

## Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation bei Infektionserregern im ambulanten Versorgungsbereich

### Antibiotikatherapie bei Otitis media, akuter Bronchitis und akuter Rhinosinusitis.

Prof. Dr. Georg Kojda  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,  
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf

### Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

Ohrenschmerzen und -infektionen sind bei Kindern häufiger, weil deren Eustachische Röhre (Ohrtrumpete) kürzer, enger und horizontaler ist als bei Erwachsenen

Die Eustachische Röhre ist normalerweise geschlossen. Sie dient dem Druckausgleich zwischen Umgebung und Innenohr sowie dem Abfluss von Mukus

Bei Atemwegsinfekten wie Rhinitis und/oder Bronchitis (z.B. grippaler Infekt) gelangen Erreger über die Eustachische Röhre ins Innenohr

### Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

#### Otitis media

in der Regel verursacht durch bakterielle und/oder virale Erreger,

bakteriell überwiegend durch Strepto-coccus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis

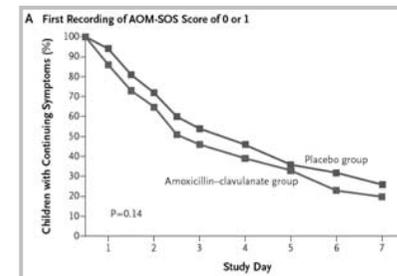
Fieber, Schmerzen, Vorwölbung des Trommelfells, Hörminderung, evtl. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe

Trommelfellruptur mit Ausfluss von Eiter möglich (Trommelfell heilt meist ohne Intervention wieder aus)

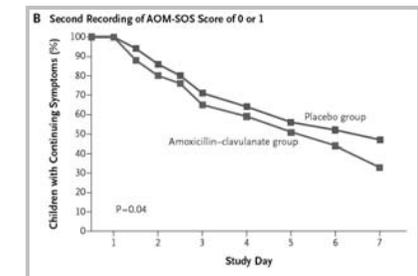
Mastoiditis als Komplikation sehr selten (in entwickelten Ländern ca. 0.005 %, bei Otitis media <0,05 %, kein Schutz durch Antibiotika)\*

### Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

Initiale Symptombefreiheit

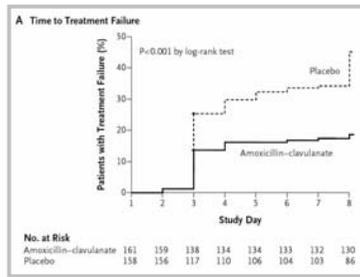


anhaltende Symptombefreiheit



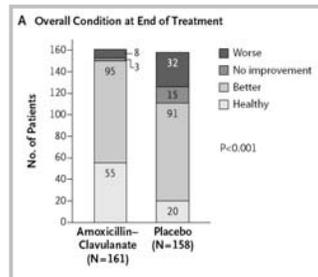
## Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

Zeit bis Therapieversagen  
(dann „Rescue-“Therapie)



Tähtinen et al., NEJM 2011

Zustand bei Therapieende



kojda.de

## Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

### Wichtige Nebenwirkungen (P<0.05 versus Placebo)

	Verum	Placebo	Verum	Placebo
Diarrhöe	47,8 %	26,6 %	24 %	7 %
Wickeldermatitis	1,9 %	0 %	47 %	16 %
Ekzem	8,7 %	3,2 %		

Tähtinen et al., NEJM 2011

Hobermann et al., NEJM 2011

kojda.de

## Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

### Änderung bisheriger Empfehlungen?

„Is acute otitis media a treatable disease?....., and the answer is yes; more young children with a certain diagnosis of acute otitis media recover more quickly when they are treated with an appropriate antimicrobial agent.“  
Jerome O. Klein, MD, NEJM 2011

### Wichtige Kritikpunkte

Protokollverletzungen bei der amerikanischen Studie (Hobermann et al., NEJM 2011)  
geringe Dosis von Schmerzmitteln (Symptom-Punktwerte)  
Standardtherapie ist Amoxicillin nicht Amoxicillin/Clavulansäure  
strenge Einschlusskriterien entsprechen nicht ambulanter Versorgung (beide Studien)  
Nutzen (eher gering) gegenüber Risiken (Diarrhöe, Wickeldermatitis) eher überschätzt  
Nutzen der Antibiotikaeinsparung nicht berücksichtigt

kojda.de

## Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

### Fazit

Die bisherigen Empfehlungen der Leitlinien\* sollten bestehen bleiben.

„Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko (jünger als 24 Monate, Begleit-Grunderkrankungen, rezidivierenden Infekten, Paukenröhrchen, Immunsuppression, schlechtem Allgemeinbefinden, hohem Fieber, anhaltendem Erbrechen und/oder Durchfall) ist eine sofortige Antibiose einzuleiten.“

Bei Säuglingen zwischen 6 und 24 Monaten, die nicht schwer krank sind (kein Fieber, kein Erbrechen), kann eine engmaschige Befundkontrolle (innerhalb von 24 Stunden) vor einer Antibiose erwogen werden. Die engmaschige Kontrolle kann notfalls auch durch eine kurzfristige telefonische Kontrollbefragung der Eltern erfolgen, wenn die Eltern gut aufgeklärt und kooperativ sind.

1. Wahl: Amoxicillin 40 (-80) mg/kgKG/d (2-3 Einzeldosen) über 5 Tage\*
2. Wahl : Makrolid: z.B. Azithromycin 10 mg/kgKG/d (1 Einzeldosis) über 3 Tage
3. Wahl : Cephalosporin der 2. Generation: z.B. Cefuroximaxetil 20-30 mg/kgKG/d\*

\*[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-009\\_S3\\_Ohrenschenmerzen\\_Lang\\_ungueltig.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-009_S3_Ohrenschenmerzen_Lang_ungueltig.pdf)

(Hinweis: Diese DEGAM-Leitlinie „Ohrenschenmerzen“ wird derzeit überarbeitet und ist daher als „ungültig“ klassifiziert! Die neuen Leitlinien der deutschen HNO Gesellschaft sind für 2013 angekündigt.)

kojda.de

## Kalkulierte antibiotische Therapie einer Otitis media mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Kindern <2 Jahre

### Fazit

Die bisherigen Empfehlungen der Leitlinien\* sollten bestehen bleiben.

„In den ersten zwei Tagen einer neu aufgetretenen, unkomplizierten Otitis media ist - das Einverständnis der Betreuer/des Patienten vorausgesetzt - eine alleinige symptomatische Therapie z.B. mit Paracetamol oder Ibuprofen vertretbar.

Das Aushändigen eines Rezeptes mit der Option, dieses nur bei Bedarf einzulösen, ist ein probates Vorgehen bei aufgeklärten und kooperativen Betreuern/Patienten. (A)

Eltern/Betreuer/Patienten sollten mündlich und mit dem Patientenmerkblatt über das Vorgehen informiert sein. (C)

Amoxicillin (5 Tage) oder Makrolide (bei Penicillinallergie) sind Mittel der Wahl bei ... (C)

- \* ... unzureichender Beschwerdebesserung nach drei Tagen
- \* ... Initial stark ausgeprägten Krankheitszeichen
- \* ... Wunsch der Eltern/Betreuer.

Kinder unter 2 Jahren sollten 24 Stunden nach Symptombeginn erneut gesehen werden, Kinder über 2 Jahren nach 2-3 Tagen. (C)

\*Die Leitlinie „Akute Otitis media“ in der Version 11/2002, Wissensnetzwerk „evidence.de“ der Universität Witten/Herdecke

## Nasentropfen bei Otitis media?

(alpha-Adrenozeptoragonisten)

„Die hier zu Lande übliche Behandlung mit abschwellenden Nasentropfen kann nicht empfohlen werden. Es gibt dafür keine bzw. nur geringe Evidenz. (A)“

[http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Otitis\\_media\\_Start/Otitis\\_media\\_Haupttext/otitis\\_media\\_haupttext.html](http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Otitis_media_Start/Otitis_media_Haupttext/otitis_media_haupttext.html)

„...eignet sich zur kurzzeitigen symptomatischen Schleimhautabschwellung (nicht länger als fünf bis sieben Tage) bei akuter, vasomotorischer oder allergischer Rhinitis und bei Verschluss der Ostien der Nasennebenhöhlen oder des Mittelohrs.....äußerste Zurückhaltung bei Kleinkindern und Säuglingen: Schon bei bestimmungsgemäßen Gebrauch ist wegen der offenen Blut/Hirnschranke mit Tachykardie, mäßiger Blutdruckerhöhung, Unruhe, Schlaflosigkeit sowie Halluzinationen und Krämpfen zu rechnen.“

<http://www.arznei-telegramm.de/>

„Allerdings zeigte sich bei der unabhängigen Betrachtung der Wirkung von Nasentropfen im Review von Flynn (s.o.), dass auch diese statistisch keinen Nutzen für den Verlauf (das Ergebnis) der akuten Mittelohrentzündung bringen. Eine kurzfristige und damit nebenwirkungsarme Anwendung mag bei gleichzeitig bestehender Rhinitis trotzdem Erleichterung verschaffen.“

DEGAM Leitlinie Nr. 7: Ohrenschmerzen, 2005, (Gültigkeit bereits abgelaufen!)

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-009.html>

Siehe auch: Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD001727.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646076>

## Antibiotika bei akuter Bronchitis

Entzündung der Bronchien, hauptsächlich durch virale Infektion verursacht Husten, Schleimproduktion und Schmerzen (Kopf, Hals Brust), evtl. Fieber (hauptsächlich bei Kindern)

ist der häufigste Grund hausärztlicher Konsultation

nach Daten aus Großbritannien und den USA erhalten 75 % bzw. 55 % der Patienten Antibiotika

## Antibiotika bei akuter Bronchitis

### Meta-Analyse

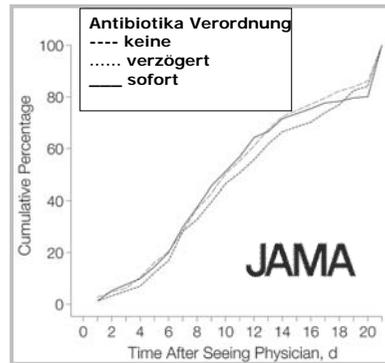
„Antibiotics for acute bronchitis.“

Insgesamt scheinen Antibiotika einen geringfügig nützlichen Effekt bei Patienten mit akuter Bronchitis auszulösen.

Allerdings wird dieser durch Nebenwirkungen wie Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen eingeschränkt.

(Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD000245)

### Kalkulierte antibiotische Therapie einer akuten Bronchitis bei Erwachsenen und Kindern > 3 Jahre



Little et. al.: JAMA. 2005 Jun 22;293(24):3029-35

RTC in der ambulanten Versorgung, 807 Patienten, im Mittel 40 Jahre

250 mg Amoxicillin 3-Mal/Tag 10 Tage (125 mg bei  $\leq 10$  Jahre) oder 250 mg Erythromycin 4-Mal/Tag bei Penicillinallergie

Verordnungsstrategie verzögert: Das Rezept bleibt in der Praxis, darf aber über 14 Tage hinweg jederzeit ohne Termin abgeholt werden,

Primärer Endpunkt: Dauer und Schweregrad der Symptomatik

Der kumulative Prozentsatz der Patienten, die den Husten über die Zeit hinweg als geringfügig oder überhaupt nicht problematisch einstufen, war in allen Gruppen gleich.

kojda.de

### Antibiotika bei akuter Bronchitis

#### Schlussfolgerung von Little et al.:

Bei unkomplizierter unterer Atemwegs-infektion ist eine Nichtverordnung oder eine verzögerte Verordnung von Antibiotika akzeptabel und wird wahrscheinlich den Glauben an die Effektivität sowie den Verbrauch von Antibiotika reduzieren.

#### S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich Gesellschaft:

Patienten mit akuter Bronchitis ohne COPD sollten nicht mit Antibiotika behandelt werden (Empfehlungsgrad A), da es sich in der Regel nicht um eine bakterielle Infektion handelt

<http://www.p-e-g.org/econtext/leitlinien>

kojda.de

### Antibiotika bei akuter Bronchitis

#### Meta-Analyse

#### „Delayed antibiotics for respiratory infections..“

Für die meisten klinischen Endpunkte gibt es keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Verordnungsstrategien für Antibiotika.

Die verzögerte (vorbehaltliche) Verordnung scheint nur kleine Vorteile gegenüber der Nichtverordnung aufzuweisen und beide Strategien vermindern den Antibiotikaverbrauch

(Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD004417)

kojda.de

### Verordnungsstrategie Antibiotika bei akuter Bronchitis

#### S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich Gesellschaft:

Eine Strategie ist „vorbehaltliches Verschreiben“, d.h. nach 2-3 Tagen ein Antibiotikum ohne Wartezeit und weitere Rücksprache zu erhalten.

Eine zweite Strategie ist das Erwartungsverhalten des Patienten zu explorieren und die Therapieentscheidung mit dem Patienten gemeinsam zu fällen.

<http://www.p-e-g.org/econtext/leitlinien>

kojda.de

## Antibiotika bei akuter Rhinosinusitis

Es existieren unterschiedliche Formen von Sinusitis oder Rhinosinusitis (keine verbindliche Klassifikation).

Die akute Rhinosinusitis ist eine Entzündung der Nasennebenhöhlen von maximal 12 Wochen Dauer, die vollständig ausheilt.

Häufigste Ursache ist eine virale Infektion.

Rhino-, Influenza- und Parainfluenza-viren sowie Chlamydia pneumoniae und Mycoplasmen zählen zu den häufigsten Verursachern

## Antibiotika bei akuter Rhinosinusitis

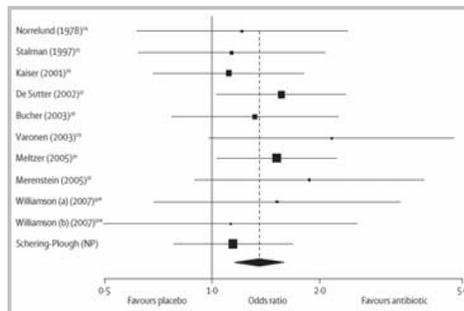
Nasensekretion, nasale Obstruktion und/oder Schmerz-, Druck- oder Völlegefühl im Gesichtsbereich

Eine Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Infektion nach der klinischen Symptomatik ist in den ersten Tagen nach Symptombeginn nicht möglich

In Deutschland 6,3 Mio Fälle/Jahr mit 8,5 Mio Verordnungen, 70-90 % Antibiotika,

„eine versorgungsmedizinisch und wirtschaftlich bedenkliche Rate.“\*

## Antibiotika bei akuter Rhinosinusitis



Lancet. 2008 Mar 15;371(9616):908-14.

**Meta-Analyse  
„Antibiotics for adults with  
clinically diagnosed acute  
rhinosinusitis:.....“**

Die üblichen klinischen Zeichen und Symptome sind nicht geeignet Patienten zu identifizieren, bei welchen die Therapie gerechtfertigt ist.

Antibiotika sind nicht gerechtfertigt, selbst wenn der Patient berichtet, dass die Symptome länger als 7-10 Tage anhalten.

## Antibiotika bei akuter Rhinosinusitis

**Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. März 2011:**

„Die überwiegende Mehrzahl der akuten Rhinosinusitiden ist viral bedingt, so dass eine Antibiotikabehandlung nicht indiziert ist.“

Auch ist eine eindeutige akute bakterielle Rhinosinusitis bei einem ansonsten gesunden Menschen lediglich bei unter Tabelle 8 aufgeführten Bedingungen eine Indikation zur Antibiotikatherapie.“

- 1) starken Beschwerden
- 2) Fieber > 38,3°C
- 3) einer Verstärkung der Beschwerden im Laufe der Erkrankung
- 4) einer drohenden Komplikation
- 5) Patienten mit chronisch entzündlicher Lungenerkrankung
- 6) immundefizienten bzw. immun-supprimierten Patienten
- 7) Patienten mit schweren Grunderkrankungen oder besonderen Risikofaktoren



## Wie können Apotheken die Leitlinienempfehlungen der Fachgesellschaften unterstützen?

Beratung zur „vorbehaltlichen Verordnung“ von Antibiotika bei Otitis media oder akuter Bronchitis.

Beratung zur Notwendigkeit altersgerechter, ausreichender und richtig dosierter Begleitmedikation (z.B. abschwellende Nasentropfen, Analgetika)

Beratung zum geringen bzw. fehlenden Nutzen von Antibiotika bei vorwiegend viralen Infektionen

Beratung zum Risikopotential von Antibiotika, z.B. zu Diarrhöe, Wickeldermatitis, Mundsoor, Vaginalmykosen, Allergien sowie **zu individueller und allgemeiner Resistenzentwicklung.**

