



Antibiotikaresistenz und Therapieoptionen bei Harnwegsinfektionen

Florian M.E. Wagenlehner

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
- Standort Gießen -
Justus-Liebig-Universität Gießen

Nr. 14

Capital

Capital

Das Wirtschaftsmagazin

FRAGEBOGEN
faxen & gewinnen



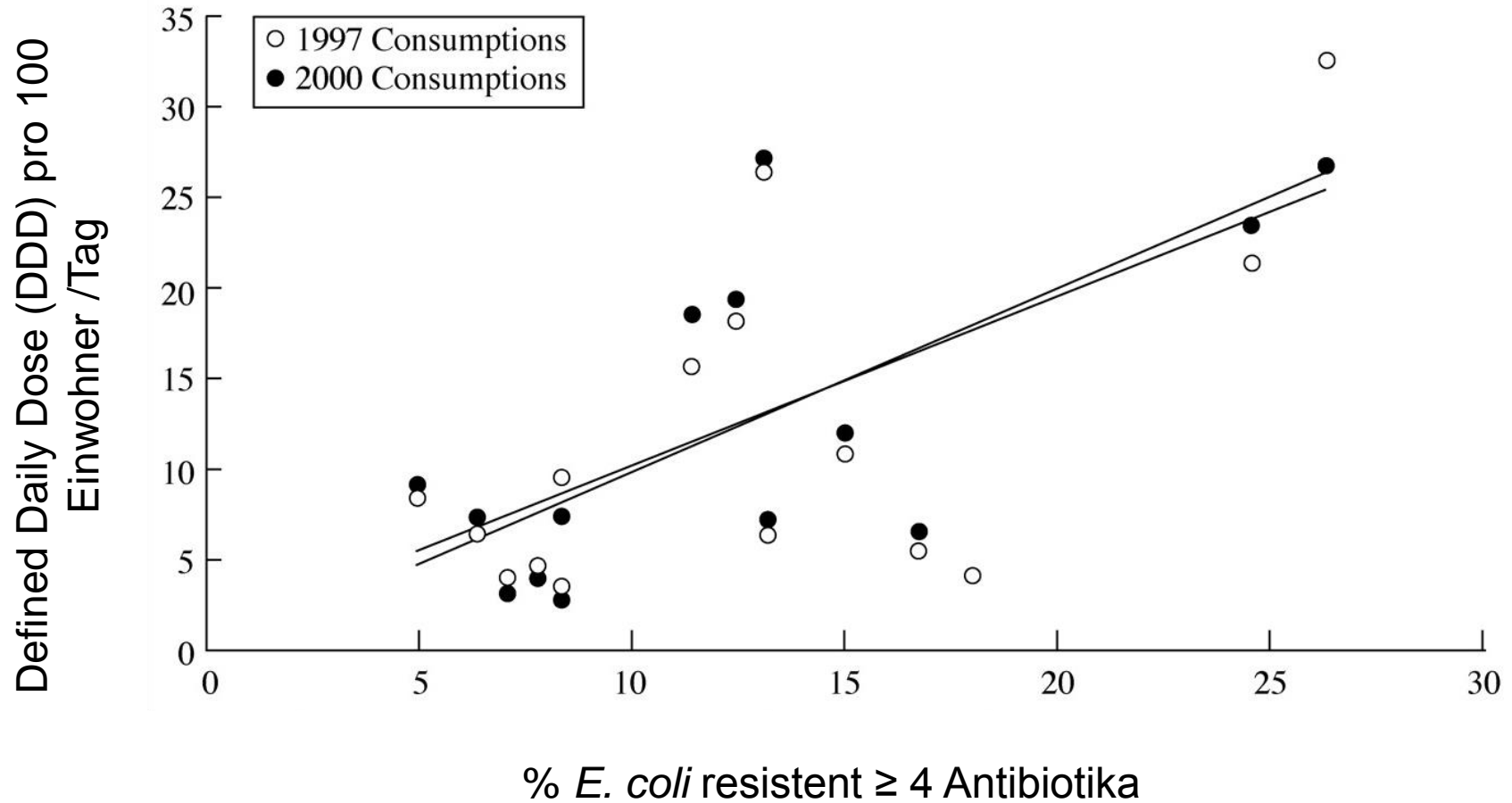
Ein unbekannter Wirtschafts-Faktor

Harnwegs- Infektionen

Jährlich über 1,7 Mio. Tage
Arbeitsunfähigkeit.

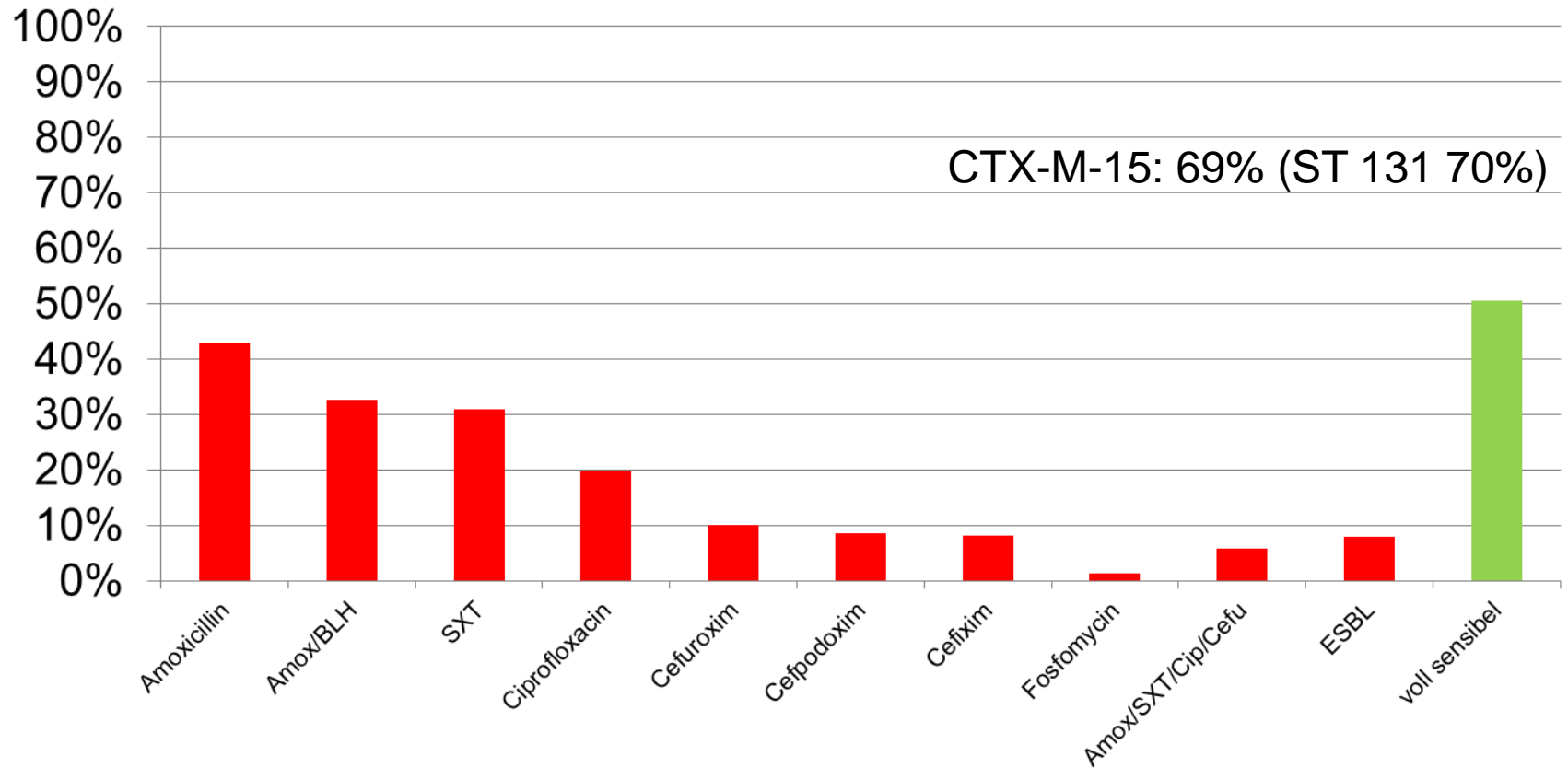


Gesamter Antibiotikaverbrauch



E. coli Urinisolat in der Gemeinschaft

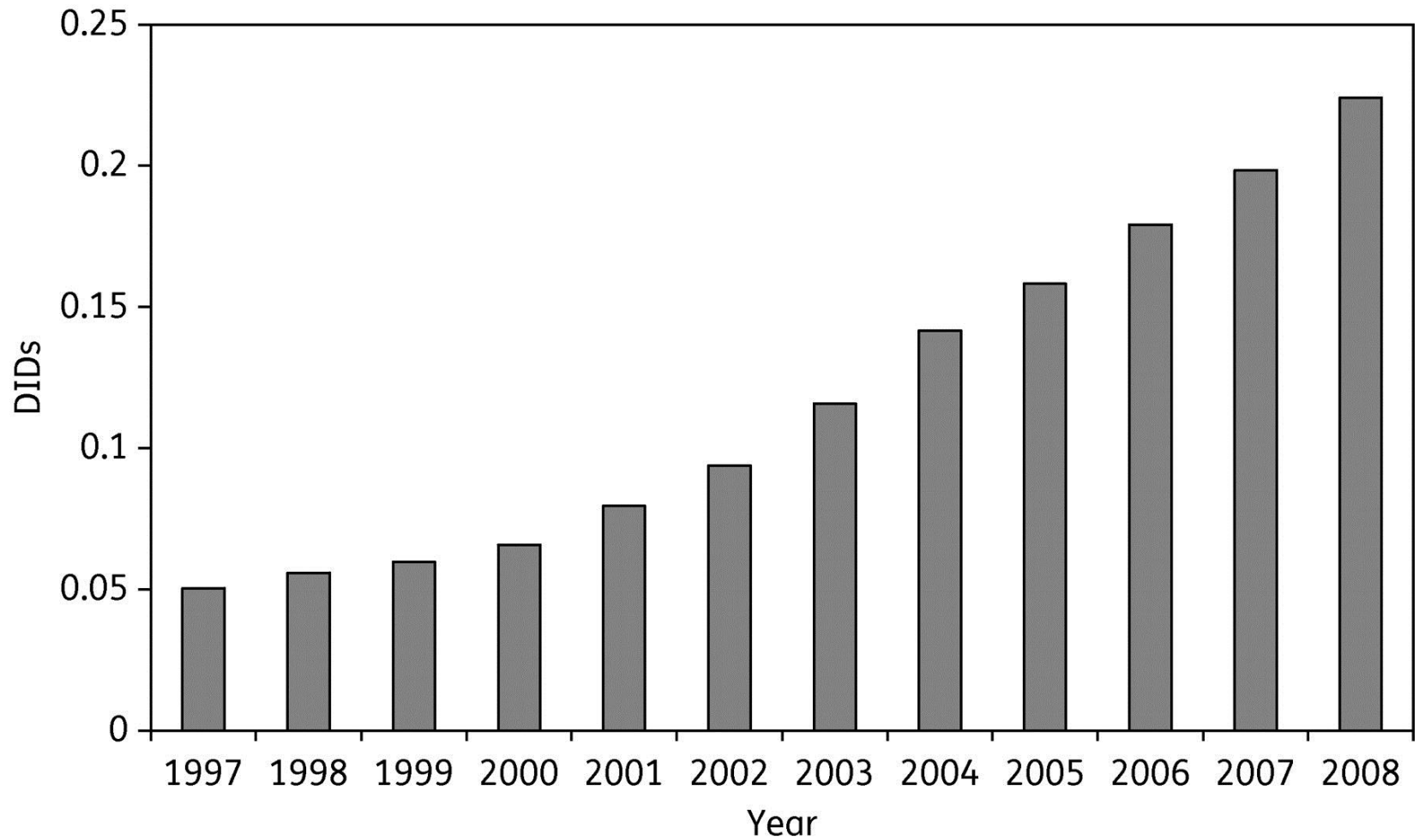
Resistenz (%)



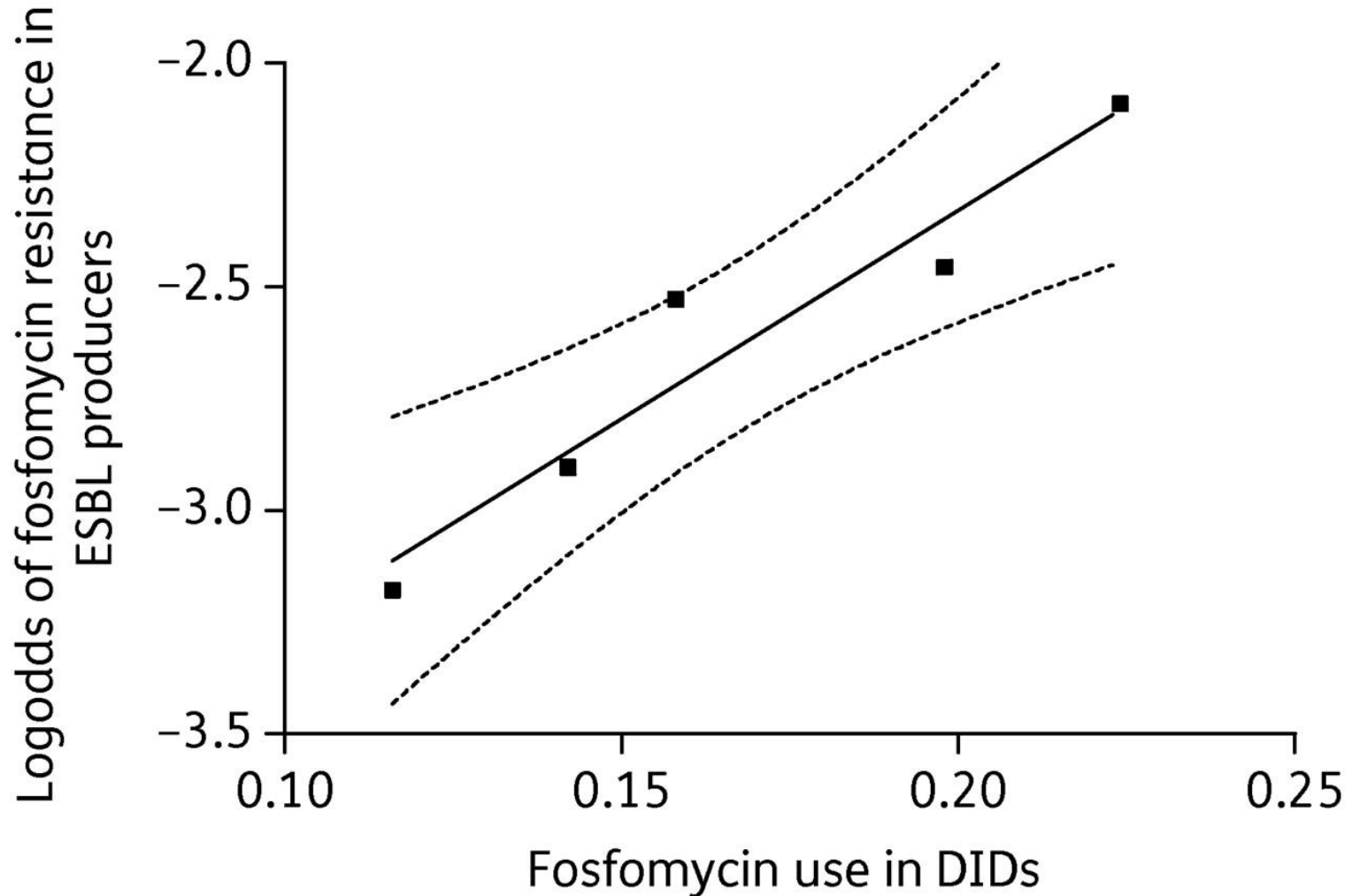
Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen (keine Risikofaktoren) in der Prämenopause.

Substanz	Tagesdosierung	Dauer
Mittel der ersten Wahl (A)		
Fosfomycintrometamol	3000mg 1 ×	1 Tag
Nitrofurantoin	50mg 4 × tgl.	7 Tage
Nitrofurantoin RT	100mg 2 × tgl.	5 Tage
Pivmecillinam*	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Mittel der zweiten Wahl (B)		
Ciprofloxacin	250mg 2 × tgl.	3 Tage
Ciprofloxacin RT	500mg 1 x tgl.	3 Tage
Levofloxacin	250mg 1 × tgl.	3 Tage
Norfloxacin	400mg 2 × tgl.	3 Tage
Ofloxacin	200mg 2 × tgl.	3 Tage
Cefpodoximproxetil	100mg 2 × tgl.	3 Tage
Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (Escherichia coli Resistenz < 20%) (B)		
Cotrimoxazol	160/800mg 2 × tgl	3 Tage
Trimethoprim	200mg 2 × tgl.	5 Tage
RT= Retardform (= Makrokristalline Form) *in Deutschland ab 2015, in Österreich und Skandinavien gelistet		

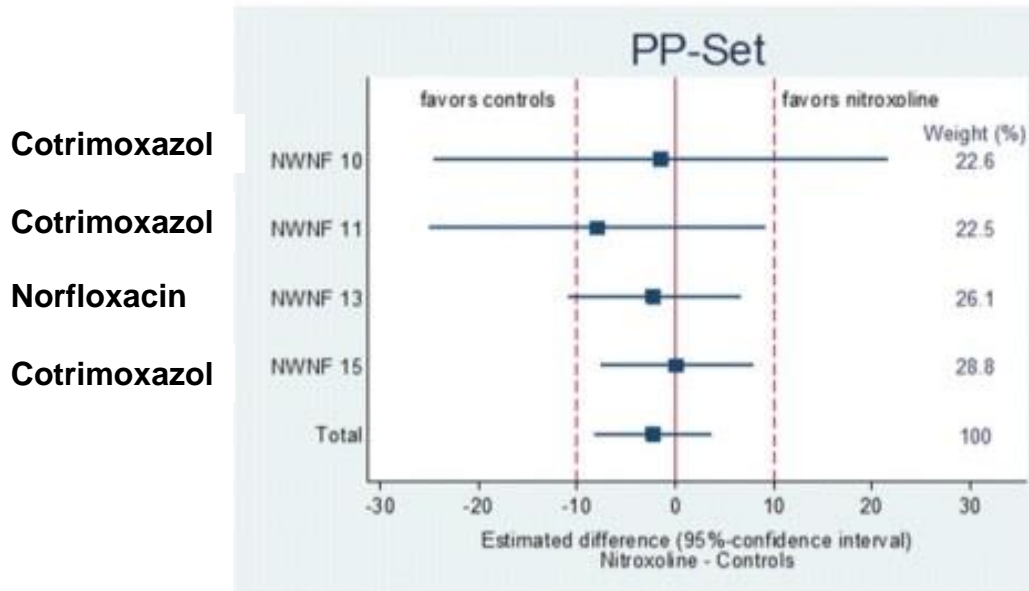
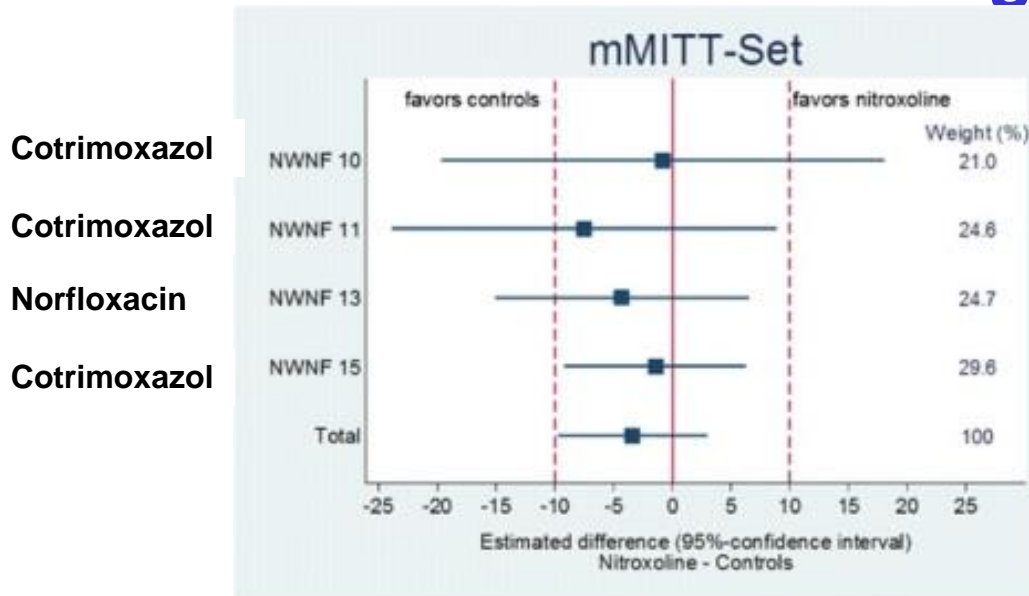
Fosfomycin Verbrauch in Spanien 1997 bis 2008



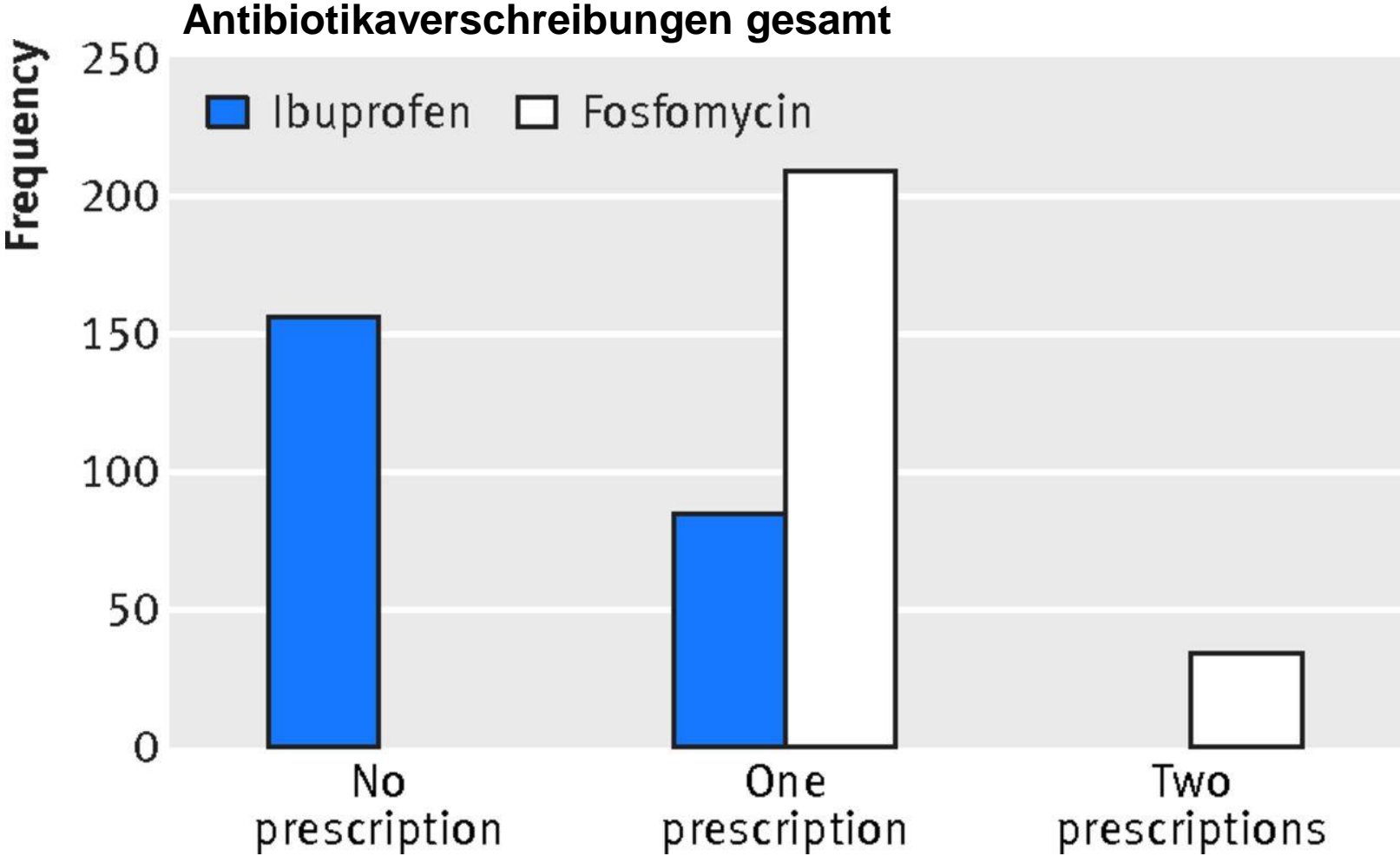
Fosfomicin Resistenz in ESBL *E. coli* und Fosfomicin Verbrauch (2004–08) in Spanien



Nitroxolin 3x250mg vs. Cotrimoxazol 2x960mg oder Norfloxacin 2x400mg



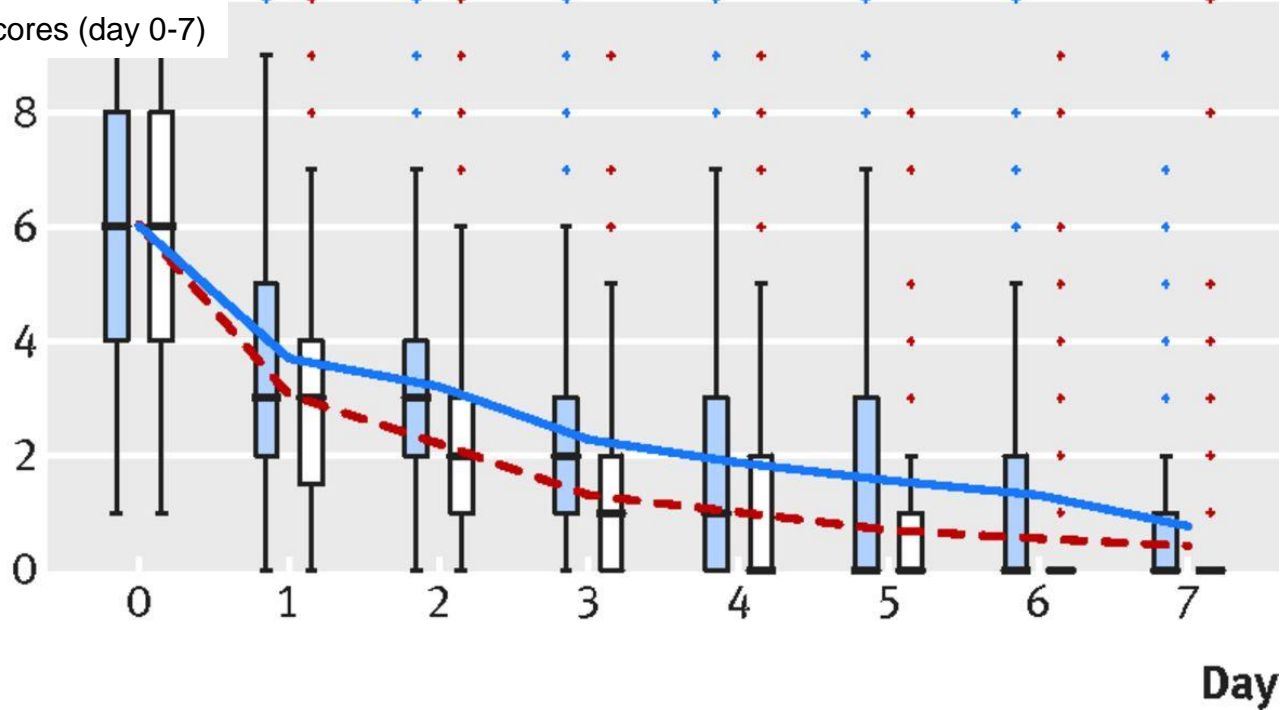
Ibuprofen vs Fosfomycin in der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis



Ibuprofen vs Fosfomycin in der Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis

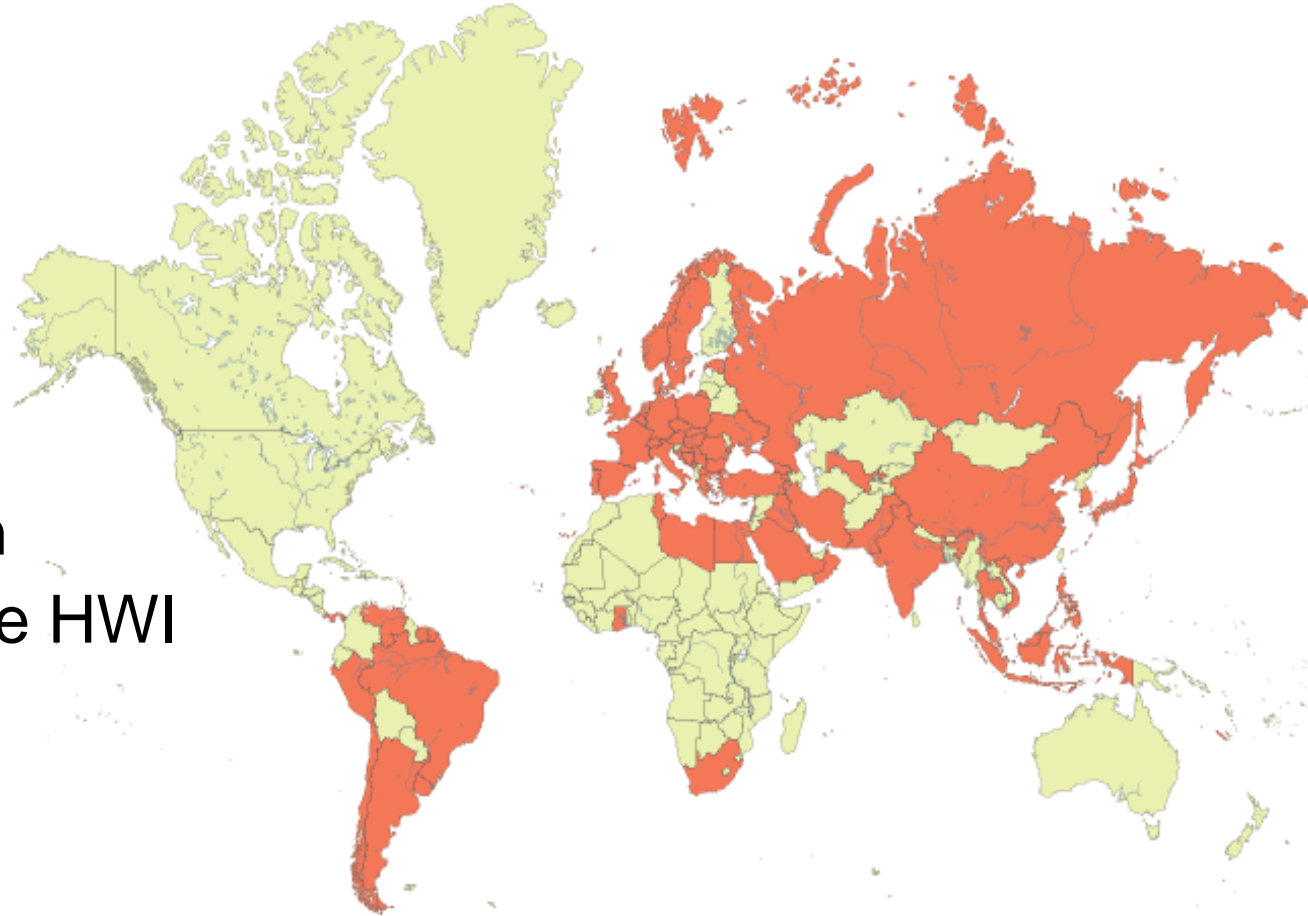
	Ibuprofen (n=241)	Fosfomycin (n=243)	% mean difference (95% CI)	P value
Primary endpoints				
Women who received antibiotics:				
Total	85 (35)	243 (100)	-64.7 (-70.7 to -58.7)	<0.001
By randomisation	0 (0)	243 (100)	-100	—
During follow-up (all)*	85 (35)	34 (14)	21.2 (13.8 to 28.7)	<0.001
During follow-up (for UTI)	75 (31)	30 (12)	18.8 (11.6 to 25.9)	<0.001
Mean (SD) symptom burden day 0-7†	17.3 (11.0)	12.1 (8.2)	5.3 (3.5 to 7.0)	<0.001

AUC daily symptom scores (day 0-7)



Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU)

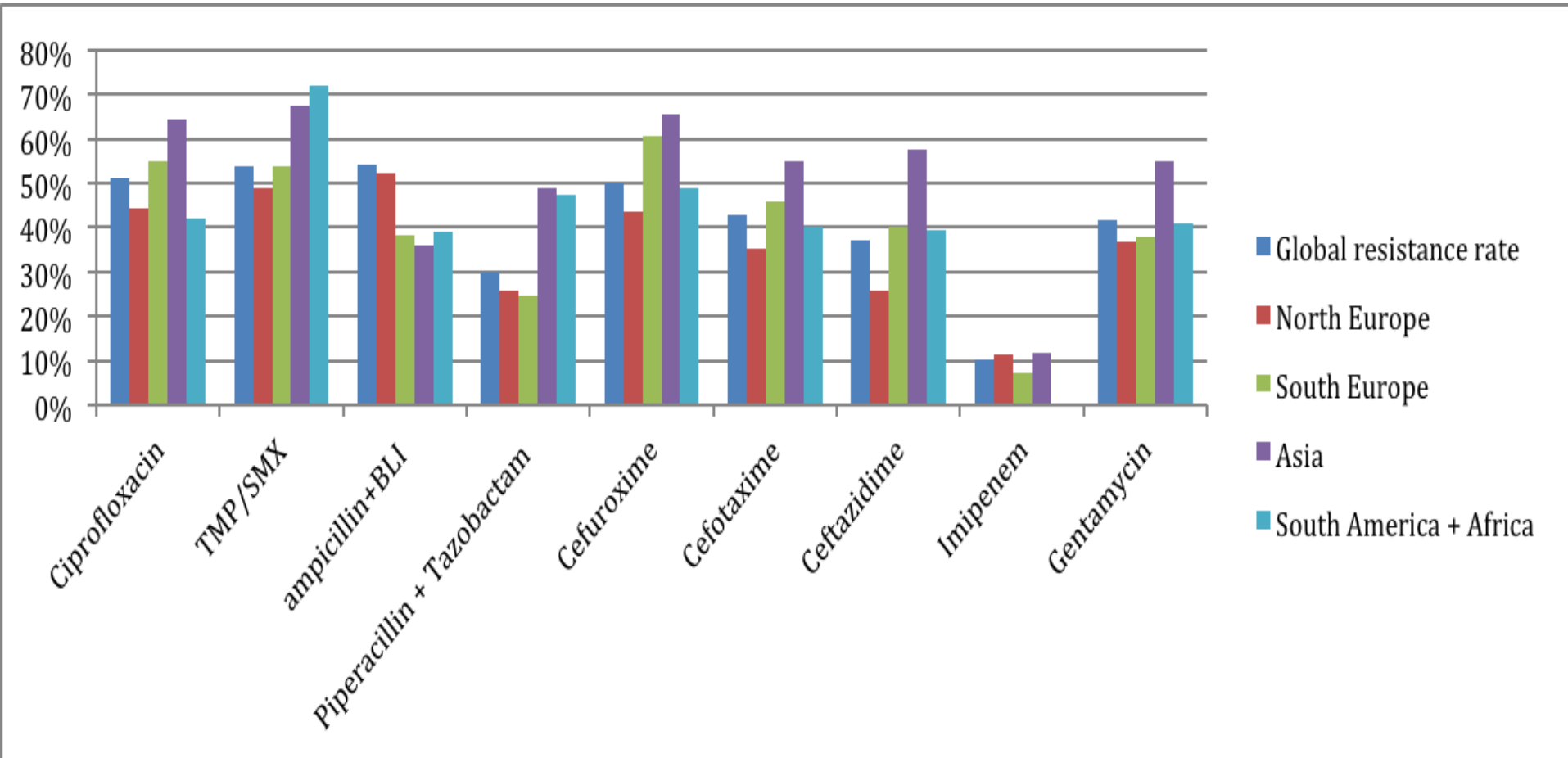
- 2003 – 2013
- 56 Länder
- 21.230 Patienten
- 13% nosokomiale HWI



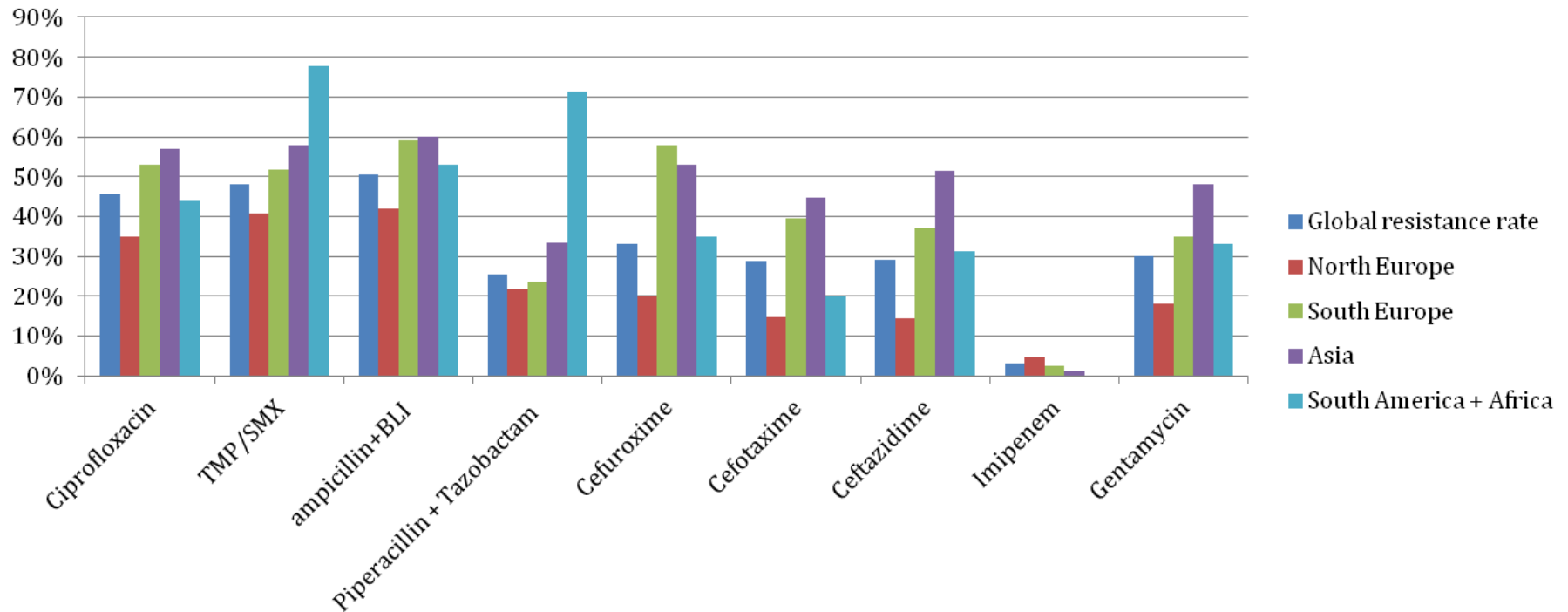
Erregerverteilung bei nosokomialen HWI in der Urologie

	ASB	Cystitis	Pyelonephritis	Urosepsis	Others	Total
<i>E. coli</i>	120 (32.8 %)	158 (42.6 %)	122 (43.4 %)	95 (39.7 %)	49 (42.9 %)	544 (39.7 %)
<i>Enterococcus</i> spp.	56 (15.3 %)	36 (9.7 %)	27 (9.6 %)	27 (12.3 %)	12 (10.5 %)	158 (11.5 %)
<i>Klebsiella</i> spp.	29 (7.9 %)	48 (12.9 %)	38 (13.5 %)	31 (12.9 %)	7 (6.1 %)	153 (11.1 %)
<i>P. aeruginosa</i>	44 (12.2 %)	35 (9.4 %)	26 (9.2 %)	28 (11.7 %)	15 (13.1 %)	148 (10.8 %)
<i>Proteus</i> spp.	24 (6.6 %)	22 (5.9 %)	20 (7.1 %)	10 (4.2 %)	3 (2.6 %)	79 (5.8 %)
<i>Enterobacter</i> spp.	27 (7.4 %)	22 (5.9 %)	8 (2.8 %)	10 (4.2 %)	7 (6.1 %)	74 (5.4 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (3.0 %)	12 (3.2 %)	5 (1.8 %)	10 (4.2 %)	5 (4.4 %)	43 (3.1 %)
CoNS	19 (5.2 %)	5 (1.3 %)	4 (1.4 %)	5 (2.1 %)	6 (5.2 %)	39 (2.8 %)
Other pathogens	36 (9.8 %)	33 (8.9 %)	31 (11.0 %)	23 (9.6 %)	10 (8.7 %)	133 (9.7 %)
Total (100 %)	366 (100 %)	371 (100 %)	281 (100 %)	239 (100 %)	114 (100 %)	1,371 (100 %)

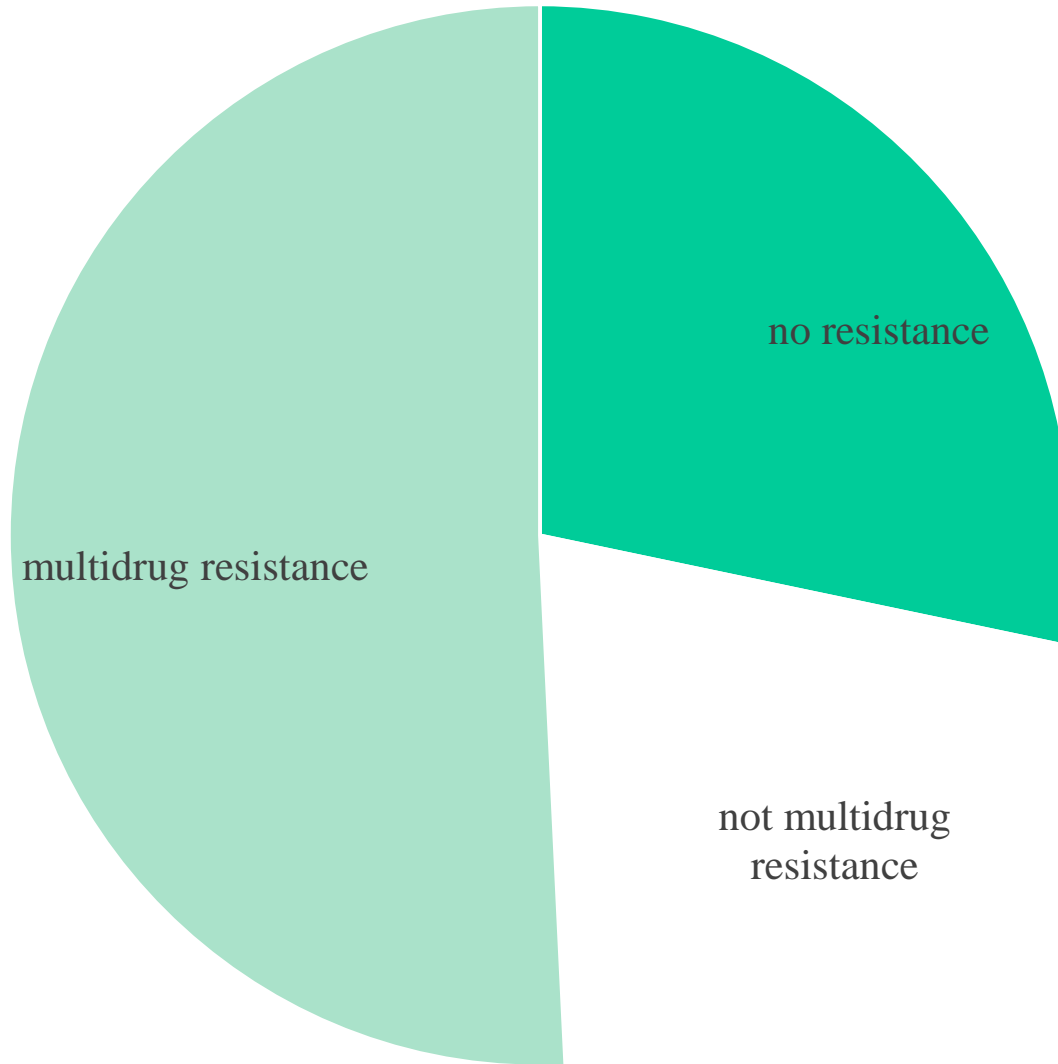
Resistenz (gesamtes Spektrum)



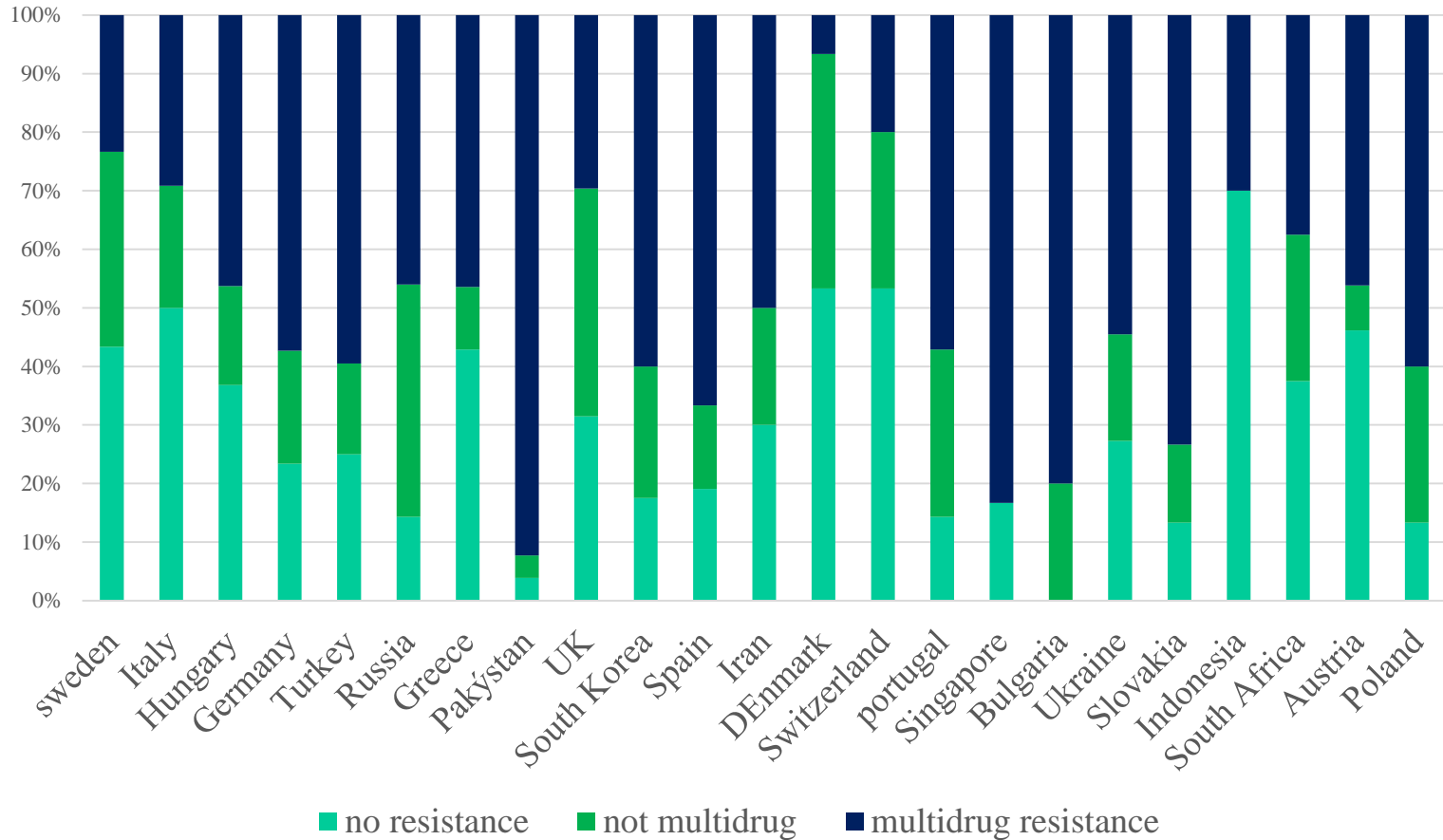
Resistenz *E. coli*



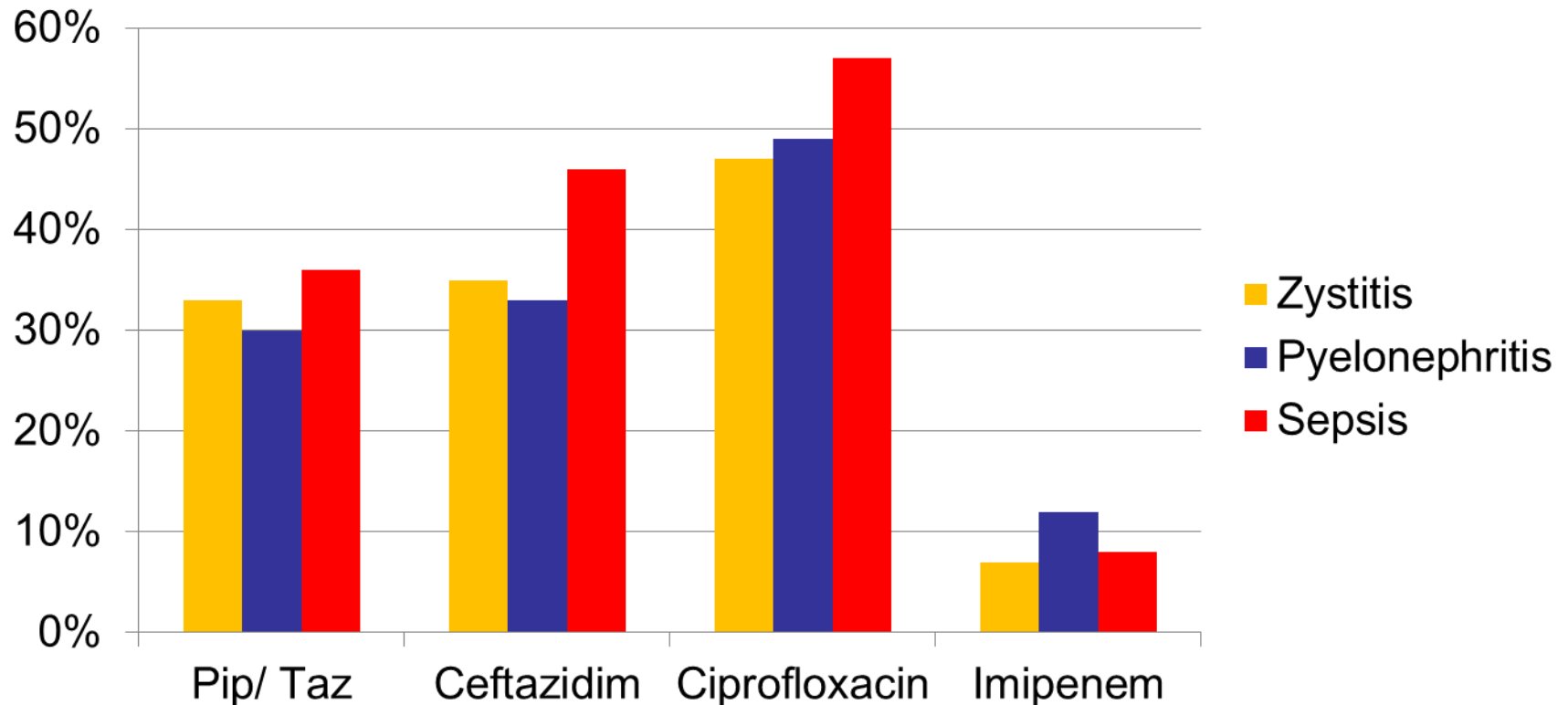
Gesamtresistenz



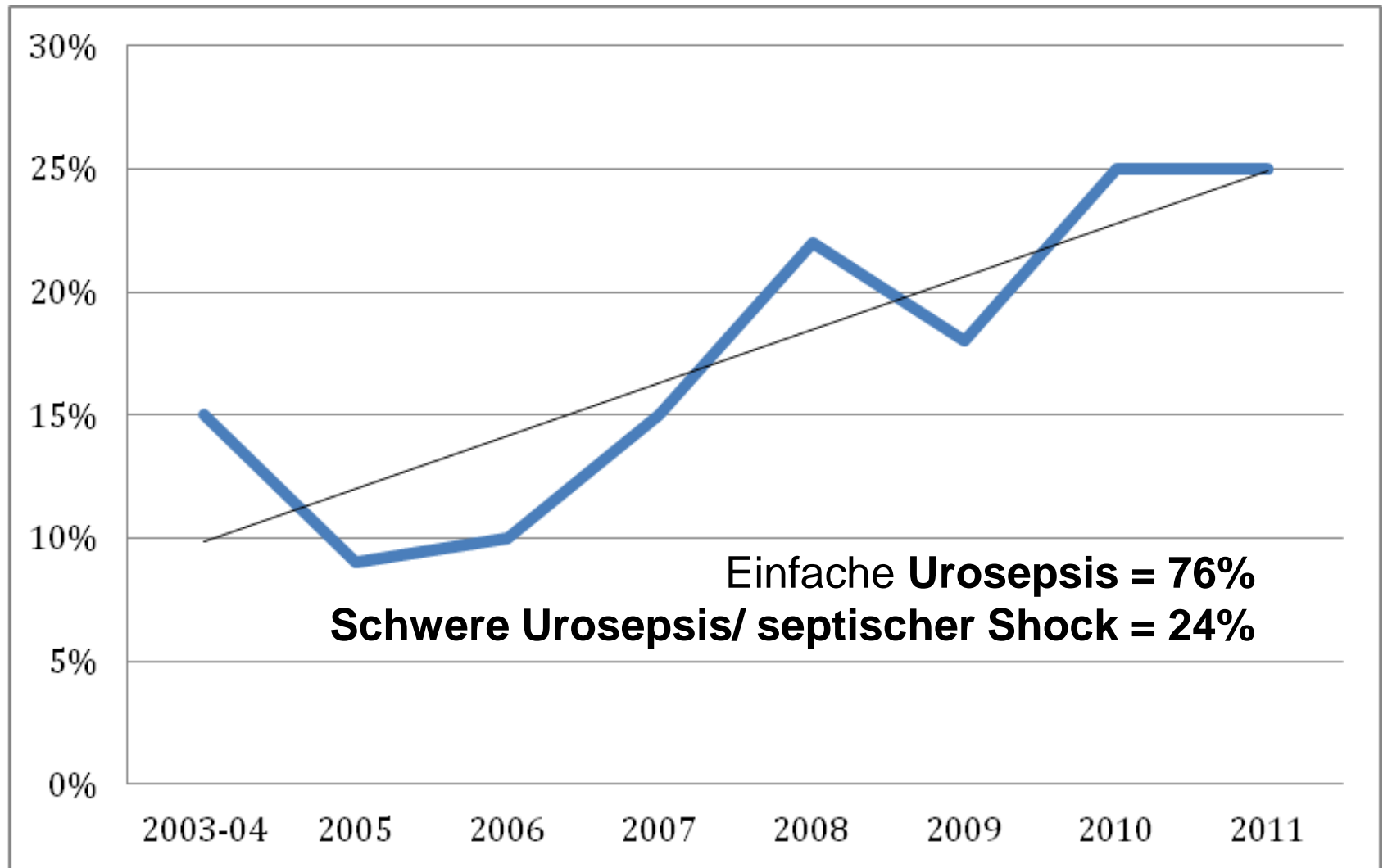
Multidrug Resistenz



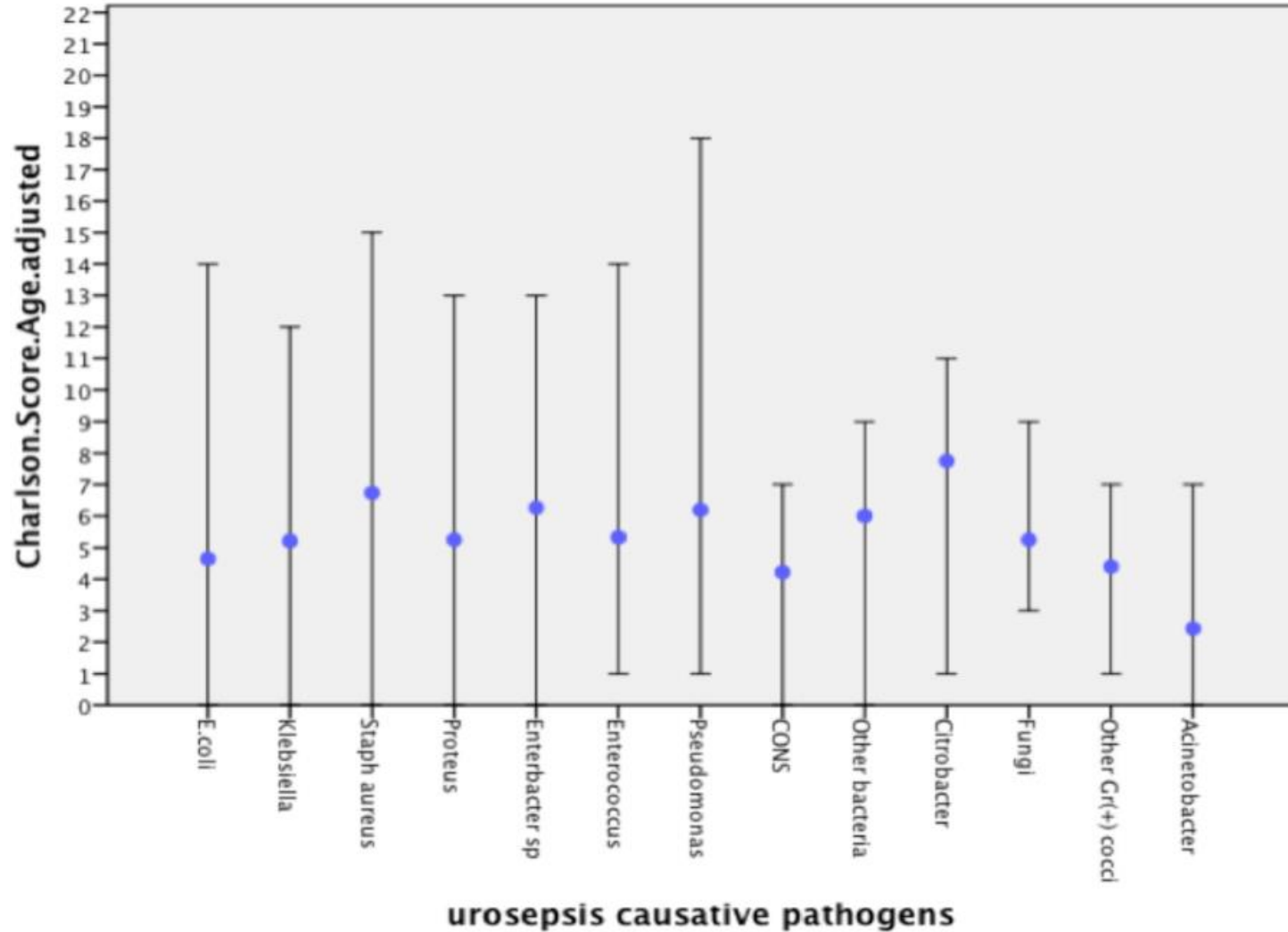
Antibiotikaresistenz bei nosokomialen HWI in der Urologie



Häufigkeit der Urosepsis nimmt zu

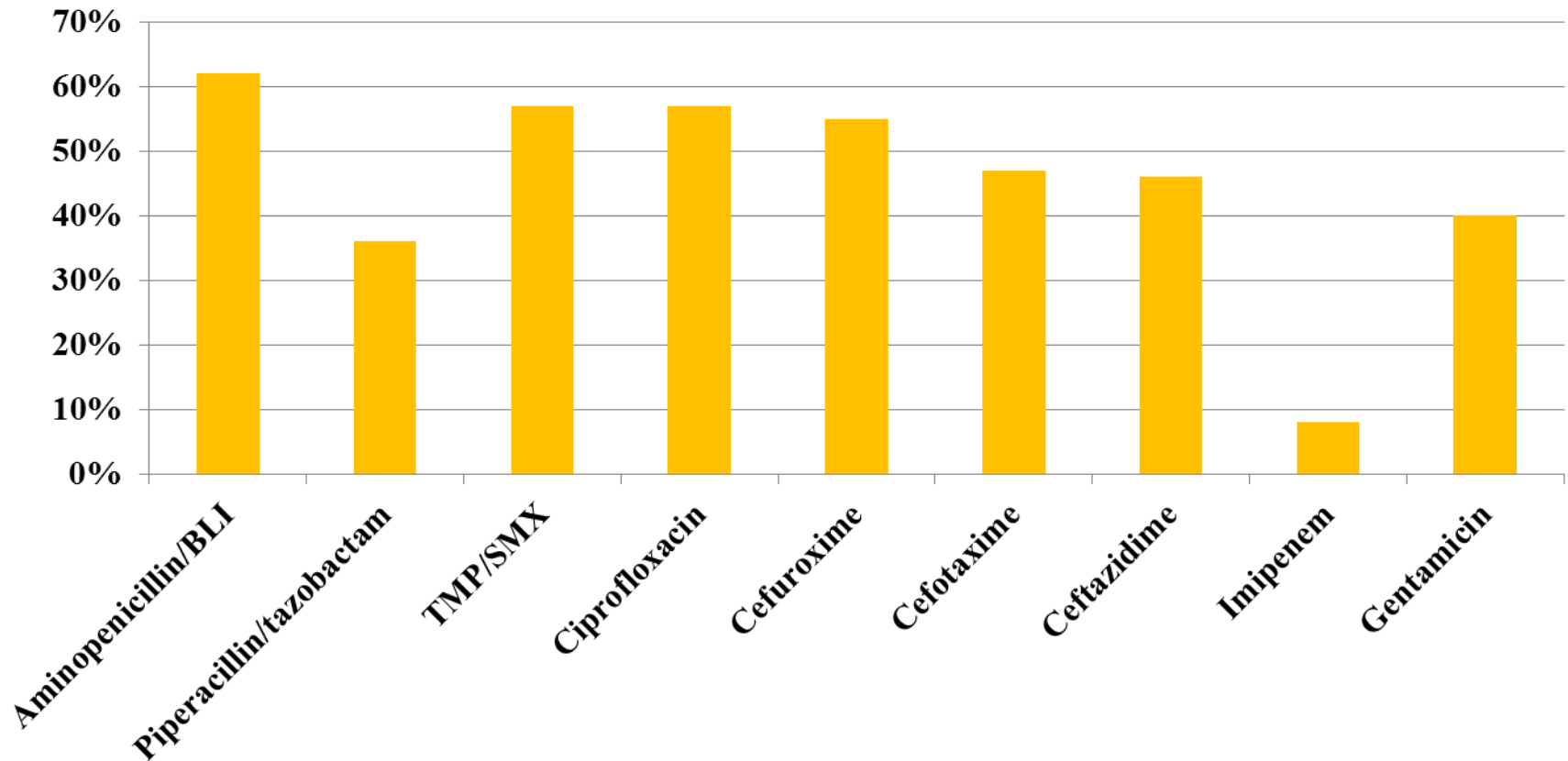


Pathogene – Charlson Comorbidity Score



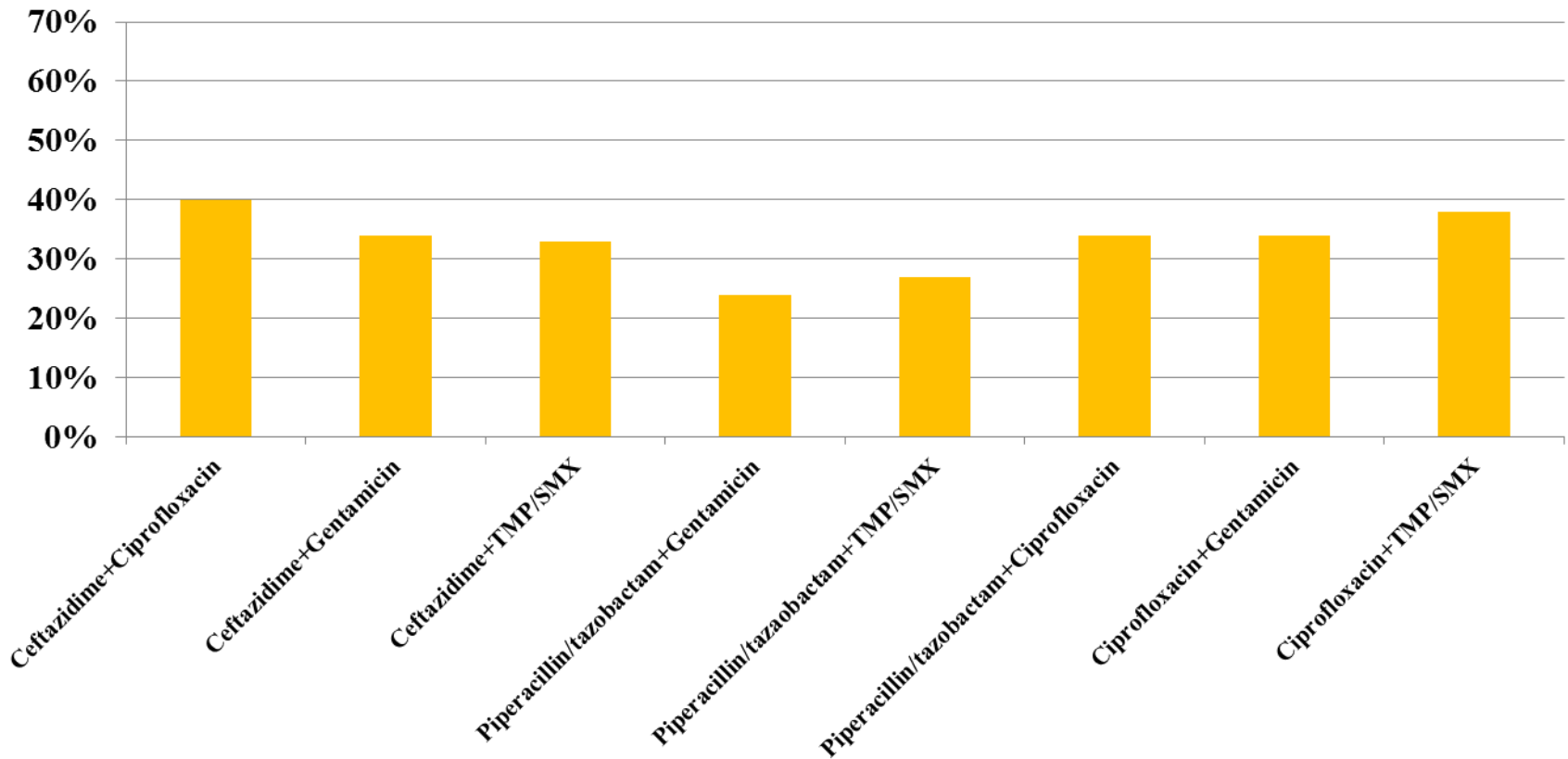
Antibiotikaresistenz in der Urosepsis – einzelne Antibiotika

antibiotic resistance (%)

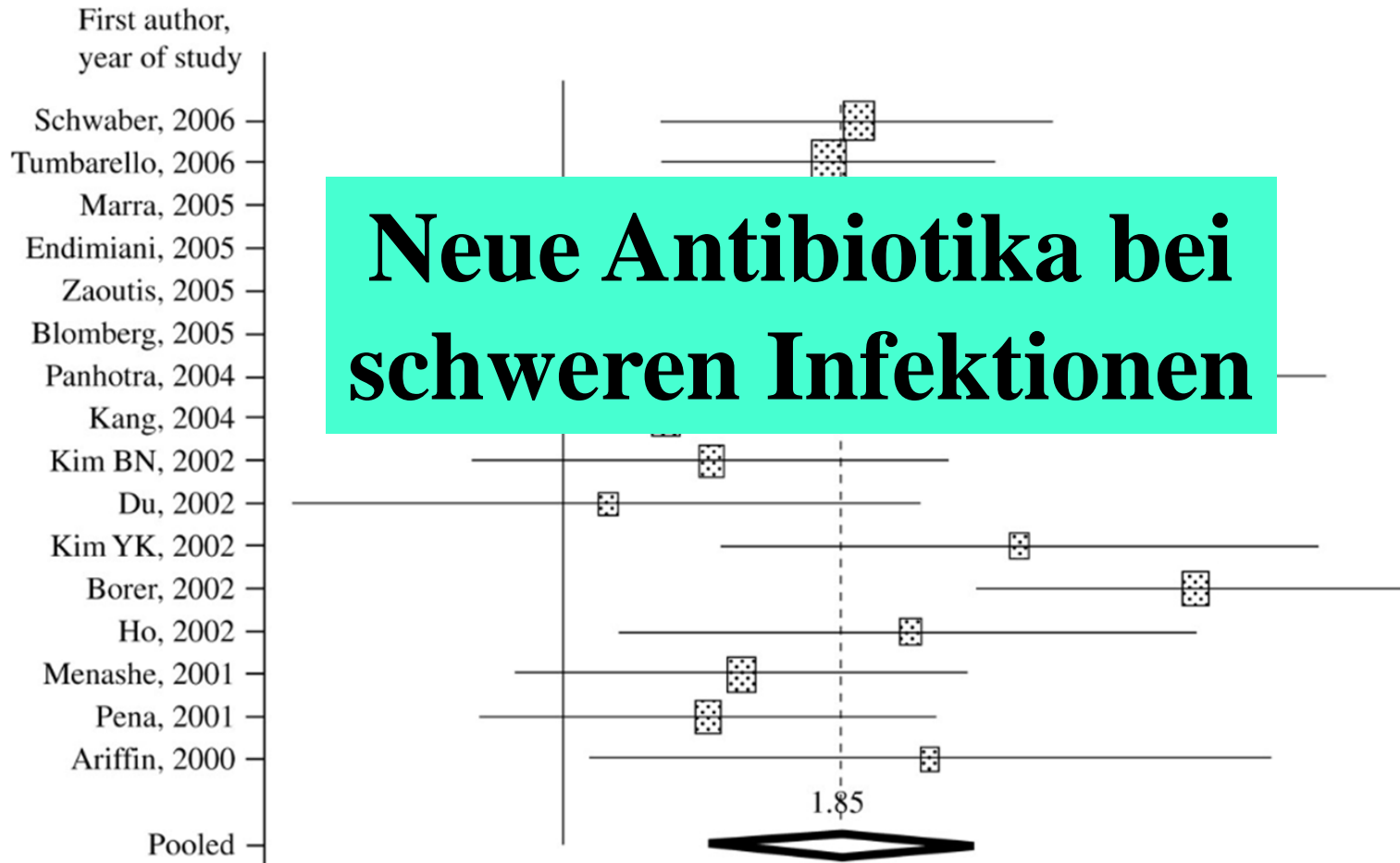


Antibiotikaresistenz in der Urosepsis – Antibiotikakombinationen

antibiotic resistance (%)

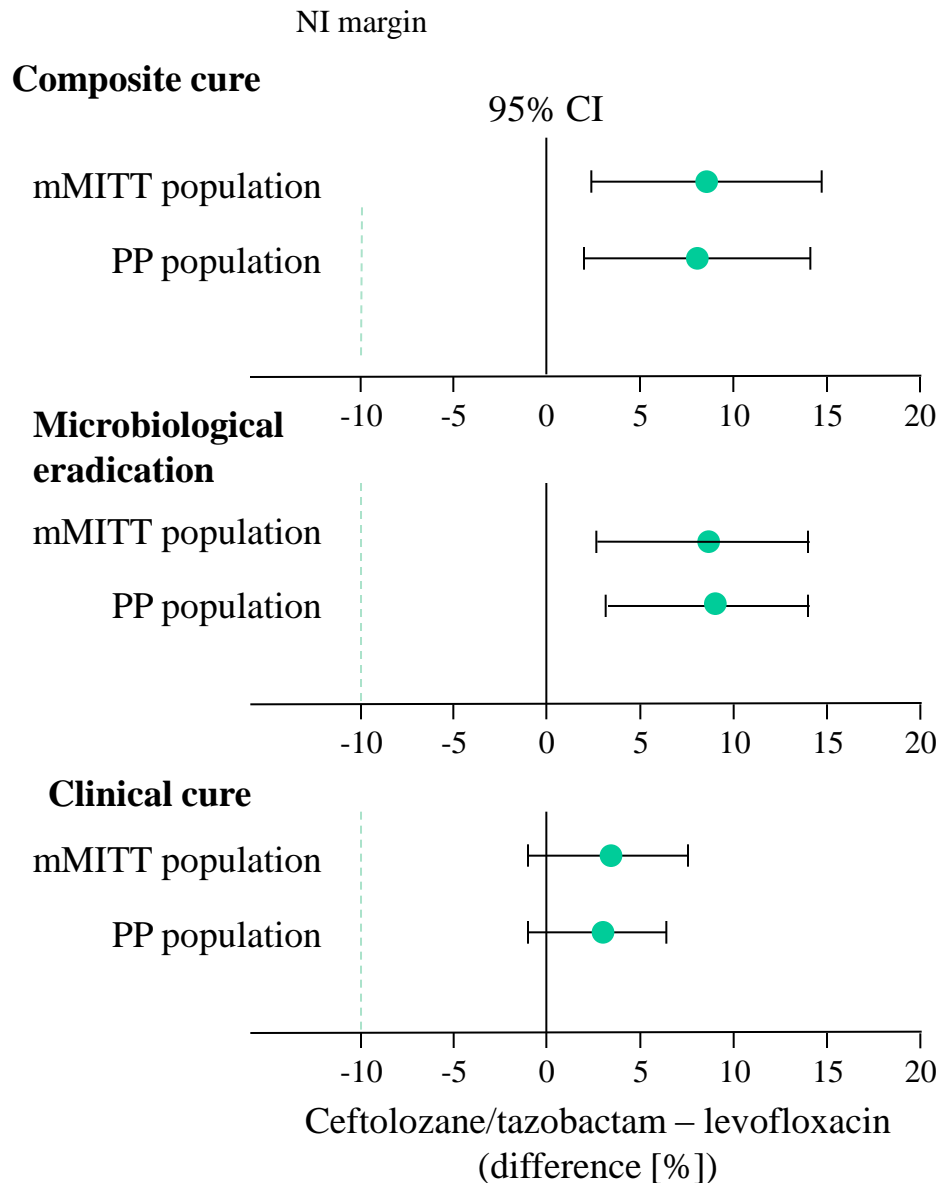


Meta-Analyse: Mortalität ESBL vs. non-ESBL-produzierende Enterobakterien



Ceftolozan/Tazobactam (1.5g tid) vs. Levofloxacin (750mg qd)

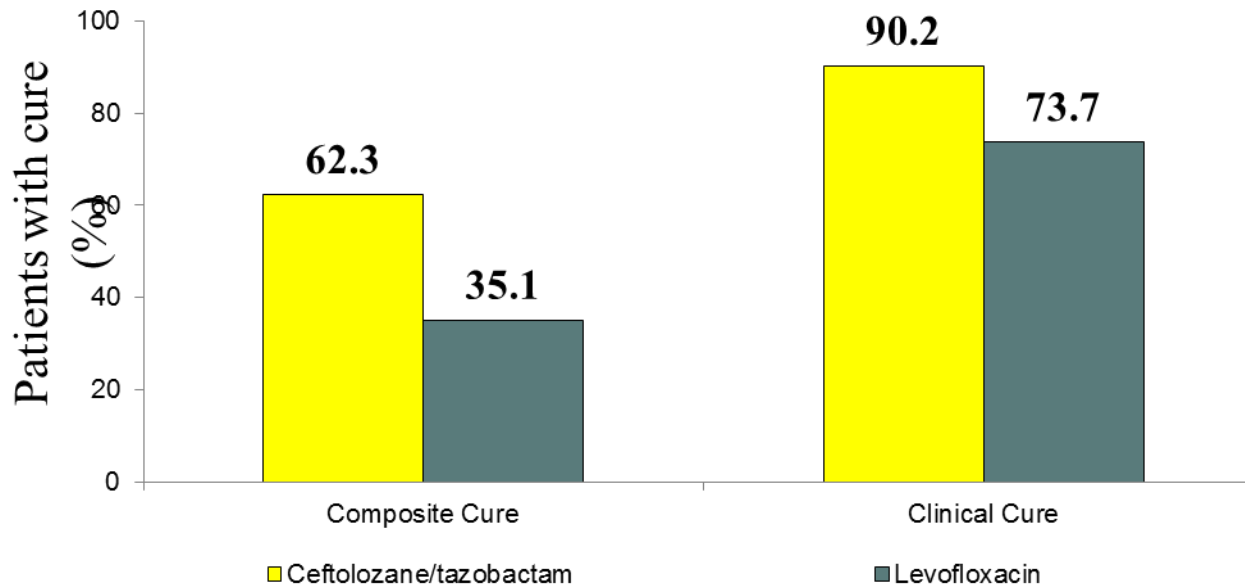
Primäre und Sekundäre Endpunkte (TOC)



Ceftolozane/ tazobactam n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)	Percentage difference (95% CI)
306/398 (76.9)	275/402 (68.4)	8.5 (2.3 to 14.6)
284/341 (83.3)	266/353 (75.4)	8.0 (2.0 to 14.0)
n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)
320/398 (80.4)	290/402 (72.1)	8.3 (2.4 to 14.1)
294/341 (86.2)	274/353 (77.6)	8.6 (2.9 to 14.3)
n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)
366/398 (92.0)	356/402 (88.6)	3.4 (-0.7 to 7.6)
327/341 (95.9)	329/353 (93.2)	2.7 (-0.8 to 6.2)

Subgruppen: Patienten mit ESBL-produzierenden Uropathogenen

TOC (mMITT)	Ceftolozane/ Tazobactam	Levofloxacin	Diff. (95% CI)
Composite Cure	38/61 (62.3%)	20/57 (35.1%)	27.2 (9.2 to 42.9)
Clinical Cure	55/61 (90.2%)	42/57 (73.7%)	16.5 (2.6 to 30.2)



Kombiniertes symptomatisches und mikrobiologisches Ansprechen Ceftazidim 2000 mg/ Avibactam 500 mg q8h vs. Doripenem 500 mg q8h (RECAPTURE 1 & 2)

- Ceftazidim-Avibactam hat das primäre Zielkriterium (statistisch Nicht-Unterlegenheit gegenüber Doripenem für EMA primären Endpunkt und FDA co-primären Endpunkt) erreicht.
- EMA primärer Endpunkt (mikrobiologische Heilung):
 - Ceftazidim-Avibactam war statistisch überlegen gegenüber Doripenem (5% level)
- Ceftazidim-Avibactam war effective in der Behandlung von Patienten mit Ceftazidim-resistenten Bakterien

Sicherheit und Wirksamkeit von Finafloxacin vs Ciprofloxacin bei kHWI/ Pyelonephritis (Phase 2 Studie)

Dosing regimens

FINA 5 days:

800 mg (i.v. or oral) finafloxacin once daily for a total of 5 days

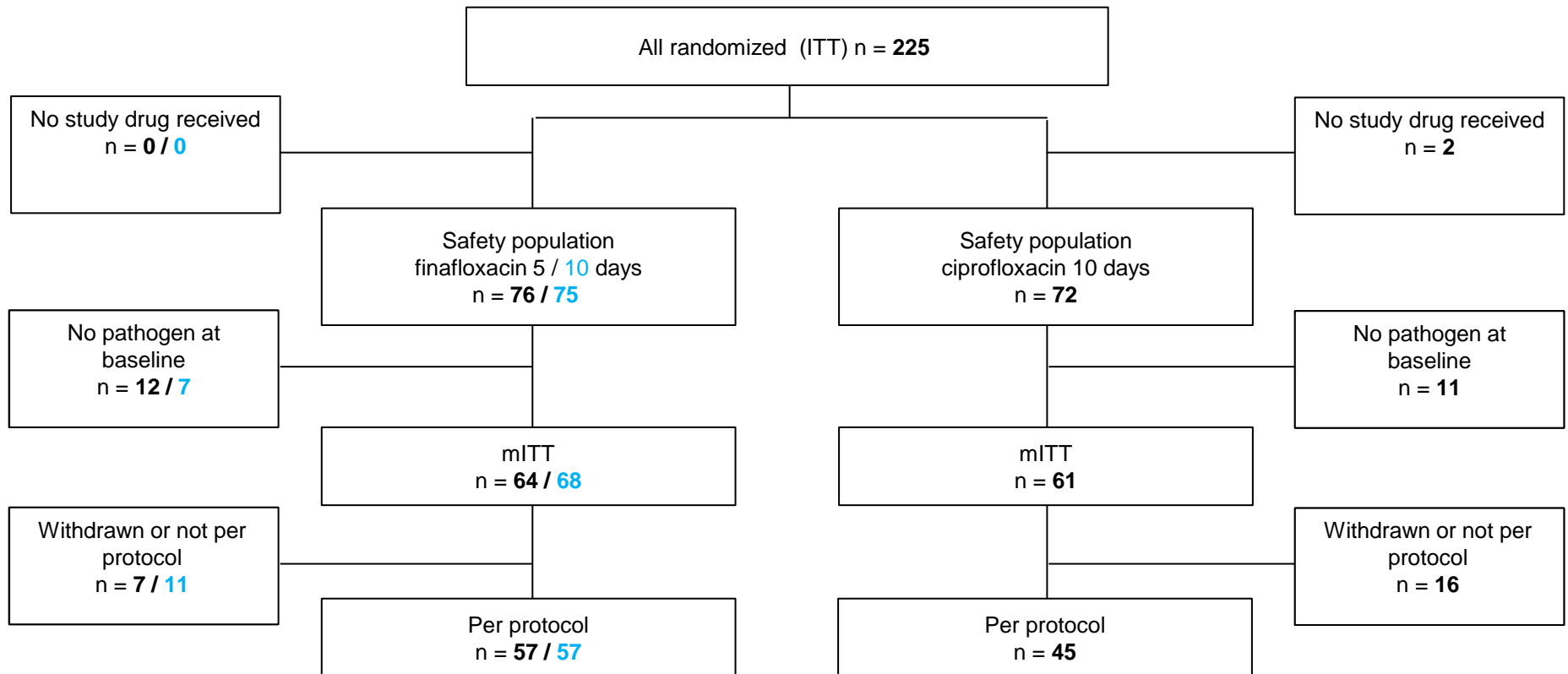
FINA 10 days:

800 mg (i.v. or oral) finafloxacin once daily for a total of 10 days

CIPRO 10 days:

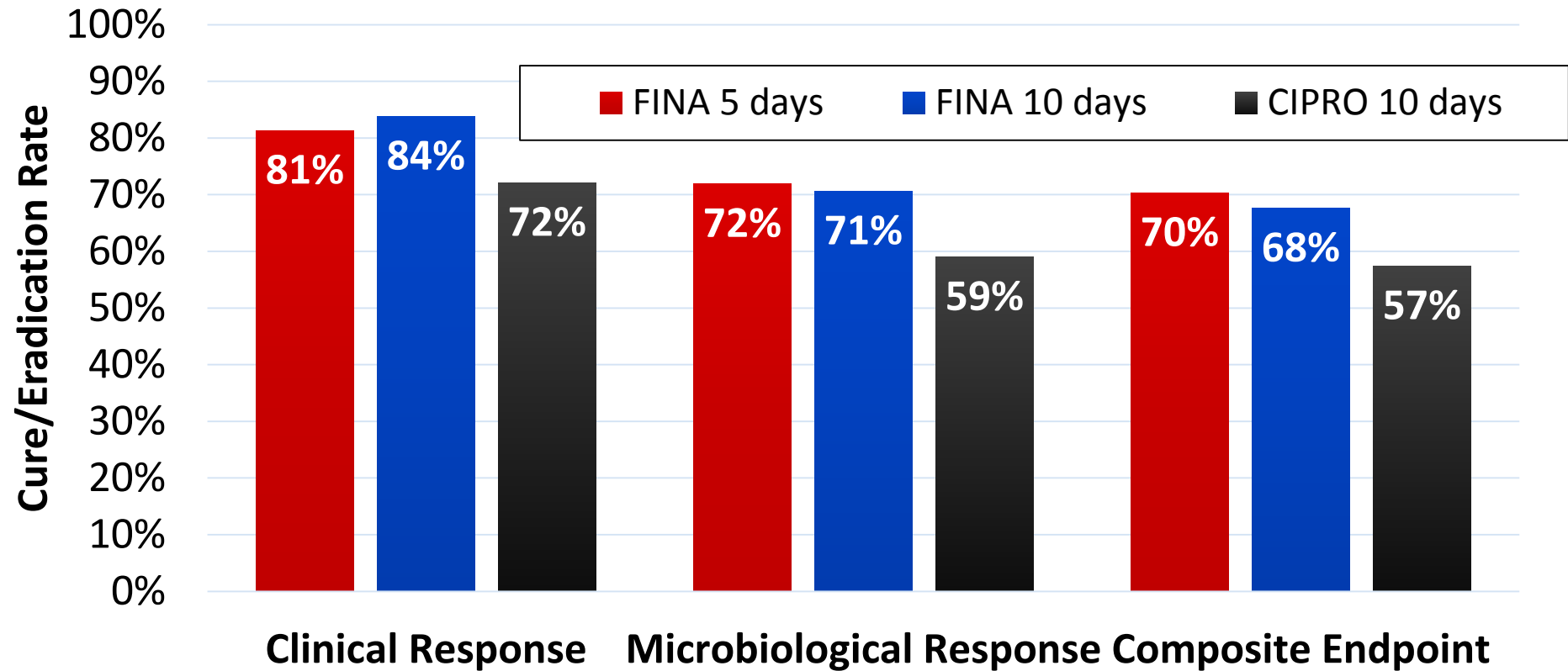
400 mg (i.v.) or 500 mg (oral) ciprofloxacin twice daily for 10 days

Physicians could switch from the initial i.v. to oral dosing after day 3



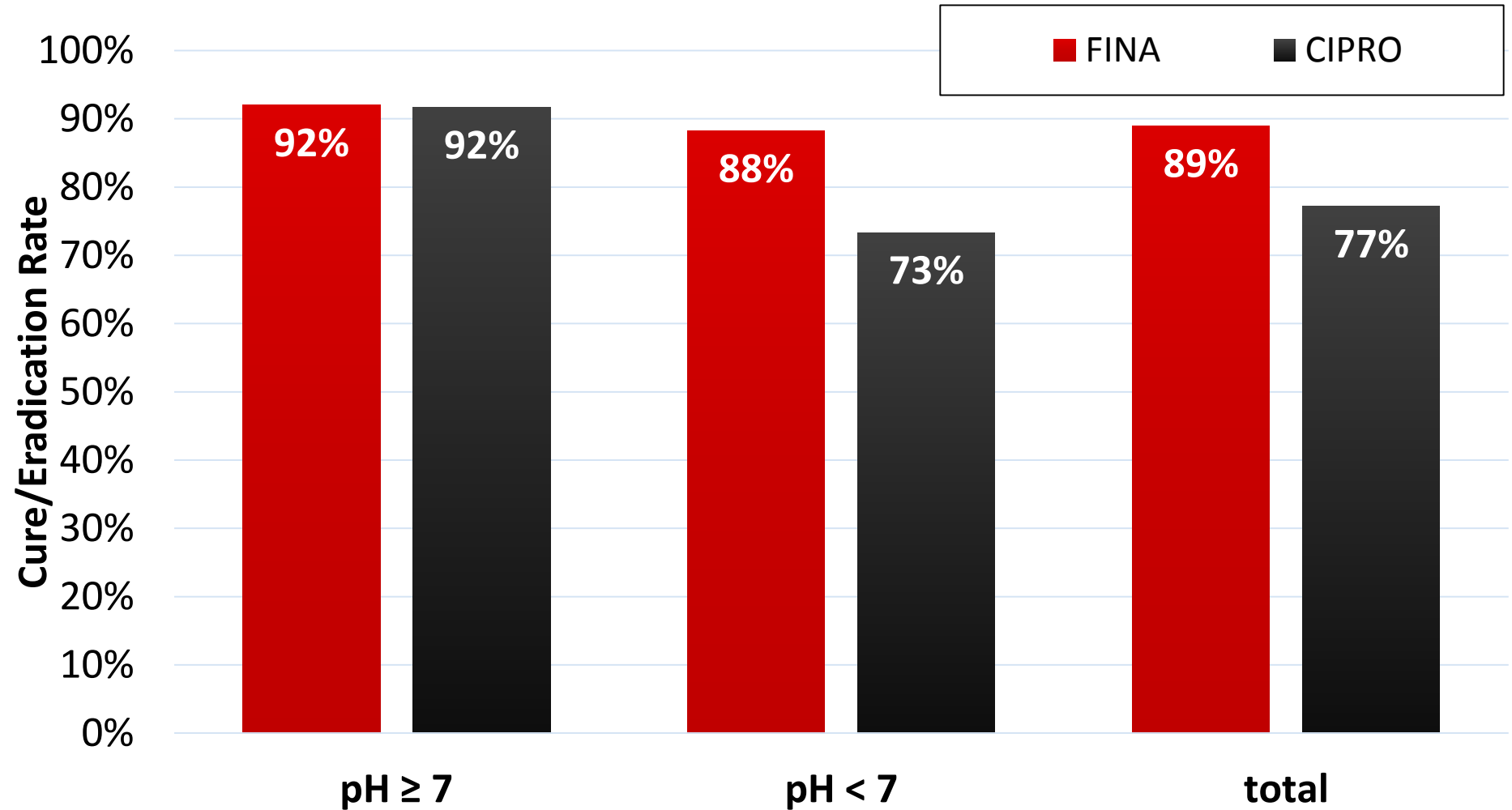
Sicherheit und Wirksamkeit von Finafloxacin vs Ciprofloxacin bei kHWI/ Pyelonephritis (Phase 2 Studie)

Primärer Endpunkt: Klinisches, mikrobiologisches und composite response (mITT)

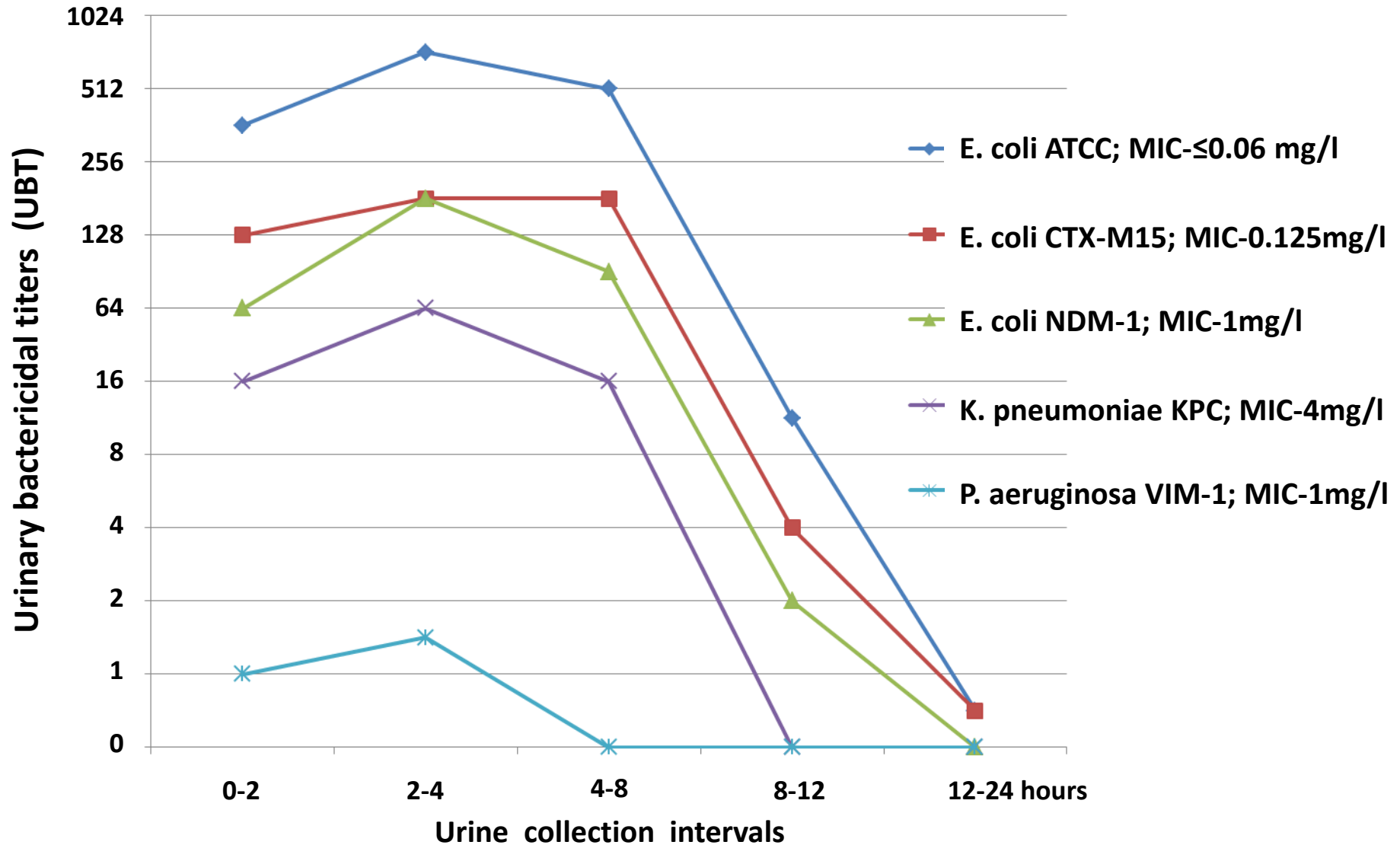


Sicherheit und Wirksamkeit von Finafloxacin vs Ciprofloxacin bei kHWI/ Pyelonephritis (Phase 2 Studie)

Sekundärer Endpunkt: Mikrobiologisches Ansprechen (mITT Tag 3)



Mediane Reziproke Urin Bakterizide Titer (UBT) BAL30072 (Siderophor Sulfactam) IV Infusion über 4 h/ 1g



i.v. Antibiotikatherapie der kHWI

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer (parenteral und oral)
Harnwegsinfektionen – Kompliziert – Nosokomial – Katheter-assoziiert	E. coli Klebsiella spp. Proteus spp. Enterobacter spp. Andere Enterobacteriaceae P. aeruginosa Enterokokken Staphylokokken	Ciprofloxacin ¹	2 x 0,4g	Bis 3 bis 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung des komplizierenden Faktors
		Levofloxacin ¹	1 x 0,75g	
		Cefotaxim	3 x 2g	
		Ceftriaxon	1 x 1-2g	
		Ceftazidim	3 x 2g	
		Cefepim	2 x 1-2g	
		Ceftolozan/ Tazobactam	3 x 1,5g	
		Ceftazidim/ Avibactam	3 x 2,5g	
		Amoxicillin/ Clavulansäure ¹	3 x 1,5g	
		Piperacillin/ Tazobactam	3 x 2,5-4,5g	
		Ertapenem	1 x 1g	
		Imipenem/ Cilastatin	3-4 x 1g	
		Meropenem	3 x 1-2g	
		Doripenem	3 x 0,5-1g	
		Spektrumserweiterung bei Urosepsis ggf. Kombinationstherapie mit	Gentamicin	
Ciprofloxacin	2 x 0,4g			
Levofloxacin	1 x 0,75g			

¹nicht bei schwerer Sepsis und hoher regionaler Resistenzrate