

Einfache Faustregeln greifen zu kurz

Bisher galt, dass die für einen bestimmten Zeitraum festgesetzte Antibiotikatherapie auch nach Verschwinden der Symptome fortgeführt wird. Inzwischen gibt es Belege, dass bei vielen Infektionen eine kürzere Einnahmezeit genauso wirksam ist.

Antibiotika sind Medikamente, die bei Ärztinnen und Ärzten allgemein in hohem Ansehen stehen. Sie können in fast ausweglos erscheinenden Situationen den Ausschlag zwischen Tod und Heilung geben und sie gelten als relativ nebenwirkungsarm. Diese Eigenschaften haben aber auch zu einem manchmal sorglosen und zu groß-

„If you take an antibiotic, always complete the full prescription, even if you feel better, because stopping treatment early promotes the growth of drug-resistant bacteria“ (1). Hauptgrund für diese Regel war die Befürchtung, dass eine zu kurze Antibiotikatherapie eine Resistenzbildung begünstigt. In den Empfehlungen für Patienten, die von der

tikatherapie erwies sich als ebenso wirksam wie eine 10-tägige. (3).

Eine deutliche Verkürzung der Therapiedauer mit der gleichen Wirksamkeit der Therapie konnte auch für andere häufige Krankheitsentitäten wie intraabdominale Infektionen (4) oder Harnwegsinfektionen (5) erreicht werden. Diese Studien geben damit einen starken Hinweis darauf, dass Antibiotikatherapien in der Vergangenheit häufig länger als nötig durchgeführt wurden. Möglicherweise haben wir die Effektivität der Antibiotika hier sogar unterschätzt.

TABELLE

Kürzere versus längere Dauer der Antibiotikatherapie – in klinischen Studien dokumentierte Äquivalenz (8)

Erkrankung	Behandlungsdauer (Tage)	
	Kurz	Lang
Ambulant erworbene Pneumonie (9, 10, 3)	3–5	7–10
Nosokomiale Pneumonie (11, 12)	≤ 8	10–15
Pyelonephritis (13)	5–7	10–14
Intraabdominale Infektion (4)	4	10
Chronische Bronchitis mit akuter Exazerbation und COPD (14)	≤ 5	≥ 7
Akute bakterielle Sinusitis (15)	5	10
Cellulitis (Haut-Weichteil-Infektion) (16)	5–6	10
Chronische Osteomyelitis (17)	42	84

Jede einzelne Dosis zählt

Zum anderen ist die Evidenz dafür, dass Resistenz durch zu kurze antimikrobielle Therapien ausgelöst wird, schwach respektive nicht vorhanden. Für die große Mehrzahl der klinisch relevanten Infektionserreger stimmt dies gerade nicht, Mycobacterium tuberculosis ist eine der wenigen Ausnahmen. Allerdings ist schmerzhaft deutlich geworden, dass jede einzelne Dosis eines Antibiotikums die Selektion von Bakterien, die wir auf und in uns tragen hin zu antibiotikaresistenten Mikroorganismen begünstigt.

Für die Bakterien, die derzeit die größten Resistenzprobleme bereiten, ist dies von entscheidender Bedeutung: extended β -Lactamase (ESBL) bildende Enterobakterien wie Escherichia coli oder Klebsiella pneumoniae, Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) (6). Und eine große Zahl von Studien aus den letzten Jahren zeigt, dass eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes zu einem Rückgang der Rate von resistenten Bakterien auf Bevölkerungsebene führt.

Aus den guten Erfahrungen mit Antibiotika haben viele Ärztegenera-

zügen Umgang mit Antibiotika geführt. Mit der Ausbreitung multiresistenter Erreger wächst in den letzten Jahren die Erkenntnis, dass wir alle denkbaren Gegenmaßnahmen treffen müssen, um die Wirksamkeit dieser wichtigen Substanzen weiter zu erhalten. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Therapiedauer.

Eine einmal begonnene Therapie mit Antibiotika so lange fortzuführen, bis die Packung aufgebraucht ist, war jahrzehntelang eine Regel, die intensiv propagiert wurde und die Patienten unbedingt befolgen sollten. Noch im Jahr 2015 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) an die Patienten gewandt dazu festgestellt:

WHO anlässlich der World Antibiotic Awareness Week vom 13. bis 19. November 2017 veröffentlicht wurden, taucht diese Regel nicht mehr auf (2). Was ist der Hintergrund für diese geänderte Strategie? Es ist ein wichtiger Paradigmenwechsel, der hier stattgefunden hat.

Zum einen sind in den vergangenen Jahren viele Studien zu dem Ergebnis gekommen, dass bei verschiedenen Infektionen kürzere Antibiotikatherapien gegenüber den bisherigen Standards gleichwertig oder sogar überlegen sind. Beispielhaft zeigte dies etwa eine im Jahr 2016 veröffentlichte Untersuchung zur ambulant erworbenen Lungenentzündung: Eine 5-tägige Antibio-

tionen das Prinzip verinnerlicht, dass man mit diesen Substanzen nur einen Fehler machen kann: sie nicht oder sie zu kurz zu geben. Die Erkenntnisse zur Resistenzentwicklung und -ausbreitung der letzten Jahre sowie die zunehmend als relevant erkannten unerwünschten Wirkungen von Antibiotika (wie zum Beispiel die Clostridium-difficile-assoziierten Infektionen) zwingen zu einem Umdenken. In Zukunft muss für Antibiotika die Regel gelten: „So lange wie nötig, so kurz wie möglich“.

Dies ist in der klinischen Praxis sicher nicht so einfach zu vermitteln und umzusetzen wie die alte Regel „die Packung aufbrauchen“. Sie erfordert insbesondere von ärztlicher Seite ein differenzierteres Herangehen, intensive Kenntnisse zur optimalen Therapie bei verschiedenen Krankheitsentitäten und nicht zuletzt eine genauere und damit auch zeitaufwendige Beachtung des jeweiligen Krankheitsverlaufes. Einen Königsweg im Umgang mit Antibiotika gibt es nicht. In welchen Fällen ein Mittel abgesetzt werden kann, sobald die Symptome abgeklungen sind, und in welchen

Fällen nicht, kann nur der kundige Arzt entscheiden. Übersichten über aktuelle Studiendaten können dabei helfen (Tabelle).

„Think twice. Seek advice.“

Für einfache Faustregeln ist die moderne Antibiotikatherapie zu komplex. Vielmehr gilt: Es hängt von der Art der Erkrankung, ihrer Schwere, dem individuellen Verlauf und dem jeweiligen Bakterientyp ab, welches Antibiotikum wie lange und in welcher Dosierung eingenommen werden muss.

Bei einer Harnwegsinfektion kann eine einmalige Antibiotikatherapie ausreichen. Im Falle einer Blutstrominfektion mit Staphylococcus aureus dagegen müssen die Patienten Antibiotika in der Regel mehrere Wochen lang auf intravenösem Weg erhalten. Eine zu kurze Therapie hat hier in vielen Fällen negative Auswirkungen: Rezidive, septische Absiedlungen in Organe oder gar eine Endokarditis sind mögliche Folgen einer zu kurzen oder einer ungenügend dosierten Therapie (7).

Mit der World Antibiotic Awareness Week 2017 möchte die WHO

auf die Bedeutung eines verantwortungsvollen Umgangs mit Antibiotika aufmerksam machen, um die Ausbreitung von Resistenzen einzudämmen. Sie hat dafür das Motto ausgegeben: „Think twice. Seek advice.“ Auch wenn diese Aufforderung in erster Linie an Patienten gerichtet ist, sollten wir auch als Ärzte diesen Paradigmenwechsel ernst nehmen. In der Prävention von Antibiotikaresistenzen kommt unserem ärztlichen Verordnungsverhalten eine entscheidende Rolle zu, und wir müssen die alten Zöpfe der zu langen Therapien hier abschneiden. ■

*Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer,
Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln*

*Prof. Dr. med. Bernd Salzberger,
Stabsstelle Infektiologie, Universitätsklinikum
Regensburg*

*Prof. Dr. med. Winfried V. Kern,
Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum Freiburg*

Interessenkonflikt: keine

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4717
oder über QR-Code.



World Antibiotic Awareness Week: Politik zum Handeln aufgerufen

Mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie DART 2020 und massiver Unterstützung europäischer Initiativen wie der GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership) hat Deutschland in den vergangenen Jahren den Kampf gegen multiresistente Erreger vorangetrieben. Trotz einzelner Erfolge dürfen die Anstrengungen nicht nachlassen, meint ein Netzwerk wissenschaftlicher Einrichtungen unter der Führung der Leibniz-Gemeinschaft. Viele Ideen könnten nicht realisiert werden, da Ressourcen und Entwicklungsstrukturen nicht vorhanden oder nicht nutzeroffen zugänglich sind. Damit könne das in Deutschland vorhandene Innovationspotenzial nicht vollständig ausgeschöpft werden.

Diesen Zustand müssen wir dringend ändern“, sagte Prof. Jürgen Popp, Wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-Instituts für Photonische Technologien, auf einer Pressekonferenz anlässlich der World Antibiotic Awareness Week der WHO in Berlin: „Mit Unterstützung der Politik müssen Kompetenzen und Erfahrungen aus unterschiedlichen Bereichen strukturell zusammengeführt und gemeinschaftlich konkrete Strategien zur Bekämpfung von Infektionen entwickelt werden.“ In ihrem Aufruf (18) empfehlen die Wissenschaftler der neuen Bundesregierung interdisziplinäre Forschungsinfrastrukturen zu schaffen, in denen neue Lösungen im Kampf gegen multiresistente Erreger erforscht und zur Marktreife weiterentwickelt werden. Hierfür seien neben einer engen Zusammenarbeit

von Naturwissenschaftlern, Technologieentwicklern, Medizinern und Medizintechnikerstellern, standardisierte Prozesse sowie innovative Konzepte des Forschungsmanagements notwendig. Fragen zur klinischen Validierung und Zertifizierung müssten von Beginn an mit im Vordergrund stehen. Vorhandene Lücken in der Innovationskette – von der Grundlagenforschung bis zur Markteinführung – sollten strukturell überwunden werden, um die Entwicklungszeit auf wenige Jahre zu verkürzen.

„Die Erforschung und Entwicklung schneller Diagnoseverfahren muss intensiv vorangetrieben werden“, lautet eine zentrale Forderung. Einen möglichen Ansatz böten photonische Technologien, mit denen sich Erreger und deren Resistenzen ohne vorherige zeitaufwendige Kultivierung der Proben innerhalb von 2–3 Stunden bestimmen lassen. Zugleich müssen neuartige therapeutische Lösungen und experimentelle Therapieansätze erforscht und klinisch getestet werden. Hierzu zählen unter anderem die Behandlung mit neuen Kombinationen vorhandener Wirkstoffe, der Einsatz von Nanopartikeln als Wirkstoffträger, immunzellbasierte Therapien oder völlig neuartige Therapien, die eine Resistenzbildung seitens der Mikroorganismen vermeiden oder zumindest verzögern. Zwar gebe es bereits jetzt zahlreiche innovative Lösungsansätze, aber es vergehen im Durchschnitt 14 Jahre für die Weiterentwicklung hin zu einem marktfähigen Produkt.

zyl

ANTIBIOTIKA-EINNAHME

Einfache Faustregeln greifen zu kurz

Bisher galt, dass die für einen bestimmten Zeitraum festgesetzte Antibiotikatherapie auch nach Verschwinden der Symptome fortgeführt wird. Inzwischen gibt es Belege, dass bei vielen Infektionen eine kürzere Einnahmezeit genauso wirksam ist.

LITERATUR

- Marc Sprenger (WHO): How to stop antibiotic resistance? Here's a WHO prescription (20.11.2017). <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/stop-antibiotic-resistance/en/> (last accessed on 16 November 2017).
- WHO: Antibiotic resistance (November 2017). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/> (last accessed on 16 November 2017).
- Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al.: Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (9): 1257–65.
- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al.: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372 (21): 1996–2005.
- Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al.: Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380 (9840): 484–90.
- Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al.: The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017; 358: j3418.
- Rieg S, Kupper MF: Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection* 2016; 44 (2): 159–66.
- Spellberg B: The New Antibiotic Mantra: „Shorter Is Better“. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (9): 1254–5.
- el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al.: Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332 (7554): 1355.
- Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al.: High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (6): 752–60.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al.: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (19): 2588–98.
- Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (2 Pt 1): 505–11.
- Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L: 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. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (10): 2183–91.
- El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM: Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63 (5): 415–22.
- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK: Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67 (2): 161–71.
- Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC: Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164 (15): 1669–74.
- Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al.: Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9971): 875–82.
- Forschungsverbund „Leibniz Gesundheitstechnologien“: Kampf gegen Infektionskrankheiten verstärken und Leben retten! https://www.leibniz-ipht.de/fileadmin/user_upload/Aufruf_Infektionskrankheiten.pdf (last accessed on 16 November 2017).