



WISSENSCHAFTLICHES  
INSTITUT DER TK  
FÜR NUTZEN UND EFFIZIENZ  
IM GESUNDHEITSWESEN

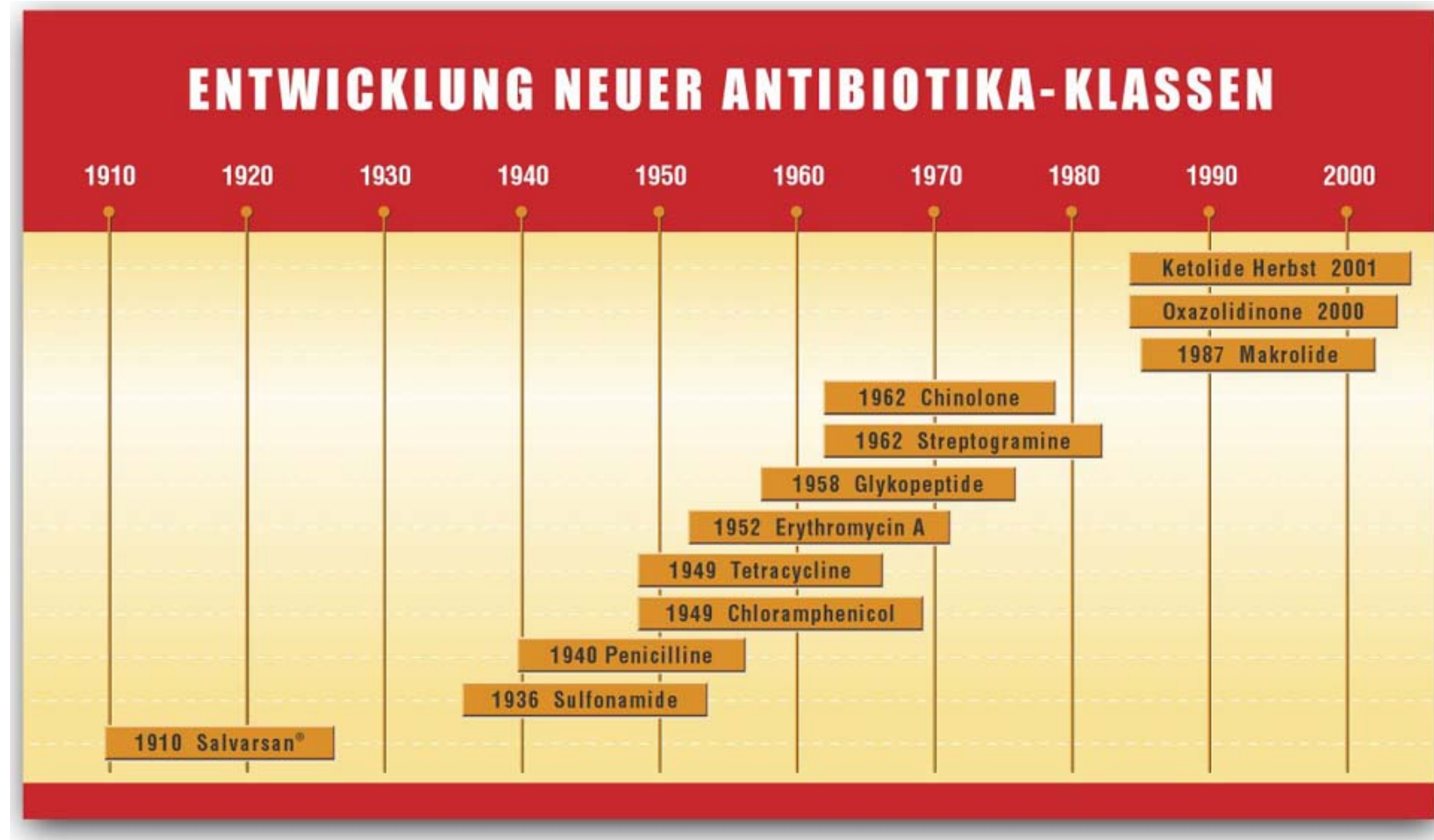
# **Nutzenbewertung moderner Antibiotika**

**Dr. Eva Susanne Dietrich**

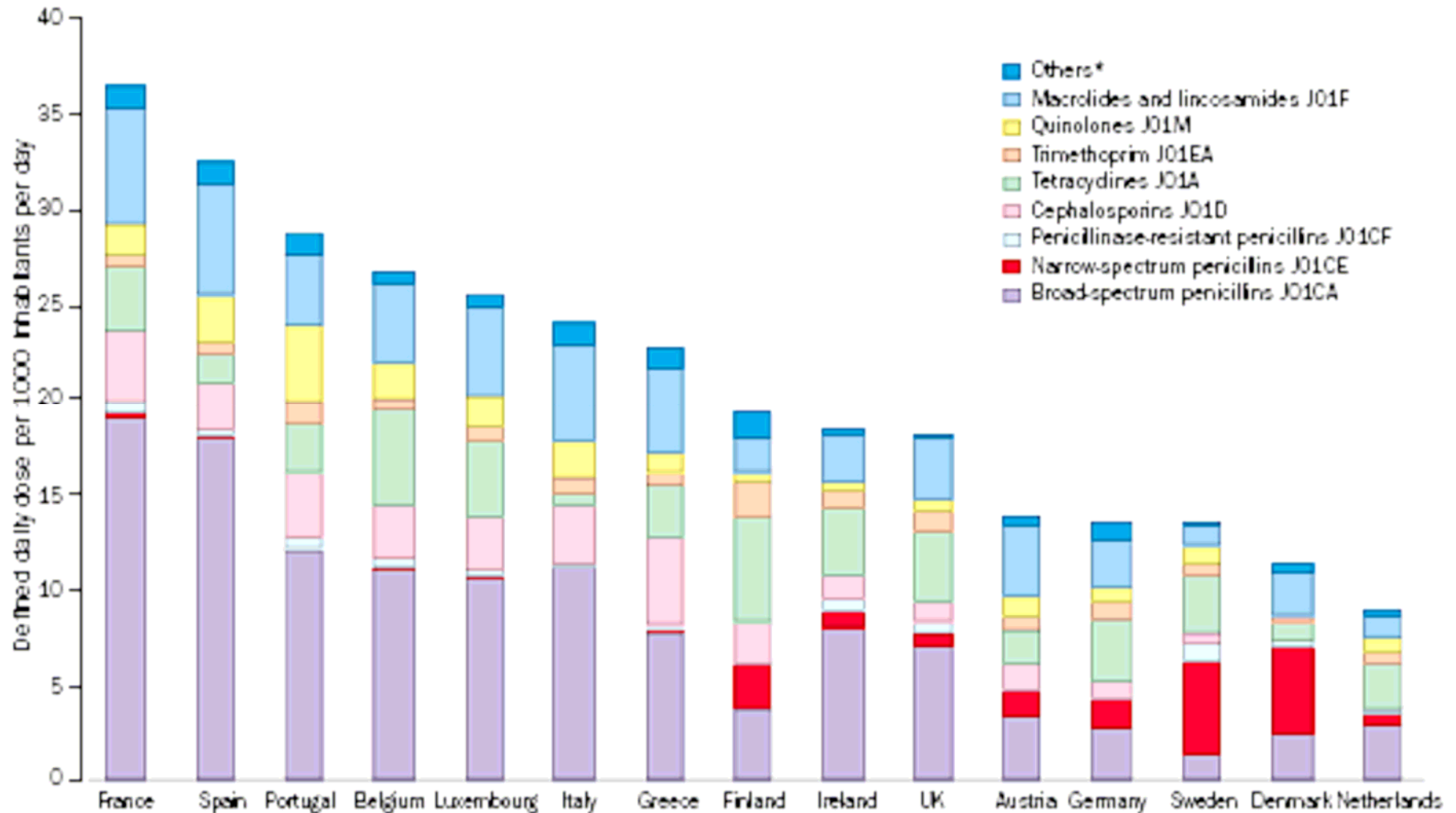
Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im  
Gesundheitswesen

Pharmacon-Kongress 2008

19. Mai 2008, Meran



# Ambulante Antibiotika-Verbräuche in der EU



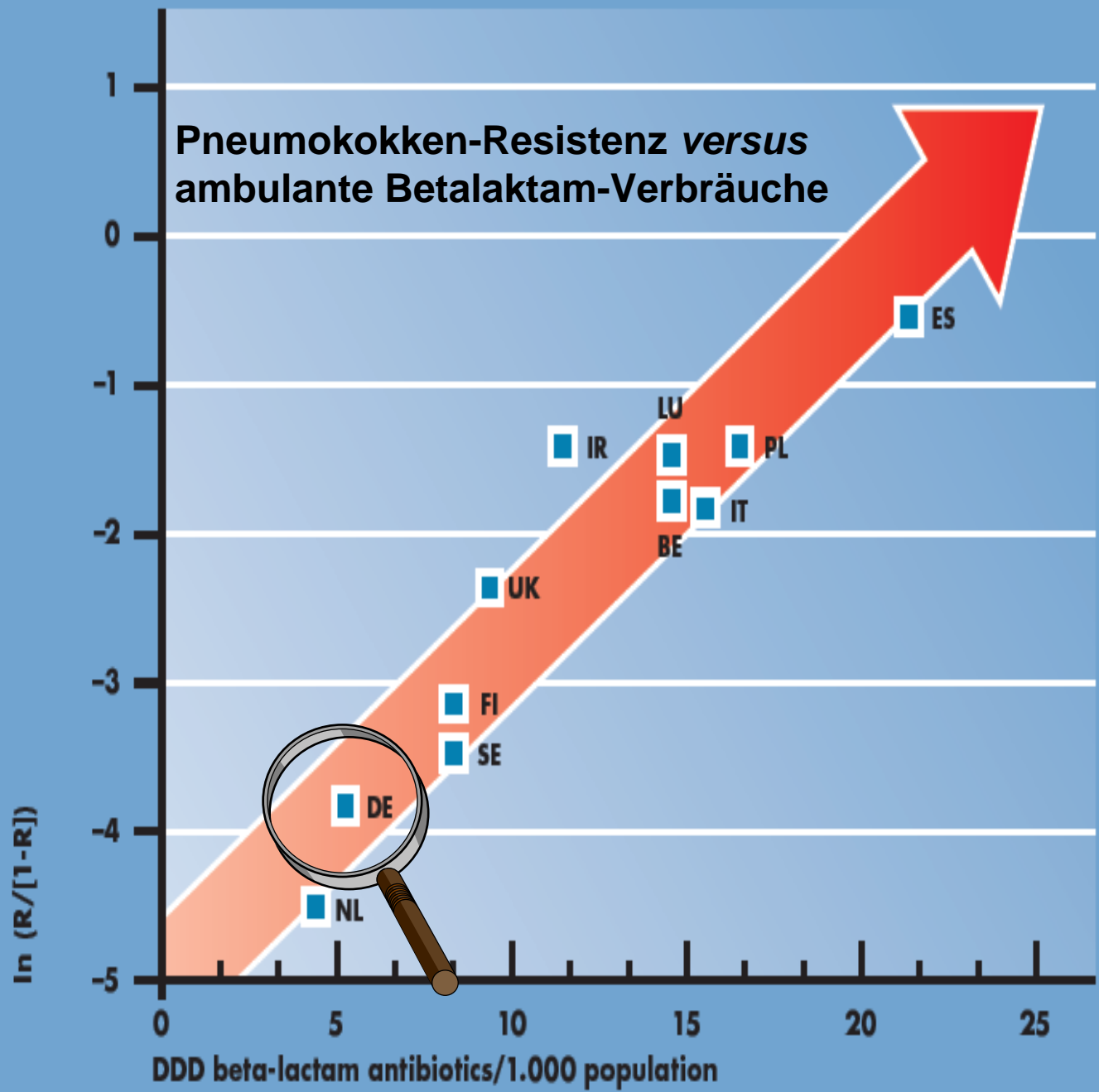
Outpatient antibiotic sales in 1997 in the European Union

\*Includes sulphonamides, penicillinase-resistant penicillins, amphenicols, aminoglycosides, and glycopeptides.

O. Cars, S. Mölstad, A. Melander. Lancet 2001.



## Pneumokokken-Resistenz versus ambulante Betalaktam-Verbräuche



- BE = Belgien
- DE = Deutschland
- ES = Spanien
- FI = Finnland
- IR = Irland
- IT = Italien
- LU = Luxemburg
- NL = Niederlande
- PL = Polen
- SE = Schweden
- UK = Großbritannien



## Aktuelle Schlaglichter

### KRANKENKASSEN. DEUTSCHLAND

#### Verband warnt vor Infektionen in Kliniken

21.04.2008 17:13

Berlin (dpa) - Mit zehntausenden Toten im Jahr durch Krankenhaus- Infektionen sind Krankheitserreger in Kliniken gefährlicher als die Immunschwächekrankheit AIDS oder die Auswirkungen einer weltweiten Epidemie. Diese Einschätzung vertrat der Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene, Klaus-Dieter Zastrow, am Montag anlässlich eines Kongresses der Gesellschaft in Berlin. «Wir haben eine drastische Zunahme Antibiotika-resistenter Krankheitserreger zu verzeichnen», sagte Zastrow laut einer Mitteilung. Der Anteil der resistenten Staphylokokken auf mehr als 20 Prozent. Vor diesem Hintergrund seien 400 hauptamtlich tätige Krankenhaushygieniker bundesweit nötig. Nur fünf Prozent aller deutschen Krankenhäuser hätten über eigene Fachärzte für Hygiene verfügt. dpa bw yydd n1 mi

**WN** Westfälische  
Nachrichten

### Gefährliches Bakterium in Enscheder Krankenhaus

Von Martin Borck

**Enschede.** Das Enscheder Krankenhaus Medisch Spectrum Twente hat Hilfe vom Militär erhalten, nachdem in der Intensivabteilung der Klinik ein gefährliches Bakterium aufgetreten ist. Durch die multiresistenten Acinetobacter-Stämme drohen bei Patienten schwere Infektionen in verschiedenen Organen. Drei Menschen haben sich angesteckt, weisen aber keine Anzeichen einer durch das Bakterium verursachten Krankheit auf. 25.01.08

## Aktuelle Schlaglichter



**SEUCHEN**  
das globalisierte Risiko

**SPIEGEL ONLINE** [Alle Artikel](#)

26. Februar 2008 [Drucken](#) | [Senden](#) | [Leserbrief](#) | [Bookmark](#)

**TUBERKULOSE**

Schrift:

### Die weiße Pest schlägt zurück

**Mit dem Siegeszug der Antibiotika hatte die Tuberkulose ihren Schrecken verloren - zumindest in den Industrieländern. Nun schlägt die WHO Alarm: Neue resistente Tuberkulose-Bakterien, gegen die kaum noch ein Antibiotikum wirkt, breiten sich seit einigen Jahren immer mehr aus - und zwar weltweit.**

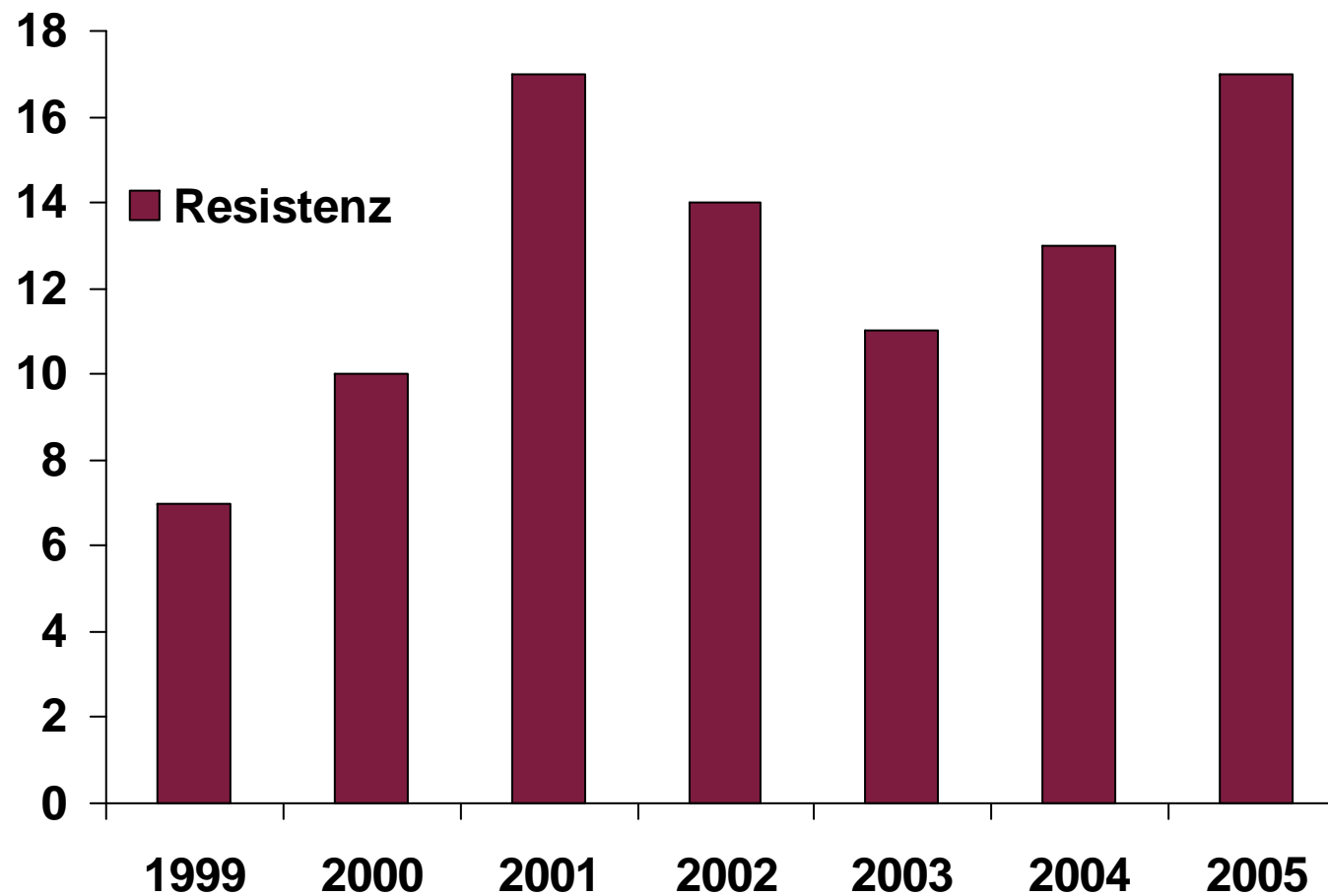
Die Tuberkulose schien besiegt zu sein – zumindest im reichen Westen, wo jedes Schulkind durch Vorsorgeuntersuchungen geschützt ist. Aufflammende Tuberkuloseausbrüche können Ärzte mit Antibiotika im Keim ersticken. Doch die Tuberkelbakterien schlagen zurück: Viele Erreger sind bereits gegen die meisten Medikamente resistent, für andere gibt es kaum noch Behandlungsmöglichkeiten. Das geht aus einem [Bericht der Weltgesundheitsorganisation \(WHO\)](#) hervor.

- **Resistenzentwicklung**
- **Konsequenzen für die Therapie**
- **Neue Antibiotika**
- **Résumé und Ausblick**

- **Resistenzentwicklung**
- Konsequenzen für die Therapie
- Neue Antibiotika
- **Résumé und Ausblick**

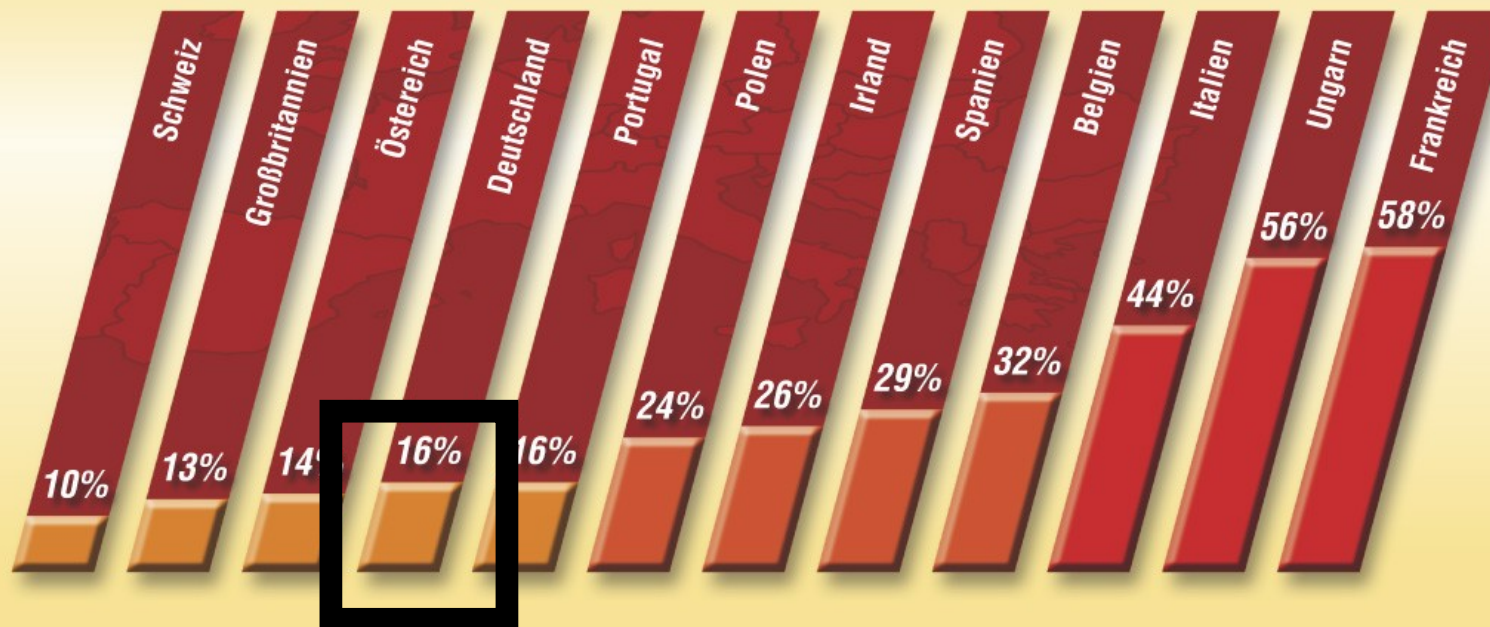
## Makrolide zunehmend unwirksam gegen Pneumokokken

Entwicklung der Pneumokokken-Resistenz bei Erythromycin in Deutschland



Im europäischen Vergleich liegt Deutschland im unteren Drittel

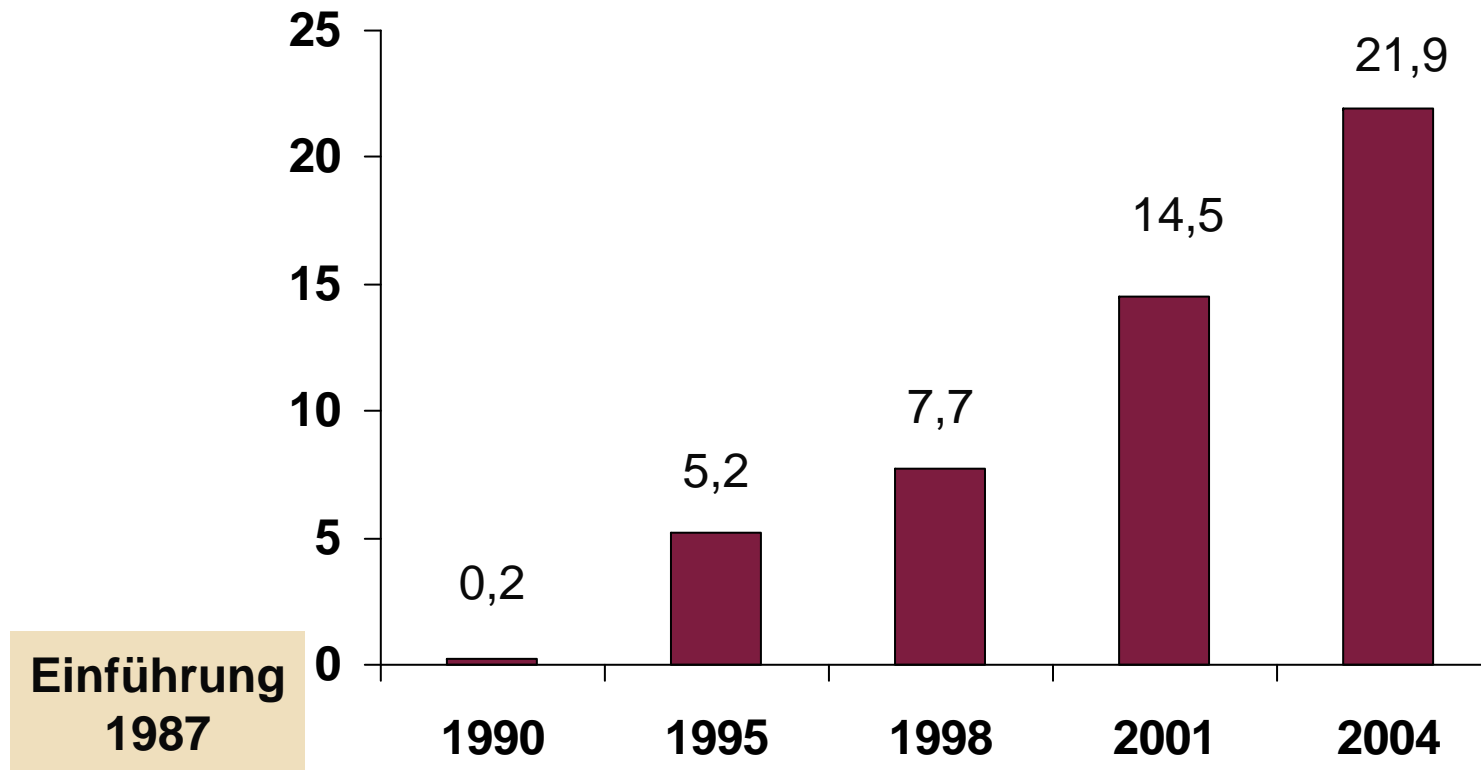
## PNEUMOKOKKEN: MAKROLID-RESISTENZ IN EUROPA



## Zunehmende Resistenzen bei gramnegativen Bakterien (E. coli) bedrohen Fluorchinolone

### Resistenzen E. coli - Ciprofloxacin

Resistente Keime  
in %

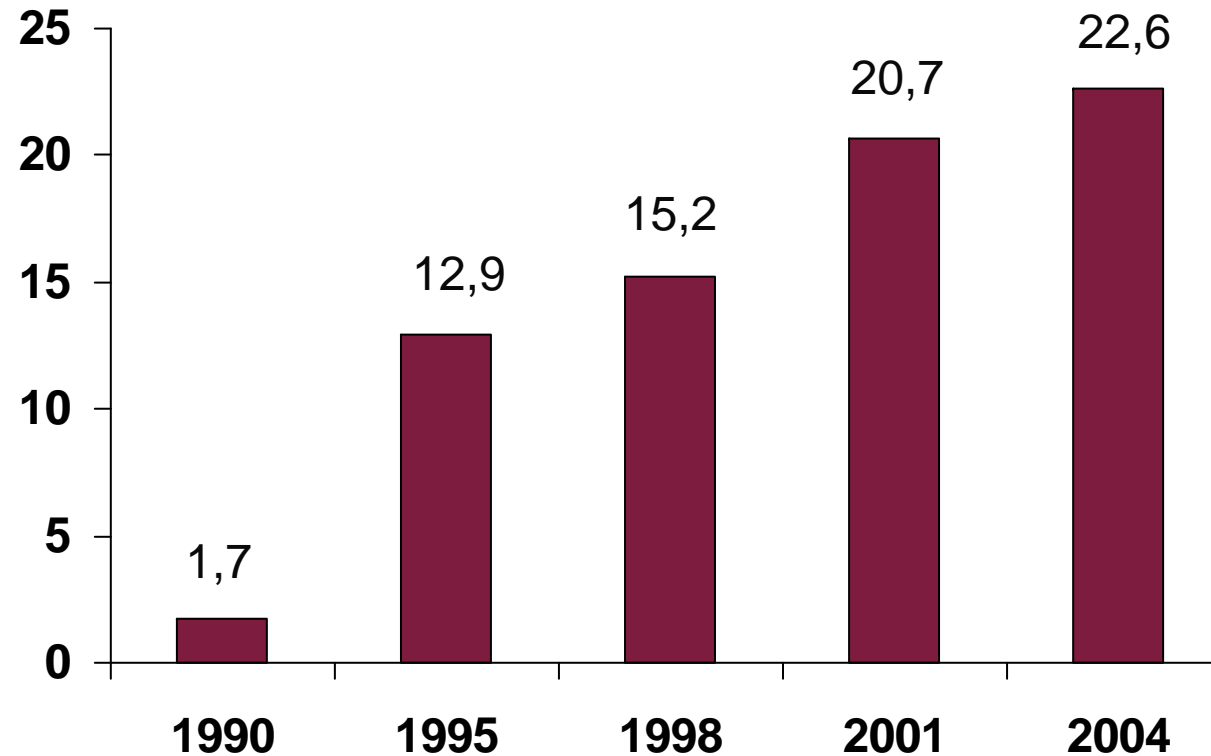


Quelle: Homepage der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Abruf 14.5.2008

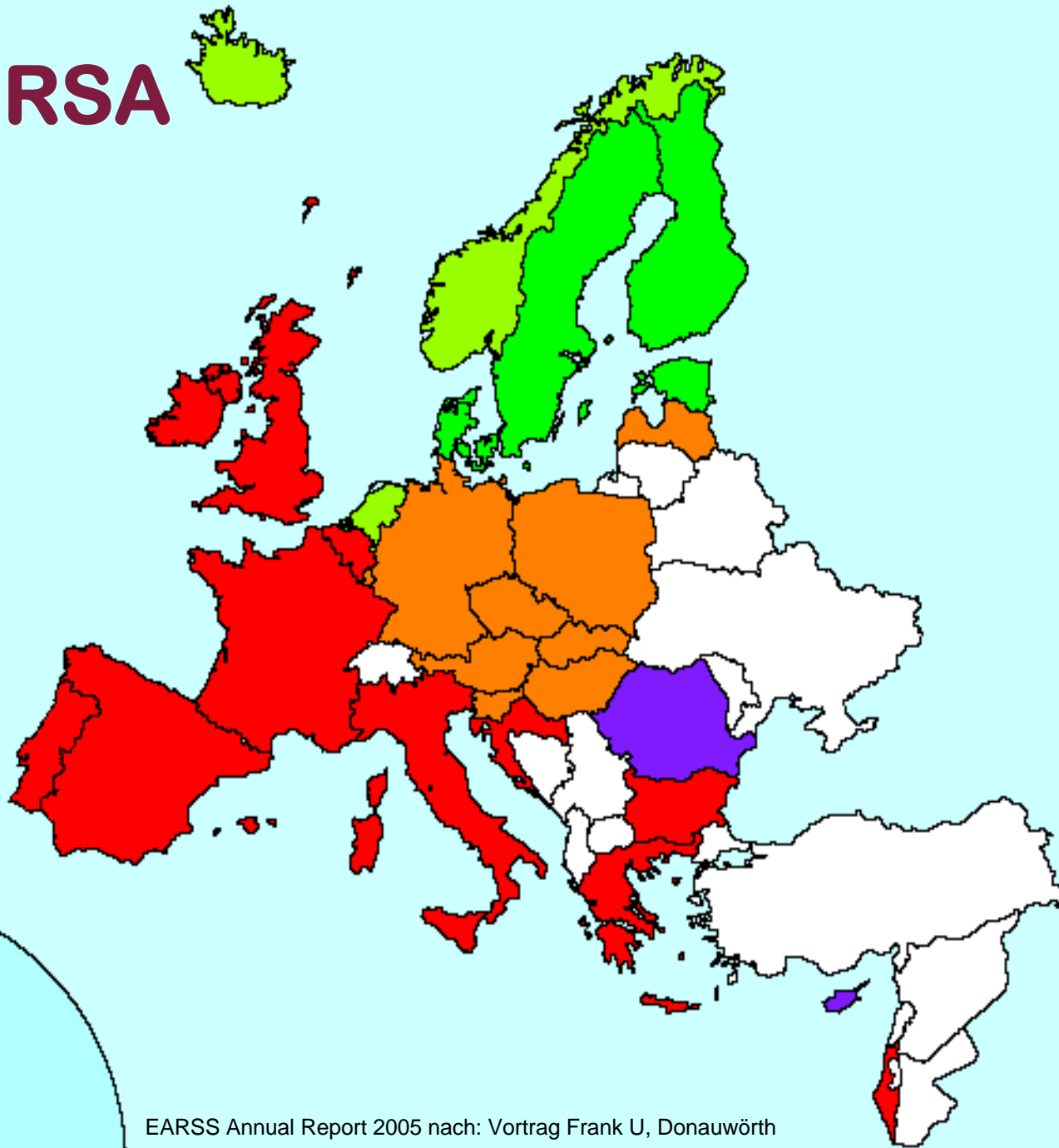
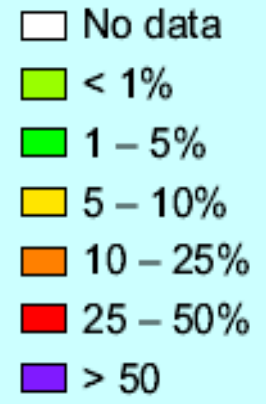
## MRSA: Resistenz gegen Penicillin/Oxacillin weiter auf Wachstumskurs

### Resistenzen S. aureus - Oxacillin

Resistente Keime  
in %

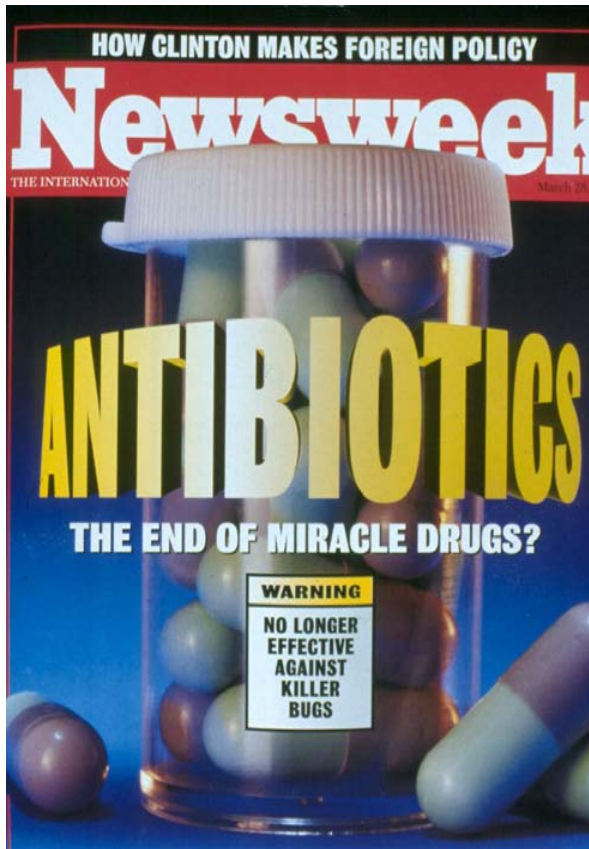


# MRSA



LU

MT



# Stehen wir vor dem Beginn einer post - antibiotischen Ära?

*Mitchell L. Cohen, Science, 1993*

- Resistenzentwicklung
- **Konsequenzen für die Therapie**
- Neue Antibiotika
- **Résumé und Ausblick**

## Übermäßiger Einsatz von Antibiotika - ein fortdauerndes Problem

- Antibiotika-Verschreibungspraktiken von 1.529 niedergelassenen Ärzten bei 28.787 Patientenbesuchen (USA):
- Unnötige Antibiotika-Behandlung in
  - **51%** der Fälle mit Schnupfen
  - **52%** der Fälle mit Pharyngitis
  - **66%** der Fälle mit Bronchitis

## Antibiotika bei Nicht-A-Streptokokken-Pharyngitis?

- 186 erwachsene Patienten (<50 J.) mit Pharyngitis:
- 93 mit Erythromycin (3 x 333 mg) x 10 d
- 93 mit Placebo
- Symptom-Besserung nach 4 vs 5 d (ns)
- Kein Unterschied bzgl. Allgemeinbefinden und körperlicher Aktivität

### Folgerung:

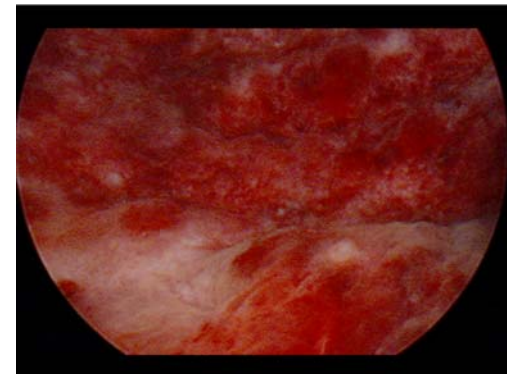
- Symptom-Besserung nur in Einzelfällen
- daher kein routinemäßiger Einsatz

## Empfehlungen für die Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen

### Vorschlag zur Therapie der unkomplizierten Zystitis (empirische Kurzzeittherapie)

Substanz	Dosierung	Dauer
Fosfomycin trometamol	3000 mg	1 Tag
Nitrofurantoin	3 x 50-100 mg oder 2 x 100 mg	5-7 Tage

- Cotrimoxazol: nicht mehr für empirische Therapie empfohlen
- Ggf. Einsatz von Cotrimoxazol zur Deeskalationstherapie



## Therapie von nosokomialen Infektionen, die durch multiresistente Erreger verursacht sind

### Optionen für die systemische Therapie von MRSA-Infektionen

Antibiotikum	Problem
Glykopeptide	Langsame Bakterizidie, Eingeschränkte Gewebegängigkeit
Linezolid	Meist bakteriostatisch wirksam
Quinupristin-Dalfopristin	Ca. 80% der MRSA resistent gegen Quinupristin
Cotrimoxazol	Klinisch wenig evaluiert
<i>Nur in Kombination:</i>	
Rifampicin	Resistenzentwicklung
Fusidinsäure	Resistenzentwicklung
Fosfomycin	Resistenzentwicklung

- Resistenzentwicklung
- Konsequenzen für die Therapie
- **Neue Antibiotika**
- Résumé und Ausblick

# Entwicklung neuer Antibiotika



## Ambulante Versorgung

Moxifloxacin (1999)  
(Fluorchinolon)

Telithromycin (2001)  
(Ketolid)

Retapalumin (2007)  
(Pleuromutilin)



## Stationäre Anwendung

Linezolid (2002)  
(Oxazolidinon)

Daptomycin (2006)  
(Lipopeptid)

Tigecyclin (2007)  
(Tetracyclin-Derivat)

Iclaprim\*  
(Folsäure-Inhibitor)



Doripenem\*  
(Carbapeneme)

Ceftobiprol\*\*  
(Cephalosporin)

\* Eingereicht zur EMEA-Zulassung Sommer 2007

\*\* Erwartete Zulassung voraussichtlich 2008

## Antibiotika mit Schwerpunkt im ambulanten Bereich

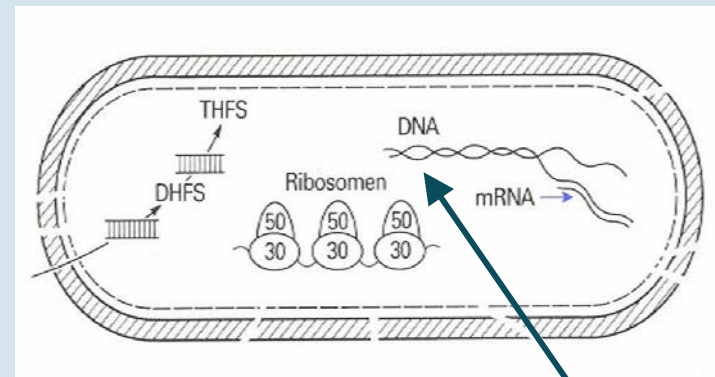
### Moxifloxacin

- 1999
- Klasse: Gyrasehemmer
- Anwendungsbereich: ambulant erworbene Lungenentzündung, akute Schub einer chronischen Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung

### Bewertung

- Bei Pneumonie dem Amoxicillin nicht überlegen
- Schwere Nebenwirkungen (Roter-Hand-Brief des Herstellers vom 11.2.2008)

### Wirkweise



### Moxifloxacin

- Hemmer der DNA-Gyrase
- Bakterizide Wirkung

THFS: Tetrahydrofolsäure  
DHFS: Dihydrofolsäure



- **Standardantibiotika haben weiterhin Vorrang**

## Antibiotika mit Schwerpunkt im ambulanten Bereich

### Telithromycin

- 2001
- Klasse: Ketolide
- Anwendungsbereich: ambulant erworbene Lungenentzündung, akute Schub einer chronischen Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung, Mandel- und Rachenentzündung

### Bewertung

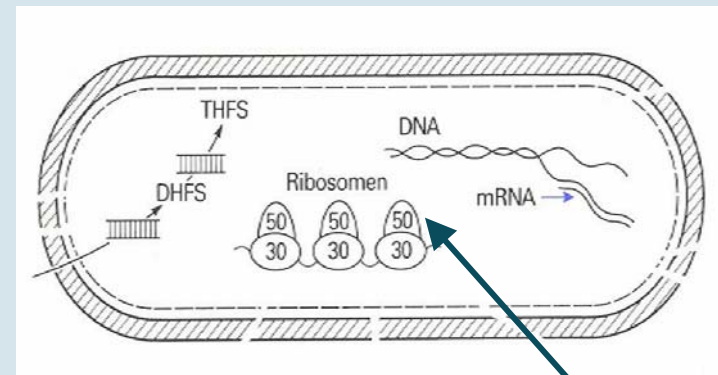
- Zusatznutzen gegenüber Penicillin und Erythromycin unklar
- Starke Nebenwirkungen: Leberschäden



- „Pseudoinnovation“, Risiken überwiegen Nutzen
- Vorrangige Nutzung herkömmlicher Antibiotika

Arzneitelegramme 2001; 32:99; 20.12.2006; Guggenbichler 5/2007

### Wirkweise



### Telithromycin

- Hemmer der Proteinbiosynthese
- Bakterizide Wirkung
- Wirkweise entspricht Makroliden

THFS: Tetrahydrofolsäure  
DHFS: Dihydrofolsäure

## Antibiotika mit Schwerpunkt im ambulanten Bereich

### Retapamulin

- 2007
- Klasse: Pleuromutiline
- Anwendungsbereich: Grindflechte, andere Haut- und Weichgewebeeinfektionen wie Schürfwunden u.a.

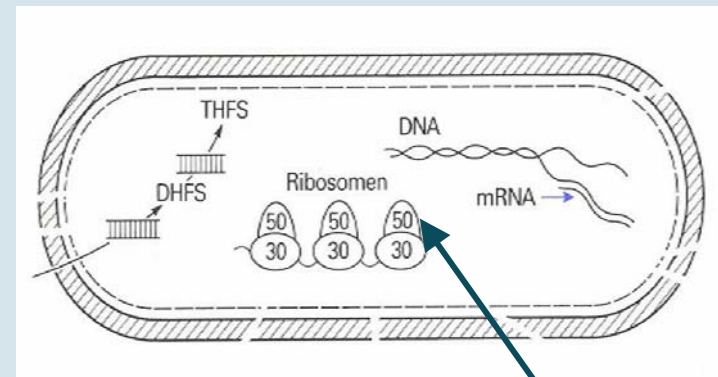
### Bewertung

- Breites Wirkspektrum
- „erste neue Klasse topischer Antibiotika seit 20 Jahren“
- Bislang keine Resistenzen
- Kreuzresistenzen unwahrscheinlich



- **Anwendungsergebnisse sind weiter abzuwarten**

### Wirkweise



Retapamulin

- Hemmer der Proteinbiosynthese
- Überwiegend bakteriostatische Wirkung

THFS: Tetrahydrofolsäure  
DHFS: Dihydrofolsäure

## Stationärer Bereich

# Echte Neuerungen mit guter Wirksamkeit, u.a. MRSA

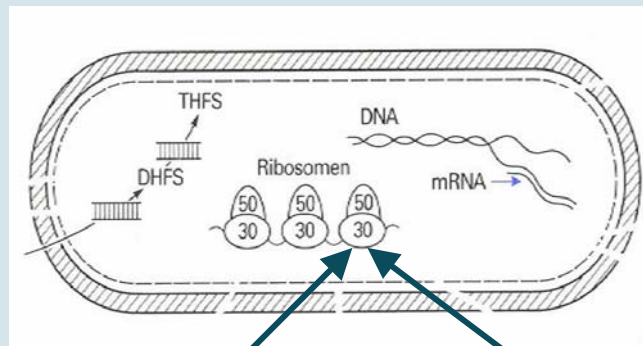
## Linezolid

- 2002
- Neue Klasse: Oxazolidinone
- Anwendungsbereich: nosokomial und ambulant erworbene Pneumonien und Haut- und Weichteilinfektionen
- nur grampositive Erreger; MRSA

## Bewertung

- Hohe Wirksamkeit gegen grampositive Keime, v.a. MRSA
- wirkt lediglich bakteriostatisch

## Wirkweise



Linezolid

Tigecyclin

- Hemmer der Proteinbiosynthese
- bakteriostatische Wirkung

THFS: Tetrahydrofolsäure  
DHFS: Dihydrofolsäure

## Tigecyclin

- 2007
- Neue Klasse: Glycylcycline
- Anwendungsbereich: Haut- und Weichteilinfektionen, Entzündungen des Bauchraums
- nur grampositive Erreger (z.B. MRSA)

## Bewertung

- Echte Weiterentwicklung der Tetracycline, da gegen klass. Resistenzen unempfindlich
- Hoffnung: langsame Resistenzentwicklung

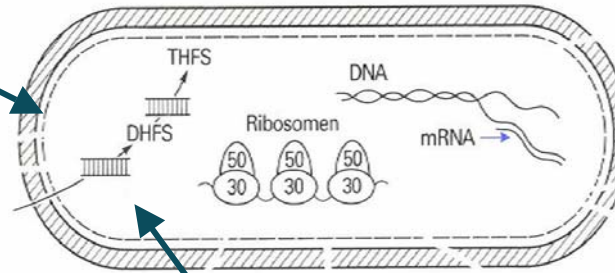
Stationärer Bereich

# Weitere neue Antibiotika im Kampf gegen MRSA

## Daptomycin

2006

- In-vitro hochwirksam gegen grampos. Erreger, u.a. MRSA
- Wirksam gegen linezolid-resistente Erreger
- Bakterizide Wirkung



## Iclaprim

2008

- MRSA-wirksam
- Gleich gute Wirksamkeit wie Vancomycin und Linezolid, bei besserer Verträglichkeit
- Zusätzlich gegen gramnegative Erreger wirksam
- Orale Gabe möglich
- Bakterizide Wirkung

## Ceftobiprol

2007

- Erstes Cephalosporin mit MRSA-Wirksamkeit
- Breites Wirkspektrum gegen grampositive und gramnegative Erreger
- Unwirksam bei Erregern, die Breitspektrum-Betalaktamase (ESBL) bilden
- Bakterizide Wirkung

THFS: Tetrahydrofolsäure  
DHFS: Dihydrofolsäure

Markteintritt  
 Antrag auf Zulassung

Stationärer Bereich: Im Kommen...

## Weiteres neues Antibiotikum im stationären Bereich

2007

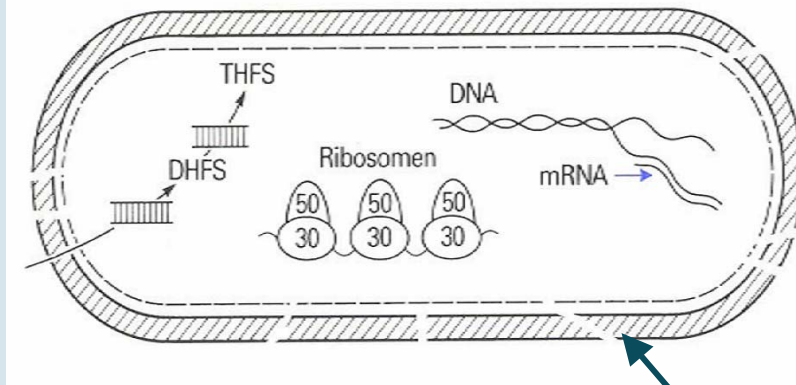
### Doripenem

- Klasse: Carbapeneme
- Anwendung: komplizierte Entzündungen des Bauchraums, u.a. Harnwegsinfektionen (HWI)
- Wirksam gegen grampositive **und gramnegative** Erreger
- Verbesserte Wirksamkeit gegen Pseudomonas (gramnegativer Erreger nosokomaler Infektionen wie HWI, Endocarditis, Sepsis)
- Bakterizide Wirkung
- Unwirksam gegen Erreger, die gegen die Carbapeneme Meropenem und Imipenem resistent sind



- Mehrnutzen gegenüber Meropenem und Imipenem fraglich

### Wirkweise



### Doripenem

- Hemmung der Zellwandsynthese
- Schnelle bakterizide Wirkung

THFS: Tetrahydrofolsäure  
DHFS: Dihydrofolsäure

- Resistenzentwicklung
- Konsequenzen für die Therapie
- Neue Antibiotika
- **Résumé und Ausblick**

## Lösungsansätze durch neue Antibiotika?

+ Linezolid > Vancomycin  
Linezolid, Iclaprim: p.o.  
Tigecyclin > Tetracycline  
Daptomycin, Iclaprim, Ceftobiprol, Doripenem: bakterizid  
Daptomycin: gegen Linezolid-resistente Erreger

? Tigecyclin, Daptomycin, Iclaprim, Ceftobiprol, Doripenem:  
mittelfristiger Nutzen in der Praxis?

- ambulanter Bereich

? Retapamulin

? Nutzen Telithromycin und Moxifloxacin?

## Erforderliche Handlungsmaßnahmen

### Eindämmung der Resistenzentwicklung

- Reduktion des Antibiotikaverbrauchs
- Rationale Antibiotikatherapie
- Impfprogramme gegen Erreger
- Verschärfte Hygienemaßnahmen
- „Keim-Management“ in Kliniken
- Verbesserte Kenntnis der nationalen und regionalen Resistenzsituation
- Steuerung von MRSA-betroffenen Patienten in die ambulante Versorgung, zur Eindämmung der nosokomialen Ausbreitung
- Weiterbildung und Information

## Erforderliche Handlungsmaßnahmen

### Entwicklung neuer Antibiotika

- Schwerpunkt: gramnegative Erreger
- Unverringerte Resistenzforschung
- Phyto-Präparate - Alternative zu Antibiotika?

## Unerlässlich: Verantwortungsvolle Unterstützung durch den Apotheker

- Rationale Antibiotikatherapie
  - Durchführung diagnostischer Maßnahmen / Antibiogramm
  - Individuelle Einnahmehinweise
  - Beratung zur notwendigen Einnahmedauer des Antibiotikums
- Beobachtung der Resistenzsituation





[www.wineg.de](http://www.wineg.de)