

**Journal Club 27.10.2014**

**Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2013: longitudinal analysis by Craig J Currie et al.**

**BMJ 2014;349:g5493**

### Einleitung

- Zunehmende Resistenzentwicklung bei Antibiotika (AB) als Problemkreis, hierbei gilt der kürzliche Gebrauch von AB in der Grundversorgung als wichtigster Risikofaktor für eine Infektion mit einem multiresistenten Erreger
- Grundversorger: berichten kaum über AB-Resistenzen; vermuten, dass Resistenzprobleme ausserhalb ihres Einflussbereichs liegen
- Ziel der Studie: Epidemiologie und Bedeutung eines Versagens der AB-Therapie in der Grundversorgung studieren, um so Hinweise auf die Resistenzentwicklung zu erhalten

### Methode

- Longitudinale Analyse der Daten aus der „Clinical Practice Research Datalink“ (CPRD, Daten von knapp 700 Grundversorgern in GB, erfasst neben Diagnose, Krankengeschichte und Medikamenten auch Angaben zu Demographie, Lebensstil).
- Untersuchung von Antibiotikaverschreibungen für 4 Infektionsklassen
  - Infekte der oberen Atemwege, Infekte der unteren Atemwege, Haut- und Weichteilinfekte, akute Otitis media
- Ausschluss: unzureichende Datenqualität, Verschreibung mehrerer Antibiotika, wiederholte Verschreibung, Verschreibung ausserhalb der untersuchten Zeitspanne, Zweitlinien-Therapie, fehlende / mehrfache Indikationen in den entsprechenden Diagnosen => Fig 1.
- Als Therapieversagen wird das erste Auftreten folgender Ereignisse gewertet:
  - die Verschreibung eines anderen Antibiotikums innerhalb von 30 Tagen nach AB-Beginn
  - Zuweisung in ein Krankenhaus aufgrund der Diagnose innert 30 Tagen nach AB-Beginn
  - Überweisung zu einem Spezialisten aufgrund der Infektion
  - Vorstellung auf einer Notfallstation innerhalb von 3 Tagen nach Antibiotikabeginn
  - Tod aufgrund der Infektion innerhalb von 30 Tagen nach Antibiotikabeginn=> Mikrobiologische Untersuchungen spielen hierfür keine Rolle
- Statistik: Therapieversagerrate für jede Infektionsgruppe, Vergleich Schnitt der ersten 5 Jahre (1991-1995) mit den letzten (2008-2012) und jedes Jahres mittels Chi-square-Test.

### Resultate

- Baseline-Charakteristika (Tabelle 1) => Zunahme der Patientenzahlen um das 2.6-fache, Zunahme der Monotherapien um das 2.3-fache.
- Abnahme der Konsultationsrate für 3 der 4 Infektionsklassen, insgesamt von 323 auf

207/1000 Patienten pro Jahr (Fig 2, links oben)

- Anzahl der Infektionsereignisse mit konsekutiver Antibiotikatherapie mit dezentem Aufwärtstrend, v.a. Otitis media (Fig 2, rechts oben)
- Therapieversagerrate steigt von 1991 bis 2012 von 13.9% auf 15.4% (Fig 2, links unten)
- Auch nach Anpassung an die Änderungen in Alter, Geschlecht, Diagnose etc. lässt sich eine Zunahme der Therapieversagerrate v.a. seit 2000 nachweisen (Fig 2, rechts unten)
- Verschriebene Antibiotikaklassen: v.a. Amoxicillin (42.4% => Atemwegsinfekte und Otitis media), Penicillin V (11.8%) und Flucloxacillin (11.1%) (Fig 3, Tabelle 2)
- Therapieversagerrate abhängig von den Antibiotikatyphen: deutliche Unterschiede, so z.B. deutlicher Anstieg der Versagerrate bei Trimethoprim für obere und untere Atemwegsinfekte sowie Otitis media von ca. 25% auf >50% (Fig 4)

#### Limitationen gemäss der Studie

- CPRD mit grosser Datenmenge => fast 11 Mio Antibiotikatherapieepisoden untersucht. Datenqualität z.T. mangelhaft => es wird versucht, diese vorgängig herauszufiltern
- Nur Angaben über die Verschreibung von Medikamenten, nicht aber, ob die Rezepte eingelöst und die Medikamente eingenommen wurden

#### Konklusionen

- Therapieversagen in mehr als 1 von 10 Fällen, Rate hat von 1991 bis 2012 um mehr als 10% zugenommen (v.a. nach 2000). Vermutung, dass in den 1990ern die Antibiotikaverschreibungen in der Grundversorgung abnahmen, aber ab 2000 zunahmen.
- Als Ursache für die Zunahme der Therapieversager wird eine Resistenzentwicklung auch in der Grundversorgung vermutet. Ferner veränderte Therapieadhärenz und andere Faktoren
- Therapieversagen bei Erstlinientherapien seltener als bei „unkonventionellen Therapien“ (z.B. Trimethoprim bei Atemwegsinfekten). Es wird vermutet, dass z.B. schwerer erkrankte oder kürzlich mit einem Erstlinienmedikament vorbehandelte Patienten Resistenzen haben und Alternativtherapie erhalten und sich so höhere Versagerraten erklären lassen

#### Weitere Überlegungen

- In der Studie wird – mit wenigen Einschränkungen – davon ausgegangen, dass ein Therapieversagen auf eine Resistenzentwicklung zurückzuführen sei. Bei mehr als 95% der Therapieversager war ein Wechsel von einem auf ein anderes Antibiotikum das ausschlaggebende Ereignis. Hiermit wird jeder virale Infekt, der fälschlich antibiotisch behandelt wird, nicht bessert und so zu einem Therapiewechsel führt, als Resistenz gewertet. Ebenfalls wird eine allergische Reaktion auf ein Antibiotikum, welche zu einer Notfallvorstellung führt, als Therapieversagen und somit Resistenz gezählt.
- Die Tatsache, dass unkonventionelle Therapien vermehrt zu Therapieversagen führen, wird ebenfalls als progrediente Resistenzentwicklung gewertet. Zeigt es nicht eher, dass hier möglicherweise kein ideales Medikament verschrieben wurde?