

Informationen zu Fluorchinolonen

Risiken und Nebenwirkungen

Fluorchinolone werden mit lang (über Monate oder Jahre) anhaltenden, schwerwiegenden, die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen (NW) in Verbindung gebracht, die verschiedene, oftmals mehrere Organsysteme, -klassen und mehrere Sinne betreffen können.

- **Schwerwiegende NW auf den Bewegungsapparat:**
Tendinitis, Sehnenruptur, Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Gelenkschwellungen und Gangstörung
- **Schwerwiegende NW auf das periphere und zentrale Nervensystem:** periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Depression, Ermüdung (Fatigue), eingeschränktes Erinnerungsvermögen sowie Seh-, Hör- Geruchs- und Geschmacksstörungen
- **Sehnenschäden** (insbesondere Schäden der Achillessehne, aber auch anderer Sehnen) können innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Therapie mit Fluorchinolonen, aber auch erst mit Zeitverzögerung von einigen Monaten nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Empfehlen Sie Ihren Patienten, die Behandlung bei den ersten Anzeichen einer NW auf den Bewegungsapparat und/oder das periphere und zentrale Nervensystem zu **beenden** und sich zur weiteren Beratung an Sie zu wenden.

In Deutschland zugelassene Fluorchinolone

Ciprofloxacin
Levofloxacin
Moxifloxacin
Norfloxacin*
Ofloxacin*

* Nicht in den Antiinfektiva-Leitlinien der Limbach Gruppe enthalten

Quellen: Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Informationen zu Fluorchinolonen

Anwendungsbeschränkungen

Verschreiben Sie Fluorchinolone nicht:

- zur Behandlung von nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen (wie Pharyngitis, Tonsillitis und akuter Bronchitis)
- zur Prävention von Reisediarrhoe oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege
- für nicht bakterielle Infektionen, z. B. nich bakterielle (chronische) Prostatitis
- bei leichten bis mittelschweren Infektionen (einschließlich unkomplizierter Zystitis, akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [COPD], akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media); es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet
- Patienten, die zuvor schwerwiegende Nebenwirkungen mit einem Fluorchinolon-Antibiotikum hatten

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung für:

- ältere Menschen
 - Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
 - Patienten mit Organtransplantation
 - Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden (eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden)
- Bei diesen Patienten kann das Risiko einer Fluorchinolon-induzierten Tendinitis und Sehnenruptur erhöht sein.

Verschreiben Sie Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei:

- Hypertonie, Arteriosklerose
 - Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, präexistentem Aortenaneurysma, präexistenter Aortendisektion
 - Marfan-Syndrom, vaskulärem Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzell-Arteriitis, Morbus Behçet
- Bei diesen Patienten besteht bei einer Fluorchinolon-Therapie ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen. Andere Therapiemöglichkeiten sollten berücksichtigt werden.

Antibiotika-Hochdosis-Therapie

Dosierungsempfehlungen

Antibiotika	Dosisangaben
Amikacin	1 × 30 mg/kg i. v.
Amoxicillin	3 × 1 g p. o.
Amoxicillin/ Clavulansäure	3 × 875/125 mg p. o.
Ampicillin	4-6 × 2 g bis 3 × 5 g i. v.
Ampicillin/Sulbactam	4 × 2/1 g i. v.
Aztreonam	4 × 2 g i. v.
Cefepim	3 × 2 g i. v.
Cefotaxim	3-4 (-6) × 2 g i. v.
Ceftazidim	3 × 2 (-3) g oder 6 × 1 (-1,5) g i. v.
Ceftriaxon	2 × 2 g oder 1 × 4 g i. v.
Cefuroxim	3-4 × 1,5 g i. v.
Ciprofloxacin	2 × 750 mg p. o. oder 3 × 400 mg i. v.
Clarithromycin	2 × 500 mg p. o.
Clindamycin	3 (-4) × 600 mg (bis 3 × 900 mg) p. o. oder 3 × 900 mg bis 4 × 1,2 g i. v.
Daptomycin	1 × 6 mg/kg i. v.
Doxycyclin	1 × 200 mg oder 2 × 100 mg p. o.

Antibiotika	Dosisangaben
Erythromycin	4 × 1 g p. o. oder i. v.
Flucloxacillin	6 × 2 g oder 3 × 4 g i. v.
Fosfomycin	3 × 8 g i. v.
Gentamicin	1 × 7 mg/kg i. v.
Imipenem/Cilastatin	4 × 1/1 g i. v.
Levofloxacin	2 × 500 mg p. o. oder i. v.
Meropenem	3 × 2 g i. v.
Metronidazol	3 (-4) × 400-500 mg p. o. oder i. v.
Penicillin G (Benzylpenicillin)	4-6 × 5 Mio. I. E. bis 3 (-6) × 10 Mio. I. E. i. v.
Piperacillin	4 × 4 g (bis 3 × 8 g oder 4 × 6 g) i. v.
Piperacillin/ Tazobactam	4 × 4 g/500 mg i. v.
Pivmecillinam	3 × 400 mg p. o.
Rifampicin	2 × 600 mg p. o. oder i. v.
Tobramycin	1 × 7 mg/kg i. v.
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)	2 × 240/1,2 g oder 3 × 160/800 mg p. o. oder i. v.

Antibiotika-Hochdosis-Therapie

Dosierungsempfehlungen

Hintergrund

Bisher wurde die Kategorie „intermediär“ im klinischen Alltag mehr oder weniger mit „nicht empfindlich“ bzw. „resistent“ gleichgesetzt. Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) und das deutsche Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) hat die Kategorie „i“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung neu definiert: „i“ steht auf dem Antibiogramm nicht mehr für „intermediär resistent“, sondern für „sensibel bei erhöhter (increased) Exposition“. Die Bewertungen „s“ und „i“ berücksichtigen nun explizit Aspekte der Dosierung bzw. der am gewünschten Wirkort erreichbaren Konzentrationen der jeweiligen Substanz. „s“ bedeutet „sensibel bei normaler Exposition“, „r“ unverändert „resistent“.

Die erhöhte Exposition kann erreicht werden durch:

- Hochdosis-Therapie (wichtigste und maßgebliche Maßnahme)
- Optimierte Darreichungsform bei bestimmten Antibiotika (z.B. prolongierte Infusionsdauer bei etlichen Betalaktam-Antibiotika)
- Natürliche Anreicherung am Ort der Infektion (z.B. Harnwege)

Durch diese Maßnahmen lassen sich ebenso gute Therapieerfolge erzielen, wie durch den Einsatz von Antibiotika in Normaldosis bei Erregern, die als „sensibel“ eingestuft werden.

www.limbachgruppe.com

Anmerkungen

- Die angegebenen Dosierungsempfehlungen beziehen sich auf eine Tagesdosierung für Personen ohne Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion.
- Sie fassen EUCAST- und NAK-Empfehlungen zusammen, die durch Informationen aus nationalen und internationalen Leitlinien für schwere Infektionen erweitert sind und ggf. von der in Deutschland zugelassenen Höchstdosis abweichen. Darüber hinaus sind Erreger- (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) und infektionsspezifische (z. B. bei Meningitis) Abweichungen zu beachten.
- Eine prolongierte Applikation von Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline, Penicillin-Derivate, Cephalosporine, Carbapeneme) ist vermutlich auch bei der Hochdosis-Therapie sinnvoll.
- Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung von Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen den sachgerechten Einsatz sicherzustellen und bei Bedarf den Patienten aufzuklären. Jede Verordnung liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Antibiotikaverordnungen niedergelassener Ärzte gehen deutlich zurück

Die Verordnungen von Antibiotika durch niedergelassene Ärzte sind in den letzten Jahren in ganz Deutschland und für alle Altersgruppen signifikant zurückgegangen. Das sind die zentralen Ergebnisse einer Versorgungsatlas-Studie des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi). Die Studie umfasst eine detaillierte Untersuchung der Verordnungshäufigkeit von Antibiotika für gesetzlich Versicherte in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2018 – unter Berücksichtigung von Trends nach Altersgruppen, Wirkstoffgruppen und KV-Bereichen.

Wurden den GKV-Versicherten im Jahr 2010 noch 562 Verordnungen pro 1.000 Versicherte ausgestellt, waren es 2018 nur noch 446. Das ist ein Rückgang um insgesamt 21 Prozent. Besonders stark rückläufig (-41 Prozent) waren vor allem Verordnungen für Kinder und Jugendliche (Alterssegment 0–14 Jahre).

Ein Grund für den signifikanten Rückgang der Verordnungsraten könnten die zahlreichen bundesweiten Initiativen zur Stärkung eines angemessenen Antibiotikaeinsatzes (bekannt unter der englischsprachigen Bezeichnung „Antibiotic Stewardship“) in Deutschland sein.

Ein deutlich rückläufiger Verbrauchstrend konnte zudem in nahezu allen KV-Bereichen und für die überwiegende Zahl der eingesetzten Wirkstoffgruppen beobachtet werden. Allerdings gibt es große regionale Unterschiede: Im Bundesland mit der höchsten Rate in 2018, dem Saarland mit

572 Verordnungen pro 1.000 Versicherte, wurden 1,8-mal so viel verschrieben als in dem Bundesland mit dem niedrigsten Verbrauch, Brandenburg, mit 317 Verordnungen pro 1.000 Versicherte.

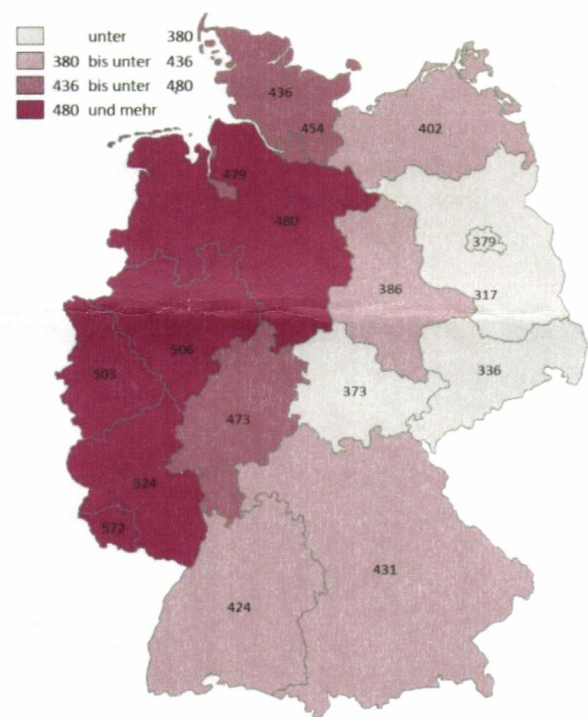


Abbildung 1: Altersstandardisierte Verordnungsraten systemischer Antibiotika (Verordnungen pro 1.000 Versicherte und Jahr) pro KV-Bereich im Jahr 2018

- Substanzielle Reduktionen des ambulanten Antibiotikaeinsatzes weisen auf einen Paradigmenwechsel zu einem rationalen Einsatz systemischer Antibiotika in Deutschland hin. Die Anzahl der Patienten, die überhaupt ein Antibiotikum erhielten, ging zurück und spiegelt einen generellen Trend zu einem zurückhaltenden Antibiotikaeinsatz wider.
- Allerdings scheint die geringe Verordnungsrate von Basispenicillinen (20 %) trotz Penicillinsensibilität von Pneumokokken und Streptokokken in Deutschland nicht gerechtfertigt zu sein.
- Cephalosporine werden zwar weniger, aber insgesamt immer noch trotz des

Resistenzinduktions- und C.-difficile-Risikos zu häufig verordnet. Dies scheint auf einer übermäßigen Verordnung bei akuten respiratorischen Infekten zu basieren.

- Dies gilt auch für die Fluorchinolone, die trotz dieser Risiken und zusätzlicher Nebenwirkungen insgesamt noch 14 %, bei > 65-Jährigen sogar 22 %, der Verordnungsrate ausmachen. Eine Verordnung > 5 % deutet auf einen unsachgemäßen Einsatz hin. So sollten sie zum Beispiel bei akuten respiratorischen Infekten nicht und bei anderen Infektionen lediglich als 2. oder 3. Wahl eingesetzt werden.

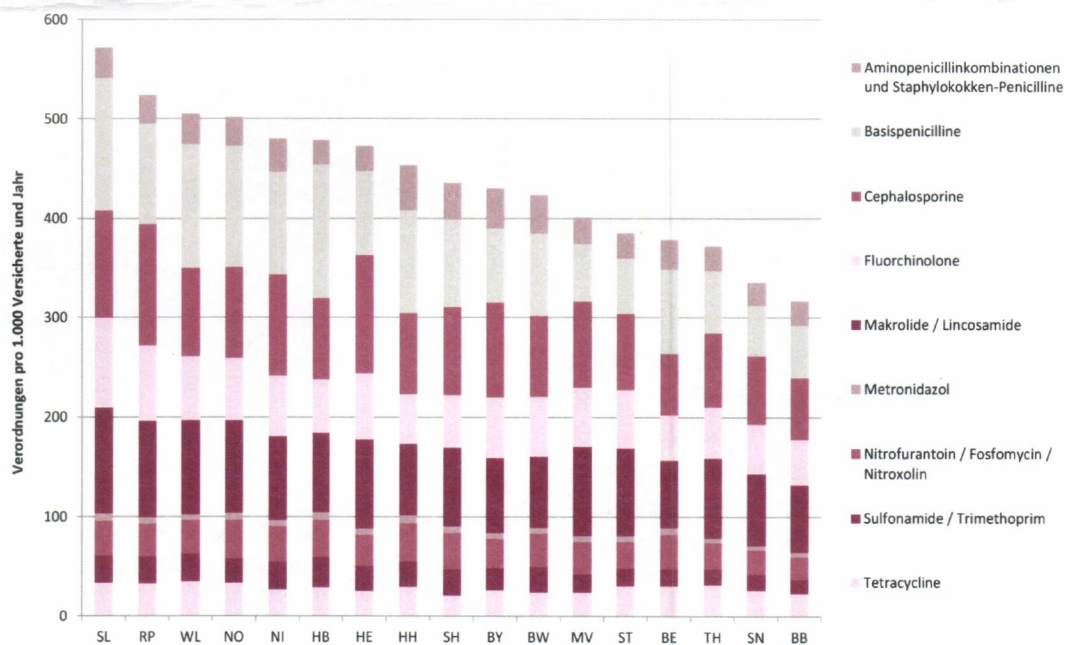


Abbildung 2: Altersstandardisierte Verordnungsraten systemischer Antibiotika (Verordnung pro 1.000 Versicherte und Jahr) pro Wirkstoffgruppe und KV-Bereich im Jahr 2018
 BB: Brandenburg, BE: Berlin, BW: Baden-Württemberg, BY: Bayern, HB: Bremen, HE: Hessen, HH: Hamburg, MV: Mecklenburg-Vorpommern, NI: Niedersachsen, NO: Nordrhein, RP: Rheinland-Pfalz, SH: Schleswig-Holstein, SL: Saarland, SN: Sachsen, ST: Sachsen-Anhalt, TH: Thüringen, WL: Westfalen-Lippe

Fazit

Die Studienergebnisse weisen auf den generellen Trend zu einem rationalen Antibiotikaeinsatz hin. Gleichzeitig zeigen sie deutliche Verbesserungspotenziale auf. Diese sind ein erhöhter Einsatz von Basispenicillinen und eine niedrigere Verordnung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen.

Die genannten Anforderungen an einen sachgemäßen Einsatz von Antibiotika sind bereits seit 2018 in der Antibiotika-Leitlinie der Limbach Gruppe berücksichtigt. Somit tragen die intensive Arbeit der über 50 ABS-Experten (Antibiotika Stewardship) der Limbach Gruppe schon heute maßgeblich dazu bei, dass Antibiotika gewissenhaft und gezielt eingesetzt werden können.

Für weitere Fragen oder Anregungen können Sie sich gerne an Frau Dr. Sitaru (Tel. 0761/ 31905-303) oder Herrn Dr. Schmaußer (Tel. 0761/ 31905-251) wenden.

Mit freundlichen Grüßen,
Ihr MVZ Clotten

Literatur:

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)

Korrespondierender Autor: Dr. Jakob Holstiege

„Update: Die ambulante Anwendung systemischer Antibiotika in Deutschland im Zeitraum 2010 bis 2018 – Eine populationsbasierte Studie“