THERAPIEVEREINFACHUNG – BEHANDLUNGSDAUER – SEQUENTIALTHERAPIE

PD Dr. Frank Hanses
Interdisziplinäre Notaufnahme und
Stabsstelle für Infektiologie

THERAPIEVEREINFACHUNG

Intensivstation & Antibiotika

- 74-85% aller intubierter Pat. erhalten ein Antibiotikum [1,2]
- Häufige Ursachen [1]:
  - 49% pulmonaler Fokus,
  - 19% abdomineller Fokus
  - 16-66% „Prophylaxe“
- Dauer der AB-Therapie: 2-47d (85% aller ICU-Tage) [2]
- 30% mehr als 14d Therapie [2]

1 Bergmans, JAC 1997; 2 Eigene Daten UKR, 2003

THERAPIEVEREINFACHUNG

Ziele:

- Gleiches Therapieergebnis
- Nebenwirkungen ↓, Resistenzentwicklung ↓
  (sekundär: weniger Kosten)
- Beste Targets: Situationen mit häufigem und/oder langem Einsatz z.B.:
  - Antibiotikaeinsatz auf Intensivstationen
  - Atemwegsinfektionen
  - Neutropenisches Fieber ?

THERAPIEVEREINFACHUNG

Wie ?

- Eingrenzung des Spektrums, Fokussierung der Antibiotikatherapie
- Verkürzung der Therapiedauer
  - Generell – viele Therapielängen sind nicht gut etabliert (z.B. Osteomyelitis)
  - Nach Kriterien des Therapie – bzw. Krankheitsverlaufs
- Umstellung auf einfachere Dosierung
  - Einmal tägliche Regimes, falls möglich
  - Orale Sequenztherapie

ANTIBIOTIKA - FOKUSSIERUNG

ANTIBIOTIKA - FOKUSSIERUNG

Fokussierung der Therapie nach Erregerisolierung, z.B.

- *S. aureus* Nachweis bei Endokarditis
  - Reduktion von Toxizität (Vancomycin in der Regel überflüssig)
  - Bessere Wirksamkeit von Staphylokokken β-Laktamen
  - Begrenzung Aminoglykosideinsatz
- *S. pneumoniae* Nachweis bei Pneumonie
  - Penicillin G als aktivste Substanz, schmales Spektrum

Funktioniert das in der Praxis ?

ANTIBIOTIKA - FOKUSSIERUNG

Theorie & Praxis

- Ambulant erworbene Pneumonie: Rello J et al, Chest 2003
  - Kulturergebnisse führten in 42% zu Therapieänderungen, davon 32% Therapievereinfachung
- Bakteriämie: Munson E et al, JCM 2003; Ehrenstein B et al, Infection 2005
  - Kaum ein Effekt von Antibiogramm
  - Kaum ein Effekt von negativen Kulturergebnissen
- Anpassung im Verlauf: Mettler J et al, BMC Inf Dis 2007
  - Initial 20% inadäquate Tx
  - 31% im Verlauf angepasst (davon bei 27% inadäquat)

ANTIBIOTIKA - FOKUSSIERUNG

Zwischenfazit

- Kenntnis und Anwendung (!) der besten gezielten Therapieoptionen wichtige Voraussetzung
- Fokussierung von Antibiotika auf eine adäquate und gezielte Therapie ist im Alltag keine Selbstverständlichkeit
- Programme zur Verbesserung notwendig

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Generelle Therapiedauer

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Wie lange würden Sie behandeln?

Ambulant erworbene Pneumonie:	?? Tage
Nosokomiale Pneumonie:	?? Tage
Osteomyelitis:	?? Tage
Harnwegsinfekt:	?? Tage
Bakterielle Meningitis:	?? Tage
Intraabdominelle Infektionen:	?? Tage

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Ambulant erworbene Pneumonie

Short- versus Long-Course Antibacterial Therapy for Community-Acquired Pneumonia
A Meta-Analysis

Drugs 2008.

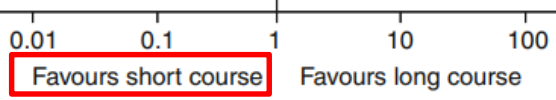
George Dimopoulos,[1,2] *Dimitrios K. Matthaiou,*[1] *Drosos E. Karageorgopoulos,*[1] *Alexandros P. Grammatikos,*[3] *Zoe Athanassa*[1] and *Matthew E. Falagas*[1,4,5]

- Meta-Analyse von 5 kontrollierten Studien
- Kurze (≤7d) vs längere Therapie, gleiche Substanzen
- Milde / moderate Pneumonie
- Outcome: Mortalität, klinisches Ansprechen

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Ambulant erworbene Pneumonie, Mortalität

Study or sub-category	Short course (n/N)	Long course (n/N)	OR (fixed) 95% CI	Weight (%)	OR (fixed) [95% CI]	Year
Studies including adult patients						
Siegel et al.	1/24	0/22		3.94	2.87 [0.11, 74.26]	1999
Leophonte et al.	4/125	7/119		55.90	0.53 [0.15, 1.86]	2002
Tellier et al.	1/193	2/195		15.94	0.50 [0.05, 5.59]	2004
El Moussaoui et al.	0/56	0/53			Not estimable	2006
File et al.	0/256	1/254		12.10	0.33 [0.01, 8.12]	2007
Subtotal (95% CI)	654	643		87.88	0.60 [0.23, 1.58]	
Total events: 6 (short course), 10 (long course)						
Test for heterogeneity: $chi^2 = 1.08$, df = 3 (p = 0.78), $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 1.03 (p = 0.30)						
Studies including paediatric patients						
MASCOT	0/980	1/973		12.12	0.33 [0.01, 8.13]	2002
Agarwal et al.	0/1095	0/1093			Not estimable	2004
Subtotal (95% CI)	2075	2066		12.12	0.33 [0.01, 8.13]	
Total events: 0 (short course), 1 (long course)						
Test for heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.68 (p = 0.50)						
Total (95% CI)	2729	2709		100.00	0.57 [0.23, 1.43]	
Total events: 6 (short course), 11 (long course)						
Test for heterogeneity: $chi^2 = 1.20$, df = 4 (p = 0.88), $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 1.20 (p = 0.23)						



ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Ambulant erworbene Pneumonie – Update 2019

BCPT Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

MINIREVIEW | Free Access

Short-course vs long-course antibiotic treatment for community-acquired pneumonia: A literature review

Kamilla Møller Gundersen, Jette Nygaard Jensen, Lars Bjerrum, Malene Plejdrup Hansen

First published: 29 January 2019 | https://doi.org/10.1111/bcpt.13205 | Citations: 4

- Meta-Analyse von 6 kontrollierten Studien
- Kurze (5d) vs längere Therapie (>7d), gleiche Substanzen
- Clinical success: 87%-95% short-course, 88%-94% longer course

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Ambulant erworbene Pneumonie, randomisierte Studie

JAMA Internal Medicine | Original Investigation | LESS IS MORE

Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia
A Multicenter Randomized Clinical Trial

Ane Uranga, MD; Pedro P. España, MD; Amaia Bilbao, MSc, PhD; Jose María Quintana, MD, PhD; Ignacio Arriaga, MD; Maider Intxausti, MD; Jose Luis Lobo, MD, PhD; Laura Tomás, MD; Jesus Camino, MD; Juan Nuñez, MD; Alberto Capelastegui, MD, PhD

- Randomisierte, unverblindete Studie in 4 spanischen Zentren
- 1:1 Randomisation: Therapieende nach 5 Tagen vs. nach Wahl des Arztes
- Bedingung: fieberfrei, klinisch stabil (IDSA Kriterien)
- 80% Fluorchinolon, 10% β-Laktam + Makrolid

Uranga A et al., JAMA Int Med 2016

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Ambulant erworbene Pneumonie, randomisierte Studie

PSI Class	No. (%) of Participants: Control Group	No. (%) of Participants: Intervention Group	*P* Value
Clinical Success at Day 10			
PSI classes I-III			
Intent to treat	41/86 (47.7)	58/101 (57.4)	.18
Per protocol	39/80 (48.8)	58/94 (61.7)	.09
PSI classes IV-V			
Intent to treat	30/60 (50)	32/59 (54.2)	.64
Per protocol	28/53 (52.8)	28/50 (56)	.75
Clinical Success at Day 30			
PSI classes I-III			
Intent to treat	83/88 (94.3)	93/102 (91.2)	.41
Per protocol	80/82 (97.6)	89/95 (93.7)	.29
PSI classes IV-V			
Intent to treat	49/61 (80.3)	54/58 (93.1)	.04
Per protocol	46/54 (85.2)	47/49 (95.9)	.10

Uranga A et al., JAMA Int Med 2016

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Nosokomiale Pneumonie

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults

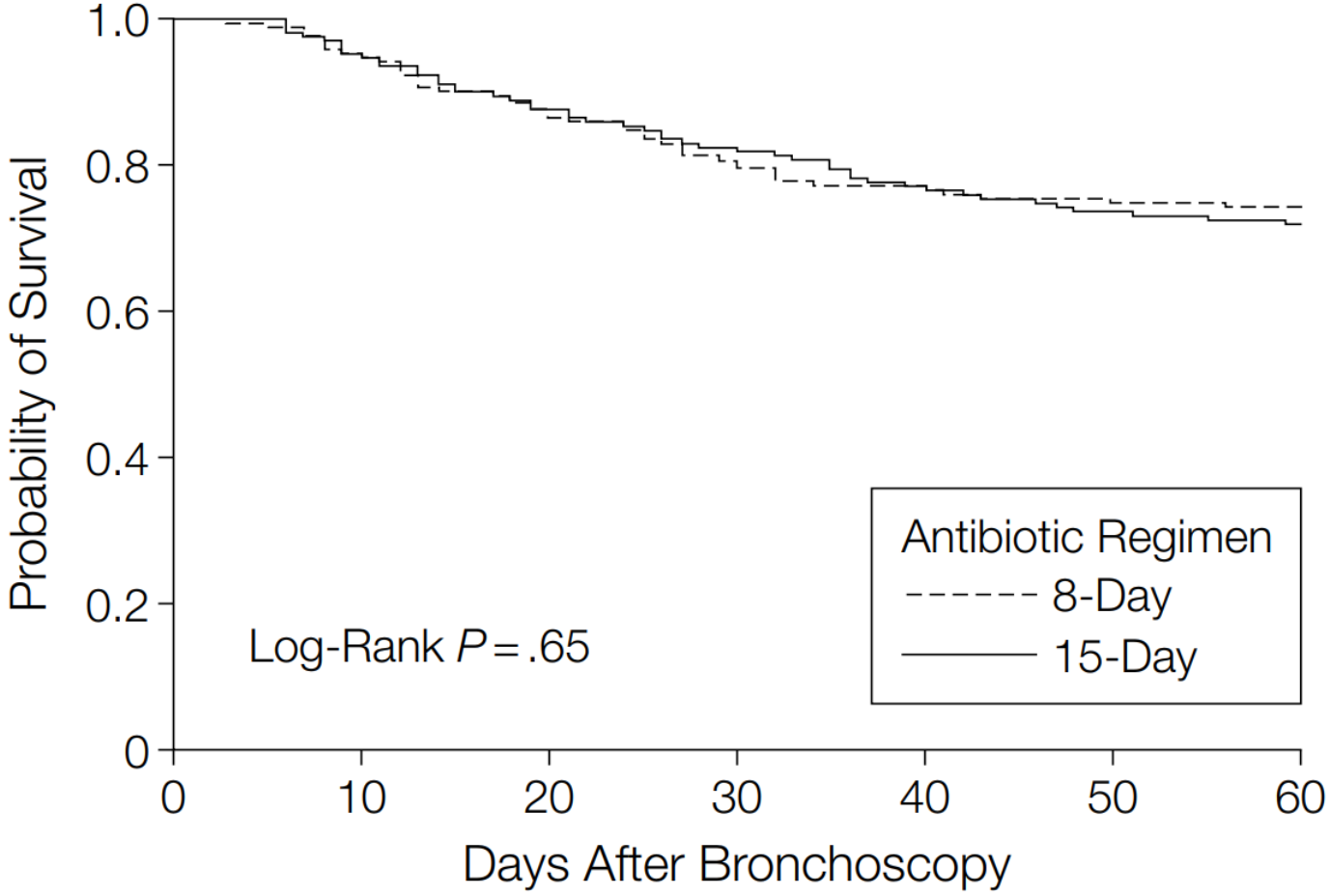
A Randomized Trial

- Randomisierte, doppelblinde Studie auf 51 französischen Intensivstationen
- Einschluss: Mikrobiologisch nachgewiesene VAP, Randomisation: 1:1
- Vergleich: 8 Tage Therapie vs. 15 Tage, Outcome: Gesamtmortalität
- 91% β-Laktam + Makrolid oder Aminoglykosid

Chastre J et al., JAMA 2003

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Nosokomiale Pneumonie



ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Nosokomiale Pneumonie – kurze Therapie (7-8d)

Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults

New search | Review | Intervention

Richard Pugh, Chris Grant, Richard PD Cooke, Ged Dempsey

Cochrane Library

- Mehr antibiotikafreie Tage (2 Studien; mittlerer Unterschied 4 Tage)
- Weniger erneute Pneumonien durch multiresistente Erreger (1 Studie; OR 0,44)
- Gleiche Gesamtmortalität und erneute Pneumonien
- Ausnahme: Bei Nonfermentern (Pseudomonas, Acinetobacter, …) höhere Rückfallrate bei kurzer Therapie (2 Studien; OR 2.18), bei ebenfalls gleicher Mortalität

Pugh R et al., Cochrane 2015

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Nosokomiale Pneumonie – ultrakurze Therapie (3d)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America | hivma hiv medicine association | OXFORD

Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings

Michael Klompas,[1,2] Lingling Li,[1] John T. Menchaca,[1] and Susan Gruber[1]; for the Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program

- Monozentrisch, retrospektiv; n=1290
- Beatmungs-assoziierte Pneumonie, stabile respiratorische Situation
- AB-Therapie 1-3d vs. >3d Gleiche Gesamtmortalität und erneute Pneumonien
- Keine Unterschiede in Zeit zur Extubation oder Mortalitätsdaten

Klompas M et al., Clin Inf Dis 2017

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Bakterielle Meningitis

5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study

THE LANCET

*Elizabeth Molyneux, Shaikh Qamaruddin Nizami, Samir Saha, Khanh Truong Huu, Matloob Azam, Zulfiqar Ahmad Bhutta, Ramadan Zaki, Martin Willi Weber, Shamim Ahmad Qazi, for the CSF 5 Study Group**

- Pädiatrische Kohorte (n=1000; Asien, Afrika)
- Klinisch stabil, keine Abszesse, negative Kontrollkultur

	5-day treatment group (n=496)	10-day treatment group (n=508)	Total	Risk difference (%; 95% CI)
Overall outcomes for all children				
Bacteriological failures	0	0	0	..
Another episode of meningitis	8 (2%)	13 (3%)	21	−0·95 (−2·7 to 8·2)
Relapse of meningitis	2 (0%)	0	2	−0·4 (−0·15 to 0·96)
Deaths related to meningitis only*	9 (2%)	6 (1%)	15	0·63 (−0·87 to 2·1)
Deaths due to any reason after cure (until follow-up at 6 months after enrolment)	22 (4%)	19 (4%)	41†	0·69 (−1·8 to 3·1)

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Bakterielle Meningitis

Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study

THE LANCET

N Nathan, T Borel, A Djibo, D Evans, S Djibo, J F Corty, M Guillerm, K P Alberti, L Pinoges, P J Guerin, D Legros

- Überwiegend Kinder (n=510; Niger)
- Vermutete oder bestätigte Meningitis
- Ceftriaxon vs. Chloramphenicol single shot i.m. (ggf. Re-Dosing nach 24h-48h)

	Overall		Chloramphenicol		Ceftriaxone		Difference % (90% CI)
	n (%)	Total	n (%)	Total	n (%)	Total	
Intention-to-treat analysis							
Treatment failure at 72 h	44 (9%)	503	22 (9%)	256	22 (9%)	247	0·3% (−3·8 to 4·5)
Death at 72 h	26 (5%)	503	12 (5%)	256	14 (6%)	247	1·0% (−2·3 to 3·8)

Nathan N et al., Lancet 2005

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Pyelonephritis

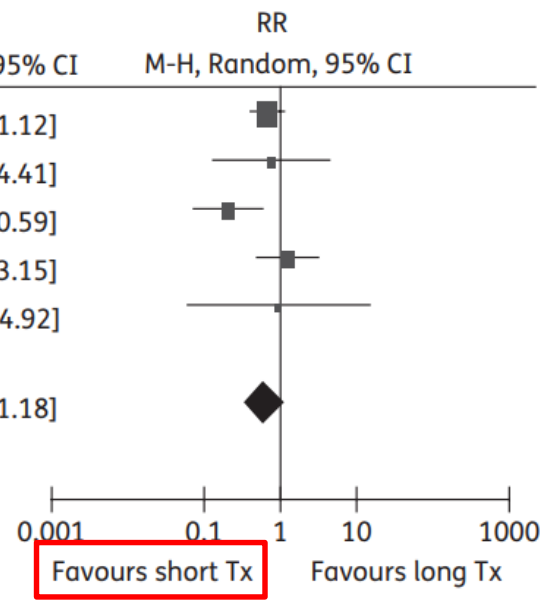
Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Noa Eliakim-Raz[1,2]*, Dafna Yahav[2,3], Mical Paul[2,3] and Leonard Leibovici[1,2]

Study or subgroup	Short Events	Short Total	Long Events	Long Total	Weight	RR M-H, Random, 95% CI
Peterson 2008	23	265	31	241	38.9%	0.67 [0.41–1.12]
Sandberg 2012	2	73	3	83	10.3%	0.76 [0.13–4.41]
Talan 2000	4	113	19	111	21.5%	0.21 [0.07–0.59]
de Gier 1995	7	18	5	16	24.5%	1.24 [0.49–3.15]
Klausner 2007	1	80	1	76	4.8%	0.95 [0.06–14.92]
Total (95% CI)		549		527	100.0%	0.63 [0.33–1.18]
Total events	37		59			

Heterogeneity: $\tau^2=0.20$; $\chi^2=6.83$, df=4 ($P=0.15$); $I^2=41\%$

Test for overall effect: $Z=1.45$ ($P=0.15$)



Eliakim-Raz N et al., JAC 2013

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Intraabdominelle Infektionen

ORIGINAL ARTICLE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

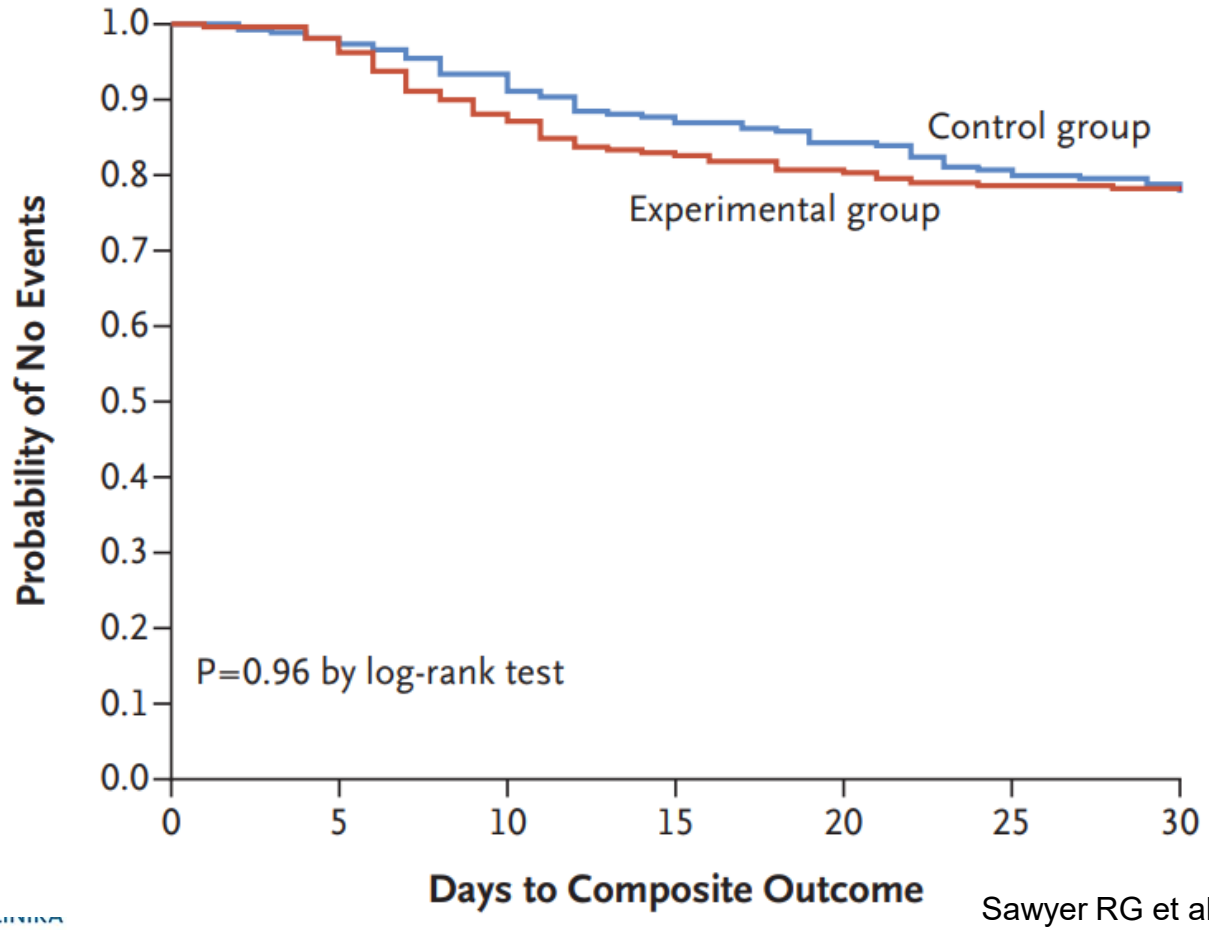
R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans,

- N=500; komplizierte intraabdominelle Infektionen/Peritonitis
- „source control“ (meist operativ saniert, Infektionen v.a. ausgehend vom Kolon)
- AB-Therapie nach IDSA Guidelines; 4d vs 8d (max 10d erlaubt)
- Endpunkte: Tod, Rezidiv, Wundinfektion

Sawyer RG et al., NEJM 2015

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Intraabdominelle Infektionen



Sawyer RG et al., NEJM 2015

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Spondylodiszitis

THE LANCET

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial

- N=359; Spondylodiszitis mit nachgewiesenem Erreger (!)
- Keine Kultur-negativen, Mykobakterien, Pilze, Brucellen

	6-week regimen	12-week regimen	Difference in proportion of patients*	95% CI
Intention-to-treat analysis, n	176	175		
Cured	160 (90·9%)	159 (90·9%)	+0·1	−6·2 to 6·3
Cured and alive†	156 (88·6%)	150 (85·7%)	+2·9	−4·2 to 10·1

Bernard L et al., Lancet 2014

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Wie lange würden Sie behandeln?

Ambulant erworbene Pneumonie:	5 Tage
Nosokomiale Pneumonie:	8 Tage (kürzer?)
Osteomyelitis/Spondylodiszitis:	6 Wo (ausgewählt)
Pyelonephritis:	7 Tage
Bakterielle Meningitis:	7-10 Tage (kürzer?)
Intraabdominelle Infektionen:	4 Tage („source control“)

! Klinisches Ansprechen !
! Klinische Kontrolle nach 48h-72h generell gute Idee !

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Beendigung der Therapie – Kriterien / Biomarker

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

„Vereinfachung“ mit PCT

- PCT ist ein sensitiver und relativ spezifischer Marker
  - v.a.für Aktivierung des angeborenen Immunsystems
- Reagiert schneller als CRP
  - sowohl beim Anstieg wie auch beim Abfall
- Hat sich etabliert in einer Reihe von Studien
  - v.a. zur Einleitung einer Antibiotikatherapie

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT gesteuerte Therapie

THE LANCET
Infectious Diseases

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

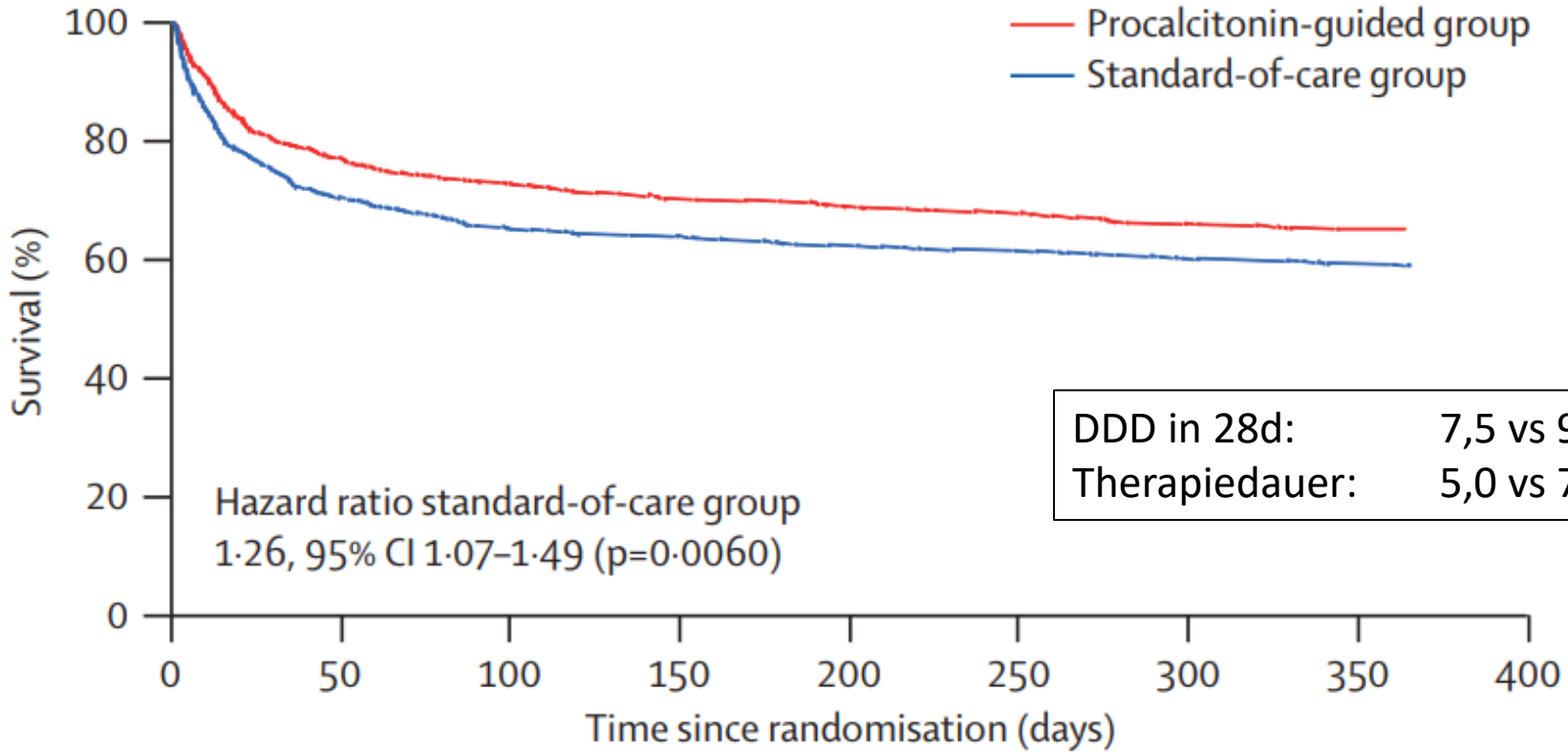
Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen, Piet Vos, Wytze J Vermeijden, Lenneke E Haas, Bert G Loef, Tom Dormans,

- Hintergrund: PRORATA mit nicht-signifikantem Anstieg der Mortalität?
- 1575 Intensivpatienten randomisiert
- Standard vs PCT-guided Stop („non-binding“)
  - >20% PCT-Abfall oder PCT <0,5µg/l

„SAPS“ Studie; de Jong et al., Lancet 2016

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT gesteuerte Therapie



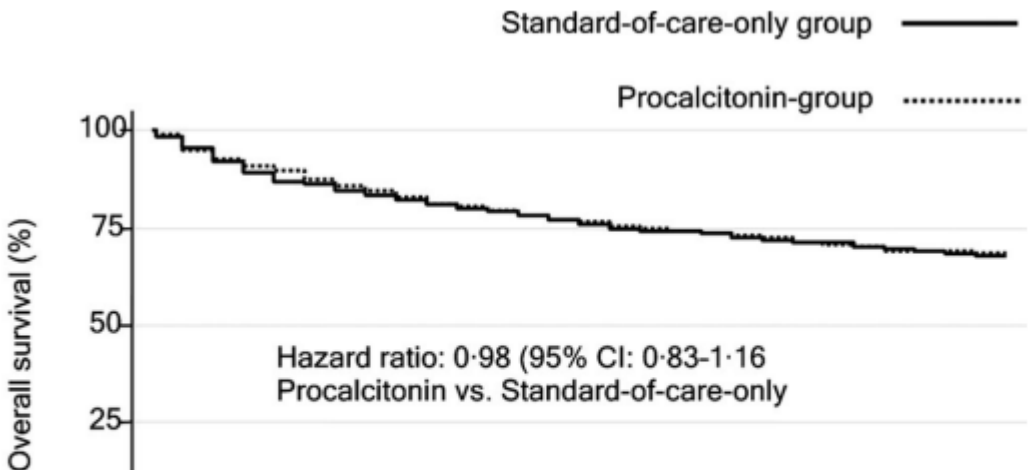
DDD in 28d:	7,5 vs 9,3
Therapiedauer:	5,0 vs 7,0d

de Jong et al., Lancet 2016

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT gesteuerte Eskalation

- 1200 Intensivpatienten randomisiert; „PCT-alert“: Eskalationsalgorithmus



	Standard-of-Care-Only (n = 596)	Procalcitonin-Guided (n = 604)	Absolute Difference (95% Confidence Interval, Standard-of-Care Only vs. Procalcitonin-Guided)	*p*
Need for organ support, no. (%)				
ICU days[a] with mechanical ventilation	2861 (60.7)	3569 (65.5)	−4.9% (−6.7% to −3.0%)	<.0001

Jensen JU et al., Crit Care Med 2011

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei akuten respiratorischen Infektionen

Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis

Philipp Schuetz, Yannick Wirz*, Ramon Sager*, Mirjam Christ-Crain, Daiana Stolz, Michael Tamm, Lila Bouadma, Charles E Luyt, Michel Wolff,*

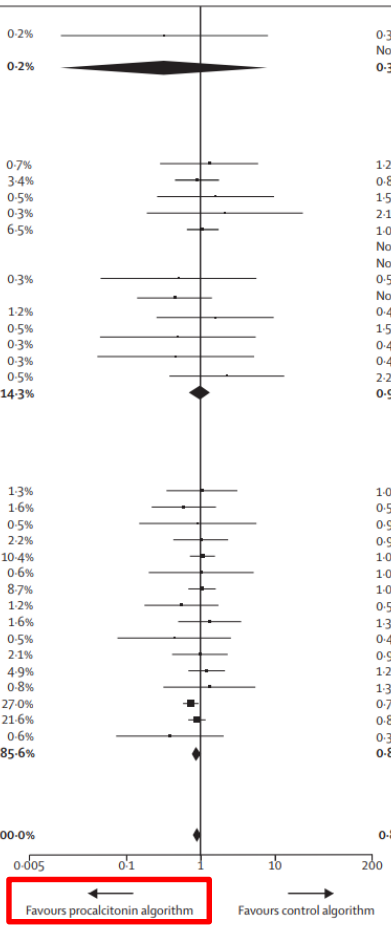
Meta-Analyse auf Patientenebene aller RCTs (n=26) zur Therapiesteuerung bei Pneumonien mit PCT

Schuetz P et al., Lancet 2017

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei akuten respiratorischen Infektionen, Outcome

A	Procalcitonin algorithm Events	Procalcitonin algorithm Total	Control algorithm Events	Control algorithm Total	Weight	Odds ratio (95% CI)
Primary care trials						
Briel (2008)	0	232	1	226	0·2%	0·32 (0·01–7·98)
Burkhardt (2010)	0	275		275		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**507**	**0**	**501**	**0·2%**	**0·32 (0·01–7·98)**
Total events	0		1			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=0·69, p=0·49						
Emergency department trials						
Christ-Crain (2004)	4	124	3	119	0·7%	1·29 (0·28–5·88)
Christ-Crain (2006)	18	151	20	151	3·4%	0·89 (0·45–1·75)
Stolz (2007)	3	102	2	106	0·5%	1·58 (0·26–9·63)
Kristoffersen (2009)	2	103	1	107	0·3%	2·10 (0·19–23·51)
Schuetz (2009)	34	671	33	688	6·5%	1·06 (0·65–1·73)
Long (2009)	0	63	0	64		Not estimable
Long (2011)	0	77	0	79		Not estimable
Tang (2013)	1	132	2	133	0·3%	0·50 (0·04–5·58)
Long (2014)	0	90	0	90		Not estimable
Ogasawara (2014)	5	48	10	48	1·2%	0·44 (0·14–1·41)
Verduri (2015)	3	88	2	90	0·5%	1·55 (0·25–9·53)
Branche (2015)	1	151	2	149	0·3%	0·49 (0·04–5·46)
Corti (2016)	1	62	2	58	0·3%	0·46 (0·04–5·20)
Lima (2016)	4	30	2	31	0·5%	2·23 (0·38–13·20)
Subtotal (95% CI)		**1892**		**1913**	**14·3%**	**0·97 (0·70–1·36)**
Total events	76		79			
Heterogeneity: I^2=0%, p=0·90						
Test for overall effect: Z=0·16, p=0·88						
Intensive care unit trials						
Nobre (2008)	8	39	8	40	1·3%	1·03 (0·34–3·09)
Stolz (2009)	8	51	12	50	1·6%	0·59 (0·22–1·59)
Schroeder (2009)	3	14	3	13	0·5%	0·91 (0·15–5·58)
Hochreiter (2009)	15	57	14	53	2·2%	0·99 (0·43–2·32)
Bouadma (2010)	65	307	64	314	10·4%	1·05 (0·71–1·55)
Maravić-Stojković (2011)	3	102	3	103	0·6%	1·01 (0·20–5·13)
Layios (2012)	56	258	53	251	8·7%	1·04 (0·68–1·58)
Ananne (2013)	7	30	10	28	1·2%	0·55 (0·17–1·72)
Ding (2013)	21	33	20	35	1·6%	1·31 (0·49–3·48)
Deliberato (2013)	2	42	4	39	0·5%	0·44 (0·08–2·54)
Oliveira (2013)	16	49	15	45	2·1%	0·97 (0·41–2·29)
Shehabi (2014)	30	196	26	198	4·9%	1·20 (0·68–2·11)
Najafi (2015)	5	30	4	30	0·8%	1·30 (0·31–5·40)
de Jong (2016)	149	761	196	785	27·0%	0·73 (0·57–0·93)
Bloos (2016)	140	552	149	537	21·6%	0·88 (0·68–1·16)
Wang (2016)	2	96	5	95	0·6%	0·38 (0·07–2·02)
Subtotal (95% CI)		**2617**		**2616**	**85·6%**	**0·88 (0·77–1·00)**
Total events	530		586			
Heterogeneity: I^2=0%, p=0·89						
Test for overall effect: Z=1·92, p=0·06						
Total (95% CI)		**5016**		**5030**	**100·0%**	**0·89 (0·78–1·01)**
Total events	606		666			
Heterogeneity: I^2=0%, p=0·98						
Test for overall effect: Z=1·86, p=0·06						
Test for subgroup differences: I^2=0%, p=0·70						



Schuetz P et al., Lancet 2017

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei akuten respiratorischen Infektionen, Erfolg?

	Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)	Adjusted OR or difference (95% CI), p value*	$p_{interaction}$
Overall				
Initiation of antibiotics	2894 (86%)	2351 (70%)	0·27 (0·24 to 0·32), p<0·0001	..
Duration of antibiotics, days†	9·4 (6·2)	8·0 (6·5)	−1·83 (−2·15 to −1·5), p<0·0001	..
Total exposure of antibiotics, days‡	8·1 (6·6)	5·7 (6·6)	−2·43 (−2·71 to −2·15), p<0·0001	..
Setting-specific outcomes				
Primary care	501	507	..	..
Initiation of antibiotics	316 (63%)	116 (23%)	0·13 (0·09 to 0·18), p<0·0001	<0·0001
Duration of antibiotics, days†	7·3 (2·5)	7·0 (2·8)	−0·52 (−1·07 to 0·04), p=0·068	0·064
Total exposure of antibiotics, days‡	4·6 (4·1)	1·6 (3·2)	−3·02 (−3·45 to −2·58), p<0·0001	0·101
Emergency department	1638	1615	..	..
Initiation of antibiotics	1354 (83%)	1119 (69%)	0·49 (0·41 to 0·58), p<0·0001	<0·0001
Duration of antibiotics, days†	9·8 (5·4)	7·3 (5·1)	−2·45 (−2·86 to −2·05), p<0·0001	<0·0001
Total exposure of antibiotics, days‡	8·2 (6·2)	5·2 (5·4)	−3·02 (−3·41 to −2·62), p<0·0001	<0·0001
Intensive care unit	1233	1214	..	..
Initiation of antibiotics	1224 (99%)	1116 (92%)	0·02 (0·01 to 0·05), p<0·0001	<0·0001
Duration of antibiotics, days†	9·5 (7·4)	8·8 (7·8)	−1·23 (−1·82 to −0·65), p<0·0001	<0·0001
Total exposure of antibiotics, days‡	9·5 (7·4)	8·1 (7·9)	−1·44 (−1·99 to −0·88), p<0·0001	<0·0001

Schuetz P et al., Lancet 2017

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei akuten respiratorischen Infektionen, Erfolg?

	Control (n=3372)	Procalcitonin group (n=3336)	Adjusted OR or difference (95% CI), p value*	$p_{interaction}$
Overall				
Initiation of antibiotics	2894 (86%)	2351 (70%)	0·27 (0·24 to 0·32), p<0·0001	..
Duration of antibiotics, days†	9·4 (6·2)	8·0 (6·5)	−1·83 (−2·15 to −1·5), p<0·0001	..
Total exposure of antibiotics, days‡	8·1 (6·6)	5·7 (6·6)	−2·43 (−2·71 to −2·15), p<0·0001	..
Setting-specific outcomes				
Primary care	501	507	..	..
Initiation of antibiotics	316 (63%)	116 (23%)	0·13 (0·09 to 0·18), p<0·0001	<0·0001
Duration of antibiotics, days†	7·3 (2·5)	7·0 (2·8)	−0·52 (−1·07 to 0·04), p=0·068	0·064
Total exposure of antibiotics, days‡	4·6 (4·1)	1·6 (3·2)	−3·02 (−3·45 to −2·58), p<0·0001	0·101
Emergency department	1638	1615	..	..
Initiation of antibiotics	1354 (83%)	1119 (69%)	0·49 (0·41 to 0·58), p<0·0001	<0·0001
Duration of antibiotics, days†	9·8 (5·4)	7·3 (5·1)	−2·45 (−2·86 to −2·05), p<0·0001	<0·0001
Total exposure of antibiotics, days‡	8·2 (6·2)	5·2 (5·4)	−3·02 (−3·41 to −2·62), p<0·0001	<0·0001
Intensive care unit	1233	1214	..	..
Initiation of antibiotics	1224 (99%)	1116 (92%)	0·02 (0·01 to 0·05), p<0·0001	<0·0001
Duration of antibiotics, days†	9·5 (7·4)	8·8 (7·8)	−1·23 (−1·82 to −0·65), p<0·0001	<0·0001
Total exposure of antibiotics, days‡	9·5 (7·4)	8·1 (7·9)	−1·44 (−1·99 to −0·88), p<0·0001	<0·0001

Schuetz P et al., Lancet 2017

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei Harnwegsinfektionen

BMC Medicine

Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial

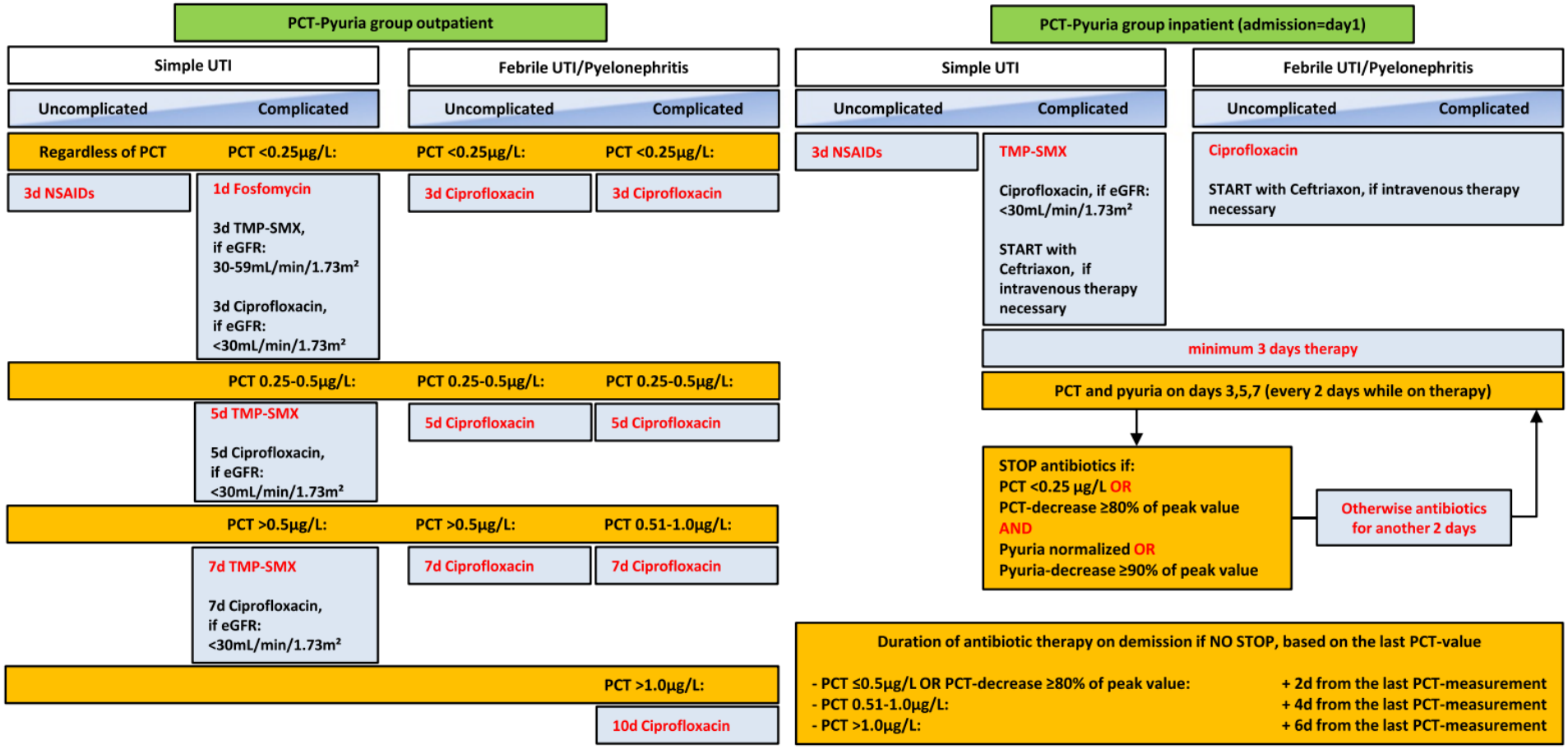
Daniel Drozdov[1,6], Stefanie Schwarz[1], Alexander Kutz[1], Eva Grolimund[1], Anna Christina Rast[1], Deborah Steiner[1],

- Prospektive, randomisierte Studie (monozentrisch)
- 228 Patienten mit HWI (ambulant erworben, kein Katheter)
- Outcome: klinischer Erfolg

Drozdov D et al., BMC Med 2015

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei Harnwegsinfektionen



Drozdov D et al., BMC Med 2015

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

PCT bei Harnwegsinfektionen

	Control group Median (IQR), days	PCT/Pyuria group Median (IQR), days
All patients (intention-to-treat)	**(n = 64)**	**(n = 61)**
Duration of initial antibiotic therapy	10.0 (7.0–11.0)	6.0 (4.0–8.0)
Antibiotic exposure within 90 days	10.0 (7.0–16.0)	7.0 (5.0–14.0)

	Control group	PCT/Pyuria group	Odds ratio
All patients (intention-to-treat)	**(n = 64)**	**(n = 61)**	
Recurrence	14/63 (22%)	15/59 (25%)	1.19
Rehospitalization	17/63 (27%)	15/59 (25%)	0.92
Death	4/63 (6%)	1/59 (2%)	0.25

Drozdov D et al., BMC Med 2015

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Therapiestop bei Beatmungspneumonie

clinical investigations in critical care

A Randomized Controlled Trial of an Antibiotic Discontinuation Policy for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia*

Scott T. Micek, PharmD; Suzanne Ward, RN; Victoria J. Fraser, MD; and

- 290 Pat. mit V.a. VAP und empirischer Antibiotikatherapie
- Klinischer Abbruchalgorithmus
  - andere Ursache für Infiltrat
  - klinische Symptome rückläufig (Fieber, Sputum, Leukozytose, Beatmung)

Micek ST et al, Chest 2004

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Therapiestop bei Beatmungspneumonie

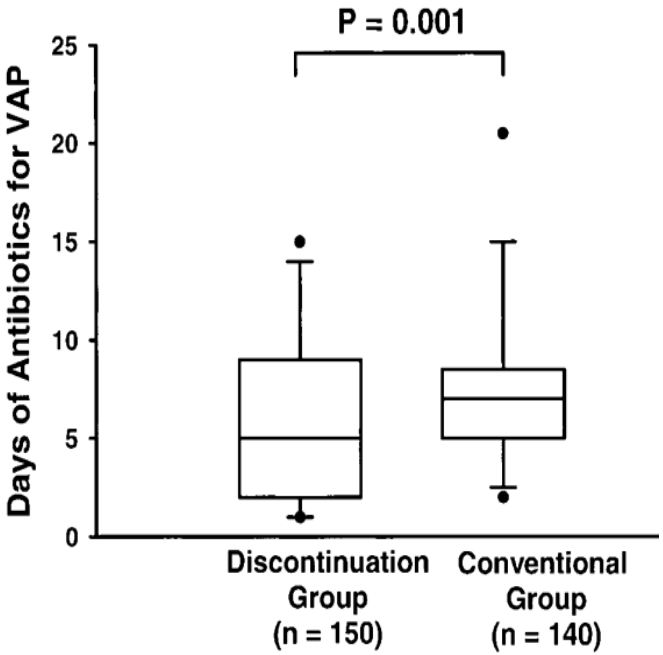


Table 4—*Clinical Outcome Measures**

Outcomes	Discontinuation Group (n = 150)	Conventional Group (n = 140)	p Value
Hospital mortality	48 (32.0)	52 (37.1)	0.357
Hospital length of stay, d	15.7 ± 18.2	15.4 ± 15.9	0.865
ICU length of stay, d	6.8 ± 6.1	7.0 ± 7.3	0.798
Duration of ventilation, d	5.4 ± 5.7	5.7 ± 7.1	0.649
Subsequent infection	56 (37.3)	46 (32.9)	0.425

Micek ST et al, Chest 2004

ANTIBIOTIKA - THERAPIEDAUER

Zwischenfazit

- Kurze Antibiotikatherapien sind bei richtiger Substanzwahl sicher und effektiv
- Untere Grenze der Fahnenstange in klinischen Studie wohl noch nicht erreicht
- Keine Evidenz für Resistenzentwicklung durch zu kurze Therapien
- Klinische oder Biomarker gestützte Therapiealgorithmen können helfen

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierungsoptionen

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Voraussetzungen für Oralisierung

Development of operationalized intravenous to oral antibiotic switch criteria

H. Akhloufi[1,2]*, M. Hulscher[3], D. C. Melles[1], J. M. Prins[4], H. van der Sijs[5] and A. Verbon[1,2]

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

- Systematische Literaturrecherche und Experten-Konsensusverfahren
- Extrahierung von Entscheidungskriterien für Oralisierung
- Modifiziertes 4-stufiges Delphi-Verfahren mit Konsensustreffen

Akhloufi H et al., J Antimicrob Chemother2017

Oralisierung – Voraussetzungen

1) Vital signs should be good or improving
   - Systolic blood pressure should be stable without inotropics or fluid resuscitation
2) Signs and symptoms related to the infection have to be resolved or improved
   - Temperature should be >36 °C and <38.3°C without antipyretics
3) The gastrointestinal tract has to be intact and functioning
   - Absence of malabsorption, short bowel syndrome, severe gastroparesis, ileus, continuous nasogastric suction
4) The oral route should not be compromised
   - No vomiting, Patient should be cooperative
5) Absence of contraindicated infections
   - Adequate concentrations at site of infection achievable, absence of sepsis, fasciitis necroticans, CNS infection, *S. aureus* bacteraemia, endovascular infection (e.g. endocarditis)
6) An oral variant of the antibiotic (or another antibiotic with appropriate microbiological profile) with good bioavailability has to exist

Akhloufi H et al., J Antimicrob Chemother2017

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – womit?

Oralisierung – Voraussetzungen

- ….
- An oral variant of the antibiotic (or another antibiotic with appropriate microbiological profile) with good bioavailability has to exist
- … und ausreichende Serumspiegel (bzw. am Wirkort)!

Akhloufi H et al., J Antimicrob Chemother2017

Wirkstoff	Bioverfügbarkeit	Spitzenspiegel ug/ml
Penicillin V	60-73%	5-6
Flucloxacillin	50%	10-17
Amoxicillin	80%	5-7,5
Cefalexin	90%	18
Cefaclor	93%	13
Cefuroxim	39-50%	4
Ciprofloxacin	70%	3,6
Levofloxacin	99%	6
Moxifloxacin	89%	4-5
Azithromycin	37%	0,4
Clarithromycin	50%	3-4
Clindamycin	90%	2,5
Doxycyclin	90%	1,5-2
Linezolid	100%	15-20
Metronidazol	90-99%	20-25
Rifampicin	70-90%	4-32

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – ambulant erworbene Pneumonie

Efficacy and Safety of Oral and Early-switch Therapy for Community-acquired Pneumonia: A Randomized Controlled Trial

Antoni Castro-Guardiola, MD, PhD, Alfonso-Luís Viejo-Rodríguez, MD,

- Nicht schwere Pneumonie:
  - 85 Pat. direkt orale AB oder nach 72h afebril oralisiert
- Schwere Pneumonie
  - 103 Pat. zunächst i.v.
  - Oralisierung nach 48h oder 10d i.v.

Castro-Guardiola A et al., Am J Med 2001

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – ambulant erworbene Pneumonie

	Patients without Severe Pneumonia			
Endpoint	Oral Therapy (n = 41)	Parenteral Therapy (n = 44)	Between-Group Difference (95% CI)	*P* Value
	Number (%), Mean ± SD, or Median (IR)			
Mortality	0	1 (2)	−2% (−0.1%, 0.02%)	0.3
Time to resolution of morbidity ≤5 days	34 (83)	39 (88)	−6% (−21%, 9%)	0.5
Treatment failure	4 (10)	14 (32)	−22% (−39%, −6%)	0.02
Time to resolution of morbidity ≤3 days	26 (63)	32 (73)	−9% (−29%, 10%)	0.5
Time to resolution of morbidity (days)	2 (1, 5)	2 (1, 3.8)		0.8

Castro-Guardiola A et al., Am J Med 2001

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – ambulant erworbene Pneumonie

	Patients with Severe Pneumonia			
	Early-Switch Therapy (n = 48)	Full-Course Parenteral Therapy (n = 55)	Between-Group Difference (95% CI)	
Endpoint	Number (%), Mean ± SD, or Median (IR)			*P* Value
Mortality	1 (2)	0	2% (−2%, 6%)	0.5
Time to resolution of morbidity ≤5 days	38 (83)	41 (83)	8% (−8%, 24%)	0.3
Treatment failure	12 (25)	13 (24)	1% (−15%, 18%)	0.9
Time to resolution of morbidity ≤3 days	28 (61)	30 (61)	6% (−13%, 26%)	0.9
Time to resolution of morbidity (days)	3 (1.5, 4)	3 (1.5, 6)		0.4

Castro-Guardiola A et al., Am J Med 2001

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – ambulant erworbene Pneumonie; weitere Studien:

- Kohno S et al., J Infect Chemother 2013:
  - 3d Ampi/Sulbactam i.v.
  - dann 4d Fluorchinolon p.o. vs Ampi/Sulbactam i.v
  - Klinisches Ansprechen 96,3% vs. 90,2%
- Oosterhert JJ et al., BMJ 2006
  - 3d i.v.Therapie
  - dann 4d oral vs 4d i.v. weiter
  - „clinical cure“ 83% vs 85%

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – andere Indikationen; weitere Studien:

- "Schwere Infektionen": Paladino JA et al., Am J Med 1991
  - 3d i.v. Therapie; dann Ciprofloxacin vs i.v. weiter
  - Klinisches Ansprechen 83% vs. 79%
- Atemwegsinfektionen: Vogel F, Fortschr Med 1994
  - 2-3d Cefotaxim i.v. Therapie; dann Cefixim vs i.v. weiter
  - Klinisches Ansprechen in beiden Armen 93%
- Harnwegsinfektionen: Spoorenberg V et al, Clin Inf Dis 2014
  - Retrospektive Auswertung von 1290 Patienten
  - Oralisierung reduziert Liegedauer von 9,1d auf 4,8d

ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Darf ich bei Endokarditis oralisieren? (POET Trial)

ORIGINAL ARTICLE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

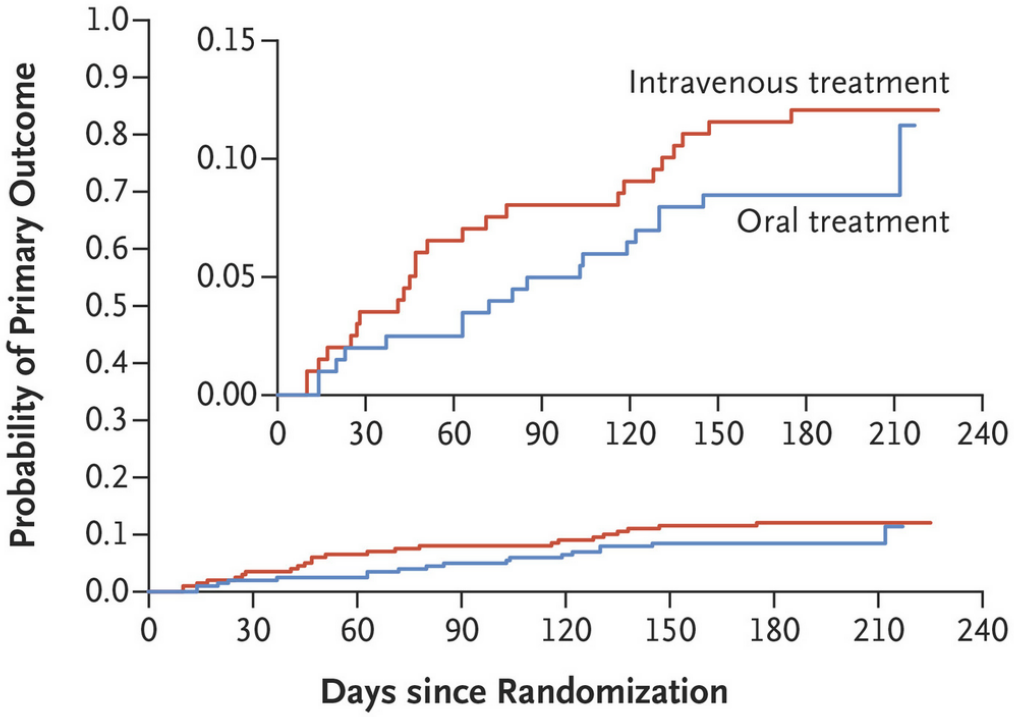
2019

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D.,

CAVE:

- Zunächst 10d i.v.
- Nur Streptokokken, *E. faecalis*, *S. aureus*, CoNS
- Klinisch gutes ansprechen
- Nur 400 von 2000 gescreenten (!)



ANTIBIOTIKA, SEQUENTIALTHERAPIE

Oralisierung – Sicherheit der Strategie?

THE LANCET Infectious Diseases

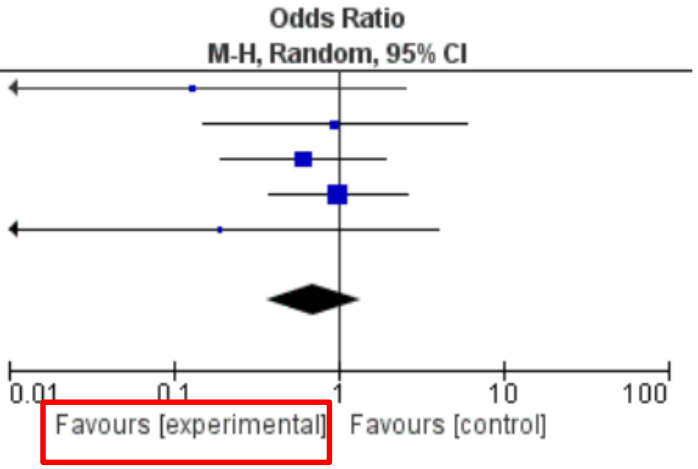
Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis

Emelie C Schuts, Marlies E J L Hulscher, Johan W Mouton, Cees M Verduin, James W T Cohen Stuart, Hans W P M Overdiek, Paul D van der Linden, Stephanie Natsch, Cees M P M Hertogh, Tom F W Wolfs, Jeroen A Schouten, Bart Jan Kullberg, Jan M Prins

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Castro-Guardiola et al (2001)	0	57	3	55	4.8%	0.13 [0.01, 2.59]
Omidvari et al (1998)	3	58	2	37	12.8%	0.95 [0.15, 6.00]
Oosterheert et al (2006)	5	132	8	133	33.0%	0.62 [0.20, 1.93]
Terg et al (2000)	11	40	11	40	44.8%	1.00 [0.37, 2.67]
Vogel et al (1994)	0	47	2	47	4.6%	0.19 [0.01, 4.10]
Total (95% CI)		**334**		**312**	**100.0%**	**0.71 [0.37, 1.37]**
Total events	19		26			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.61, df = 4 (P = 0.62); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)



Schuts EC et al., Lancet Inf Dis 2016

ZUSAMMENFASSUNG

‚take home message‘

- Viele Infektionen sind mit kurzen Antibiotikagaben in ausreichender Dosierung gut zu behandeln
  - Risikofaktoren (Klinik? Erreger? Infektionsort?) beachten
  - Untere Grenze des Möglichen noch nicht ausgetestet
  - Keine Resistenzselektion durch „zu kurze“ Therapien
  - Biomarker (PCT) gesteuerte Algorithmen zusätzliche Option

- Klinisch stabile Patienten können oft früh oralisiert werden
  - Auch Substanz(klassen)-Wechsel möglich
  - Orale Bioverfügbarkeit und erreichbare Serumkonzentration beachten

AUFGABEN / KLEINGRUPPEN

Fälle etc

AUFGABE I

56j Pat. mit Rücken-Sz, Fieber und CRP ↑↑

- Seit ~1 Woche
- Unauffälliges Rö der WS, im MR dringender V.a. Spondylodiszitis der LWS
- In einer BK (von 2x2 Flaschen) Wachstum von *S. lugdunensis*

➢ Wie würden Sie allgemein vorgehen?

➢ Therapieoptionen? Welche Antibiotika?

➢ Wie im Verlauf der Therapie (Oralisierung, Dauer, ...)?

AUFGABE II

71j Pat. mit Dyspne, Husten und Fieber

- Seit 2d progredient, wohnt zu Hause
- Zuletzt vor 2J im Krankenhaus (Koronarstents bei NSTEMI)
- Rö Thorax: pneumonisches Infiltrat re basal
- Seit 3d mit Ampicillin/Sulbactam i.v. plus Clarithromycin behandelt
- Konsil: empfiehlt die Oralisierung

➢ Einverstanden?

➢ Was würde Sie davon abhalten?

➢ Stationspflege würde es vorziehen, i.v. weiter zu behandeln („klappt gerade so gut“) -> Argumente?

AUFGABE III

Klinischer Alltag:

- Stationsarbeit (intern, chirurgisch, …)
- Notaufnahme
- Konsildienst / Beratungen
- Ambulanzen

➢ Wo sehen Sie am meisten Anitibiotika-“Einsparpotential“?

  ➢ Thema Fokussierung?
  ➢ Thema Therapiedauer?
  ➢ Thema Oralisierung?

AUFGABE IV

66j Pat. mit Hüft-OP, Dyspnoe, Fieber und CRP ↑↑

- vor ~1 Woche operiert
- Im Rö Thorax jetzt neu aufgetretenes Infiltrat

- Wie würden Sie allgemein vorgehen?
- Therapiedauer?
  - Empfehlungen in Ihrer Einrichtung?
- Gibt es Patienten, bei denen Sie abweichend vorgehen würden?