

Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen

Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. und der Deutschen Atemwegsliga e. V.

Friedrich Vogel, Heinrich Worth, Dieter Adam, Wolfgang Elies, Santiago Ewig, Gert Höffken, Hartmut Lode, Joachim Lorenz, Horst Scholz, Wolfgang Stille, Klaus Unertl, Bernd Wiedemann

Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches zählen zu den häufigsten Infektionskrankheiten bei Kindern und Erwachsenen im ambulanten und stationären Bereich. Gesundheitsökonomisch nimmt die Behandlung dieser Infektionen einen hohen Stellenwert ein, da durch den zielgerichteten Gebrauch von Antibiotika in der Regel eine kurative Therapie ermöglicht wird. Ein rationales antimikrobielles Management kann dabei zur Optimierung einer Behandlung beitragen und Komplikationen sowie die Folgekosten von Therapieversagen vermeiden. Die Auswahl eines ökonomischen Antibiotika-Regimes kann auf der Basis von Empfehlungen zur initialen empirischen Therapie getroffen werden. Die Erarbeitung dieser Grundlagen war bereits das Ziel der Expertenkommissionen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in den Publikationen zur oralen [38] und parenteralen Antibiotika-Therapie [50], der Deutschen Atemwegsliga [53] sowie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie [24]. In diesem Beitrag sollen die Ergebnisse der Kommissionen aktualisiert zusammengefasst und in übersichtlicher Form die Therapie von respiratorischen und von HNO-Infektionen in Praxis und Klinik beschrieben werden. Es wurden neue Aspekte zur veränderten Resistenzsituationen, zu neu verfügbarer Substanzen, zu aktuellen Studienergebnisse und zu modernen Therapieregimen berücksichtigt. Hierbei wurden, wenn es möglich war, Daten auf der Basis der Evidence-based Medicine herangezogen. Die nachfolgenden Empfehlungen gelten vorwiegend für Erwachsene, wenn nicht gesondert darauf hingewiesen wird.

Der Erfolg einer rationalen Behandlung von Atemwegserkrankungen wird in entscheidendem Ausmaß durch die rasche Indikationsstellung zur antimikrobiellen Therapie und die Wahl des Antibiotikums bestimmt. Dies setzt die Kenntnis der häufigsten Erreger und deren Antibiotika-Empfindlichkeit bei speziellen Krankheitsbildern unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren wie Alter, Krankheitsverlauf und mögliche Begleiterkrankungen voraus. Auf der Basis der Erregerätiologie, klinischer Studien und empirischer Daten werden daher für die wichtigsten Atemwegsinfektionen Empfehlungen zur kalkulierten initialen Behandlung in der oralen oder parenteralen Form unter Berücksichtigung der aktuellen Resistenzsituation, der Infektlokalisation sowie pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Besonderheiten der einzelnen Substanzen vorgestellt.

Die klinischen Symptome einer am-

bulant erworbenen Erkrankung der unteren Atemwege stellen sich häufig unscharf dar. Der Schweregrad der Erkrankung oder das Vorliegen von Risikofaktoren sollte daher primär die Grundlage der Entscheidung sein, den Patienten ambulant oder stationär, oral oder parenteral zu behandeln [21, 24].

Falls klinisch möglich, wird aus Kostengründen die orale Therapie oder eine Sequenztherapie gegenüber einer rein parenteralen Therapie bevorzugt. Eine Indikation zur parenteralen Gabe des Antibiotikums besteht bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, reduzierter Immunabwehr, Schluckstörungen, Erbrechen, Diarrhö, Koma, Kurzdarmsyndrom u. a. oder wenn das Antibiotikum in der oralen Form nicht verfügbar ist. Da die Übergänge fließend sind, sollte bei einigen Krankheitsbildern die Wahl für eine orale oder parenterale Applikationsart patientenorientiert entschieden werden.

Werden mehrere Therapieoptionen genannt, so müssen sie in ihrem Wirkungsspektrum nicht gleichwertig sein. Therapiealternativen bieten die Möglichkeit, die lokale Erreger- und Resistenzepidemiologie zu berücksichtigen, Antibiotika-Unverträglichkeiten zu umgehen oder situationsadaptiert eine Therapie zu eskalieren oder zu deeskalieren. Der behandelnde Arzt kann somit durch die Vielfalt der Antibiotika seine Therapieentscheidung dem Risikoprofil des einzelnen Patienten anpassen und zum Erhalt der günstigsten Resistenzsituation beitragen.

Mikrobiologische Diagnostik

Ambulant erworbene Infektionen

Bei ambulant erworbenen unkomplizierten Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches ist eine mikrobiologische Diagnostik in der Regel nicht notwendig [11, 53]. Sie wird nur empfohlen bei

- Nichtansprechen der initialen Therapie binnen 72 Stunden
- Vorliegen einer schweren Grunderkrankung
- Häufung akuter Schübe einer Bronchitis
- Komplikationen
- Bei Verdacht auf Diphtherie

Als Untersuchungsmaterial eignen sich Sputum oder Sekrete und im Fall der HNO-Infektionen auch Abstriche oder Punktionsmaterialien. Serologische Un-

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Chefarzt der Medizinischen Kliniken III der Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. Ts.

Manuskript:

Dr. Cordula Lebert, Nürnberg

Tab. 1. Mikrobiologische Diagnostik bei Atemwegsinfektionen

Probe	Lagerung/Transport	Bemerkung
Sputum	Transport möglichst innerhalb 2 bis 4 Stunden Verarbeitung innerhalb 2 bis 6 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> ● Speichelbeimengung vermeiden ● Ausreichende Sputummenge anstreben (> 2 ml) ● Probe nicht aussagekräftig bei < 25 Leukozyten und > 10 Epithelzellen/Gesichtsfeld ● Kontamination mit physiologischer Flora unvermeidbar ● Waschung des Sputums Voraussetzung für aussagekräftigen Befund
Nasopharynxabstrich	Im Transportmedium transportieren	<ul style="list-style-type: none"> ● Bei Verdacht auf Keuchhusten
Rachen-, Tonsillarabstrich	Abstrich mit Tupfer sofort ins Transportmedium geben	<ul style="list-style-type: none"> ● Schnelltest A-Streptokokken sofort verarbeiten ● Nicht zum Erregernachweis bei akuter Otitis media ● Möglichst umgebende Schleimhaut nicht berühren ● Bei Verdacht auf Diphtherie vorher Labor verständigen
Bronchial-, Trachealsekret	Transport möglichst innerhalb 2 bis 4 Stunden Verarbeitung innerhalb 2 bis 6 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> ● Bronchoskopisch oder mittels Absaugkatheter gewonnen
Abstrich durch geschützte Bürste	Steril abgeschnittene Bürste in steriles Röhrchen, Ringer-Lactat-Lösung oder Kulturmedium geben Transport möglichst innerhalb 2 bis 4 Stunden Verarbeitung innerhalb 2 bis 6 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> ● Bürstung der distalen Bronchien; quantitative Bestimmung, Trennwert $\geq 10^3$ KBE/ml
Broncho-alveoläre Lavage	Transport innerhalb 2 Stunden, sonst kühlen Verarbeitung innerhalb 2 bis 4 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> ● Spülung mit Ringer-Lactat-Lösung oder physiologischer NaCl mindestens 40 ml rückgewonnene Spülmenge, quantitative Bestimmung, Trennwert $\geq 10^4$–10^5 KBE/ml ● Besonders geeignet zum Nachweis von Pneumocystis carinii und CMV
Lungenbiopsie	Möglichst sofort transportieren Bei Lagerung > 2 Stunden im Transportmedium bei Raumtemperatur aufbewahren	<ul style="list-style-type: none"> ● Nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Verdacht auf Pilz-Pneumonie
Blut	Sofort transportieren, falls nicht möglich, bei 35 bis 37 °C (notfalls bei Raumtemperatur) bebrüten Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae sterben innerhalb von 5 Stunden bei suboptimalen Bedingungen ab!	<ul style="list-style-type: none"> ● Alkoholische Desinfektion der Punktionsstelle, des Gummistopfens der Blutkultur-Flasche ● Entnahme möglichst in der Frühphase des Fieberanstiegs vor Beginn einer Antibiotika-Therapie oder bei laufender Antibiotika-Therapie vor der nächsten Gabe ● 2 x 2 Proben aus zwei verschiedenen Punktionsstellen innerhalb 24 Stunden ● 8 bis 10 ml/Flasche bei Erwachsenen ● Blutkultur bei Verdacht auf Pneumonie, Epiglottitis ● Spezialkultur bei Verdacht auf Mykobakterien, Pilze ● Serologie: Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Q-Fieber, Influenza-Viren, Parainfluenza-Viren, Adenoviren, RSV, EBV
Urin	Gekühlt lagern	<ul style="list-style-type: none"> ● Mittelstrahlurin ● Antigennachweis von Legionella spp.

tersuchungen dienen meist der Kontrolle eines Krankheitsverlaufes (2. Probe nach 8 bis 14 Tagen) oder epidemiologischen Fragen, haben jedoch für die aktuelle Therapieentscheidung in der Regel keine Relevanz. Der Erregernachweis durch die PCR-Methode zählt noch nicht zur Routinediagnostik [53]. Hinweise zu Entnahme und Transport der Proben sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Nosokomial erworbene Infektionen

Bei nosokomialen Infektionen ist eine Erregerisolierung und Charakterisierung durch eine invasive Diagnostik besonders bei schwerem Verlauf und/oder wenn der Patient bereits durch Grunderkrankungen gefährdet erscheint, angezeigt. Da die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen jedoch häufig mit einer zeitli-

chen Verzögerung von mehr als 24 Stunden vorliegen, haben sie meist keinen Einfluss auf die Initialtherapie.

Probenmaterial sollte grundsätzlich vor dem Einleiten einer antimikrobiellen Therapie entnommen werden. Bei Infektionen der unteren Atemwege ist eine mikrobiologische Untersuchung von purulentem Sputum, bronchoskopisch (BAL) bzw. mit dem Absaugkatheter gewonne-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

nem Sekret oder ein Abstrich der distalen Bronchien mit Hilfe der geschützten Bürste sinnvoll. Eine bronchoalveoläre Lavage ist insbesondere zum Nachweis von *Pneumocystis carinii* oder Cytomegalie-Virus (CMV) geeignet. Bei Infektionen der oberen Atemwege und des Ohres wird die Entnahme von Sekreten oder Punktionsmaterialien der Nasennebenhöhlen, des Mittelohres und des äußeren Gehörganges sowie ein Tonsillenabstrich empfohlen (Tab. 1). Eine serologische Spezialdiagnostik sollte Sonderfällen vorbehalten bleiben, zum Beispiel bei manchen Infektionen durch Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen, Coxiellen, Influenza-, Parainfluenza-, Adenoviren und durch RS-Virus. Ein sicherer und schneller Antigennachweis von *Legionella* spp. ist aus einer Urinprobe durchführbar.

Der Nachweis von *Candida* im Sputum weist nur in sehr seltenen Fällen auf das Vorliegen einer Pilzpneumonie hin. Eine eindeutige Diagnosestellung und die Indikation zur antimykotischen Therapie ist oft schwierig. Bei neutropenischen Patienten bedarf ein positiver Nachweis grundsätzlich einer weiteren Abklärung.

Mikrobiologie/Resistenz

Das vermehrte Auftreten mehrfach resistenter Erreger insbesondere bei antibiotisch vorbehandelten Patienten muss bei Therapieversagern in alternativen Empfehlungen berücksichtigt werden. Vor allem in bestimmten Bereichen der Krankenhäuser hat sich eine regional unterschiedliche mehrfach resistente Bakterienflora mit Problembakterien vornehmlich bei abwehrgeschwächten Patienten etabliert, die erhebliche therapeutische Schwierigkeiten aufwerfen kann. Die Häufigkeit der Resistenz nosokomialer Erreger korreliert im Allgemeinen mit der Verwendung von Antibiotika, die einen hohen Selektionsdruck bewirken.

Resistenzentwicklung

Die zahlreichen Resistenzmechanismen bei Bakterien lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- Produktion von inaktivierenden Enzymen (z. B. Beta-Lactamasen)
- Vorkommen von veränderten Zielmolekülen (z. B. Penicillin-Bindeproteine)
- Gestörte Permeabilität (Efflux/Influx)
Die für Resistenz kodierenden DNS-

Sequenzen können Teil des Bakterienchromosoms oder auf Plasmiden lokalisiert sein. Durch die häufigere Form der Resistenz-Plasmide ist die rasche laterale Ausbreitung der Resistenz unter den Bakterien möglich. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass viele Resistenz-Gene Bestandteil von mobilen DNS-Sequenzen (R-Transposon, R-Integron) sind.

Die häufigsten bakteriellen Erreger ambulant erworbener Infektionen der oberen und unteren Atemwege und des HNO-Bereiches sind

- Pneumokokken,
- *Haemophilus influenzae*,
- hämolysierende Streptokokken,
- Staphylokokken,
- *Moraxella catarrhalis*,
- Chlamydien und
- Mykoplasmen.

Bei nosokomialen Infektionen dominieren *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonaden* und *Enterobakterien*. In Tabelle 2 sind jene Erreger näher beschrieben, deren zunehmendes Resistenzverhalten das therapeutische Ergebnis bei schweren Atemwegsinfektionen verschlechtern kann.

Charakterisierung der Antibiotika-Gruppen (Tab. 3)

Penicilline

Benzylpenicillin/Phenoxyphenicilline

Benzylpenicillin (Penicillin G) und *Phenoxymethylpenicillin* (Penicillin V) gelten bei Monoinfektion durch Streptokokken und Pneumokokken wegen ihrer hohen intrinsischen Aktivität immer noch als ein Mittel der Wahl. Die Pneumokokken-Resistenz liegt in Deutschland unter 2 %, die Inzidenz intermediärer Stämme liegt bei 5 %, so dass Benzylpenicillin auch zur kalkulierten Initialtherapie empfohlen werden kann, wenn die genannten grampositiven Erreger als Ursache einer Infektion vermutet werden.

Orale Penicilline sind trotz ihrer unterschiedlichen Pharmakokinetik gleichwertig. Um eine gute Wirksamkeit zu erzielen, sollte Phenoxyphenicillin etwa eine Stunde vor der Mahlzeit eingenommen werden. Ausreichend hohe Plasmaspiegel sind unabhängig von der Mahlzeit mit Azidocillin und Propicillin zu erreichen.

Aminopenicilline

Ein breiteres Spektrum haben die Aminopenicilline *Ampicillin* und *Amoxicillin*. Neben der Wirksamkeit gegen Streptokokken und Pneumokokken besitzen sie eine Wirkung gegen Enterokokken, *Haemophilus influenzae* und *parainfluenzae*, *Listerien*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonellen* und *Shigellen*; Resistenzen können jedoch vorkommen. Wegen der Empfindlichkeit der Aminopenicilline gegen Beta-Lactamasen sind sie zum Beispiel gegen Staphylokokken, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis* und viele *Enterobakterien* nicht ausreichend wirksam. Bis zu 80 % der Stämme sind resistent.

Wegen der besseren Resorption sollte oral nur Amoxicillin eingesetzt werden.

Während einer Behandlungsdauer von etwa sieben Tagen muss bei allen Aminopenicillinen relativ häufig (5 bis 10 %) mit Exanthemen gerechnet werden, die auch noch mit zeitlicher Verzögerung auftreten können.

Beta-Lactamase-Inhibitoren (*Clavulansäure*, *Sulbactam*) erweitern in Kombination mit Aminopenicillinen deren Wirkungsspektrum auch auf Beta-Lactamase-produzierende Erreger. Beim oralen Einsatz dieser Kombinationen muss jedoch mit einem vermehrten Anstieg der gastrointestinalen Nebenwirkungen gerechnet werden.

Als fixe Kombination werden Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam angeboten. Indikationen, wie auch die der Aminopenicilline, sind leichte und mittelschwere Atemwegsinfektionen.

Acylaminopenicilline

Zu den Acylaminopenicillinen zählen *Mezlocillin* und *Piperacillin*, die sich durch eine gute Wirkung gegen Enterokokken, *Enterobakterien* und *Pseudomonaden* (weniger gut bei *Mezlocillin*) auszeichnen. Acylaminopenicilline sind nicht säurestabil und können daher nur parenteral appliziert werden. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Hemmer sind sie auch gegen Beta-Lactamase-produzierende Stämme wirksam und finden insbesondere bei schweren Infektionen ihren Einsatz. Zur Wahl stehen freie Kombinationen mit Sulbactam oder die fixe Kombination von Tazobactam mit Piperacillin, für die praktische und mikrobiologische Vorteile sprechen und gut dokumentierte klinische Studien vorliegen.

Tab. 2. Problematische Erreger von schweren Atemwegsinfektionen

Erreger	Häufigstes Problem	Therapieoption
Grampositive Erreger		
Streptococcus pneumoniae	<ul style="list-style-type: none"> ● Penicillin-Resistenz in Deutschland derzeit noch < 2 %, Häufigkeit intermediärer Stämme 5 % ● Resistenz durch veränderte Strukturen der PBP ● Zunehmende Makrolid-Resistenz 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mittel der Wahl wegen günstiger Resistenzsituation Penicillin G/V oder Aminopenicillin bei intermediären Stämmen in hoher Dosierung ● Bei Penicillin-Resistenz Cephalosporin Gruppe 3 oder Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4
Staphylococcus aureus Methicillin-resistent (MRSA)	<ul style="list-style-type: none"> ● Resistenz von MRSA gegen Beta-Lactam-Antibiotika durch veränderte Strukturen der PBP (Penicillin-Binde-Proteine) ● MRSA-Häufigkeit von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich; meist im Rahmen einer Epidemie ● Vancomycin-resistente (VRSA) oder Vancomycin-intermediäre (VISA) MRSA in Europa äußerst selten 	<ul style="list-style-type: none"> ● Vancomycin oder Teicoplanin ● Alternativ: Fusidinsäure, Fosfomycin, Rifampicin <p>Alternativen wegen Gefahr der Resistenz-Entwicklung unter Therapie kombiniert einsetzen</p>
Gramnegative Erreger		
Acinetobacter	<ul style="list-style-type: none"> ● Mehrfachresistenz häufig 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cephalosporin Gruppe 3b ● Carbapenem (bei etwa 5 % Resistenz) ● Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Aminoglykosid ● Ampicillin/Sulbactam ● Trimethoprim/Sulfonamid
Pseudomonas aeruginosa	<ul style="list-style-type: none"> ● Auftreten von dereprimierten Mutanten mit Produktion einer chromosomalen Beta-Lactamase ● Carbapenem-resistente Permeabilitäts-Mutanten 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cephalosporin Gruppe 3b ● Acylaminopenicillin/BLI (nicht bei dereprimierten Mutanten) ● Carbapenem (nicht bei Carbapenem-resistenten Mutanten) ● Fluorchinolon Gruppe 2 <p>Kombinationstherapie von Beta-Lactam-Antibiotika mit Aminoglykosiden oder Fluorchinolonen Gruppe 2 sinnvoll</p>
Citrobacter spp. Enterobacter spp. Proteus vulgaris Providentia spp. Serratia spp.	<ul style="list-style-type: none"> ● Auftreten von dereprimierten Mutanten (vor allem Enterobacter cloacae) mit Produktion einer chromosomalen Beta-Lactamase ● Vorkommen von ESBL (Beta-Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cephalosporine Gruppe 3b ● Ggf. Acylaminopenicilline/BLI ● Carbapenem <p>Bei Verdacht auf resistente Erreger möglichst Kombinationstherapie der empfohlenen Antibiotika mit einem Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid</p>
Escherichia coli	<ul style="list-style-type: none"> ● Mehrfachresistenz selten ● Gelegentlich Auftreten von ESBL ● Resistenz gegenüber Chinolonen durch Punktmutationen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aminopenicillin/BLI ● Acylaminopenicillin/BLI ● Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 ● Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 (nicht bei Chinolon-Resistenz) ● Carbapenem
Klebsiellen	<ul style="list-style-type: none"> ● Auftreten von ESBL ● Carbapenem-hydrolysierende Metallo-Beta-Lactamasen mit Resistenz gegen Beta-Lactamase-Hemmer extrem selten 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbapenem (nicht bei Metallo-Beta-Lactamasen) ● Acylaminopenicillin/BLI ● Cephalosporin Gruppe 3b
Stenotrophomonas maltophilia	<ul style="list-style-type: none"> ● Mehrfachresistenz häufig 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cephalosporin Gruppe 3b ● Fluorchinolon Gruppe 2 ● Trimethoprim/Sulfonamid ● Doxycyclin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

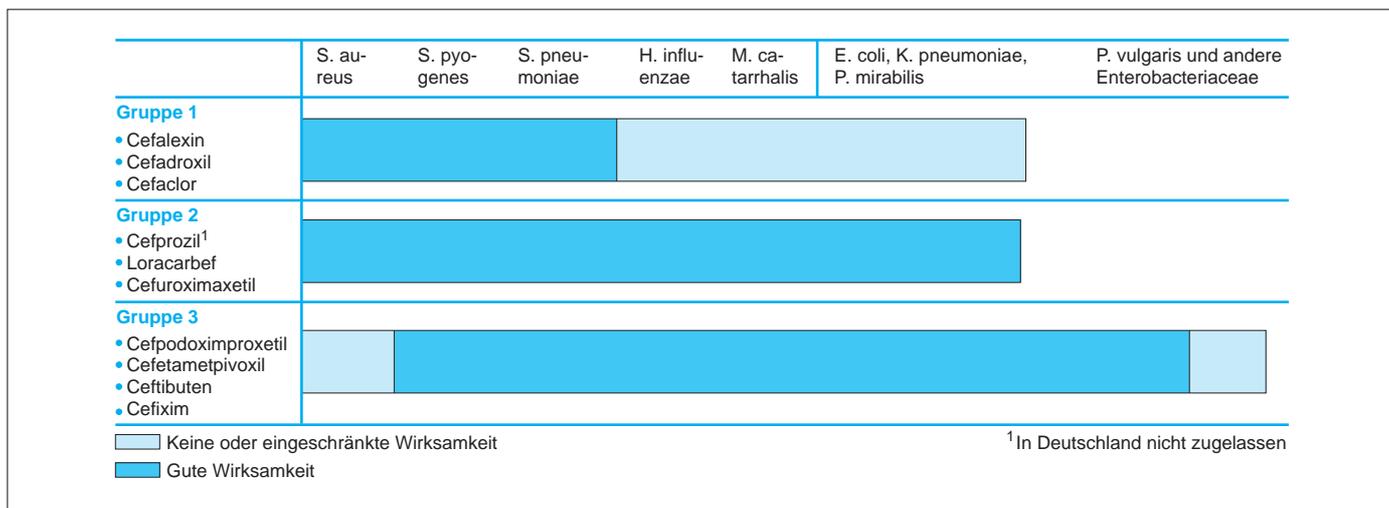


Abb. 1. Einteilung der Oralcephalosporine nach dem Wirkungsspektrum

Isoxazolylpenicilline

Isoxazolylpenicilline besitzen ein schmales Wirkungsspektrum, ihr Einsatzgebiet beschränkt sich auf Infektionen, die durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden. *Oxacillin* und *Flucloxacillin* stehen in der parenteralen und oralen Form, *Dicloxacillin* nur in der oralen Form zur Verfügung. 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. Wegen ihrer insgesamt suboptimalen pharmakokinetischen Parameter werden Isoxazolylpenicilline vorzugsweise bei leichten Haut-, Wund- und anderen Staphylokokken-Infektionen eingesetzt.

Cephalosporine

Die Cephalosporine zeichnen sich im Allgemeinen durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Allergische Reaktionen kommen seltener vor als bei den Penicillinen, eine Kreuzresistenz ist jedoch möglich. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind bei den älteren oralen Cephalosporinen nur sporadisch, bei den neueren je nach Substanz und in Abhängigkeit von der Dosierung häufiger zu erwarten.

Parenterale Cephalosporine werden nach der Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft entsprechend ihrem Wirkungsspektrum in fünf Gruppen eingeteilt [40]. Die Klassifizierung der oralen Cephalosporine erfolgte bislang in „ältere und neuere“ Cephalosporine [38]. Eine Einteilung aufgrund ihrer Struktur oder

ihres Wirkungsspektrums ist ebenfalls denkbar. Letzteres erscheint für die Praxis als Orientierungshilfe am geeignetsten zu sein und wird von der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft vorgeschlagen (Abb. 1) [47]. Eine zusammenfassende Bewertung oraler und parenteraler Cephalosporine liegt bislang nicht vor. Da die Gruppenzuweisung für beide Applikationsformen auf der Basis des Wirkungsspektrums nahezu identisch ist, wurde in dieser Arbeit keine getrennte Beurteilung vorgenommen.

Bei den Cephalosporinen gibt es zahlreiche Untersuchungen zur Sequenztherapie, die in dieser Indikation ihre Wirksamkeit belegen, auch wenn zum Teil bei den oralen Vertretern in ihren üblichen Dosierungen im Vergleich zur intravenösen Therapie unterschiedliche Wirkspiegel resultieren.

Cephalosporine Gruppe 1

Parenterale Cephalosporine der Gruppe 1 (*Cefazolin*) besitzen eine gute Wirksamkeit gegenüber Streptokokken und Staphylokokken einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, aber nur eine schwache gegenüber gramnegativen Mikroorganismen. Wie alle Cephalosporine ist *Cefazolin* nicht wirksam gegen Enterokokken.

Aufgrund ihres Wirkungsspektrums können die oralen Cephalosporine *Cefalexin*, *Cefadroxil* und *Cefaclor* ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt werden. Sie zeichnen sich durch eine gute Resorption aus. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik. Da diese älteren

Cephalosporine eine schwächere Wirkung auf grampositive Keime als *Cefazolin* und keine oder nur eine eingeschränkte gegen *Haemophilus influenzae* (*Cefaclor*) besitzen, sind sie bis auf *Cefaclor* zur empirischen Initialtherapie von Atemwegserkrankungen nicht geeignet.

Cephalosporine Gruppe 2

Parenterale und orale Cephalosporine der Gruppe 2 zeigen eine deutlich bessere Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern als Cephalosporine der Gruppe 1 bei guter Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern. Dieses erweiterte Wirkungsspektrum wird durch eine erhöhte Beta-Lactamase-Stabilität erreicht. Es umfasst Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* sowie Klebsiellen, *Proteus*-Arten und *Escherichia coli*. Cephalosporine der Gruppe 2 sind daher gut geeignet zum Einsatz von Infektionen der oberen und unteren Atemwege.

In der parenteralen Form liegen *Cefuroxim*, *Cefotiam* und *Cefamandol* vor.

Durch eine chemische Esterbindung konnte *Cefuroximaxetil* in ein säurestabiles Prodrug überführt werden, das nach der oralen Einnahme rasch zur Muttersubstanz hydrolysiert wird. Durch Einnahme zu den Mahlzeiten kann die Resorption erhöht werden.

Loracarbef ist oral verfügbar und 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 zu annähernd 90 % resorbiert, ein zeitlicher Abstand zu den Mahlzeiten muss nicht berücksichtigt werden, da durch Nahrung die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nicht verändert wird.

Cephalosporine Gruppe 3

Die Cephalosporine der Gruppe 3 haben eine verbesserte Aktivität im gramnegativen Bereich. Die Aktivität gegen einige grampositive Bakterien (Staphylokokken) ist deutlich schwächer, gegen Pneumokokken und Streptokokken jedoch gut. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese Cephalosporine daher nicht Mittel der Wahl. Ihre Indikationen sind Infektionen der Atemwege oder des HNO-Bereichs insbesondere durch gramnegative Erreger.

Je nach ihrer Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden können parenterale Cephalosporine der Gruppe 3 in zwei Untergruppen eingeteilt werden. Gruppe 3a zeigt keine, Gruppe 3b eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit.

Parenteral stehen aus der Gruppe 3a *Cefotaxim*, *Ceftriaxon*, *Ceftizoxim*, *Cefmenoxim* und *Cefodizim* zur Verfügung. Cephalosporine der Gruppe 3b sind *Ceftazidim*, *Cefepim*, *Cefoperazon* und *Cefpirom* (in Deutschland nicht verfügbar). Sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum mit zusätzlich guter Pseudomonas-Aktivität, die bei Cefoperazon allerdings deutlich schwächer ist. Orale Pseudomonas-wirksame Cephalosporine sind nicht im Handel.

Aufgrund des Wirkungsspektrums können die oralen Cephalosporine *Cefpodoximproxetil*, *Ceftibuten*, *Cefixim* und *Cefetametpivoxil* ebenfalls der Gruppe 3a zugeordnet werden. *Cefpodoximproxetil* besitzt im Gegensatz zu den anderen oralen Cephalosporinen dieser Gruppe eine inkonstante Wirksamkeit gegen Staphylokokken und stellt daher einen Übergang zwischen der Gruppe 2 und 3 dar. Die Aktivität von *Ceftibuten* gegen Pneumokokken und B-Streptokokken ist eingeschränkt.

Während die Resorption bei *Ceftibuten* und *Cefixim* durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst wird, kann bei den Estern *Cefpodoximproxetil*

und *Cefetametpivoxil* durch die Einnahme zu den Mahlzeiten die Bioverfügbarkeit verbessert werden.

Cephalosporine Gruppe 4

Cephalosporine der Gruppe 4 besitzen ein sehr schmales Wirkungsspektrum. Nur die Aktivität gegen Pseudomonaden kann eine therapeutische Relevanz besitzen. Einziger Vertreter ist *Cefsulodin*, das ausschließlich parenteral auf dem Markt ist.

Cephalosporine der Gruppe 5

Das gemeinsame Merkmal der Cephalosporine der Gruppe 5 ist ihre Anaerobier-Wirksamkeit. Gegen gramnegative Bakterien sind diese Cephalosporine besser wirksam als die Cephalosporine der Gruppe 1 und 2, aber meist schwächer wirksam als Vertreter der Gruppe 3. In Deutschland ist derzeit nur das parenterale *Cefoxitin* im Handel.

Carbapeneme

Carbapeneme zählen zu den Breitspektrum-Antibiotika mit einer guten Wirksamkeit auf grampositive und gramnegative Bakterien einschließlich Anaerobier. Sie finden ihren Einsatz insbesondere bei der Therapie von Mischinfektionen und der initialen Behandlung lebensbedrohlicher Krankheitsverläufe. Im Handel sind *Imipenem/Cilastatin* und *Meropenem*.

Fluorchinolone

Nichtfluorierte Chinolone werden heute wegen ihrer geringen antibakteriellen Aktivität nicht mehr empfohlen. Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach Gruppen auf der Grundlage des Wirkungsspektrums, der Pharmakokinetik und der Indikationen [53].

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % (20 %) der behandelten Patienten auf. Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt, als ZNS- oder als Hautreaktion. Ebenso sind Entzündungen oder Rupturen der Achilles-Sehne möglich. Diese unerwünschten Wirkungen werden auch nach Gabe der neueren Substanzen beobachtet.

Fluorchinolone Gruppe 1

Das Wirkungsspektrum dieser Fluorchinolone umfasst im Wesentlichen die Enterobakterien. Gegen grampositive und „atypische“ Erreger sind diese Fluorchi-

none unwirksam. Daher werden sie bei der Therapie von Infektionen der oberen und unteren Atemwege nicht eingesetzt.

Fluorchinolone Gruppe 2

Fluorchinolone der Gruppe 2 haben eine gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und *Haemophilus influenzae*, eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken sowie die „atypischen“ Erreger Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist unterschiedlich, wobei *Ciprofloxacin* in vitro am aktivsten ist. Neben *Ciprofloxacin* ist aus dieser Gruppe nur *Ofloxacin* parenteral einsetzbar.

Fluorchinolone der Gruppe 2 besitzen ein breites Indikationsgebiet, das auch den Bereich der respiratorischen und HNO-Infektionen umfasst. Wegen ihrer schwächeren Aktivität gegenüber Pneumokokken sind sie jedoch nicht Mittel der Wahl bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. Eine Ausnahme sind einige Krankheitsbilder im HNO-Bereich, bei denen sehr häufig Pseudomonaden als Leitkeime gefunden werden.

Bis auf *Enoxacin* sind diese Fluorchinolone oral und parenteral applizierbar. Sie werden enteral gut resorbiert.

Fluorchinolone Gruppe 3

Das Wirkungsspektrum dieser Fluorchinolone unterscheidet sich von dem der Gruppe 2 im Wesentlichen dadurch, dass die Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken einschließlich Pneumokokken deutlich höher ist bei vergleichbarer Aktivität gegen gramnegative Erreger. Hinzu kommt die verbesserte Wirksamkeit gegen so genannte „atypische“ Erreger. Aufgrund verlängerter Halbwertszeiten ist eine einmal tägliche Gabe möglich. In der oralen Form sind noch *Levofloxacin* und *Sparfloxacin* im Handel. *Sparfloxacin* besitzt wegen phototoxischer Nebenwirkungen eine eingeschränkte Indikation. *Grepafloxacin* wurde im Oktober 1999 wegen sehr seltener kardialer Nebenwirkungen in Form von QT-Zeit-Verlängerungen vorsichtshalber vom Markt genommen.

Parenteral verfügbar ist *Levofloxacin*, das linksdrehende Enantiomer des Raze-mats *Ofloxacin*. Die Gruppenzuweisung von *Levofloxacin* ist umstritten, da es der antibakteriell wirksame Anteil des *Ofloxacin*s der Gruppe 2 ist.

Tab. 3. Bei Atemwegsinfektionen eingesetzte Antibiotika (*= noch keine Zulassung, BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, p = parenteral, o = oral)

Gruppe	INN	Handelsname®	p/o	Bioverfügbarkeit	Gruppenmerkmal
Penicilline					
Penicilline	Benzylpenicillin	Penicillin G	p		● Wirksam gegen Streptokokken einschließlich Pneumokokken
	Phenoxyethylpenicillin	Isocillin, Megacillin	o	Etwa 40 %	
	Propicillin	Baycillin	o	Etwa 50 %	
	Azidocillin	Syncillin	o	Etwa 75 %	
Aminopenicilline	Amoxicillin	Clamoxyl, Amoxyphen	o	80 bis 90 %	● Penicillin-Wirkungsspektrum ● Wirksam gegen Enterokokken ● Wirksam gegen einige wenige gramnegative Erreger ohne Beta-Lactamase-Produktion ● Nicht wirksam bei Beta-Lactamase-produzierenden Staphylokokken und Anaerobiern
	Ampicillin	Binotal	p/o	Etwa 30 %	
Aminopenicilline/BLI	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	p/o	80 bis 90 %	● Penicillin-Wirkungsspektrum ● Wirksam gegen Enterokokken ● Wirksam gegen einige gramnegative Erreger mit Beta-Lactamase-Produktion
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid, Unacid pd oral	p/o	80 bis 85 %	
Acylaminopenicilline	Mezlocillin	Baypen	p		● Wirksam im grampositiven Bereich einschließlich der Enterokokken ● Nicht wirksam gegen Beta-Lactamase-produzierende Staphylokokken ● Wirksam gegen gramnegative Erreger ohne Beta-Lactamase-Produktion ● Unterschiedliche Aktivität gegen Pseudomonaden
	Piperacillin	Pipril	p		
				p	
Acylaminopenicillin/BLI	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	p		● Wirksam im grampositiven Bereich einschließlich der Enterokokken
Acylaminopenicilline ± BLI	Piperacillin/Sulbactam	Freie Kombination von Pipril/Combactam	p p		● Wirksam gegen einige gramnegative Erreger mit Beta-Lactamase-Produktion ● Aktivität gegen Pseudomonaden
Isoxazolympenicilline (Staphylokokken-Penicilline)	Dicloxacillin	Dichlor-Stapenor	o	75 bis 80 %	● Wirksam gegen grampositive Erreger mit Beta-Lactamase-Produktion (Staphylokokken)
	Flucloxacillin	Staphylex	p/o	75 bis 80 %	
	Oxacillin	Stapenor	p/o	Gering	
Cephalosporine					
Gruppe 1	Cefazolin	Elzogram, Gramaxin	p		● Wirksam gegen grampositive und einige wenige gramnegative Bakterien ● Stabil gegen Penicillinasen aus Staphylokokken ● Instabil gegenüber Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien
	Cefalexin	Ceporexin, Oracef	o	Etwa 90 %	
	Cefadroxil	Bidocef, Grüncef	o	Etwa 90 %	
	Cefaclor	Panoral	o	75 bis 90 %	
Gruppe 2	Cefuroxim	Zinacef	p		● Gut wirksam gegen grampositive Bakterien ● Verbessert wirksam gegen gramnegative Bakterien ● Stabil gegen Penicillinasen aus Staphylokokken ● Stabil gegenüber den meisten Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien
	Cefotiam	Spizef	p		
	Cefamandol	Mandocef	p		
	Cefuroximaxetil	Elobact, Zinnat	o	40 bis 70 %	
	Loracarbef	Lorafem	o	75 bis 90 %	

Tab. 3. Bei Atemwegsinfektionen eingesetzte Antibiotika (*= noch keine Zulassung, BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, p = parenteral, o = oral)

Gruppe	INN	Handelsname®	p/o	Bioverfügbarkeit	Gruppenmerkmal
Gruppe 3a	Cefotaxim	Claforan	p		● Deutlich besser wirksam als Gruppe 1 und 2 gegen gramnegative Bakterien ● Stabil gegenüber den meisten Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien
	Ceftriaxon	Rocephin	p		
	Ceftizoxim	Ceftix	p		
	Cefmenoxim	Tacef	p		● Schwächer wirksam gegen einige grampositive Bakterien ● Orale Substanzen unwirksam gegen Staphylokokken, inkonstante Wirksamkeit von Cefpodoxim ● Schwächere Wirksamkeit von Ceftibuten gegen Pneumokokken und B-Streptokokken
	Cefodizim	Opticef	p		
	Ceftibuten	Keimax	o	Etwa 90 %	
	Cefetamet-pivoxil	Globocef	o	Etwa 50 %	
	Cefpodoxim-proxetil	Orelox, Podomexef	o	Etwa 50 %	
	Cefixim	Cephoral	o	Etwa 50 %	
Gruppe 3b	Ceftazidim	Fortum	p		● Wirkungsspektrum wie Gruppe 3a ● Zusätzlich gute Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden (deutlich schwächer bei Cefoperazon)
	Cefepim	Maxipime	p		
	Cefpirom	(in D nicht i. H.)	p		
	Cefoperazon	Cefobis	p		
Gruppe 4	Cefsulodin	Pseudocef	p		● Schmales antibakterielles Spektrum ● Therapeutisch relevant ist nur die Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa
Gruppe 5	Cefoxitin	Mefoxitin	p		● Wirksam gegen anaerobe Bakterien ● Stärker wirksam gegen gramnegative Bakterien als Gruppe 2, schwächer als Gruppe 3a/b ● Unzureichende Aktivität gegen Staphylokokken
Carbapeneme					
Carbapeneme	Imipenem/Cilastatin	Zienam	p		● Breites Wirkungsspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich inklusive der Anaerobier ● Keine Wirksamkeit bei Stenotrophomonas
	Meropenem	Meronem	p		
Fluorchinolone					
Gruppe 1	Lomefloxacin	Uniquin	o	Etwa 90 %	● Im Wesentlichen auf Harnwegsinfektionen beschränkte Indikation ● Wirksam im gramnegativen Bereich ● Keine Aktivität gegen „atypische“ Erreger ● Keine Aktivität gegen grampositive Erreger
	Norfloxacin	Barazan	o	30 bis 40 %	
	Pefloxacin	Peflacin	o	Etwa 90 %	
Gruppe 2	Enoxacin	Enoxor	o	Etwa 85 %	● Teilweise systemisch anwendbar, breite Indikation ● Stärker wirksam gegen gramnegative Erreger als Gruppe 1, teilweise mit Aktivität gegen Pseudomonaden (Ciprofloxacin, Ofloxacin) ● Begrenzt wirksam gegen Pneumokokken, Staphylokokken und „atypische“ Erreger
	Fleroxacin	Quinodis	p/o	Etwa 90 %	
	Ofloxacin	Tarivid	p/o	Etwa 90 %	
	Ciprofloxacin	Ciprobay	p/o	60 bis 80 %	
Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic	p/o	Etwa 90 %	● Gut wirksam im gramnegativen und grampositiven Bereich einschließlich der Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken ● Gute Aktivität gegen „atypische“ Erreger
	Sparfloxacin	Zagam	o	70 bis 90 %	
Gruppe 4	Moxifloxacin	Avalox	p/o	Etwa 90 %	● Ähnliches antibakterielles Wirkungsspektrum wie Gruppe 3 ● Verbesserte Aktivität gegen Anaerobier
	Gatifloxacin*		o	Etwa 85 %	
	Gemifloxacin*				

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tab. 3. Bei Atemwegsinfektionen eingesetzte Antibiotika (*= noch keine Zulassung, BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, p = parenteral, o = oral)

Gruppe	INN	Handelsname®	p/o	Bioverfügbarkeit	Gruppenmerkmal
Makrolide					
Ältere Makrolide	Erythromycin-	Erythrocin	o	Variabel	<ul style="list-style-type: none"> ● Wirksam gegen „atypische“ Erreger ● Wirksam gegen Streptokokken einschließlich der Pneumokokken ● Keine ausreichende Aktivität gegen Haemophilus influenzae ● Mäßige intestinale Verträglichkeit
	Ethinylsuccinat	Monomycin			
	Erythromycin-	Infectomycin	o		
	Estolat				
	Erythromycin-	Erysec	o		
	Stinoprat				
	Erythromycin-	Erythromycin	p		
	Lactobionat				
Neuere Makrolide	Azithromycin	Zithromax	o	35 bis 40 %	<ul style="list-style-type: none"> ● Wirksam gegen „atypische“ Erreger ● Wirksam gegen Streptokokken einschließlich der Pneumokokken ● Zum Teil verbesserte Aktivität gegen Haemophilus influenzae
	Clarithromycin	Klacid	o	Etwa 50 %	
	Roxithromycin	Rulid	o	60 bis 80 %	
Glykopeptide					
Glykopeptide	Vancomycin	Vancomycin	p		<ul style="list-style-type: none"> ● Wirksam gegen Streptokokken und Enterokokken ● Wirksam gegen Staphylokokken einschließlich MRSA, MRSE
	Teicoplanin	Targocid	p		
Tetracycline					
Tetracycline	Doxycylin	Vibravenös	p	Etwa 90 %	<ul style="list-style-type: none"> ● Wirksam gegen „atypische“ Erreger ● Unterschiedliche Wirksamkeit gegen Streptokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae
		Vibramycin	o		
Clindamycin					
	Clindamycin	Sobelin	p/o	Etwa 90 %	<ul style="list-style-type: none"> ● Wirksam gegen grampositive Kokken ● Wirksam gegen Anaerobier ● Wirksam gegen Nocardien und Mykoplasmen

Haupteinsatzgebiete dieser Fluorchinolone sind ambulant erworbene Atemwegsinfektionen („Atemwegschemotherapie“) zur initialen oder auch gezielten Therapie.

Fluorchinolone Gruppe 4

Vertreter dieser Gruppe besitzen ein ebenso breites Wirkungsspektrum wie die Fluorchinolone der Gruppe 3 und zusätzlich eine verbesserte Aktivität gegen Anaerobier. Derzeit ist in Deutschland kein parenterales Fluorchinolon im Handel, da im Juni 1999 *Trovaflaxacin* aufgrund behördlicher Anweisung vom Markt genommen werden musste, nachdem in seltenen Fällen schwerwiegende lebertoxische Nebenwirkungen auftraten.

Eine orale Behandlung ist mit Moxifloxacin möglich. Weitere Substanzen (Gatifloxacin, Gemifloxacin) sind in der klinischen Prüfung der Phase III. Sie

können voraussichtlich bei verschiedenen Indikationen, insbesondere bei schweren Infektionen, eingesetzt werden. Ihr Stellenwert kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Makrolide

Makrolide zeigen eine gute Wirksamkeit gegen Streptokokken einschließlich Pneumokokken sowie gegen Bordetella pertussis. In Deutschland ist jedoch ein Anstieg Makrolid-resistenter Pneumokokken (bis zu 14 %) und Streptokokken der Gruppe A zu verzeichnen. Die Aktivität gegen Haemophilus influenzae ist bei den älteren Makroliden meist nicht ausreichend. Die Wirksamkeit von *Clarithromycin* und seiner Metaboliten wird nicht einheitlich beurteilt. Makrolide reichern sich intrazellulär an, weshalb sie sich insbesondere zur Behandlung der Infektionen durch „atypische“ Erreger, My-

koplasmen, Chlamydien und Legionellen eignen.

Erythromycin gehört zu den älteren Makrolid-Antibiotika und ist oral und parenteral verfügbar. Die Verträglichkeit ist individuell unterschiedlich. Bei höherer Dosierung und längerer Einnahmedauer muss mit einer Zunahme der gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Pharmakokinetische Parameter der oralen *Erythromycin-Ester* können sehr stark schwanken und sind abhängig von der Dosis und dem Derivat. Im Allgemeinen sollten Stearate nüchtern eingenommen werden, bei der freien Base, dem Ethylsuccinat, dem Stinoprat, dem Propionat und dem Lactobionat scheinen Mahlzeiten keinen relevanten Einfluss auf die Resorption zu besitzen.

Moderne Makrolide sind *Roxithromycin*, *Clarithromycin* sowie *Azithromycin*,

das mit den Makroliden strukturverwandt ist. Sie sind ausschließlich in oraler Form im Handel. Die Verträglichkeit dieser Präparate ist aufgrund der höheren Magensäurestabilität im Vergleich zum Erythromycin deutlich verbessert. Zudem besitzen sie die günstigere Bioverfügbarkeit und verlängerte Halbwertszeiten mit dem Vorteil einer geringeren Zahl der täglichen Verabreichungen.

Da Makrolide in der Leber metabolisiert werden, kann es zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen, die ebenfalls über Cytochrom P450 enzymatisch abgebaut werden. Diese Interaktionen sind substanzspezifisch unterschiedlich stark ausgeprägt und am häufigsten bei älteren Makroliden.

Tetracycline

Von den Tetracyclinen wird fast nur noch orales oder parenterales *Doxycyclin* zur Therapie eingesetzt. Die Resistenzsituation gegenüber Pneumokokken, Streptokokken, *Haemophilus influenzae* und *Escherichia coli* ist regional sehr unterschiedlich. Daher eignet sich Doxycyclin nur dann zur empirischen Initialtherapie, wenn die lokale Resistenzlage hinreichend bekannt ist und den Einsatz rechtfertigt. Wegen der guten Wirksamkeit gegen „atypische“ Erreger (Chlamydien, Mykoplasmen) ist es als alternatives Antibiotikum bei Infektionen durch diese Mikroorganismen geeignet. Die enterale Resorption von Doxycyclin liegt bei etwa 75 %, eine Einnahme mit Milch oder Milchprodukten sowie Calcium-haltigen Arzneimitteln ist zu vermeiden.

Glykopeptide

Die Glykopeptide *Vancomycin* und *Teicoplanin* sind wirksam im grampositiven Bereich gegen Staphylokokken (einschließlich Oxacillin-resistenter Stämme), Streptokokken, Enterokokken, *Clostridium difficile*, Diphtherie-Bakterien und grampositive Aerobier. Gegen gramnegative Erreger sind sie unwirksam. Ihre Verwendung ist indiziert bei Infektionen durch die oben genannten Erreger bei einer Allergie gegen andere mögliche Antibiotika, beim Vorliegen Ampicillin-resistenter Enterokokken oder Oxacillin-resistenter Staphylokokken, mehrfach resistenter Corynebakterien. Da die Glykopeptide enteral nicht resorbiert werden, ist die orale Gabe nur zur Behandlung der pseudomembranösen Kolitis geeignet. Wegen der Gefahr der Selektion Glykopeptid-resistenter Enterokokken und

Staphylokokken sollten Glykopeptide restriktiv verwendet werden. Sie besitzen eine geringe therapeutische Breite. Insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten sollte die Therapie durch ein therapeutisches Drug-Monitoring abgesichert werden.

Clindamycin

Clindamycin ist ein semisynthetisches Derivat des Lincomycins. Es ist in oraler und parenteraler Form im Handel; die Bioverfügbarkeit der oralen Zubereitungen beträgt etwa 90 %. Clindamycin zeigt gute Wirksamkeit gegen grampositive Kokken (Staphylokokken zu 15 bis 20 % resistent), Anaerobier (*Bacteroides fragilis* zu 10 bis 20 % resistent), Diphtheriebakterien, Milzbrandbazillen, *Neisserien* und Mykoplasmen. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA, MRSE) ist Clindamycin meist nicht wirksam, doch werden sehr große regionale Unterschiede beschrieben. Eine Resistenzentwicklung unter der Therapie ist möglich. Mit einer Häufigkeit von 5 bis 20 % treten unter der Clindamycin-Behandlung gastrointestinale Störungen auf. Eine pseudomembranöse Kolitis durch *Clostridium difficile* ist allerdings eher selten.

Respiratorische Infektionen

Infektionsweg

Respiratorische Infektionen werden inhalativ, durch Aspiration oder Mikroaspiration erworben. Eine Sinusitis ist in der Regel eine Folgeerkrankung einer viralen Schleimhautschädigung.

Der Infektionsweg einer Erkrankung durch Viren, Mykobakterien, Aspergillen, Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien erfolgt über die Atemluft. Eine Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und gramnegative Bakterien wird pathogenetisch durch eine Mikroaspiration ausgelöst. Diese Keime zeichnen sich durch eine hohe Virulenz aus, so dass hierbei die Aufnahme kleinster Volumina ausreichend ist. Davon abzugrenzen sind Aspirationspneumonien, bei denen größere Mengen inokuliert werden. Das Erregerspektrum ist abhängig vom Inokulum, vornehmlich kommen die Keime der oberen Atemwege in Betracht.

Laryngitis/Pharyngitis

Eine Infektion der Larynx- oder Pharynxschleimhäute ist meist viral bedingt. Erreger sind Parainfluenza-, Influenza-, Adeno- und Rhinoviren sowie das Respiratory Syncytical Virus (RSV). Bakterielle Sekundärinfektionen werden durch A-Streptokokken, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* verursacht. Nur im Ausnahmefall ist eine antimikrobielle Behandlung notwendig. Zur Wahl stehen Phenoxymethylpenicillin oder ein Aminopenicillin, alternativ Makrolide oder ein Cephalosporin der Gruppe 2.

Bronchitis

Akute Bronchitis

Die Erreger der akuten Bronchitis werden meist inhalativ aufgenommen. In der Mehrzahl handelt es sich um Influenza-, Parainfluenza-, Corona- oder Rhinoviren. Wesentlich seltener werden bakterielle Erreger wie Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Mykoplasmen, Chlamydien, *Moraxella catarrhalis* oder hämolyisierende Streptokokken gefunden. Pilze sind ätiologisch irrelevant.

Die Bronchitis ist bei sonst gesunden Erwachsenen meist selbstlimitierend und bedarf keiner antimikrobiellen Therapie. Bei Patienten mit Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, maligne Grunderkrankung, Immundefizienz) oder bei älteren Patienten und Patienten mit mehr als einer Woche andauernden Symptomen sollte jedoch der Einsatz eines Antibiotikums bei Verdacht auf eine bestehende Infektion erwogen werden, um den Heilungsverlauf zu unterstützen und zu beschleunigen. Das Auftreten von eitrigem Sputum ist ein Hinweis auf eine bakterielle Superinfektion, bei der eine antibiotische Therapie gerechtfertigt ist.

Da bei der akuten Bronchitis in der Praxis ein Erregernachweis meist nicht angestrebt wird, erfolgt die antimikrobielle Therapie oral und empirisch mit einem Makrolid, Cephalosporin der Gruppe 2 oder Aminopenicillin, das in Ausnahmefällen mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert werden kann. Alternativ ist die Gabe von Doxycyclin möglich, wenn die Resistenzlage dies zulässt [38, 51, 53]. Fluorchinolone der Gruppe 3 werden nur in besonderen Fällen, beispielsweise bei Patienten mit Grunderkrankungen, Risikofaktoren oder hohem Alter eingesetzt.

Tab. 4. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, * = Datenlage muss noch erweitert werden)

Schweregrad	Charakterisierung	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Schweregrad I	<ul style="list-style-type: none"> ● Kurze Anamnese < 3 Jahre ● < 3 Exazerbationen/Jahr ● Ohne oder leichte Obstruktion ● Ansonsten normale Lungenfunktionsparameter ● Keine Komorbidität ● Ambulante Behandlung 	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3	5 bis 7 Tage orale Therapie
Schweregrad II	<ul style="list-style-type: none"> ● Längere Anamnese > 3 Jahre ● < 3 Exazerbationen/Jahr ● Leichte bis mittelschwere Obstruktion ● FEV₁ 35 bis 50 %/Soll, absolut 0,75 bis 1,5 l ● Emphysem ● Komorbidität ● Ambulante Behandlung möglich 	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Staphylokokken Klebsiella pneumoniae	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4* Cephalosporin Gruppe 3a (APAT)	5 bis 7 (10) Tage möglichst orale Therapie
Schweregrad III Chronisch deformierende Bronchitis mit/ohne Bronchiektasen	<ul style="list-style-type: none"> ● Lange Anamnese > 6 Jahre ● Häufige Krankenhausaufenthalte ● > 3 Exazerbationen/Jahr ● Schwere Obstruktion bei Bronchiektasen mit unterschiedlichem Ausmaß ● Mittleres bis schweres Emphysem ● Komorbidität ● Stationäre Behandlung erforderlich ● Emphysem und Restriktion bei Bronchiektasen häufig 	Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Escherichia coli Streptococcus pneumoniae Enterobakterien	Cephalosporin Gruppe 3a/b Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 Carbapenem	10 Tage Bronchiektasen 10 bis 14 Tage parenterale oder Sequenztherapie

Chronische Bronchitis

Die chronische Bronchitis wird durch exogene (vornehmlich Zigarettenrauchen, Umweltfaktoren, rezidivierende sinubronchiale Infekte) und endogene Faktoren (Antikörpermangelsyndrom, Alpha₁-Proteaseinhibitormangel, primäre ziliäre Dyskinesie) begünstigt.

Der Stellenwert bakterieller Infektionen in der Pathogenese der chronischen Bronchitis wird immer wieder diskutiert [5, 7, 12, 13, 20, 32, 38, 53]. Verschiedene Bakterienspezies sind in der Lage, durch die Bildung von Enzymen (IgA-aktivierende Proteasen, Pneumolysine, Neuraminidasen) lokale Abwehrmechanismen aufzuheben und in der Bronchialschleimhaut zu persistieren. Bei einer Exazerbation der chronischen Bronchitis werden in etwa 50 bis 80 % der Fälle pathogene Keime nachgewiesen.

Akute exazerbierte chronische Bronchitis (Tab. 4)

Die Einteilung der akuten exazerbierten chronischen Bronchitis erfolgt modifi-

ziert nach Eller und Lode [20] aufgrund der Schwere der Erkrankung. Sie wird charakterisiert durch die Dauer der Anamnese, die Anzahl der Exazerbationen, die Lungenfunktionsparameter sowie mögliche Begleiterkrankungen. Mit fortschreitender Erkrankung vom Schweregrad I bis Schweregrad III wird ein zunehmend gramnegatives Erregerspektrum nachgewiesen (Tab. 4). Da die Übergänge der Schweregrade fließend sind, stellt im Zweifelsfall die Lungenfunktion (FEV₁) das entscheidende Kriterium dar.

Ätiologisch finden sich bei akuter Exazerbation verschiedene bakterielle Erreger oder auch Viren. Zu den häufigsten bakteriellen Erregern zählen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, seltener Staphylokokken, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa und Proteus spp. Die antimikrobielle Therapie wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung oder patienteneigener Besonderheiten oral, parenteral oder in Form

einer Sequenztherapie durchgeführt [5, 6, 13, 15, 19, 27]. Im ambulanten Bereich ist eine parenterale Therapie praktikabel, wenn Substanzen mit verlängerten Halbwertszeiten eine einmal tägliche Applikation ermöglichen.

AECB Schweregrad I: Eine akute Exazerbation der chronischen Bronchitis vom Schweregrad I ist gekennzeichnet durch eine kurze Anamnese (< 3 Jahre), weniger als drei Exazerbationen pro Jahr, keiner oder einer leichten Obstruktion bei sonst normalen Lungenfunktionsparametern mit einem FEV₁ > 50 %/Soll und ohne weitere Komorbidität.

Ätiologisch finden sich Pneumokokken und Haemophilus influenzae. Chlamydien spielen eine untergeordnete Rolle. Eine antimikrobielle Therapie kann zu einer symptomatischen Besserung führen, allerdings ist ein Effekt auf den Langzeitverlauf nicht gesichert [5, 6, 32, 53]. Falls eine Indikation besteht, sollte die antimikrobielle Behandlung möglichst oral über fünf bis sieben Tage

durchgeführt werden. Dazu eignen sich Cephalosporine der Gruppe 2, Aminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer, Makrolide oder auch Fluorchinolone der Gruppe 3.

AECB Schweregrad II: Der Schweregrad II der AECB ist charakterisiert durch eine längere Anamnese (> 3 Jahre) mit weniger als drei Exazerbationen pro Jahr bei leichter bis mittelschwerer Obstruktion mit einem FEV₁ 35 bis 50%/Soll und zum Teil Komorbidität. In der Regel ist eine ambulante orale Antibiotika-Therapie möglich, die über fünf bis sieben (zehn) Tage fortgeführt wird.

Leitkeime sind Haemophilus influenzae, Pneumokokken, Moraxella catarrhalis und Staphylokokken. Seltener werden, insbesondere bei antibiotisch vorbehandelten Patienten, Enterobakterien (Klebsiellen) nachgewiesen. Wie auch beim Schweregrad I muss gegebenenfalls Chlamydia pneumoniae berücksichtigt werden.

Zur antiinfektiven Behandlung stehen Cephalosporine der Gruppe 2, Aminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer (80 % der Moraxella Stämme bilden Beta-Lactamasen) und Fluorchinolone der Gruppe 3 zur Verfügung. Die Datenlage für den Einsatz der Fluorchinolone der Gruppe 4 muss noch erweitert werden. Die Therapie sollte möglichst oral durchgeführt werden. Zur ambulanten parenteralen Antibiotika-Therapie (APAT) sind Cephalosporine der Gruppe 3 a geeignet.

AECB Schweregrad III/Bronchiektasen: Die chronisch deformierende Bronchitis mit dem Schweregrad III besteht bei einer mehr als sechs Jahre währenden Anamnese, häufigen Krankenhausaufenthalten und mehr als drei Exazerbationen pro Jahr, schwerer Obstruktion, einem FEV₁ < 35%/Soll, mittlerem bis schwerem Emphysem und Komorbidität. Sie erfordert meist eine stationäre Behandlung. Häufigste Erreger sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonaden und gramnegative Enterobakterien wie Escherichia coli oder Klebsiella pneumoniae.

Bei Bronchiektasen führt eine Sekretretention mit irreversibler Erweiterung von Bronchialästen zu häufig (> 3/Jahr) rezidivierenden Infektionen und morgentlichem „maulvollem, dreischichtigem Sputum“ mit häufigen Blutbeimengungen und verstärkter Luftnot.

Die Therapie sollte zumindest initial parenteral begonnen werden. Eine Sequenztherapie ist bei raschem klinischem Ansprechen möglich. Insgesamt beträgt die empfohlene Therapiedauer zehn Tage. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 3a oder 3b, Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 oder Carbapeneme.

Patienten mit infizierten Bronchiektasen sollten stationär über 10 bis 14 Tage parenteral behandelt werden. Es können Cephalosporine der Gruppe 3b, Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer, Fluorchinolone Gruppe 2 und 3 oder Carbapeneme zur kalkulierten Therapie eingesetzt werden. Bei Verdacht auf Pseudomonaden kann eine Kombinationstherapie sinnvoll sein. Bei klinischer Besserung der Symptome kann der Einsatz einer Sequenztherapie erwogen werden.

Pneumonien

Als Erreger der Pneumonien dominieren Viren im frühen Kindesalter, bei Erwachsenen stehen bakterielle Erreger im Vordergrund.

Trotz erweiterter therapeutischer und diagnostischer Maßnahmen haben Pneumonien immer noch eine erhöhte Letalitätsrate. Diese ist bei der *ambulant erworbenen Pneumonie* abhängig vom Erreger, dem Alter und der Grunderkrankung des Patienten (etwa 2 bis 30 %).

Die *nosokomiale Pneumonie* ist mit einer durchschnittlichen Letalität zwischen 20 bis 50 % die häufigste tödlich verlaufende Krankenhausinfektion. Sie tritt mit einer Inzidenz von 0,3 bis 0,7 % aller Krankenhauseinweisungen auf. Der Anteil intensivpflichtiger Patienten ist naturgemäß mit 15 bis 20 % wesentlich höher, wobei allerdings auch jene Patienten hinzugerechnet werden, die ohne Infektionsursache klinische Zeichen einer Pneumonie entwickeln. Es wird geschätzt, dass etwa ein Drittel der Pneumonie-assoziierten Todesfälle direkte Folge der Pneumonie sind. Unklar ist bislang, in welchem Umfang bei bereits kritisch kranken Patienten die Pneumonie zusätzlich zur Erhöhung des Letalitätsrisikos beiträgt. Durch die Behandlung von Pneumonien entstehen über die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und die Kosten für Diagnostik und Therapie Mehrkosten von durchschnittlich mehreren tausend DM pro Patient. Eine frühzeitige und effektive Therapie der noso-

komialen Pneumonie kann entscheidend zur Senkung der Morbidität und Letalität beitragen.

Die Einteilung der Pneumonien erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen der American Thoracic Society [3, 4] und der Infectious Diseases Society of America [9]. Sie berücksichtigt Alter, Risikofaktoren und Begleiterkrankung des Patienten, die ambulante oder nosokomiale Ätiologie, die Schwere der Erkrankung, den Zeitfaktor sowie den klinischen Verlauf.

Die Einteilung in „typische“ und „atypische“ Pneumonien wurde weitestgehend verlassen, da ihre Unterscheidung nach klinischen und radiologischen Befunden häufig schwierig ist [3, 35]. Da jede Behandlung einer Pneumonie nach 24 Stunden einer Evaluation unterzogen werden sollte, wird bei Nichtansprechen einer Therapie oder bei Pneumonien unklarer Genese und Verdacht auf Erkrankungen durch Chlamydien, Legionellen, Mykoplasmen eine kalkulierte antibiotische Therapie diese Möglichkeit mit einbeziehen.

Ambulant erworbene Pneumonien

Außerhalb des Krankenhauses im natürlichen Lebensraum des Patienten, also ambulant erworbene Pneumonien weisen eine hohe Dunkelziffer auf. Geschätzt wird eine Inzidenz von jährlich 10 bis 15 Fällen pro 1 000 Einwohner, mit einem saisonalen Gipfel im Winter durch Infektionen mit Influenza-Viren. Erkrankungen durch Mykoplasmen zeigen eine zyklische Häufung alle vier bis sechs Jahre. Dies gilt möglicherweise auch für das Auftreten von Chlamydien-Pneumonien. Epidemische Pneumokokken-Pneumonien können gelegentlich in Gemeinschaftseinrichtungen auftreten. Bei mehr als zwei Drittel der Patienten mit gesicherter Diagnose ist eine Krankenhauseinweisung nicht notwendig und eine orale Therapie nach den Richtlinien der PEG zum rationalen Einsatz von Antibiotika möglich [2, 38]. Eine ambulante Therapie kann unter folgenden Bedingungen durchgeführt werden:

- Keine vitalen Funktionseinschränkungen
 - Keine schweren Begleiterkrankungen
 - Gesicherte Compliance
 - Alter unter 65 Jahre
- Risikofaktoren für mögliche Komplikationen sind, modifiziert nach Fine [22]:
- Alter über 65 Jahre
 - Tumorerkrankungen

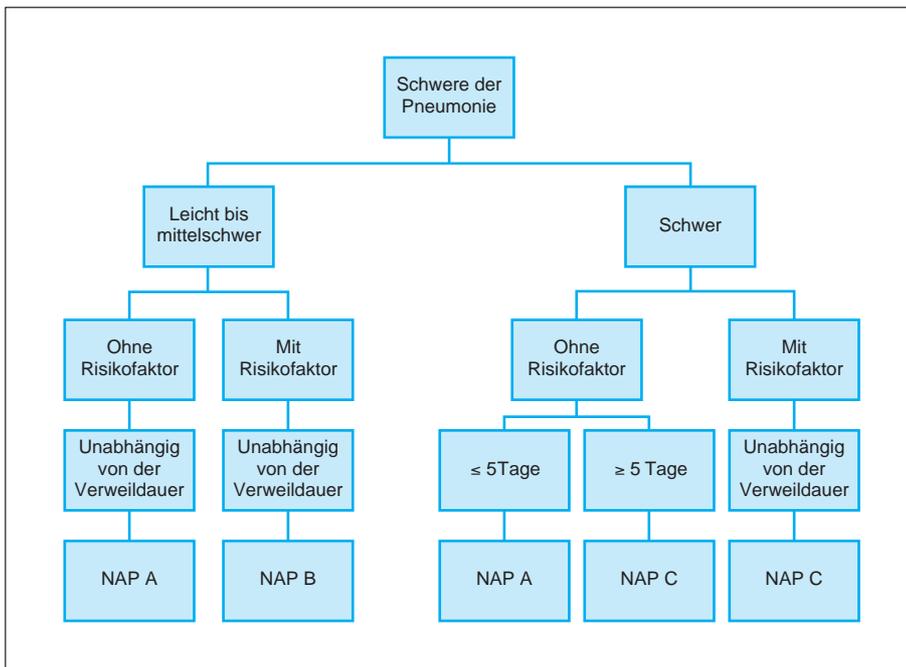


Abb.2. Klassifizierung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie (NAP)

- Organinsuffizienzen (Herz, Leber, Niere)
- ZNS-Erkrankungen
- Verwirrheitszustände
- Puls > 125/min
- Atemfrequenz > 30/min
- Systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Temperatur < 35 °C oder ≥ 39,5 °C

Die Therapie (Tab. 5a) richtet sich nach dem Alter, den Begleiterkrankungen und der Anamnese, aus der sich Hinweise auf eine Erregerätiologie ergeben können (z. B. HIV-Risiko, Haustierhaltung, Reisen). Schwere Formen der ambulant erworbenen Pneumonie sollten im Allgemeinen stationär behandelt werden [3, 9, 14, 20, 24, 50].

Bei den stationär behandelten Patienten ist zumindest initial eine parenterale Antibiotika-Gabe vorzuziehen, die nach positivem Ansprechen auf eine orale Sequenztherapie umgestellt werden kann. Ist nach 24 bis 48 Stunden kein Ansprechen zu beobachten, sollte die Möglichkeit einer Legionellen-Infektion berücksichtigt werden, die eine weiterführende Diagnostik erfordert. Die häufigsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonien sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Mykoplasmen, Chlamydien, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae und andere gramnegative Stämme, Legionellen und Viren [30, 35]. Infektionen durch Mykoplasmen finden sich bevorzugt bei

Schulkindern und jungen Erwachsenen; die Veränderung des Erregerspektrums korreliert bei älteren Patienten mit deren Begleiterkrankungen und der Schwere der Verlaufsform.

Bei leichten bis mittelschweren Verlaufsformen einer Pneumonie jüngerer Patienten (unter 65 Jahre) ohne Grunderkrankung werden als Leitkeime Pneumokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Haemophilus influenzae nachgewiesen. Gramnegative Erreger sind seltener. Eine initiale empirische Therapie kann mit Cephalosporinen, Makroliden, Aminopenicillinen/Beta-Lactamase-Hemmern oder Fluorchinolonen der Gruppe 3 eingeleitet werden. Falls die Resistenzlage dies zulässt, steht in besonderen Fällen Doxycyclin (allerdings nur bakteriostatisch) zur Verfügung. Die orale antimikrobielle Therapie sollte 7 bis 10 Tage durchgeführt werden.

Häufigste Erreger einer leichten bis mittelschweren Pneumonie bei älteren Patienten (über 60 Jahre) oder Patienten mit Begleiterkrankungen sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, gramnegative Bakterien und Staphylococcus aureus. Die antimikrobielle Therapie kann mit Cephalosporinen der Gruppen 2 oder 3a, Aminopenicillinen/Beta-Lactamase-Hemmern oder Fluorchinolonen der Gruppe 3 erfolgen. Die Datenlage für den Einsatz der Fluorchinolone der Gruppe 4 in dieser Indikation muss noch er-

weitert werden. Die antimikrobielle Therapie sollte möglichst oral über 7 bis 10 Tage erfolgen.

Schwere Pneumonien bei älteren Patienten (> 65 Jahre) mit Begleiterkrankungen werden stationär behandelt, die Antibiotika-Therapie erfolgt initial parenteral über 7 bis 10 Tage. Zu den häufigsten Erregern zählen Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Enterobakterien und Legionellen. Zur empirischen antimikrobiellen Initialtherapie werden Cephalosporine der Gruppe 3a oder Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer jeweils in Kombination mit einem Makrolid oder Fluorchinolone der Gruppe 3 empfohlen.

Alternativ kann auch ein Carbapenem gegebenenfalls plus Makrolid oder die Kombination eines Fluorchinolons der Gruppe 2 mit Clindamycin gegeben werden. Die empfohlene Therapiedauer beträgt 7 bis 10 Tage.

Unabhängig vom Alter des Patienten können sehr schwere Pneumonien mit dem klinischen Bild einer Sepsis oder eines septischen Schocks auftreten, die innerhalb von 24 Stunden intensivpflichtig werden. Bei diesen Pneumonien wird ein breites Erregerspektrum erwartet. Häufigste Vertreter sind Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Enterobakterien, Legionellen und Anaerobier. Oft handelt es sich um invasive Infektionen durch einen oder mehrere Erreger. Die Behandlung sollte immer stationär und mit parenteral applizierten Antibiotika über 7 bis 10 Tage erfolgen.

Zur Wahl stehen Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer, Carbapeneme oder Cephalosporine der Gruppe 3a jeweils in Kombination mit einem Makrolid. Die zusätzliche Gabe von Clindamycin bei der Applikation der Cephalosporine kann erwogen werden. Alternativ hierzu werden Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3 mit Clindamycin kombiniert.

Bei einer Pneumonie durch akzidentelle Aspiration oder bei eingeschränkter Bewusstseinslage im ambulanten Bereich muss naturgemäß mit einem breiten Keimspektrum gerechnet werden. Die Antibiotika-Therapie wird nach ähnlichen Kriterien durchgeführt wie unter der nosokomialen Aspirationspneumonie beschrieben.

Nosokomiale Pneumonien

Abhängig vom Schweregrad der Pneumonie, begleitenden Risikofaktoren und

Tab. 5a. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, * = Datenlage muss noch erweitert werden, kursiv = falls klinisch möglich orale Therapie)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Patienten < 65 Jahre ohne Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Gramnegative Bakterien	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin ± BLI Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4* (Doxycyclin)	7 bis 10 Tage
Patienten > 65 Jahre mit Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Gramnegative Bakterien <i>Staphylococcus aureus</i>	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 oder 4*	7 bis 10 Tage
Patienten > 65 Jahre mit Begleiterkrankungen Schwere Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobakterien <i>Legionella</i> spp.	Cephalosporin Gruppe 3a + Makrolid Acylaminopenicillin/BLI + Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3 Fluorchinolon Gruppe 2 + Clindamycin Carbapenem ± Makrolid	7 bis 10 Tage
Unabhängig vom Alter mit dem klinischen Bild einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks, innerhalb 24 Stunden intensivpflichtig	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobakterien <i>Legionella</i> spp. Anaerobier Invasive Infektionen	Acylaminopenicillin/BLI + Makrolid Carbapenem + Makrolid Cephalosporin Gruppe 3a + Makrolid ± Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin	7 bis 10 Tage

der Aufenthaltsdauer sind Aussagen zum vermutlichen Erregerspektrum und damit Empfehlungen für eine kalkulierte Therapie anhand einfach erfassbarer Anhaltspunkte möglich. Es können so fünf Patientenkollektive definiert werden. Da bei jeweils zwei Kollektiven ein ähnliches Erregerspektrum erwartet wird, reduziert sich die Anzahl der erforderlichen Therapieregime auf drei Empfehlungen (Abb. 2) [4].

Therapieempfehlung A (Tab. 5b): Es werden Pneumonien mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik von schweren Verlaufsformen mit respiratorischem Versagen (Beatmung >0,35 FIO₂ zur Gewährleistung von SaO₂ >90%) oder einer rapiden radiologischen Verschlechterung unter Beteiligung mehrerer Lungenlappen oder bei Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines Multiorganversagens unterschieden.

Häufige Erreger sind bei Infektionen mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik ohne zusätzliche Risikofaktoren neben *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*, gramnegative Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*,

Escherichia coli und *Proteus* spp. Dies gilt gleichermaßen für schwer verlaufende Pneumonien, sofern der stationäre Aufenthalt vor der Manifestation der Erkrankung weniger als 5 Tage beträgt und keine weiteren besonderen Risikofaktoren vorliegen. Die für diese Kategorien typischen Erreger sind häufig auch in allen weiteren anzutreffen.

Zur kalkulierten Therapie stehen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Mittel der Wahl sind Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3a, Acylaminopenicilline plus Beta-Lactamase-Hemmer, Fluorchinolone Gruppe 2 in Kombination mit Clindamycin oder Fluorchinolone der Gruppe 3 eventuell mit Clindamycin.

Therapieempfehlung B (Tab. 5b): Bei weiteren Risikofaktoren kommen zusätzliche Hospitalerreger als Verursacher einer Pneumonie mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik in Frage. Sie sind in Tabelle 6 dargestellt.

Unter Beachtung der genannten Risikosituationen wird bei Verdacht auf Staphylokokken in Abhängigkeit von der Prävalenz Methicillin-resistenter Stämme die empirische Initialtherapie durch ein Glykopeptid erweitert.

Das potentielle Vorkommen von anaeroben Keimen wird bereits in der empirischen Therapie durch den bevorzugten Einsatz von Substanzgruppen mit Anaerobier-Wirksamkeit berücksichtigt. Es sind dies Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer, Carbapeneme oder Kombinationen von Cephalosporinen der Gruppe 3 bzw. Fluorchinolonen der Gruppe 2 und 3 mit Clindamycin.

Bei Verdacht auf Legionellen sollte die Initialtherapie durch Makrolide und gegebenenfalls zusätzlich Rifampicin ergänzt werden.

Patienten mit strukturellen Lungenkrankungen (z. B. chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen = COAE, COPD), antibiotischer Vorbehandlung oder längerer Verweildauer auf einer Intensivstation besitzen unabhängig von der Dauer des Krankenhausaufenthalts eine hohe Prädisposition zu einer durch Pseudomonaden verursachten Pneumonie. Diese Patienten benötigen eine antimikrobielle Therapie, wie sie bei nosokomial erworbenen Pneumonien mit schwerwiegenden Risikosituationen angegeben ist (Cephalosporin Gruppe 3b, Carbapenem, Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer jeweils in Kombina-

Tab. 5b. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie (NAP) (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
NAP A Ohne Risikosituation Leichte bis mittelschwere Pneumonie Unabhängig von der Verweildauer	„Haupterreger“ Streptococcus pneumoniae Klebsiella pneumoniae Staphylococcus aureus (MSSA) Escherichia coli Haemophilus influenzae Proteus spp.	Cephalosporin Gruppe 2/3a Acylaminopenicillin ± BLI Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 ± Clindamycin	7 bis 10 Tage
NAP B Einzelne Risikosituationen Leichte bis mittelschwere Pneumonie Unabhängig von der Verweildauer	Haupterreger plus		7 bis 10 Tage
<ul style="list-style-type: none"> ● Störung des Schluckakts, Regurgitation, chirurgische Eingriffe im Oropharynx, Bewusstseinsstörung, Koma 	Anaerobier	Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Cephalosporin Gruppe 3 + Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin	
<ul style="list-style-type: none"> ● Antibiotische Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankung, langer Aufenthalt auf der Intensivstation 	Pseudomonas aeruginosa	Cephalosporin Gruppe 3b oder Acylaminopenicillin/BLI oder Carbapenem jeweils plus Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 oder Aminoglykosid	7 bis 10 Tage
<ul style="list-style-type: none"> ● Hohe Cortison-Dosis, hämatologische Systemerkrankung 	Legionellen	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin jeweils plus Makrolid ± Rifampicin	7 bis 10 Tage
<ul style="list-style-type: none"> ● Neurochirurgische Eingriffe, Koma, Kopftrauma, Nierenversagen, Diabetes mellitus 	Staphylococcus aureus MRSA endemisch	Cephalosporin Gruppe 3b oder Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin jeweils plus Glykopeptid bei MRSA	7 bis 10 Tage
NAP C Schwerwiegende Risikosituation Schwere Pneumonie oder schwere Verlaufsform unabhängig von der Verweildauer und zusätzliche Risikofaktoren (künstliche Beatmung, antibiotische Vorbehandlung, strukturelle Lungenerkrankungen)	Haupterreger + Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia	Cephalosporin Gruppe 3b Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem jeweils plus Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 oder Aminoglykosid	7 bis 10 Tage

tion mit einem Aminoglykosid bzw. einem Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3).

Therapieempfehlung C (Tab. 5b): Bei einer schwer verlaufenden Pneumonie

nach einer Krankenhausdauer von mehr als 5 Tagen müssen generell, vor allem aber auf Intensivstationen, bei beatmeten Patienten und nach antibiotischer Vorbehandlung neben den bereits genannten

Erregern Pseudomonaden, Acinetobacter spp. und Stenotrophomonas in die Behandlungsstrategie mit einbezogen werden. Zur Therapie werden Pseudomonas-wirksame Antibiotika (Cephalosporin

Tab. 6. Risikofaktoren, die das Auftreten zusätzlicher nosokomialer Keime als Erreger einer Pneumonie begünstigen

Risikofaktor	Erreger-Assoziation
<ul style="list-style-type: none"> ● Störung des Schluckakts ● Regurgitation ● Chirurgische Eingriffe im Oropharynx und Abdomen ● Alkoholkrankheit ● Gesicherte Aspiration ● Bewusstseinsstörung ● Koma 	Anaerobier
<ul style="list-style-type: none"> ● Neurochirurgische Eingriffe ● Koma ● Kopftrauma ● Terminale Niereninsuffizienz ● Diabetes mellitus 	Staphylococcus aureus
<ul style="list-style-type: none"> ● Strukturelle Lungenerkrankungen ● Antibiotische Vorbehandlung ● Lange Verweildauer auf einer Intensivstation 	Pseudomonas aeruginosa
<ul style="list-style-type: none"> ● Hohe Cortison-Dosen ● Immunsuppression ● Hämatologische Systemerkrankung 	Legionellen

Gruppe 3b, Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer, Carbapenem) in Kombination mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3 eingesetzt.

Das Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu erwerben, ist bei beatmeten Patienten durchschnittlich um den Faktor 2 bis 4 erhöht und kann in Abhängigkeit

von der Beatmungsdauer und weiteren Risikofaktoren 50 % übersteigen. Neben der Schwere der akuten Erkrankung sind hierfür eine Reihe spezifischer beatmungs-assoziiierter Faktoren verantwortlich. Endotracheale Tuben beeinträchtigen wichtige Abwehrfunktionen der Lunge, insbesondere Hustenstoß und mukoziliäre Clearance, und begünstigen die

lokale Kolonisation der Atemwege mit potentiellen Erregern. Weitere disponierende Faktoren sind eine alkalisierende Stressblutungsprophylaxe, eine liegende Magensonde, Oberkörper-Flachlagerung, zu häufiger Wechsel des Beatmungssystems (< 48 Stunden), sowie das Pooling von Kondensat in Beatmungsschläuchen mit nachfolgender Aspiration. Das Erregerreservoir stammt vorwiegend aus der patienteneigenen Flora des Oropharynx und Gastrointestinaltraktes. Als exogene Quelle kommt in erster Linie das betreuende medizinische Personal in Betracht.

Die sichere Diagnose der beatmungs-assoziierten Pneumonie ist insbesondere bei Patienten mit bereits vorliegenden Lungenveränderungen schwierig. Klinische Kriterien sind Infektionsparameter (CRP, Leukozytose), radiologische Infiltrate, purulentes Sputum/Trachealsekret, erhöhtes FiO₂ und erhöhter endinspiratorischer Druck. Der kulturelle Nachweis potentieller Erreger im Trachealsekret besitzt nur eine sehr niedrige Spezifität. Quantitative bakteriologische Untersuchungen mittels eines Katheters mit geschützter Bürste oder der bronchoalveolären Lavage besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität, die allerdings während einer antimikrobiellen Therapie abnehmen.

Pleurale Infektionen

Die Pleuritis sicca wird vornehmlich durch Viren, Chlamydien oder Myko-

Tab. 7. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie pleuraler Infektionen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Pleuritis sicca	Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae	Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3	5 bis 7 Tage (Tbc beachten)
Pleuritis exsudativa	Staphylokokken Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Streptokokken Escherichia coli Anaerobier Mykobakterien	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 ± Clindamycin Acylaminopenicillin ± BLI Fluorchinolon Gruppe 3	5 bis 10 Tage
Pleuraempyem	Staphylokokken Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Streptokokken Escherichia coli Anaerobier	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin Acylaminopenicillin/BLI ± Clindamycin Fluorchinolon Gruppe 2 oder 3 + Clindamycin Carbapenem Drainage/Spülung	14 bis 21 Tage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

plasmen verursacht; zur empirischen Therapie bietet sich daher ein Makrolid oder ein Fluorchinolon der Gruppe 3 an. Die meist mit Ergussbildung einhergehende Pleuritis exsudativa kann durch eine Vielzahl von aeroben und anaeroben grampositiven und gramnegativen Erregern verursacht werden (Tab. 7); immer muss eine Tbc ausgeschlossen sein. Eine Entlastungspunktion oder eine Pleuradrainage bei größeren Ergussmengen ist meist indiziert. Zu diagnostischen Zwecken wird eine Probepunktion oder eine Pleurabiopsie durchgeführt. Bei dieser Form der Pleuritis kommt eine antibiotische Therapie mit einem Cephalosporin Gruppe 2 oder 3a gegebenenfalls in Kombination mit Clindamycin, Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Hemmer oder einem Fluorchinolon der Gruppe 3 bzw. 4 (Datenlage muss noch erweitert werden) in Frage.

Ein ähnlich breites Erregerspektrum findet sich beim Pleuraempyem [19]. Es liegt vor bei:

- Anzahl der Leukozyten > 25 000/ml Pleuraflüssigkeit
- Positiver Kultur aus der Pleuraflüssigkeit
- pH der Pleuraflüssigkeit < 7,1

Auch hier sind wiederum Mittel der Wahl anaerobierwirksame Mono- oder Kombinationstherapien. Zur Wahl stehen Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3, Fluorchinolone der Gruppe 2 oder 3, die jeweils mit Clindamycin kombiniert werden sollten, Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer, Clindamycin oder Carbapeneme. Unterstützt wird die Antibiotika-Therapie durch 2 bis 3-mal tägliche Spülungen der infizierten Körperhöhle mit physiologischen Lösungen. Die lokale Instillation von Antibiotika bringt wegen der sehr kurzen Einwirkungszeit keinen Gewinn und ist der parenteralen Applikation unterlegen.

HNO-Infektionen (Tab. 8)

Nur in seltenen Fällen ist im Bereich der HNO-Infektionen eine parenterale Antibiotika-Gabe notwendig [24, 38]. Diese Ausnahmen betreffen vor allem die Behandlung der Mastoiditis, Otitis externa maligna, der chronischen eitrigen Sinusitis und deren Komplikationen. Sie kann außerdem erforderlich sein bei Patienten mit Schluckstörungen, eingeschränkter Immunabwehr, Abszessbildungen, schweren Verlaufsformen oder bei dro-

henden Komplikationen. Aus pharmakökonomischen Gesichtspunkten bietet sich hier eine Sequenztherapie an.

Otitis media

Die Otitis media acuta tritt meist bei Kindern auf, häufig nach einer Virus-Infektion, mit Schmerzen, Fieber und Hörminderung. 80 % der Fälle sind viral und nicht purulent, in etwa 20 % kommt es zu einer bakteriellen Superinfektion. In der Regel ist der Infektionsweg ascendierend über die Tuben. Leitkeime sind Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, A-Streptokokken, Staphylococcus aureus und Moraxella catarrhalis. Die antibiotische Therapie kann oral mit einem Cephalosporin der Gruppe 2, einem Aminopenicillin gegebenenfalls in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Hemmer, einem Makrolid oder alternativ mit einem Fluorchinolon der Gruppe 3 (nicht in der Pädiatrie) erfolgen. Als Therapiedauer werden 5 bis 10 Tage vorgeschlagen.

Bei fortgeleiteter Otitis media kann die Entzündung auf die Schleimhäute des Processus mastoideus übergreifen. Als Erreger der Mastoiditis kommen daher ursächlich die Keime in Betracht, die bereits die Primärinfektion verursacht haben. Es sind dies in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, A-Streptokokken und Moraxella catarrhalis. Neben einer parenteralen Antibiotika-Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 2 oder 3, einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer oder einem Fluorchinolon der Gruppe 3 (nicht bei Kindern) ist immer eine Operation notwendig.

Die Otitis media chronica tritt als Folge von Tubenventilationsstörungen auf. Bei der chronischen Form überwiegen als Erreger Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus und Anaerobier. Dies wird bei der Empfehlung zur empirischen antiinfektiven Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3b, einem Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer oder einem Fluorchinolon der Gruppe 2 berücksichtigt. Cephalosporine und Fluorchinolone werden gegebenenfalls mit Clindamycin kombiniert. Von den genannten Substanzgruppen stehen nur das Fluorchinolon und Clindamycin in der oralen Form zur Verfügung. Eine zusätzliche antibiotische bzw. antientzündliche Lokaltherapie unterstützt den Heilungsprozess, sehr

häufig ist allerdings eine chirurgische Sanierung insbesondere bei Knochenbeteiligung notwendig.

Otitis externa

Die Otitis externa diffusa wird meist durch Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Streptokokken oder Staphylokokken hervorgerufen und ist durch eine schmerzhafte Schwellung, Schwerhörigkeit und Juckreiz charakterisiert. Neben einer Spülung bzw. Reinigung des Gehörganges und einer lokalen antibiotischen und antientzündlichen Behandlung wird eine systemische Antibiotika-Therapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3b, Fluorchinolonen der Gruppe 2 (Ciprofloxacin, Ofloxacin) oder Acylaminopenicillinen/Beta-Lactamase-Hemmern empfohlen.

Bei Patienten mit Abwehrschwächen (gehäuft bei Diabetikern) kann es zur Ausbreitung der Infektion mit einer Osteomyelitis kommen. Erreger der Otitis externa maligna ist nahezu immer Pseudomonas aeruginosa. Zur parenteralen Therapie stehen Fluorchinolone der Gruppe 2, Cephalosporine der Gruppe 3b oder ein Carbapenem zur Verfügung.

Das Gehörgangsfurunkel wird in der Regel durch Staphylococcus aureus verursacht. Antibiotika der Wahl sind daher Penicillase-feste Penicilline oder Cephalosporine mit Staphylokokken-Wirksamkeit.

Sinusitis

Die akute Sinusitis geht einher mit Spontan- und Druckschmerz des betroffenen Sinus, Fieber und eitrigem Nasensekret. Bei fortschreitender Erkrankung können orbitale Komplikationen wie Osteitis, Osteomyelitis, Perforation, Phlegmone, Abszessbildung u. a. auftreten. In der Akutphase treten vornehmlich Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis und Staphylokokken auf. Zur Wahl stehen orale Cephalosporine mit Staphylokokken-Wirksamkeit, Aminopenicillin gegebenenfalls plus Beta-Lactamase-Hemmer, Makrolide oder Fluorchinolone der Gruppe 3.

Die chronische Sinusitis zeigt oft wenig charakteristische Symptome mit unspezifischer Schmerzlokalisierung. In etwa 50 % der Fälle kann Staphylococcus aureus nachgewiesen werden. Daneben finden sich Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis. Anaerobier sind überwiegend

Tab. 8. Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotika-Therapie von HNO-Infektionen (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor, kursiv = falls klinisch möglich orale Therapie)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer
Otitis media acuta	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> A-Streptokokken Staphylokokken <i>Moraxella catarrhalis</i>	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin ± BLI Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3	5 bis 10 Tage
Otitis media chronica und/oder mastoidale Höhle	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Anaerobier	Cephalosporin Gruppe 3b ± Clindamycin Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 ± Clindamycin	Etwa 5 Tage
Otitis externa diffusa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus</i> spp. Streptokokken Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 Acylaminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2	Etwa 7 Tage
Otitis externa maligna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cephalosporin Gruppe 3b Carbapenem Fluorchinolon Gruppe 2	Bis zu 6 Monate (Sequenztherapie!)
Mastoiditis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> A-Streptokokken <i>Moraxella catarrhalis</i>	Cephalosporin Gruppe 2 oder 3 Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 3 Operation!	Etwa 7 Tage
Sinusitis acuta	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Staphylokokken	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI Makrolid Fluorchinolon Gruppe 3	Etwa 5 Tage
Sinusitis chronica	Staphylokokken <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Anaerobier (dentogen)	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI	Etwa 5 Tage
Sinusitis mit orbitalen Komplikationen	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Anaerobier (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Acylaminopenicillin/BLI Aminopenicillin/BLI Cephalosporin Gruppe 3 ± Metronidazol/Clindamycin Sequenztherapie, z. B. Clindamycin Operation!	Etwa 7 Tage
Nasenfurunkel	<i>Staphylococcus aureus</i>	Isoxazolylpenicillin Cephalosporin Gruppe 2	Etwa 5 Tage
Perichondritis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Cephalosporin Gruppe 3b Aminopenicillin/BLI Fluorchinolon Gruppe 2 Acylaminopenicillin/BLI	Etwa 10 Tage
Tonsillitis acuta	Beta-hämolyisierende Streptokokken <i>Haemophilus influenzae</i>	Phenoxymethylpenicillin Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI (Makrolid)	10 Tage
Epiglottitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin/BLI	5 bis 10 Tage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

auf dentogene Infektionen beschränkt. Die Behandlung erfolgt konservativ, in Ausnahmefällen muss operativ saniert werden. Zur antimikrobiellen Therapie werden Staphylokokken-wirksame Cephalosporine und Aminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer empfohlen.

Eine abszedierende Infektion mit folgenden orbitalen Komplikationen erfordert immer einen chirurgischen Eingriff. Leitkeime sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* (nur bei nosokomialen Infektionen und Mukoviszidose) und Anaerobier. Eine Antibiotika-Therapie sollte zumindest initial immer parenteral erfolgen. Empfohlen wird ein Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer, ein Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer oder ein Cephalosporin Gruppe 3, eventuell in Kombination mit Metronidazol oder Clindamycin. Eine Sequenztherapie kann beispielsweise mit Clindamycin durchgeführt werden.

Das Nasenfurunkel ist ausschließlich auf eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* zurückzuführen, die erfolgreich mit einem Staphylokokken-wirksamen Cephalosporin oder einem oralen Penicillase-festen Penicillin behandelt werden kann.

Perichondritis

Das Ohr ist wegen seiner ungeschützten Knorpelbereiche nach Verletzungen (z. B. auch durch „Piercing“) prädisponiert für Entzündungen der Knorpelhaut. Das Vorkommen von Erregern ist abhängig von der Art der Verletzung. Am häufigsten werden *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus mirabilis* genannt. Eine initiale empirische Therapie sollte daher mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2 oder 3, einem Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer, einem Cephalosporin der Gruppe 3b oder einem Acylaminopenicillin/Beta-Lactamase-Hemmer beginnen. Möglichst sollte der oralen Therapie der Vorzug gegeben werden. Grundsätzlich wird eine Perichondritis immer antibiotisch behandelt, da insbesondere bei Diabetikern die Gefahr der Ausbildung von Nekrosen und einer fortgeleiteten Infektion besteht.

Tonsillitis acuta

Die Entzündung der Tonsillen, einhergehend mit allgemeinen Krankheits-

symptomen, wird durch Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A oder vereinzelt *Haemophilus influenzae* verursacht. Eine nicht adäquate Therapie führt gegenwärtig in sehr seltenen Fällen zur Ausbildung eines rheumatischen Fiebers. Daher sollte jede Streptokokken-Infektion ausreichend antibiotisch behandelt werden. Die antiinfektive Therapie kann oral mit einem Phenoxymethylpenicillin erfolgen, wobei es jedoch in 10 bis 30% der Fälle zu Therapieversagern kommt. Als Ursache hierfür wird die unzureichende Compliance, Penicillin-Toleranz der Streptokokken, das Vorkommen von *Haemophilus influenzae* oder der so genannte „Badewanneneffekt“ durch simultan vorkommende Beta-Lactamase-produzierende Saprophyten diskutiert. Als Alternative bieten sich daher Cephalosporine der Gruppe 2 oder eventuell Makrolide an.

Die Therapiedauer sollte bei Penicillin 10 Tage nicht unterschreiten, bei Cephalosporinen und Aminopenicillinen/Beta-Lactamase-Hemmer ist eine Therapie über 5 Tage zu erwägen. Eine große Studie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) mit über 5000 Patienten hat ergeben, dass eine 5-Tage-Therapie mit Cephalosporinen und Aminopenicillinen/Beta-Lactamase-Hemmer gleich erfolgreich ist wie eine 10-Tage-Therapie mit Phenoxymethylpenicillin.

Epiglottitis

Eine akute Epiglottitis tritt vornehmlich bei Kindern, seltener bei Erwachsenen auf. Leitsymptome sind kloßige Sprache und Schluckbeschwerden, typisch ist ein nicht bellender Husten. Meist handelt es sich um ein akutes, schweres Krankheitsbild mit rascher Progredienz, das wegen der Gefahr einer Obstruktion einer stationären intensivmedizinischen Überwachung mit der Möglichkeit einer Intubation oder Tracheotomie bedarf. Erreger ist *Haemophilus influenzae* Typ B, sehr selten treten *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oder Streptokokken der Gruppe A auf. Zur empirischen Therapie werden Cephalosporine der Gruppe 3 (DGPI) oder Aminopenicilline/Beta-Lactamase-Hemmer empfohlen. Die Erkrankung ist heute wegen der aktiven Impfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ B selten geworden.

Pharmakoökonomie

Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen existiert für Infektionen mit dem zielgerichteten Einsatz von Antibiotika eine Erfolg versprechende kausale Therapie. Es gilt daher der Leitsatz, nicht an Antibiotika, sondern mit Antibiotika zu sparen. Potente Antibiotika, rechtzeitig eingesetzt, können die Gesamtherapiekosten erheblich reduzieren, was wesentlich zu einer Ökonomisierung der antiinfektiven Therapie beiträgt. Dies muss jedoch nicht zwingend von einer Verringerung der reinen Therapiekosten begleitet werden.

Unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten sollte daher das Antibiotikum gewählt werden, das neben einer hohen medizinischen Effektivität die Gesamtherapiekosten im Hinblick auf Therapieversager, Therapiedauer, Verträglichkeit, Monitoring-, Applikations- und Entsorgungskosten sowie eine gute Compliance durch den Patienten minimiert.

In der Praxis werden fast ausschließlich orale Antibiotika eingesetzt, doch sollte auch in der Klinik, falls es möglich ist, der oralen Therapie der Vorzug gegeben werden. Hierbei werden innovative Therapiestrategien umgesetzt. Sie basieren auf den Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften, bergen jedoch möglicherweise die Gefahr, patientenindividuelle Faktoren zu vernachlässigen. Sie können daher als Entscheidungshilfe dienen, aber nicht die ärztliche Fachkompetenz ersetzen.

Sequenztherapie

Eine Kosteneinsparung bei gleich bleibender Effektivität kann neben der abschließlichen oralen Applikation durch eine Sequenztherapie erreicht werden. Hierunter versteht man eine initial parenteral beginnende Behandlung mit anschließender oraler Folgetherapie, die oft nach 1 bis 3 Tagen eingeleitet werden kann. Das orale Antibiotikum muss dabei *nicht* zwingend mit dem parenteral applizierten Antibiotikum identisch sein, sollte aber ein *ähnliches Wirkungsspektrum* besitzen und sich durch eine gute Verträglichkeit und ausreichende Bioverfügbarkeit auszeichnen. In Abhängigkeit von der Dosierung werden mit den oralen Antibiotika nicht immer Wirkspiegel erzielt, die denen der parenteralen Gabe entsprechen. Wohl aber liegen insbesondere für Cephalosporine zahlreiche Studien vor,

die die Wirksamkeit dieser Therapieform belegen. Daneben sprechen für eine Sequenztherapie die Minderung der Kosten für den Einkauf, die Applikation und den Zeitaufwand sowie das geringere Risiko nosokomialer Infektionen und Komplikationen, verursacht durch die intravenöse Gabe.

Eine Sequenztherapie ist beispielsweise sinnvoll bei parenteral eingeleiteten leichten bis mittelschweren Atemwegsinfektionen oder einem raschen klinischen Ansprechen auf die initiale Therapie. Die Sequenztherapie ist meist nicht indiziert bei schweren Atemwegserkrankungen, schwerer Grunderkrankung, multiresistenten Erregern und bei Infektionen neutropenischer Patienten.

Interventionstherapie

Bei schweren Formen einer Pneumonie, Fieber bei immunsupprimierten Patienten oder anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen muss unverzüglich eine breite, empirische Initialtherapie eingeleitet werden, bevor Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen vorliegen.

Neben der Vermeidung von Komplikationen wird in der Regel eine schnellere Verlegung von der Intensiv- auf eine Normalstation möglich, was erheblich zur Kostendämpfung beiträgt.

Ambulante parenterale Antibiotika-Therapie (APAT)

Eine parenterale antimikrobielle Therapie kann auch im ambulanten Bereich durchgeführt werden. In vielen Fällen erfolgt sie im Anschluss an eine initiale stationäre Therapie. Die Vorteile liegen neben der Kostenminimierung vornehmlich in der sehr guten Akzeptanz der Patienten, da sie in ihrem gewohnten sozialen Umfeld verbleiben können. Dieser Faktor spielt insbesondere bei langandauernden Therapieregimen eine entscheidende Rolle. Erleichtert wird die Praktikabilität der APAT durch den Einsatz von Antibiotika mit verlängerten Halbwertszeiten wie Ceftriaxon oder Teicoplanin, die eine einmal tägliche bzw. zwei- bis dreiwöchentliche Applikation erlauben, oder solchen Antibiotika, bei denen Daten zur Anwendung in ambulanten kontinuierlichen tragbaren Infusionspumpen vorliegen, wie z. B. bei Ceftazidim in der Indikation Mukoviszidose.

Deeskalationstherapie

Nach dem Ansprechen einer Therapie oder dem Vorliegen der Ergebnisse der

mikrobiologischen Untersuchung ist eine Deeskalation im Sinne einer Dosisreduktion und/oder der Einengung des Wirkungsspektrums möglich. Dies gilt insbesondere dann, wenn nach initialer Breitspektrum-Kombinationstherapie nach dem Antibiogramm eine Monotherapie möglich ist oder ein hoch empfindlicher Erreger isoliert wurde, der erfahrungsgemäß mit einer geringeren Dosierung unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Besonderheiten und der Schwere der Erkrankung effizient behandelt werden kann.

Literatur

- Adam D. Therapeutische Grundsätze für die Behandlung von Atemwegsinfektionen. *FAC* 1996;14:1-9.
- Adam D, Görtz G, Helwig H, Knothe H. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 1993;4:184-92.
- American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir* 1993;148:1418-26.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711-25.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: An international comparison. *Chest* 1998;11(Suppl 3):199-204.
- Bartlett JG. Lower tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1996;5:147-67.
- Bartlett JG. Management of upper respiratory tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6/4: 212-20.
- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26/4:811-38.
- Bartlett JG. Empirical therapy of community acquired pneumonia: Macrolides are not ideal choices. *Sem Respir Infect* 1997;12/4:329-33.
- Bartlett JG, et al. Consensus on early intervention in community-acquired pneumonia: Panel Discussion. *Infect Dis Clin Pract* 1996;5(Suppl 4):174-8.
- Bailey R, Weingarten S, Lewis M, Mohsenifar Z. Impact of clinical pathways and practice guidelines on the management of acute exacerbations of bronchial asthma. *Chest* 1998;113/1: 28-33.
- Balter M, Grossman RF. Management of chronic bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9/2:83-93.
- British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993;49:346-50.
- Celli BR. ATS standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996;6/39:276-81.
- Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L. Oral versus intravenous antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *Br Med J* 1995;310:1360-2.
- Cunha BA. Newer antimicrobial agents for use in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Adv Ther* 1996;13/6:313-23.
- Davies RJO, Gleeson FV. The diagnosis and management of pleural empyema. *Curr Opin Infect Dis* 1998;11/2:163-8.
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 3. Auflage. München: Futuramed Verlag, 1999.
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998;113:1542-8.
- Finch RG, Woodhead MA. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Drugs* 1998; 55/1:31-45.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996;275: 134-41.
- Ganzer U. Leitlinien/Algorithmen der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. *Laryngorhinologie* 1998;77:602-5.
- Gialdroni-Gassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998;11:986-91.
- Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997;278/1:32-9.
- Grossman RF. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1997;112(Suppl 6):310-3.
- Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, Herva E. Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996;51: 185-9.
- Klugmann KP. Community-acquired pneumonia (CAP) in the next century. *ECCMID*; 1999; Berlin.
- Lepique K, Krasemann C. The influence of beta-lactamase producers on non-producers in mixed cultures. Possible consequences for the therapy of chronic bronchitis and community acquired pneumonia with penicillins. *Chemother J* 1997;6/3:125-9.
- Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Horowitz S. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179-84.
- Lode H. Infektionen der Atemwege – wann besteht eine Indikation zur Antibiotikatherapie? *Pneumologie* 1990;44:763-6.
- Lode H, Schaberg T. Pneumonie. *Pneumologie* 1996;50(Suppl 2):592-4.
- Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents

- and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-15.
35. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Hackman BA, for the community-based pneumonia incidence study group. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
 36. Mayer J, Campbell GD Jr. ATS recommendations for treatment of adults with hospital-acquired pneumonia. *Infect Med* 1996;13/12: 1027-9, 1033-6, 1044.
 37. Naber K, Adam D, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Fluorchinolone. *Münch Med Wochenschr* 1998;17:248-50.
 38. Naber K, Vogel F, Scholz H, und die Expertenkommission der PEG. Empfehlungen der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 1998;1:16-26.
 39. Niedermann MS. Hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Overview of ATS Guidelines and initial managements. *Infect Dis Clin Pract* 1996;5(Suppl 4):142-7.
 40. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Konsensuskonferenz : Cephalosporine zur parenteralen Applikation. *Chemother J* 1994;3: 101-15.
 41. Pallares R, Linares J, Vellido M, Cabellos C. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474-80.
 42. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, for the Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1996;275:194-8.
 43. Preis S, Jürgens H, Friedland C, Oudekotte-David AA. Ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in the management of febrile episodes in neutropenic children and adolescents with cancer on an outpatient base. *Klin Pädiat* 1993;205:197-316.
 44. Reinert RR, Huber K, Lütticken R. Grepafloxacin: A comparison of different methods for MIC determination of *Streptococcus pneumoniae*. *ECCMID*; 1999; Berlin.
 45. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
 46. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A. - A prospective randomized study of inpatient iv antibiotics for community-acquired pneumonia. *Chest* 1996;110:965-71.
 47. Scholz H, Naber KG, et al. Einteilung der Cephalosporine. *Chemother J* 1999;6:227-30.
 48. Unertl K. Antimicrobial chemoprophylaxis of pneumonia in intensive care patients. *Chemother J* 1996;5/2:89-93.
 49. Vogel F, Stille W, Tauchnitz C, Stollmann R, et al. Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik. *Chemother J* 1996;5:23-7.
 50. Vogel F, Naber K, Wacha H, Shah P. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 1999;1:3-49.
 51. Vogel F, Charpentier C. Therapieempfehlungen bei Atemwegsinfektionen. *Chemother J* 1998;3: 102-6.
 52. Vogel F. Cost benefits from improving clinical outcome. *Inf Med* 1998;15:61-7.
 53. Worth H, Adam D, Handrick W, Leupold W, et al. Prophylaxe und Therapie von bronchialen Infektionen: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Med Klin* 1997;92/12:699-704.

Die PEG im Internet: PEG-Homepage

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