

LA GRANDE BOUFFE

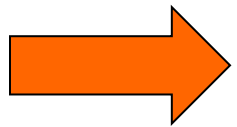
**Wie lange, soll was, womit
behandelt werden?**

**Katia Boggian
Leitende Ärztin
Infektiologie/Spitalhygiene**

Das grosse Buffet:



- Was gibt's denn Gutes?
- Womit fangen wir an?
- Was kleckert mich nicht voll?
- Was hat am wenigstens Nachwirkungen?
- Wieviel vertrag ich noch?



Das war jetzt einfach zuviel !



Wie lange, soll was, womit.....?



Im Titel wurde das Pferd
Wohl von hinten aufgezümt!

- **Was** soll antibiotisch behandelt werden
- **Womit** soll behandelt werden
- **Wie lange** soll behandelt werden

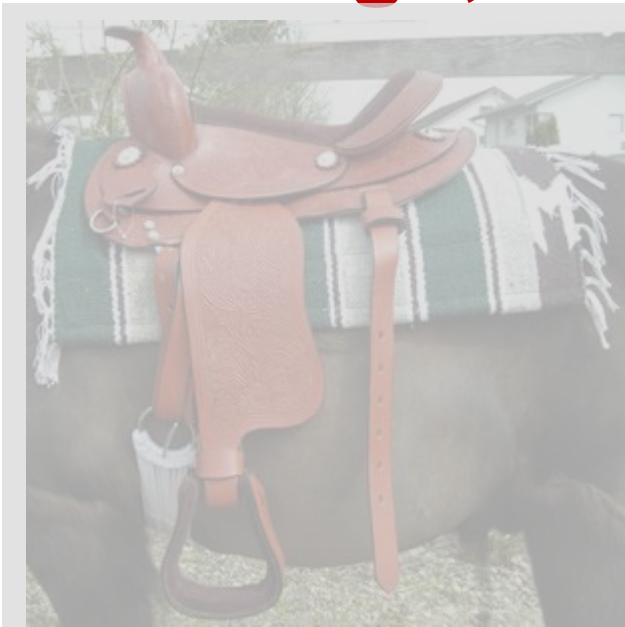


10 Gebote der Antibiotika - Therapie

- 1) Indikation überprüfen
- 2) Richtiges Material gewinnen
- 3) Was für Organismen sind zu erwarten?
- 4) Welches Antibiotikum hat das beste Spektrum?
- 5) Ist eine Kombinationstherapie angezeigt?
- 6) Wirtsfaktoren beachten
- 7) Administrationsweg
- 8) Dosierung
- 9) Modifizierung gemäss Bakteriologie
- 10) Dauer

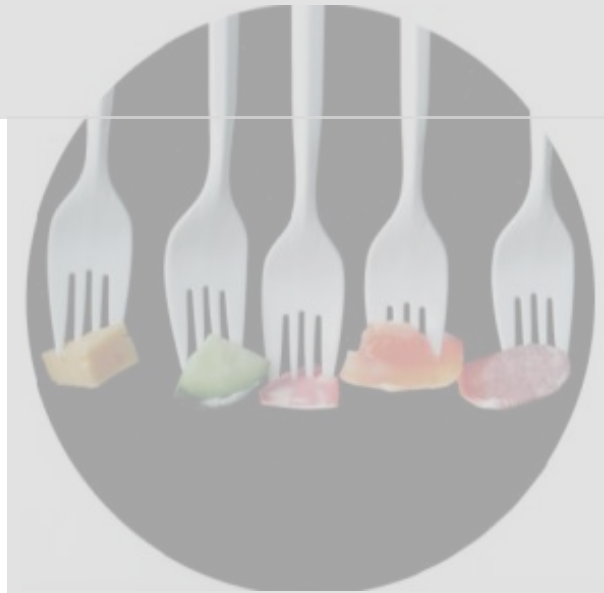


Wie lange, soll was, womit.....?



Im Titel wurde das Pferd Wohl von hinten aufgezäumt!

- **Was** soll antibiotisch behandelt werden
- **Womit** soll behandelt werden
- **Wie lange** soll behandelt werden



Haut- Weichteilinfekte

- **Rötung, Schwellung, Schmerzen**
- **Fieber**



Obere Luftwege

- **Bronchitis (Keine Antibiotika)**
- **Mittelohrentzündung, falls keine Besserung innert 24-48h**
- **Tonsillitis: Strep.A Nachweis**
- **Sinusitis erst nach 7-10 Tagen**

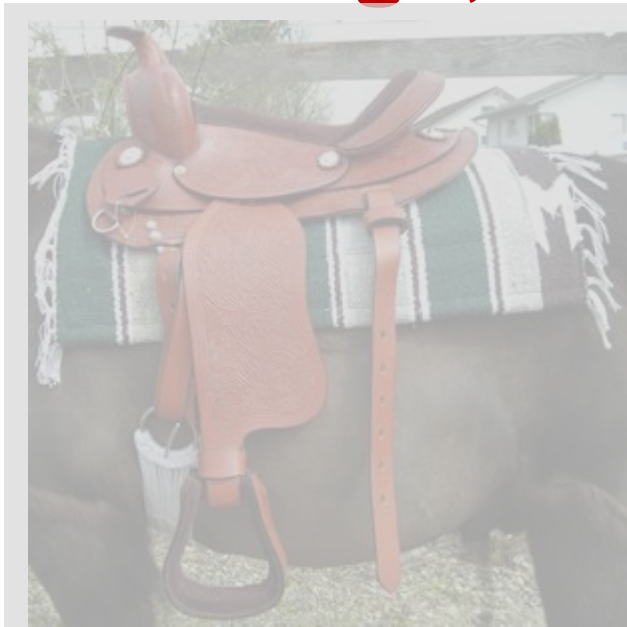


Harnwegsinfekt

- **Symptomatik**
 - Sicher genügend bei junger Frau
 - bei postmenopausalen Frauen
 - Mindestens Bestätigung durch **Leukozyturie!**
 - Falls rezidivierend: Urinkultur

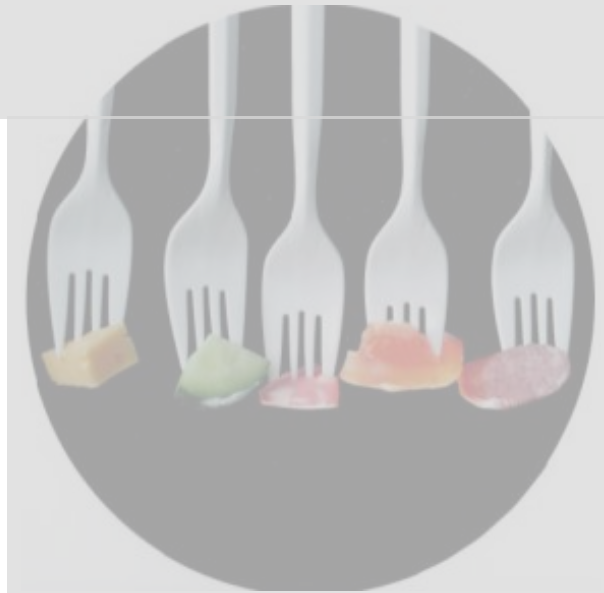


Wie lange, soll was, womit.....?



Im Titel wurde das Pferd Wohl von hinten aufgezäumt!

- **Was** soll antibiotisch behandelt werden
- **Womit** soll behandelt werden
- **Wie lange** soll behandelt werden



Penicillin
Ampicillin
Amoxicillin
Flucloxa
Piperacillin
Amoxi/Clav
Pip/Tazo

Cefazolin
Cefamandol
Cefuroxim
Ceftriaxone
Ceftazidim
Cefepim
Ceftobiprol

Erythromycin
Clarithromycin
Azithromycin

Tobramycin
Garamycin
Amikacin
Streptomycin
Netilmycin

Imipenem
Ertapenem
Meropenem

Fosfomycin

Ofloxacin
Norfloxacin
Ciprofloxacin
Moxifloxacin

TMP/SMX

Vancomycin
Teicoplanin

Metronidazol

Daptomycin

Aztreonam

Doxycyclin
Minocyclin
Tygecyclin

Rifampicin

Linezolid

Nitrofurantoin

Clindamycin

Colistin

Fucidinsäure



Womit

- **Welche Keime erwarte ich?**
 - **Hautflora (grampos. Spektrum)**
 - **Darmflora (gramnegativ und anaerob)**



Womit

- **Welche Keime erwarte ich?**
 - Hautflora (grampos. Spektrum)
 - Darmflora (gramnegativ und anaerob)
- **Bestes Spektrum für die Keime?**



Haut-Weichteilinfekte

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicilin+β-L-Inhibitor											
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone											
Makrolide											
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



Phlegmone am Unterschenkel nach Sturz: Was geben Sie für ein AB?



1. Cefuroxime
2. SMX/TMP
3. Clindamycin
4. Amoxi/Clav
5. Amoxicillin
6. Ciprofloxacin
7. Doxycyclin



Haut-Weichteilinfekte

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicilin+β-L-Inhibitor			bakterizid								
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone			Neue Chinolone								
Makrolide			statisch								
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



Phlegmone am Unterschenkel nach Sturz: Was geben Sie für ein AB?

1. Cefuroxime
2. SMX/TMP
3. Clindamycin
4. Amoxi/Clav
- ~~5. Amoxicillin~~
- ~~6. Ciprofloxacin~~
7. Doxycyclin

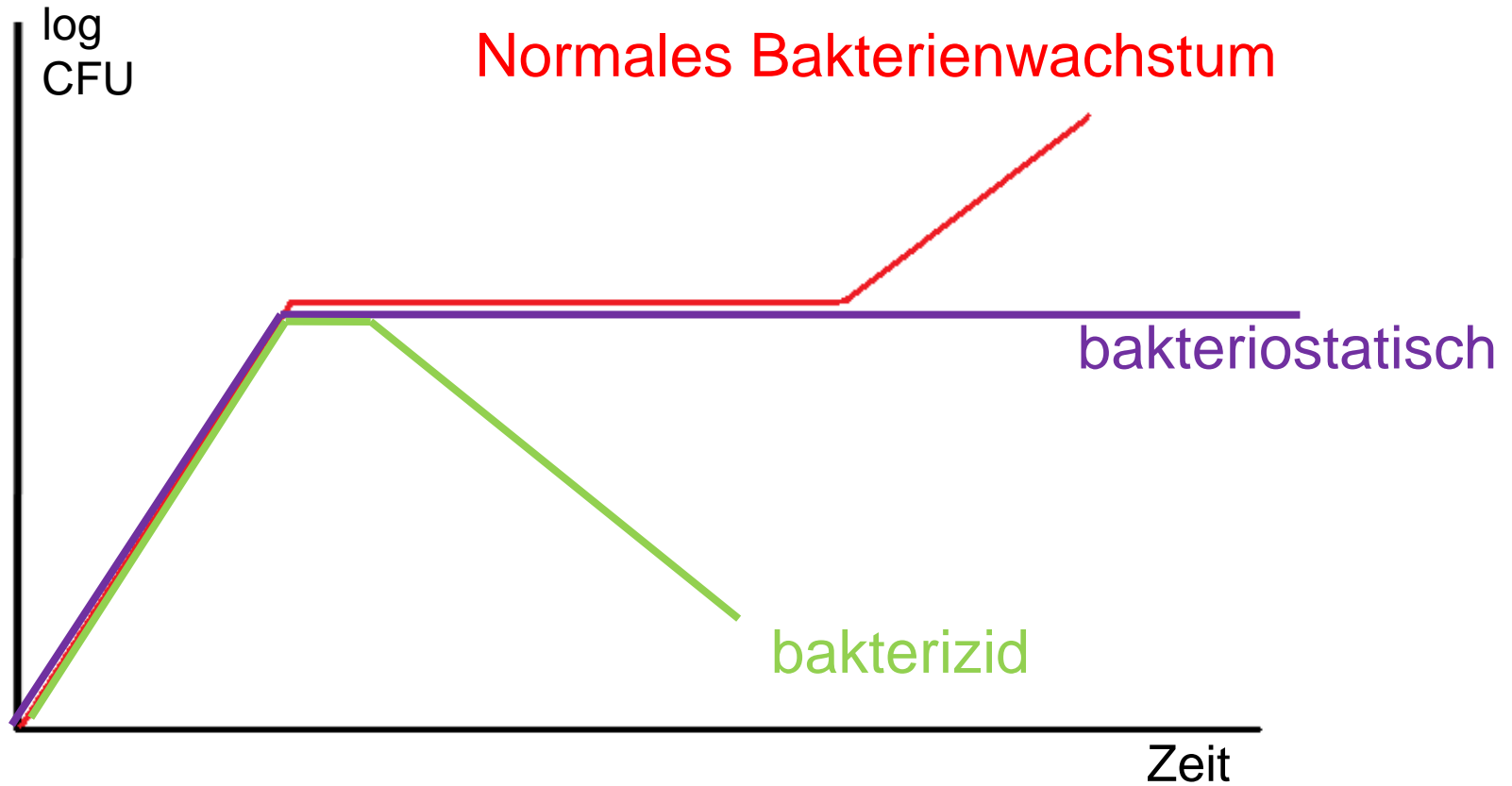


Womit

- **Welche Keime erwarte ich?**
 - Hautflora (grampos. Spektrum)
 - Darmflora (gramnegativ und anaerob)
- **Bestes Spektrum für die Keime?**
 - **Bakterizid versus bakteriostatisch**



Bakterizid versus -statisch



Ob ein Antibiotikum bakterizid oder bakteriostatisch wirkt hängt ab von



- 1. Hängt ab vom Wirkmechanismus des Antibiotikums**
- 2. Hängt ab von der Bakterienart**
- 3. Hängt ab von der Wachstumsphase des Bakteriums**
- 4. Hängt von allen 3 oben genannten Faktoren ab**



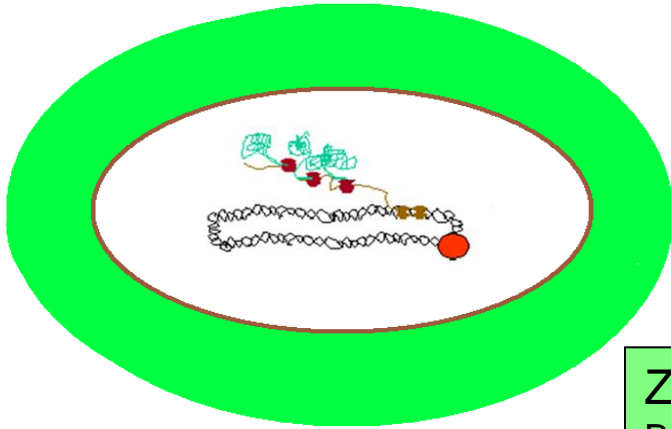
Ob ein Antibiotikum bakterizid oder bakteriostatisch wirkt hängt ab von

- 1. Hängt ab vom Wirkmechanismus des Antibiotikums**
2. Hängt ab von der Bakterienart
3. Hängt ab von der Wachstumsphase des Bakteriums
4. Hängt von allen 3 oben genannten Faktoren ab

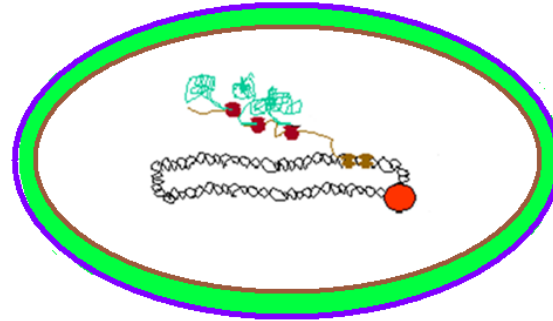


Wie wirken die Antibiotika

Grampositive



Gramnegative



Zellwandsynthese-Hemmung

Betalactame
Glycopeptide

DNA-Replikationsstörung

Chinolone

RNA-Synthesestörung

Rifampicin

Folsäuresynthese-Störung

Sulfonamide

Proteinsynthese-Hemmung

Aminoglycoside
Tetracycline
Makrolide
Lincosamide
Streptogramine



Ob ein Antibiotikum bakterizid oder bakteriostatisch wirkt hängt ab von

1. Hängt ab vom Wirkmechanismus des Antibiotikums
- 2. Hängt ab von der Bakterienart**
3. Hängt ab von der Wachstumsphase des Bakteriums
4. Hängt von allen 3 oben genannten Faktoren ab

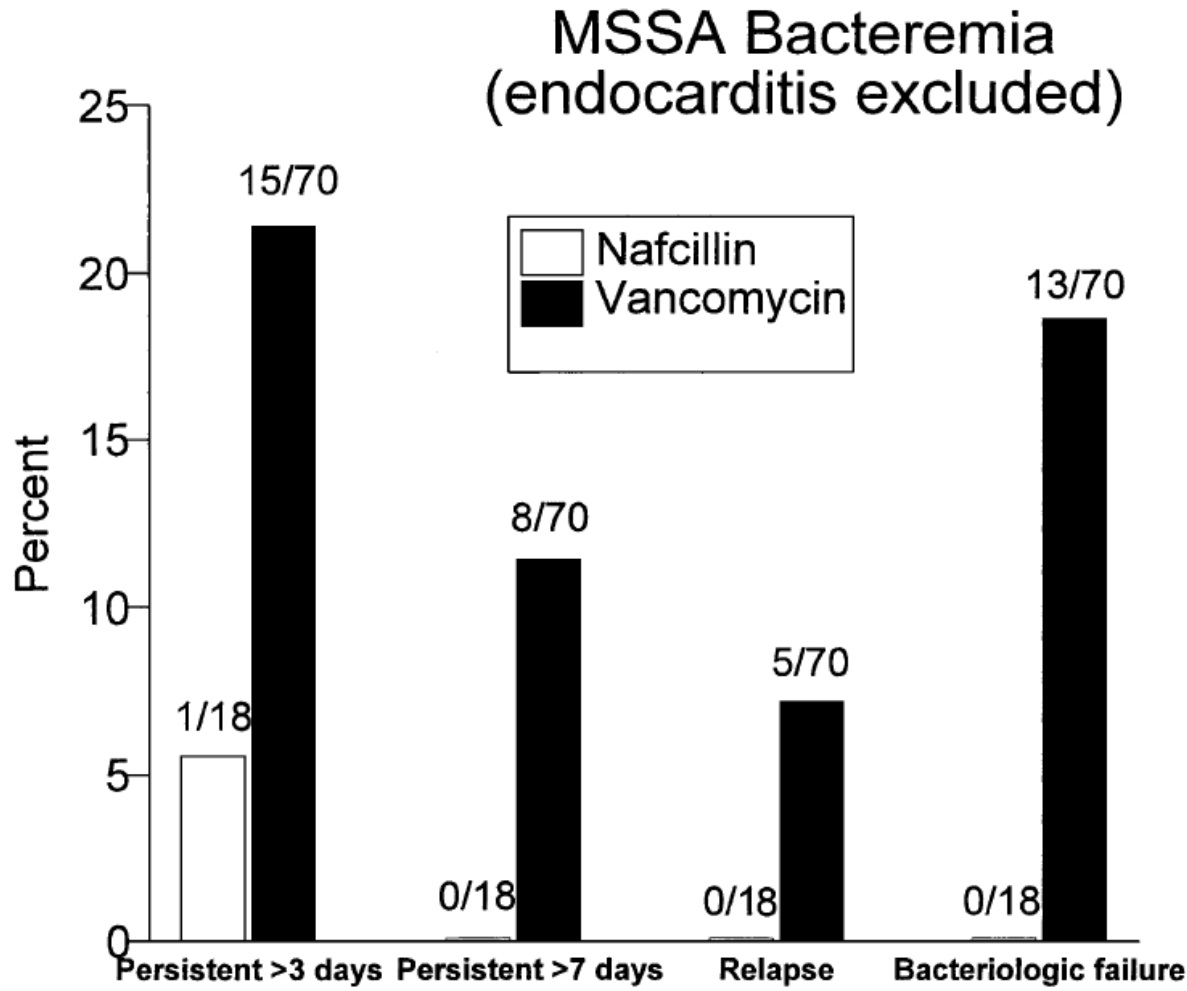


Staphylococcus aureus

- **Betalaktame bakterizid**
- **Glykopeptide eher bakteriostatisch**
- **Beides sind Zellwandsynthese-Hemmer**



Staphylococcus aureus

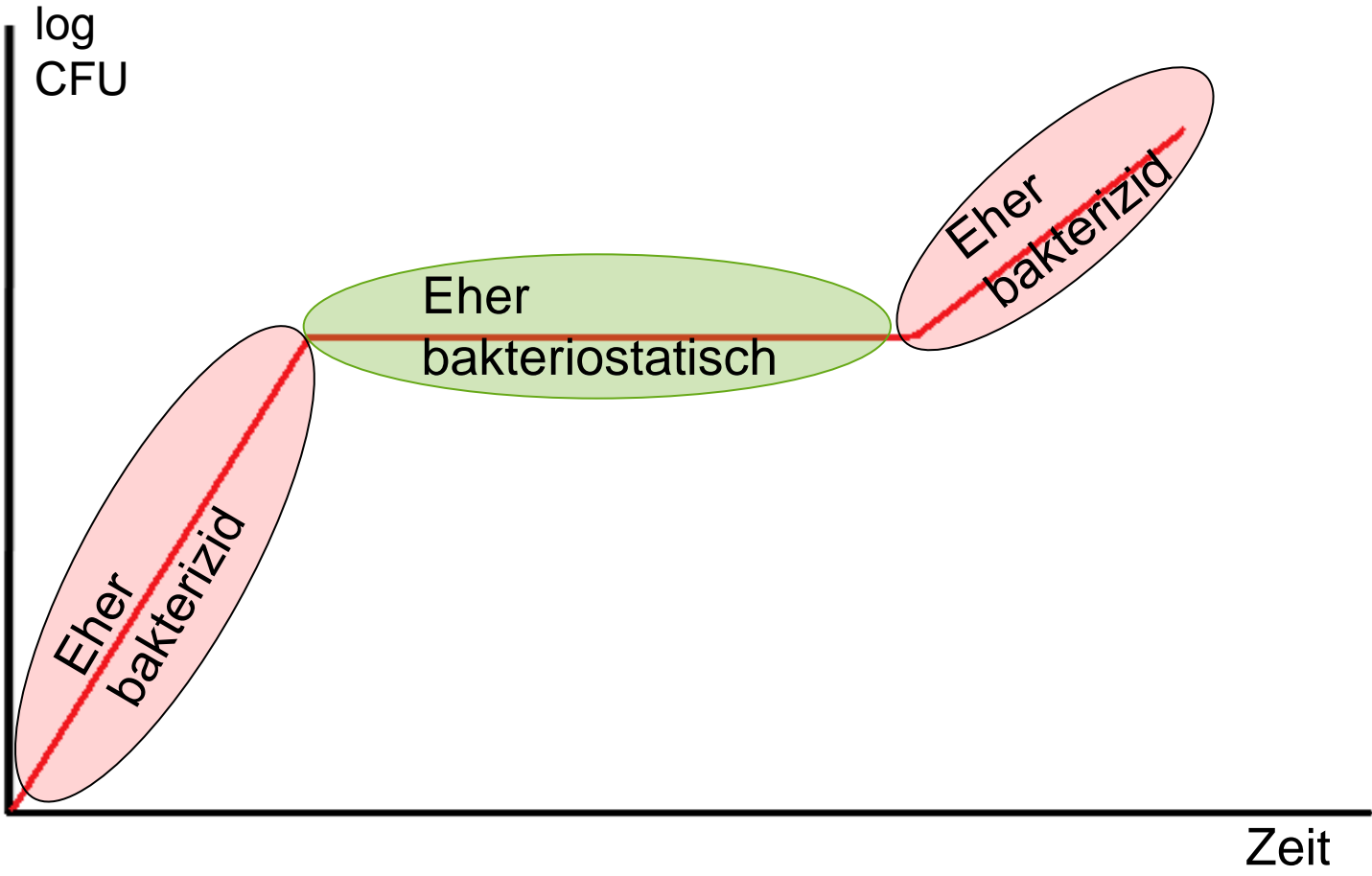


Ob ein Antibiotikum bakterizid oder bakteriostatisch wirkt hängt ab von

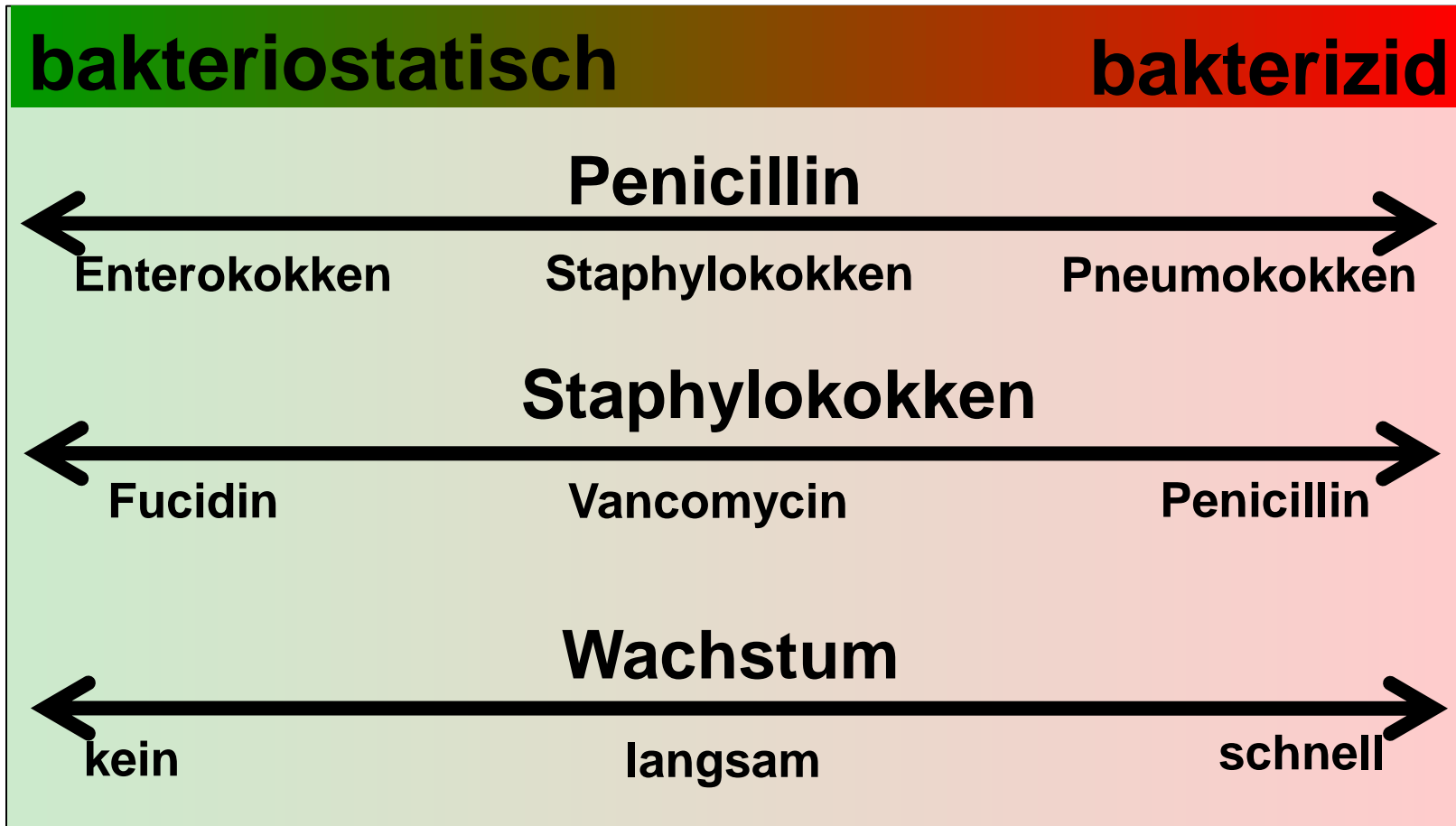
1. Hängt ab vom Wirkmechanismus des Antibiotikums
2. Hängt ab von der Bakterienart
- 3. Hängt ab von der Wachstumsphase des Bakteriums**
4. Hängt von allen 3 oben genannten Faktoren ab



Wachstumsphasen



Bakterizid versus -statisch



Ob ein Antibiotikum bakterizid oder bakteriostatisch wirkt hängt ab von

1. Hängt ab vom Wirkmechanismus des Antibiotikums
2. Hängt ab von der Bakterienart
3. Hängt ab von der Wachstumsphase des Bakteriums
4. **Hängt von allen 3 oben genannten Faktoren ab**



bestätigte GAS Tonsillitis ?



1. Penicillin
2. Azithromycin
3. Dalacin
4. Amoxi/ Clav
5. Cefuroxime
6. Moxifloxacin



Tonsillitis

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicilin+ β -L-Inhibitor											
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone			Neue Chinolone								
Makrolide											
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



bestätigte GAS Tonsillitis

1. Penicillin
2. Azithromycin **cave: Resistenzentwicklung**
3. Dalacin **bakteriostatisch**
4. Amoxi/ Clav **zu breites Spektrum**
5. Cefuroxime
6. Moxifloxacin **zu breit, und Resistenzen**



Resistenzentwicklung unter Therapie

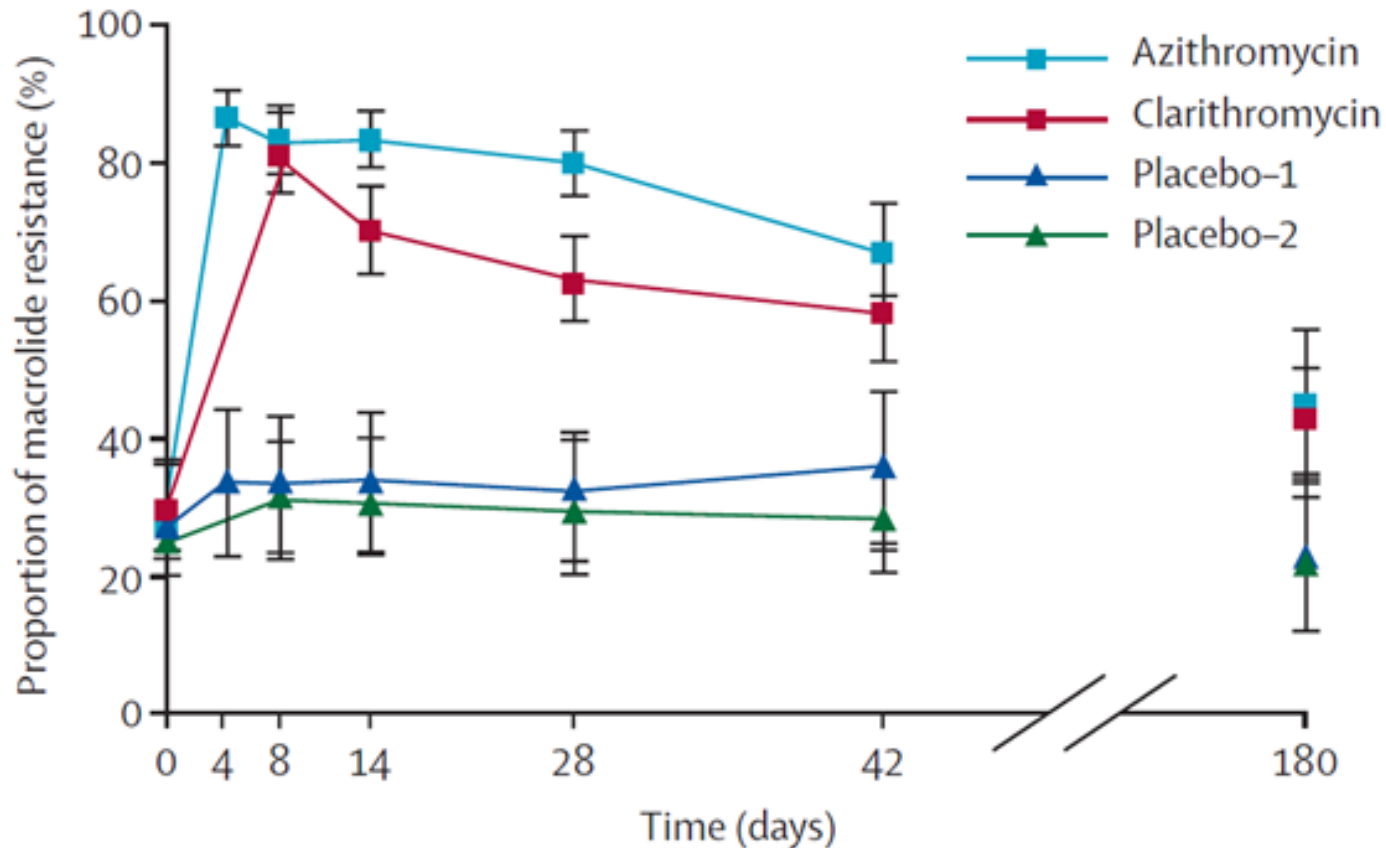


Figure 2: Temporal changes in the proportion of macrolide-resistant streptococci after azithromycin and clarithromycin use

Obere Luftwege

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicilin+ β -L-Inhibitor											
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone			Neue Chinolone								
Makrolide											
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



Obere Luftwege

- **Amoxi (+ Clav)**
- **Cefalosporine**
- **Baktrim**
- **Makrolide**
- **(Neue Chinolone)**



25 jährige Frau mit Cystitis



1. Nitrofurantoin
2. SMX/TMP
3. Amoxicillin
4. Amoxi/Clav
5. Norfloxacin oder Ciprofloxacin
6. Cefaclor



Harnwegsinfekte

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicilin+β-L-Inhibitor											
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone			Neue Chinolone								
Makrolide											
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



25 jährige Frau mit Cystitis

1. Nitrofurantoin
2. SMX/TMP
- ~~3. Clamoxyl~~
4. Amoxi/Clav
5. Norfloxacin oder Ciprofloxacin
- ~~6. Cefaclor~~



Womit

- Welche Keime erwarte ich?
 - Hautflora (grampos. Spektrum)
 - Darmflora (gramnegativ und anaerob)
- Bestes Spektrum für die Keime?
 - Bakterizid versus bakteriostatisch
- **Kommt das Medikament dorthin?**



HWI mit *S.saprophyticus*

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicillin+β-L-Inhibitor											
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone			Neue Chinolone								
Makrolide											
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



Harnwegsinfekt mit *S.saprophyticus*



Patientin hat eine bekannte
anaphylaktische Reaktion auf Amoxi/Clav

- 1.Cefalosporin**
- 2.SMX/TMP**
- 3.Clindamycin**
- 4.Doxycyclin**



HWI mit *S.saprophyticus*

	Gram-positiv					Gram-negativ					
	VRE	MRSA	Staphylokokken	Streptokokken	Enterokokken	Neisseria	Hämophilus	Moraxella	Enterobacteriaceae	ESBL	Pseudomonas
(Amino)penicillin											
Aminopenicillin+β-L-Inhibitor											
Breitspektrumpenicillin											
Ceph., 1. Gen											
Ceph., 2. Gen.											
Ceph., 3. Gen.											
Ceph., 4. Gen.											
Carbapeneme											
Aminoglycoside											
Vancomycin											
Chinolone			Neue Chinolone								
Makrolide											
TMP/SMX											
Clindamycin											
Tetracyclin											



Harnwegsinfekt mit *S.saprophyticus*

Patientin hat eine bekannte
anaphylaktische Reaktion auf Amoxi/Clav

- ~~1. Cefalosporin~~
2. SMX/TMP
- ~~3. Clindamycin~~
4. Doxycyclin



Womit

- Welche Keime erwarte ich?
 - Hautflora (grampos. Spektrum)
 - Darmflora (gramnegativ und anaerob)
- Bestes Spektrum für die Keime?
 - Bakterizid versus bakteriostatisch
- **Kommt das Medikament dorthin?**



Penetration in Knochen

- **„Knochengängig“**
 - Chinolone
 - Clindamycin
 - Rifampicin
 - Linezolid
- **i.v. Betalactam-Therapie, durch höhere Dosen, bessere Penetration dank höhere Konzentrationen**



Penetration in ZNS

- **Penicilline und Cephalosporine**
 - Schlechte Penetration
 - Bei entzündeten Meningen ca 5-20%
 - Höhere Dosierung, dadurch höhere Konzentrationen am Wirkort
- **Chloramphenicol: 90%**
- **Linezolid: 70%**



Penetration in Abszesse

- **Allgemein schlecht**
- **Tiefer pH im Abszess, gewisse AB wirken gar nicht**
 - Chinolone
 - Aminoglykoside
- **i.v. Therapie um hohe Konzentrationen zu bekommen**



Womit

- Welche Keime erwarte ich?
 - Hautflora (grampos. Spektrum)
 - Darmflora (gramnegativ und anaerob)
- Bestes Spektrum für die Keime?
 - Bakterizid versus bakteriostatisch
- Kommt das Medikament dorthin?
- **Dosierung?**
 - Route i.v oder po
 - Bioverfügbarkeit
 - Pharmakokinetik



Dosierung

- **per os oder intravenös**
- **Bioverfügbarkeit**
 - Vancomycin po wird NICHT resorbiert
 - Chinolone gute Bioverfügbarkeit
- **Art der Infektion**
 - Endokarditis
 - Abszess

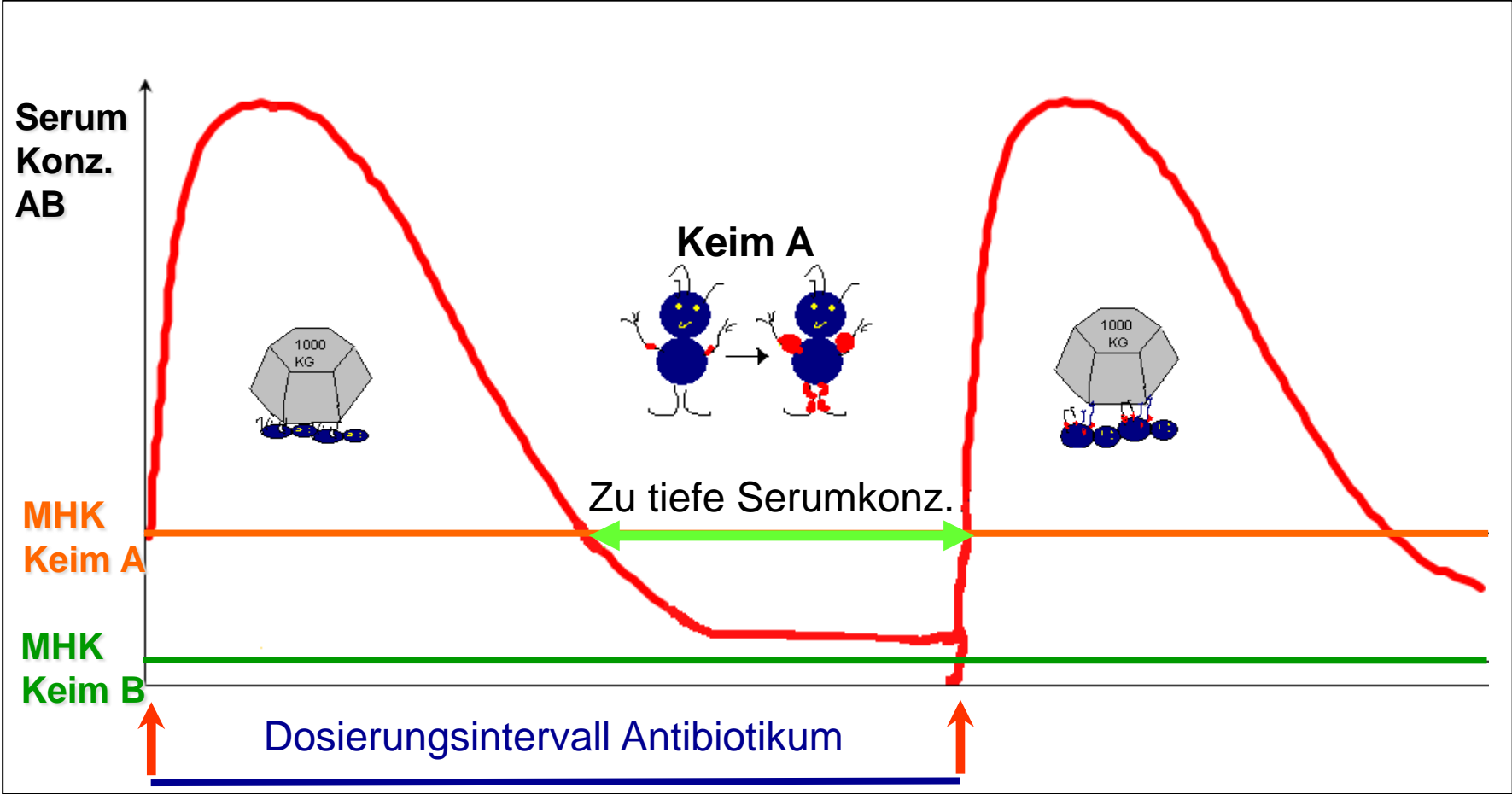


„Killing“ der Antibiotika

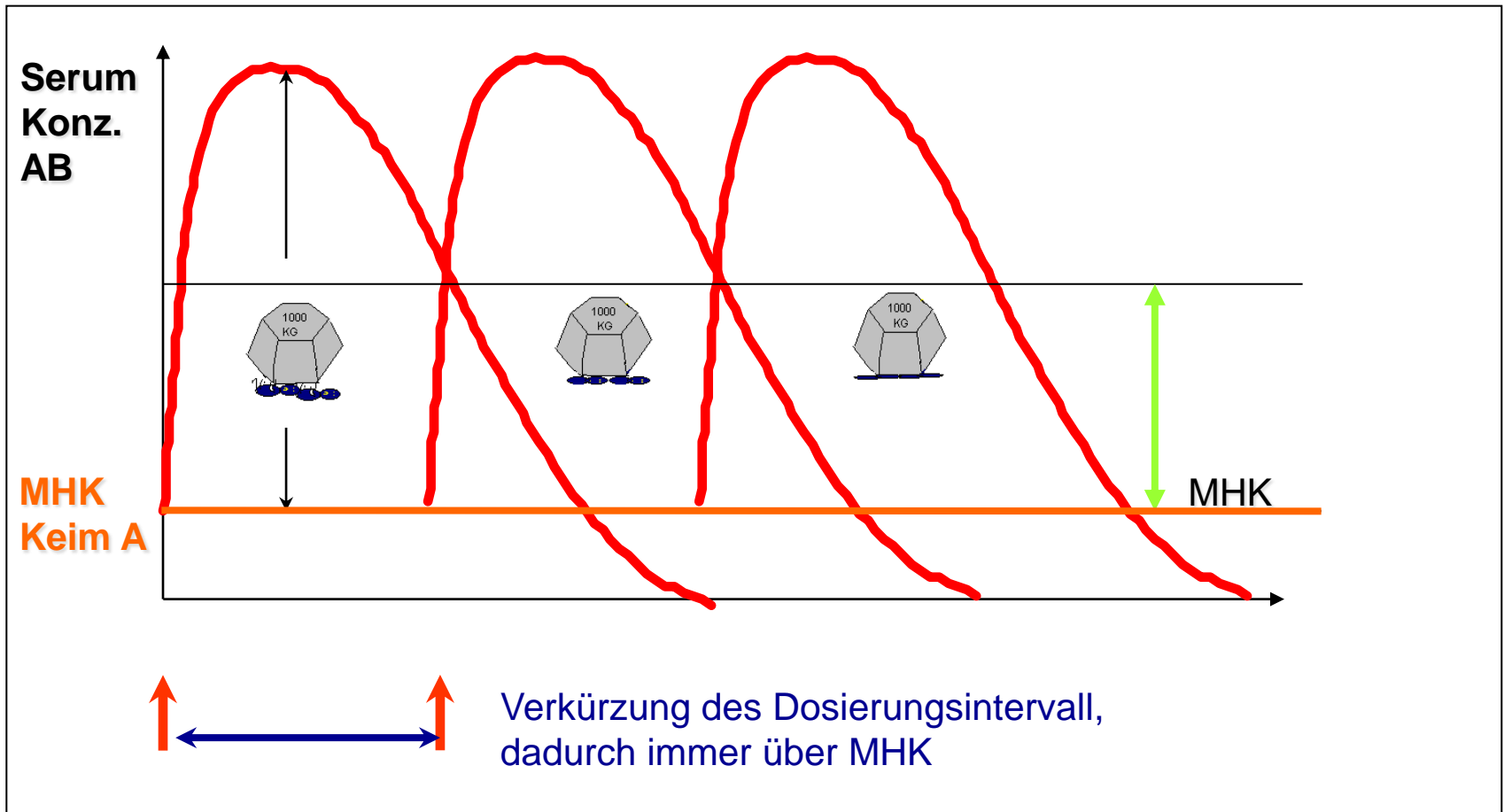
	Zeitabhängiges „Killing“		Konzentrationsabhängiges „Killing“
Vertreter	Betalaktame Vancomycin Makrolide, Clindamycin, Oxazolidinone,	Tetrazykline, Streptogramine	Aminoglykoside Fluorochinolone Metronidazol (Bei Anaerobiern)
Postantibiotischer Effekt			
Besser, wenn:	Häufige Dosen (noch besser kontinuierliche Gabe)	Hohe C.max	



Zeitabhängiges „Killing“

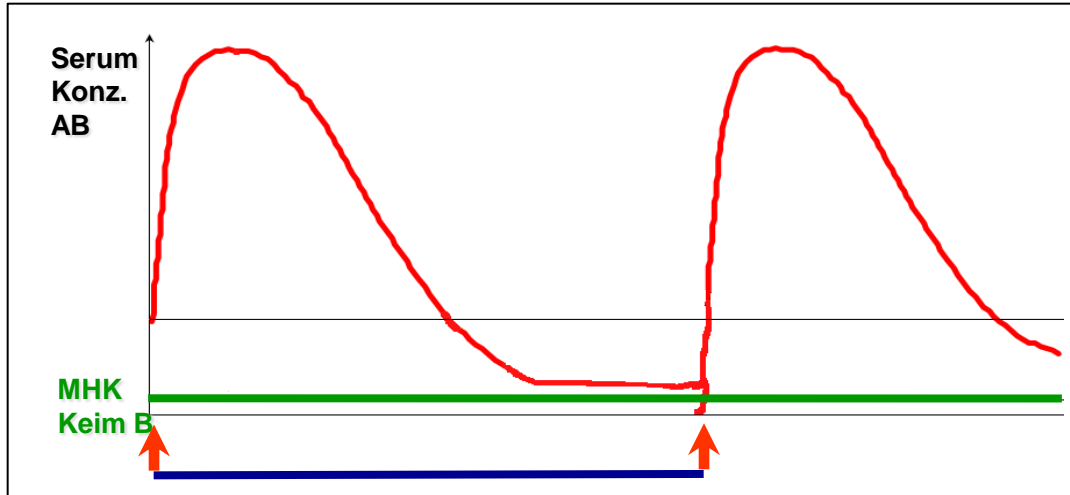


Zeitabhängiges „Killing“



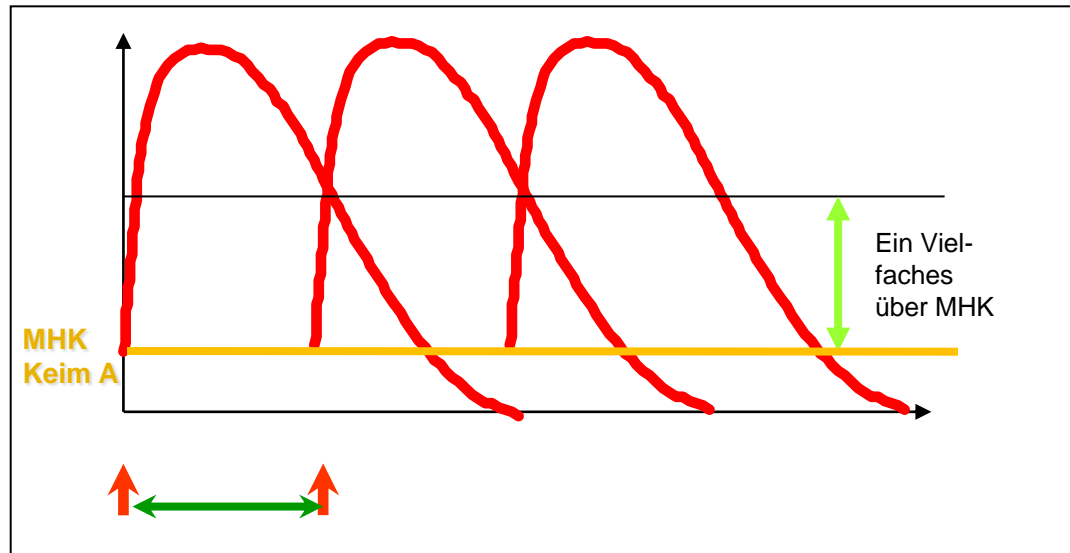
Augmentin

2x1 g



Korrekt bei Infekten der Luftwege, wo **Pneumokokken** häufigste Erreger, und Pneumokokken haben eine sehr tiefe MHK für Augmentin

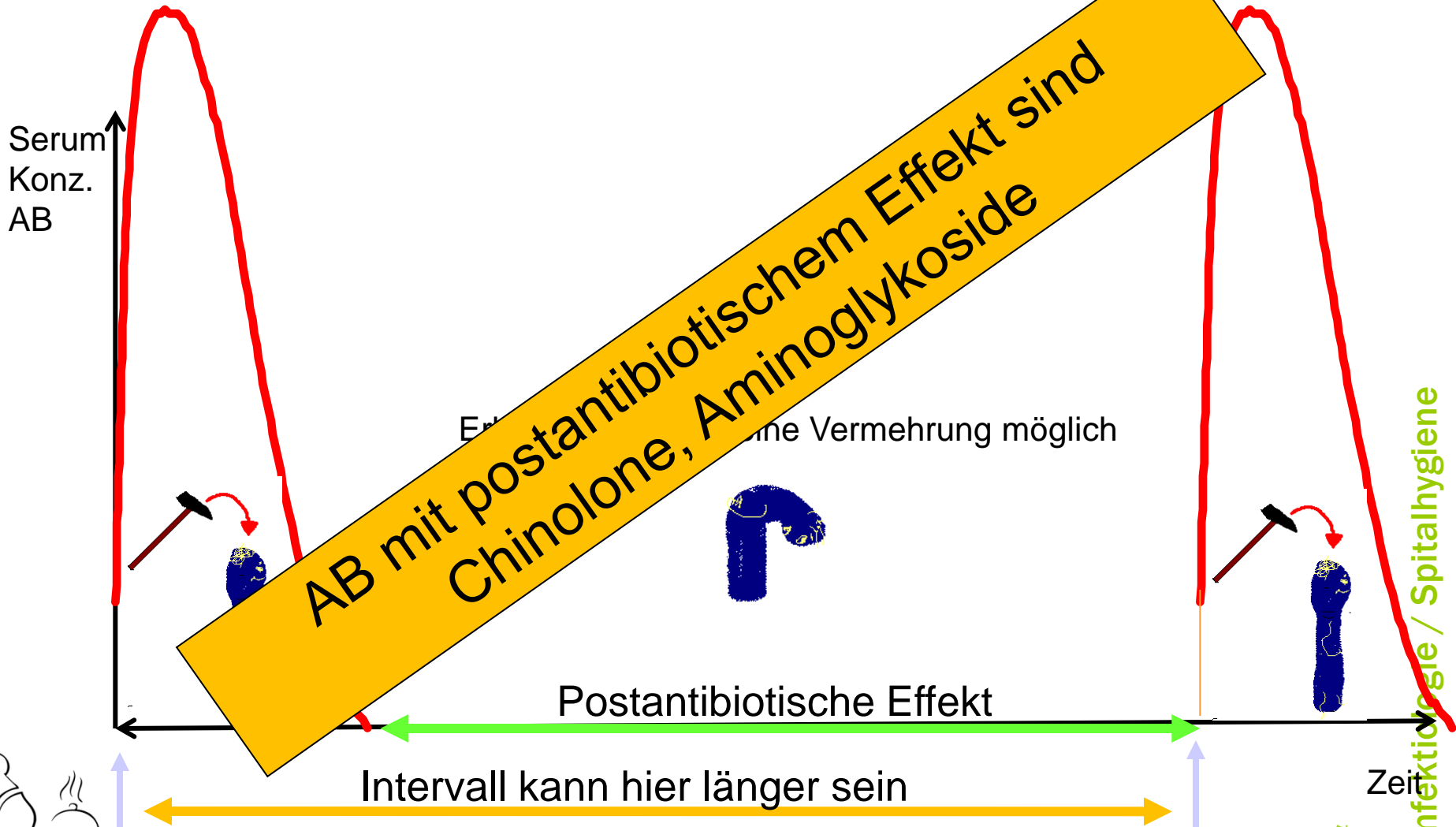
3x625mg



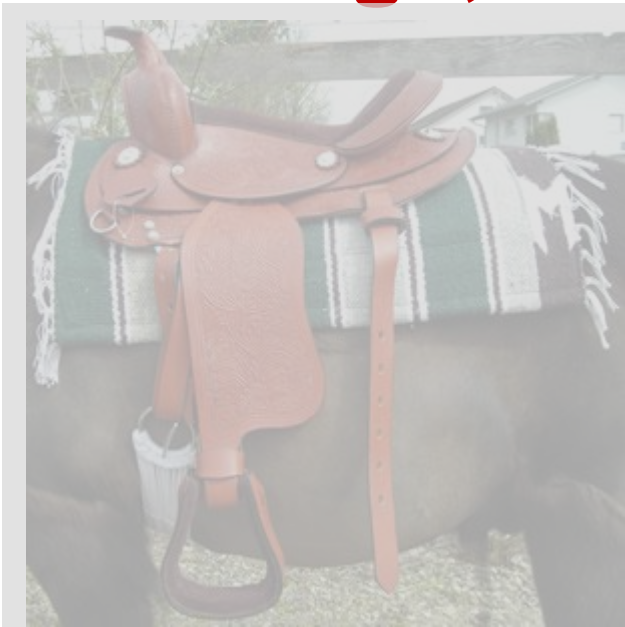
Bei Hautinfekten häufig auch **Staphylokokken** mit im Spiel und hier ist MHK bezüglich Augmentin höher, also ist hier die 3xtägliche Dosierung indiziert



Konz.-abhängiges „Killing“

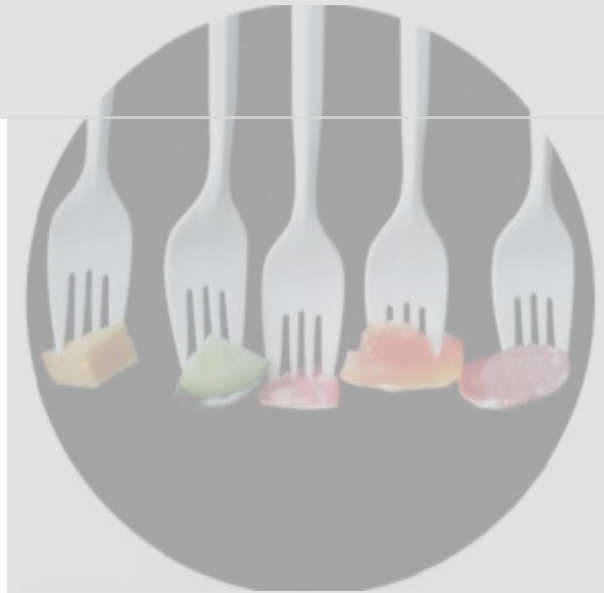


Wie lange, soll was, womit.....?



Im Titel wurde das Pferd Wohl von hinten aufgezäumt!

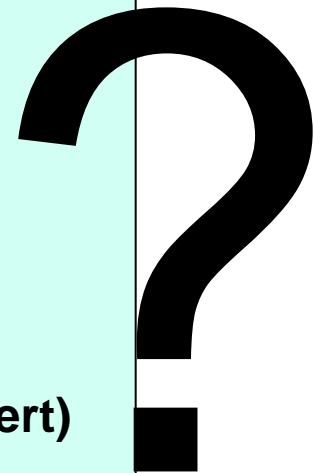
- **Was** soll antibiotisch behandelt werden
- **Womit** soll behandelt werden
- **Wie lange** soll behandelt werden



Wie lange

- **Gibt es Evidenz für die Dauer ?**
- **Richtwerte:**

GAS Tonsillitis	10 Tage Penicillin
Pneumonie	7-14 Tage
HWI	3 oder 7 oder 14 Tage
Meningitis	
Meningokokken	7 Tage
Pneumokokken	14 Tage
Endokarditis	4-6 Wochen (allenfalls 2 Wochen kombiniert)
Osteomyelitis	4-8 Wochen



Evidenz in der Medizin



keine doppelblind,
randomisierte,
kontrollierte Studie !

**Radikale Verfechter
der EBM sollten:**

Eine doppelblind,
randomisierte,
placebo kontrollierte
Crossover-Studie
organisieren und
dabei als Probanden
mitmachen



Smith and Pell; BMJ 2003

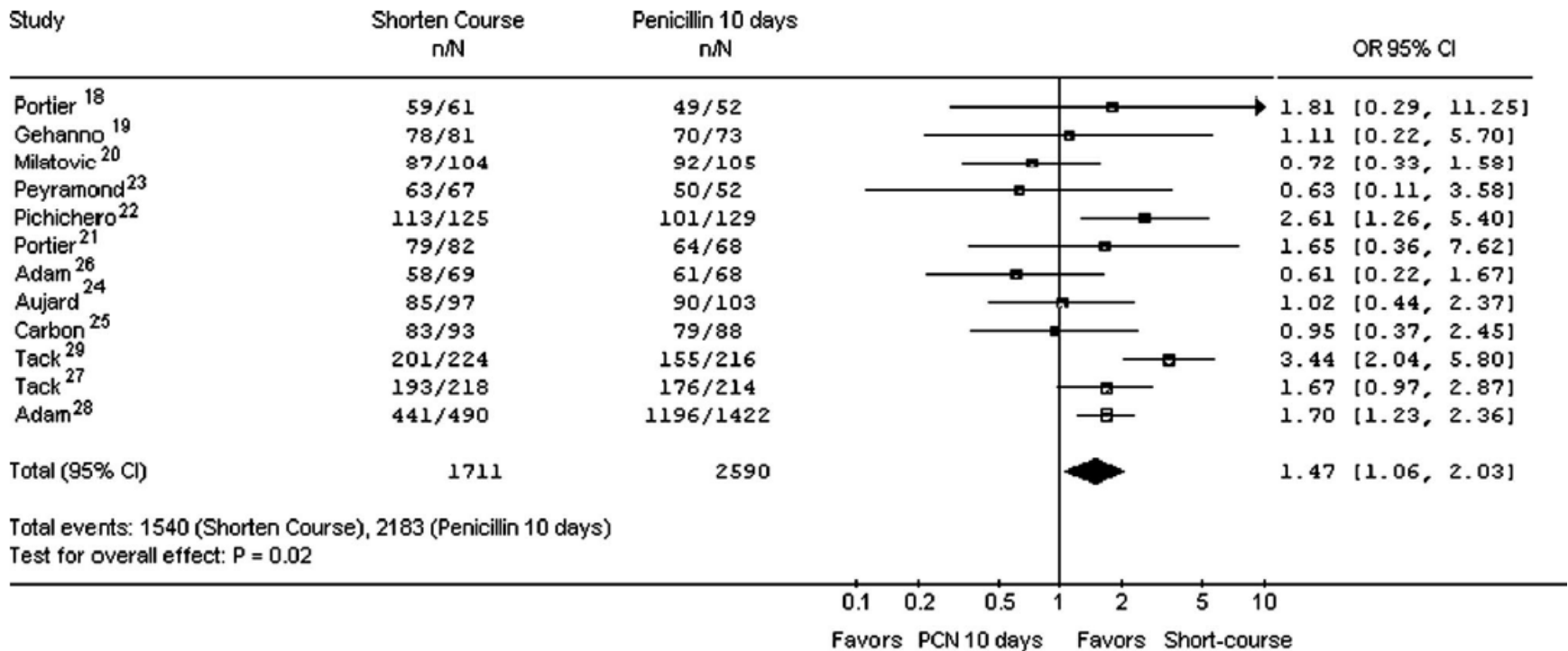
Dauer und Evidenz

- **GAS Tonsillitis** **10 Tage Penicillin**
- **Pneumonie** **7-14 Tage**
- **HWI** **3 oder 7 oder 14 Tage**
- **Meningitis**
 - Menigokokken 7 Tage
 - Pneumokokken 14 Tage
- **Endokarditis** **4-6 Wochen**
(allenfalls 2 Wochen
kombiniert)
- **Osteomyelitis** **4-8 Wochen**



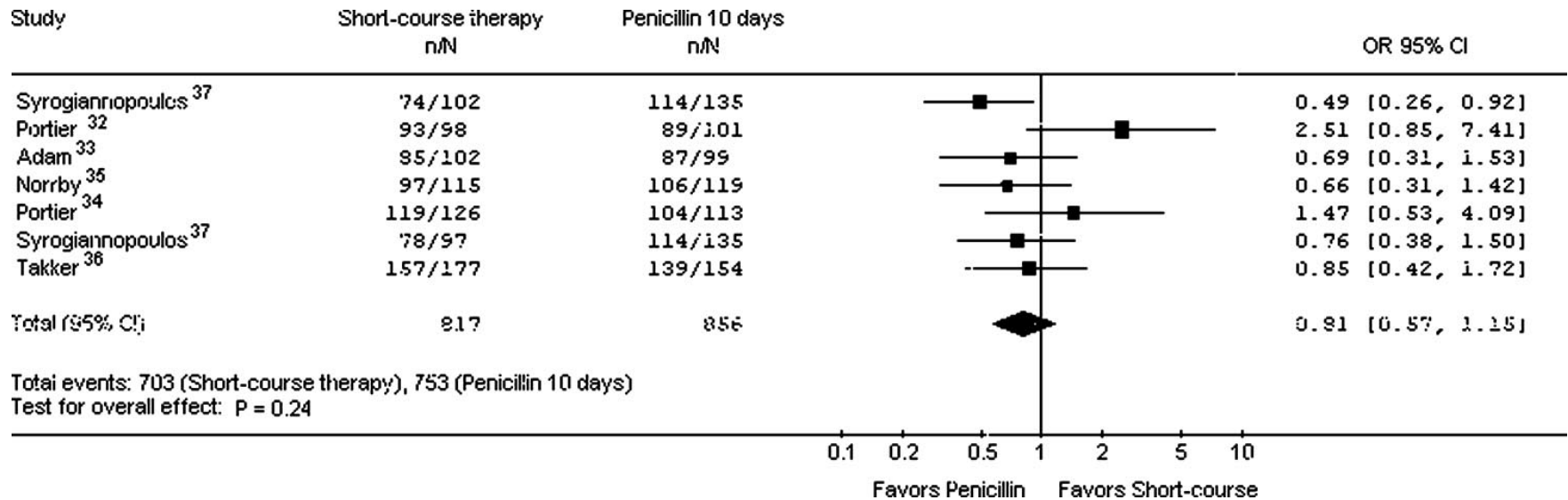
GAS

10 Tage Penicillin versus 5 Tage Cefalosporin



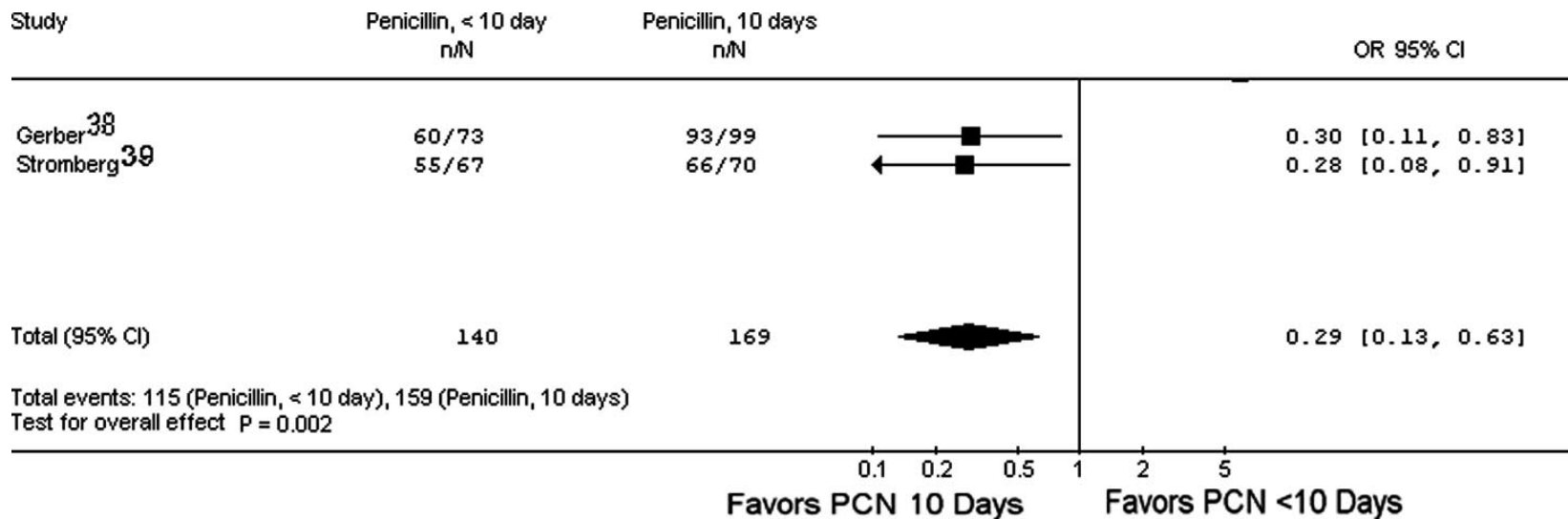
GAS

10 Tage Penicillin versus kurzzeitig Makrolid



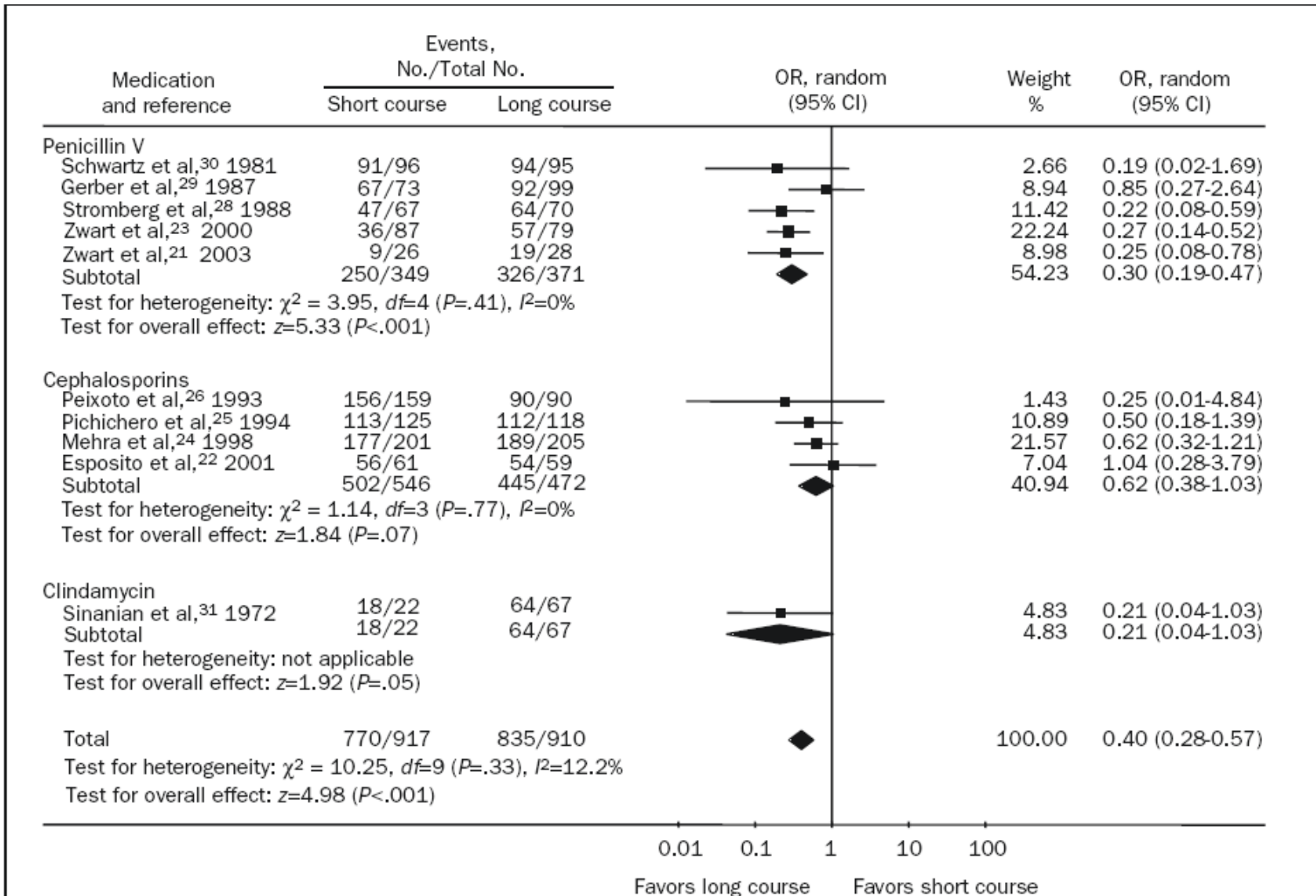
GAS

10 Tage Penicillin versus kurzzeitig Penicillin



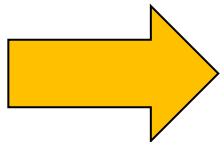
GAS

Mikrobiologische Eradikation

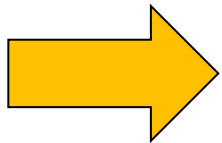


Fazit für GAS

- **Klinischer Erfolg gleich, ob nun 5 Tage Cefalosporin oder 10 Tage Penicillin**
- **Eradikation schlechter bei 5 Tage Cefalosporinen**



In Ländern wo rheumatisches Fieber noch endemisch vorkommt, immer noch 10 Tage Penicillin empfohlen



Braucht es bei uns überhaupt noch eine antibiotische Therapie?



Dauer und Evidenz

- **GAS Tonsillitis** 10 Tage Penicillin
- **Pneumonie** 7-14 Tage
- **HWI** 3 oder 7 oder 14 Tage
- **Meningitis**
 - Meningokokken 7 Tage
 - Pneumokokken 14 Tage
- **Endokarditis** 4-6 Wochen
(allenfalls 2 Wochen
kombiniert)
- **Osteomyelitis** 4-8 Wochen



Pneumonie, community acquired

Milde community acquired Pneumonia

- **European Respiratory Society** 7-10 d
- **British Thoracic Society** minimal 7 d
- **American Thoracic Society** minimal 5 d
- **El Moussaoui et al; BMJ 2006** 3 d

Schweizer Guidelines www.sginf.ch

3.5 Duration of treatment

- The appropriate duration of antimicrobial treatment has not been settled.
- The usual duration is 7-10 days, intracellular pathogens (i.e. *Legionella* spp.) should be treated for at least 14 days.



3 Tage für mild CAP

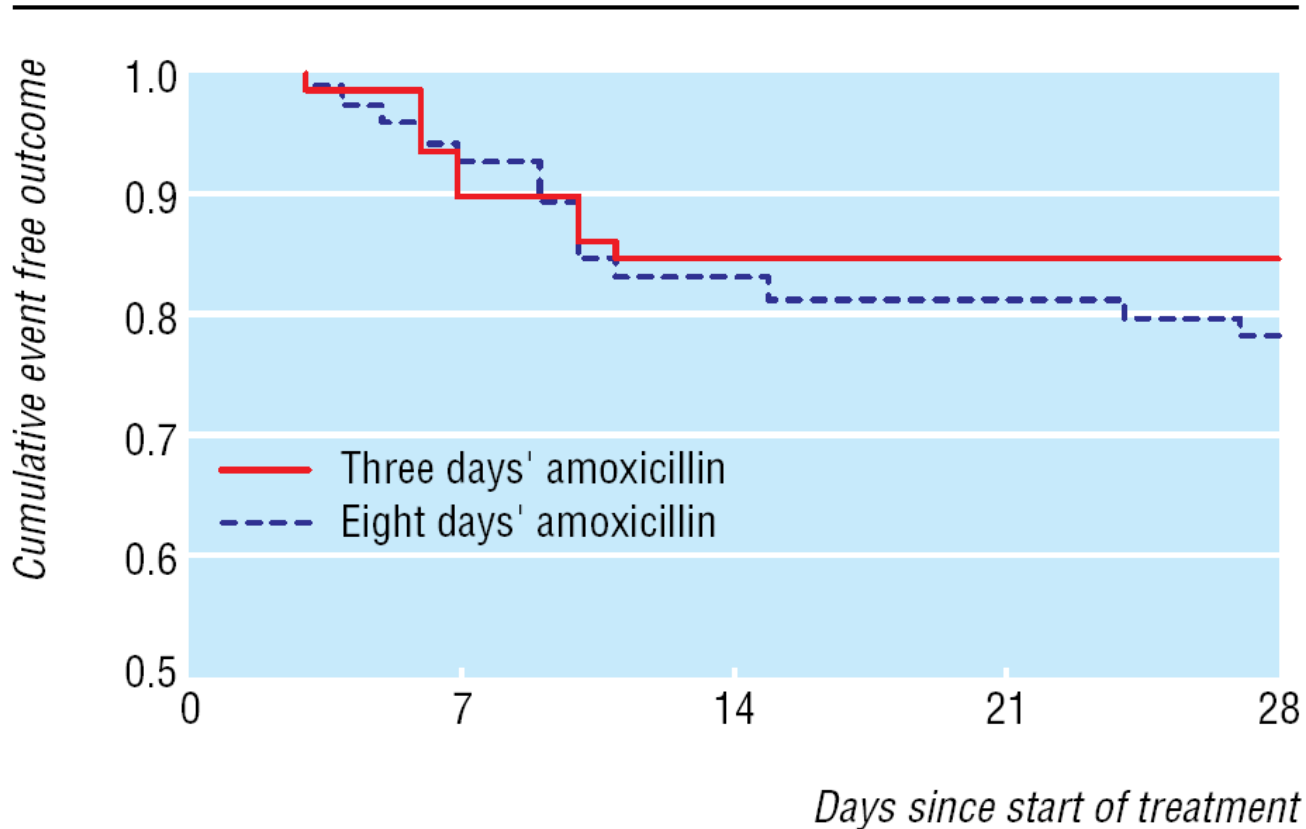
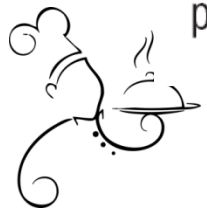


Fig 3 Proportion of patients considered clinical successes in intention to treat population. Day 3=day of randomisation



CAP in der Schweiz

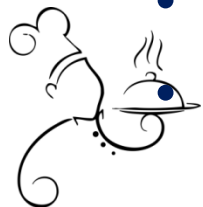
3.5 Duration of treatment

- The appropriate duration of antimicrobial treatment has not been settled.
- The usual duration is 7-10 days, intracellular pathogens (i.e. *Legionella* spp.) should be treated for at least 14 days.
- The trend is to shorten the duration of antibiotic therapy. Generally we recommend antibiotic treatment until the patient is afebrile for 3-5 days.
- Since 2003, several studies addressing shorter courses of therapy in selected patients were published (five days levofloxacin 750 mg/d in mild-to severe CAP³; three day regimen in mild-to-moderate CAP with substantially improvement after three days of intravenous amoxicillin therapy⁴). Shorter courses are not discussed in the ERS / ESCMID guidelines.

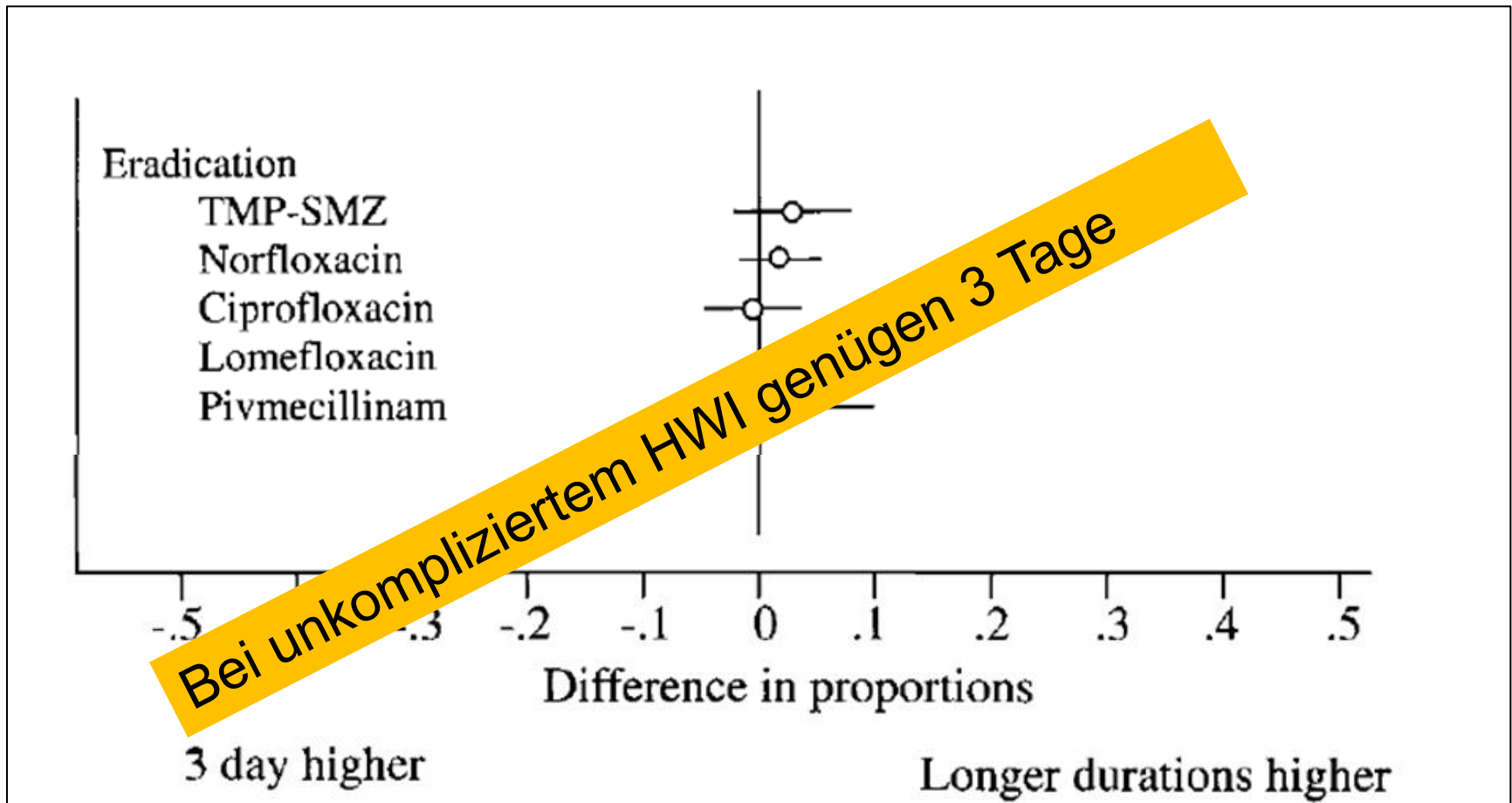


Dauer und Evidenz

- **GAS Tonsillitis** 10 Tage Penicillin
- **Pneumonie** 7-14 Tage
- **HWI** **3 oder 7 oder 14 Tage**
- **Meningitis**
 - Menigokokken 7 Tage
 - Pneumokokken 14 Tage
- **Endokarditis** **4-6 Wochen**
(allenfalls 2 Wochen
kombiniert)
- **Osteomyelitis** **4-8 Wochen**
- **Etc etc**



UTI: 3d versus multiday

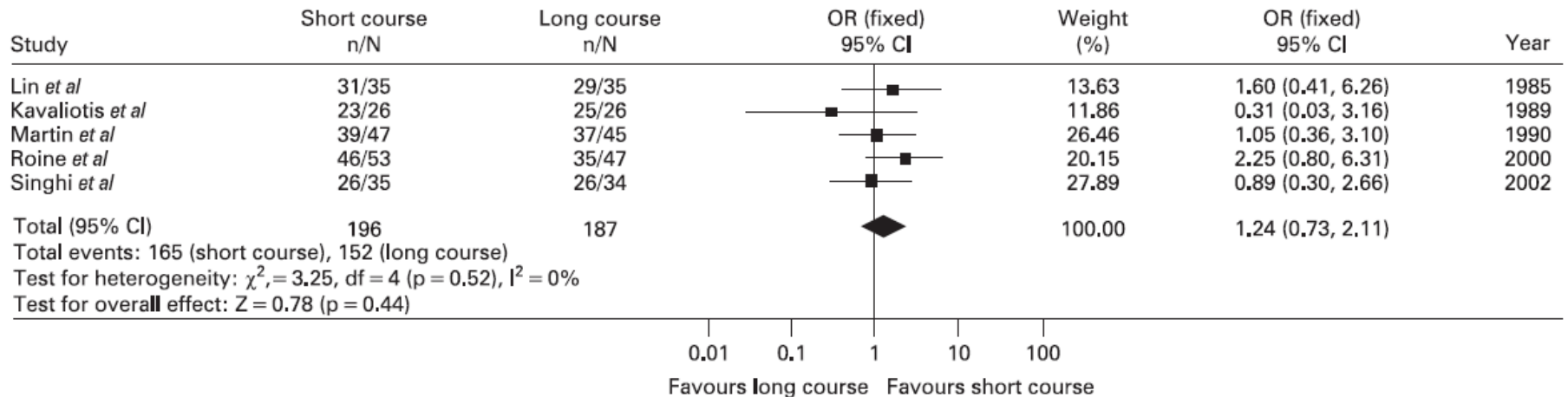


Dauer und Evidenz

- **GAS Tonsillitis** 10 Tage Penicillin
- **Pneumonie** 7-14 Tage
- **HWI** 3 oder 7 oder 14 Tage
- **Meningitis**
 - Menigokokken 7 Tage
 - Pneumokokken 14 Tage
- **Endokarditis** 4-6 Wochen
(allenfalls 2 Wochen
kombiniert)
- **Osteomyelitis** 4-8 Wochen



Metaanalysis Meningitis



Wenig gute Studien, nicht wirklich relevantes Ergebnis,
 Nicht die gleichen Keime etc etc:

Guideline weiter auf
 Erfahrungswert

- Meningokokken 7 Tage
- Pneumokokken 14 Tage

Dauer und Evidenz

- **GAS Tonsillitis** 10 Tage Penicillin
- **Pneumonie** 7-14 Tage
- **HWI** 3 oder 7 oder 14 Tage
- **Meningitis**
 - Menigokokken 7 Tage
 - Pneumokokken 14 Tage
- **Endokarditis** **4-6 Wochen**
(allenfalls 2 Wochen
kombiniert)
- **Osteomyelitis** 4-8 Wochen



Endokarditis

Penicillin sensible Streptokokken

Behandlung	Dauer	Empfehlung
Penicillin G	4 Wochen	IB
Ceftriaxone	4 Wochen	IB
+ Gentamicin	2 Wochen	IB
Vancomycin	4 Wochen	IB



Endokarditis

Wie ist es für Staphylokokken?

Behandlung	Dauer	Empfehlung
<u>MSSA</u>		
Oxacillin	4-6 Wochen	IB
+ Gentamicin	3-5 d	IC
<u>MRSA</u>		
Vancomycin	6 Wochen	IB



Dauer und Evidenz

- **GAS Tonsillitis** 10 Tage Penicillin
- **Pneumonie** 7-14 Tage
- **HWI** 3 oder 7 oder 14 Tage
- **Meningitis**
 - Menigokokken 7 Tage
 - Pneumokokken 14 Tage
- **Endokarditis** 4-6 Wochen
(allenfalls 2 Wochen
kombiniert)
- **Osteomyelitis** 4-8 Wochen



Osteomyelitis

Despite **three decades** of research, the available literature on the treatment of osteomyelitis is **inadequate to determine** the best agent(s), route, or duration of antibiotic therapy.

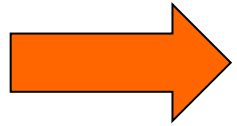
Im Mittel wurde 6 Wochen behandelt



Zusammenfassend zur Dauer

- **Tendenz:** Verkürzung der antibiotischen Dauer bei akuten Infektionen
 - Studien einfacher zu machen
 - Gewisse Daten vorhanden
- Chronische Infektionen, oder schwierig zu behandelnde Infektionen
 - Hier schwieriger wirklich zu Daten zu kommen, Erfahrungswerte wichtig





Das war jetzt einfach zuviel !



Finden sie die 4 Fehler !



1. Antibiotikum ja (nur aufgrund der Inspektion?)
2. Spektrum falsch (frühe Chinolone für Angina?)
3. Dosierung (sicher zu niedrig dosiert!)
4. Über die Dauer sagt er wieder mal nichts!!!!



Pause

