

Antibiotic Stewardship im ambulanten Bereich

Frieder Pfäfflin | 22.02.2023

Fächerverbund für
Infektiologie,
Pneumologie und
Intensivmedizin



Keine Interessenskonflikte

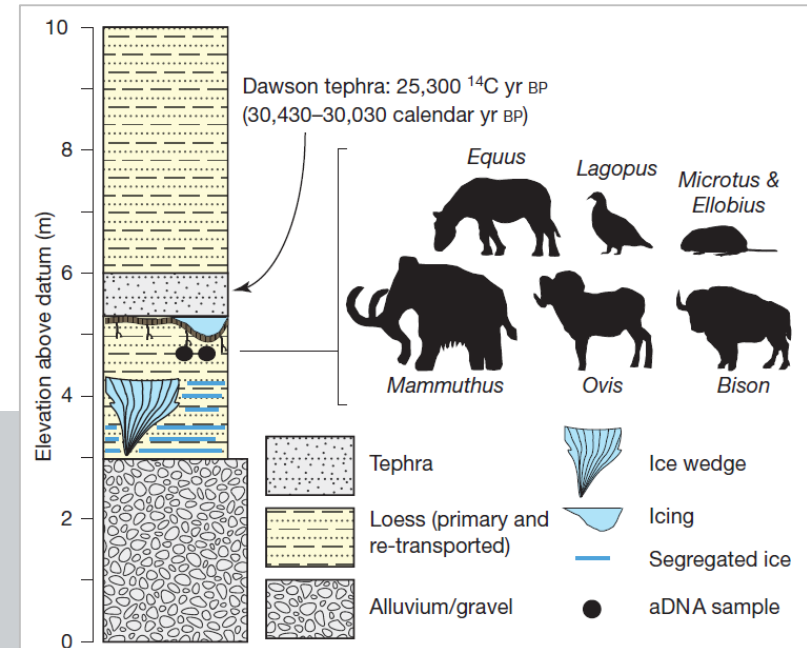
Agenda

1. Global burden of AMR
2. Verordnungsverhalten
3. Infektionen der oberen Atemwege
4. Asymptomatische Bakteriurie

Antibiotic resistance is ancient

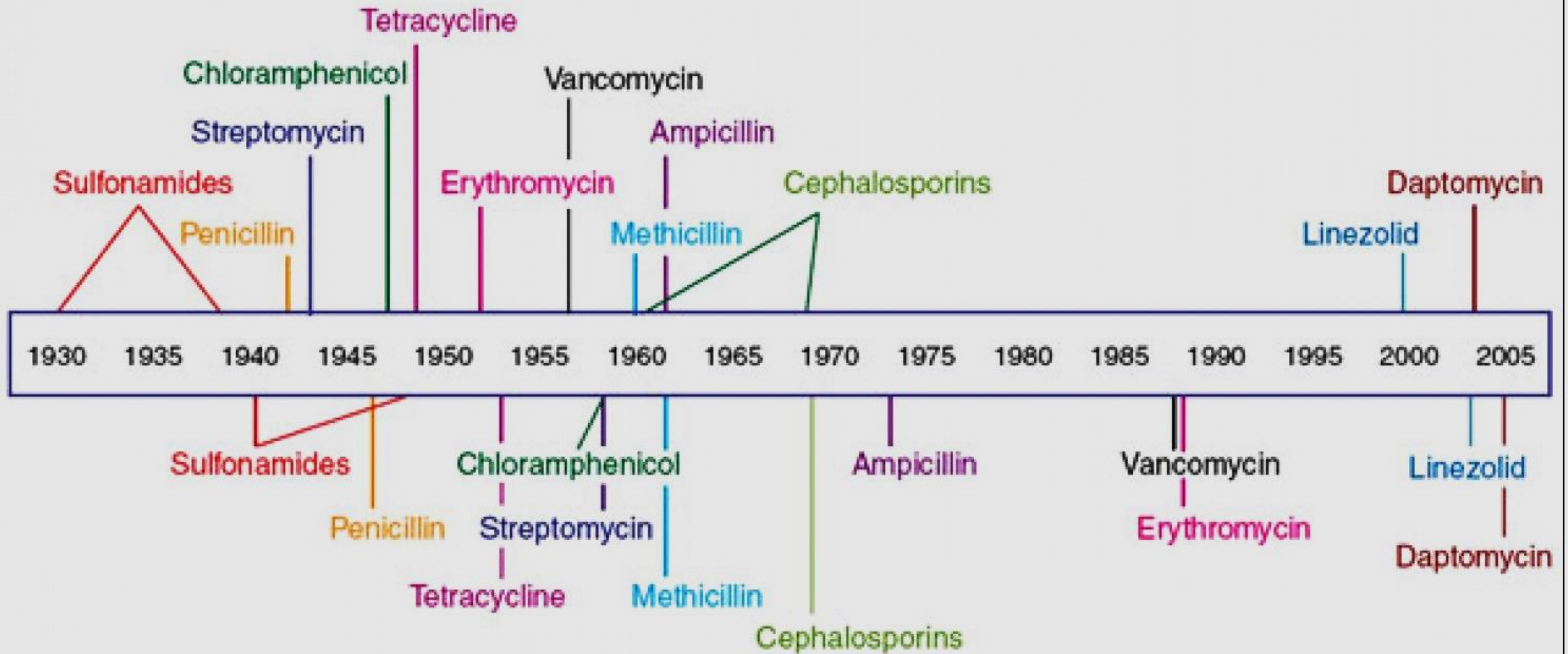


- Untersuchung von DNA aus 30.000 Jahre altem Permafrost



- Nachweis von Resistenzgenen gegen
 - Betalaktame
 - Tetrazykline
 - Glykopeptide

Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

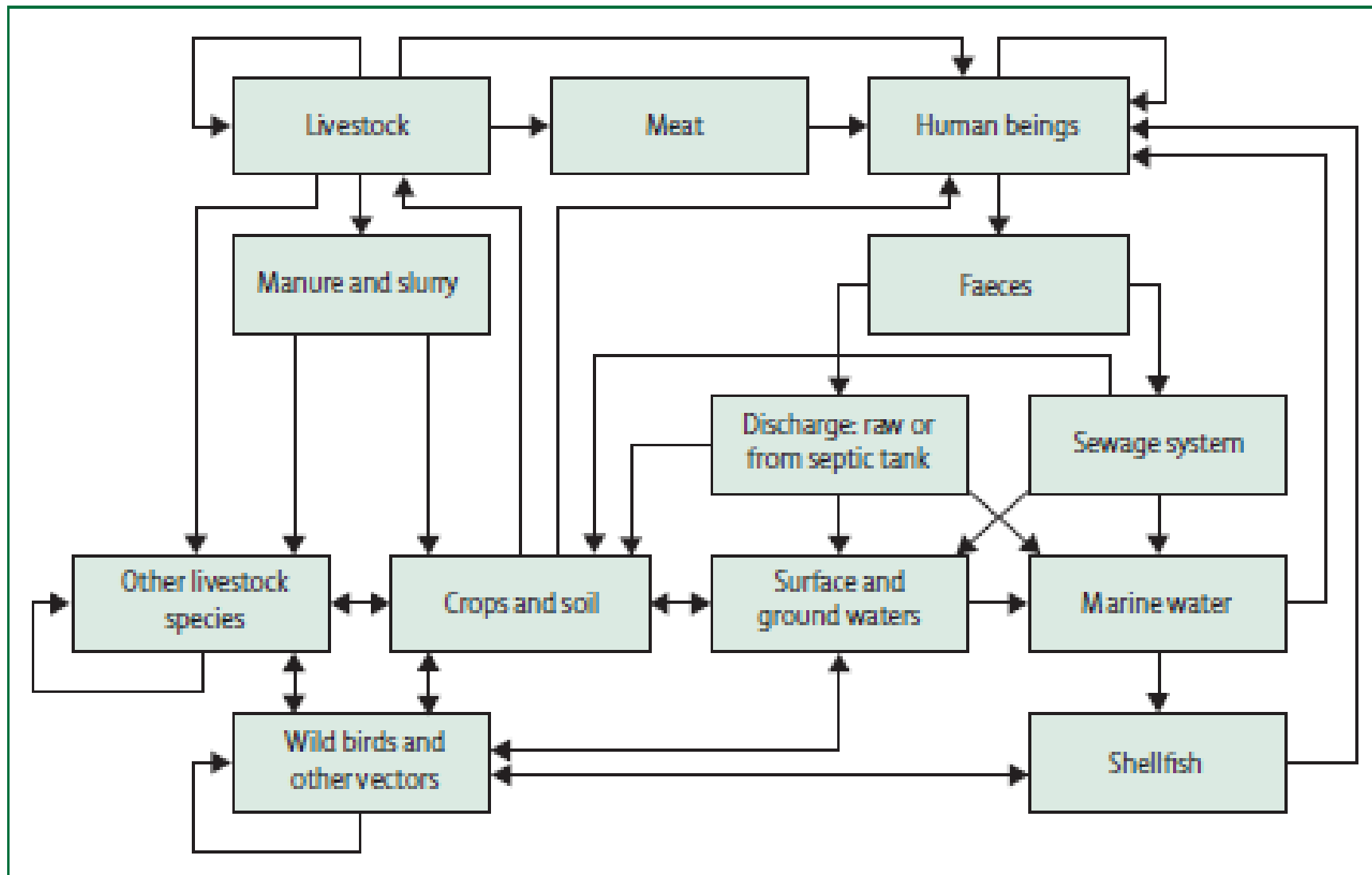


Figure 2: Environmental reservoirs of resistance genes
 The associations between potential sources of antibiotic-resistant bacteria.

Global burden of AMR in 2019

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

*Antimicrobial Resistance Collaborators**

Summary

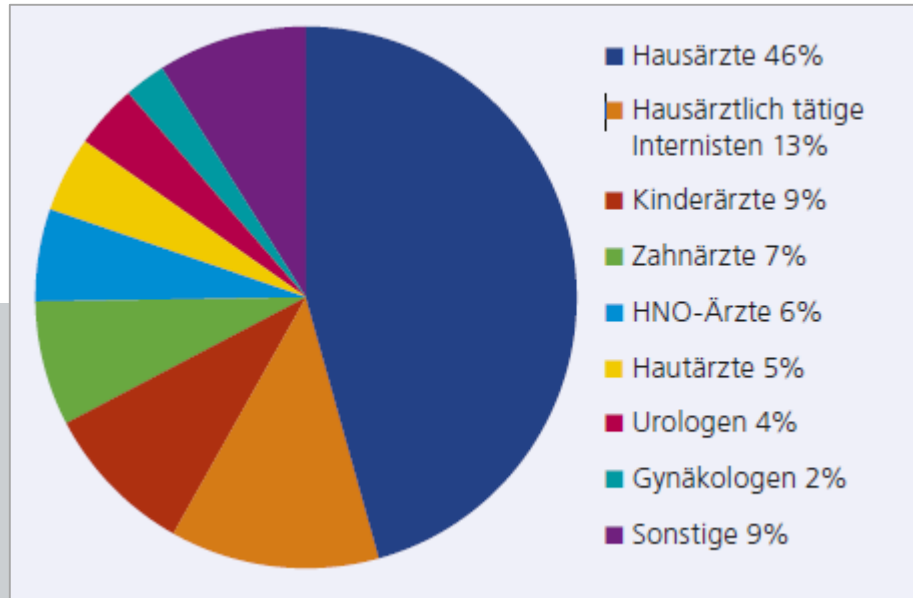
Background Antimicrobial resistance (AMR) poses a major threat to human health around the world. Previous publications have estimated the effect of AMR on incidence, deaths, hospital length of stay, and health-care costs for specific pathogen–drug combinations in select locations. To our knowledge, this study presents the most comprehensive estimates of AMR burden to date.



Published Online
January 20, 2022
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
See Online/Comment

- 4.95 million deaths associated with bacterial AMR
- 1.27 million deaths attributable to bacterial AMR in 2019

Ambulanter Antibiotikaverbrauch

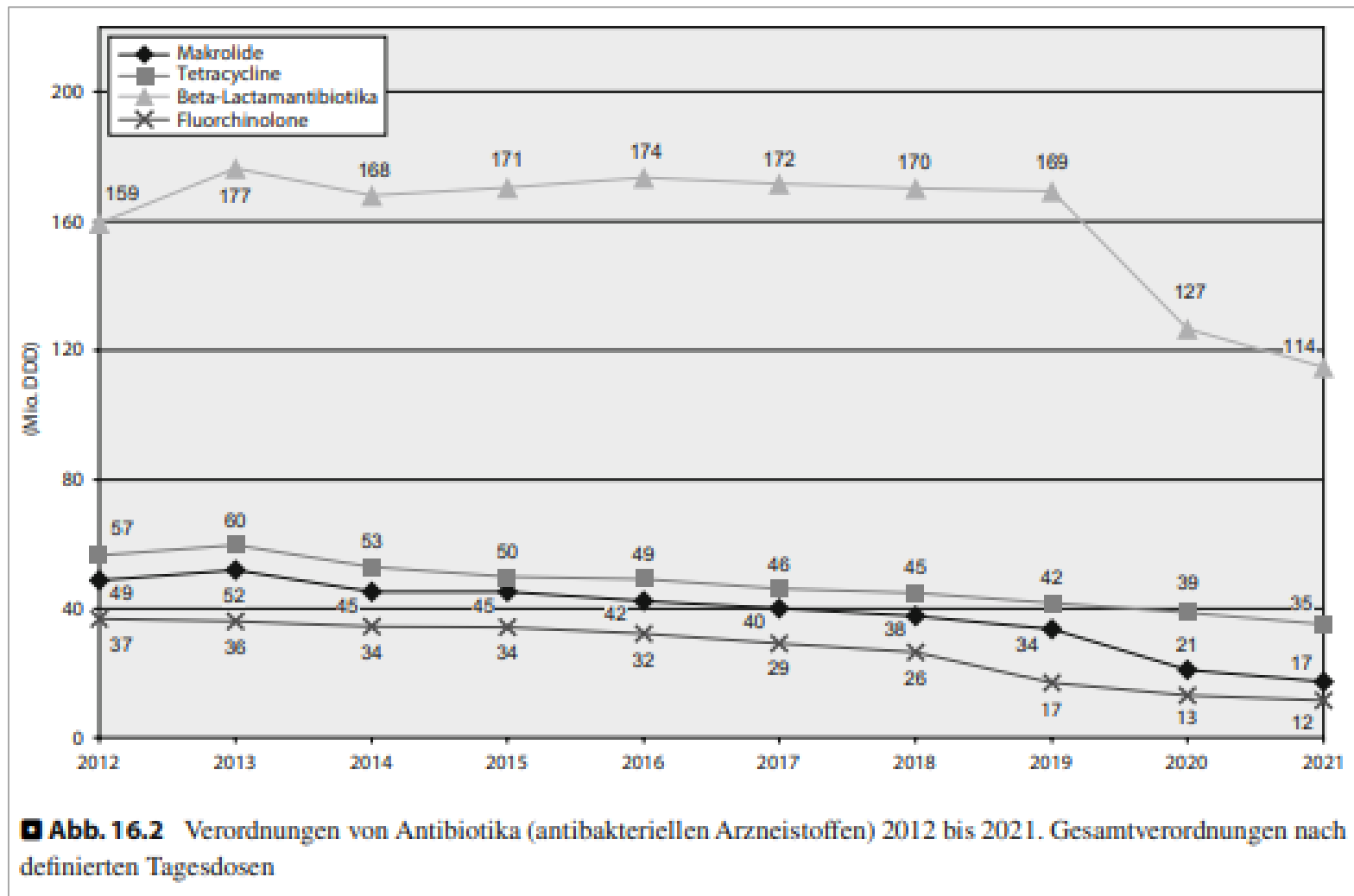


- Anteil einzelner Facharztgruppen am Gesamtverbrauch in Deutschland im Jahr 2014

Facharztgruppe	Verordnete Antibiotika-DDD pro Facharzt
HNO-Ärzte	5.563
Kinderärzte	5.533
Urologen	5.309
Hautärzte	5.243
Hausärzte	5.003
Alle Ärzte	2.186

- Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Facharztgruppen für 2014

Arzneiverordnungs-Report 2022 für ambulante Patient*innen



Inadäquater ambulanter Antibiotikaeinsatz

Characteristic	Patients Who Presented to a Primary Care Physician With an AURI (N = 185 014)	Antibiotics Prescribed	
		No (N = 99 476)	Yes (N = 85 538)
Episodes†			
Type of AURI, n (%)			
Acute nasopharyngitis (common cold)	98 823 (53.4)	67 689 (68.0)	31 134 (36.4)
Acute bronchitis	58 000 (31.3)	19 245 (19.3)	38 755 (45.3)
Acute sinusitis	25 156 (13.6)	10 571 (10.6)	14 585 (17.1)
Acute laryngitis/tracheitis	3035 (1.6)	1971 (2.0)	1064 (1.2)
Mean duration of episode (SD), d	1.65 (2.6)	1.52 (2.3)	1.80 (2.9)
Mean visits per episode (SD), n	1.09 (0.3)	1.08 (0.3)	1.11 (0.4)
Visits per episode, n (%)			
1	170 (176 (92.0)	92 876 (93.4)	77 300 (90.4)
2	13 088 (7.1)	5883 (5.9)	7205 (8.4)
3 or 4	1695 (0.9)	689 (0.7)	1006 (1.2)
≥5	55 (0.0)	28 (0.0)	27 (0.0)

UAW und Kosten durch inadäquaten ambulanten Antibiotikaeinsatz

	No. of events (Rate per 10,000 person-days)		Weighted HR (95% CI)	Inappropriate agent	
	Appropriate Agent	Inappropriate Agent		nonharmful	harmful
Nausea/vomiting/abdominal pain					
Pharyngitis	1,558 (4.57)	2,218 (5.06)	1.10 (1.03, 1.18)		←
Sinusitis	3,098 (4.41)	2,958 (4.57)	1.07 (1.02, 1.13)		←
Influenza	1,958 (6.34)	127 (5.61)	0.86 (0.70, 1.06)	←	←
Viral URI	3,891 (4.94)	1,733 (4.37)	0.90 (0.85, 0.96)	←	←
Non-suppurative OM	188 (4.25)	190 (3.84)	0.84 (0.66, 1.03)	←	←
Bronchitis	672 (5.04)	1,292 (4.30)	0.80 (0.81, 0.99)	←	←
C. difficile infection					
Pharyngitis	8 (0.00)	28 (0.01)	2.80 (1.31, 6.41)		→
Sinusitis	83 (0.02)	30 (0.01)	0.49 (0.32, 0.74)	←	←
Influenza	8 (0.00)	0 (0.00)	NE		
Viral URI	19 (0.00)	15 (0.01)	1.57 (0.77, 3.18)		→
Non-suppurative OM	3 (0.01)	3 (0.01)	NE		
Bronchitis	7 (0.01)	11 (0.01)	0.78 (0.30, 2.07)	←	←

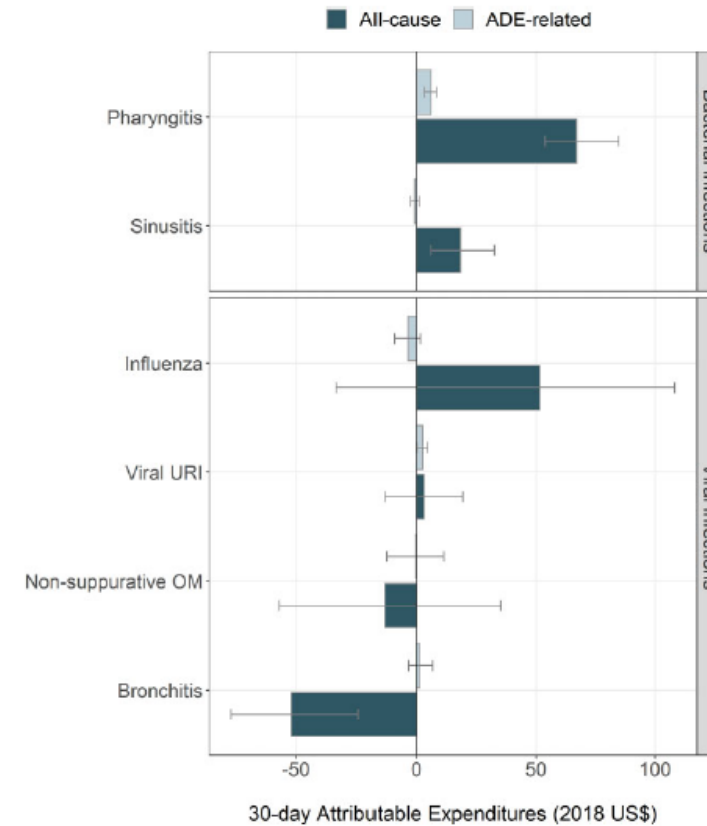


Figure 2. Inverse probability of treatment-weighted 30-day per patient attributable expenditure estimates of inappropriate antibiotic prescriptions among adults by infection type. Abbreviations: ADE, adverse drug event; OM, otitis media; URI, upper respiratory infection. Gray bars denote 95% confidence interval estimates.

DEGAM S3-Leitlinie Halsschmerzen

Mc-Isaac Score (= modifizierter Centor-Score)

■ Fieber in Anamnese (> 38°C)	1 Punkt
■ Fehlen von Husten	1 Punkt
■ schmerzhafte vordere Halslymphknoten	1 Punkt
■ Tonsillenschwellung / Tonsillenexsudat	1 Punkt
■ Alter < 15 J. (Alter > 45 J.)	1 Punkt (-1 Punkt)

- 3 Punkte: 37% GAS
- 4 – 5 Punkte: 55% GAS

„Wenn eine antibiotische Therapie ärztlich erwogen ... wird“

Sollte bei einem Centor-/McIsaac-/ Fever PAIN-Score von 3 eine antibiotische Therapie ausschließlich mittels delayed prescribing angeboten werden.

Sollte bei einem Centor-/McIsaac-/ Fever PAIN-Score ≥ 4 eine antibiotische Therapie mittels delayed prescribing ODER eine sofortige antibiotische Therapie angeboten werden.

9.11 Empfehlung	Empfehlungsgrad	Level of evidence	Ergebnis Konsensverfahren
Antibiotische Therapie (>15 Jahre/Erwachsene): <ul style="list-style-type: none"> ■ Penicillin V 3 x 0,8-1,0 Mio I.E. per os für 5-7 Tage ■ Bei Penicillin-Unverträglichkeit: z. B. 2 x Clarithromycin 250 mg bis 500 mg per os für 5 Tage Antibiotische Therapie (3 bis 15 Jahren): <ul style="list-style-type: none"> ■ Penicillin V 0,05-0,1 Mio. IE/kgKG/Tag verteilt auf 3 Einzeldosen per os für 5-7 Tage ■ Bei Penicillin-Unverträglichkeit: z. B. Clarithromycin 15 mg/kgKG/Tag verteilt auf 2 Einzeldosen per os für 5 Tage 	A	T Ia	6 Ja 0 Nein 0 Enthaltungen

Folgeerkrankungen nach Tonsillitis

DEGAM S3-Leitlinie

„Das aktuelle Risiko, in Folge einer pharyngealen Streptokokken-Infektion eine Poststreptokokken-Erkrankung zu erleiden, ist so gering, dass die präventive Wirkung eines Antibiotikums keine belegbare Relevanz hat...“

Auswirkungen von Antibiotikagabe

- Symptomverkürzung (durchschnittlich 16 h)
- NNT ca. 200 zur Vermeidung einer suppurativen Komplikation
- Ca. 10% UAW (Diarrhö, Allergie, usw.)

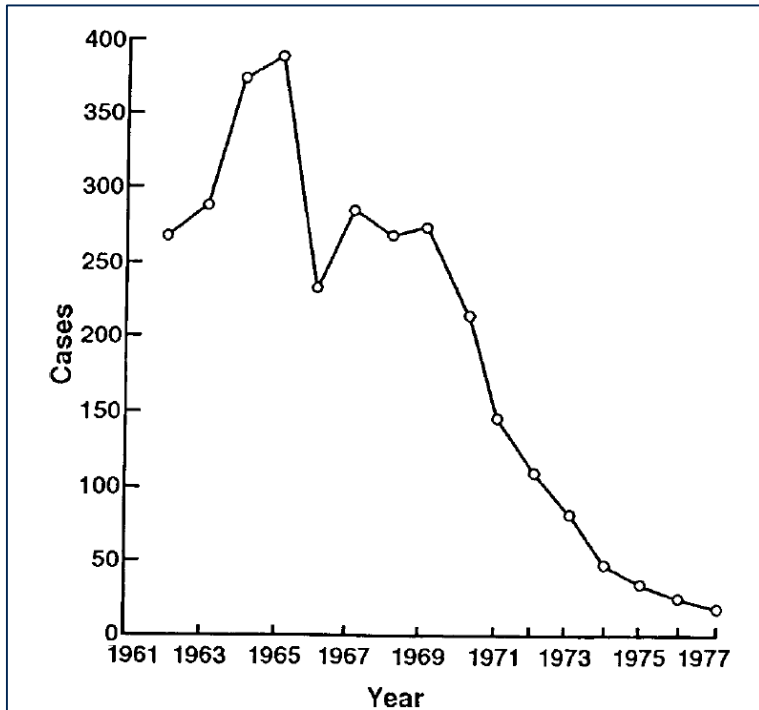


Figure 1. Number of cases of acute rheumatic fever reported yearly to the Chicago Board of Health registry from 1961 until it was discontinued in 1977. Reprinted with permission from [3].

Sinusitis

- Jedes Jahr erleidet ca. jeder siebte Erwachsene eine Sinusitis
- Komplikationen in ca. 1:10.000 Fällen
- Aus keiner der 9 RCT wurden schwere Komplikationen berichtet
 - „Wenn man die sehr geringe Wahrscheinlichkeit vermiedener Komplikationen mit der hohen Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen vergleicht, dann sollte eine unkomplizierte akute Rhinosinusitis nicht mit Antibiotika behandelt werden.“

Signs & Symptoms either:

- a) Persistent & not improving (≥ 10 days);
- b) Severe ($\geq 3-4$ days); or
- c) Worsening or “double-sickening” ($\geq 3-4$ days)

Sinusitis Therapie

Empfehlung zur Auswahl des Antibiotikums :

Nach Abwägung von Wirkungen und Nebenwirkungen kann bei der ARS oder einer akuten Exazerbation einer rez. ARS mit einer Therapiedauer 5-10 Tage die folgende Antibiotikaauswahl empfohlen werden (Abweichungen von den angegebenen Dosierungen können erforderlich werden:

1. Wahl: Amoxicillin 3 x 500mg/d

bzw. Cephalosporin (Cefuroxim 2 x 250mg/d)

2. Wahl: Makrolide z.B. Azithromycin 500mg/d oder Amoxicillin + Clavulansäure oder

Doxycyclin oder Co-Trimoxazol

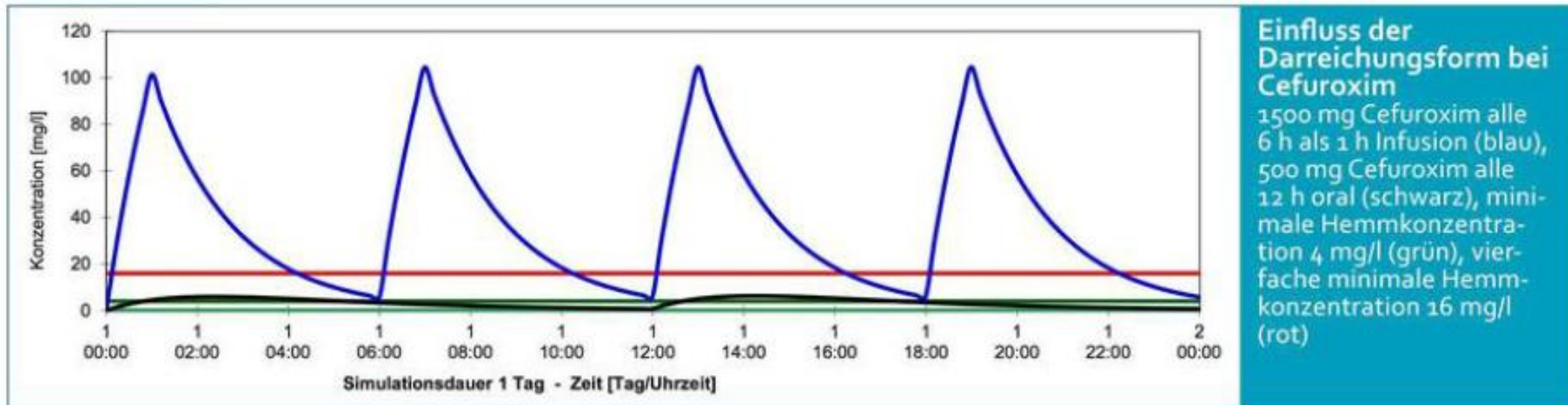
(ggf. andere Antibiotika entsprechend regionalen Resistenzmustern)

starker Konsens (7/7)

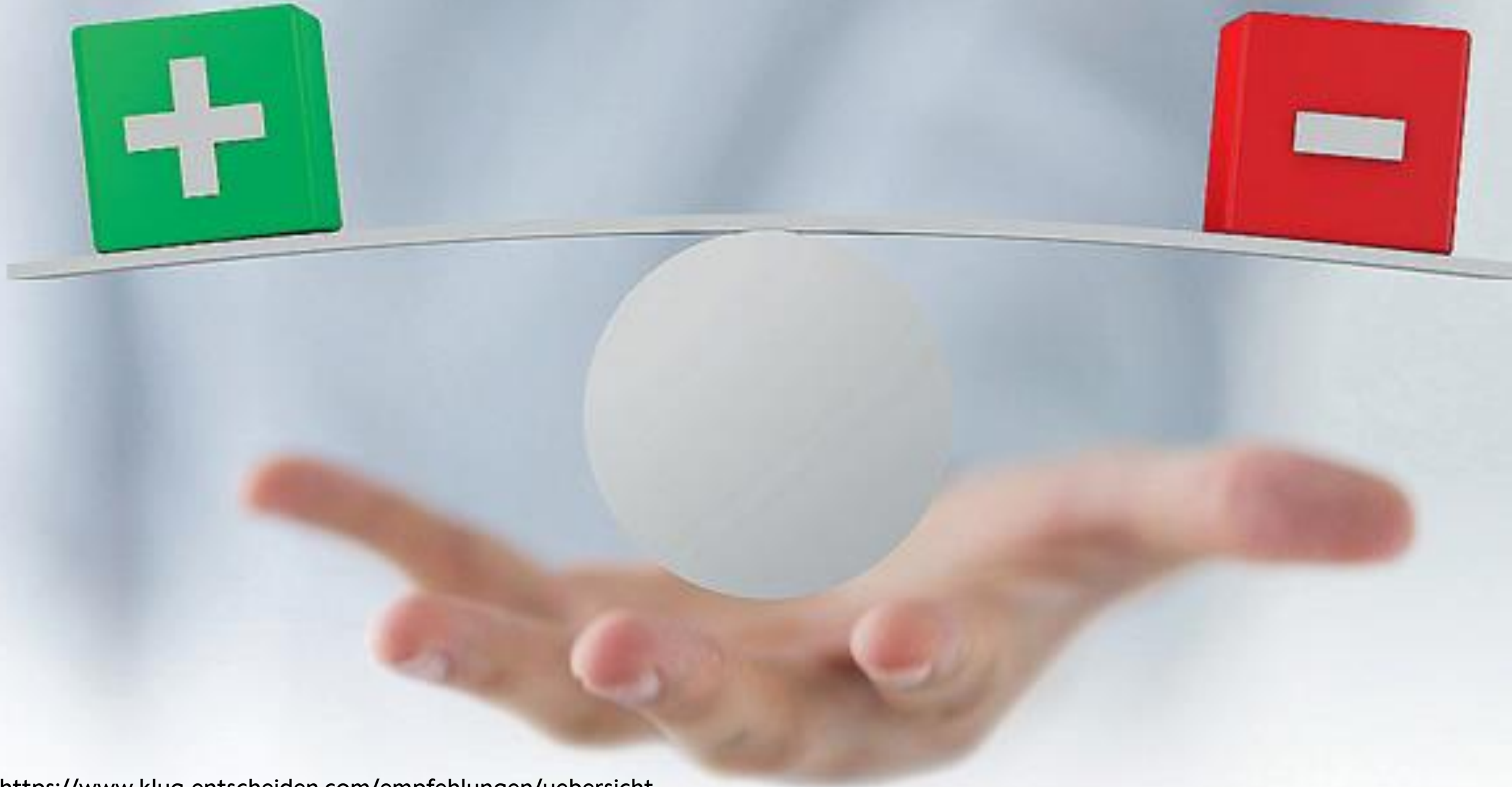
Exkurs Cefuroxim p.o.

- Zulassung
 - Atemwegsinfektionen (Tonsillitis, Sinusitis, Otitis media, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis)
 - Harnwegsinfektionen (Zystitis, Pyelonephritis)
 - Lyme-Borreliose im Frühstadium
- Dosierung 250 – 500 mg p.o. q12h
- Orale Bioverfügbarkeit ca. 50%
- Cmax: 4,4 µg/ml nach 250 mg; 7,7 µg/ml nach 500 mg
- Breakpoints (EUCAST)
 - *Streptococcus spp.* 0,25 µg/ml
 - *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 0,001 µg/ml
 - Enterobacterales 8 µg/ml

Cefuroxim 1,5 g i.v. q6h vs. 500 mg p.o. q12h



→ Keine Verabreichung von Cefuroxim p.o. bei Harnwegsinfektionen

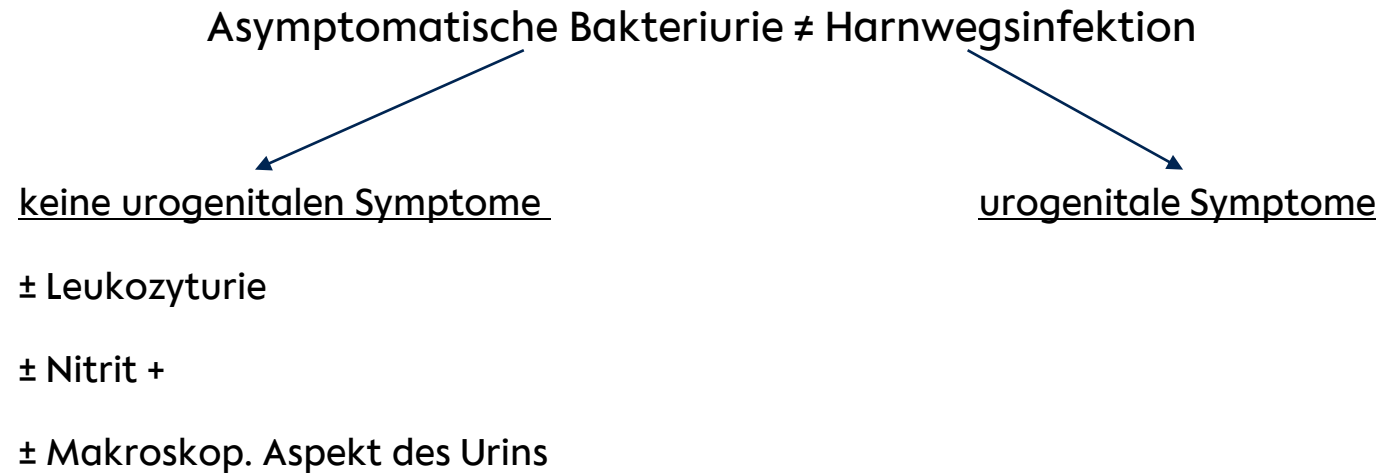




Patient*innen mit unkomplizierten akuten oberen Atemwegsinfektionen inklusive Bronchitis sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden

Asymptomatische Bakteriurie

Abgrenzung zur Harnwegsinfektion



Definition:

- Nachweis von Bakterien ($\geq 10^5$ KBE/ml) in einer adäquat gewonnenen Urinprobe ohne Symptome eines Harnwegsinfekts
- Bei Frauen Wiederholung innerhalb von 2 Wochen empfohlen, um Persistenz der Bakteriurie zu bestätigen

Häufigkeit der asymptomatischen Bakteriurie

Prävalenz (%)

Elderly persons in the community (age ≥70 y)		
Women	10.8–16	[13]
Men	3.6–19	[13]
Elderly persons in a long-term care facility		
Women	25–50	[13]
Men	15–50	[13]
Persons with indwelling catheter use		
Short-term	3%–5%/day catheter	[18]
Long-term	100	[19]

Screening / Therapie der asymptomatischen Bakteriurie

Nr.8.6.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Vor einer erwartungsgemäß Schleimhaut-traumatisierenden Intervention im Harntrakt erhöht eine asymptomatische Bakteriurie das Infektionsrisiko. Deshalb soll vor einer solchen Intervention nach einer asymptomatischen Bakteriurie gesucht und diese bei Nachweis behandelt werden.	

Nr.3.3.2.c.1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Ein systematisches Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sollte in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden.	

Jedoch Risiko für Pyelonephritis bei asymptomatischer Bakteriurie erhöht (2,4 vs. 0,6%)

→ Screening sinnvoll bei Risikopatientinnen (Z.n. Frühgeburt, Z.n. Pyelonephritis)

Anamnese bei V.a. Harnwegsinfektion

Nr.3.2.2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	<p>Frauen mit Verdacht auf eine unkomplizierte Harnwegsinfektion sollen gefragt werden, ob sie</p> <ol style="list-style-type: none">1. relevante Schmerzen beim Wasserlassen, häufige Miktionen und imperativen Harndrang haben2. eine Harnwegsinfektion als Ursache vermuten3. vaginale Beschwerden haben. <p>Wenn 1. und/oder 2. bejaht werden, ist eine Harnwegsinfektion sehr wahrscheinlich. Bei vaginalen Beschwerden sollen auch Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden.</p>	

Wie vorgehen, wenn Anamnese nicht möglich?

Fall

80-jährige Patientin aus dem Pflegeheim

- Fieber, reduzierter AZ, „schwach“ und „anders“
- Rö-Thorax unauffällig, U-Stix Leukos ++, Erys +
- Urinkultur Folgetag: *E. faecalis*

Clinical Source	Number (%) of Episodes	Bacteriuria,
Unknown	159 (43)	57/118 (48)
Respiratory tract	147 (40)	29/124 (23)
Genitourinary tract	26 (7)	12/13 (92)
Gastrointestinal tract	25 (7)	13/19 (68)
Skin/soft tissue	13 (3)	4/11 (36)
Noninfectious	2 (1)	0/2
All episodes	372	115/287 (40)

PPV einer Bakteriurie für die Diagnose Harnwegsinfektion 12/115 = 10,4%

TABLE 2 Adjusted^a odds of urinary tract infections (UTI) diagnosis in emergency department (ED) encounters for older adults with and without a dementia diagnosis

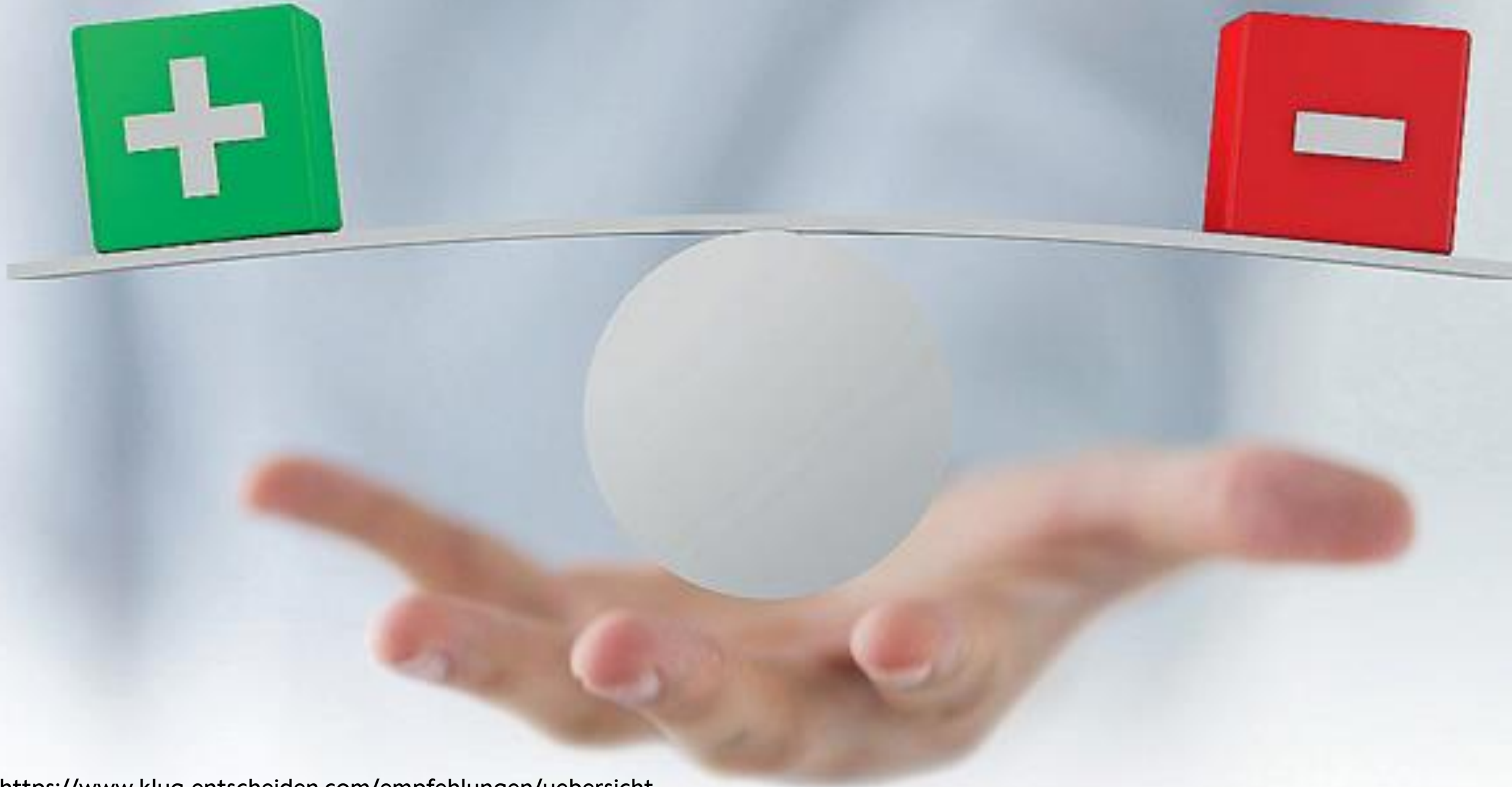
Covariate	Odds ratio	95% confidence limits
Dementia	2.266	2.207, 2.326
Modified comorbidity score	1.092	1.089, 1.095
Male	0.465	0.455, 0.476
Age	1.025	1.023, 1.026
Skilled nursing facility residence	1.280	1.205, 1.359
Recent catheterization	4.305	3.682, 5.032
History of prostate cancer	1.017	0.964, 1.073
Recurrent UTI history	6.354	6.067, 6.655
Medicaid dual eligibility	0.783	0.765, 0.802

Yourman LC et al., *Geriatrics* 2020

Vorgehen bei Heimbewohner*innen

- Diagnose Harnwegsinfektion hinterfragen
- Veränderte Vigilanz sollte nicht das einzige Kriterium für die Diagnose Harnwegsinfektion sein
- Urin-Stix und Urinkultur wird in ca. 50% der Fälle positiv sein (Bakteriurie hat PPV 10% für Harnwegsinfektion)







Patient*innen mit asymptomatischer Bakteriurie sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden

Clinician Checklist for Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship

COMMITMENT

1. **Can you demonstrate dedication to and accountability for optimizing antibiotic prescribing and patient safety related to antibiotics?** Yes No

If yes, indicate which of the following are in place (select all that apply)

- Write and display public commitments in support of antibiotic stewardship.

ACTION

2. **Have you implemented at least one practice to improve antibiotic prescribing?** Yes No

If yes, indicate which practices which you use. (Select all that apply.)

- Use evidence-based diagnostic criteria and treatment recommendations.
 Use delayed prescribing practices or watchful waiting, when appropriate.

TRACKING AND REPORTING

3. **Do you monitor at least one aspect of antibiotic prescribing?** Yes No

If yes, indicate which of the following are being tracked. (Select all that apply.)

- Self-evaluate antibiotic prescribing practices.
 Participate in continuing medical education and quality improvement activities to track and improve antibiotic prescribing.

EDUCATION AND EXPERTISE

4. **Do you provide education to patients and seek out continuing education on antibiotic prescribing?** Yes No

If yes, indicate how you provide antibiotic stewardship education. (Select all that apply.)

- Use effective communications strategies to educate patients about when antibiotics are and are not needed.
 Educate about the potential harms of antibiotic treatment.
 Provide patient education materials

Strategien zum rationalen Antibiotikaeinsatz im ambulanten Sektor in Deutschland

1

Antibiotika-Resistenzentwicklung nachhaltig abwenden: AREna

2

Antibiotische Therapie in Bielefeld: AnTiB

3

Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation: RAI

4

Reduktion von Antibiotikaresistenzen: RedAres

5

Resistenzvermeidung durch adäquaten Antibiotikaeinsatz bei akuten Atemwegsinfektionen: RESIST

6

Surveillance des ambulanten Antibiotikaeinsatzes: SAMBA

7

Studie zur Analyse der regionalen Unterschiede bei der Antibiotika-Verordnung: SARA

8

Verbesserung des Umgangs mit Antibiotika bei akuten Atemwegsinfekten in der deutschen Primärversorgung: CHANGE-3



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit