The background of the entire page is a microscopic view of various bacteria, likely E. coli, rendered in a semi-transparent, blue and purple color scheme against a warm, reddish-pink background. The bacteria are shown in various orientations and stages of division, creating a sense of dynamic movement.

Antibiotikatherapie in der Praxis II

VERORDNUNGSFORUM 47
OKTOBER 2018

Alles Gute.

KVBW 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

- 3 Vorwort
- 4 Einleitung
- 8 Was beinhaltet rationale Antibiotikatherapie?
- 11 Fluorchinolone –
aktuelles Risikobewertungsverfahren
- 14 Harnwegsinfektionen
- 22 Nitroxolin – eine neue Therapieoption bei HWI?
- 24 *Clostridium-difficile*-Infektionen
- 30 Haut- und Weichteilinfektionen
- 35 *Helicobacter-pylori*-Infektionen

Das Titelbild zeigt eine 3D-Illustration von *Clostridium difficile*.



Hinweis:

In der Neuauflage geänderte Textstellen haben eine Randmarkierung und sind blau eingefärbt.

Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Die angegebenen Informationen und Empfehlungen wurden von den Autoren und der Redaktion mit größtmöglicher Sorgfalt erarbeitet und geprüft.

Der Leser ist aufgefordert, sich über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Thematik zu informieren, Fachinformationen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Über die Anwendung auf den Einzelfall entscheidet der behandelnde Arzt eigenverantwortlich.

Vorwort

Auf einem guten Weg

Unser ärztliches Ziel in Zeiten der **Multiresistenzen** und des zunehmenden Einsatzes von **Reserveantibiotika** muss ein rationaler Einsatz von Antibiotika sein. Damit wir nicht auf die katastrophale Situation zusteuern, dass Antibiotika in ihrer Gesamtheit wirkungslos werden. Die Folgen wären nicht auszumalen.

Das war der Grund, warum wir vor zwei Jahren unser Verordnungsforum 36 zur Antibiotikatherapie in der Praxis veröffentlicht haben. Doch bereits damals wussten wir, dass wir das komplexe Thema – natürlich – nicht vollständig abgehandelt hatten. Daher ist es nur folgerichtig, dass wir Ihnen nun Teil II zum Thema vorlegen.

Hatten wir uns im ersten Heft noch mit den häufig auftretenden Infektionen der oberen und unteren Atemwege sowie den Harnwegsinfektionen beschäftigt, widmen wir uns aktuell den Infektionen mit *Clostridium difficile* und *Helicobacter pylori* sowie den Haut- und Weichteilinfektionen. Außerdem haben wir Ihnen in einem Kapitel die Ergebnisse des aktuellen Risikobewertungsverfahrens für Fluorchinolone zusammengefasst.

Zur Behandlung von Harnwegsinfektionen ist im letzten Jahr eine neue S3-Leitlinie erschienen. Daher haben wir das Kapitel aus dem Heft 36 gründlich überarbeitet und um die neuen Erkenntnisse ergänzt. Nitroxolin als neue Therapieoption bei Harnwegsinfektionen vervollständigt das Bild.

An den Beginn des Heftes haben wir einen Überblick gestellt, der alle wichtigen Aspekte einer rationalen Antibiotikatherapie zusammenfasst. Denn auch wenn das Verordnungsverhalten in Baden-Württemberg sich verbessert hat, so können wir noch besser werden. Daher unsere Bitte an Sie: **Verordnen Sie leitliniengerecht. Verordnen Sie mit Bedacht. Verordnen Sie zurückhaltend und zielgerichtet.**



Nur so können wir auf Dauer verhindern, dass die Resistenzrate weiter ansteigt; und können wir dafür sorgen, dass uns bei schweren Infektionen ausreichend Secondline-Antibiotika zur Verfügung stehen.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre und hoffe, wir haben mit diesem Verordnungsforum Ihr Interesse geweckt. Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben, dann schreiben Sie uns: verordnungsforum@kvbawue.de

Herzlichst Ihr

Dr. Norbert Metke
Vorsitzender des Vorstands

Einleitung

Antibiotika gehören zu den meistverordneten Arzneimitteln in Deutschland. Dies hat uns bewogen, im November 2015 ein Themenheft (Verordnungsforum 36) zu dieser Wirkstoffgruppe zu veröffentlichen. Mit dem vorliegenden Heft halten Sie die Fortsetzung in den Händen.

Das Heft bietet neue Beiträge zu Infektionen mit *Clostridium difficile* und *Helicobacter pylori*, zu Haut- und Weichteilinfektionen und zum aktuellen Risikobewertungsverfahren bei den Fluorchinolonen. Der Artikel zu Harnwegsinfektionen aus dem Verordnungsforum 36 wurde aktualisiert; darin sind unter anderem die Aufnahme weiterer Antibiotika (wie z. B. Nitroxolin) sowie Empfehlungen zur symptomatischen Behandlung mit Schmerzmitteln und zur nicht-antibiotischen Rezidivprophylaxe als interessante Neuerungen zu erwähnen.

Warum „rational“ verordnen?

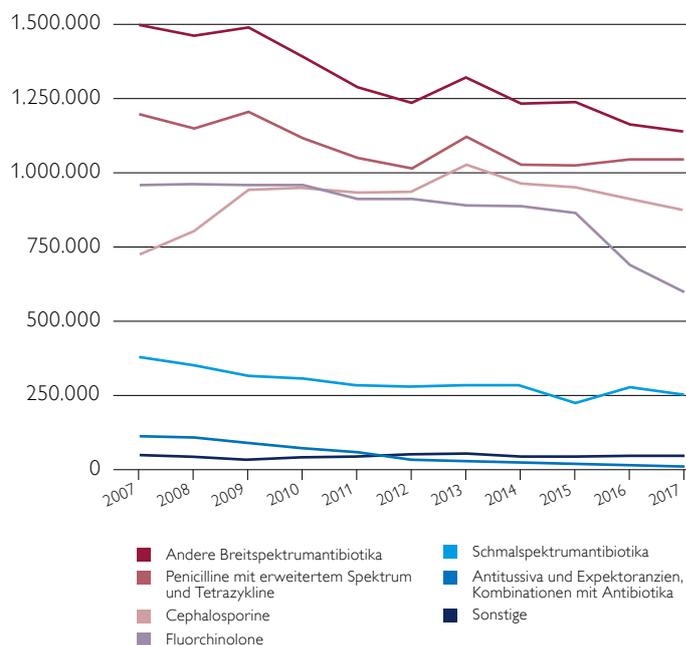
Antibiotika rational zu verordnen, ist aus mehreren Gründen ein erstrebenswertes Ziel. Die bekannte Eigenart bakterieller Erreger, dass sie durch genetischen Umbau und Selektionsprozesse Resistenzen gegen bestimmte Wirkstoffe entwickeln können, muss beim Verordnen beachtet werden. Ein weiteres Argument ist die Verhinderung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), vor allem wenn diese das menschliche Mikrobiom betreffen (vgl. Artikel zu *Clostridium difficile* ab Seite 24) oder wenn diese, wie bei den Fluorchinolonen, schwerwiegende und langfristige Folgen haben können (vgl. Artikel zum Risikobewertungsverfahren ab Seite 11). Und schließlich können unerwünschte Interaktionen im Fokus stehen, sowohl pharmakodynamischer Art (z. B. Nephrotoxizität von Aminoglykosiden) als auch auf pharmakokinetischer Ebene (z. B. Enzymhemmung durch bestimmte Makrolide).

Ab Seite 8 haben wir für Sie deshalb eine Vielzahl nützlicher Tipps zum rationalen Verordnen zusammengestellt. Außerdem spielt – aus der Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung – auch die wirtschaftliche Ordnungsweise eine wichtige Rolle.

Verordnungszahlen

Erfreulicherweise liegt Deutschland im europäischen Vergleich im unteren Drittel der jährlichen Verordnungszahlen, Tendenz rückläufig. Dennoch gibt es Optimierungsbedarf hinsichtlich der Breitspektrum- und Reserveantibiotika, die in Deutschland häufiger verordnet werden als in anderen Ländern Europas. Hierbei stehen insbesondere Cephalosporine und Fluorchinolone im Fokus [1], deren unnötige oder zu häufige Einnahme die Gefahr der Resistenzbildung mit sich bringt.

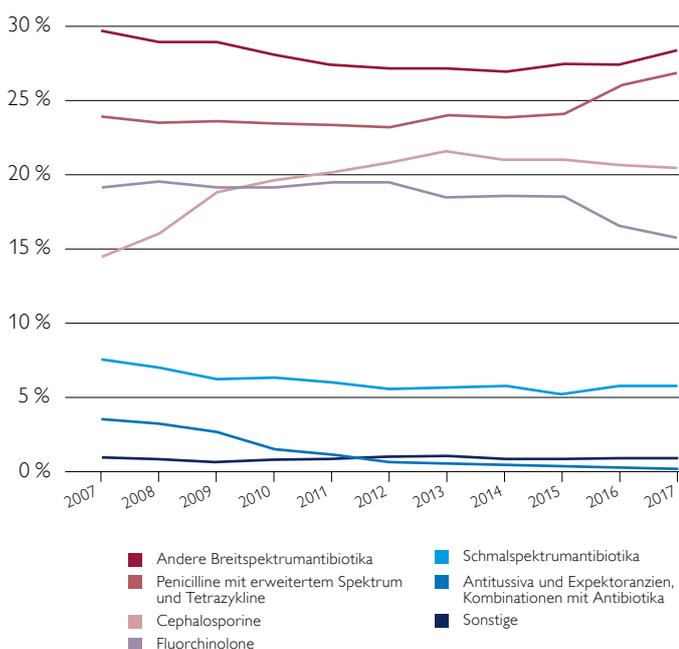
Abbildung 1: Anzahl verordneter Antibiotikapackungen in Baden-Württemberg 2007 bis 2017, Einteilung gemäß Innovationsfonds-Projekt RESIST



In Abbildung 1 und 2 haben wir die Mengen und Anteile verordneter Antibiotikapackungen als Zeitverlauf über die letzten elf Jahre für Sie dargestellt. Erfreulich ist der Rückgang der gesamten Verordnungszahlen, insbesondere der verminderte Einsatz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen (Abbildung 1 und 2). Führt man eine nach Fachgruppen differenzierte Betrachtung durch und berechnet die Anteile der verschiedenen Wirkstoffgruppen (bezo-

gen auf alle verordneten Antibiotikapackungen = 100 %), erkennt man, dass im Falle der Chirurgen und der HNO-Ärzte trotz eines absoluten Rückgangs anteilig mehr Cephalosporine verordnet werden (Abbildung 3). Hingegen ist bei den Fluorchinolonen ein über alle Fachgruppen gleich verteilter Rückgang zu verzeichnen (Abbildung 4).

Abbildung 2: Anteile der verordneten Antibiotikapackungen in Baden-Württemberg 2007 bis 2017 (100 % = alle verordneten Antibiotikapackungen im jeweiligen Jahr), Einteilung gemäß Innovationsfonds-Projekt RESIST



Resistenzen

Das Robert-Koch-Institut stellt in seiner Datenbank („Antibiotika-Resistenz-Surveillance“, ARS) aktuelle Resistenzdaten für die wichtigsten bakteriellen Erreger aus dem stationären und dem ambulanten Bereich zur Verfügung. Die Daten stammen aus der Routinediagnostik von mikrobiologischen Laboratorien [2]. Die interaktive Datenbank ermöglicht beispielsweise, Resistenzberichte für ausgewählte Erreger zu generieren. Daneben ist eine Selektion nach Parametern wie Versorgungsbereich oder Region möglich [3].

Die Sammlung von Daten ist ein wichtiger Bestandteil in der flächendeckenden Überwachung von Antibiotikaresistenzen. Wichtige Projekte, die die Ausbreitung von Resistenzen eindämmen sollen, sind die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART“ des Bundesgesundheitsministeriums und das „RESIST“-Projekt von KBV und Ersatzkassen [4]. Ärzte und Patienten sollen dadurch zu einem noch sensibleren Umgang mit Antibiotika motiviert werden.

In der Fachpresse findet man häufig Berichte und statistische Auswertungen zu Resistenzen spezifischer Erreger, so wird beispielsweise bei Gonokokken und multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) ein zunehmender Anteil resistenter Keime beobachtet, während sich die Lage bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MRSA) in den letzten Jahren zu entspannen scheint [5-7]. Diese Entwicklung wird unter anderem auf die Einführung von regionalen MRSA-Netzwerken und auf konsequente Diagnostik bei Krankenhausaufnahmen zurückgeführt. Mögen solche Statistiken auch interessant sein, so entbinden sie den behandelnden Arzt dennoch nicht von der Notwendigkeit, jeweils die individuelle Behandlungssituation zu beurteilen und eine „rationale“ Entscheidung für den Einzelfall zu treffen.

Auch wenn ein Rückgang von Resistenzen positiv ist, soll dies nicht dazu ermuntern, Rezepte großzügiger auszustellen. Denn es könnte daraus eine Trendumkehr resultieren, und dies gilt es zu vermeiden.

Der Gesetzgeber hat zwischenzeitlich begriffen, dass der Resistenzvermeidung auch in der Welt der Richtlinien und bürokratischen Vorschriften Rechnung getragen werden muss. So ist in der aktuellen Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses schriftlich fixiert, dass die Resistenzsituation bei der Festbetragsbildung und bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika berücksichtigt werden soll (in Kraft seit 08.03.2018 bzw. seit 13.03.2018) [8].

Abbildung 3: Anteil der verordneten Cephalosporinpackungen innerhalb der ausgewiesenen Fachgruppen (100 % = alle verordneten Antibiotikapackungen in der jeweiligen Fachgruppe im jeweiligen Jahr)

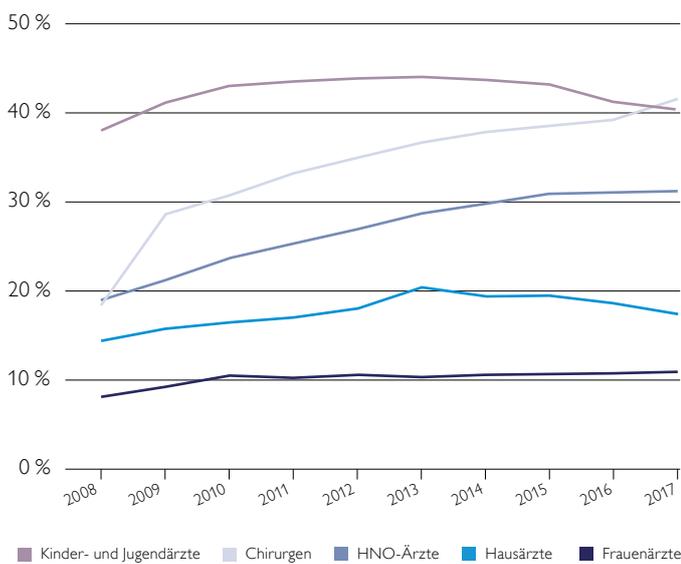
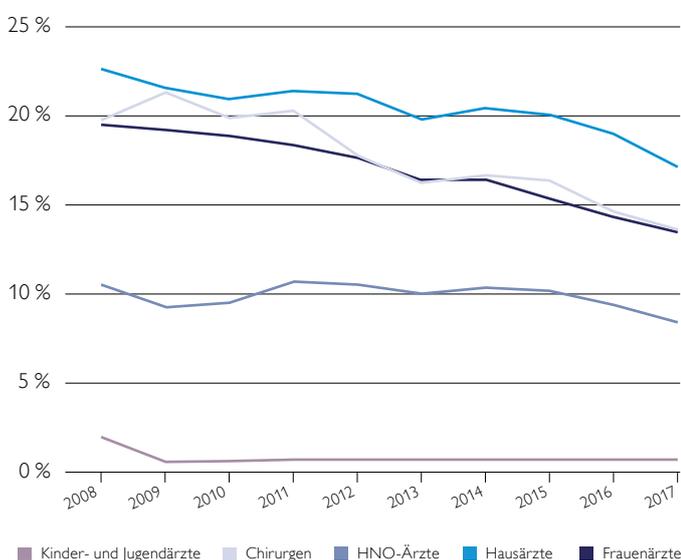


Abbildung 4: Anteil der verordneten Fluorchinolonpackungen innerhalb der ausgewiesenen Fachgruppen (100 % = alle verordneten Antibiotikapackungen in der jeweiligen Fachgruppe im jeweiligen Jahr)



Was bringt die Zukunft?

Wie ist der derzeitige Stand der Dinge in der forschenden Industrie? Im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten ist die Pipeline hinsichtlich neuer Antibiotika nicht so gut gefüllt. Aus der Perspektive des Herstellers ist die Attraktivität einer Antibiotika-Neuentwicklung begrenzt, wenn man bedenkt, dass ein neuer Wirkstoff vorrangig als Reservesubstanz auf den Markt gebracht wird und erst dann zum Einsatz kommt, wenn die etablierten Therapien versagt haben, also als eine Art „Nischenprodukt“. Darüber hinaus dauern Antibiotikatherapien meist nur einige Tage oder in einzelnen Fällen wenige Wochen; anders als beispielsweise Antidiabetika, MS-Medikamente oder Lipidsenker kommen sie für eine Dauertherapie in der Regel nicht in Frage. Außerdem ist das Preisniveau bei den Antibiotika relativ niedrig angesiedelt (durchschnittlich etwa im zweistelligen Euro-Bereich pro Packung), sodass es eine teure „Innovation“ in wirtschaftlicher Hinsicht schwer hat, sich auf dem Markt zu etablieren.

Hygiene – nach wie vor unabdingbar

Damit es zur Weitergabe infektiöser Keime möglichst erst gar nicht kommt, ist die Hygiene weiterhin von hoher Bedeutung. An dieser Stelle möchten wir aber nicht ins Detail gehen, sondern mit einem Zitat der medizinisch vorgebildeten Romanautorin Tess Gerritsen schließen; in ihrem Buch „Leichenraub“ geht es um den amerikanischen Arzt Oliver Wendell Holmes aus dem 19. Jahrhundert, dem die simple, aber revolutionäre Empfehlung zu verdanken ist, „dass Ärzte sich schlicht und einfach die Hände waschen sollten“ [9].

Literatur

- [1] Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV: Antibiotikaverordnung in der ambulanten Versorgung. Dt Ärztebl 2016; 113(26): 454–9
- [2] Robert-Koch-Institut: Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) – Projekt. <https://ars.rki.de/Content/Project/Main.aspx>
- [3] Robert-Koch-Institut: Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) – Datenbank. <https://ars.rki.de/Content/Database/Introduction/Main.aspx>
- [4] Kassenärztliche Bundesvereinigung: RKI aktualisiert Datenbank zu Antibiotikaresistenzen (Praxisnachrichten vom 31.08.2017). http://www.kbv.de/html/1150_30741.php
- [5] Jansen K, Heuer D, Buder S: Drei Fälle von Gonorrhö mit ausgeprägter Antibiotika-Resistenz und Therapieversagen in Australien und Großbritannien. Epid Bull 2018; 24: 221–2
- [6] Stolaroff-Pépin A, Arvand M, Mielke M: Bericht zum Treffen der Moderatoren der regionalen MRE-Netzwerke am Robert-Koch-Institut. Epid Bull 2017; 41: 465–70
- [7] Layer F, Strommenger B, Cuny C et al.: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland. Epid Bull 2018; 5: 57–62
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss: Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf
- [9] Gerritsen T: Leichenraub. Blanvalet Taschenbuch Verlag, 2010

Was beinhaltet rationale Antibiotikatherapie?

Für eine rationale Antibiotikatherapie müssen zahlreiche unterschiedliche Aspekte beachtet werden. Die folgende Aufstellung liefert einen Überblick.

Korrekte Indikationsstellung

- Virale Infektionen nicht antibiotisch behandeln.
- Keine Prophylaxe zur Verhütung bakterieller Sekundärinfektionen bei primären Virusinfekten (sog. antibiotische Abschirmung).
- Erweist sich die Diagnose als falsch, Abbruch der Antibiotikatherapie.

Kritische Indikationsstellung

Leichte bakterielle Infektionen sind bei immunkompetenten Personen keine Indikation für Antibiotika [1, 2].

Richtige Wahl des Antibiotikums

- Wirkspektrum: „So breit wie nötig, so schmal wie möglich.“
- Bei der Verordnung die aktuellen Leitlinien beachten. Eine umfangreiche Studie bei deutschen Hausärzten zeigte, dass hier noch Verbesserungsbedarf besteht [3].
- Reserveantibiotika nur mit strenger Indikation einsetzen. Der Anteil der Reserveantibiotika an den verordneten Antibiotika ist in Deutschland seit Jahren mit ca. 40 % zu hoch [4].

Kalkulierte Therapie

Eine kalkulierte Therapie ist gleichbedeutend mit einer ungezielten Antibiotikatherapie, oft auch als „empirisch“ bezeichnet, wenn die Infektion dringlich behandlungsbedürftig ist und nicht auf ein mikrobiologisches Kulturergebnis gewartet werden kann. Die Auswahl des Antibiotikums erfolgt anhand des erwarteten Erregerspektrums der vermuteten Infektion und ggf. anhand weiterer Befunde (z. B. Bildgebung). Die Therapie kann je nach Einzelfall „vorläufig“ sein und beinhaltet die Bereitschaft einer eventuellen Therapieumstellung.

Gezielte Therapie

Eine gezielte Antibiotikatherapie orientiert sich am Antibiogramm zum zuvor isolierten Erreger. Nachteil ist, dass das Ergebnis einer Kultur abgewartet werden muss (Dauer: ca. zwei Tage). Zu beachten sind außerdem mögliche Ursachen für eine Fehlinterpretation, wenn z. B. Kontaminationen oder Keime der Schleimhautflora für Erreger gehalten werden.

Die gezielte Therapie spielt eine wichtige Rolle u. a. bei obstruktiven Harnwegsinfektionen, Osteomyelitis und chronischen Wund- und Gewebsinfektionen [14].

Richtige Anwendung des Antibiotikums

- Dauer: „So lange wie nötig, so kurz wie möglich“.
 - Eine 5-tägige Antibiotikatherapie erwies sich bei ambulant erworbener Pneumonie als ebenso wirksam wie eine 10-tägige [5].
 - Studien zur S3-Leitlinie „Pneumonie“ zeigen, dass die Therapiedauer im Mittel verkürzt werden kann, ohne dass dies einen negativen Einfluss auf die klinische Heilung hat [6-8].
- Dosis: „So hoch wie nötig, so niedrig wie möglich“.
 - Unterdosierungen fördern die Resistenzentwicklung.
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.
- Verlauf: Überprüfung nach 3-4 Tagen. Eine laufende Antibiotikabehandlung sollte sich am Fortbestehen der Symptomatik, der Art der Erkrankung und ihrer Schwere orientieren – nicht stets Packung bis zum Ende nehmen [9].

Interaktionen und Nebenwirkungen

- Z. B. Candida-Infektionen, Allergie, *Clostridium-difficile*-Infektionen, Antibiotika-assoziierte Diarrhö (siehe Seite 24) beachten.

Reduktion unnötiger Antibiotikaverordnungen

- Die Bestimmung des **C-reaktiven Proteins (CRP)** oder von **Procalcitonin (PCT)** hilft, die Infektionsursache (viral/bakteriell) zu erkennen und Krankheitsverläufe oder die voraussichtliche Therapiedauer einzuschätzen. In einem Cochrane-Review mehrerer Studien konnte mit dem CRP-Test eine Reduktion der Antibiotikaverordnungen um 24 % gezeigt werden [10]. Im Vergleich mit der Bestimmung von CRP erweist sich die PCT-Messung in der Diagnostik bakterieller Infekte als der genauere Test.
- Bei Verzicht auf ein Antibiotikum den Patienten intensiv aufklären und ggf. ein Bedarfsrezept ausstellen (verzögern-des Verschreibungsverhalten) [1, 11, 12].
- Sowohl durch CRP-Messungen als auch zusätzliche verzögernde Antibiotikaverordnung mit Bedarfsrezept zeigten sich 66 % weniger Antibiotikaverordnungen als ohne Interventionsmaßnahme [13].

Procalcitonin-Bestimmung als „Regresschutz“ nicht notwendig

Es besteht keine Pflicht zur Labordiagnostik vor jeder Antibiotikaverordnung. Das stellte die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) im September klar. Einige Fachmedien hatten den Eindruck vermittelt, dass künftig vor jeder Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektionen ein Procalcitonin-Test (GOP 32459) notwendig sei, da ansonsten Arzneimittelregresse drohten.

Anmerkung der Redaktion: Die GOP 32459 wird bei Angabe der Kennnummer 32004 aus dem Laborbudget herausgerechnet (siehe Rundschreiben Juni 2018).

Antibiotika gezielt einsetzen und Resistenzen vermeiden – Procalcitonin-Test bei Atemwegsinfektionen

Ist eine Infektion der Atemwege viral oder bakteriell bedingt? – Als diagnostische Hilfestellung bei Atemwegsinfektionen können Ärzte seit Juli 2018 den Bluttest auf den Entzündungsmarker Procalcitonin (PCT) einsetzen.

Bei schweren bakteriellen Entzündungsreaktionen ist ein schneller Anstieg der Blutkonzentration des PCT zu beobachten. Bei Virusinfekten, bei leichten und lokal begrenzten Bakterieninfektionen und bei nicht infektiösen entzündlichen Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen hingegen ist kein Anstieg von PCT über die Entscheidungsgrenze zu verzeichnen. Aufgrund dieser Eigenschaft wird ein erhöhtes PCT als Hinweis auf das Vorliegen einer antibiotisch behandlungsbedürftigen bakteriellen Infektion gewertet und stellt somit eine Entscheidungshilfe für die Verordnung von Antibiotika dar.

Ärzte sollten möglichst immer dann eine Laboruntersuchung veranlassen, wenn aufgrund klinischer Kriterien die Indikation für oder gegen eine Antibiotikatherapie nicht eindeutig gestellt werden kann. Sind die klinischen Symptome ausreichend charakteristisch, kann auch wie bisher die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie ohne labordiagnostische Untersuchung getroffen werden.

Literatur

- [1] Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R: Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD004417
- [2] Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R: Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD000245
- [3] Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G: Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174584
- [4] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Infektiologie Freiburg; GERMAP 2015: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016
- [5] Uranga A, España PP, Bilbao A: Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176(9): 1257-65
- [6] 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
- [7] 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
- [8] van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Assendelft WJ et al.: Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis* 2009; 9: 131
- [9] Ewig S, Höffken G, Kern WV et al.: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 (S3-Leitlinie). *Pneumologie* 2016; 70: 151-200
- [10] Aabenhus R, Jensen JU, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L: Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD010130
- [11] Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Wirkstoff aktuell: Rationale Antibiotikatherapie der unteren Atemwege. Ausgabe 3/2013
- [12] Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Wirkstoff aktuell: Rationale Antibiotikatherapie der oberen Atemwege. Ausgabe 1/2012
- [13] Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ: Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009; 338: b1374
- [14] Brodt HR: Antibiotika-Therapie – Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Auflage, Stuttgart: Thieme-Verlag; 2012

Fluorchinolone – aktuelles Risikobewertungsverfahren

Fluorchinolone haben in der letzten Zeit viel mediale Aufmerksamkeit bekommen. Ihr Nebenwirkungsprofil ist sehr heterogen. In einem aktuellen Risikobewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) werden insbesondere schwerwiegende langanhaltende Nebenwirkungen der Fluorchinolone wissenschaftlich neu bewertet und mögliche Regulierungsmaßnahmen diskutiert.

Zur Gruppe der Fluorchinolone gehören Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat im Sommer 2016 eine Pressemitteilung zu dieser Substanzklasse herausgegeben [1] – mit dem Ziel, verstärkt auf die Warnungen zu ihrer Assoziation mit beeinträchtigenden und **potenziell dauerhaften Nebenwirkungen hinzuweisen** und ihre Verwendung bei Patienten mit weniger ernsten bakteriellen Infektionen einzuschränken (vgl. Ordnungsdaten aus Baden-Württemberg auf Seite 4-6). Speziell erwähnt wurden Nebenwirkungen im Bereich der **Sehnen, Muskeln, Knochen** und des **Nervensystems** [1]. Bei den betroffenen Patienten können jahrelange Schmerzen und Schädigungen vorliegen, die sie selbst bei der Durchführung alltäglicher Tätigkeiten massiv behindern [15]. Für die beschriebenen anhaltenden Nebenwirkungen wurde deshalb der Terminus „fluoroquinolone-associated disability“ (FQAD) kreiert [6-8]. Die Pathomechanismen sind bis heute nicht im Detail geklärt.

Da das Risiko dieser schweren Nebenwirkungen im Allgemeinen gegenüber dem Nutzen überwiegt, den Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis, mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen haben, hat die FDA beschlossen, dass Fluorchinolone denjenigen Patienten vorbehalten sein sollten, für die keine anderen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Für einige Infektionen wie z. B. bakterielle Pneumonie oder Anthrax (Milzbrand) überwiegt der Nutzen von Fluorchinolonen gegenüber den Risiken, und es ist angemessen, sie als therapeutische Option dafür beizubehalten [1].

Details aus dem Abstimmungsprozess bei der FDA wurden in einem Kommentar [2] erläutert. Dabei standen die Risiko-Nutzen-Abwägungen für die drei genannten Infektionen (akute bakterielle Sinusitis, akute Exazerbation

einer chronischen Bronchitis und unkomplizierte Harnwegsinfektionen) im Mittelpunkt.

Vor diesem Hintergrund hat auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in ihrem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) auf Initiative des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein Verfahren gestartet, um diese Arzneimittel hinsichtlich der **Persistenz schwerwiegender Nebenwirkungen** wissenschaftlich neu zu bewerten [3-5].

Am 5. Oktober 2018 veröffentlichte das BfArM die Empfehlungen des PRAC. Dieser empfiehlt, den Gebrauch von oralen, inhalativen und parenteralen Fluorchinolonen einzuschränken. In die Bewertung ist auch die Sichtweise von Patienten, Vertretern der Gesundheitsberufe und Wissenschaftlern eingeflossen, die am 13. Juni 2018 in einer öffentlichen Anhörung der EMA zusammengetragen wurde.

Das PRAC empfiehlt, dass Fluorchinolone nicht angewendet werden sollten

- bei Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder die nicht schwer sind (z. B. Entzündungen des Halses),
- zur Vorbeugung der Reisediarrhöe oder wiederkehrender Infektionen der unteren Harnwege (sofern sie nicht über die Blase hinausgehen),
- zur Behandlung von Patienten, bei denen bereits schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen oder Chinolonen aufgetreten sind,
- um leichte bis mittelschwere Infektionen (inklusive unkomplizierte Zystitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), akute bakterielle Rhinosinusitis und akute Mittelohrentzündung) zu behandeln, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, können nicht angewendet werden.

Das PRAC empfiehlt außerdem, dass Fluorchinolone mit Vorsicht angewendet werden sollten speziell bei älteren Patienten, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten, die eine Organtransplantation hatten, oder Patienten, die mit systemisch anzuwendenden Kortikosteroiden

den behandelt werden. Diese Patientengruppen weisen ein höheres Risiko für durch Fluorchinolon- oder Chinolonhaltige Antibiotika verursachte Schäden an den Sehnen auf.

Ärzte sollen die Patienten darauf hinweisen, die Behandlung mit einem Fluorchinolon zu beenden, wenn erste Anzeichen von Nebenwirkungen, die Muskeln, Sehnen, Knochen oder das Nervensystem betreffen, auftreten, wie zum Beispiel: Entzündungen oder Risse der Sehnen, Muskelschmerzen oder -schlaffheit, Gelenkschmerzen oder -schwellungen, Kribbeln, Müdigkeit, Depression, Verwirrtheit, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Probleme beim Sehen oder Hören, veränderter Geschmacks- oder Geruchssinn. Die neuen Anwendungseinschränkungen werden in die Fach- und Gebrauchsinformationen der Präparate aufgenommen werden.

Die Empfehlungen des PRAC werden nun an den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA weitergeleitet, der dann das endgültige Gutachten verabschiedet wird.

Hinweise auf weitere potenzielle Nebenwirkungen

In einer neu publizierten Kohortenstudie aus Schweden wurde über eine Assoziation zwischen der Verschreibung von Fluorchinolonen und **Aortenaneurysmen** oder einer **Dissektion** berichtet [9], auf die die EMA bereits im Jahr 2016 hingewiesen hatte [10]. Die Hazard Ratio betrug 1,66 (95%-Konfidenzintervall 1,12 bis 2,46), und die daraus geschätzte absolute Differenz betrug 82 Fälle (95%-Konfidenzintervall 15 bis 181) eines Aortenaneurysmas oder einer Dissektion innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn pro 1 Million Behandlungsepisoden [9]. Dieses absolute Risiko ist zahlenmäßig sehr niedrig, und eine Kausalbeziehung bleibt weit davon entfernt, bewiesen zu sein [11]. Gleichwohl wird auch diesem Thema erhöhte Aufmerksamkeit gelten.

Hazard Ratio (HR)

$$HR = \frac{\text{Rate (Intervention)}}{\text{Rate (Kontrolle)}}$$

Die **Hazard Ratio** ist ein Maß zum Vergleich zeitabhängiger Ereignisse (z. B. Schlaganfallsrate) in zwei Patientengruppen. Dabei wird die zeitabhängige Ereignisrate in der Interventionsgruppe zur zeitabhängigen Ereignisrate in der Kontrollgruppe in Relation gesetzt.

Interpretation:

- HR = 1: Risiko für Ereignis ist in beiden Gruppen gleich.
- HR < 1: In der Interventionsgruppe ist das Risiko geringer als in der Kontrollgruppe.
- HR > 1: In der Interventionsgruppe ist das Risiko größer als in der Kontrollgruppe.

Die HR kann kleine Unterschiede groß erscheinen lassen. Deshalb ist der Bezug zum absoluten Risiko wichtig. Die **absolute Risikoreduktion** (ARR) bezeichnet die Differenz des Risikos in der Interventionsgruppe zum Risiko in der Kontrollgruppe und ist aussagekräftiger bzw. relevanter. Vielfach wird in pharmakologischen Veröffentlichungen die weniger aussagekräftige **relative Risikoreduktion** (RRR) verwendet.

Im Juli 2018 hat die FDA die Sicherheitsinformationen zu Fluorchinolonen erneut aktualisiert. In den Fachinformationen Fluorchinolonhaltiger Arzneimittel muss jetzt deziert auf **mentale Störungen** (Aufmerksamkeitsstörungen, Orientierungsstörungen, krankhafte Unruhe, Nervosität, Vergesslichkeit, Delir) und auf das Risiko von **Hypoglykämien bis hin zum Koma** hingewiesen werden. Gefährdet sind alle Patienten mit Diabetes mellitus, die wegen einer Infektion mit Fluorchinolonen behandelt werden. Die Hinweise auf mentale Nebenwirkungen und Hypoglykämie waren in den Fachinformationen zwar bisher schon enthalten, jedoch war die Wortwahl nicht einheitlich [12].

Fazit

- Fluorchinolone sollten bei leichten bis mittelschweren Infektionen (wie z. B. der unkomplizierten Zystitis oder der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis) nicht eingesetzt werden, es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise eingesetzt werden, können nicht angewendet werden.
- Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, die Behandlung mit Fluorchinolonen zu beenden, wenn Nebenwirkungen auftreten, die die Muskeln, Sehnen, Knochen oder das Nervensystem betreffen.
- Begründete Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Fluorchinolonthherapie sollten an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden [13].

Literatur

- [1] U. S. Food and Drug Administration (FDA): FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. Limits use for acute bacterial sinusitis, acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections. FDA News Release. July 26, 2016. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm513183.htm> (Zugriff am 25.09.2018)
- [2] Tillotson GS: FDA and the safe and appropriate antibiotic use of fluoroquinolones. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(3): e11–2
- [3] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem-Empfehlung des PRAC. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html (Zugriff am 09.10.2018)
- [4] European Medicines Agency (EMA): Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (Zugriff am 25.09.2018)
- [5] Grüger T, Sachs B: Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2018; 1: 11–6. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2018/1-2018.pdf;jsessionid=8E00FCFD434EEC99F6084FD5106ACCF8.2_cid319?__blob=publicationFile&v=5 (Zugriff am 25.09.2018)
- [6] U. S. Food and Drug Administration (FDA): Fluoroquinolone Safety Labeling Changes. FDA/CDER Drug Information Webinar. April 4, 2017. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/fellowshipinternshipgraduatefacultyprograms/pharmacystudentexperientialprogramcder/ucm550259.pdf> (Zugriff am 25.09.2018)
- [7] Michalak K, Sobolewska-Włodarczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska J, Wozniak P, Sobolewski B: Treatment of the fluoroquinolone-associated disability: The pathobiochemical implications. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8023935
- [8] Kaur K, Favad R, Saxena A, et al., Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project: Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. *J Community Support Oncol* 2016; 14(2): 54–65
- [9] Pasternak B, Inghammar M, Svanström H: Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018 Mar 8; 360: k678
- [10] European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 10-13 May 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/07/WC500209623.pdf (Zugriff am 25.09.2018)
- [11] Juurlink DN: Fluoroquinolones and the aorta. *BMJ* 2018 Mar 8; 360: k988
- [12] U. S. Food and Drug Administration (FDA): Fluoroquinolone Antibiotics: FDA Requires Labeling Changes Due to Low Blood Sugar Levels and Mental Health Side Effects. Juli 07, 2018. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm612979.htm> (Zugriff am 17.07.2018)
- [13] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): UAW-Berichtsbogen. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/UAW-Meldung-online.html> (Zugriff am 28.05.2018)
- [14] Fachinformation Ciprofloxacin AbZ 100 mg/250 mg/500 mg Filmtabletten (Stand: November 2015)
- [15] European Medicines Agency (EMA): Zusammenfassung der öffentlichen Anhörung der EMA zu Chinolon- und Fluorchinolone-Antibiotika vom 13. Juni 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Report/2018/06/WC500250809.pdf (Zugriff am 25.09.2018)

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI) sind im ambulanten Bereich nach den Atemwegsinfektionen der häufigste Grund für eine Antibiotikaverordnung. Daher waren die HWI bereits Thema im *Verordnungsforum 36 zur Antibiotikatherapie in der Praxis vom November 2015*. Im April 2017 wurde die aktualisierte S3-Leitlinie zur Behandlung unkomplizierter HWI veröffentlicht. Wir haben im Folgenden den Text aus dem *Verordnungsforum 36 überarbeitet* und die Änderungen blau gekennzeichnet.

Die wesentlichen Neuerungen sind:

- Einzelne Empfehlungen zur antibiotischen Therapie wurden überarbeitet, z. B. Aufnahme neuer Antibiotika und Empfehlungen gegen den unkritischen Einsatz nicht indizierter Reserveantibiotika (insbesondere Fluorchinolone).
- Die Empfehlungen zur symptomatischen Behandlung unkomplizierter HWI konnten aufgrund neuer Evidenz bestärkt werden.
- Die Bedeutung einer asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren wird differenzierter dargestellt.
- Der Stellenwert nicht-antibiotischer Maßnahmen in der Rezidivprophylaxe wurde aufgenommen.

Definition

Grundsätzlich wird bei den HWI zwischen **asymptomatischer Bakteriurie**, **unkomplizierter** und **komplizierter HWI** unterschieden. Von einer asymptomatischen Bakteriurie wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer Harntraktbesiedelung keinerlei Symptome und keine Leukozyturie bestehen [4].

Unkomplizierte Harnwegsinfektion

Eine HWI wurde ursprünglich als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, Nierenfunktionsstörungen oder Begleiterkrankungen vorliegen, die eine HWI beziehungsweise gravierende Komplikationen begünstigen. Auch ansonsten gesunde Schwangere, Frauen in der Postmenopause, jüngere Männer und Patienten mit Diabetes und stabiler Stoffwechsellage gehören dazu [1, 2].

Zu den unkomplizierten HWI zählen die akute **unkomplizierte Zystitis** und die akute **unkomplizierte Pyelonephritis**. Bei einer unteren HWI (Zystitis) sind Infektion und Entzündungsreaktion auf die Blase begrenzt. Bei einer oberen HWI (Pyelonephritis) ist das Nierenparenchym betroffen. Beide Krankheitsbilder verursachen in der Regel klinische Symptome [1, 2, 4].

Bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen **erhöhen** folgende Faktoren **das Risiko** für eine HWI:

- Geschlechtsverkehr,
- Gebrauch von Diaphragma und Spermiziden,
- HWI in der Anamnese,
- junges Alter bei erster HWI,
- HWI in der Familienanamnese [1].

Häufigster Erreger unkomplizierter HWI ist *Escherichia coli*, gefolgt von *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* [1].

Komplizierte Harnwegsinfektion

Eine komplizierte HWI liegt vor, wenn prädisponierende Faktoren hinzukommen. Dies ist der Fall bei Kindern unter 12 Jahren, älteren Männern, Anlage eines Dauerkatheters, Entlassung aus dem Krankenhaus, Obstruktionen und Nieren- oder Blasenfunktionsstörungen [1-3, 7].

Diagnostik

Anamnese

Symptome der unteren HWI sind Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie und Schmerzen oberhalb der Symphyse. 95 Prozent aller Patientinnen haben mindestens eines dieser Symptome. Patienten mit oberer HWI klagten über Flankenschmerzen, klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Temperatur > 38 °C. Diese Einteilung nach Symptomen lässt zwar keine zwingenden Rückschlüsse auf die Lokalisation der Infektion zu, ist aber durchaus ein Hinweis auf die unterschiedliche Antibiotikatherapie bei Zystitis oder Pyelonephritis [1, 2].

Differenzialdiagnostisch sind Entzündungen der Scheide, Harnröhreninfektionen, genitale Infektionen wie Salpingitis oder Adnexitis und bei Männern die Prostatitis zu berücksichtigen [1].

Weitergehende Diagnostik

Bei Frauen mit einer akuten unkomplizierten Zystitis ist bei eindeutiger klinischer Symptomatik keine mikrobiologische Untersuchung nötig. Bei Verdacht auf eine unkomplizierte Pyelonephritis sollte eine Urinuntersuchung einschließlich Kultur und zum Ausschluss komplizierender Faktoren eine Sonographie erfolgen. Bei rezidivierenden HWI sollte eine Urinkultur und eine einmalige Sonographie erfolgen [2].

Wenn anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Pyelonephritis und eine komplizierte HWI unwahrscheinlich sind, ist eine weitere Diagnostik nicht zwingend notwendig [2].

Urinuntersuchung

Von einer signifikanten Bakteriurie, die das mikrobiologische Kriterium für die Diagnose einer HWI darstellt, spricht man bei über 10^5 koloniebildenden Einheiten (KBE)/ml. Erregerzahlen von 10^3 bis 10^4 KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein, sofern es sich um Reinkulturen von Bakterien handelt [6].

Urinteststreifen: Ein Nachweis von Nitrit setzt das Vorhandensein bestimmter Erreger voraus, die Nitrat zu Nitrit reduzieren können, dabei aber mindestens vier Stunden in der Blase verweilt haben müssen. Einige Bakterien wie Pseudomonaden und grampositive Keime (Enterokokken, Staphylokokken) bilden jedoch keine Nitratreduktase und werden daher durch einen Nitritnachweis nicht erfasst. Leukozyten deuten auf eine entzündliche Reaktion hin. Allerdings muss es sich nicht unbedingt um eine HWI handeln. Denkbar wäre auch eine Infektion im Genitalbereich (Kolpitis) [2, 6].

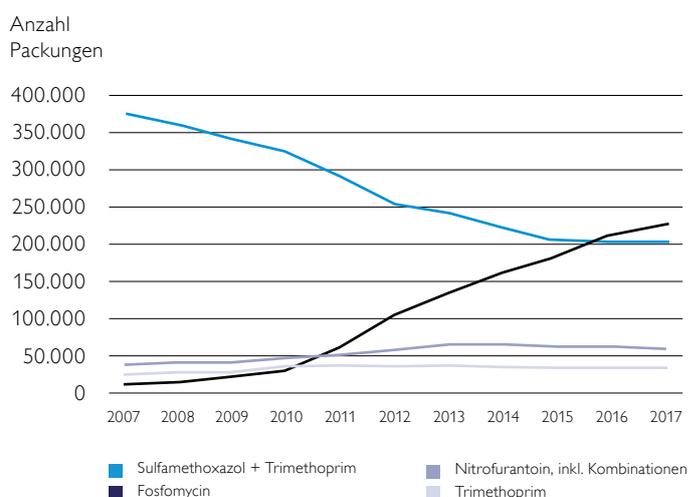
Verordnung Urintest

Urintests zur Diagnose einer Harnwegsinfektion können nicht als Sprechstundenbedarf verordnet werden. Sie sind laut EBM in der Gebührenordnungsposition 32030 (siehe Präambel zu Kapitel 32, 10) enthalten.

Therapie

Das wesentliche Ziel bei der Therapie von HWI ist, die klinischen Symptome schneller zum Abklingen zu bringen. Die Behandlung einer akuten Zystitis erfolgt in der Regel empirisch, also ohne Erregersicherung. Bei der akuten Pyelonephritis wird die antibakterielle Therapie eingeleitet, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der mikrobiologischen Resistenztestung vorliegt. Die Antibiotikaauswahl erfolgt daher nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit und der erwarteten Resistenzsituation [4].

Antibiotikaverordnungen bei Harnwegsinfektionen



Daten der KVBW gemäß § 300 SGB V

Asymptomatische Bakteriurie bei Erwachsenen

Eine asymptomatische Bakteriurie gilt bei Frauen dann als gesichert, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Urinproben derselbe Keim mit der Zahl von mindestens 10^5 KBE/ml gefunden wird [2]. Beim Mann ist eine Urinprobe ausreichend [7].

Meist wird eine asymptomatische Bakteriurie zufällig im Rahmen von Routineuntersuchungen festgestellt. Liegen keine relevanten Vorerkrankungen vor, muss eine asymptomatische Bakteriurie bei nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause, bei postmenopausalen Frauen und bei jüngeren Männern nicht behandelt werden. Hingegen sollte vor urologischen Eingriffen und in Risiko-Schwangerschaften antibiotisch behandelt werden.

Bei **Schwangeren** mit asymptomatischer Bakteriurie ist das Risiko für die Entstehung einer Pyelonephritis im Vergleich zu Schwangeren ohne asymptomatische Bakteriurie nach aktueller Studienlage von 0,6 auf 2,4 Prozent erhöht. Bei nicht therapierten Frauen wurde das Risiko für eine Fehlgeburt durch eine asymptomatische Bakteriurie jedoch nicht erhöht. In Niedrigrisiko-Schwangerschaften sollte eine Bakteriurie, außer wenn Streptokokken der Gruppe B nachgewiesen wurden, nicht behandelt werden. Ein systematisches Screening auf Bakterien im Urin wird bei Schwangeren nicht empfohlen. Bei Risikopatientinnen, zum Beispiel nach Frühgeburt, Fehlgeburt oder Pyelonephritis, kann ein Screening sinnvoll sein [2]. Zur Behandlung kommen Penicillinderivate, orale Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 oder Fosfomycin-Trometamol in Betracht [6]. Die DEGAM-Leitlinie empfiehlt, die Therapie erst nach Vorliegen des Antibiotogramms resistenzgerecht einzuleiten [3].

Untere Harnwegsinfektion (Zystitis) bei Erwachsenen

Bei unkomplizierter Zystitis sollte eine Antibiotikatherapie empfohlen werden. Weil aber 30 bis 50 Prozent aller unteren HWI spontan innerhalb einer Woche ausheilen, kann bei milden Beschwerden auch eine ausschließlich symptomatische Therapie, zum Beispiel mit Ibuprofen [1], erfolgen.

Die aktuelle Studienlage deutet jedoch darauf hin, dass akute HWI mit einem Antibiotikum schneller abheilen als mit einem Schmerzmittel [9]. Bei der Therapieentscheidung sollten die Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Antibiotika, gegen die Erreger in mehr als **20 Prozent der Fälle resistent** sind, sollten bis auf Weiteres nicht zur kalkulierten Antibiotikatherapie (vor dem Vorliegen eines Antibiotogramms, siehe Seite 8) der Zystitis eingesetzt werden: **Somit scheiden Cotrimoxazol und Trimethoprim für die empirische Therapie unkomplizierter HWI aus.** Liegen die aktuellen lokalen Resistenzen nachweislich unter 20 Prozent, ist der Einsatz von Trimethoprim (oder auch Cotrimoxazol) bei der unkomplizierten Zystitis vertretbar. Beide können als Kurzzeittherapie über drei Tage eingesetzt werden [2, 4]. Für die gezielte Antibiotikatherapie, also nach Antibiotogramm, sind Cotrimoxazol und Trimethoprim nach wie vor einsetzbar.

Aufgrund niedriger Resistenzraten und mikrobiologischer Kollateralschäden (Selektion multiresistenter Erreger) gilt **Fosfomycin-Trometamol** (Einmalgabe) als ein **Mittel der Wahl** in der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis. Für Fosfomycin-Trometamol besteht eine Kontraindikation bei Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min). Für Männer ist die Einmaltherapie mit Fosfomycin nicht zugelassen.

Des Weiteren können Nitroxolin (siehe Seite 22-23) oder Pivmecillinam eingesetzt werden. Die Erfahrung mit Nitroxolin ist gering und valide Daten aus randomisierten Studien liegen nicht vor. Es darf nicht bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden.

Alternativ kann Nitrofurantoin bei ansonsten gesunden Frauen aufgrund niedriger Resistenzraten/mikrobiologischer Kollateralschäden zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis erwogen werden. Die Anwendungsdauer umfasst fünf bis sieben Tage. Der guten Wirksamkeit stehen erhebliche Nebenwirkungen gegenüber, daher sollten vor Verordnung von Nitrofurantoin Nieren- und Leberfunktion überprüft werden. Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Nitrofurantoin kann interstitielle Pneumonitiden und Lungenfibrosen (zum Teil tödlich, meist unter Langzeitan-

wendung, aber auch bei kürzerer oder intermittierender Anwendung) sowie Neuropathien verursachen. Es ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert. Deshalb sollte Nitrofurantoin bei älteren Patienten, bei denen stets mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gerechnet werden muss, nicht angewendet werden [2, 4, 8, 9].

Fluorchinolone (Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) sind zwar bei ansonsten gesunden Frauen als Dreitagestherapie zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis gut wirksam, aber nur Mittel der Reserve. **Sie erhöhen das Risiko für *C.-difficile*-Infektionen (siehe Seite 24). Unter Fluorchinolonen können seltene schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, die hauptsächlich Muskeln, Gelenke und das Nervensystem betreffen. Deshalb läuft zur Zeit ein Risikobewertungsverfahren für diese Wirkstoffklasse (siehe Seite 11-13).** Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Zur Therapie der Zystitis bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden [4, 6].

Aminopenicilline + Betalactamase-Inhibitor und orale Cephalosporine sind für die empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis **keine** Mittel der ersten Wahl. Cephalosporine der zweiten (Cefuroxim) oder dritten Generation (Cefpodoximproxetil, Cefixim, Ceftibuten) können als Alternative erwogen werden, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen [4].

Aminopenicilline ohne Kombination mit einem Betalactamase-Inhibitor sind wegen der niedrigen Empfindlichkeits- und hohen Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie zu empfehlen [4].

Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden jüngeren Männern sollte Pivmecillinam eingesetzt werden. Fosfomycin-Trometamol und Nitrofurantoin sind nicht zugelassen. Nitroxolin wird nicht empfohlen [2].

Obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) bei Erwachsenen

In zwei Prozent der Fälle einer initial unkomplizierten Zystitis ist ein Aufsteigen der Erreger und somit eine Pyelonephritis zu befürchten. Eine rechtzeitig eingeleitete wirksame Therapie kann bei einer Pyelonephritis möglicherweise einen Nierenparenchymschaden vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf, meist sind sieben bis 14 Tage ausreichend.

Nur milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sollten bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufinstabilität sollte die Therapie mit parenteralen Antibiotika begonnen werden.

Eine zweiwöchige Therapiedauer ist bei milder oder mittelschwerer Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf ausreichend. Mit Fluorchinolonen kann die Therapie auf sieben bis zehn Tage und bei höheren Dosen sogar auf fünf Tage verkürzt werden. **Fluorchinolone** mit guter systemischer Wirksamkeit, Ciprofloxacin oder Levofloxacin, sind **Mittel der Wahl** bei der Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen, falls die lokale *Escherichia-coli*-Resistenzrate nicht deutlich über zehn Prozent liegt. **Norfloxacin ist nicht geeignet zur Behandlung der Pyelonephritis.** Ebenfalls verordnet werden können Oralcephalosporine der dritten Generation wie Cefpodoximproxetil, Ceftibuten (zur Zeit außer Handel) oder Cefixim.

Cotrimoxazol und Trimethoprim sollten nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden, können aber zur gezielten Therapie bei Erregersicherung und entsprechendem Antibiogramm eingesetzt werden, auch als orale Folgetherapie.

Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis bei gesunden jüngeren Männern werden als Mittel der ersten Wahl Fluorchinolone empfohlen, falls die lokale *Escherichia-coli*-Resistenzrate nicht deutlich über zehn Prozent liegt. Die Therapiedauer liegt in der Regel bei fünf bis zehn Tagen [4].

Unkomplizierte Zystitis bei Kindern und Jugendlichen

Zystitiden, die mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen und/oder neu auftretender Inkontinenz einhergehen, bedürfen zur raschen Symptombeseitigung einer antibakteriellen Therapie.

Trimethoprim galt lange als **Mittel der ersten Wahl**. Der Sulfonamid-Anteil der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen ist verzichtbar. Eine wesentliche Verbesserung der klinischen Effektivität bei der Zystitis durch das Kombinationspräparat Cotrimoxazol wurde nicht gezeigt. Dafür ist das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen größer. In seltenen Fällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen mit zum Teil erheblichen Folgen (Lyell-Syndrom) beobachtet. Mit steigenden Resistenzraten von *Escherichia coli* gegen Trimethoprim rückt der Wirkstoff als Mittel der ersten Wahl zunehmend in den Hintergrund. In Regionen mit hohen Resistenzquoten von *Escherichia coli* gegen Trimethoprim ist eine kalkulierte Therapie mit einem **Oralcephalosporin** oder mit **Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor** zu bevorzugen. Prinzipiell sollten bei der kalkulierten Therapie einer Zystitis zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen Reserveantibiotika vermieden werden.

Pivmecillinam kann bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren zur Behandlung einer akuten, unkomplizierten Zystitis durch gramnegative Erreger (z. B. bei Infektionen durch *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*) eingesetzt werden. Grampositive Erreger sowie *Pseudomonas spp.* und *Serratia spp.* gehören nicht zum Wirkspektrum. Die Resistenzraten sind niedrig. Pivmecillinam ist auch gegenüber den meisten ESBL-positiven Erregern wirksam [4]. Bei (rezidivierenden) HWI älterer Mädchen (> 12 Jahre) mit eindeutigen klinischen Symptomen einer Zystitis kann auch Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. Die empfohlene Therapiedauer liegt in der Regel bei drei (bis fünf) Tagen (außer bei Fosfomycin-Trometamol). Kürzere Therapiezeiten gehen im Kindesalter mit einem höheren Rezidivrisiko einher [4].

Unkomplizierte Pyelonephritis bei Kindern und Jugendlichen

Eine Antibiotikatherapie muss umgehend eingeleitet werden, um Nierenparenchymschäden oder eine Sepsis zu vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf. Meist sind (sieben bis) zehn Tage ausreichend. Entscheidend ist die rasche Einleitung einer wirksamen antibakteriellen Behandlung. Jede Verzögerung erhöht das Risiko segmentaler Nierennarben. Bei schwerem Verlauf und im Säuglingsalter kann initial eine parenterale Therapie indiziert sein, um rasch hohe Plasma- und Parenchymkonzentrationen des Antibiotikums zu gewährleisten. Nach Ansprechen der Therapie und Kenntnis des Resistogramms soll auf eine gezielte orale Therapie umgestellt werden. Bei Pyelonephritis jenseits des Säuglingsalters kann die antibakterielle Behandlung mit einem Oralcephalosporin der Gruppe 3, alternativ mit Amoxicillin + Betalactamase-Inhibitor, ambulant erfolgen, sofern eine gute Compliance zu erwarten und die ärztliche Überwachung der Therapie gewährleistet ist [4].

Rezidivierende Harnwegsinfektionen – Prophylaxe

Rezidivierende HWI liegen bei mehr als zwei symptomatischen Infektionen pro Halbjahr oder mehr als drei symptomatischen Episoden pro Jahr vor. Als vorbeugend wirksame Verhaltensregeln gelten die folgenden Maßnahmen:

- ausreichend trinken (1,5 l/Tag),
- Analhygiene,
- Vermeidung übertriebener Intimhygiene,
- sexuelle Enthaltsamkeit,
- Vermeidung von Unterkühlung,
- Miktion nach Koitus,
- Vermeidung von Spermiziden.

Vor jeder medikamentösen Langzeitprävention sollte eine ausführliche Beratung der Patientin zur Vermeidung von Risikoverhalten erfolgen. In der aktuellen S3-Leitlinie werden auch nicht-antibiotische Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe empfohlen.

Bei häufig rezidivierender Zystitis kann Mannose empfohlen werden. Alternativ können Phytotherapeutika, zum Beispiel Kombinationspräparate aus Meerrettichwurzel und Kapuzinerkressekraut (in der Rezidivprophylaxe off-label) oder Präparate aus Bärentraubenblättern (gemäß Leitlinie maximal für einen Monat), eingesetzt werden.

Es sollte jedoch bedacht werden, dass Bärentraubenblätter den Wirkstoff Arbutin enthalten, ein Prodrug, das zu einem Hydrochinon metabolisiert wird. Das entstehende Hydrochinon ist in höherer Dosierung leberschädigend und steht im Verdacht, mutagene Wirkungen zu haben [10]. Deshalb findet sich in der Fachinformation ein Hinweis, dass Arbutin-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen Rat nicht länger als jeweils eine Woche und höchstens fünfmal im Jahr eingenommen werden sollten. In der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren sind Arbutin-haltige Arzneimittel kontraindiziert [8].

Es werden auch Immunstimulantien (z. B. *Escherichia-coli*-Lysat) und Enterobakterienimpfstoffe empfohlen. An dieser Stelle ist jedoch zu betonen, dass eine Verordnung zulasten der GKV nicht möglich ist.

Eine antibiotische Langzeitprävention ist nur nach Versagen der allgemein vorbeugenden Maßnahmen und der nicht-antibiotischen Therapien bei hohem Leidensdruck der Patienten angemessen. Durch Studien ist der Nutzen einer antibiotischen Minimalprophylaxe (Tabelle 1) belegt. Sie soll drei bis sechs Monate mit der abendlichen Gabe von Cotrimoxazol, Trimethoprim, Nitrofurantoin oder Cephalexin durchgeführt werden. Auch hierbei sollte Nitrofurantoin nur dann gegeben werden, wenn risikoärmere Antibiotika nicht einsetzbar sind, sowie keinesfalls über einen längeren Zeitraum (maximal sechs Monate).

Fosfomycin-Trometamol einmal alle zehn Tage ist zwar auch in dieser Indikation untersucht, sollte aber zum Schutz vor Resistenz nach unserer Ansicht der Akuttherapie vorbehalten bleiben. Die Selbstbehandlung bei Auftreten von Symptomen und die postkoitale Gabe eines Antibiotikums (Tabelle 2) bei gesichertem Zusammenhang mit einer HWI stellen mögliche Alternativen dar [2].

Tabelle 1: Antibiotische Minimalprophylaxe [2]

Antibiotikum, Minimalprophylaxe (zur Nacht) für maximal 6 Monate	Dosierung
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	40/200 mg (auch 3x pro Woche)
Trimethoprim (TMP)	100 mg
Nitrofurantoin	50-100 mg
Fosfomycin*	3 g alle 10 Tage
Cefaclor*	125-250 mg
Norfloxacin*	200 mg
Ciprofloxacin*	125 mg

* zum Vermeiden von Kollateralschäden, wie vor allem zunehmenden Resistenzen, nur gezielt einsetzen, falls die anderen Substanzen nicht eingesetzt werden können

Tabelle 2: Postkoitale Antibiotikaprophylaxe [2]

Antibiotikum, postkoital	Dosierung
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	40/200 oder 80/400 mg
Trimethoprim (TMP)	100 mg
Nitrofurantoin	50-100 mg
Cephalexin*	125-250 mg
Norfloxacin*	200 mg
Ofloxacin*	100 mg

* zum Vermeiden von Kollateralschäden, wie vor allem zunehmenden Resistenzen, nur gezielt einsetzen, falls die anderen Substanzen nicht eingesetzt werden können

Ist die nicht-antibiotische Rezidivprophylaxe Kassenleistung?

- Keines der genannten Präparate kann für Erwachsene und Jugendliche bis zum 18. Geburtstag ohne Entwicklungsstörungen zulasten der GKV verordnet werden.
- Verschreibungsfreie apothekenpflichtige Arzneimittel können für Kinder bis zum 12. Geburtstag und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Geburtstag in zugelassenen Indikationen unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots auf Kassenrezept verordnet werden.
- Bei Mannose-haltigen Präparaten handelt es sich um Medizinprodukte. Diese sind nicht verordnungsfähig (auch nicht für Kinder bis zum 12. Geburtstag und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Geburtstag).
- Die verschreibungspflichtigen Immunstimulantien (z. B. *Escherichia-coli*-Lysat) sind nicht verordnungsfähig (auch nicht für Kinder bis zum 12. Geburtstag und Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum 18. Geburtstag), weil ein Verordnungs Ausschluss nach Nummer 46 Anlage III (Umstimmungsmittel und Immunstimulantien) der Arzneimittel-Richtlinie besteht. Enterobakterienimpfstoffe sind ebenfalls keine Leistung der GKV, weil sie nicht Gegenstand der Schutzimpfungs-Richtlinie sind. Es liegen Einzelfallprüfanträge vor.

Zusammenfassung

Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika bei Erwachsenen mit unkomplizierten HWI

Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotika	Dauer der Antibiotikatherapie
Unkomplizierte Zystitis	Antibiotikatherapie indiziert: Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen einhergehen	<i>Escherichia coli</i> (80–90 %), <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , Staphylokokken	Erstlinientherapie: - Fosfomycin-Trometamol (nur bei Frauen) - Nitroxolin (bisher geringe Erfahrung, nur bei Frauen) - Pivmecillinam	Einmaldosis 5 Tage
	Keine Antibiotikatherapie indiziert: asymptomatische Bakteriurie			Alternativen: - Nitrofurantoin retard (nur bei Frauen) - Trimethoprim* - Fluorchinolone, bevorzugt Norfloxacin - Cephalosporine Gruppe 2/3
Unkomplizierte Pyelonephritis	Antibiotikatherapie immer indiziert	<i>Escherichia coli</i> (80–90 %), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Staphylokokken, andere Enterobacteriaceae	Erstlinientherapie: - Ciprofloxacin - Levofloxacin - Cephalosporine Gruppe 3: Cefixim, Cefibuten (zur Zeit außer Handel), Cefpodoximproxetil	7–10 Tage 7–10 Tage 7–10 Tage

* keine kalkulierte Therapie, nur falls Erreger als sensibel getestet

Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen mit unkomplizierten HWI

Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotika	Dauer der Antibiotikatherapie
Unkomplizierte Zystitis	Antibiotikatherapie indiziert: Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen und/oder neu auftretender Inkontinenz einhergehen	<i>Escherichia coli</i> seltener: <i>Proteus mirabilis</i>	Erstlinientherapie: - Cephalosporine Gruppe 2/3	3(-5) Tage
	Keine Antibiotikatherapie indiziert: asymptomatische Bakteriurie ohne Hinweise für funktionelle Blasenentleerungsstörungen, Harntraktfehlbildungen oder vorausgegangene Pyelonephritiden		Alternativen: - Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor - Fosfomycin-Trometamol (nur Mädchen > 12 Jahre) - Trimethoprim*	3(-5) Tage Einmaldosis 3(-5) Tage
Unkomplizierte Pyelonephritis	Antibiotikatherapie immer indiziert	<i>Escherichia coli</i> selten: <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Erstlinientherapie: - Cephalosporine Gruppe 3 Alternativen: - Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor	(7-)10 Tage (7-)10 Tage

* keine kalkulierte Therapie, nur falls Erreger als sensibel getestet

Literatur

- [1] S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen; Aktualisierung 2017, AWMF-Register-Nr. 043/044
- [2] Zieschang M, Walter S: Alles Cipro? Unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden heute anders behandelt. *Arzneiverordnungen in der Praxis*; Band 42, vorab online; 16.07.2015
- [3] DEGAM-Leitlinie Nr. 1; Brennen beim Wasserlassen; Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte; 2009
- [4] Kassenärztliche Bundesvereinigung: Rationale Antibiotikatherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. *Wirkstoff aktuell* 3/2017 Stand: 24.09.2017 (Ergänzung vom 19.02.2018 zu Pivmecillinam)
- [5] Keine Antibiotika bei asymptomatischer Bakteriurie! *infomed-screen* Juli/August 2015; 19(4): 29
- [6] Harnwegsinfektion – zu welcher Gruppe gehört der Patient? *Allgemeinarzt-online*; 03.12.2013 (Zugriff am 31.08.2015)
- [7] Esser, J, Fünfstück R, Naber K: Harnwegsinfektionen. In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (Hrsg.): *Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich. - Indikation und Dosierung*. 2. Auflage, März 2018, S. 49-62
- [8] www.fachinfo.de
- [9] Erneut bestätigt - keine Schmerzmittel allein gegen unkomplizierte Zystitis; *arznei-telegramm* 2018; 49(6): 54
- [10] Monographie *Uvae ursi folium / Bärentraubenblätter*. Bundesanzeiger Nr. 109 vom 15.06.1994

Nitroxolin – eine neue Therapieoption bei HWI?

In der 2017 aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zu Harnwegsinfektionen wird Nitroxolin neu als eines der Mittel der ersten Wahl zur Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (neben Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Pivmecillinam und Trimethoprim, in alphabetischer Reihenfolge) empfohlen [1]. Gleichwohl bleiben zu Nitroxolin angesichts der aktuellen Datenlage noch offene Fragen.

Nitroxolin (8-Hydroxy-5-nitrochinolin) ist seit den 1960er-Jahren als orales Harnwegstherapeutikum verfügbar, wurde aber zwischenzeitlich wenig eingesetzt [1]. Die nach der Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete von Nitroxolin in Deutschland sind akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen sowie die Rezidivprophylaxe [2]. Der Wirkstoff hat derzeit keinen Stellenwert in der Therapie schwerer Infektionen [1].

Die Sensitivität von Erregern auf Nitroxolin wird im Labor bei bakteriellen Isolaten aus Urin nicht regelmäßig getestet [3]. Erworbene Resistenz ist sehr selten; der Resistenzmechanismus ist in der Literatur nicht beschrieben [1].

Wirksamkeit

Eine Literaturübersicht mit Metaanalyse [4] berichtet, dass Nitroxolin gegen die meisten gramnegativen und -positiven uropathogenen Bakterien, Mycoplasmen und humanpathogenen *Candida spp.* aktiv ist. Die antibakterielle Aktivität gegen *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* und *Serratia spp.* ist variabel, und *Pseudomonas spp.* werden als resistent angesehen. Die orale Behandlung mit Nitroxolin hat keinen qualitativen und quantitativen Effekt auf die Fäkalflora [4].

Für die Elimination der Bakteriurie ergab diese Metaanalyse [4] gleichwertige Wirksamkeit (Nicht-Unterlegenheit) von Nitroxolin mit den getesteten Kontrollen (Cotrimoxazol, Norfloxacin) in der Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte. In der Schlussfolgerung aus dieser Metaanalyse notieren die Autoren: „Angesichts der guten Sicherheit und Wirksamkeit von Nitroxolin, wie sie auch in vielen unkontrollierten und Beobachtungsstudien gezeigt wurde,

und des weltweiten Anstiegs der Resistenz von Uropathogenen gegen Cotrimoxazol und Fluorchinolone, aber nicht gegen Nitroxolin, in den letzten 20 Jahren sollte Nitroxolin als eines der First-Line-Antibiotika für die Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen wieder in Betracht gezogen werden“ [4].

Eine aktuelle Mitteilung [5] ist außerdem von Interesse. Danach wurde der mikrobiologische Erfolg einer sieben-tägigen Behandlung bei 30 stationär-geriatrischen Patienten (25 Frauen und 5 Männer) mit Infektionen des unteren Urogenitaltrakts mit Nitroxolin oral 3 x 250 mg/d beurteilt. Die gewonnenen Daten erzeugen Zweifel, ob diese Therapie initial Nitroxolin-empfindliche Uropathogene im erwünschten Ausmaß eradizieren kann [5].

Demnach sind weitere Studien, die den klinischen Behandlungserfolg von Nitroxolin im Vergleich zu anderen Standardtherapeutika beurteilen, erforderlich.

Dosierung laut Fachinformation [2]

Für akute Harnwegsinfekte bei Erwachsenen beträgt die übliche Dosis dreimal täglich eine Kapsel à 250 mg Nitroxolin. Bei chronischen Harnwegsinfekten und zur Rezidivprophylaxe empfiehlt sich die tägliche Einnahme von 1-2 Kapseln à 250 mg Nitroxolin. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (laut Leitlinie bei Kreatinin > 2,0 mg/dl [1]) und Leberfunktionsstörungen ist Nitroxolin kontraindiziert [2].

Zur optimalen **Dauer** der Anwendung existieren nur spärliche Angaben. Eine Metaanalyse von vier randomisierten Vergleichsstudien mit individuellen Patientendaten von 466 Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis ergab Erfolgsraten von > 90 % für Nitroxolin und zeigte überdies, dass Nitroxolin in der Dosierung von 3 x 250 mg/Tag über 5 Tage (sporadische Harnwegsinfektionen) oder 10 Tage (rezidivierende Harnwegsinfektionen) der Kontrollmedikation (Cotrimoxazol 2 x 960 mg/Tag bzw. in drei Studien Norfloxacin 2 x 400 mg/Tag in einer Studie) nicht unterlegen war [4].

Nebenwirkungen

- Häufig ($\geq 1\%$ – $< 10\%$) können gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auftreten. Diese Symptome gehen meist während der Behandlung zurück und erfordern im Allgemeinen keinen Therapieabbruch.
- Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) treten allergische Hauterscheinungen (Rötung, Jucken) auf, die entweder passager sind oder sich nach Absetzen des Präparates zurückbilden.
- Selten ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) wurden unter der Therapie allergische Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie) beobachtet.
- Sehr selten ($< 0,01\%$) können neurologische Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Gangunsicherheit auftreten [2].

Bei längerfristiger Anwendung sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden [2]. In der Schwangerschaft darf Nitroxolin nur angewendet werden, wenn aufgrund der individuellen Resistenzsituation (Antibiogramm) eine zwingende Indikation vorliegt [2].

Auf die **intensiv gelbe Farbe** von Nitroxolin wird hingewiesen [2]. Selten ($\geq 0,01\%$ – $< 0,1\%$) kann es zu einer geringfügigen Ausscheidung der Wirksubstanz mit dem Schweiß kommen. Dies kann zu einer unbedenklichen und vorübergehenden Gelbfärbung von Haut, Haaren, der Skleren und Nägel sowie des Harns (und damit auch der Unterwäsche) führen [2].

Relevante **Interaktionen** durch bzw. mit Nitroxolin wurden bislang nicht beschrieben.

Fazit

- In der 2017 aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zu Harnwegsinfektionen wird Nitroxolin neu als eines der Mittel der ersten Wahl zur Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause (neben anderen) empfohlen [1].
- Der Wirkstoff hat derzeit keinen Stellenwert in der Therapie schwerer Infektionen [1].
- Die Daten einer aktuellen Studie erzeugen Zweifel, ob die Therapie initial Nitroxolin-empfindliche Uropathogene im erwünschten Ausmaß eradizieren kann [5].
- Demnach sind weitere Studien erforderlich, die den klinischen Behandlungserfolg von Nitroxolin im Vergleich zu anderen Standardtherapeutika beurteilen.

Literatur

- [1] Deutsche Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nr. 043/044, Version 1.1, 2. Aktualisierung 04/2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf
- [2] Fachinformation Nitroxolin forte. Stand: Juni 2017. www.fachinfo.de
- [3] Hof H, Bertsch D, Passek D, Schwarz R: Nitroxolin – eine Option zur antibiotischen Therapie von Harnwegsinfektionen. Urologe A 2017; 56(2): 167–71
- [4] Naber KG, Niggemann H, Stein G, Stein G: Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. BMC Infect Dis 2014 Nov 27; 14: 628–43
- [5] Forstner C, Kwetkat A, Makarewicz O et al.: Nitroxoline in geriatric patients with lower urinary tract infection fails to achieve microbiologic eradication: a noncomparative, prospective observational study. Clin Microbiol Infect 2018 Apr; 24(4): 434–5

Clostridium-difficile-Infektionen

Da Infektionen mit *Clostridium difficile* eine immer größere Rolle in der ambulanten Versorgung spielen, wollen wir Ihnen auf den folgenden Seiten aufzeigen, welche Faktoren eine Infektion auslösen oder begünstigen können. Vor allem für ältere Patienten kann eine Infektion schwerwiegende Folgen haben. Auf die Diagnostik [9] wurde an dieser Stelle verzichtet.

Ätiologie und Epidemiologie

Generell spricht man bei einer Durchfallerkrankung, die durch Antibiotika verursacht wird, von einer **Antibiotika-assoziierten Diarrhö (AAD)**. Diese tritt in ca. 12-25 % aller Patienten auf. In ca. 80 % der Fälle handelt es sich um eine selbstlimitierende Erkrankung, die durch das Absetzen des Antibiotikums selbstständig ausheilt. Bakterielle Erreger scheinen bei diesen Patienten bei der Entstehung der Symptome keine Rolle zu spielen, vielmehr geht mit der veränderten Darmflora eine geänderte Stoffwechsellage im Intestinaltrakt einher. Diese kann dann sekundär zu einem osmotisch bedingten Durchfall führen. Zusätzlich können manche Antibiotika durch die Beeinflussung der Motilität zu Durchfall führen [2].

In den übrigen 20 % der Fälle mit AAD spielt *Clostridium difficile* tatsächlich eine Rolle. Hierbei spricht man von einer ***Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) oder einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI)**. Die Symptome beginnen während der Therapie oder wie in zwei Drittel der Fälle ein bis zehn Tage nach einer Therapie [2]. Kommt es aufgrund einer schweren Symptomatik zu einem endoskopisch festgestellten Abgang von Schleimhautfetzen (Pseudomembranen), spricht man von einer pseudomembranösen Kolitis. Nachfolgend soll nur noch von einer CDI gesprochen werden.

Interessanterweise gehört *Clostridium difficile* als anaerob wachsendes Stäbchenbakterium bei ca. 80 % der Kleinkinder und bei ca. 1-3 % der gesunden Erwachsenen zur normalen Darmflora [3].

Aufgrund des Auftretens eines hypervirulenten Stammes um die Jahrtausendwende (NAP1/BI/027) ist die Inzidenz einer CDI im Jahr 2002 bis 2006 von 1,7-3,8 auf 14,8

Fälle pro 100.000 stationäre Patienten angestiegen [3]. Neueste Zahlen einer Datenanalyse zeigen für Deutschland im Jahr 2012 eine Prävalenz von mindestens 68.000 CDI-Fällen [4]. Dies stellt für das Gesundheitswesen eine nicht zu vernachlässigende Größe dar.

Circa ein Drittel aller CDI-Erkrankungen tritt im ambulanten Bereich auf, die restlichen zwei Drittel in stationären Einrichtungen (Krankenhaus, Pflegeheim, Sonstige). Es ist zu bedenken, dass die Sterblichkeit einer CDI bei ca. 5 % liegt [5].

Infektion mit *Clostridium difficile*

Zu einer gesunden Darmflora gehören nach wissenschaftlichen Analysen mehrere Faktoren. Es sollte primär eine große Anzahl von Mikroorganismen vorhanden sein. Des Weiteren sollte eine hohe Vielfalt verschiedener Spezies vorherrschen. Gleichzeitig sollten bestimmte Stämme überrepräsentiert sein (z. B. Firmicutes und Bacteroidetes), andere wiederum unterrepräsentiert (z. B. Proteobacteria) [6]. Werden nun fäkal-oral *Clostridium-difficile*-Sporen aufgenommen, sorgen Metabolite der Mikrobiota für eine Hemmung der Reifung dieser Sporen.

Wird nun einer oder mehrere der genannten Faktoren durch die Gabe von Antibiotika beeinflusst, entsteht eine Störung des bakteriellen Gleichgewichtes der Magen-Darm-Flora – eine sogenannte Dysbiose. Sie kann die Anfälligkeit für ein Wachstum von *Clostridium difficile* im Darm erhöhen. Dies beruht vorwiegend auf der geringeren Produktion sekundärer Gallensäure; dadurch kommt es zur Reifung und Auskeimung der Sporen und somit zur Vermehrung der *Clostridium-difficile*-Erreger. Ab einer bestimmten Keimzahl werden dann durch die freigesetzten Gifte (Toxin A und B) eine lokale Entzündung sowie intestinale Symptome – insbesondere die starke Flüssigkeitssekretion – ausgelöst [1, 6]. Das freigesetzte Toxin B ist weiterhin in der Lage, die Epithelzellen zu schädigen; dies kann eine ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion auslösen.

Die Häufigkeit einer so induzierten CDI hängt zum einen vom gewählten Antibiotikum ab (siehe Infobox), zum

anderen vom Patienten selbst. Folgende Risikofaktoren wären hier zu nennen [1, 5, 9]:

- Hohes Lebensalter (> 65 Jahre)
- Komorbiditäten (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, chronische Niereninsuffizienz)
- Immunsuppression
- Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate
- Einnahme von PPI oder H₂-Blocker → Risiko 2- bis 3-fach erhöht
- Einnahme von NSAR → Risiko um ca. 30 % erhöht

Antibiotika, von denen eine besondere Gefahr einer CDI ausgeht:

Ampicillin, Amoxicillin (+/- Clavulansäure), Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Clindamycin sowie Chinolone [8]

Es ist anzumerken, dass nicht nur die verursachte Dysbiose, sondern auch das Immunsystem im Darm bei der Pathogenese einer CDI eine große Rolle spielt. Kurz nach einer Infektion (1-2 Tage) vermitteln ins Kolon einwandernde Neutrophile einen Schutz gegen die Erreger. Jedoch kann sich die inflammatorische Antwort gegen die Erreger auch in eine überschießend destruktive Richtung verschieben, die dann zu Gewebeschäden und persistierenden Verläufen führen kann.

Therapie relevant sind die unterschiedlichen prognostischen Kriterien (siehe Infobox), welche beim Vorliegen einer scheinbar milden CDI doch auf eine schwere CDI hindeuten können.

Prognostische Kriterien für den Schweregrad einer CDI [3, 12]

- Leukozytose (> 15.000/μl)
- Hypalbuminämie (< 30 g/l)
- Kreatininanstieg um > 50 %
- Laktaterhöhung auf $\geq 2,2$ mmol/l
- Alter > 65 Jahre
- Signifikante Komorbidität (z. B. Niereninsuffizienz, Immunsuppression)

Therapie nach Leitlinien

Oberstes Gebot einer CDI-Therapie ist zuallererst das Absetzen des auslösenden Antibiotikums. Sollte der Verzicht auf ein Antibiotikum aus klinischer Sicht nicht möglich sein, ist auf eine weniger kolitogene Substanz zu wechseln.

Insbesondere bei milden Infektionen von Patienten ohne Risikofaktoren sistiert der Durchfall in 15-23 % der Fälle ca. 2-3 Tage nach Absetzen des Antibiotikums.

Ist dies nicht der Fall, wird eine antibiotische Therapie gegen den Erreger nötig [3, 4]. Dabei ist ein wichtiges Therapieziel, die Rate an Rezidiven so gering wie möglich zu halten. Neueste amerikanische Leitlinien empfehlen daher nun bei fast allen Schweregraden einer CDI die Therapie mit oralem **Vancomycin** (Tabelle 1). Es wurde gezeigt, dass im Vergleich zu Metronidazol die Ansprechrate bei einer oralen Vancomycin-Behandlung höher ist. So ist diese Therapie selbst bei einer ambulant erworbenen CDI das Mittel der Wahl. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass durch einen vorrangigen Einsatz von Vancomycin zusätzlich auch die Häufigkeit von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) erhöht wird.

Das neuere Antibiotikum **Fidaxomicin** kann ebenfalls in der nicht schweren Erstepisode eingesetzt werden. Die Ansprechrate ist vergleichbar mit Vancomycin, nur weist es eine leicht geringere Rezidivrate auf. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit sollte es Patienten mit hohem Rezidivrisiko

vorbehalten bleiben. Kommen Vancomycin und Fidaxomicin nicht infrage, steht Metronidazol weiterhin zur Verfügung.

Allein bei pädiatrischen Patienten wird als Primärtherapie weiterhin **Metronidazol** empfohlen [4]. Erst bei schweren Verläufen und Rezidiven wird ebenfalls Vancomycin eingesetzt.

Tabelle 1 stellt die Empfehlungen der unterschiedlichen Therapien für die unterschiedlichen Verlaufsformen dar.

Therapie von Rezidiven

Bei ca. 20 % der Patienten treten innerhalb von acht Wochen nach einer Therapie erneut die Krankheitssymptome auf (Rückfall). In mehr als 80 % dieser Fälle handelt es sich um echte Rezidive (durch persistierende Sporen des gleichen, ursprünglichen Stamms). In etwa 10-15 % der Fälle handelt es sich um Neuinfektionen mit dem gleichen oder einem anderen *Clostridium-difficile*-Stamm [1].

Rezidive

- Von einer zweiten Episode wird gesprochen, wenn zwischen Ende und Neuauftreten der Symptome mindestens eine Woche gelegen hat [3].
- Weil in der Praxis zwischen Rezidiv mit dem gleichen Stamm und einer Neuinfektion nicht unterschieden werden kann, verwenden wir den Begriff „Rückfall“ synonym zu „Rezidiv“.

Zur Therapie des Rezidivs werden dieselben Antibiotika wie auch bei der Erstepisode eingesetzt. Lediglich die Therapieschemata unterscheiden sich. Zusätzlich steht für wiederholte Rezidive Rifaximin im Off-Label-Use (siehe Infobox) zur Verfügung.

Rifaximin im Off-Label-Use

Rifaximin (200 mg) ist nur zugelassen zur Behandlung der durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien verursachten Reisediarrhö (in einem mediterranen, subtropischen oder tropischen Land erworben). Die Anwendung bei rezidivierenden *Clostridium-difficile*-Infektionen stellt deshalb einen Off-Label-Use dar. Wir empfehlen, einen Antrag auf Vorabprüfung der Leistungspflicht der Krankenkasse zu stellen, wenn die folgenden drei Kriterien der BSG-Rechtsprechung erfüllt sind:

- schwerwiegende Erkrankung,
- Fehlen von Behandlungsalternativen,
- begründete Aussicht auf Behandlungserfolg.

Wenn absehbar ist, dass die drei oben genannten Kriterien nicht vollumfänglich erfüllt werden, ist ein Privat Rezept auszustellen. Darüber hinaus sind die haftungsrechtlichen Aspekte einer Off-Label-Verordnung zu beachten.

Weitere wichtige Informationen finden Sie im Verordnungsforum Ausgabe 24 (Oktober 2012). Das Off-Label-Antragsformular finden Sie auf www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel.

Einziger großer Unterschied ist der Einsatz des sogenannten **fäkalen Mikrobiomtransfers (FMT)**. Dieser wurde erstmalig 1958 erwähnt [5] und stellt eine besondere Form eines Probiotikums dar. Patienten, die trotz etablierter Therapieschemata multiple Rezidive erleiden, profitieren von einem FMT. Hierfür gibt es eine bessere Evidenzlage als für eine antibiotische Behandlung.

Für den FMT wird dem Patienten frisch aufbereiteter Stuhl von gesunden Personen zugeführt; der Transfer geschieht koloskopisch oder in Form von oral verabreichten Kapseln. Ziel ist die Wiederherstellung einer gesunden physiologischen Darmflora. In einer Studie im Jahr 2017 konnte gezeigt werden, dass beide Applikationsarten gleichwertig sind. Über 96 % der Patienten waren nach der Therapie rezidivfrei. Beim FMT handelt es sich um eine noch nicht

zugelassene Methode, die im Rahmen des Arzneimittelgesetzes als individueller Heilversuch zählt. Nur bei vorliegender Kostenübernahmeerklärung werden solche neuen Behandlungsmethoden im Einzelfall von der Krankenversicherung bezahlt (siehe Infobox). Wir möchten darauf hinweisen, dass der FMT derzeit hauptsächlich im stationären Bereich durchgeführt wird.

Kostenübernahme

Anforderungen für eine Kostenübernahme durch die GKV für neue Behandlungsmethoden gemäß § 2 Absatz 1a SGB V:

- lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung
- Fehlen einer dem medizinischen Standard entsprechenden Behandlungsalternative
- Aussicht auf Heilung oder spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf

Tabelle 1: Therapieempfehlungen für CDI (Erwachsene), basierend auf den 2017/18 aktualisierten Leitlinien der IDSA (Infectious Diseases Society of America) und SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) [4]

Klinik	Therapieempfehlung	Empfehlungsstärke	Evidenzlevel
Erstepisode, nicht schwer	VAN 4-mal 125 mg/d oral oder FDX 2-mal 200 mg/d jeweils 10 Tage oder bei Nichtverfügbarkeit/Unverträglichkeit:	stark	hoch
	Metronidazol 3-mal 500 mg/d oral für 10 Tage	schwach	hoch
Erstepisode, schwer	VAN 4-mal 125 mg/d oder FDX 2-mal 200 mg/d jeweils 10 Tage	stark	hoch
Erstepisode, fulminant	VAN 4-mal 500 mg/d (per Sonde) oder	stark	mäßig
	bei Ileus per Einlauf oder	schwach	niedrig
	Metronidazol 3-mal 500 mg i. v. plus VAN oral oder rektal wie oben	stark	mäßig
erstes Rezidiv	VAN 4-mal 125 mg/d oral für 10 Tage, wenn zuvor Metronidazol verwendet wurde, oder	schwach	niedrig
	VAN verlängert (z. B. 4-mal 125 mg/d für 10–14 Tage, dann 2-mal 125 mg/d für 1 Woche, dann 1-mal 125 mg/d für 1 Woche, dann 2–3-mal 125 mg/Woche für 2–8 Wochen, oder	schwach	niedrig
	FDX 2-mal 200 mg/d für 10 Tage, wenn zuvor VAN verwendet wurde	schwach	mäßig
spätere Rezidive	VAN verlängert (wie oben) oder	schwach	mäßig
	VAN 4-mal 125 mg/d oral für 10 Tage, anschließend Rifaximin 3-mal 400 mg/d für 20 Tage oder	schwach	niedrig
	FDX 2-mal 200 mg/d für 10 Tage oder	schwach	niedrig
	FMT	stark	mäßig

VAN: Vancomycin, FDX: Fidaxomicin, FMT: fäkaler Mikrobiomtransfer

Protonenpumpenhemmer

Zwischen der Einnahme eines Protonenpumpenhemmers und dem Auftreten einer CDI besteht ein epidemiologischer Zusammenhang. Derzeit besteht jedoch keine Empfehlung, ein PPI zur CDI-Prävention abzusetzen. Voraussetzung ist selbstverständlich ein indizierter Einsatz des PPI.

Alternative Wirkansätze

Probiotika

Im Zusammenhang der patientenspezifischen Prävention und Rezidivprophylaxe werden oft Probiotika genannt. Sie sind auch in der Bevölkerung als „anerkannte Helfer“ zur „Darmsanierung“ bekannt [7].

Wie oben angesprochen wurde, stellt die durch Antibiotika verursachte Dysbiose den Hauptfaktor dar, der eine CDI überhaupt entstehen lässt. Selbstverständlich liegt es dann nahe, mit oral zugeführten Laktobazillen oder Hefen dieser Dysbiose entgegenzuwirken und die Darmflora entsprechend zu beeinflussen. Derzeit wird die Gabe von Probiotika als Therapie oder Rezidivprophylaxe in den neuen Leitlinien nicht empfohlen. Die bisher durchgeführten Studien sind aufgrund des Einsatzes unterschiedlichster Bakterienstämme bzw. Hefen inhomogen.

Das macht eine Interpretation der Studien sehr schwer; weshalb weitere Untersuchungen zur abschließenden Beurteilung der Wirksamkeit und des Stellenwertes bei CDI notwendig sind.

Es sei darauf hingewiesen, dass Probiotika nicht zulasten der GKV verordnungsfähig sind.

Neue Therapieoptionen

Derzeit werden unterschiedlichste Therapiemöglichkeiten – auch neue Wirkansätze – untersucht.

Zur bewährten Therapie mit Antibiotika gesellen sich bald neue Wirkstoffe. Einer davon ist **Cadazolid**. Er stellt ein Hybrid aus einem Fluorchinolon und einem Oxazolidinon dar. In einer Phase-II-Studie führte die neue Substanz zu einer ähnlichen Heilungsrate wie Vancomycin, jedoch mit einer reduzierten Rezidivrate (25 % vs. 18 %). Analog ist das neue Antibiotikum **Ridinilazol** zu sehen. Weiterhin gibt es ein neues zyklisches Lipoprotein (**Surotomycin**), welches sich in Phase-II-Studien als gleichwertig zu Vancomycin erwiesen hat.

Eine neue Ansatzstelle ist die Neutralisation der Toxine durch eine Stärkung der Immunantwort. Dies soll mit dem monoklonalen Antikörper **Bezlotoxumab** erreicht werden [10]. Dieser ist seit April 2018 auf dem Markt und senkt die Häufigkeit von Rezidiven signifikant. Laut G-BA liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie (beobachtendes Abwarten) vor [13]. Interessant wäre ein direkter Vergleich zu Fidaxomicin, welches ebenfalls die Rezidivrate verringert. Die ersten Untersuchungen lassen jedoch bei Bezlotoxumab keinen zuverlässigen Schluss auf die Patientenklientel zu, welche von der Therapie profitiert [11]. Aufgrund des hohen Preises sollten weitere Untersuchungen abgewartet werden.

Zusätzlich wurde noch der Toxinbinder **Tolevamer** entwickelt. Dieser scheint jedoch in den bisherigen Studien der antibiotischen Therapie unterlegen zu sein und wird potenziell bei Patienten mit einer hohen Rezidivrate als Begleitmedikation zum Einsatz kommen.

Ein weiteres derzeit untersuchtes Wirkprinzip geht von **Aktivkohle** aus. Es soll die Mikrobiota im Kolon vor Veränderungen durch Antibiotikaeinsatz schützen, dadurch soll bei Hochrisikopatienten bei der Einnahme von Antibiotika eine CDI verhindert werden. Erreicht wird dies durch eine Senkung der Konzentration von freiem Antibiotikum im Stuhl. Die Plasmakonzentration bleibt unverändert. Konkrete Empfehlungen und Produkte bleiben abzuwarten.

Die Möglichkeit einer Impfung soll durch einen neu entwickelten **Toxoidimpfstoff** eröffnet werden. Die modifizierten Toxine A und B werden in abgeänderter Form geimpft, um so eine Immunreaktion auszulösen. Eine potentielle CDI

wird so durch die Neutralisation der Toxine verhindert oder abgemildert. Die ersten Ergebnisse scheinen eine Wirksamkeit zu zeigen. Jedoch gibt es noch keine Zulassungsstudien.

Hygiene

Eine konsequente Umsetzung von Hygieneempfehlungen, kombiniert mit einem rationalen und indikationsgerechten Einsatz von Schmalspektrum-Antibiotika, ist oberstes Ziel, um eine signifikante Reduktion von *Clostridium-difficile*-Infektionen zu erreichen [1, 2].

Ein praktisches Beispiel am Universitätsklinikum Leipzig zeigt vorbildlich, was mit einem gezielten Antibiotikaeinsatz erreicht werden kann. Durch eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes um ca. 20 % mit einer überproportionalen Reduktion von Cephalosporinen sowie Fluorchinolonen konnte über einen Zeitraum von vier Jahren die Anzahl von *Clostridium-difficile*-Infektionen um mehr als 40 % gesenkt werden [1]. Diese ermutigenden Ergebnisse sollten Eingang in die ambulante Versorgungspraxis finden. In unserem ersten Sonderheft zu Antibiotika wurde bereits auf die zu häufige Verwendung von Cephalosporinen hingewiesen.

Im Zusammenhang mit *Clostridium difficile* ist wichtig zu erwähnen, dass die Sporen monatelang auf jeglichen Oberflächen überleben können. Sie sind gegenüber herkömmlichen Desinfektionsmitteln unempfindlich. Bei Arztpraxen, die endoskopisch tätig sind, ist dieser Sachverhalt äußerst wichtig. Endoskope sind als thermolabile Medizinprodukte einer abschließenden Desinfektion ohne Sterilisation zu unterziehen. Man setzt auf besonders gründliche Verfahren der Reinigung und Desinfektion. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) weist in ihren „Anforderungen der Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“ zwar darauf hin, dass Medizinprodukte-Desinfektionsmittel und Flächen-Desinfektionsmittel mit Wirksamkeit gegen die Sporen von *Clostridium difficile* verwendet werden können, jedoch besteht keine Verpflichtung.

Vor dem Hintergrund der großen Infektionsgefahr sowie dem Ausmaß der Gesamtsituation ist eine vollumfängliche Adhärenz an die Hygieneanforderungen und ein damit

verbundener Einsatz sporizid wirkender Desinfektionsmittel zielführend.

Über die Wirksamkeit der Mittel gegen die Sporen von *Clostridium difficile* können Ihnen jedoch leider nur die Hersteller selber eine ausreichende Auskunft geben.

Aufgrund der Resistenz der Sporen gegen alkoholische Händedesinfektionsmittel wird zusätzlich eine Händewaschung empfohlen. Dabei werden die Hände wie üblich zuerst desinfiziert und danach die (trockenen) Hände gründlich gewaschen und getrocknet. Dies führt zu einer weitgehenden Reduktion der Sporenzahl [5].

Literatur

- [1] von Braun A, Lübbert C: Therapie akuter und rezurrenter Clostridium-difficile-Infektionen. Was gibt's Neues? Internist 2018; 59: 505–13
- [2] Hausmann J, Schröder O: Antibiotikaassoziierte Diarrhö. Gastroenterologie 2012; 7: 220–7
- [3] Stallmach A: Clostridium-difficile-Infektion. Was ist gesichert in der Therapie? Internist 2016; 57: 1182–90
- [4] Lübbert C, Lippmann N, von Braun A: Neue Leitlinien und Daten zu Clostridium difficile – Was ändert sich? Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 787–92
- [5] Leffler DA, Lamont JT: Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2015; 372: 1539–48
- [6] Rupnik M: Toward a true bacteriotherapy for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2015; 372: 1566–8
- [7] Davidson LE, Hibberd PL: Clostridium difficile and probiotics. UpToDate 2018, www.uptodate.com
- [8] British National Formulary BNF 71, 2016
- [9] Robert-Koch-Institut: Clostridium difficile (RKI-Ratgeber). Stand: 19.05.2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText10
- [10] Bezlotoxumab (Zinplava) zur Rezidivprophylaxe der C.-difficile-assoziierten Diarrhö. arznei-telegramm 2018; 49(7): 58–60
- [11] Rosien U: Bezlotoxumab zur Vorbeugung rezurrenter Infektionen mit Clostridium difficile: Stärken und Schwächen der Zulassungsstudien MODIFY I und MODIFY II. Arzneiverordnung in der Praxis 2018; 45(1): 44–7
- [12] Biedermann L, Rogler G: Clostridium-difficile-Kolitis. Gastroenterologie 2014; 9: 350–9
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bezlotoxumab. 20. September 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3477/2018-09-20_AM-RL-XII_Bezlotoxumab_D-353.pdf

Haut- und Weichteilinfektionen

Haut- und Weichteilinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten in der alltäglichen Praxis. Vorherrschende Keime sind *Staphylococcus aureus* (ca. 70 %) und Gruppe-A-Streptokokken. Nach Störung der Hautbarriere (durch Verletzung oder operativ bedingt) können auch physiologisch vorkommende Keime (z. B. Enterobakterien) als Infektionserreger fungieren. Bei Bissverletzungen kann die Mund- und Rachenflora des Verursachers zu Infektionen führen.

Allgemeine Hinweise zur Diagnostik

Mikrobiologische Untersuchungen sind indiziert

- bei tiefen Weichteilinfektionen,
- bei Nichtansprechen einer empirischen Initialtherapie zum Ausschluss multiresistenter Erreger,
- bei rezidivierenden Infektionen, z. B. durch dauerhafte Kolonisation mit toxinbildenden Keimen wie cMRSA (community-acquired MRSA, MRSA bei der nicht-hospitalisierten Bevölkerung). Bitte beachten Sie, dass ein cMRSA-Nachweis in der Regel nicht zur MRSA-Routinediagnostik gehört und deshalb im Verdachtsfall eine Sonderanforderung nach Rücksprache mit dem Labor erforderlich ist.

Bei oberflächlichen Infektionen ist wegen mangelnder Eignung für einen Erregernachweis in der Regel keine mikrobiologische Diagnostik indiziert [1].

Allgemeine Hinweise zur Therapie

Die Antibiotikatherapie bei Haut- und Weichteilinfektionen sollte grundsätzlich systemisch erfolgen. Topische Darreichungsformen haben keinen Stellenwert, da sie nur oberflächlich wirken. Sie bergen außerdem das Risiko,

- Kontaktsensibilisierungen auszulösen,
- die Wundheilung zu hemmen und
- eine Selektion resistenter Bakterienstämme zu bewirken.

Die Therapiedauer sollte sich am klinischen Heilerfolg orientieren (in der Regel sieben Tage).

Resistenzdaten in Wundabstrichen haben gezeigt, dass ein hoher Anteil resistenter Keime bei *Staphylococcus aureus* gegen Penicillin (68,5 %) und bei *Streptococcus pyogenes* gegen Cotrimoxazol (57,0 %) besteht.

Die im Folgenden genannten Dosierungsempfehlungen sind gegebenenfalls je nach Patientenkonstellation (z. B. starkes Übergewicht, Organfunktionsstörung, Immunsuppression) anzupassen [1].

Häufige Hautinfektionen

Vorab sei angemerkt, dass die nachfolgenden Begrifflichkeiten in der internationalen Literatur nicht einheitlich belegt sind [2]. So wird beispielsweise der englische Begriff „Cellulitis“ teilweise für die begrenzten Phlegmonen, ähnlich häufig aber auch als Oberbegriff für Erysipel und Phlegmone verwendet [1].

Erysipel (oberflächliche Hautinfektion)

Das Erysipel wird durch spezifische Gruppe-A-Streptokokken (*S. pyogenes*) ausgelöst. Es tritt meist an den unteren Extremitäten auf (Intertrigo oder Fußmykose als häufige Eintrittspforte) und neigt zu einer raschen Ausbreitung entlang der Lymphgefäße. Es äußert sich als scharf begrenzte, flächig glänzende, schmerzhaft Rötung und wird meist von Allgemeinsymptomen (Fieber, Übelkeit) begleitet.

Eine Akutbehandlung (Tabelle 1) muss umgehend begonnen werden. Bei rezidivierendem Erysipel (mindestens zwei Episoden in drei Jahren) erfolgt eine Rezidivprophylaxe über sechs bis zwölf Monate (Tabelle 2) [1].

Tabelle 1: Empfohlene orale antibiotische Therapieoptionen bei akutem unkompliziertem* Erysipel [1]

Wirkstoff	Dosierung p. o. pro Tag	Therapiedauer	Anmerkungen
Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin)	3 × 1,5 Mio. I. E.	7–10 Tage	Bei leichtem Verlauf auch 5–10 Tage
Oralcephalosporine der 1. Generation, z. B. Cefalexin Cefadroxil	3 × 1.000 mg 2 × 1.000 mg	7–10 Tage	Einsatz, wenn eine begrenzte Phlegmone (<i>S. aureus</i> , siehe unten) klinisch nicht ausgeschlossen werden kann
Roxithromycin	1 × 300 mg	7–10 Tage	Bei Penicillinallergie
Clarithromycin	2 × 250–500 mg		
Clindamycin	3 × 600 mg		

* Ausgedehnte bzw. komplizierte Fälle (bei Lokalisation im Gesicht, Ödemen, Genitalbereich, Blasenbildung und deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustands o. ä.) bedürfen einer stationären parenteralen Therapie mit Penicillin G.

Tabelle 2: Empfohlene antibiotische Therapieoptionen bei rezidivierendem Erysipel [1]

Wirkstoff	Dosierung p. o. pro Tag	Therapiedauer	Anmerkungen
Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin)	2 × 250 mg (= 2 × 0,4 Mio. I. E.) p. o. pro Tag	12 Monate*	In Deutschland ist diese Dosierung derzeit nur mit einem Saft möglich; für höhere Dosierungen in Tablettenform (z. B. 1,2 Mio. I. E.) ist das Nutzen-Risiko-Profil nicht bekannt
Benzylpenicillin-Benzathin	1,2 Mio. I. E. i. m. alle 3 Wochen	6–12 Monate	Bei erneutem Rezidiv häufiger (z. B. alle 2 Wochen), bei Rezidivfreiheit alle 4 Wochen möglich

* Anmerkung der Redaktion: Die empfohlene Therapiedauer übersteigt die zugelassene Dauer (bis zu 10 Tagen) laut Fachinformationen [3]. Somit handelt es sich um einen Off-Label-Use, der nicht unter die Leistungspflicht der GKV fällt. Wir empfehlen deshalb, einen Off-Label-Antrag an die Krankenkasse zu stellen (siehe www.kvbawue.de » Praxis » Verordnungen » Arzneimittel: Off-Label-Verordnung).

Phlegmone (tiefe Haut-/Weichteilinfektion)

Die Phlegmone wird bei immunkompetenten Personen am häufigsten durch *S. aureus* hervorgerufen, gramnegative Bakterien kommen selten vor. Bei eingeschränkter Immunabwehr oder bei schweren Grunderkrankungen (z. B. pAVK, schlecht eingestellter Diabetes mellitus) können auch andere Erreger aus der Tiefe der entzündeten Areale isoliert werden; es handelt sich dann meist um eine schwere Phlegmone (siehe unten).

Die begrenzte Phlegmone äußert sich als livide, überwärmte Rötung mit teigiger Schwellung um eine Eintrittspforte (Ulkus, Wunde) herum. Klassische Infektionszeichen wie Leukozytose, CRP-Anstieg oder Fieber können initial fehlen. Eine systemische antibiotische Behandlung (Tabelle 3) ist erforderlich, eine chirurgische Versorgung in der Regel jedoch nicht.

Tabelle 3: Empfohlene orale antibiotische Therapieoptionen bei begrenzter Phlegmone („Cellulitis“) [1]

Wirkstoff	Dosierung p. o. pro Tag	Therapiedauer	Anmerkungen
Oralcephalosporine der 1. Generation, z. B. Cefalexin Cefadroxil	3 × 1.000 mg 2 × 1.000 mg	5–7 Tage	
Clindamycin	3 × 600 mg	5–7 Tage	Bei Penicillinallergie
Amoxicillin/Clavulansäure	2–3 × 875/125 mg (Amoxicillin / Clavulansäure)	5–7 Tage	Wenn Anaerobier und gramnegative Bakterien nicht auszuschließen sind; statt Clavulansäure kann Sultamicillin 1.500 mg (weniger hepatotoxisch) eingesetzt werden
Cotrimoxazol	2 × 800/160 mg (Sulfamethoxazol / Trimethoprim)	5–7 Tage	Wenn (c)MRSA ursächlich oder beteiligt ist

Chronische Wundinfektionen

Zur grundsätzlichen lokalen Therapie chronischer Wunden verweisen wir auf unseren ausführlichen Artikel im Verordnungsforum 38 (April 2016; Seite 29-34). Häufigste Ursachen für chronische Wunden sind venöse Ulzera (ca. 75 %), gefolgt von arteriell-venösen Ulzera (ca. 10 %), weitere Ursachen sind rein arterielle Ulzera bei pAVK, diabetische Ulzera und Dekubitalgeschwüre.

Zur **Diagnostik** ist bei ausgedehntem bzw. fortschreitendem Befund und systemischen Infektzeichen ein Erregernachweis erforderlich; ein oberflächlicher Wundabstrich reicht nicht aus, da dieser nur auf eine Kolonisation, nicht jedoch auf eine Infektion hinweist.

Es sollte darüber hinaus ein Ausschluss (oder Nachweis) einer Osteomyelitis bzw. eines Hauttumors (→ Biopsie) erfolgen.

Häufigste **Erreger** sind *Staphylococcus aureus*, im Sakralbereich auch Enterobakterien; darüber hinaus können *Pseudomonas aeruginosa* (bei Neutropenie) oder Anaerobier (bei tiefer Infektion) beteiligt sein. Zwar ist *Pseudomonas aeruginosa* ein ubiquitärer Keim, der oft chronische Ulzera besiedelt, er führt jedoch nur selten und meist nur bei Immunsupprimierten zu einer Weichteilinfektion [1].

Als **Therapie** sind topische Antibiotika nicht indiziert. Neben einer Druckentlastung sind regelmäßige Wundsäuberungen zur Verminderung bakterieller Kolonisationen durch-

zuführen. Bei Osteomyelitis ist eine systemische Antibiotikatherapie je nach Befund des Antibiotogramms erforderlich (in der Regel Betalactam-Antibiotika, alternativ Clindamycin oder Ciprofloxacin [5]). Wenn sich eine zuvor begonnene empirische Initialtherapie als wirkungslos erweist, ist gegebenenfalls auch an MRSA und bei Rezidiven auch an toxinbildende *S.-aureus*-Stämme zu denken [1]. In diesen Fällen käme eine Behandlung mit Glykopeptiden (z. B. Vancomycin) in Kombination z. B. mit Rifampicin, Clindamycin oder Gentamicin (je nach Antibiotogramm) in Betracht [6].

Bisswunden

Grundsätzlich ist bei jeder Bisswunde von einer Kontamination mit den Keimen der Mund- und Rachenflora des Verursachers (Hunde/Katzen: Anaerobier, Streptokokken u. a., Menschen: Streptokokken, *S. aureus*, auch MRSA) auszugehen. Die Infektionsrate liegt bei 5–25 % (Hunde), 30–50 % (Katzen) bzw. 15–25 % (Menschen).

Im Rahmen der **Erstversorgung** ist die Wunde sofort mit physiologischer Kochsalzlösung und gegebenenfalls mit einem Antiseptikum zu reinigen. Der Tetanusimpfchutz ist zu überprüfen bzw. gegebenenfalls blind aufzufrischen. Bei Bissverletzungen durch Füchse, Fledermäuse, Affen oder Hunde (vor allem in Risikogebieten) wird eine postexpositionelle Tollwutimpfung empfohlen (in Zweifelsfällen kann das Konsiliarlabor am Universitätsklinikum Essen unter der Tel.-Nr. 0201 723-3561 oder -3550 kontaktiert werden) [1, 4].

Für eine **antibiotische Therapie** gibt es keine generelle Empfehlung (mangels Evidenz). Ausnahmen bestehen bei kritischen Lokalisationen (Hand, Fuß, Gesicht, Gelenknähe), bei frischen tiefen Verletzungen mit hohem Infektionsrisiko sowie bei Implantatträgern und Immunsupprimierten (Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Empfohlene orale antibiotische Therapie bei Bissverletzungen durch Hunde oder Katzen [1]

Wirkstoff	Dosierung p. o. pro Tag	Therapiedauer	Anmerkungen
Amoxicillin/Clavulansäure	2–3 × 875/125 mg (Amoxicillin/Clavulansäure)	3–5 Tage (zur Prophylaxe) 5–10 Tage (bei Infektion)	Bei Penicillinallergie: Moxifloxacin 1 × 400 mg/d p. o.

Tabelle 3: Empfohlene orale antibiotische Therapieoptionen bei begrenzter Phlegmone („Cellulitis“) [1]

Wirkstoff	Dosierung p. o. pro Tag	Therapiedauer	Anmerkungen
Amoxicillin/Clavulansäure	2–3 × 875/125 mg (Amoxicillin/Clavulansäure)	3–5 Tage (zur Prophylaxe) 5–10 Tage (bei Infektion)	
Doxycyclin	2 × 100 mg	3–5 Tage (zur Prophylaxe) 5–10 Tage (bei Infektion)	Bei Penicillinallergie

Bei Nichtansprechen einer empirischen Initialtherapie oder bei manifester Infektion sollte ein Erregernachweis geführt und eine kalkulierte Therapie – in Abhängigkeit von Ausmaß und Lokalisation gegebenenfalls intravenös – begonnen werden [1].

Literatur

- [1] Esser J, Sunderkötter C: Haut- und Weichgewebeeinfektionen. In: Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (Hrsg.): Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich – Indikation und Dosierung. 2. Auflage, März 2018. S. 63–74
- [2] Montravers P, Snauwaert A, Welsch C: Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 131–8
- [3] www.fachinfo.de
- [4] Robert-Koch-Institut: Tollwut (RKI-Ratgeber). Stand: 23.01.2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tollwut.html
- [5] Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R: Behandlungsalgorithmen der chronischen Osteomyelitis. *Dt Arztebl* 2012; 109(14): 257–64
- [6] Robert-Koch-Institut: Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA (RKI-Ratgeber). Stand: 19.05.2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html#doc2373986bodyText13

Helicobacter-pylori-Infektionen

Die 2009 zur *Helicobacter-pylori*-Infektion erschienene Leitlinie wurde 2016 überarbeitet, neue Erkenntnisse zu Diagnostik, Therapie und zu Resistenzen gegen Antibiotika werden im folgenden Artikel zusammengefasst.

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, mit dem bis zu 48 % der Erwachsenen in Deutschland infiziert sind, die Prävalenzrate liegt bei Immigranten allerdings mit bis zu 86 % deutlich höher. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch, wobei der genaue Übertragungsmodus, oral-oral oder fäkal-oral, unklar ist. Die Keimübertragung durch Gewässer oder Abwässer wird kontrovers diskutiert. Es gibt allerdings keine anerkannten Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer Infektion. Eine Impfung steht zurzeit nicht zur Verfügung.

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* kann zu einer chronisch-aktiven Gastritis führen, aus der sich Folgeerkrankungen wie Ulcus ventriculi oder duodeni sowie ein Adenokarzinom oder Lymphom des Magens (MALT-Lymphom) entwickeln können.

Diagnostik

Im Gegensatz zu Ländern mit hoher Infektionsprävalenz wie beispielsweise China oder Korea wird eine nicht-invasive Testung auf *H. pylori* mit nachfolgender Eradikation gemäß einer „test and treat“-Strategie für Deutschland nicht empfohlen.

Die Leitlinie sieht diagnostische Tests zum Nachweis einer aktuellen Infektion vor. Als primäre Option ist dies eine Endoskopie mit histologischem Nachweis oder der Urease-Schnelltest (invasives Verfahren). Biopsien für die Histologie sollten aus dem Antrum und Corpus des Magens entnommen werden, insbesondere für die Resistenzbestimmung sind Biopsien aus diesen beiden Magenregionen repräsentativ. Als nicht-invasive Verfahren stehen der Antigen-Stuhltest auf Basis monoklonaler Antikörper oder der ¹³C-Harnstoff-Atemtest zur Verfügung. Bei der Entscheidung zwischen Gastroskopie und nicht-invasiven Tests sollen nach Empfehlung der Leitlinie Risiken, Kosten und Zeitaufwand der einzelnen Methoden berücksichtigt werden. Allerdings ist zur primä-

ren Diagnostik gemäß EBM als vertragsärztliche Leistung nur die Gastroskopie abrechnungsfähig. Die nicht-invasiven Verfahren wie ¹³C-Harnstoff-Atemtest und Nachweis im Stuhl sind nur bei Kindern mit begründetem Verdacht oder zur Therapiekontrolle nach vier Wochen abrechenbar (siehe Infobox). Beim Ulcus duodeni reicht schon ein positives Testergebnis zur Diagnose der *Helicobacter*-Infektion aus, bei allen anderen sollten zwei positive Testergebnisse zur zuverlässigen Diagnostik vorliegen. Zur Vermeidung falsch-negativer Testergebnisse sollte die Diagnostik erst zwei Wochen nach Ende einer Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) oder vier Wochen nach einer Antibiotikatherapie durchgeführt werden [1].

Abrechnungsmöglichkeiten der Diagnostik nach EBM [6]

Gastroskopie: GOP 13400, fakultativ beinhaltet und damit nicht gesondert abrechnungsfähig sind ¹³C-Harnstoff-Atemtest, Ureasenachweis und Biopsie

¹³C-Harnstoff-Atemtest: GOP 02400, GOP 32315 bei Laborauswertung, Kostenpauschale Harnstoff: GOP 40154

Nachweis von *H. pylori* im Stuhl: GOP 32706

Die beiden nicht-invasiven Verfahren sind grundsätzlich nur abrechnungsfähig zur Erfolgskontrolle nach Eradikationstherapie einer *Helicobacter-pylori*-Infektion (frühestens vier Wochen nach Ende der Therapie) oder bei Kindern mit begründetem Verdacht auf eine Ulcererkrankung.

Der Stuhltest dient zusätzlich zum Ausschluss einer Reinfektion bei einer gastroduodenoskopisch gesicherten Ulcus-duodeni-Erkrankung.

Eine **Kultur der Biopsie**, GOP 32725, wird erst nach zweimaligem Therapieversagen empfohlen, Resistenzbestimmung bei gramnegativen Bakterien: GOP 32772; **Histologie der Biopsie:** GOP 19310, ggf. 19320. Eine genotypische Resistenztestung mittels PCR zum *Helicobacter-pylori*-Nachweis ist im EBM derzeit nicht verzeichnet und somit nicht abrechnungsfähig.

Indikationen zur Therapie

- Bei einer Helicobacter-Infektion mit **Ulcus ventriculi oder duodeni** muss eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. In Metaanalysen ist deren Nutzen bei Ulcus ventriculi und duodeni sowohl mit als auch ohne Komplikationen eindeutig belegt. Bei geplanter **ASS- oder NSAR-Dauermedikation** soll bei Patienten mit Ulcusanamnese bei Nachweis von *Helicobacter pylori* eine Eradikation durchgeführt werden, um das Risiko einer Ulcusblutung zu senken. Tritt eine Ulcusblutung bei bestehender ASS- oder NSAR-Dauermedikation auf, so ist auch hier eine Eradikation bei nachgewiesenem *Helicobacter pylori* sinnvoll.
- Bei allen gastralen **MALT-Lymphomen** soll eine Eradikation durchgeführt werden. Bei MALT-Lymphomen im Stadium I und II kommt es nach der Eradikationstherapie in den meisten Fällen zur kompletten Lymphomremission. Rezidive wurden nur in 3 bis 7 % beobachtet.
- Bei Patienten mit funktioneller **Dyspepsie** und Helicobacter-Infektion kann eine Eradikation durchgeführt werden. Bei Patienten mit länger als vier Wochen bestehenden dyspeptischen Beschwerden kommt es danach allerdings nur in bis zu 10 % der Fälle zu einer Symptomverbesserung, wobei die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen durch die Eradikation bei 10 bis 25 % liegt.
- Bei einer **Refluxösophagitis** oder Refluxsymptomen ist eine Eradikation nicht indiziert.
- Eine Eradikation als **Magenkarzinomprophylaxe** soll nur bei Risikopatienten wie Verwandten ersten Grades von Magenkarzinompatienten oder Patienten mit Adenomen oder hyperplastischen Polypen durchgeführt werden.
- Dagegen existiert bei zufällig diagnostizierter **H.-pylori-Gastritis** keine eindeutige Empfehlung zur Eradikation.

Nach jeder Eradikationstherapie sollte immer eine Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Bei kompliziertem Ulcus ventriculi oder duodeni sowie MALT-Lymphom sollte eine Kontrollendoskopie durchgeführt werden, bei einem Ulcus duodeni reicht ein nicht-invasiver Atem- oder Stuhltest aus. Dabei soll ein Abstand von mindestens vier Wochen zwischen Eradikation und Überprüfung eingehalten werden [1].

Aktuelle Therapieschemata

Therapieauswahl nach Clarithromycin-Resistenz

Bei der Auswahl des Erstlinienschemas ist die primäre Resistenzlage der Antibiotika zu berücksichtigen. Zur Erstlinientherapie der Eradikation stehen verschiedene Tripeltherapien zur Verfügung. Für Clarithromycin ist europaweit eine Resistenzrate von 5,6 bis 36,6 % vorhanden, wobei in Deutschland eine Resistenzrate von ca. 10 % und von mehr als 20 % hauptsächlich in Süd- und Osteuropa (2011/2012) vorhanden war. Die primäre Resistenzlage für Metronidazol lag in diesem Zeitraum in Deutschland bei 36 %.

Der 2012 veröffentlichte europäische Maastricht-IV-Konsensus-Report empfiehlt daher wie die Leitlinie bei einer Clarithromycin-Resistenzlage unter 20 % als Erstlinientherapie die Standardtripeltherapien oder auch die Bismut-haltige Vierfachtherapie (Tabelle 1). Der Therapieerfolg der Standardtripeltherapien wird durch eine Therapieverlängerung auf 14 Tage erhöht. Da in Deutschland die Resistenzrate für Clarithromycin 20 % nicht übersteigt, sollte die **Standardtripeltherapie bevorzugt eingesetzt** werden.

Tabelle 1: Erstlinientherapie mit niedriger Wahrscheinlichkeit für Clarithromycin-Resistenz

Name	Schema	Dauer
Standardtripeltherapie italienisch	PPI Clarithromycin 250–500 mg Metronidazol 400–500 mg	7–14 Tage
Standardtripeltherapie französisch	PPI Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg	7–14 Tage
Bismut-haltige Vierfachtherapie	PPI Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	10 Tage

Metaanalysen zufolge wurde kein signifikanter Vorteil der Fluorchinolon-Tripeltherapie mit Levofloxacin (Tabelle 2) gegenüber der Standardtripeltherapie gesehen. Daher soll diese nur als Zweitlinientherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit der Standardtripeltherapie eingesetzt werden, wobei eine Fluorchinolon-Resistenz ausgeschlossen sein muss.

Da die Resistenz gegenüber Antibiotika wie Tetracyclin oder auch Ampicillin und Sulfonamiden stetig ansteigt, sollte auch aus diesem Grund eine Eradikation mit dem Reserveantibiotikum Tetracyclin wie in der Bismut-haltigen Vierfachtherapie (Tabelle 2) zurückhaltend erfolgen [4, 5].

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei niedriger Wahrscheinlichkeit für Clarithromycin-Resistenz

Name	Schema	Dauer
Fluorchinolon-Tripeltherapie	PPI Levofloxacin 500 mg oder Moxifloxacin 400 mg Amoxicillin 1000 mg	10 Tage
Bismut-haltige Vierfachtherapie	PPI Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	10 Tage

Bei primärer Clarithromycin-Resistenz über 20 %, die hauptsächlich in Süd- und Osteuropa vorkommt und in Deutschland insbesondere bei Patienten mit Migrationshintergrund zum Tragen kommt, kann direkt eine Bismut-haltige Vierfachtherapie oder eine kombinierte Vierfachtherapie (Tabelle 3) durchgeführt werden [1].

Tabelle 3: Erstlinientherapie bei hoher Wahrscheinlichkeit für Clarithromycin-Resistenz

Name	Schema	Dauer
Kombinierte Vierfachtherapie	PPI Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg Metronidazol 400–500 mg	7 Tage
Bismut-haltige Vierfachtherapie	PPI Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	10 Tage

Als Zweitlinientherapie steht für die Patienten die Fluorchinolon-haltige Tripeltherapie (Tabelle 2) zur Verfügung.

Probiotika

Eine Metanalyse von 19 randomisierten kontrollierten Studien zeigte, dass einzelne Probiotika therapieassoziierte Nebenwirkungen verhindern und dadurch den Eradikationserfolg verbessern können [7]. Probiotische Arzneimittel sind allerdings nur in Ausnahmen wie beispielsweise *E. coli* Stamm Nissle 1917 zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa oder zur Behandlung der Diarrhö bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern zulasten der GKV verordnungsfähig (siehe auch den Artikel zu *Clostridium difficile* auf Seite 24-29).

Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA rät aktuell zur Vorsicht bei der Verordnung von Clarithromycin für Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Das Risiko ventrikulärer Herzrhythmusstörungen aufgrund einer QT-Verlängerung ist schon lange bekannt und wahrscheinlich ein Klasseffekt der Makrolide. Die FDA hat nun darüber hinaus auf Grundlage der CLARICOR-Studie festgestellt, dass auch noch Jahre nach einer Kurzzeittherapie eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit aufgetreten ist. Obwohl Clarithromycin zur Eradikation in der Standardtripeltherapie das bestuntersuchte Makrolidantibiotikum ist und somit als Erstlinientherapie eingesetzt werden soll,

ist bei KHK-Patienten aufgrund der oben gezeigten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Bismut-haltige Vierfachtherapie auszuweichen [2, 3].

Fazit

- Eine Eradikation ist indiziert
 - bei *Ulcus ventriculi* oder *duodeni* sowie beim MALT-Lymphom,
 - bei geplanter ASS- oder NSAR-Dauermedikation bei Patienten mit *Ulkusanamnese* bei Nachweis von *Helicobacter pylori*, um das Risiko einer *Ulkusblutung* zu senken,
 - bei *Ulkusblutung* bei bestehender ASS- oder NSAR-Dauermedikation.
- Erstlinientherapie ist die französische oder italienische Standardtripeltherapie.
- Bei bekannter Clarithromycin-Resistenz oder bei KHK-Patienten kann die Vierfachtherapie mit Bismut als Erstlinientherapie eingesetzt werden, ansonsten als Zweitlinientherapie nach Therapieversagen.
- Eine Fluorchinolon-haltige Tripeltherapie soll nur bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit der Standardtripeltherapie durchgeführt werden.

Literatur

- [1] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P et al.: S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 327–63
- [2] Clarithromycin (Klacid, Generika): Vorsicht bei Patienten mit KHK. *arznei-telegramm* 2018, 49(3): 32
- [3] U. S. Food & Drug Administration: Clarithromycin (Biaxin): Drug safety communication – potential increased risk of heart problems or death in patients with heart disease. <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm597862.htm>
- [4] European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control: SCIENTIFIC REPORT 2017 – The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal* 2017; 15(2): 4694. https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/documents/4694.pdf
- [5] Grenz S: *Helicobacter pylori* – Eradikation mit Nebenwirkungen. *KVH aktuell* 2017; 3: 15–7
- [6] Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM, Ausgabe 01.04.2018
- [7] Fischbach W, Malfertheimer P: *Helicobacter-pylori*-Infektion – Indikationen zu Eradikation, Diagnostik und Therapie. *Dt Arztebl* 2018; 115(25): 429–35

Anmerkung der Redaktion zur Arzneimittel-Richtwertsystematik

Die Antibiotika der Tripeltherapie fließen in den Arzneimittel-Therapiebereich AT 1, Antibiotika, ein. Die Protonenpumpenhemmer werden bei Fachärzten für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie dem AT 45, Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, zugeordnet. Für alle anderen Richtwertgruppen fließen die Protonenpumpenhemmer in den AT „Rest“. Für die Bismut-haltige Vierfachtherapie steht nur ein Kombinationspräparat zur Verfügung. Alle Kombinationspräparate fließen für sämtliche Fachgruppen in den AT „Rest“. Unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebotes sollte die Verordnung der Einzelwirkstoffe gegenüber den Kombinationspräparaten bevorzugt werden.

Glossar der Abkürzungen

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhö
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ARR	absolute Risikoreduktion
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Arzneimittel-Therapiebereich
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSG	Bundessozialgericht
CDAD	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
CLARICOR	Effect of Clarithromycin on Mortality and Morbidity in Patients With Ischemic Heart Disease
cMRSA	community-acquired MRSA
CRP	C-reaktives Protein
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration
FDX	Fidaxomicin
FMT	fäkaler Mikrobiomtransfer
FQAD	fluoroquinolone-associated disability
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HNO-Arzt	Hals-Nasen-Ohren-Arzt

HR	Hazard Ratio
HWI	Harnwegsinfektion
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KBE	koloniebildende Einheiten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	koronare Herzkrankheit
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LRTI	lower respiratory tract infection
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Multiple Sklerose
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)
RKI	Robert-Koch-Institut
RRR	relative Risikoreduktion
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SMX	Sulfamethoxazol
TMP	Trimethoprim
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VAN	Vancomycin
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

Fragen zu Einzelverordnungen

Arzneimittel 0711 7875-3663
verordnungsberatung@kvbawue.de

Dr. Richard Fux, Tanja Krummrein,
Dr. Franziska Leipoldt, Laura Munninghoff,
Julia Nachbar, Claudia Speier,
Dr. Reinhild Trapp

Impfungen, Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges 0711 7875-3669
verordnungsberatung@kvbawue.de

Marion Böhm, Beate Klaiber,
Martina Mildenberger, Martina Rahner,
Diana Riedel, Melanie Rummel, Ute Seene

Fragen zum Sprechstundenbedarf 0711 7875-3660
sprechstundenbedarf@kvbawue.de

Stephanie Brosch, Andrea Damm,
Bettina Kemmler, Aikje Lichtenberger,
Jasmin Pehlivan, Simone Schanz,
Heidrun Single, Brigitte Weiss

Betreuung Prüfverfahren 0711 7875-3630
pruefverfahren@kvbawue.de

Kerstin Doncev, Loredana Panai,
Rita Wollschläger

Fragen zu Verordnungsstatistiken 0711 7875-3114

Katrin Oswald

Impressum

Verordnungsforum 47
Oktober 2018

Herausgeber **KVBW**
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart

Kontakt verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)
Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Swantje Middeldorff
Prof. Dr. med. Klaus Mörike
Julia Nachbar
Ute Noack
Karen Schmidt
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Ewald Unteregger
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW Dr. med. Richard Fux
Thomas Göckler
Julia Nachbar
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp
Dr. med. Ewald Unteregger

Autoren extern Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Erscheinungstermin Oktober 2018

Infografiken KVBW

Titelbild Fotolia/Kateryna_Kon

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Auflage 21.000

Anmerkung Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.

KVBW

Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274