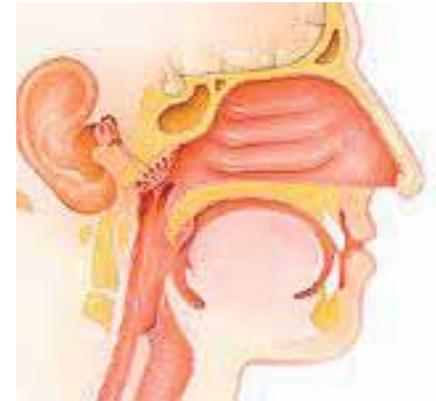
- Akute Mittelohrentzündung
- Akute bakterielle Sinusitis
- Tonsillitis/Pharyngitis

# Akute Mittelohrentzündung



- Einzige aktuelle Leitlinie ist die Leitlinie „Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals“ der Dt. Ges. f. HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (Übersichtsleitlinie, Aktualisierung September 2014).
- Deshalb wurden weitere Übersichtsarbeiten hinzugezogen (Cochrane, NEJM, etc.).

# Akute Mittelohrentzündung



Erreger:

Relativ großer Anteil viral.

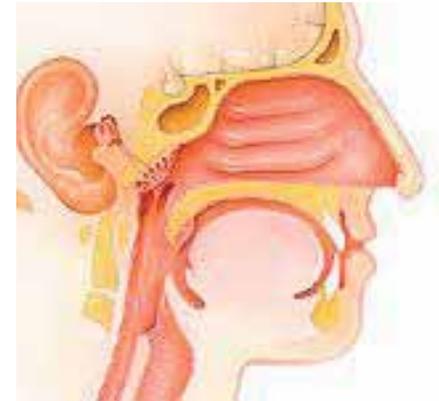
Bakteriell überwiegen *S. pneumoniae*  
und *H. influenzae*.



Resistenzsituation wie bei CAP-Isolaten.

# Akute Mittelohrentzündung

## Fakten zur Antibiotikatherapie

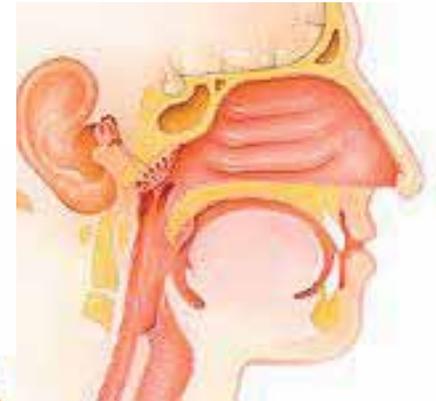


- Schützt nicht vor Komplikationen!
- Nutzen setzt strenge Indikationsstellung voraus.
- Bei großzügiger Indikationsstellung ist der Nutzen bestenfalls so groß wie der Schaden durch Nebenwirkungen (Meta-Analyse: 10 Studien; 2800 Kinder; Vergleich zu Placebo).
- **Aber: Hinweis auf Nutzen für bestimmte Patientengruppen.**

## Strenge Indikationsstellung

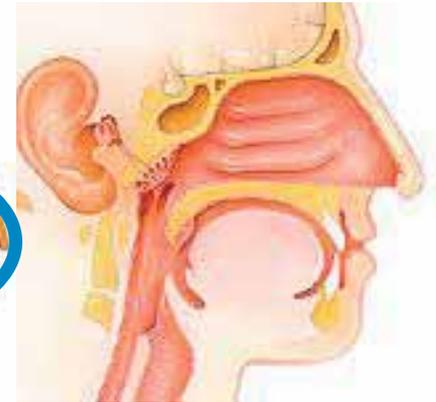


Quelle: de.dreamstime.com



- Klinik (Ohrenschmerzen, Fieber, resp. Symptome).
- + Befund pneumatische Otoskopie (Vorwölbung, Beweglichkeitseinschränkung, Farbänderung, Flüssigkeitsspiegel).
- + Entzündliche Zeichen des Trommelfells.

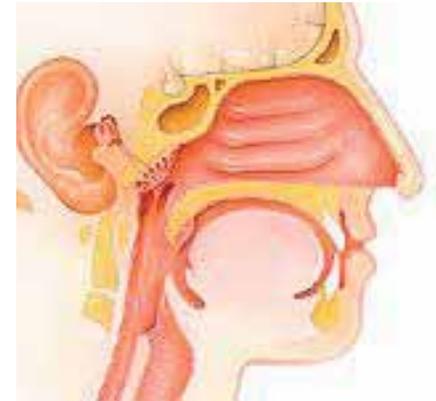
# Oder Beschränkung auf bestimmte Patientengruppen:



- Gesicherte Otitis media bei Kleinkindern < 6 Mon.
- Beidseitige Erkrankung bei Kindern < 2 Jahre.
- Kinder mit eitrigem Ausfluss aus dem Ohr.
- Patienten mit Komplikationen.
- Patienten mit Risikofaktoren (Immunsuppression, schwere Grunderkrankung).

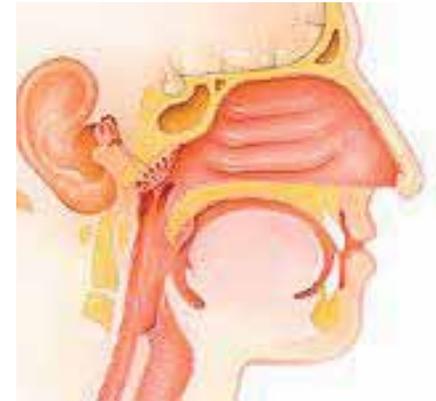
# Akute Mittelohrentzündung

Mittel der Wahl gemäß Leitlinie:



<b>Amoxicillin</b>	3x 1g ( $\geq$ 70 kg)
7-10 Tage	3x 750 mg (< 70 kg)
	3x 20-30 mg/kg/KG

# Akute Mittelohrentzündung



Alternativen gemäß Leitlinie:

**Amox/Clav** oder **Sultamicillin**

**Cefuroximaxetil** oder **Cefpodoximproxetil**

**Makrolid**

**Cotrimoxazol** (nur bei Erwachsenen)

Bei Patienten mit Risikofaktoren:

**Amox/Clav** oder **Sultamicillin**

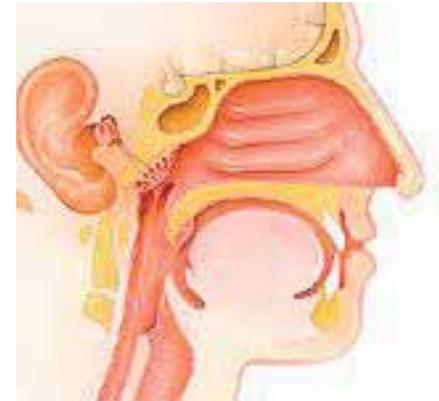
**Cefuroximaxetil** oder **Cefpodoximproxetil**

# Akute Mittelohrentzündung

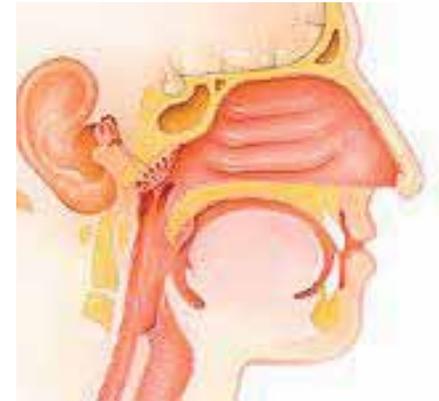
Fazit:

Antibiotische Therapie nur bei strenger Indikationsstellung bzw. bei bestimmten Patientengruppen.

In aller Regel reicht **Amoxicillin**.



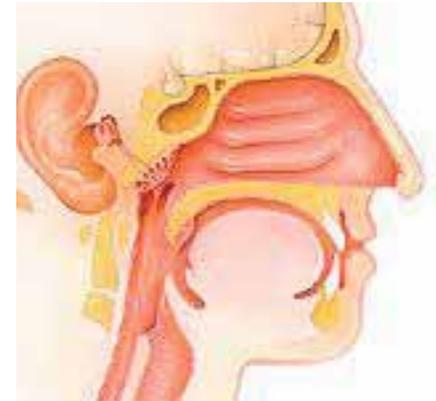
# Infektionen des oberen Respirationstraktes



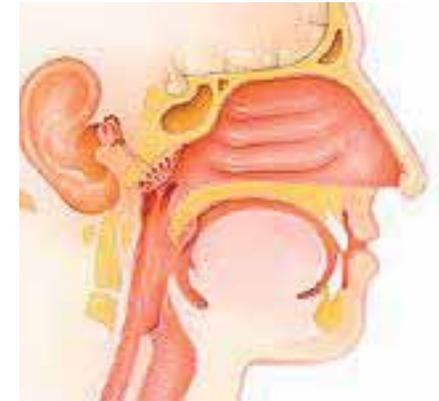
- Akute Mittelohrentzündung
- **Akute bakterielle Sinusitis**  
(Leitlinie Rhinosinusitis der Dt. Ges. f. HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie)
- Tonsillitis/Pharyngitis

# Akute bakterielle Sinusitis (Rhinosinusitis)

- Meist viral bedingt.
- Bakterielle Superinfektion durch *S. pneumoniae* und *H. influenzae*.
- Nasale Endoskopie: sichtbarer Eiter im mittleren Nasengang bei typischer Klinik korreliert laut Leitlinie gut mit bakterieller Genese.



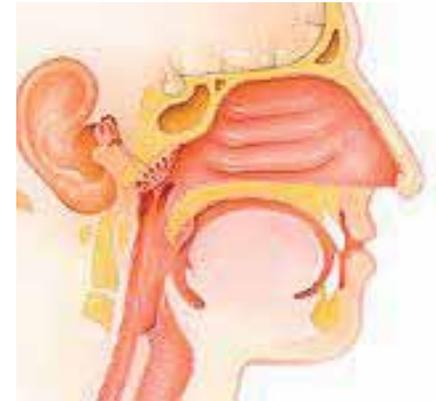
# Akute bakterielle Sinusitis (Rhinosinusitis)



Indikation für Antibiotika laut Leitlinie

- Durch nasale Endoskopie gesicherte Diagnose.
- +  
• Starke Beschwerden und Fieber  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ .
- Drohende Komplikationen.
- Pat. mit chronischen Lungenerkrankungen.
- Pat. mit schweren Grundleiden.

# Akute bakterielle Sinusitis (Rhinosinusitis)



Antibiotika laut Leitlinie

**Amoxicillin**

3x 1g ( $\geq$  70 kg)

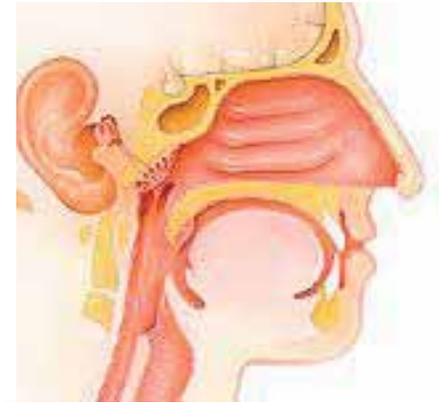
3x 750 mg (< 70 kg)

**7 Tage**

Alternativen (insb. bei schweren Formen):

**Amox/Clav** oder **Sultamicillin**

**Cefuroximaxetil** oder **Cefpodoximproxetil**



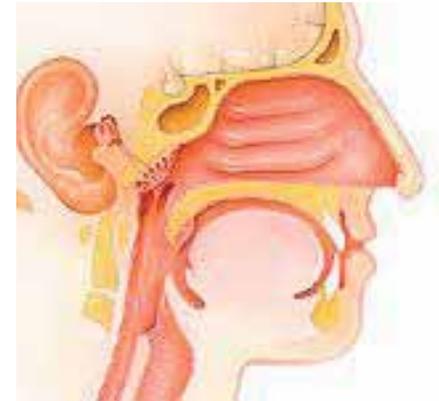
Fazit:

Antibiotische Therapie nur nach eindeutiger  
Diagnosestellung.

In aller Regel reicht dann **Amoxicillin**.

Hinweis: Klinische Studie **Moxifloxacin** gegen  
Placebo zeigte keinen signifikanten Unterschied  
bei klinischen Einschlusskriterien!

# Infektionen des oberen Respirationstraktes

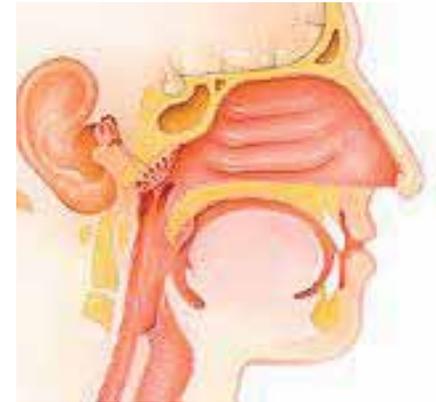


- Akute Mittelohrentzündung
  - Akute bakterielle Sinusitis
  - Tonsillitis/Pharyngitis
- (Dt. Ges. für Allg. u. Familienmedizin)

# Tonsillitis/Pharyngitis

- Erreger: zu 70 - 80% viral
- Bakterielle Erreger:

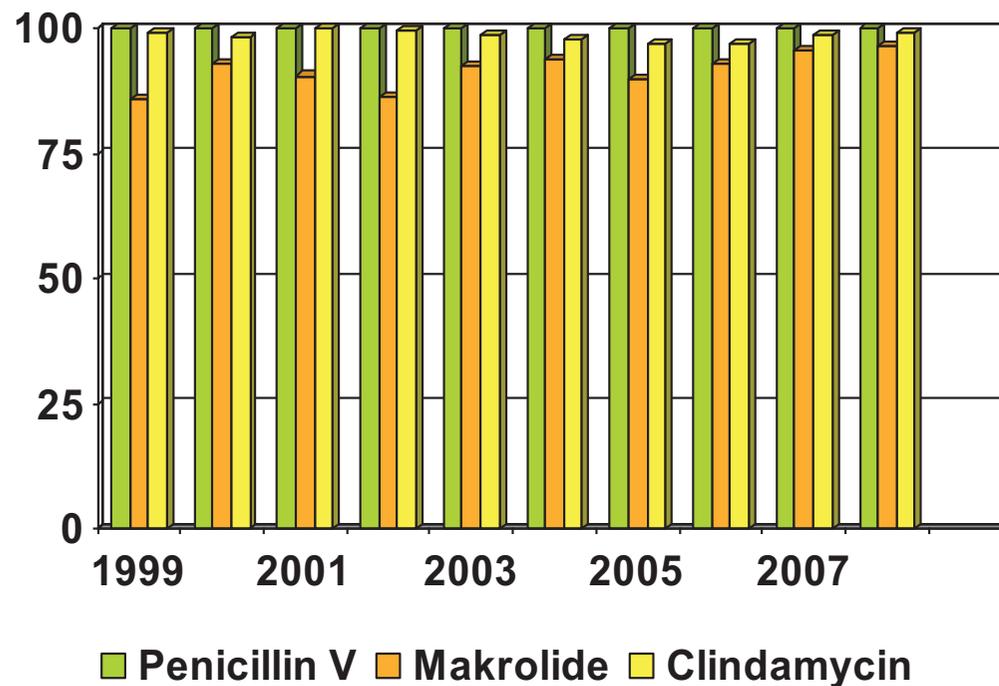
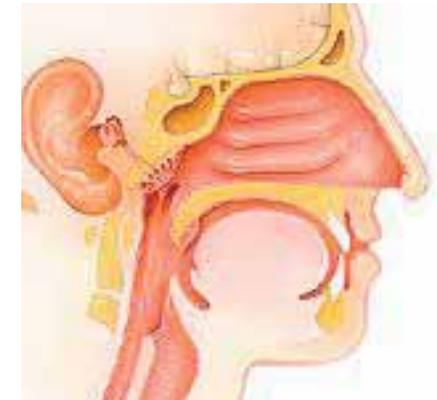
*Streptococcus pyogenes* (GAS)  
*Streptococcus dysgalactiae* ssp.  
*equisimilis* (Gruppe C und G)



# Tonsillitis/Pharyngitis

## Resistenzsituation bei *S. pyogenes*

(Quelle: NRZ für Streptokokken, Aachen:  
Keine aktuellen Daten veröffentlicht; Stand 04/2014)

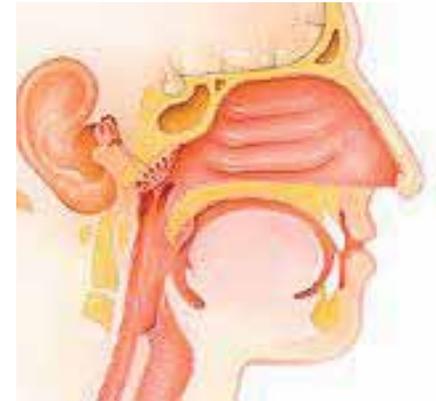


Doxycyclin weist höhere Resistenzraten auf und ist ungeeignet

# Tonsillitis/Pharyngitis

## Kriterien für Streptokokken

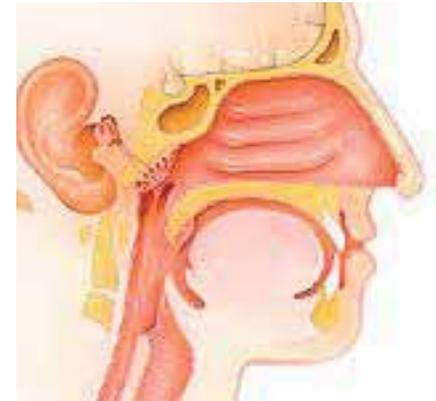
- Schnelltest, besser Kultur (Goldstandard)
- Fieber, kein Husten, Halslymphknoten
- Tonsillenexsudate



Halsschmerzen mit Husten, ohne Fieber und ohne geschwollene LK sind sehr selten durch Streptokokken bedingt!

# Tonsillitis/Pharyngitis

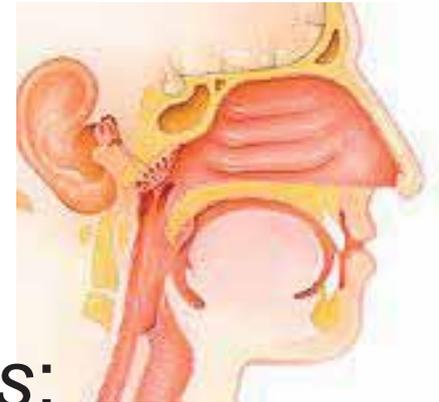
## Kriterien für Antibiotikagabe



- Nicht ohne Streptokokken!
- Nicht immer bei Streptokokken!
- Immer bei Scharlach und epidemischer Streptokokkenpharyngitis (wegen der Gefahr der Folgekrankheiten).
- Kinder in Gemeinschaftseinrichtungen

# Tonsillitis/Pharyngitis

Folgekrankheiten: sehr selten



*Akute Poststreptokokkenglomerulonephritis:*

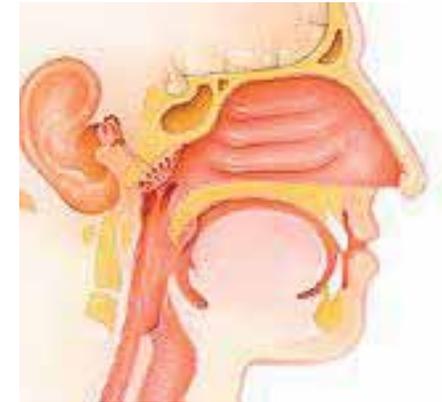
- Prävention nach Pharyngitis durch Antibiotika nicht belegt.

*Akutes rheumatisches Fieber:*

- Prävention durch parenterales Penicillin bei epidemischer Streptokokkenpharyngitis belegt.

Leitlinie: APSGN und ARF rechtfertigen keine routinemäßige AB-Gabe bei Streptokokkenpharyngitis.

# Tonsillitis/Pharyngitis



Antibiose laut Leitlinie:

**Penicillin V**                      3x 1Mio I.E.                      7 Tage

Alternative

**Makrolide**, bei rezidivierenden Episoden

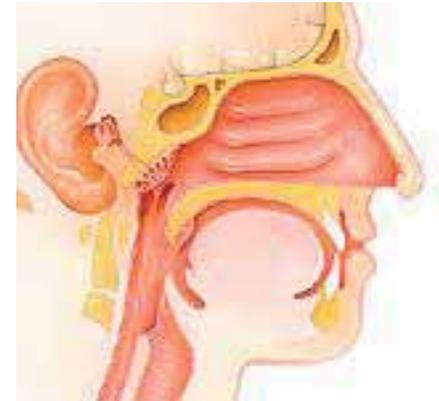
**Cefadroxil\*** oder **Cefalexin\***, ggf. **Clindamycin**

\*werden besser resorbiert und sind verträglicher als Cefaclor

# Tonsillitis/Pharyngitis

Fazit:

- Antibiose nur bei nachgewiesener Streptokokkenpharyngitis.
- **Penicillin V** Therapie der Wahl.



# Haut- und Weichteilinfektionen



# Haut- und Weichteilinfektionen



## Allgemeines

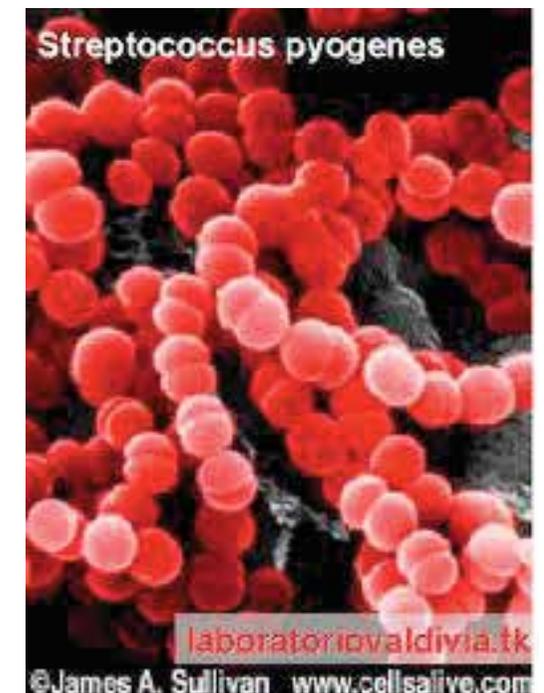
- Vor Behandlung immer abwägen:
  - Chirurgische Intervention erforderlich?
  - Lokale Therapie möglich?  
(z.B. Desinfektion statt Antibiose)
  - Stationäre Therapie erforderlich?
  - Betrachtung heute in Abhängigkeit vom Erreger!

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Streptokokken

- In 80 % alleiniger Erreger beim Erysipel.
- Kommt bei allen Hautinfektionen vor.
- Immer **Penicillin** empfindlich.

Ambulante orale Therapie nur bei leichten Fällen!



# Haut- und Weichteilinfektionen

## *Staphylococcus aureus*

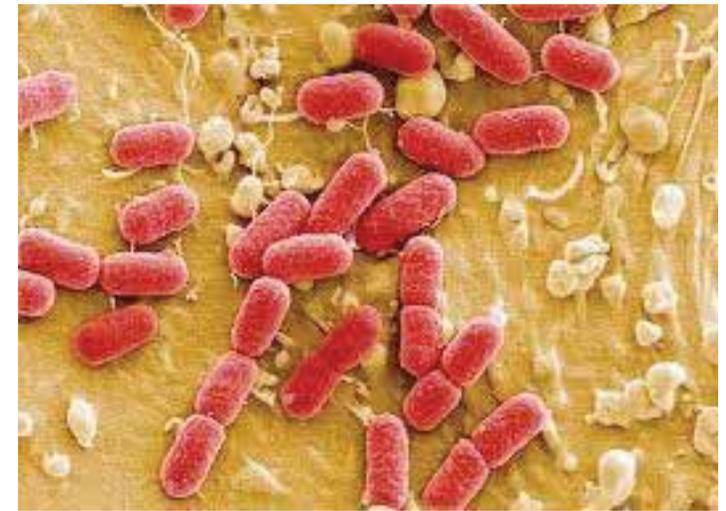
- Oft alleiniger Erreger bei Phlegmonen, Furunkeln, Abszessen (ggf. + Streptokokken).
- Kommt bei allen Hautinfektionen vor.



# Haut- und Weichteilinfektionen

## Enterobakterien

- Bei Wundinfektionen im Abdominal-, Genital- und Analbereich
- Relativ häufig auch bei Diabetischem Fuß



# Haut- und Weichteilinfektionen

## Anaerobier

- Bei Wundinfektionen im Abdominal-, Genital- und Analbereich
- Relativ häufig auch bei Diabetischem Fuß
- Infektionen der Mundhöhle



# Haut- und Weichteilinfektionen

## Therapieprinzipien Antibiotika



- Bis auf klassische Erysipele muss jede systemische Therapie *S. aureus* erfassen.
- Je nach Lokalisation sind Enterobakterien zu berücksichtigen.
- Bei V. a. Anaerobier müssen diese abgedeckt werden.
- Bei V. a. MRSA sind auch diese zu berücksichtigen.

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Therapieprinzipien Antibiotika



Empfehlungen betreffen nur ambulant behandelbare Infektionen, die nicht lokal therapiert werden können.

Erforderliche chirurgische Therapie immer bedenken.

Selbst bei mikrobiologischer Diagnostik ist bei Infektionen im Zahn/Mundbereich, bei diabetischem Fuß und bei Abszessen die Abschätzung der tatsächlich beteiligten Erreger schwierig.

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Therapieempfehlungen



Reine **Streptokokkeninfekte**:

**Penicillin V**                      3x 1Mill IE                      14 Tage

Penicillin V nur bei leichten Fällen, ansonsten Pen G hochdosiert (intravenös).

Bei gesicherter Penicillin-Allergie:

**Roxythromycin**                      1x 300 mg                      14 Tage

**Clindamycin**                      3x 400 mg                      14 Tage

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Therapieempfehlungen



Bei *Staphylococcus aureus*:

Amox/Clav oder Sultamicillin

Orale Cephalosporine sind nicht geeignet!

Bei Penicillin-Allergie:

Clindamycin                      3x 400 mg                      14 Tage

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Therapieempfehlungen



Zusätzlich mit **Enterobakterien** (+ Anaerobier):

**Amox/Clav**                      3x 875/125 mg                      14 Tage

**Sultamicillin**                      2x 750 mg                      14 Tage

Bei Penicillin-Allergie:

**Clindamycin**                      3x 400 mg                      14 Tage

+ **Ciprofloxacin**                      2x 500 mg

**Moxifloxacin**                      1x 400 mg                      10-14 Tage

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Therapieempfehlungen



Bei **MRSA**: Bei Verdacht immer Mikrobiologie!

Möglichkeiten der ambulanten oralen Therapie sehr begrenzt

**Linezolid** und – mit Einschränkung – **Clindamycin**  
einzige empfehlenswerten oralen Antibiotika

Wenn lokale Therapie nicht möglich, frühzeitig  
stationäre Therapie

# Haut- und Weichteilinfektionen

## Fazit



Wenn antibiotische Therapie im ambulanten Bereich, dann in Abhängigkeit vom erwarteten Erregerspektrum.

Bis auf Erysipel immer Staphylokokken-wirksam behandeln.

Mit **Amoxi/Clav** bzw. **Sultamicillin** deckt man viele Enterobakterien und Anaerobier ab.

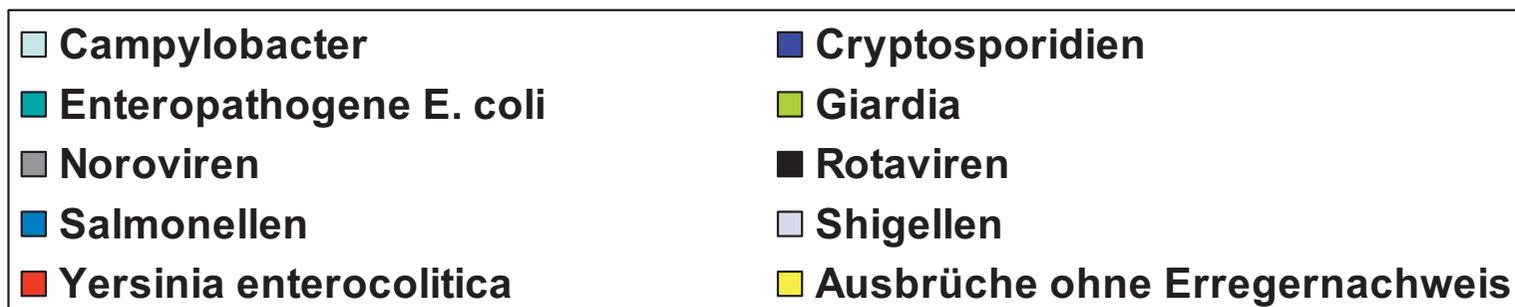
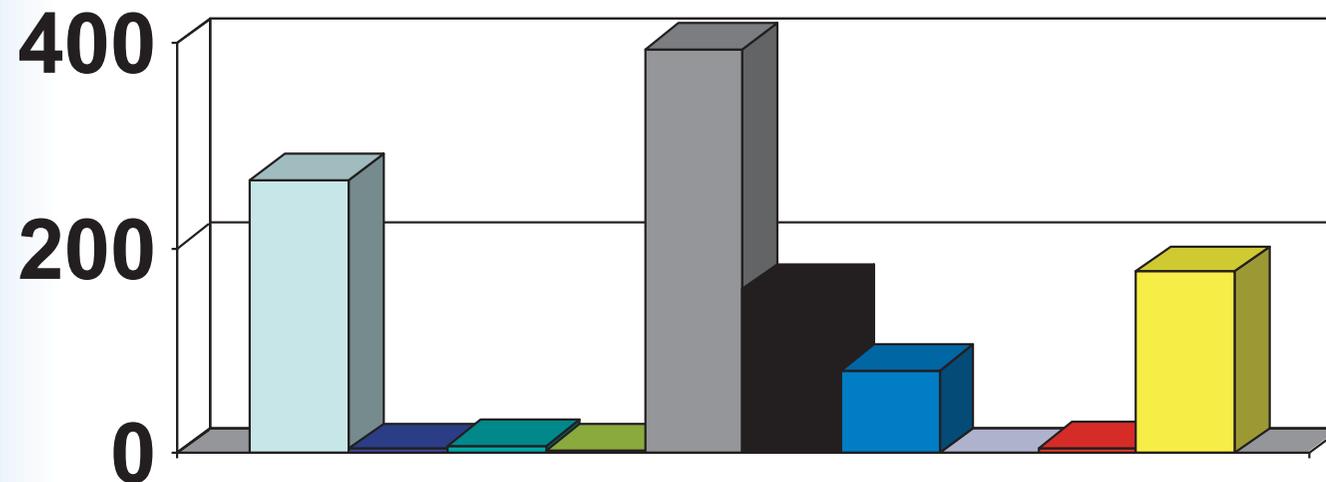
Empirische **Ciprofloxacin** Monotherapie ist immer falsch!

# Infektionen des Magen-Darm-Traktes



- **Akute Gastroenteritis**  
(Leitlinie der Gesellschaft für Päd.  
Gastroenterologie u. Ernährung)

# Akute Gastroenteritis: Erreger\*



\*Gemeldete Fälle im Kreis Düren 2013

# Akute Gastroenteritis

Eine antibiotische Therapie beim Immungesunden **schadet** bei:

- *Enteritissalmonellen*  
=> fördert Persistenz
- *EHEC*  
=> steigert Toxinproduktion



# Akute Gastroenteritis



**Obligat**e antibiotische Therapie:

- *Salmonella* Typhi und Paratyphi
- *Vibrio cholerae*
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia lamblia*
- *Clostridium difficile*-**Kolitis**

# ***Clostridium difficile*-Kolitis:**

**Therapie nur bei Symptomatik!**

In leichten Fällen reicht oftmals Absetzen der auslösenden Antibiose.

Keine Kontrollen nach Therapiebeginn.

Erreger (und Toxine) lange nachweisbar.

In Altenheimen ca. 50% immer positiv!

Das ist kein Patient:



# Akute Gastroenteritis



Antibiotische Therapie bei nicht-viraler akuter Gastroenteritis:

- Frühgeborene
- Säuglinge in den ersten drei Monaten
- Immundefizienz
- Schwere Krankheitsverläufe

# Akute Gastroenteritis



## Ambulante Therapie?

Typhus, Cholera und Ruhr:

=> stationäre Behandlung.

Auch akute Gastroenteritiden bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Immungeschwächten oder schwere Verläufe sollten stationär behandelt werden.

# Akute Gastroenteritis

## Sonderfall Reisediarrhoe

Gastro-Liga (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Krankheiten von Magen, Darm und Leber sowie von Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung e.V.) empfiehlt ausschließlich symptomatische Therapie.

Antibiotika nur bei schweren Verläufen.



# Akute Gastroenteritis

## Fazit:

Die antibiotische Therapie der akuten Gastroenteritis hat kaum einen Platz in der ambulanten Versorgung.

Ausnahme: *Giardia lamblia*-Infektion

=> Therapie mit Metronidazol



# Zusammenfassung I

- Antibiotika nur bei klarer Indikation => Im Zweifelsfall darauf verzichten bzw. Diagnostik anstoßen.
- Wenn Therapie, dann immer hoch genug dosieren und lange genug therapieren.
- So schmal (spezifisch) wie möglich ansetzen.

## Zusammenfassung II

- Fluorchinolone und (2. und) 3. Generationsscephalosporine vermeiden.
- Einsatz von Reservemitteln und neuen Wirkstoffen verlangt zwingend eine Begründung.
- Leitlinien und Fachinformation beachten!

# Fazit 1

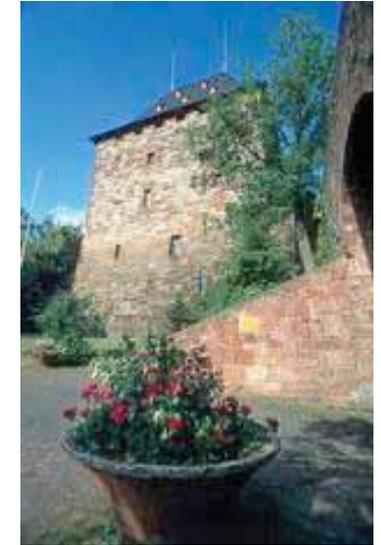
Wie können wir die Wirksamkeit einer der sichersten und effektivsten Arzneimittelgruppe erhalten?

**Die Beachtung der Leitlinien kann den Selektionsdruck im ambulanten Bereich senken**

## Fazit 2

Stellen optimale individuelle Therapie und Vermeidung von Resistenzen einen Widerspruch dar?

**Nein, Antibiotika mit niedrigem Selektionsdruck reichen im ambulanten Bereich in aller Regel aus und sind bezüglich der Arzneimittelsicherheit resistenzinduzierenden Antibiotika eher überlegen!**



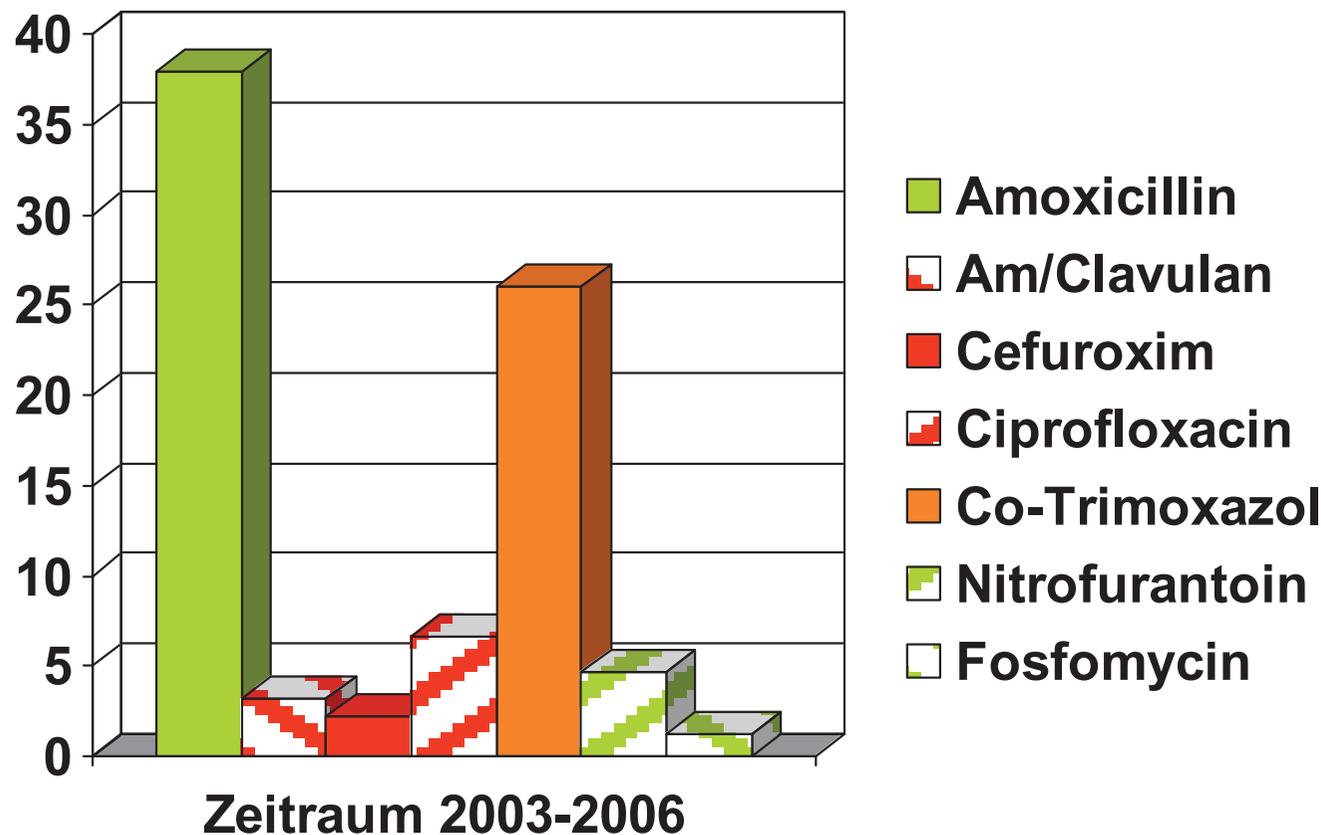
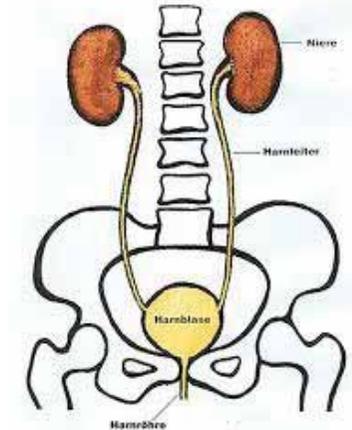
**Herzlichen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**





# Resistenzraten (%) alle HWI-Erreger

(Quelle: ARESC-Studie u.a.\*)



\*neigt zu relativ niedrigen Resistenzdaten bei Am/Clav und Ciprofloxacin durch CLSI-Methode

# Auszug Roter Hand Brief I

**Einschränkung folgender Indikationen von **Levofloxacin**** (sollte nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung eingesetzt werden, nicht indiziert sind):

- akute bakterielle Sinusitis,
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis,
- ambulant erworbene Pneumonie,
- komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.

# Auszug Roter Hand Brief II

## Neue schwerwiegende Nebenwirkungen von **Levofloxacin**:

- hypoglykämisches Koma,
- ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann,
- tödliche Fälle von akutem Leberversagen,
- benigne intrakranielle Hypertonie,
- vorübergehender Sehverlust,
- Pankreatitis,
- Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis,
- Bänder- und Muskelrisse,
- Hörverlust.

# Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis (AECEB)



COPD im GOLD-Stadium III oder IV

III =  $FEV_1$  30 – 50%

IV =  $FEV_1$  < 30 % oder < 50% bei chron.  
Respiratorischer Insuffizienz



Quelle: Helios-vital

Stockley II = Zunahme der Dyspnoe und Vorliegen  
eitrigen Sputums

# Fluorchinolone

- **Norfloxacin**

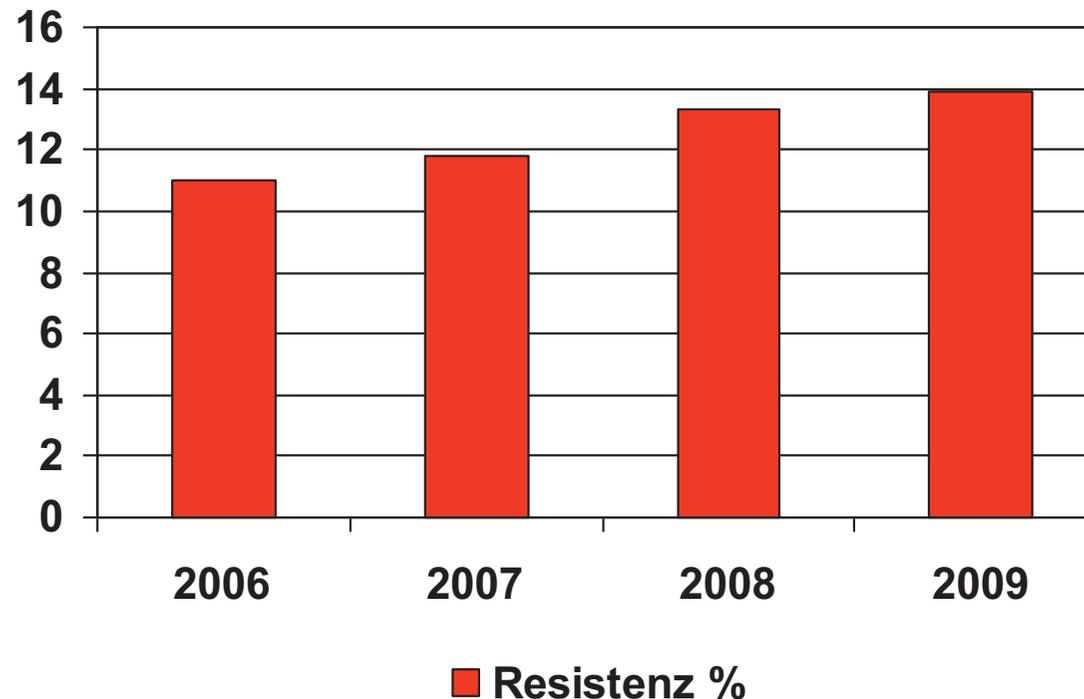
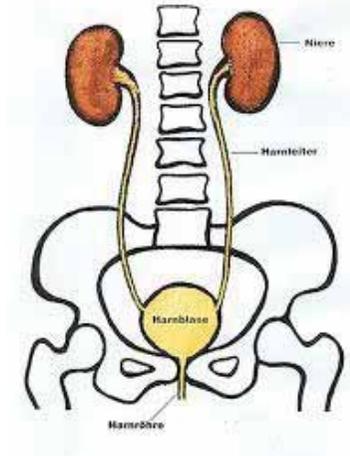
Relativ schmales Spektrum (vor allem Enterobacteriaceae)

Geringe Plasmaspiegel

Nur bei Harnwegsinfekten (zweite Wahl)

# Resistenzraten (%) *E. coli*

## Ciprofloxacin (Quelle: ARMIN-Studie LGAN\*)

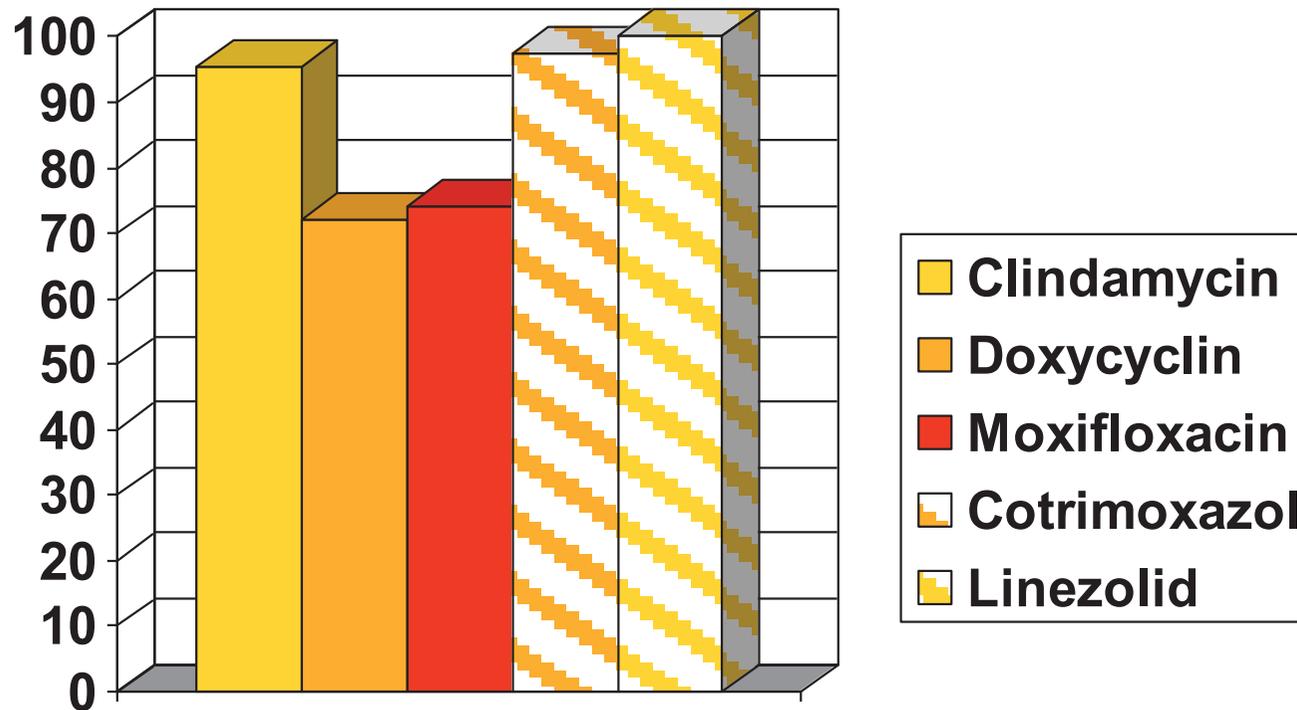


\*spiegelt aktuell die Resistenzsituation im ambulanten Bereich am realistischsten wieder

# Ambulant erworbene Pneumonie



Situation bei MRSA:



caMRSA: Empfindlichkeit  
gegen orale Antibiotika

Quellen: diverse (ZARS, ARS, etc.)

# Ambulant erworbene Pneumonie



Therapieempfehlung bei MRSA:

Antibiogramm anstreben!

Bei Empfindlichkeit ggf. **Doxycyclin**

Alternativen: **Clindamycin** und **Linezolid**