

Antibiotikatherapie bei akuten COPD Exazerbationen

Prof. Dr. Hortense Slevogt

Akute Exazerbationen

Mikrobielle und nicht mikrobielle Ursachen

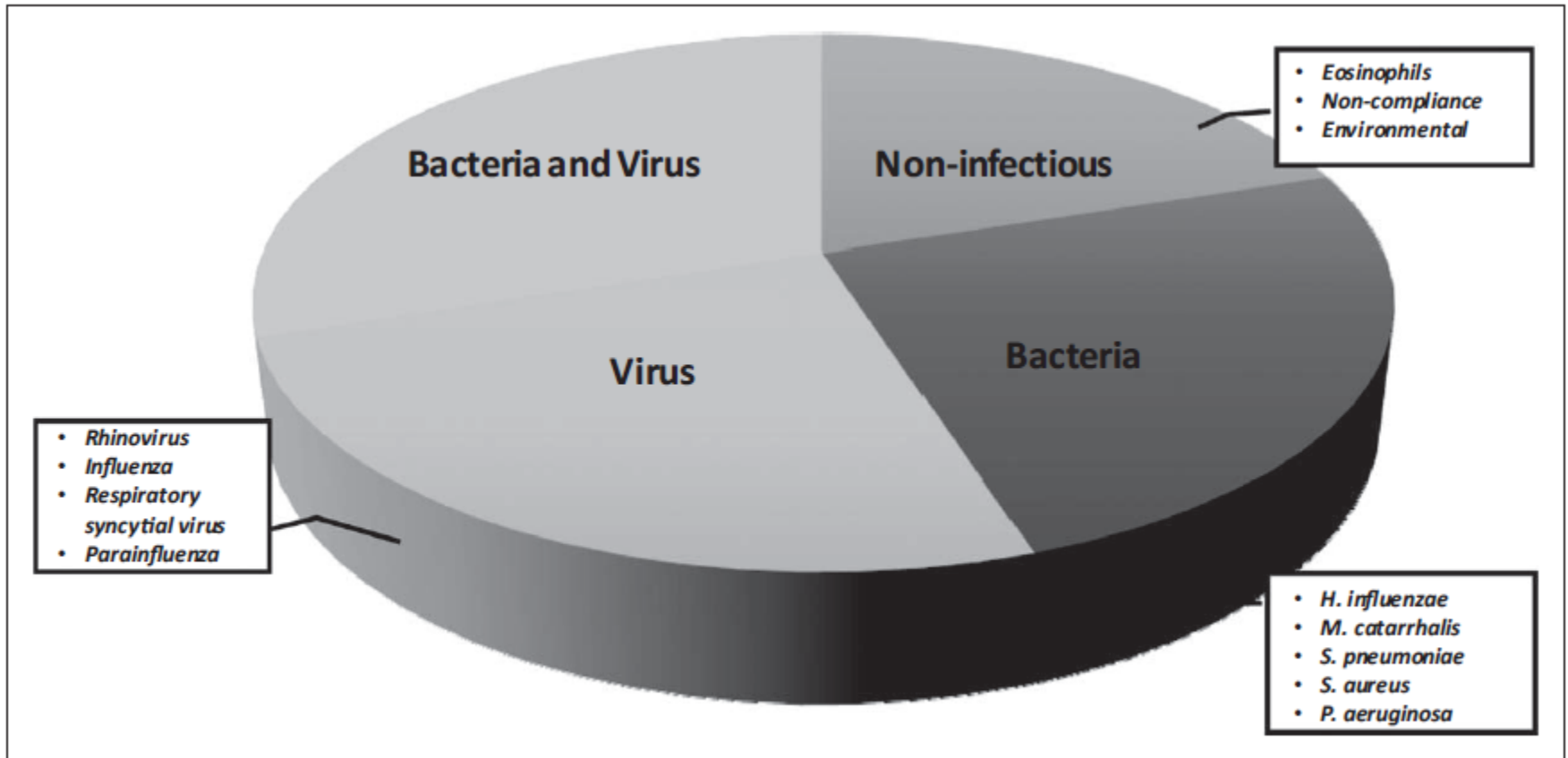


FIGURE 1. Causes associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Kultivierbare Bakterien im Sputum/ BAL von COPD-Patienten

mit akuter Exazerbation :

Neu-Infektion oder endogene Infektion
durch Keime der pathologischen
Kolonisierung
des unteren Respirationstraktes?



Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Streptococcus pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
(in severe cases)

Anhand des kulturellen Nachweises ist keine Differenzierung zwischen chronischer pathologischer Kolonisierung und akuter Infektion möglich.

Ausnahme: Nachweis von *P. aeruginosa*

S2k-Leitlinie COPD (2018): Sputumdiagnostik

Eine mikrobiologische Sputumdiagnostik ist bei akuten Exazerbationen in der Praxis nicht notwendig

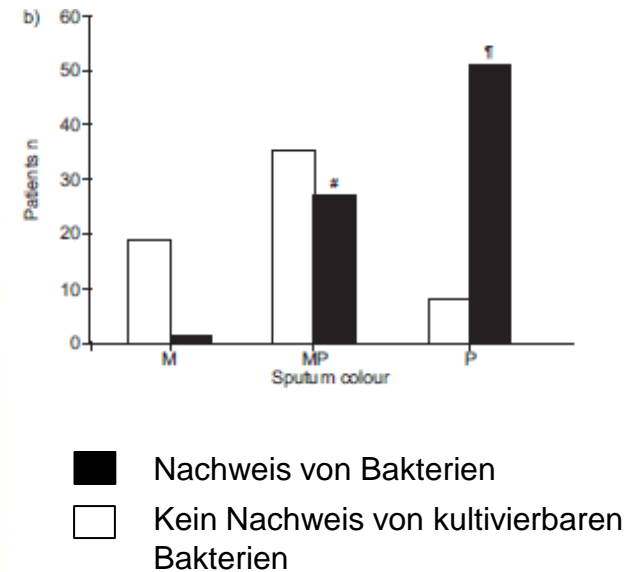
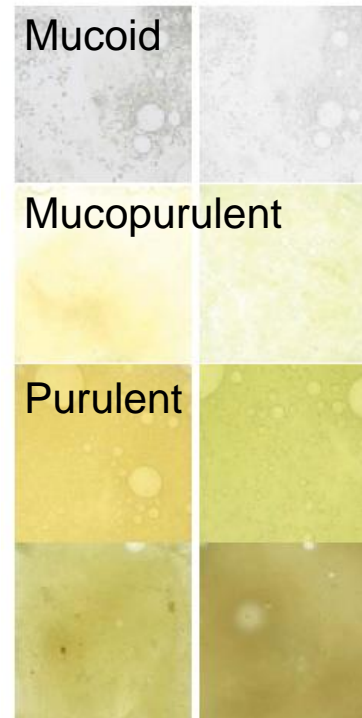
Zu diskutieren bei: Exazerbationen mit produktivem Husten, die zu einer Klinikeinweisung führen

Hauptindikationen zur Durchführung sind:

1. Notwendigkeit der stationären Aufnahme (resp. Insuffizienz)
2. Fehlendes Ansprechen auf eine kalkulierte antiinfektiöse Therapie nach 72 Stunden,
3. Rezidivierende Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr)
4. Bronchiektasen (Vorheriger Nachweis von *P. aeruginosa*)
5. Immunkompromittierte Patienten

Akute Exazerbationen

Unterscheidung bakterieller von nicht bakterieller Ursache?
Die Farbskala des Sputums:



SK2-Leitlinie COPD 2018: (...) erscheint eine Indikationsstellung über das eitriges Sputum als der aktuell verlässlichste klinische Prädiktor für das Vorliegen bakterieller Erreger !

Akute COPD Exazerbation: Symptombezogene Schweregrad-Einschätzung nach Anthonisen

An ≥ 2 aufeinanderfolgenden Tagen

Akutes Auftreten
von Major-Symptomen:


- **Dyspnoe**
- **Zunahme des Sputum-Volumens**
- **Purulenz des Sputums**

Milder Schweregrad:
1/3 der Major Symptome
+ ≥ 5 Minor Symptome:
Husten, Halskratzen, Erkältung, Giemen, Fieber

Moderater Schweregrad :
2/3 der Major Symptome

Schwerer Schweregrad:
3/3 der Major Symptome

S2k-Leitlinie COPD (2018): Schweregrad der Exazerbation

- **Leichte Exazerbation:**
vom Patienten selbst behandelt
(z. B. SABA, SAMA)  Kein Antibiotikum
- **Mittelschwere Exazerbation:**
Ärztliche Verordnung und ambulante Behandlung
OCS und/oder **Antibiotikum**
- **Schwere Exazerbation:**
stationäre Behandlung erforderlich
- **Sehr schwere Exazerbation:**
Therapie auf Intensivstation oder Intermediate Care erforderlich

Die Dauertherapie mit LAMAs, LABAs und ggf. ICS sollte in der bisherigen Dosierung neben der Akuttherapie auch in der Exazerbation fortgeführt werden.

ABS für die Therapie der akuten Exazerbation einer COPD nach SK2-Leitlinie COPD 2018

Antibiose nur,

wenn bakterielle Ursache angenommen wird → Sputumpurulenz
wenn es sich um eine moderate oder schwere Verlaufsform handelt

Ohne Risiko einer *P. aeruginosa* Infektion:

- Empirische Therapie mit Amoxicillin/ Clavulansäure
- Macroliden oder Chinolonen

Mit *P. aeruginosa* Risiko und schwerem Verlauf und/ oder Verdacht auf Pneumonie

- Kultur und Therapiestart mit Piperacillin/ Tazobactam oder Ceftazidime

Behandlung maximal 5-7 Tage



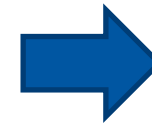
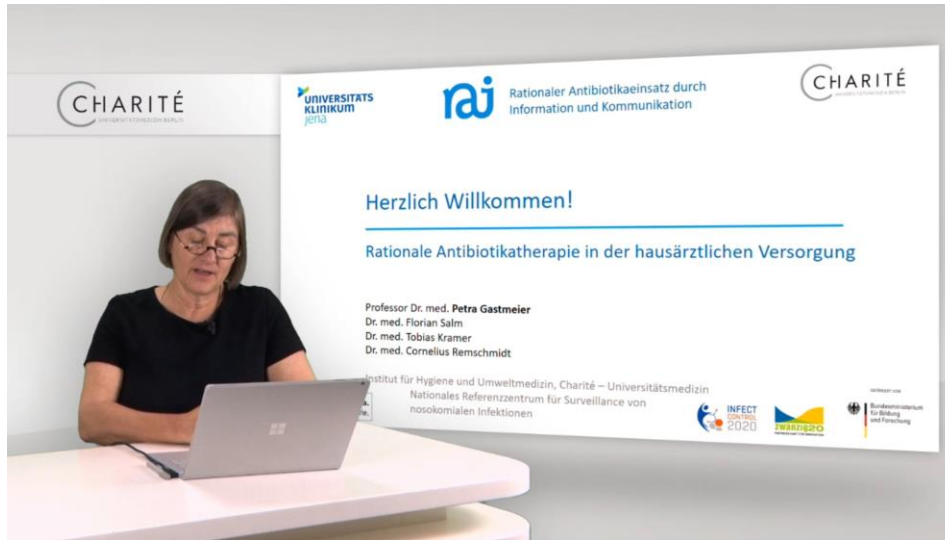
Risikofaktoren einer akuten Exazerbation mit *P. aeruginosa*

- Vorherige Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate
- Vorherige Hospitalisierung innerhalb eines Jahres
- systemischer Steroide
- Fortgeschrittene COPD (FEV1 < 30% predicted)
- Vorheriger Nachweis von *P. aeruginosa* im Sputum
- Bronchiektasen (Therapiedauer dann: 10-14 Tage)

Restrepo MI et al., *Eur. Resp. J.* 2018: “

The rate of *P. aeruginosa* CAP in patients with prior infection/colonisation due to *P. aeruginosa* and at least one of the three independently associated chronic lung diseases (i.e. **tracheostomy, bronchiectasis and/or very severe chronic obstructive pulmonary disease**) was 67%. (Enrollment: 3193 patients with CAP)

Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation



www.rai-projekt.de

Prof. Dr. Petra Gastmeier

Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité, Universitätsmedizin Berlin

BMBF Projekt 2014-2019 (InfectControl 2920)

- Im Fokus: Antibiotikaverordnungen bei Erwachsenen mit akuten Atemwegsinfekten.
- Intervention: Fortbildungsveranstaltungen, gedruckte und digitale Materialien zur Unterstützung der Arzt-Patienten-Kommunikation
- Digitale Anwendung zum Monitoring des eigenen Verordnungsverhaltens.
- Es erfolgte eine begleitende Evaluation der Nutzung der Interventionsmaterialien.

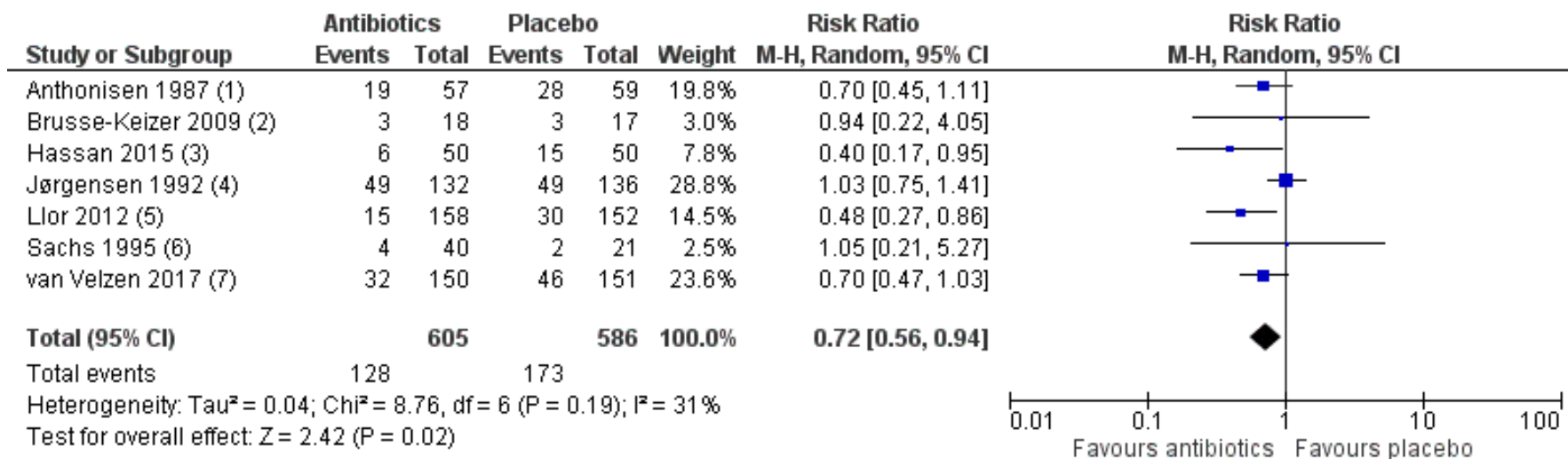
Danke für die Aufmerksamkeit

Cochrane Systematic Review - Intervention 2018

Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Forest plot of comparison: 1 Antibiotics versus placebo.

Outpatients, outcome: 1.2 Treatment failure within 4 weeks - current drugs only.



Footnotes

(1) within 21 days

(2) 28 days

(3) day 21

(4) day 8

(5) 20 days

(6) failure between 4-24 days

(7) day 21

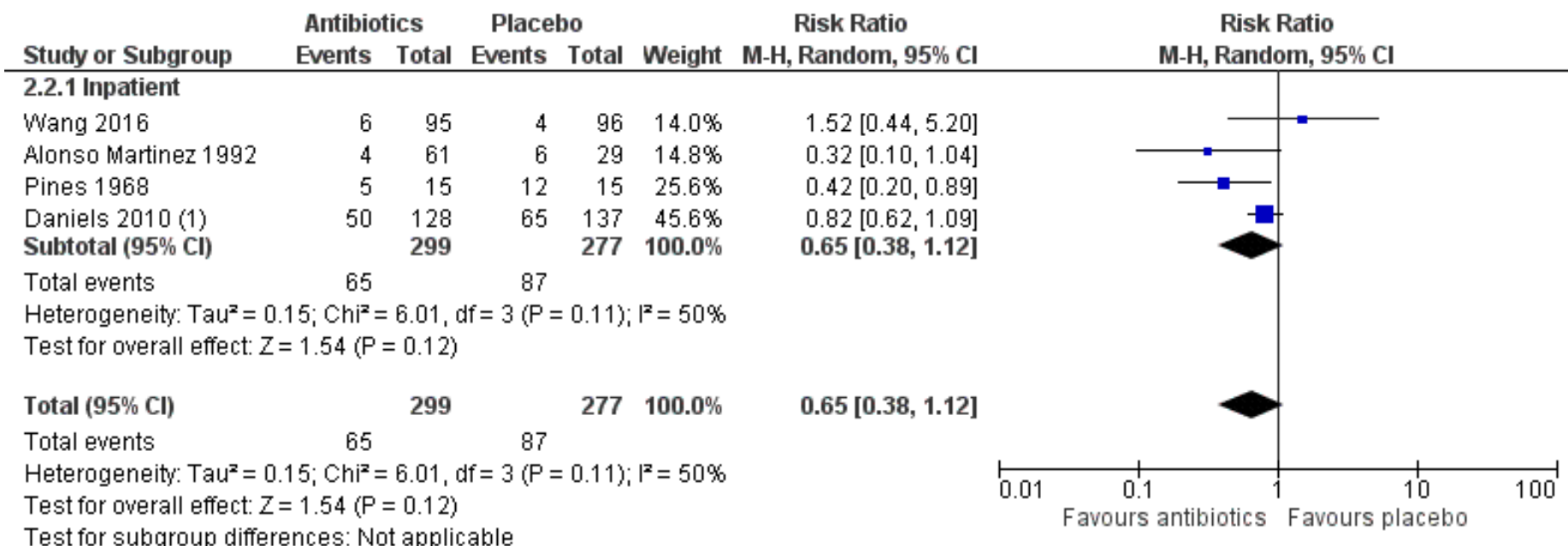
Risk reduction: (Risk ratio 0,69, 95% confidence interval (CI) 0,53-0,90)

Cochrane Systematic Review - Intervention 2018

Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Forest plot of comparison: 1 Antibiotics versus placebo.

Inpatients outcome: 1.2 Treatment failure within 4 weeks - current drugs only.



Footnotes

(1) day 30

Risk reduction: (Risk ratio 0,76, 95% confidence interval (CI) 0,58-1,00)

AUTHORS' CONCLUSIONS:

Antibiotics have some effect on inpatients and outpatients, but these effects are small, and they are inconsistent for some outcomes (treatment failure) and absent for other outcomes (mortality, length of hospital stay).

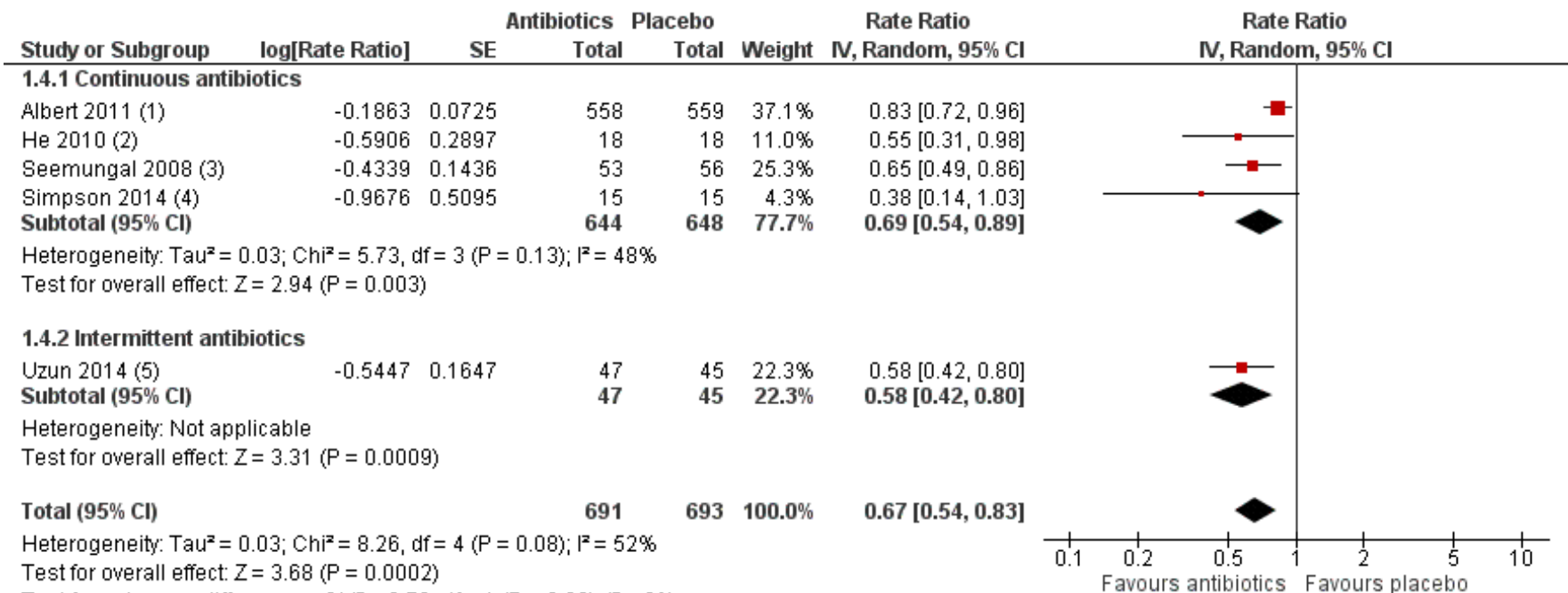
Analyses show a strong beneficial effect of antibiotics among ICU patients.

Cochrane Systematic Review - Intervention 2018

Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Forest plot of comparison: 1 Antibiotics versus placebo

Outcome: 1.4 Rate of exacerbation per patient per year.



Footnotes

- (1) Azithromycin 250 mg daily for 12 months.
- (2) Erythromycin 125mg three times/day for six months.
- (3) Erythromycin 250mg twice a day for 12 months.
- (4) Azithromycin 250 mg daily for 12 weeks. Outcome reported at 26 weeks.
- (5) Azithromycin 500mg three times/week for 12 months.

Dauertherapie mit Antibiotika

- add on zur inhalativen Therapie zur Senkung der Exazerbationsrate bei Besiedlung mit *P. aeruginosa*.
Es liegen nur Ergebnisse für ein Jahr Therapiedauer vor.
- Azithromycin (250 mg/Tag oder 500 mg, 3mal pro Woche)
oder
- Erythromycin (2 mal 500 mg/Tag)
- unerwünschte Effekte: Zunahme der Resistenz, Hörverlust, Herzrhythmusstörungen, gastrointestinale Beschwerden

Cave: die Langzeitbehandlung mit Makroliden wird gegenwärtig nicht generell empfohlen

Cochrane Systematic Review - Intervention 2018

Fazit:

Use of continuous and intermittent prophylactic antibiotics results in a clinically significant benefit in reducing exacerbations in COPD patients.

All studies of continuous and intermittent antibiotics used macrolides, hence the noted benefit applies only to the use of macrolide antibiotics prescribed at least three times per week.

The impact of pulsed antibiotics remains uncertain and requires further research.

Table 1. Study characteristics and outcomes of five placebo-controlled randomized clinical trials evaluating the efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease published since 2010

Author (reference)	Year	Setting (location)	Single/multicenter	Sample size	Anthonisen type	Sputum purulence	Antibiotic	OCS treatment	Short-term outcomes	Long-term outcomes	Additional outcomes
Llor [20]	2012	Outpatient (Spain)	Multicenter	310	Type I: 27% Type II: 49% Type III: 23%	ABX: 53.8% PBO: 65.1% $P < 0.05$	Amoxicillin-clavulanate	ABX: 16.5% PBO: 17.8%	Clinical cure at days 9–11: A/C: 74.1% PBO: 59.9% $P = 0.016$	Clinical cure at day 20: A/C: 81.6% PBO: 67.8% $P = 0.006$	Median time to next AECOPD: A/C: 233 days PBO: 160 days $P < 0.05$
Velzen [21 ^{***}]	2017	Outpatient (The Netherlands)	Multicenter	301	Type I: 55% Type II: 25% Type III: 20%	ABX: 69% PBO: 58%	Doxycycline	ABX: 95% PBO: 95%	Tx nonresponse at day 21: DOX: 21% PBO: 31% $P = 0.07$	Tx nonresponse at day 84: DOX: 39% PBO: 40% $P = 0.85$	Median time to next AECOPD: DOX: 148 days PBO: 161 days $P = 0.91$
Hassan [23 [¶]]	2015	Outpatient (Egypt)	Multicenter	100	Type I: 100%	N/A	Ciprofloxacin or amoxicillin	ABX: 48% PBO: 45%	Tx success at day 21: ABX: 88% PBO: 70% $P = 0.006$		
Daniels [17]	2010	Hospital (The Netherlands)	Multicenter	223	Type I: 67% Type II: 33%	ABX: 5.1 ± 2.8^a PBO: 5.0 ± 3.0	DOX	ABX: 100% PBO: 100%	Clinical success at day 10: DOX: 80% PBO: 69% $P = 0.03$	Clinical success at day 30: DOX: 61% PBO: 53% $P = 0.32$	Micro success at day 10: DOX: 67% PBO: 34% $P < 0.001$
Wang [22 ^{¶,b}]	2016	Hospital (China)	Single center	194	Type I: 24% Type II: 58% Type III: 17%	ABX: 26.3% PBO: 24.0%	First choice: Piperacillin-sulbactam PCN Allergy: Cefazidime Levofloxacin	ABX: 45.9% PBO: 51%	Tx success at day 10: ABX: 93.7% PBO: 95.8% $P = 0.73$		Mortality within 30 days: ABX: 5.6% PBO: 2.1% $P = 0.24$

A/C, amoxicillin-clavulanate; ABX, antibiotic; AECOPD, chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DOX, doxycycline; micro, microbiological; OCS, oral corticosteroids; PBO, placebo; Tx, treatment.

^aPresented as mean \pm standard deviation.

^bAll patients included in this study had a procalcitonin level less than 0.1 ng/ml.