

Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen

Die Expertenkommission der Infektliga: D. Adam, K.-F. Bodmann, W. Elies, C. Lebert, K. Naber, F. Sörgel, A. Rodloff, F. Vogel, H. Wacha
Beratende Experten: H. Lode, W. Graninger, B. Wiedemann
Moderation: F. Vogel, K.-F. Bodmann
Manuskript: C. Lebert

Die Expertenkommission der Infektliga hat praxisorientierte Empfehlungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs Erwachsener erarbeitet, die in Buchform* veröffentlicht wurden. Aus diesen Empfehlungen ist nachfolgend das Kapitel zur Charakterisierung der Antibiotika abgedruckt. Die Kapitel zur Behandlung von Bronchitiden, Pneumonien und HNO-Infektionen folgen in den nächsten Ausgaben.
Arzneimitteltherapie 2005;23:218–27.

In **Tabelle 1** (Seite 220/221) sind die nachfolgend besprochenen Antiinfektiva zusammengefasst.

Penicilline

Die Gruppeneinteilung der Penicilline erfolgt nach ihrer Struktur in Benzylpenicilline, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Isoxazolylpenicilline. Verbunden mit diesen Struktureigenschaften zeigen Penicilline ein sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber Erregern und Beta-Lactamasen. Penicilline besitzen einen ausgeprägten bakteriziden Effekt, wenn dauerhaft die minimale bakterizide Konzentration der Erreger überschritten wird (zeitabhängige Tötungskinetik). Der postantibiotische Effekt ist nur von kurzer Dauer. Dass die Wirkung der Penicilline durch eine Dauerinfusion nach initialer Bolusgabe optimiert werden kann, ist klinisch nicht belegt. Problematisch erscheint die Dauerinfusion bei einigen Vertretern dieser Substanzklasse durch ihre begrenzte Stabilität nach Rekonstitution und der Bildung allergener Zerfallsprodukte. Hier sind vor allem Benzylpenicillin, Ampicillin und Amoxicillin,

Letzteres in Kombination mit Clavulansäure, zu nennen.

Die pharmakokinetischen Daten der Penicilline zeigen untereinander keine große Variabilität. Die Verteilung erfolgt vornehmlich extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht. Die Liquorgängigkeit der Penicilline ist bis auf wenige Ausnahmen (Flucloxacillin) bei entzündeten Meningen sehr gut. Die Halbwertszeiten bei nierengesunden Patienten werden mit 1 bis 2 Stunden gemessen, die Elimination erfolgt meist unverändert renal. Die Proteinbindung ist sehr unterschiedlich und kann Werte von > 90 % bei den Isoxazolylpenicillinen erreichen.

Das Wirkungsspektrum der Penicilline ist je nach Gruppe schmal bis sehr breit und das wichtigste Auswahlkriterium für den klinischen Einsatz.

Benzylpenicilline: Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Azidocillin, Propicillin

Aus dieser Gruppe stehen Benzylpenicillin (Penicillin G) parenteral und die säurefesten Derivate Phenoxymethyl-

penicillin (Penicillin V), Azidocillin und Propicillin oral zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 50 bis 60 %. Nach Möglichkeit sollten Benzylpenicilline nüchtern eingenommen werden. Die Zulassung der Benzylpenicilline erlaubt einen Einsatz bei nahezu allen systemischen oder lokalen Infektionen unabhängig von der Infektlokalisation, wenn die Infektion durch Benzylpenicillin-sensible Erreger verursacht wird. Phenoxymethylpenicillin sollte nur bei leicht bis mittelschwer verlaufenden Infektionen Einsatz finden.

Als sensibel gelten Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Spirochäten und einige anaerobe Erreger wie Clostridien und Actinomyces-Arten. Gegen Staphylokokken ist Benzylpenicillin wegen der Produktion von

**Edition Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005*

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Med. Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim/Taunus, E-Mail: f.vogel@kliniken-mtk.com.

Dr. med. Klaus-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Hildesheim, Weinberg 1, 1134 Hildesheim, E-Mail: bodmanns_world@t-online.de

Beta-Lactamasen oder veränderter Bindeproteine nur in sehr wenigen Fällen wirksam. Da das Wirkungsspektrum sehr schmal ist, sollten schwere Infektionen vor Erregernachweis initial nicht in Monotherapie behandelt werden. Bei Monoinfektionen durch Streptokokken und Pneumokokken gelten Benzylpenicilline jedoch wegen der hervorragenden Gewebepenetration und der sehr guten Verträglichkeit immer noch als ein Mittel der Wahl.

Die aktuelle Datenlage zur Penicillin-Resistenz der Pneumokokken in Deutschland ist günstig. Weniger als 2 % der Isolate gelten als resistent, die Inzidenz intermediärer Stämme liegt bei 5 %. Bei Patienten aus anderen europäischen Ländern (Spanien, Frankreich), den USA, Südamerika, der Volksrepublik China einschließlich Hong Kong, Japan und Taiwan muss mit deutlich höheren Resistenz-Raten der Pneumokokken gerechnet werden.

In der Depotform liegt Benzylpenicillin mit organischen Basen als schwerlösliches Salz vor. Die Plasmakonzentrationen sind niedrig und werden mit erheblicher zeitlicher Verzögerung erreicht. Der Einsatz dieses Präparats beschränkt sich daher auf Infektionen des rheumatischen Formenkreises und alle Formen der Lues insbesondere dann, wenn die Sicherheit der Therapie durch mangelnde Compliance des Patienten gefährdet ist.

Aminopenicilline: Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin

Aus der Gruppe der Aminopenicilline sind Ampicillin und Amoxicillin, deren Kombinationen mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) sowie Bacampicillin verfügbar. In der parenteralen Form ist als Einzelsubstanz nur Ampicillin, in der Kombination mit einem BLI Ampicillin/Sulbactam sowie Amoxicillin/Clavulansäure im Handel. Die Bioverfügbarkeit der oralen Zubereitungen ist abhängig von der Substanz, sie schwankt zwischen etwa 30 % für Ampicillin, etwa 70 % für Amoxicillin und > 90 % für Bacampicillin.

Das antibakterielle Spektrum umfasst grampositive sowie einige gramnegative

Erreger. Die Wirkung auf Streptokokken einschließlich der Pneumokokken ist gut, auf *Enterococcus faecalis* und Listerien im Vergleich zu Benzylpenicillin stärker. Die Wirkung gegen gramnegative Erreger, vor allem der *Enterobacteriaceae*, *Moraxella catarrhalis* und *Bacteroides fragilis* ist wegen zunehmender Resistenzen der Erreger durch die Bildung von Beta-Lactamasen sehr eingeschränkt. Bis zu 80 % der Stämme zeigen eine nur unzureichende Sensibilität.

Ampicillin besitzt eine Zulassung für die Behandlung akuter und chronischer bakterieller Infektionen mit nachgewiesenen sensiblen Erregern, unabhängig von Infektlokalisation und Schweregrad der Erkrankung. Die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kann das Spektrum der Aminopenicilline auf zahlreiche Beta-Lactamase-produzierende grampositive, gramnegative Erreger sowie Anaerobier erweitern, so dass in diesem Fall eine kalkulierte Therapie möglich ist. Zugelassen ist die Therapie für zahlreiche Infektionen, so der oberen und unteren Atemwege. In fixer Kombination sind Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam in Deutschland auf dem Markt.

Häufigste unerwünschte Wirkung der Aminopenicilline sind pseudoallergische Hautreaktionen sowie ein meist transients Anstieg der Leberfunktionswerte. Ein morbilliformes Exanthem tritt meist 5 bis 10 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Betroffen sind vor allem Patienten mit gleichzeitiger Virusinfektion (z. B. Mononukleose), die daher nicht mit Aminopenicillen behandelt werden sollten.

Von den oralen Aminopenicillinen ist Ampicillin wegen unzureichender Bioverfügbarkeit und des gehäuften Auftretens gastrointestinaler Unverträglichkeiten nicht geeignet. Besser verträglich sind Amoxicillin und Bacampicillin, die bei nachgewiesener Erregersensibilität ein breites Indikationsgebiet einschließlich der HNO- und Atemwegsinfektionen besitzen. Die Bioverfügbarkeit der fixen Aminopenicillin/BLI-Kombinationen ist gut (Sultamicillin = Methylenester aus Ampicillin/Sulbactam,

Amoxicillin/Clavulansäure). Sie können daher gleichwertig empfohlen werden.

Isoxazolylicilline: Flucloxacillin, Oxacillin, Dicloxacillin

Zu den parenteralen Isoxazolylicillinen zählen Flucloxacillin und Oxacillin. Flucloxacillin ist auch oral verfügbar, Oxacillin als Dicloxacillin wegen der besseren Bioverfügbarkeit, die mit etwa 50 % der des Flucloxacillins entspricht. Ein relevanter Einfluss auf die enterale Resorption bei der Einnahme zu den Mahlzeiten ist nur bei Flucloxacillin beschrieben, das daher eine Stunde vor oder zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden sollte.

Isoxazolylicilline besitzen ein schmales Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich und haben eine gute Wirkung auf Staphylokokken einschließlich Beta-Lactamase-produzierende Stämme. Auf andere grampositive Erreger wirken sie schwächer als Benzylpenicillin. Ihre Einsatzgebiete sind ausschließlich durch Penicillinresistente Staphylokokken verursachte Infektionen, insbesondere der Haut und Weichteile. Für die Behandlung von Atemwegsinfektionen sind sie zwar zugelassen, aber nicht Mittel der ersten Wahl. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sind diese Penicillin-Derivate unwirksam.

Im Vergleich zu anderen Penicillinen zeigen Isoxazolylicilline eine hohe Eiweißbindung von mehr als 90 % und eine geringere Gewebegängigkeit. Mit einer Erhöhung der Leberfunktionswerte unter der Therapie muss in Einzelfällen gerechnet werden.

Acylaminopenicilline: Piperacillin, Mezlocillin

Acylaminopenicilline sind nicht säurestabil und daher nur in der parenteralen Form verfügbar. Derzeit sind zwei Vertreter dieser Substanzgruppe auf dem Markt, Piperacillin und Mezlocillin. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum (zum Beispiel *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriaceae*, Piperacillin auch Pseudomonaden). Ihr zugelassenes Einsatzgebiet ist sehr umfassend: Systemische und lokale Infektionen durch sen-

Tab. 1. Übersicht der wichtigsten Antibiotika-Gruppen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

| Gruppe | INN | Handelsname® | p/o | Bioverfügbarkeit |
|--|---------------------------|--------------------------|-----|------------------|
| Penicilline | | | | |
| Benzylpenicilline/ Phenoxymethylpenicilline | Benzylpenicillin | Penicillin G | p | |
| | Phenoxymethylpenicillin | Megacillin | o | etwa 50 % |
| | Propicillin | Baycillin | o | etwa 50 % |
| | Azidocillin | InfectoBicillin | o | etwa 75 % |
| Aminopenicilline | Amoxicillin | Clamoxyl, Amoxypen | o | 80 bis 90 % |
| | Ampicillin | Binotal | p/o | etwa 30 % |
| Aminopenicilline/BLI | Amoxicillin/Clavulansäure | Augmentan | p/o | 80 bis 90 % |
| | Ampicillin/Sulbactam | Unacid, Unacid pd oral | p/o | 80 bis 85 % |
| Acylaminopenicilline | Mezlocillin | Baypen | p | |
| | Piperacillin | Pipril | p | |
| Acylaminopenicilline/BLI | Piperacillin/Tazobactam | Tazobac | p | |
| Acylaminopenicilline + BLI | Piperacillin + Sulbactam | Piperacillin + Combactam | p | |
| Isoxazolylicilline (Staphylokokken-Penicilline) | Dicloxacillin | Infectostaph Kapseln | o | 75 bis 80 % |
| | Flucloxacillin | Staphylex | p/o | 75 bis 80 % |
| | Oxacillin | InfectoStaph | p | |
| Cephalosporine | | | | |
| Gruppe 1 | Cefazolin | Elzogram | p | |
| | Cefalexin | Nur Generika | o | etwa 90 % |
| | Cefadroxil | Grüncef | o | etwa 90 % |
| | Cefaclor | Panoral | o | 75 bis 90 % |
| Gruppe 2 | Cefuroxim | Zinacef | p | |
| | Cefotiam | Spizef | p | |
| | Cefuroxim-Axetil | Zinnat, Elobact | o | 40 bis 70 % |
| | Loracarbef | Lorafem | o | 75 bis 90 % |
| Gruppe 3 | Cefotaxim | Claforan | p | |
| | Ceftriaxon | Rocephin | p | |
| | Ceftibuten | Keimax | o | etwa 90 % |
| | Cefetamet-Pivoxil | Globocef | o | etwa 50 % |
| | Cefpodoxim-Proxetil | Orelox, Podomoxef | o | etwa 50 % |
| | Cefixim | Cephoral | o | etwa 50 % |
| Gruppe 3b | Ceftazidim | Fortum | p | |
| Gruppe 4 | Cefepim | Maxipime | p | |
| | Cefpirom | (in D nicht im Handel) | p | |
| Gruppe 5 | Cefoxitin | Mefoxitin | p | |
| Carbapeneme | | | | |
| Gruppe 1 | Imipenem/Cilastatin | Zienam | p | |
| | Meropenem | Meronem | p | |
| Gruppe 2 | Ertapenem | Invanz | p | |

sible Erreger (grampositiv, gramnegativ, aerob, anaerob, Mischinfektionen) sowie auch Atemwegsinfektionen und HNO-Infektionen (nur Piperacillin). Auch Acylaminopenicilline können durch Beta-Lactamasen hydrolysiert werden. Das Wirkungsspektrum lässt sich daher wie bei den Aminopenicillinen durch die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor insbesondere

um Beta-Lactamase-produzierende Staphylokokken, Proteus spp. und Bacteroides fragilis erweitern. Zur Wahl stehen die freie Kombination mit Sulbactam oder die fixe Kombination mit Tazobactam. Tazobactam ist in vitro der effektivere Inhibitor. Klinische Vergleichsstudien zwischen Tazobactam und Sulbactam liegen nicht vor.

Für die fixe Kombination (Piperacillin/Tazobactam) sprechen unter dem Aspekt einer Evidenz-basierten Antibiotika-Therapie gut dokumentierte Studien sowie praktische Vorteile in der Zubereitung.

Piperacillin/Tazobactam ist in Deutschland im Bereich der Atemwegsinfektionen zugelassen zur Behandlung außerhalb des Krankenhauses erworbener Infektionen der Lunge, zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie sowie zur empirischen Behandlung von Fieber-episoden neutropenischer erwachsener Patienten bei Verdacht auf einen bakteriellen Infekt. In anderen europäischen Ländern ist der Zulassungsstatus umfangreicher.

Aufgrund einer aktuellen Änderung in der Empfindlichkeitsprüfung von Sulbactam durch den Arbeitsausschuss E 10 „Chemotherapeutische Untersuchungsmethoden“ im Normenausschuss Medizin des Deutschen Instituts für Normung (DIN) Ende September 2004 werden die mikrobiologischen Unterschiede von freier und fixer Kombination zugunsten von Piperacillin/Tazobactam größer als bisher angenommen.

Cephalosporine

Die pharmakodynamischen Eigenschaften der Cephalosporine entsprechen denen der Penicilline. Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigen sich teilweise erhebliche Unterschiede bei einzelnen Substanzen in der Elimination. Die meisten Cephalosporine werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden, die durchschnittlichen Halbwertszeiten bei nierengesunden Patienten liegen bei etwa 2 Stunden. Davon abweichende pharmakokinetische Parameter zeigt Ceftriaxon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von etwa 8 Stunden und etwa 50 %iger biliärer Elimination. Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht. Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen.

Kreuzresistenzen zu den Penicillinen sind eher selten (< 10 %).

Die Einteilung der parenteralen Cephalosporine erfolgt nach den Empfehlungen der PEG in 5 Gruppen.

Parenterale Cephalosporine

Gruppe 1: Cefazolin

Cefazolin wirkt vorwiegend auf Staphylokokken und Streptokokken. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken ist Cefazolin wie alle Cephalosporine unwirksam. Gramnegative Erreger wie Haemophilus influenzae, Escherichia oder Klebsiellen sind nur sehr schwach sensibel.

Zugelassene Indikationen sind Infektionen durch sensible Erreger unterschiedlicher Lokalisation, so auch Atemwegsinfektionen.

Für eine kalkulierte Initialtherapie ist Cefazolin aufgrund seines Wirkungsspektrums nicht geeignet.

Orale Cephalosporine Gruppe 1:

Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor

Zwischen den oralen Cephalosporinen der Gruppe 1 bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede im antibakteriellen und pharmakokinetischen Verhalten.

Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor haben eine gute Aktivität gegen grampositive Erreger wie Streptokokken und Staphylokokken (nicht MRSA/MRSE) einschließlich Beta-Lactamase-produzierender Stämme, aber nur eine mäßige Wirkung gegen Enterobakterien. Wesentliche Indikationsgebiete dieser Cephalosporine sind neben Haut- und Weichteilinfektionen die Infektionen der Atemwege, wobei jedoch nur Cefaclor auch gegen Haemophilus influenzae eingeschränkt aktiv ist. Aus diesem Grund werden Cefalexin und Cefadroxil nicht mehr für die empirische Behandlung der purulenten Bronchitis empfohlen.

Die Bioverfügbarkeit oraler Cephalosporine der Gruppe 1 ist gut und liegt bei etwa 90 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die enterale Resorption.

Tab. 1. Fortsetzung

| Gruppe | INN | Handelsname® | p/o | Bioverfügbarkeit |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------|------------------|
| Fluorchinolone | | | | |
| Gruppe 1 | Norfloxacin | Barazan | o | 30 bis 40 % |
| | Enoxacin | Enoxor | o | etwa 85 % |
| | Ofloxacin | Tarivid | p/o | etwa 90 % |
| | Ciprofloxacin (niedrige Dosis) | Ciprobay | p/o | 60 bis 80 % |
| | Levofloxacin (niedrige Dosis) | Tavanic | p/o | > 90 % |
| Gruppe 2 | Ciprofloxacin (hohe Dosis) | Ciprobay | p/o | 60 bis 80 % |
| | Levofloxacin (hohe Dosis) | Tavanic | p/o | > 90 % |
| | Moxifloxacin | Avalox | p/o | etwa 85 % |
| Makrolide/Azalide | | | | |
| Ältere Makrolide | Erythromycin-Ethynylsuccinat | Erythrocin, Monomycin | | Variabel |
| | Erythromycin-Estolat | Infectomycin | o | |
| | Erythromycin-Stinoprat | Erysec | o | |
| | Erythromycin-Lactobionat | | o | |
| | Erythromycin | | p | |
| Neuere Makrolide | Azithromycin | Zithromax | p/o | 35 bis 40 % |
| | Clarithromycin | Klacid | p/o | etwa 50 % |
| | Roxithromycin | Rulid | o | 60 bis 80 % |
| Ketolide | Telithromycin | Ketek | o | 60 % |
| Glykopeptide | Vancomycin | Vancomycin | p | |
| | Teicoplanin | Targocid | p | |
| Tetracycline | Doxycyclin | Vibravenös Vibramycin | p o | |
| Sulfonamide | Co-trimoxazol | Eusaprim | o/p | > 90 % |
| Lincosamide | Clindamycin | Sobelin | p/o | Ca. 90 % |
| Oxazolidinone | Linezolid | Zyvoxid | o/p | > 90 % |
| Nitroimidazole | Metronidazol | Clont | o/p | > 90 % |
| Aminoglykoside | Amikacin | Biklin | p | |
| | Tobramycin | Gernebcin | p | |
| | Gentamicin | Refobacin | p | |
| | Streptomycin | Strepto Hefa | p | |

Parenterale Cephalosporine

Gruppe 2: Cefuroxim, Cefotiam

Cefuroxim und Cefotiam besitzen gegenüber Cefazolin ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich und eine gute Aktivität gegenüber Staphylokokken (nicht MRSA/MRSE), Streptokokken, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli und Klebsiellen. Bei Enterobacter und Indol-positiven Proteus muss mit einer hohen Resistenzrate gerechnet werden. Cefuroxim und Cefotiam sind unter anderem zugelassen bei Atemwegs- und HNO-Infektionen.

Orale Cephalosporine Gruppe 2:

Cefuroxim-Axetil, Loracarbef

Die oralen Cephalosporine der Gruppe 2 zeigen im Wesentlichen das Wirkungsspektrum und den Indikationsbereich

der parenteralen Vertreter dieser Gruppe. Gastrointestinale Nebenwirkungen limitieren die Dosierung dieser Cephalosporine. Es werden daher, aber auch auf Grund der Bioverfügbarkeitsdaten, bei der oralen Gabe deutlich geringere Wirkspiegel erreicht als bei der parenteralen Gabe.

Betrachtet man die In-vitro-Aktivität, die Pharmakokinetik und das Verhältnis von Serum- bzw. Gewebekonzentrationen zu den minimalen Hemmkonzentrationen, dann haben die oralen Cephalosporine der Gruppe 2 gegenüber den älteren bei niedrigerer Dosierung und längerem Dosierungsintervall und damit geringerer Substanzbelastung eine vergleichbare oder bessere Wirksamkeit.

Cefuroxim-Axetil ist durch eine Esterbindung säurestabil und das Prodrug von Cefuroxim. Nach oraler Einnahme

erfolgt eine rasche Hydrolyse zur Muttersubstanz. Durch die Einnahme zu den Mahlzeiten wird die Bioverfügbarkeit verbessert und liegt dann im günstigsten Fall bei 70 %.

Loracarbef nimmt als Carbacephem-Analogon des Cefaclors eine Sonderstellung ein. Es verfügt im Vergleich zum Cefaclor über eine verbesserte Pharmakokinetik und ein breiteres Wirkungsspektrum, das dem der Cephalosporine der Gruppe 2 annähernd entspricht. Die Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken ist etwas schwächer als bei Cefaclor. Die Substanz wird unabhängig von den Mahlzeiten zu etwa 90 % resorbiert.

Parenterale Cephalosporine Gruppe 3 **Gruppe 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon,** **Gruppe 3b: Ceftazidim**

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim haben ein breites Wirkungsspektrum mit einer ausgeprägten antibakteriellen Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien mit Ausnahme von Enterobacter spp. Die Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist im Vergleich zu den vorher genannten Cephalosporinen schwächer, die von Ceftazidim unzureichend. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese Cephalosporine daher nicht Mittel der Wahl. Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) zeigen keine, Ceftazidim (Gruppe 3b) eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit.

Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim sind zugelassen bei schweren bakteriellen Erkrankungen unterschiedlicher Lokalisation, so auch Atemwegsinfektionen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von 8 Stunden wird Ceftriaxon nur einmal täglich verabreicht.

Orale Cephalosporine Gruppe 3: **Cefpodoxim-Proxetil, Cefetamet-** **Pivoxil, Cefitibuten, Cefixim**

Orale Cephalosporine der Gruppe 3 haben wie die parenteralen Vertreter eine gute Aktivität im gramnegativen Bereich. Gastrointestinale Nebenwir-

kungen limitieren die Dosierung auch dieser Cephalosporine. Neben der Bioverfügbarkeit ist dies der Grund für deutlich geringere Wirkspiegel bei der oralen Gabe im Vergleich zu parenteralen Cephalosporinen.

Die Aktivität der Substanzen im grampositiven Bereich muss differenziert betrachtet werden. Die Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken ist bei fast allen unzureichend, die Wirksamkeit auf Streptokokken unterschiedlich.

Die Aktivität von Cefpodoxim-Proxetil gegenüber Streptokokken einschließlich Pneumokokken ist gut, gegenüber Staphylokokken entspricht sie der der Vertreter der Gruppe 2. Cefpodoxim-Proxetil nimmt somit eine Sonderstellung ein und markiert den Übergangsbereich zwischen den Cephalosporinen der Gruppe 2 und 3.

Die Aktivität von Cefetamet-Pivoxil, Cefitibuten und Cefixim gegen Staphylokokken ist unzureichend. Zudem gibt es Einschränkungen bei der In-vitro-Aktivität gegen Pneumokokken bei Cefitibuten. Orale Cephalosporine der Gruppe 3 besitzen eine Zulassung zur Behandlung respiratorischer Erkrankungen. Wirkungslücken insbesondere bei Pneumokokken, die im Bereich der Atemwege eine wesentliche Rolle spielen, sollten bei einer kalkulierten Initialtherapie berücksichtigt werden.

Die Bioverfügbarkeit von Cefitibuten liegt bei etwa 90 %, von Cefpodoxim-Proxetil, Cefetamet-Pivoxil und Cefixim bei etwa 50 %. Während die enterale Resorption bei Cefitibuten und Cefixim durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst wird, kann bei den Estern Cefpodoxim-Proxetil und Cefetamet-Pivoxil durch die Einnahme zu den Mahlzeiten die Bioverfügbarkeit verbessert werden.

Parenterale Cephalosporine **Gruppe 4: Cefepim, Cefpirom**

Cephalosporine der Gruppe 4 zeigen eine den Cephalosporinen der Gruppe 3 vergleichbare Wirksamkeit auf gramnegative Erreger mit zusätzlich guter Wirksamkeit auf Enterobacter spp. sowie höherer Beta-Lactamase-Stabilität bei Enterobakterien. Cefepim hat eine

dem Ceftazidim vergleichbare Aktivität gegenüber Pseudomonaden. Die Wirksamkeit gegen grampositive Erreger einschließlich Staphylokokken ist gut. Cefepim und Cefpirom können alle 12 Stunden gegeben werden.

Cefpirom ist nur in Österreich im Handel. Cefepim ist für schwere Infektionen unterschiedlicher Lokalisation zugelassen, so auch für schwere Pneumonien ambulanter und nosokomialer Genese. Orale Vertreter dieser Gruppe sind nicht verfügbar.

Parenterale Cephalosporine **Gruppe 5: Cefoxitin**

Cefoxitin ist auch gegen Anaerobier wirksam. Gegen gramnegative und grampositive Erreger ist die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Cephalosporinen der Gruppe 3 schwächer. Cefoxitin hat eine geringe Penetrationsfähigkeit durch die äußeren Bakterienzellwand-Schichten (Kryptizität) und ist Induktor der Beta-Lactamase-Produktion einiger gramnegativer Erreger.

Bei Komedikation mit Antikoagulanzen besteht eine erhöhte Blutungsgefahr. Zugelassene Indikationen sind insbesondere aerob/anaerobe Mischinfektionen, so auch im Bereich der Atemwege.

Orale Vertreter dieser Gruppe sind nicht verfügbar.

Carbapeneme

Carbapeneme sind im Allgemeinen gut verträgliche Substanzen, die auf Grund ihres Wirkungsspektrums in zwei Gruppen eingeteilt werden. Sie zeigen ein sehr breites Wirkungsspektrum im gramnegativen und grampositiven Bereich einschließlich der Anaerobier und eine hohe Beta-Lactamase-Stabilität. Zur **Gruppe 1** zählen die älteren Vertreter Imipenem/Cilastatin und Meropenem.

Zur **Gruppe 2** zählt das im Jahr 2002 neu eingeführte Ertapenem, das sich von den anderen Carbapenemen durch eine klinisch nicht ausreichende Wirksamkeit gegen Pseudomonas spp. und Acinetobacter spp. unterscheidet. Es zeigt wie Meropenem keine ausreichende Wirkung auf Enterokokken.

Alle Carbapeneme sind mit Ausnahmen von Metallo-Beta-Lactamasen weitestgehend Beta-Lactamase-stabil. Auf Methicillin-resistente Staphylokokken zeigen sie keine Wirkung.

Weitere Unterscheidungsmerkmale sind die pharmakokinetischen Parameter. Die Verteilung der Carbapeneme erfolgt extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,1 l/kg KG (Ertapenem) und 0,2 l/kg KG (Imipenem, Meropenem). Die Proteinbindung wird für Ertapenem mit >90 %, für Imipenem/Cilastatin und Meropenem deutlich niedriger mit 20 % bzw. 2 % angegeben. Alle Carbapeneme werden teilweise metabolisiert und vorzugsweise renal eliminiert. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei den älteren Carbapenemen bei 1 Stunde.

Ertapenem zeigt eine längere Halbwertszeit und kann daher 1 x täglich dosiert werden.

Carbapeneme wirken wie alle Beta-Lactam-Antibiotika bakterizid und zeigen eine zeitabhängige Pharmakodynamik. Das Indikationsgebiet liegt im Bereich schwerer Infektionen unterschiedlicher Lokalisation, so auch schwer verlaufende Pneumonien.

Monobactame

Einziges Monobactam ist Aztreonam. Es zeigt ein den Penicillinen ähnliches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. Aztreonam wirkt ausschließlich gegen gramnegative Erreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der Strukturunterschiede zu Beta-Lactam-Antibiotika ist kaum mit einer Kreuzresistenz zu rechnen. Die klinische Relevanz dieses Präparats ist gering, es kann als Kombinationspartner für grampositiv wirksame Substanzen eingesetzt werden.

Fluorchinolone

Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach der Neubewertung der Expertenkommission der Infektlige, die das Erregerspektrum, den klinischen Einsatz und die Dosierung berücksichtigt.

Es sind dies die vorwiegend für Harnwegsinfektionen eingesetzten Fluorchinolone Norfloxacin, Pefloxacin und in niedriger Dosierung Ciprofloxacin und Levofloxacin. Diese Harnwegs-Chinolone werden bei den Empfehlungen zur Therapie respiratorischer Erkrankungen naturgemäß nicht berücksichtigt.

Zu den Fluorchinolonen zur systemischen Anwendung zählen Ciprofloxacin (höhere Dosierung) und die Atemwegs-chinolone Levofloxacin und Moxifloxacin in parenteraler und oraler Form.

Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Deshalb haben sie im Vergleich zu den Beta-Lactamen ein hohes relatives Verteilungsvolumen von meist 2 bis 4 l/kg KG und zeigen eine sehr gute Gewebegängigkeit. Die Proteinbindung der verfügbaren parenteralen Vertreter liegt in der Regel unter 40 %. Levofloxacin wird ausschließlich renal eliminiert, Ciprofloxacin wird neben der renalen Ausscheidung auch hepatisch und intestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird praktisch ausschließlich durch Konjugationsreaktionen eliminiert. Bei den Halbwertszeiten gibt es erhebliche Unterschiede (Ciprofloxacin 3 bis 4 Stunden, Levofloxacin 7 bis 8 Stunden, Moxifloxacin > 10 Stunden), die sich in den Empfehlungen zur Applikationshäufigkeit widerspiegeln. Fluorchinolone weisen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf. Alle parenteralen Fluorchinolone sind säurestabil und daher auch oral verfügbar. Wegen der guten Bioverfügbarkeit kann eine sichere Sequenztherapie durchgeführt werden.

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf, meist als Störung des Magen-Darm-Trakts, als ZNS-Reaktion in Form von Schlaflosigkeit und Benommenheit oder als Hautreaktion. Wegen des phototoxischen Potenzials der Fluorchinolone sollte grundsätzlich bei jeder Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Geringfügige Veränderungen des QT_c-Intervalls können

nach Fluorchinolone-Therapie auftreten, insbesondere bei schneller Infusion. Die Veränderung des QT_c-Intervalls ist innerhalb der Gruppe der Fluorchinolone bei Moxifloxacin am stärksten ausgeprägt. Rupturen der Achilles-Sehne sind möglich, so dass Patienten mit bereits bestehenden Sehnerkrankungen oder -beschwerden in der Anamnese keine Fluorchinolone erhalten sollten. Bei sehr jungen Tieren wurden irreversible Knorpelschäden nach der Anwendung von Fluorchinolonen festgestellt, daher besteht für Kinder im Allgemeinen eine Kontraindikation. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose. Auch bei einer Langzeituntersuchung konnte bei diesen Patienten keine Schädigung des Gelenkknorpels festgestellt werden. Unter der Fluorchinolone-Therapie können in sehr seltenen Fällen Suizide auftreten.

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und *Haemophilus influenzae* und eine schwächere Wirkung auf Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie auf die Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist gut. In letzter Zeit wird über einen Anstieg der Resistenz insbesondere bei *Escherichia coli* aber auch *Pseudomonas aeruginosa* berichtet. Zugelassene Indikationen sind unkomplizierte und komplizierte Infektionen durch nachgewiesene oder vermutete sensible Erreger verschiedener Lokalisation, so z. B. der Atemwege (nicht bei Pneumokokken) und bei akuten Infektionsschüben zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren.

Atemwegs-chinolone: Levofloxacin, Moxifloxacin

Levofloxacin hat eine im Vergleich zu Ciprofloxacin verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und *Enterococcus faecalis* sowie die „atypischen“ Erreger Legionellen,

Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger und gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist vergleichbar.

Moxifloxacin hat ein sehr breites Wirkungsspektrum, es umfasst zahlreiche aerobe gramnegative und grampositive einschließlich der atypischen Erreger. Außerdem wirkt es als einziges Fluorchinolon gegen Anaerobier.

In vitro besitzt es im Vergleich zu Levofloxacin eine verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, und gegen Anaerobier. Die Wirkung auf Enterokokken ist vergleichbar mit der von Levofloxacin oder Ciprofloxacin. Gegenüber *Pseudomonaden* besitzt es keine ausreichende Aktivität. In den Alveolarmakrophagen werden wie auch bei Levofloxacin über einen langen Zeitraum hohe Konzentrationen erreicht.

Zugelassene Indikationen für Levofloxacin und Moxifloxacin sind ambulant erworbene Pneumonien aller Schweregrade sowie die akute eitrige Sinusitis.

Makrolide/Azalide

Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin

Zu den Makroliden zählen die älteren Substanzen Erythromycin, Josamycin und Spiramycin, die neueren Substanzen Roxithromycin und Clarithromycin. Den Makroliden nahe verwandt ist das Azalid Azithromycin.

Makrolide und Azalide haben eine gute Wirksamkeit gegenüber Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien sowie Streptokokken einschließlich Makrolid-sensibler Pneumokokken und *Bordetella pertussis*. Die Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Makroliden liegt regional unterschiedlich bei 7 % und in Einzelfällen bei bis zu 14 %. Die klinischen Studien zeigen nach wie vor eine gute Effizienz. Es gibt in der Literatur Hinweise auf Therapieversager bei schweren Pneumokokken-Infektionen (positive Blutkulturen unter Therapie). Die Aktivität von Erythromycin gegenüber *Haemophilus influenzae* ist meist nicht ausreichend, die Wirksamkeit von

Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten sowie von Azithromycin ist deutlich besser.

Makrolide werden in der Literatur als bakteriostatisch wirksame Antibiotika beschrieben, jedoch zeigen aktuelle Daten einen bakteriziden Effekt, der konzentrationsabhängig ist. Günstig sind Präparate mit einer hohen Loading-Dosierung wie Clarithromycin.

Makrolide und Azalide verteilen sich intra- und extrazellulär. Neben dem älteren Erythromycin sind Clarithromycin und Azithromycin für die intravenöse und orale Gabe in Deutschland zugelassen, Roxithromycin ist nur in oraler Form im Handel.

Es gibt Hinweise auf eine immunmodulierende Wirkung der Makrolide sowie mukolytische Effekte.

Die älteren oralen Substanzen Josamycin und Spiramycin haben heute keine Bedeutung mehr.

Die pharmakokinetischen Parameter der Makrolide sind abhängig von der Dosis und bei Erythromycin auch von der Art des Derivats. Die Halbwertszeit liegt für Erythromycin unter 2,5 Stunden, für Clarithromycin zwischen 2 und 5 Stunden, für Roxithromycin bei 8 bis 10 Stunden und für Azithromycin über 14 Stunden. Auch bei den Verteilungsvolumina werden erhebliche Unterschiede angegeben: Erythromycin etwa 0,7 l/kg KG, Clarithromycin etwa 4 l/kg KG, Roxithromycin etwa 0,6 l/kg KG, Azithromycin etwa 25 l/kg KG.

Die Bioverfügbarkeit oraler Erythromycin-Zubereitungen ist sehr variabel und abhängig von Dosis und Derivat. Sie liegt zwischen 25 bis 50 %. Die Bioverfügbarkeit der neueren Makrolide und des Azalids unterliegt nicht diesen starken Schwankungen. Folgende Werte werden angegeben: Clarithromycin etwa 50 %, Roxithromycin 60 bis 80 %, Azithromycin etwa 50 %.

Die Makrolide unterliegen einer ausgeprägten Metabolisierung über die Leber und werden vorzugsweise biliär ausgeschieden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Makrolide sind gastrointestinale Störungen und der Anstieg der Leberfunktionswerte, die gelegentlich den Ab-

bruch einer Therapie erfordern. Problematisch in der Intensivmedizin ist das hohe Interaktionspotenzial (insbesondere von Erythromycin) mit Arzneimitteln, die hepatisch metabolisiert werden und wie die Makrolide das QT_c-Intervall verlängern können. Aufgrund bisheriger Erfahrungen ist durch das Azalid Azithromycin eine derartige Hemmung der metabolisierenden Enzyme nicht zu erwarten.

Zugelassene Indikationen sind Atemwegsinfektionen (insbesondere durch *Chlamydia pneumoniae*, Legionellen), die Behandlung von Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach und HNO-Infektionen.

Ketolide

Telithromycin

Als neue Klasse stellen die Ketolide eine Weiterentwicklung der Makrolide dar. Einziger Vertreter ist bisher Telithromycin, das nur in oraler Form auf dem Markt ist. Die Bioverfügbarkeit der Substanz liegt bei etwa 60 %.

Das Wirkungsspektrum der Ketolide entspricht weitestgehend dem der Makrolide. Darüber hinaus wirkt Telithromycin aber auch gegen Makrolid-resistente grampositive Bakterien. Dies gilt insbesondere für Makrolid-resistente Pneumokokken.

Telithromycin verteilt sich intra- und extrazellulär. Es reichert sich in hohen Konzentrationen insbesondere in den Geweben und Flüssigkeiten der Atemwege und den Alveolarmakrophagen an. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 2 bis 4 l/kg Körpergewicht. Die lange Halbwertszeit von etwa 10 Stunden erlaubt eine 1 x tägliche Gabe. Telithromycin wird in der Leber metabolisiert und überwiegend fäkal eliminiert.

Im Allgemeinen wird Telithromycin gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Zugelassene Indikationen bei Erwachsenen sind die Behandlung akuter Exazerbationen der chronischen Bronchitis, der ambulant erworbenen leichten bis mittelschweren Pneumonie, der akuten Sinusitis, der Tonsillitis und Pharyngitis (bereits ab 12 Jahren).

Glykopeptide

Vancomycin, Teicoplanin

Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich im grampositiven Bereich. Ihr Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Clostridium difficile und Diphtherie-Bakterien. Sie wirken auch gegen Methicillin-resistente Staphylokokken und Ampicillin-resistente Enterokokken in der Regel. Eine Glykopeptid-Resistenz ist bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus und bei Enterococcus faecalis bislang nur vereinzelt aufgetreten, bei Methicillin-resistenten Staphylococcus epidermidis gelegentlich. Bei Enterococcus faecium wurden mit lokal unterschiedlicher Häufigkeit Vancomycin- und auch Teicoplanin-resistente Stämme isoliert. Die Glykopeptide sollten daher nur eingesetzt werden, wenn auf Grund der Resistenzsituation oder wegen einer Allergie keine andere Wahl möglich ist. Sie haben in der letzten Zeit als Folge einer starken Zunahme von Hospitalinfektionen und Fremdkörperinfektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken eine große Bedeutung erlangt.

Glykopeptide wirken zeitabhängig mit einem nur langsam einsetzenden therapeutischen Effekt. Sie verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen wird für Vancomycin mit 0,6 bis 0,9 l/kg KG und die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten mit 6 bis 8 Stunden angegeben. Das relative Verteilungsvolumen für Teicoplanin liegt bei etwa 1 l/kg KG, die Halbwertszeit ist mit 70 bis 100 Stunden lang und ermöglicht die tägliche Einmalgabe.

Beide Substanzen werden hauptsächlich unverändert renal ausgeschieden, die Proteinbindung liegt bei 55 % für Vancomycin bzw. 90 % für Teicoplanin. Glykopeptide haben ein nephro- und ototoxisches Potenzial, das bei Teicoplanin in der Standarddosierung nicht beobachtet wird. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder ansteigenden Retentionswerten ist insbesondere für Vancomycin ein therapeutisches Drug-Monitoring zur individuellen Dosisanpassung erforderlich. Für Van-

comycin sollten Talspiegel zwischen 7 bis 10 mg/l und Werte zwischen 18 bis 25 mg/l zwei Stunden nach Infusionsende angestrebt werden. Die mittleren Serumspiegel für Teicoplanin sollten bei schweren Infektionen nicht unter 10 mg/l liegen.

Bei der Infusion von Vancomycin ist auf die vorgeschriebene Verdünnung und Infusionszeit zu achten, um einem „Red-Man-Syndrom“ vorzubeugen.

Zugelassene Indikationen sind Infektionen durch grampositive Erreger verschiedener Lokalisation.

Aminoglykoside

Streptomycin, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin

Zu den Aminoglykosiden zählen Streptomycin, das nur für die Therapie der Tuberkulose eingesetzt wird und hier deshalb keine Berücksichtigung findet, sowie Amikacin, Gentamicin und Tobramycin. Sie sind wirksam im gramnegativen Bereich, vor allem gegen Enterobakterien. Die Resistenzmechanismen der Erreger gegenüber Aminoglykosiden greifen unterschiedlich an. Bei Pseudomonas-Infektionen kann der Einsatz von Tobramycin von Vorteil sein. Die Wirkung auf Staphylokokken ist gut, während auf Enterokokken und Streptokokken Wirkungslücken bestehen.

Die Substanzen zeigen eine ausgeprägte, schnell einsetzende Bakterizidie und eine konzentrationsabhängige Tötungskinetik. Der Serum- bzw. Gewebespiegel sollte dabei nach Möglichkeit mindestens das 5fache der MHK_{90} des Erregers überschreiten. Der postantibiotische Effekt der Aminoglykoside kann in Abhängigkeit vom Serumspiegel, dem Kombinationspartner und dem Immunstatus des Patienten mehrere Stunden andauern. Die Wirkung der Aminoglykoside ist abhängig vom pH-Wert, im sauren anaeroben Milieu sind sie unwirksam.

Aminoglykoside verteilen sich extrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,25 l/kg KG mit einer Schwankungsbreite von 0,1 bis 0,8 l/kg KG. Die Halbwertszeit der un-

verändert renal eliminierten Substanzen liegt bei nierengesunden Patienten bei etwa 2 Stunden, doch können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich höhere Werte erreicht werden. Eine Berücksichtigung der Creatinin-Clearance und ein therapeutisches Drug-Monitoring sind daher erforderlich. Eine 1 x tägliche Gabe der Gesamttagesdosis sollte vor allem in der Kombinationstherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika gegenüber der konventionellen 3 x täglichen Dosierung bevorzugt werden, um einen möglichst hohen Spitzenspiegel zu erreichen. Es gibt Hinweise auf eine geringere Toxizität bei günstigeren klinischen Erfolgen mit der 1 x täglichen Dosierung. Als therapeutische Zielbereiche innerhalb eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls werden Talspiegel von <1 mg/l und (extrapolierte) Spitzenspiegel von 15 bis 20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin und etwa 60 mg/l für Amikacin bei Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung angestrebt.

Aminoglykoside haben ein ausgeprägtes oto- und nephrotoxisches Potenzial und sollten nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Bei sachgerechter Anwendung (1 x täglich, kurze Behandlungsdauer, Drug-Monitoring) sind sie als wertvolle Substanzen mit akzeptabler Verträglichkeit anzusehen. Zugelassene Indikationen sind schwere (nosokomiale) Infektionen durch gramnegative Stäbchen, so auch bei Pseudomonas-Infektionen im Rahmen einer zystischen Fibrose. Aminoglykoside dürfen für diese Behandlungen niemals in Monotherapie gegeben werden. Nach Möglichkeit werden sie mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum kombiniert, um einen additiven Effekt zu erzielen.

In der Regel (außer bei der Behandlung der Endokarditis) werden die Aminoglykoside nur zur Kurzzeittherapie (3 bis 5 Tage) eingesetzt. Wegen ihrer schlechten Gewebegängigkeit in die Lunge (Gewebespiegel etwa 1/3 der Serumspiegel) werden sie heute bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen nur noch in Sonderfällen eingesetzt.

Oxazolidinone

Linezolid

Einziger Vertreter der Oxazolidinone ist Linezolid, das eine gute Aktivität gegenüber grampositiven Kokken, wie Staphylokokken einschließlich MRSA/MRSE, und Enterokokken einschließlich VRE zeigt. Es besteht ein bakterizider Effekt auf Streptokokken, ein bakteriostatischer auf Staphylokokken und Enterokokken. Es gibt Hinweise auf eine Wirksamkeit von Linezolid bei therapieresistenten Tuberkelbakterien.

Die Substanz ist auch oral verfügbar. Die hohe Bioverfügbarkeit ermöglicht eine Sequenztherapie auch bei MRSA oder VRE.

Das relative Verteilungsvolumen wird mit etwa 0,6 l/kg KG angegeben, die Proteinbindung liegt bei 30 %, die Halbwertszeit bei 5 bis 7 Stunden. Linezolid wird in der Leber metabolisiert ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal.

Der Effekt auf die Wirkung anderer Antibiotika in der Kombinationstherapie ist noch nicht abschließend untersucht. Es wurden meist additive oder indifferente Effekte festgestellt. Linezolid ist zugelassen für die Behandlung ambulant erworbener oder nosokomialer Pneumonien und komplizierter Haut- und Weichteilinfektionen. Linezolid ist auch wirksam gegen Vancomycin-resistente Enterokokken und Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme. Während der Therapie müssen Blutbildkontrollen wegen einer möglichen Thrombozytopenie durchgeführt werden.

Bei nachgewiesener MRSA-Pneumonie konnte in zwei Studien die Überlegenheit von Linezolid gegenüber Vancomycin gezeigt werden.

Lincosamide

Clindamycin

Zu den Lincosamiden zählen Lincomycin und Clindamycin. Lincomycin kann nicht für die Behandlung respiratorischer Infektionen eingesetzt werden. Daher ist nur Clindamycin in dieser In-

dikation von Bedeutung. Es ist oral und parenteral applizierbar, da Clindamycin säurestabil ist. Die oralen Formen verfügen über eine sehr gute Bioverfügbarkeit, die eine adäquate orale Folgetherapie ermöglicht.

Clindamycin zeigt eine vorwiegend bakteriostatische, zeitabhängige Wirkung auf Staphylokokken (Staphylococcus aureus zu 10 %, Koagulase-negative Staphylokokken zu 30 % in Blutkultur-Isolaten resistent), Streptokokken, Bacteroides-Arten (Resistenzrate 10 bis 20 %), Corynebakterien und Mycoplasma pneumoniae. Gegen MRSA/MRSE ist Clindamycin oft nicht wirksam, doch werden sehr große regionale Unterschiede beschrieben.

Clindamycin verteilt sich extra- und intrazellulär. Das relative Verteilungsvolumen beträgt bei etwa 0,6 l/kg KG, die Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Stunden. Clindamycin wird zu mehr als 80 % metabolisiert.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlungen von Infektionen durch Clindamycin-sensible Erreger, so im HNO-Bereich und bei tiefen Atemwegsinfektionen.

Tetracycline

Doxycyclin

Tetracycline zählen zu den älteren Antibiotika-Klassen, die im ambulanten Bereich in der oralen Form noch immer sehr großzügig wegen ihres sehr breiten Wirkungsspektrums, der guten Bioverfügbarkeit und der sehr niedrigen Tagestherapiekosten verordnet werden. Es ist mit lokal sehr unterschiedlichen Resistenzraten bei grampositiven Erregern (10 bis 30 %) und ungünstiger Resistenzsituation im gramnegativen Bereich zu rechnen. Der Einsatz der parenteralen Form im Klinikbereich ist nur noch von untergeordneter Bedeutung und wird meist nur bei der Behandlung von Infektionen mit „atypischen“ Erregern und Borrelien in Erwägung gezogen. Zur intravenösen und oralen Therapie ist Doxycyclin auf dem Markt.

Doxycyclin wirkt bakteriostatisch. Es reichert sich intrazellulär an und ist gut gewebeängig. Das relative Ver-

teilungsvolumen ist 0,8 l/kg KG, die durchschnittliche Halbwertszeit lang (etwa 10 bis 20 Stunden). Doxycyclin ist zu > 90 % an Eiweiß gebunden. Die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin liegt bei > 90 %.

Doxycyclin wird in geringem Umfang metabolisiert und biliär und renal eliminiert. Die zugelassenen Indikationen für Doxycyclin sind sehr allgemein gefasst und beinhalten die Behandlung von Infektionen mit sensiblen Erregern, vorzugsweise im Bereich der von HNO und auch der Atemwege.

Doxycyclin kann nur noch bei leichteren Infektionen durch Chlamydien oder Mykoplasmen empfohlen werden.

Ansamycine

Rifampicin

Rifampicin ist als Kombinationspartner für die Behandlung aller Formen der Tuberkulose bei sensiblen Erregern zugelassen. Da es gut wirksam ist gegen Staphylokokken (einschließlich MRSA), Streptokokken und Enterokokken, wird Rifampicin in der Praxis mit gutem Erfolg bei Infektionen durch diese Erreger in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt. Bei einer Monotherapie ist eine rasche Resistenzentwicklung zu erwarten.

Der Effekt von Rifampicin auf proliferierende Zellen ist stark bakterizid bis bakteriostatisch, je nach Dosierung und Aktivität des Erregers.

Rifampicin ist zu 70 bis 90 % protein-gebunden. Die Substanz hat eine hohe Gewebegängigkeit und reichert sich intrazellulär an. Das relative Verteilungsvolumen ist > 1 l/kg KG, die Halbwertszeit ist abhängig von der Therapiedauer. Bei Langzeitbehandlung werden durch Autoinduktion der Metabolisierung Werte von 2 bis 3 Stunden erreicht. Rifampicin wird biliär und renal eliminiert.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen. Blutbildveränderungen sind möglich. Rifampicin ist ein starker Induktor des Cytochrom-P450-Enzymsystems und hat somit ein hohes Interaktionspotenzial.

Rifampicin ist in oraler und parenteraler Form im Handel und in hohem Maße bioverfügbar (> 90 %).

Nitroimidazole

Metronidazol

Metronidazol wirkt auf anaerobe Erreger. Es zeigt eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung. Die Substanz besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit (über 90 %) nach oraler Gabe. Eine intravenöse Applikation ist ebenfalls möglich. Das relative Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,5 l/kg KG, die Halbwertszeit 6 bis 8 Stunden (Einmalgabe wird diskutiert). Metronidazol ist zu 10 bis 20 % an Proteine gebunden. Es wird metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden.

Metronidazol ist zugelassen für die Behandlung nachgewiesener oder vermutter Infektionen mit Anaerobiern unterschiedlicher Lokalisation.

Metronidazol wird in der Regel in Kombination mit anderen Antibiotika im Rahmen von aerob/anaeroben Mischinfektionen eingesetzt. Bei Clostridium-difficile-Infektionen ist eine orale oder intravenöse Therapie möglich.

Unerwünschte Wirkungen sind seltene periphere und zentrale Neuropathien. Im Tierversuch gab es Hinweise auf kanzerogene Effekte, die beim Menschen nicht nachgewiesen werden konnten. Dennoch sollte die Therapie-dauer nur in begründeten Einzelfällen 10 Tage überschreiten.

Sulfonamide

Co-trimoxazol

Sulfonamide besitzen heute in der Klinik nur noch eine untergeordnete Rolle. Das wichtigste Präparat ist das mittellang wirksame Sulfamethoxazol in der Kombination mit einem Benzylpyrimidin-Derivat (Trimethoprim) als Co-trimoxazol, das parenteral und oral mit sehr guter Bioverfügbarkeit (> 90 %) im Handel ist. Es wirkt gegen verschiedene grampositive und gramnegative Erreger. Von Bedeutung ist die Aktivität gegenüber Stenotrophomonas malto-

philia und Pneumocystis jiroveci (vormals Pneumocystis carinii).

Die Substanzen zeigen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten. Das relative Verteilungsvolumen von Sulfamethoxazol beträgt etwa 0,3 l/kg KG, die Halbwertszeit 10 Stunden. Die entsprechenden Werte für Trimethoprim sind 1,1 l/kg KG und 12 Stunden. Die Verteilung erfolgt bei beiden Substanzen extra- und intrazellulär.

Die Proteinbindung für das Sulfonamid ist sehr viel höher (70 %) als die des Kombinationspartners (45 %). Beide werden teilweise metabolisiert und renal eliminiert.

Klinische Relevanz für die parenterale Applikation haben heute Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie und die Kombinationstherapie bei MRSA-Infektionen.

Das zugelassene Einsatzgebiet umfasst Infektionen durch Co-trimoxazol-sensible Erreger wie akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis, Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie und HNO-Infektionen (Ausnahme Streptokokken-Angina).

Insbesondere bei höherer Dosierung ist mit gastrointestinalen Beschwerden, Kristallurie und Nephritis zu rechnen. In selteneren Fällen können auch schwere Blutbildveränderungen, schwere Dermatitisen wie Epidermolysen (Lyell-Syndrom) und Hepatitis auftreten. Ein Folsäuremangel unter der Therapie sollte ausgeglichen werden.

Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika

Bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein deutlich breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 10 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Wegen der in diesem Zeitraum ganz erheblich verschärften Zulassungsbedingungen, der besonderen Problematik in Deutschland bei Prüfungen von schwierigen Indikationsgebieten und fehlender Zulassungs-

Buchtipps

Friedrich Vogel, Cordula Lebert (Hrsg.).

Infektionen in Klinik und Praxis.

XV, 714 S., 119 s/w Abb., 201 s/w

Tab., gebunden, 98,- €. Stuttgart:

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2004.

studien werden neuere Substanzen häufig bei Indikationen eingesetzt, für die sie primär nicht zugelassen sind (Off-Label-Gebrauch).

Eine Leistungspflicht der Krankenkassen besteht bei einer Off-Label-Verordnung, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung
- Therapiealternative nicht verfügbar
- Aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch Einsatz des betreffenden Präparats

Eine positive Datenlage liegt vor, wenn die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen.

Es ist zu berücksichtigen, dass bei einem Off-Label-Einsatz von Medikamenten die Hersteller-Haftung nach dem Arzneimittelgesetz auf den verordnenden Arzt übergeht. Im ambulanten Bereich müssen außerdem die oben genannten Entscheidungskriterien durch den Arzt berücksichtigt und dokumentiert werden, wenn er ein Präparat Off-Label verordnen und einen Regress vermeiden möchte.

Literatur in:

Die Expertenkommission der Infektlogia. Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen. Edition Arzneimitteltherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005.