

Einteilung der Oralcephalosporine

H. Scholz, K. G. Naber und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)

Die Oralcephalosporine haben wegen ihrer Wirksamkeit, guten Verträglichkeit und einfachen Verabreichung einen hohen Stellenwert in der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten. Sie besitzen ganz besonders für die Behandlung von Kindern eine große Bedeutung, weil einige bei Erwachsenen bewährte antibakterielle Chemotherapeutika wie die Chinolone, die Tetracycline und die neueren Makrolide für die antimikrobielle Therapie bei Kindern nicht oder nur eingeschränkt zugelassen sind. Da es sich bei einer indizierten Antibiotika-Therapie um eine *kausale* Therapie handelt, ist bei

der Wahl des Antibiotikums die Effektivität – und das gerade auch unter Berücksichtigung der Kosten – das entscheidende Kriterium. Mehrausgaben für eine rationale Antibiotika-Therapie können gewöhnlich die Gesamtkosten sogar reduzieren und damit die Solidargemeinschaft entlasten, die schließlich nicht nur für die Tagestherapiekosten aufkommen muss.

In Deutschland und in den deutschsprachigen Nachbarländern sind mindestens zehn Oralcephalosporine zugelassen (Tab. 1), die zwar im Wirkungsmechanismus übereinstimmen, sich aber hinsichtlich mikrobiologischer und pharmakokinetischer Eigenschaften, klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden. Hinzu kommen zahlreiche Generika und Reimporte. Weiterhin wird das einzige orale Carbacephem *Loracarbef* aus praktischen Gründen zu den Oralcephalosporinen gerechnet. Aus alledem ergibt sich, dass hierzulande über 60 Handelspräparate von Oralcephalosporinen zur Verfügung stehen. Für den behandelnden Arzt kann eine Einteilung deshalb hilfreich sein, die ihn in seiner Therapieentscheidung unterstützt.

- Loracarbef als ersten Vertreter der oralen Carbacepheme.

Die Glycyl-Cephalosporine besitzen eine gute, von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängige Resorption, die mit der Existenz eines spezifischen Carriersystems begründet wird, das dem der natürlich vorkommenden Dipeptide ähnelt. Durch diesen Resorptionsmechanismus werden relativ hohe Serumspiegel erreicht. Ein weiterer Vorteil der Glycyl-Cephalosporine ist, dass die Reinstoffsubstanz nahezu geschmacklos ist. Das ist die Voraussetzung dafür, gut schmeckende Saftzubereitungen herstellen zu können.

Aminothiazol-/Oxim-Cephalosporine

Hierzu gehören

- Cefixim,
- Ceftibuten,
- Cefetamet und
- Cefpodoxim.

PEG-Expertengruppe:

Doz. Dr. H. Scholz, Institut für Infektiologie, Mikrobiologie und Hygiene, Wiltbergstr. 50, 13122 Berlin-Buch (Korrespondenzadresse)

Prof. Dr. K. G. Naber, Urologische Klinik, Klinikum St.-Elisabeth Straubing GmbH, St.- Elisabeth-Str. 23, 94315 Straubing

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. D. Adam, Dr. von Haunersches Kinderspital, München

Prof. Dr. B. Belohradsky, Dr. von Haunersches Kinderspital, München

Prof. Dr. med. W. Elies, Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Städtischen Kliniken, Bielefeld

Prof. Dr. med. H. Lode, Pneumologie I, Lungenklinik Heckeshorn, Krankenhaus Zehlendorf, Berlin

Prof. Dr. med. W. Stille, Zentrum der Inneren Medizin/Infektiologie, Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt

Prof. Dr. med. C. Tauchnitz, Gotenstr. 1a, Leipzig

Prof. Dr. med. U. Ullmann, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Klinikum der Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Prof. Dr. F. Vogel, Medizinische Kliniken III – Innere Medizin/Pneumologie, Kliniken des Main-Taunus-Kreises GmbH, Hofheim

Prof. Dr. B. Wiedemann, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

Tab. 1. In Deutschland und den deutschsprachigen Nachbarländern verfügbare Oralcephalosporine

INN	Handelspräparate® (Beispiele)
Cefalexin	Oracef, Ceporexin, cepalex, Cefalexin-ratiopharm
Cefadroxil	Bidocef, Grüncef, Cedrox
Cefaclor	Panoral, CEC, Cefaclor-ratiopharm, Cefallone, Cef-Diolan, Infectocef, Kefspor
Cefprozil	Cefzil*
Loracarbef	Lorafem
Cefuroximaxetil	Elobact, Zinnat
Cefpodoxim-proxetil	Orelox, Podomexef
Cefetametpivoxil	Globocef
Ceftibuten	Keimax
Cefixim	Cephoral, Suprax

*In Deutschland nicht zugelassen

Einteilung nach der Struktur

Grundsätzlich können die Oralcephalosporine wie auch die parenteral anzuwendenden Cephalosporine nach ihrer chemischen Struktur unterschieden werden.

Glycyl-Cephalosporine

Die Gruppe der Glycyl-Cephalosporine umfasst

- Cefaclor,
- Cefadroxil,
- Cefalexin und
- Cefprozil sowie

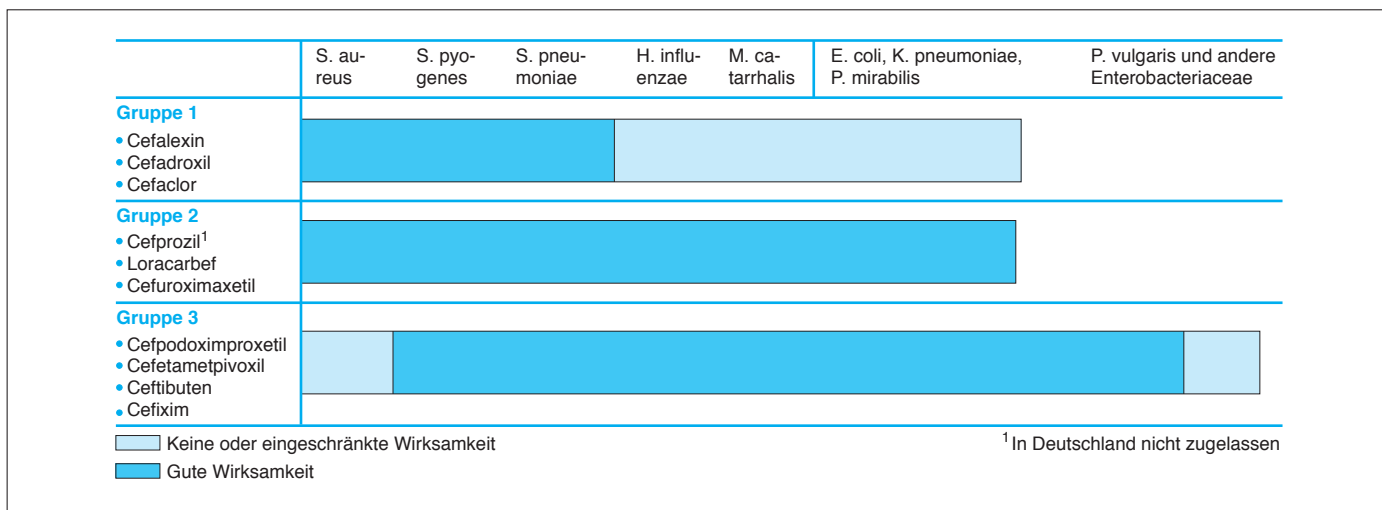


Abb. 1. Einteilung der Oralcephalosporine nach dem Wirkungsspektrum

Sie alle leiten sich vom Grundgerüst des Cefotaxims ab, womit ihr breites Wirkungsspektrum begründet ist.

Prodrug-Cephalosporine

Prodrug-Cephalosporine sind

- Cefuroximaxetil,
- Cefpodoximproxetil und
- Cefetametpivoxil.

Es handelt sich bei Prodrug-Cephalosporinen um Ester, die nach der Resorption noch in der Dünndarmschleimhaut hydrolysiert werden. Die Bioverfügbarkeit der Prodrug-Cephalosporine lässt sich durch Nahrungsaufnahme verbessern. Ein Nachteil ist der bittere Eigengeschmack, der sich auch durch aromatische Saftzubereitungen nicht völlig beseitigen lässt.

Einteilung nach dem Wirkungsspektrum

Obwohl die Einteilung der Oralcephalosporine nach der chemischen Struktur nahe liegt, ist sie für den Arzt im niedergelassenen Bereich und in der Klinik wenig hilfreich. Eine Einteilung nach dem Wirkungsspektrum dürfte praktikabler sein. Es wird deshalb vorgeschlagen, die Oralcephalosporine, unabhängig von ihrem Zulassungsdatum, in drei Gruppen einzuteilen. Abbildung 1 gibt eine Übersicht. Die Reihenfolge der Oralcephalosporine innerhalb einer Gruppe soll die ansteigende In-vitro-Aktivität auf der Grundlage der minimalen Hemmkonzentrationen in Bezug zu den bei den Hauptindikationen vorkommenden Erregern

verdeutlichen. Pharmakokinetische Parameter und Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 2 angegeben.

Wie immer gibt es, wenn Grenzen gezogen werden, Übergänge. So könnte Cefaclor auch zur Gruppe 2 gerechnet werden und Cefpodoximproxetil mit einer Aktivität gegen *S. aureus*, die geringer als die von Cefuroximaxetil ist, aber größer als die von Cefetamet, Ceftibuten und Cefixim, zwischen Gruppe 2 und 3 eingeordnet werden.

Oralcephalosporine der Gruppe 1

Oralcephalosporine der Gruppe 1 haben keine (*Cefalexin*, *Cefadroxil*) oder nur eine eingeschränkte Aktivität (*Cefaclor*) gegen *H. influenzae*. Hauptindikationen sind Haut- und Weichteilinfektionen und eingeschränkt auch Infektionen der Atemwege.

Oralcephalosporine der Gruppe 2

Die Aktivität von *Cefprozil* gegen *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* ist etwas stärker als die von *Cefaclor*; gegen *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* ist *Cefprozil* weniger aktiv als *Cefaclor*.

Loracarbef ist strukturell mit *Cefaclor* verwandt. Es ist in vitro sehr stabil und besitzt eine bessere Pharmakokinetik und ein verbreitertes Wirkungsspektrum. Die Wirksamkeit gegen Staphylokokken ist etwas schwächer als bei *Cefaclor*. Die Hauptindikationen sind bakterielle Atemwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen sowie unkomplizierte Harnwegsinfektio-

nen. Für die kalkulierte Therapie der Otitis media bei Kindern kann *Loracarbef* hierzulande aufgrund unzureichender Studien nur bedingt empfohlen werden. *Loracarbef* ist für das erste Lebenshalbjahr nicht zugelassen.

Cefuroximaxetil hat eine höhere Beta-Lactamase-Stabilität und damit ein erweitertes antibakterielles Spektrum (siehe Abb. 1). Es kann bei bakteriellen Infektionen der oberen (einschließlich Otitis media) und unteren Atemwege, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Außerdem ist es für die Behandlung des ersten Stadiums der Lyme-Borreliose (*Erythema migrans*) geeignet.

Oralcephalosporine der Gruppe 3

Die Oralcephalosporine der Gruppe 3 haben eine höhere Aktivität und ein breiteres Spektrum gegen gramnegative Erreger als die der Gruppe 2. Demgegenüber steht jedoch die geringere Aktivität gegen grampositive Erreger. Gegen Staphylokokken besitzt *Cefpodoximproxetil* eine mittlere Aktivität (s.o.), während *Cefetametpivoxil*, *Ceftibuten* und *Cefixim* unwirksam sind. Darüber hinaus hat *Ceftibuten* auch gegen Pneumokokken und B-Streptokokken nur eine eingeschränkte Wirksamkeit. Andererseits sind die verlängerte Halbwertszeit und die hohe Beta-Lactamase-Stabilität des *Ceftibuten* von Vorteil.

Indikationen für Cephalosporine der Gruppe 3 sind vor allem komplizierte Infektionen der Atemwege, wenn nicht Staphylokokken als Erreger erwartet wer-

Tab. 2. Wichtige pharmakokinetische Daten und Dosierung von Oralcephalosporinen (F = Bioverfügbarkeit, c_{\max} = maximale Plasmakonzentration, $t_{1/2}$ = Halbwertszeit)

INN	F [%]	c_{\max} [mg/l]	$t_{1/2}$ [h]	Gaben/Tag	Dosierung	
					Kinder [mg/kg/Tag]	Erwachsene [g/Tag]
Gruppe 1						
Cefalexin (500 mg)	95	12–15	0,9–1,2	3	25–100	3,0
Cefadroxil (500 mg)	90	12–16	1,2–1,6	2	50–100	2,0
Cefaclor (500 mg)	90–95	15	0,75	3	30–50(–100)	1,5–3,0
Gruppe 2						
Cefprozil (500 mg) ²	80–90	11–13	1,0–1,3	2	30	0,5–1,0
Loracarbef (400 mg)	90	19	0,8–1,2	2	15–30	0,4–0,8
Cefuroxim (250 mg)	40–45 ¹	4–6	1,3–1,6	2	20–30	0,5–1,0
Gruppe 3						
Cefpodoxim (200 mg)	50 ¹	2,5–4	2,6	2	5–12	0,4–0,8
Cefetamet (500 mg)	40–50 ¹	5	2,3	2	10–20	1,0
Ceftibuten (200 mg)	70–90	10	2,5	1	9	0,4–0,8
Cefixim (200 mg)	40–50	2,5–3	3,2–3,9	1–2	8–12	0,4–0,8

¹ Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sich der Wert um 10–30 %.

² In Deutschland nicht zugelassen

den, und Krankheiten durch Enterobacteriaceae wie Harnwegsinfektionen und Infektionskrankheiten immundefizienter Patienten. Cephalosporine der Gruppe 3 eignen sich auch zur Sequenztherapie, also wenn nach Einleitung einer parenteralen Therapie die Behandlung per os fortgesetzt werden soll. Außerdem ist Cefixim für die Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö zugelassen.

Diskussion

Die Einteilung nach dem Wirkungsspektrum veranschaulicht auf einfache und übersichtliche Weise, für welche Gruppe von Oralcephalosporinen sich der Arzt bei der Auswahl des Antibiotikums entsprechend der klinischen Indikation entscheiden sollte. Dass er sich dabei nicht

primär nur von der Breite des Wirkungsspektrums leiten lassen darf, soll beispielhaft die Antibiotika-Auswahl bei der akuten Otitis media verdeutlichen. Diese wird im Wesentlichen durch fünf Bakterienspezies (linker Teil der Abbildung 1) verursacht. Zwar ist *S. aureus* ein seltener Erreger, aber häufig Ursache von Komplikationen. Bei einer gezielten Therapie, d. h. aufgrund des bakteriologischen Ergebnisses einer Mittelohrpunktion vor Beginn der Therapie, können auch Cephalosporine der Gruppe 3 empfohlen werden; sie sind sogar bei Nachweis von *H. influenzae* zu bevorzugen. Dagegen sollten Cephalosporine der Gruppe 3 bei einer kalkulierten Therapie (hierzulande meist kein Erregernachweis mittels Trommelfellpunktion) wegen der Staphylokokkenlücke bzw. -schwäche und des für diese Therapie überflüssigen

breiten Wirkungsspektrums besser nicht eingesetzt werden. Dieses Beispiel macht zudem deutlich, dass Empfehlungen aus den USA und anderen Ländern nicht kritiklos übernommen werden sollten. Landeseigene Resistenzdaten und therapeutische Gewohnheiten machen es notwendig, eigene Empfehlungen zu erarbeiten.

Literatur

1. Naber KG, Vogel F, Scholz H. und die Expertengruppe der PEG. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 1998;7: 16–26.
2. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. München: Futuramed-Verlag 1999.

Die PEG im Internet: PEG-Homepage

<http://www.p-e-g.de/>