

Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen

Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Friedrich Vogel, Hofheim, und Horst Scholz, Berlin
unter Mitarbeit von B. Al-Nawas, W. Elies, M. Kresken, H. Lode, O. Müller, K. G. Naber, E. Petersen, P. Shah, F. Sörgel, W. Stille, C. Tauchnitz, M. Trautmann, U. Ullmann, H. Wacha, B. Wiedemann

Orale Antibiotika werden vorwiegend in der ambulanten Medizin eingesetzt, finden aber bei leichten bis mittelschweren Infektionskrankheiten auch in der Klinik zunehmend Anwendung. Die Auswahl erfolgt in erster Linie nach medizinischen und sekundär nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten. Daher ist die klinische Effektivität das entscheidende Auswahlkriterium. Die verschiedenen Antibiotika-Gruppen (Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, Ketolide, Fluorchinolone, Tetracycline, Trimethoprim mit oder ohne Sulfonamid, Fosfomycin, Nitrofurantoin, Oxazolidinone, Nitroimidazole) werden nach ihrem antibakteriellen Spektrum und ihrer Pharmakokinetik charakterisiert. Aufgrund der häufigsten Erreger und der Ergebnisse von Therapiestudien werden daraus Empfehlungen abgeleitet, welche Antibiotika bei den unterschiedlichen Infektionen als Mittel der Wahl bzw. als Alternativen in Frage kommen. Die tabellarischen Zusammenfassungen der Therapieempfehlungen und der Dosierungen bei Erwachsenen sollen den rationalen Einsatz oraler Antibiotika erleichtern. Diese Empfehlungen gelten vorwiegend für die initiale Therapie vor oder ohne Erregerkenntnis (kalkulierte Therapie).

Wo immer möglich, liegen den Empfehlungen Evidenz-basierte Daten zugrunde, die angelehnt an das Leitlinien-Manual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung „äzq“ bewertet werden.

Nach den Kriterien der AWMF können die Empfehlungen als Leitlinie II eingestuft werden. Die Evidenz-Kriterien (siehe Kasten) werden im Einzelnen in den Tabellen angegeben.

Schlüsselwörter: Orale antibakterielle Antibiotika, Therapieempfehlungen
Chemother J 2002;11:47-58.

Seit 1984 (zuletzt 1998) erscheinen Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. Die Verfügbarkeit neuer Substanzen einerseits und die Veränderungen der Resistenzsituation in Mitteleuropa andererseits geben Anlass zu einer Aktualisierung dieser Empfehlungen. Hinzu kommt, dass ökonomische Aspekte der Pharmakotherapie einen immer höheren Stellenwert haben und einige relevante Neuregelungen in der Praxis gelten.

Die Antibiotika-Therapie machte im Jahr 1999 im niedergelassenen Bereich einen verhältnismäßig kleinen Teil (5,9 %) an den Gesamtverordnungen für Arzneimittel aus. Sie nimmt bei der ökonomischen Betrachtung jedoch eine Sonderstellung

ein, da es sich dabei um eine kurative Therapie handelt. Antibiotika liegen an vierter Stelle des Verordnungsvolumens nach den Analgetika/Antirheumatika, Antitussiva/Expektoranzien und Kardiaka. Auch nach dem jährlichen Umsatz liegen Antibiotika/Antiinfektiva mit 2,176 Mrd. DM an vierter Stelle, nach den Kardiaka, Antihypertonika und Magen-Darm-Mitteln.

Bei der Wahl des Antibiotikums ist die klinische Effektivität – gerade auch unter Kostengesichtspunkten – das entscheidende Kriterium. Die Folgekosten einer ineffizienten Antibiotika-Therapie, wie zum Beispiel zusätzliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen sowie Krankenhausaufenthalte, können die Behandlung wesentlich verteuern. Bei

Evidenzkriterien

- **Evidenz I:** Metaanalysen randomisierter Studien oder mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
- **Evidenz II:** Mindestens eine gut angelegte, nicht randomisierte, kontrollierte Studie bzw. quasi experimentelle Studie
- **Evidenz III:** Deskriptive Studien wie Vergleichstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontrollstudien
- **Evidenz IV:** Expertenmeinung, Erfahrung anerkannter Autoritäten

Nachfolgepräparaten (Generika) müssen wissenschaftlich gesicherte Daten über die Bioverfügbarkeit sowie über die Konstanz der Qualität vorliegen, um die Therapiesicherheit zu gewährleisten. Sonst könnten Generika mit niedrigen Tagestherapiekosten die Gesamtkosten sogar noch erhöhen.

In den vorliegenden Empfehlungen werden unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit und des vermuteten Erregerspektrums für die wichtigsten Indikationen Antibiotika empfohlen, die aufgrund ihrer mikrobiologischen und klinischen Wirksamkeit sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patienten eingesetzt werden können. In tabellarischer Form (Tab. 1) werden Infektionserkrankungen des Respirationstrakts, des Kopf-Hals-Bereichs, Haut- und Weichteilinfektionen, des Magen- und Darm-Trakts, Gallenwegs- und Harnwegsinfektionen sowie die zur Therapie in Frage kommenden Antibiotika abgehandelt. Eben-

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Friedrich Vogel, Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises GmbH, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim/Taunus

falls angegeben sind die Dosierungen der wichtigsten Antibiotika für Erwachsene (Tab. 2).

Besonderheiten der Antibiotika-Therapie in der ambulanten Medizin

Die antibakterielle Therapie in der ambulanten Medizin unterscheidet sich in mehrfacher Hinsicht von den Gegebenheiten in der Klinik:

Empfehlungen zum rationalen Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen

Die Bearbeitung und Aktualisierung dieser Empfehlungen wurde im Februar und März 2001 auf der Basis der Empfehlung von 1998 [Naber, Vogel et al, 1998] durchgeführt und diskutiert. Im April 2001 wurden diese Vorschläge und Aktualisierungen an die Mitglieder der Expertenkommission versandt. Bis Juli 2001 wurden dann die Änderungswünsche und Anregungen in den Text eingearbeitet, im Juli wurde das bearbeitete Manuskript an die Expertengruppe verschickt. Im August und September wurde der Text dann nochmals gründlich überarbeitet und aktualisiert; am 30. August 2001 haben dann die beiden Autoren Vogel und Scholz im Einvernehmen mit den Experten die letzte Überarbeitung unter Berücksichtigung der Anregungen und Einwände durchgeführt und die Bewertungen nach AWMF vorgenommen. Weiter sind regionale Unterschiede von Bedeutung. Daher wurden Studien, die nicht die Resistenz-Epidemiologie in Deutschland widerspiegeln, nur mit einem Evidenzgrad II berücksichtigt. Neu eingeführte Substanzen wurden aufgrund der noch fehlenden eingehenden Erfahrungen in der Praxis nicht als erste Wahl berücksichtigt. Dabei muss betont werden, dass Expertenempfehlungen immer einen Kompromiss darstellen, auch wenn in den weitaus meisten Aussagen eine Übereinstimmung erzielt wurde. Nach der letzten Überarbeitung am 7. Februar 2002 wurde die Druckfahne nochmals dem Expertengremium und dem Vorstand der PEG zur Genehmigung vorgelegt.

Bei den meisten bakteriellen Infektionskrankungen in der ambulanten Medizin sind die Erreger gegenüber den meisten Antibiotika noch empfindlich. Hohe Resistenzraten, wie sie im Krankenhaus auftreten, spielen in der ambulanten Medizin eine geringere Rolle. Wegen der zunehmenden Tendenz, auch schwere Infektionserkrankungen ambulant zu behandeln, muss jedoch auf mehrfach resistente Erreger hingewiesen werden, wie sie bei urologischen und bei komplizierten Atemwegs-Infektionen auftreten oder in anderen Ländern (auf Reisen) akquiriert werden können.

Bei einer akuten behandlungsbedürftigen Infektion liegt ein Erregernachweis in der Regel nicht vor, die Behandlung wird daher kalkuliert eingeleitet.

Zur „kalkulierten“ Therapie gehört, dass bei der Auswahl der Antibiotika die derzeitige Resistenzsituation, das mögliche Erregerspektrum der zu behandelnden Infektion, die antibakterielle Aktivität, die Pharmakokinetik und Infektionslokalisation sowie die Anwendungssicherheit berücksichtigt werden.

Liegt ein klinischer Hinweis für eine bakterielle Infektion vor, sollte die Behandlung unverzüglich mit der geeigneten Applikationsform so lange wie nötig, so kurz wie möglich sowie in ausreichender Dosierung erfolgen.

Der Arzt in der ambulanten Medizin muss rasch entscheiden und erwartet bei der Verordnung der Antibiotika seiner Wahl eine hohe Akzeptanz durch den Patienten, eine gute Compliance (Zuverlässigkeit bei der Einnahme) und eine hohe Therapiesicherheit.

In der ambulanten Medizin werden fast ausschließlich oral anwendbare Substanzen eingesetzt; eine parenterale Gabe ist nur bei sehr wenigen Infektionskrankheiten erforderlich, gewinnt aber zunehmend an Bedeutung, da heute häufiger schwere Infektionen auch ambulant behandelt werden.

Aber auch in der Klinik kommt oralen Antibiotika eine wachsende Bedeutung zu, tragen sie doch wesentlich zur Einsparung von Behandlungs- und Personalkosten sowie zur Müllvermeidung bei.

Effiziente orale Antibiotika bieten verstärkt die Möglichkeit einer parenteral-oralen Folgebehandlung (Sequenztherapie) bzw. erlauben, die in der Klinik parenteral begonnene Therapie ambulant oral fortzusetzen. Dabei können auch Substanzen unterschiedlicher Stoffklas-

sen verwendet werden, wenn z. B. der mikrobiologische Befund vorliegt.

Die parenteral-orale Folgetherapie hat auch in der prä- und poststationären Versorgung zu Einsparungen bei Kosten und im Personalaufwand geführt.

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.

Charakterisierung der Antibiotika-Gruppen (Tab. 2)

Penicilline

Phenoxypenicilline

Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) gilt bei Monoinfektion durch Streptokokken und Penicillin-sensible Pneumokokken wegen seiner hohen intrinsischen Aktivität immer noch als Mittel der Wahl. Die Pneumokokken-Resistenz liegt gegenwärtig in Deutschland bei etwa 1 %, die Inzidenz intermediärer Stämme bis 9 %, so dass das parenteral verfügbare Benzylpenicillin (Penicillin G) auch zur kalkulierten Initialtherapie empfohlen werden kann, wenn die genannten Erreger als Ursache einer Infektion vermutet werden. Es gibt keine Penicillin-resistenten Beta-hämolysierenden Streptokokken.

Staphylokokken werden kaum erfasst, da die Mehrzahl der Stämme (etwa 80 %) Penicillinasen bilden, die Penicillin inaktivieren.

Diese Oralpenicilline mit fehlender oder geringer Säurefestigkeit (*Phenoxymethylpenicillin*, *Azidocillin*, *Propicillin*) sind trotz ihrer unterschiedlichen Pharmakokinetik gleichwertig. Um eine gute Resorption zu erzielen, sollte Phenoxy-methylpenicillin etwa eine Stunde vor der Mahlzeit eingenommen werden. Ausreichend hohe Plasmaspiegel sind unabhängig von der Mahlzeit mit *Azidocillin* und *Propicillin* zu erreichen.

Tab. 1. Empfehlungen zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten in der Praxis (Erwachsene). Die Reihenfolge der Antibiotika innerhalb der Empfehlungen ist Experten-Meinung (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren).

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz-Grad
Infektionskrankheiten des Mund- und Rachenraums sowie der Atemwege				
Tonsillitis	A-Streptokokken	Phenoxypenicillin Cephalosporin Gruppe 2/3 ¹	Makrolid Ketolid ¹	I
Akute Otitis media	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Staphylokokken A-Streptokokken	Cephalosporin Gruppe 2/3 ² Aminopenicillin ± BLI	Makrolid (s. S. 56) Doxycyclin	I
Akute Sinusitis	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Staphylokokken A-Streptokokken	Cephalosporin Gruppe 2/3 ² Aminopenicillin ± BLI	Makrolid (s. S. 56) Ketolid Fluorchinolon Gruppe 3/4	I
Chronische Otitis media (Therapie möglichst nach mikrobiologischem Befund)	Staphylokokken Pseudomonas aeruginosa Proteus und andere Enterobacteriaceae	Aminopenicillin + BLI Cephalosporin Gruppe 2/3 ² Fluorchinolon Gruppe 2/3/4 (außer Enoxacin und Fleroxacin)		II
Chronische Sinusitis (Therapie möglichst nach mikrobiologischem Befund)	Staphylokokken Haemophilus influenzae Streptokokken Vermehrt Mischinfektionen mit anaeroben Keimen	Aminopenicillin + BLI Fluorchinolon Gruppe 2/3/4 (außer Enoxacin und Fleroxacin) Cephalosporin Gruppe 2/3	Ketolid Makrolid	II
Laryngitis/Pharyngitis	Primär Viren Selten: A-Streptokokken Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus	Phenoxypenicillin Aminopenicillin ± BLI Cephalosporin Gruppe 2/3 ²	Makrolid Ketolid	II
Akute Bronchitis Nur im Ausnahmefall antibakterielle Behandlung	Primär: Viren, nur selten: Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Chlamydia pneumoniae	Cephalosporin Gruppe 2/3 Aminopenicillin ± BLI Makrolid (s. S. 56)	Fluorchinolon Gruppe 3/4 Ketolid Doxycyclin*	I
Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis Schweregrad I < 3 Exazerbationen/Jahr Ohne oder leichte Obstruktion Keine Komorbidität	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis	Cephalosporin Gruppe 2/3 ² Aminopenicillin + BLI Fluorchinolon Gruppe 3/4	Makrolid (s. S. 56) Ketolid Doxycyclin	I
Schweregrad II < 3 Exazerbationen/Jahr Leichte bis mittelschwere Obstruktion Komorbidität	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Staphylokokken Klebsiella pneumoniae	Cephalosporin Gruppe 2/3 ² Aminopenicillin + BLI Fluorchinolon Gruppe 3/4	Ketolid	I

¹Für Cefixim, Cefpodoxim, Ceftributen, Cefuroximaxetil und für das Ketolid Telithromycin ist eine fünftägige Therapie ausreichend

²Differenzierung unbedingt beachten, siehe Seite 53

* P. M. Shah ist der Auffassung, dass Doxycyclin in dieser Indikation die gleiche Wirksamkeit hat wie die Makrolide

Tab. 1. Empfehlungen zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten in der Praxis (Erwachsene). Die Reihenfolge der Antibiotika innerhalb der Empfehlungen ist Experten-Meinung (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren) (Fortsetzung).

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz-Grad
Schweregrad III > 3 Exazerbationen/Jahr Schwere Obstuktion Emphysem Komorbidität	Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Escherichia coli Streptococcus pneumoniae Enterobakterien	Cephalosporin Gruppe 3 (i. v.) Acylaminopenicillin + BLI (i. v.) Fluorchinolon Gruppe 2/3/4 (i. v.) (außer Enoxacin und Fleroxacin) Carbapenem (i. v.)		I
Schweregrad III wird initial grundsätzlich parenteral behandelt, evtl. Sequenztherapie (APAT = ambulante parenterale Antibiotika-Therapie)				
Ambulant erworbene Pneumonie Patienten < 65 Jahre Ohne Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae	Cephalosporin Gruppe 2 Aminopenicillin ± BLI Levofloxacin, Moxifloxacin	Ketolid Makrolid (s. S. 56) Gatifloxacin Doxycyclin	I
Patienten > 65 Jahre mit Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Staphylococcus aureus Gramnegative Bakterien	Cephalosporin Gruppe 2/3 ² Aminopenicillin + BLI Levofloxacin, Moxifloxacin	Ketolid Gatifloxacin	I
Evtl. initial parenteral behandeln				
Infektionen in der Zahnheilkunde				
Apikale Parodontitis, Dentitio difficilis, schwere dentogene Abszesse	Aerob-anaerobe Misch- infektion, Peptostrepto- kokken, Streptokokken, Prevotella spp.	Aminopenicillin + BLI	Clindamycin Makrolid (s. S. 56)	II
„Aggressive“ marginale Parodontitis	Actinobacillus actinomycetem- comitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus	Aminopenicillin + BLI Doxycyclin Metronidazol ± Aminopenicillin Metronidazol ± Ciprofloxacin	Clindamycin	I
Akute nekrotisierende Gingivitis, Angina Plaut Vincenti	Fusobakterien, Spirochäten	Phenoxyethylpenicillin + Metronidazol	Clindamycin	III
Sialadenitis	Staphylokokken, Streptokokken, anaerobe Mischinfektion	Aminopenicillin + BLI Clindamycin Cephalosporin Gruppe 2/3		III
Haut- und Weichteilinfektionen				
Erysipel	A-Streptokokken	Phenoxyethylpenicillin	Cephalosporin Gruppe 1/2 Clindamycin Makrolid (s. S. 56)	II
Impetigo	Meist A-Streptokokken Selten Staphylococcus aureus	Cephalosporin Gruppe 1/2 Phenoxyethylpenicillin	Clindamycin Aminopenicillin + BLI Makrolid (s. S. 56)	III
Furunkel	Staphylococcus aureus	Isoxazolylpenicillin Cephalosporin Gruppe 1/2 Clindamycin	Aminopenicillin + BLI	III

²Differenzierung unbedingt beachten, siehe Seite 53

Tab. 1. Empfehlungen zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten in der Praxis (Erwachsene). Die Reihenfolge der Antibiotika innerhalb der Empfehlungen ist Experten-Meinung (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren) (Fortsetzung).

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz-Grad
Tierbisse/Menschenbisse	Streptokokken Staphylokokken Pasteurella multocida Bartonellen Anaerobier	Aminopenicillin + BLI	Fluorchinolon Gruppe 4 Cephalosporin Gruppe 2 Clindamycin Doxycyclin	III
Diabetisches Fußsyndrom Gangrän bei arterieller Verschlusskrankheit	Staphylococcus aureus Anaerobier Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa	Clindamycin Aminopenicillin + BLI Cephalosporin Gruppe 2 Ciprofloxacin	Fluorchinolon Gruppe 3/4	II
Lyme-Borreliose Erythema migrans	Borrelia burgdorferi	Amoxicillin Phenoxyphenicillin Cefuroximaxetil Doxycyclin	Makrolid	I
Magen-Darm-Infektionen				
Akute Enteritis	Salmonellen Campylobacter jejuni Yersinien Shigellen	Ciprofloxacin	Aminopenicillin Trimethoprim/Sulfonamid Makrolid nur bei Campylobacter	II
Bemerkungen: Infektionen durch Salmonellen, Campylobacter oder Yersinien beim Erwachsenen nur in Ausnahmefällen antibakteriell behandeln				
Ulcus duodeni/ventriculi Malt-Lymphom	Helicobacter pylori	Amoxicillin+ Clarithromycin (Azithromycin) + Protonen- pumpenhemmer	Amoxicillin + Metronidazol + Protonenpumpenhemmer	I
Divertikulitis	Escherichia coli Enterokokken Bacteroides fragilis	Amoxicillin + BLI Amoxicillin + Metronidazol Fluorchinolon Gruppe 2/3 + Metronidazol oder Clindamycin	Fluorchinolon Gruppe 4	III
Gallenwegsinfektionen				
Cholangitis Cholezystitis	Escherichia coli Enterokokken Klebsiellen Anaerobe und aerobe Streptokokken Selten Clostridium perfringens 1–3 %	Fluorchinolon Gruppe 2/3 (außer Enoxacin und Fleroxacin) Aminopenicillin + BLI		II
Bemerkungen: Bei Steinen endoskopische bzw. chirurgische Therapie! Endoskopische Untersuchungen der Gallenwege: Prophylaxe mit Ciprofloxacin				
Harnwegsinfektionen				
Akute unkomplizierte Zystitis der Frau im geschlechtsaktiven Lebensalter	Escherichia coli 75–85 % Proteus mirabilis 10–15 % Staphylokokken 5–15 % Andere Erreger selten	Trimethoprim ³ Trimethoprim/Sulfonamid ³ Fluorchinolone Fosfomycin-Trometamol Pivmecillinam (Österreich)	Cephalosporin Gruppe 2/3 Aminopenicillin (Mittel der Wahl, wenn Schwangerschaft nicht aus- geschlossen)	I

Bemerkungen: Bei typischen Beschwerden (akute Dysurie) und Leukozyturie sollte die Therapie als Kurzzeittherapie (bis 3 Tage) erfolgen. Kontrolle nach 1 bis 2 Wochen empfohlen

³Nach lokaler Resistenzsituation

Tab. 1. Empfehlungen zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten in der Praxis (Erwachsene). Die Reihenfolge der Antibiotika innerhalb der Empfehlungen ist Experten-Meinung (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren) (Fortsetzung).

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen	Evidenz-Grad
Akute unkomplizierte Pyelonephritis	Escherichia coli 70–85 % Proteus mirabilis 10–18 % Andere Erreger selten	Ciprofloxacin, Levofloxacin Trimethoprim/Sulfonamid ⁴ Trimethoprim ⁴	Cephalosporin Gruppe 2/3 Aminopenicillin + BLI Gatifloxacin	I
Bemerkungen: Bei typischem klinischem Bild (Flankenschmerz, Fieber) und Leukozyturie kann die Therapie (Dauer 7 bis 14 Tage) ggf. ohne mikrobiologische Untersuchung begonnen werden. Bei atypischem Verlauf oder Rezidiv ist eine mikrobiologische Untersuchung erforderlich				
Komplizierte Harnwegsinfektionen	Escherichia coli 30–50% Proteus mirabilis 10–15% Sonstige Enterobacteriaceae 10–20% Pseudomonas aeruginosa 5–10 % Enterokokken 10–20 % Staphylokokken 10–20%	Nach Testung Cephalosporin Gruppe 2/3	Trimethoprim/Sulfonamid Ciprofloxacin Levofloxacin Gatifloxacin Aminopenicillin + BLI	I
Bemerkungen: Therapiedauer mindestens 7 bis 10 Tage und länger (bis zu 6 Wochen). Wegen der Multiresistenz vieler Erregerarten antiinfektiöse Therapie grundsätzlich nur nach Resistenztestung; in Ausnahmefällen (Fieber etc.): Therapie nach Uringewinnung (zur bakteriologischen Untersuchung) mit einem Breitspektrum-Antiinfektivum; gleichzeitig Wiederherstellung der Urodynamik anstreben				
Reinfektionsprophylaxe unkomplizierter Harnwegsinfektionen	Escherichia coli 75–85 % Proteus mirabilis 10–15 % Staphylokokken 5–15 % Andere Erreger selten	Trimethoprim Trimethoprim/Sulfonamid	Fluorchinolon Gruppe 1/2 Cephalosporin Gruppe 1 Nitrofurantoin	I
Bemerkungen: Dabei nur etwa ein Viertel der üblichen Tagesdosis erforderlich; Prophylaxedauer: 3 bis 6 Monate, eventuell länger				
Gynäkologische Infektionen				
Kolpitis	Candida A-Streptokokken Aminvaginose	Clotrimazol Penicillin/Aminopenicillin Clindamycin Metronidazol	Nystatin Cephalosporin Gruppe 2	III
Zervizitis	Chlamydia trachomatis ⁵ Gonokokken	Doxycyclin	Makrolid Ciprofloxacin, Levofloxacin Cefixim	II
Endometritis	A-B-Streptokokken Anaerobier Enterobacteriaceae	Aminopenicillin + BLI	Makrolid + Metronidazol Ciprofloxacin + Clindamycin oder Metronidazol Levofloxacin + Clindamycin oder Metronidazol	III
Salpingitis	Chlamydia trachomatis Streptokokken Anaerobier Enterobacteriaceae	Doxycyclin + Metronidazol	Aminopenicillin + BLI	III
Genitalinfektionen				
Lues	Treponema pallidum	Benzylpenicillin parenteral	Doxycyclin Makrolid	II
Gonorrhö	Gonokokken	Cefixim oder Cephalosporin Gruppe 2/3 parenteral	Doxycyclin Ciprofloxacin	II
Unspez. Urethritis	Chlamydia trachomatis	Doxycyclin ⁶	Makrolid	II

⁴Nur nach Testung

⁵Therapiedauer 14 bis 20 Tage, Partnerbehandlung notwendig

⁶0,2 g/Tag über 10 Tage, Partnerbehandlung notwendig

Aminopenicilline

Ein breiteres Spektrum haben die Aminopenicilline *Ampicillin* und *Amoxicillin*. Neben der Aktivität gegen Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, besitzen sie eine Wirkung gegen *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae* und *parainfluenzae*, Listerien, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, Salmonellen und Shigellen; Resistenz kann in unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen. Wegen der Empfindlichkeit der Aminopenicilline gegen Beta-Lactamasen sind sie zum Beispiel gegen Staphylokokken, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis* und viele Enterobacteriaceae nicht ausreichend wirksam. Bis zu 80 % der Stämme sind resistent.

Wegen der besseren Resorption sollte oral nur *Amoxicillin* oder *Bacampicillin* eingesetzt werden.

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

Beta-Lactamase-Inhibitoren

Clavulansäure und *Sulbactam* erweitern in Kombination mit Aminopenicillinen deren Wirkungsspektrum auch auf Beta-Lactamase-produzierende Erreger. Beim oralen Einsatz dieser Kombinationen kann es häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen.

Fixe Kombinationen sind *Amoxicillin/Clavulansäure* oder *Sultamicillin*.

Isoxazolylpenicilline

Isoxazolylpenicilline besitzen ein schmales Wirkungsspektrum. Ihr Einsatzgebiet beschränkt sich auf vermutete oder nachgewiesene Infektionen durch *Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich). Aus dieser Gruppe sind für eine orale Therapie *Dicloxacillin* und *Flucloxacillin* verfügbar.

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. Isoxazolylpenicilline werden vor allem bei leichten Haut-, Wund- und anderen Staphylokokken-Infektionen eingesetzt.

Cephalosporine

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

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 niedrigere Wirkspiegel resultieren.

Eine Einteilung der oralen Cephalosporine wurde im Jahr 1999 von der PEG in drei Gruppen vorgenommen.

Cephalosporine der Gruppe 1

Zwischen den verschiedenen oralen Cephalosporinen bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede im antibakteriellen und pharmakokinetischen Verhalten. Die Oralcephalosporine der Gruppe 1 (*Cefalexin*, *Cefadroxil*, *Cefaclor*) haben eine gute Aktivität gegen grampositive Erreger, wie Streptokokken und Staphylokokken, einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, die Beta-Lactamase produzieren, aber nur eine mäßige Wirkung gegen Enterobacteriaceae. Hauptindikationsgebiete der Cephalosporine Gruppe 1 sind Haut- und Weichteilinfektionen sowie Infektionen des Respirationstraktes, wobei nur *Cefaclor* auch gegen *Haemophilus influenzae* eingeschränkt aktiv ist. Aus diesem Grund werden *Cefalexin* und *Cefadroxil* nicht mehr für die empirische Behandlung des purulenten Schubes einer Bronchitis empfohlen.

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik. Selten kann bei *Cefaclor* ein Serumkrankheits-ähnliches Syndrom auftreten.

Cephalosporine der Gruppe 2

Die oralen Cephalosporine der Gruppe 2 (wie *Cefuroximaxetil*) zeigen eine deutlich bessere Aktivität gegenüber gramnegativen Erregern als Cephalosporine der Gruppe 1 bei guter Aktivität 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*.

Indikationen sind Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen sowie die Lyme-Borreliose (*Cefuroximaxetil*).

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

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

Loracarbef hat als Carbacephem-Analogon des *Cefaclors* eine Sonderstellung. Es verfügt im Vergleich zum *Cefaclor* über eine verbesserte Pharmakokinetik und ein breites Wirkungsspektrum, das dem der Cephalosporine der Gruppe 2 annähernd entspricht. Die Aktivität gegenüber Staphylokokken ist schwächer als bei *Cefaclor*. Die Substanz wird zu annähernd 90% resorbiert, ein zeitlicher Abstand zu den Mahlzeiten muss nicht berücksichtigt werden.

Cephalosporine der Gruppe 3

Die Cephalosporine der Gruppe 3 haben eine verbesserte Aktivität im gramnegativen Bereich. Die Aktivität gegen einige grampositive Bakterien (Staphylokokken) und Streptokokken ist jedoch unterschiedlich. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese Cephalosporine daher nicht Mittel der Wahl. Die Aktivität von *Cefpodoxim* gegen Streptokokken einschließlich Pneumokokken ist gut, gegen Staphylokokken entspricht sie der der Gruppe 2, so dass dieses orale Cephalosporin im Übergangsbereich der Gruppe 2 zu Gruppe 3 liegt. Die Aktivität von *Cefetamet*, *Cefixim* und *Ceftibuten* gegen Staphylokokken ist unzureichend. Außerdem gibt es Einschränkungen der In-vitro-Aktivität gegen Pneumokokken bei *Ceftibuten*. Indikationen von *Cef-*

Tab. 2. Mittlere empfohlene Tagesdosierungen oraler Antibiotika

Gruppe	INN	Handelsnamen® (Beispiele)	Mittlere empfohlene Tagesdosierung für Erwachsene (ED = Einzeldosis)
Penicilline			
Phenoxypenicilline	Phenoxyethylpenicillin	Infectocillin, Isocillin Megacillin oral	1,5 bis 3 (bis 4) Mio. I. E. in 3 ED
	Phenoxyethylpenicillin- Benzathin	InfectoBicillin	1,5 bis 3 Mio. I. E. in 2 ED
	Azidocillin	Infectobicillin H	1,5 g in 2 ED
	Propicillin	Baycillin	3 Mio. I. E. in 3 ED
Aminopenicilline	Amoxicillin	Amoxyphen, Infectomox	1,5 bis 3 g in 3 ED
	Bacampicillin	Ambacamp, Penglobe	1,6 bis 2,4 g in 2 bis 3 ED
	Pivmecillinam	Selexid (Österreich, Schweiz)	0,6 bis 1,6 g in 2 bis 4 ED
Aminopenicilline + Beta-Lactamase- Inhibitor	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan Amoclav, Amoxidura, Amoxillat-Clav	1,75 g/0,25 g in 2 ED 1,5 g/0,375 g bis 3 g/0,75 g in 3 ED
	Sultamicillin	Unacid PD oral	0,75 bis 1,5 g in 2 ED
Isoxazolyl- Penicilline	Dicloxacillin	InfectoStaph	2 bis 4 g in 4 bis 6 ED
	Flucloxacillin	Staphylex	3 g in 3 ED
Cephalosporine			
Gruppe 1	Cefalexin	Ceporex, Oracef, Cephalex	1 bis 4 g in 3 ED
	Cefadroxil	Grüncef, Cedrox	1 bis 2 g in 1 bis 2 ED
	Cefaclor	Panoral, Kefspor	1,5 g in 3 ED
Gruppe 2	Loracarbef	Lorafem	0,4 bis 0,8 g in 2 ED
	Cefuroximaxetil	Elobact, Zinnat	0,5 bis 1 g in 2 ED
Gruppe 3	Cefpodoximproxetil	Orelox, Podomexef	0,2 bis 0,4 g in 2 ED
	Cefetametpivoxil	Globocef	1 g in 2 ED
	Ceftibuten	Keimax	0,4 g in 1 ED
	Cefixim	Cephoral, Suprax	0,4 g in 1 bis 2 ED
Makrolide			
Azalide	Erythromycinethyl- succinat	Ery-Diolan Monomcin	1,5 bis 2 g in 2 bis 3 (-4) ED
	Erythromycinestolat	Infectomycin	2 g in 2 ED
	Erythromycinstearat	Erycinum	1,5 bis 2 g in 2 bis 3 (-4) ED
	Erythromycinostinat	Erysec, Karex	1 bis 2 g in 2 ED
	Roxithromycin	Rulid, Roxigrün	0,3 g in 1 ED
Azalide	Clarithromycin	Klacid, Cyllind, Biaxin	0,5 bis 1,0 g in 2 ED
	Azithromycin	Zithromax	0,5 g in 1 ED
Ketolide	Telithromycin	Ketek	0,8 g in 1 ED

Tab. 2. Mittlere empfohlene Tagesdosierungen oraler Antibiotika (Fortsetzung)

Gruppe	INN	Handelsnamen® (Beispiele)	Mittlere empfohlene Tagesdosierung für Erwachsene (ED = Einzeldosis)
Fluorchinolone			
Gruppe 1	Norfloxacin	Barazan, Bactracid, Firin	0,8 g in 2 ED
	Pefloxacin	Peflacin	0,8 g in 2 ED
Gruppe 2	Enoxacin	Enoxor	0,4 bis 1,2 g in 2 bis 3 ED
	Fleroxacin	Quinodis	0,4 g in 1 ED
	Ofloxacin	Tarivid	0,2 bis 0,4 g in 2 ED
	Ciprofloxacin	Ciprobay	0,25 bis 1,0 g in 2 ED
Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic	0,25 bis 0,5 g in 1 bis 2 ED
Gruppe 4	Gatifloxacin	Bonoq Bonoq Uro	0,4 g in 1 ED 0,2 g in 1 ED
	Moxifloxacin	Avalox	0,4 g in 1 ED
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin, Turimycin	0,6 bis 1,8 g in 4 ED
Tetracycline	Doxycyclin	Vibramycin, Azudoxat, Jenacyclin Supracyclin	0,1 bis 0,2 g in 1ED
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	1,2 g in 2 ED
Andere Chemo- therapeutika	Trimethoprim	Infectotrimet, TMP-ratiopharm	0,150 bis 0,4 g in 2 ED
	Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Bactrim, Eusaprim, Kepinol, Supracombin	0,16/0,8 g in 2 ED
	Trimethoprim/Sulfamerazin	Berlocombin	0,16 g/0,24 g in 2 ED (initial 0,32 g/ 0,48 g)
	Fosfomycin	Monuril	3 g in 1 ED
	Nitrofurantoin	Cystit, Furadantin, Uro-Tablinen	0,3 g in 2 ED; 0,05 g in 1 ED zur Prophylaxe
	Metronidazol	Arilin, Clont, Flagyl	0,2 g in 2 ED

podoximproxetil sind Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereichs sowie Harnwegsinfektionen und Hautweichteilinfektionen. Auch Cefetamet und Cefitibuten können bei akuten Atemwegs- einschließlich HNO-Infektionen, mit der Einschränkung der Wirksamkeit im grampositiven Bereich, sowie bei Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Während die Resorption bei Cefitibuten 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.

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.

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der Patienten auf. Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt, als ZNS- oder als Hautreaktionen. Ebenso sind Entzündungen oder Rupturen von Sehnen beschrieben. Diese unerwünschten Wirkungen werden auch nach Gabe der neueren Substanzen beobachtet. Milch oder Milchprodukte, Eisenpräparate sowie Arzneimittel mit Calcium-, Magnesium- oder Aluminiumsalzen und Colestyramin sollten in einem ausreichenden zeitlichen Abstand eingenommen werden, da bei gleichzeitiger Einnahme die Resorption der Chinolone beeinträchtigt werden kann.

Fluorchinolone Gruppe 1

Das Wirkungsspektrum dieser Fluorchinolone umfasst im Wesentlichen die Enterobacteriaceae. Gegen grampositive und „atypische“ Erreger sind diese Fluorchinolone unwirksam. Daher werden sie bei der Therapie von Infektionen der oberen und unteren Atemwege nicht eingesetzt. *Norfloxacin* ist in Deutschland zur Behandlung von Harnwegsinfektionen, Enteritis und chronischer Prostatitis zugelassen und hat sich in diesen Indikationen bewährt. *Pefloxacin* steht nur als Einmaltherapie (800 mg) bei der unkomplizierten Zystitis zur Verfügung.

Fluorchinolone Gruppe 2

Fluorchinolone der Gruppe 2, im Wesentlichen *Ciprofloxacin*, haben eine gute Aktivität gegen Enterobacteriaceae und *Haemophilus influenzae*, eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken, Streptokokken einschließlich Pneumo-

kokken und Enterokokken sowie gegen Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist unterschiedlich, wobei Ciprofloxacin in vitro am aktivsten ist. Fluorchinolone der Gruppe 2 besitzen ein breites Indikationsgebiet, das auch den Bereich der respiratorischen einschließlich der HNO-Infektionen umfasst. Wegen ihrer schwächeren Aktivität gegenüber Pneumokokken sind sie jedoch nicht Mittel der Wahl bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. Ausgenommen sind Krankheitsbilder, bei denen *Pseudomonas aeruginosa* der häufigste Erreger ist. Bei diesen ist Ciprofloxacin zu bevorzugen. Weitere Indikationen sind Harnwegs-, gynäkologische, abdominale und Gallenwegs-Infektionen.

Fluorchinolone der Gruppe 3

Das Wirkungsspektrum der Fluorchinolone der Gruppe 3 unterscheidet sich von dem der Gruppe 2 im Wesentlichen dadurch, dass die Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken einschließlich Pneumokokken höher ist bei vergleichbarer Aktivität gegen gramnegative Erreger. Hinzu kommt die verbesserte Aktivität gegen Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Aufgrund einer verlängerten Halbwertszeit ist eine einmal tägliche Gabe möglich.

Oral und parenteral verfügbar ist als einziger Vertreter dieser Gruppe Levofloxacin, das linksdrehende Enantiomer des Razemats Ofloxacin. Indikationen sind Atemwegsinfektionen (Bronchitis, Pneumonie), HNO-, Haut- Weichteil und komplizierte Harnwegsinfektionen.

Fluorchinolone der Gruppe 4

Diese besitzen das Wirkungsspektrum der Fluorchinolone der Gruppe 3 mit noch besserer Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, als die Vertreter der Gruppe 3 und zusätzlich eine verbesserte Aktivität gegen Anaerobier. Derzeit sind in Deutschland aus der Gruppe 4 *Moxifloxacin* und *Gatifloxacin* zur oralen Anwendung im Handel.

Zu Moxifloxacin liegen Untersuchungen vor, die die Indikationen Atemwegsinfektionen und Sinusitis belegen. Gatifloxacin ist seit September 2001 zugelassen und ähnlich zu bewerten wie Moxifloxacin, jedoch steht eine genaue

klinische Bewertung mit erweiterter Datenlage noch aus. Gatifloxacin ist neben Atemwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen auch für unkomplizierte (einmal täglich 200 mg für 3 Tage) und komplizierte Harnwegsinfektionen zugelassen.

Makrolide/Azalide/Ketolide

Das Wirkungsspektrum der Makrolide umfasst Streptokokken einschließlich Pneumokokken, *Bordetella pertussis* und *Moraxella catarrhalis*. Von Bedeutung ist die auch in Deutschland zunehmende Resistenz der Pneumokokken und A-Streptokokken, die für beide Erreger bereits 5 bis 10 % und regional sogar schon bis 20 % beträgt.

Die In-vitro-Aktivität gegen *Haemophilus influenzae* ist bei den älteren Makroliden nicht ausreichend. Makrolide reichern sich intrazellulär an, weshalb sie sich insbesondere zur Behandlung der Infektionen durch Mykoplasmen, 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 insbesondere bei Erwachsenen 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.

Die relative Bioverfügbarkeit des freien Erythromycins ist nach Gabe von Erythromycinestolat und -stinoprat größer als nach Verabreichung von Erythromycinethylsuccinat.

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*, ein Azalid, das mit den Makroliden strukturverwandt ist. Roxithromycin und Azithromycin sind ausschließlich in oraler Form im Handel, Clarithromycin ist oral und parenteral verfügbar. Die Verträglichkeit dieser Präparate bei Erwachsenen ist aufgrund der höheren Magensäurestabilität im Vergleich zum Erythromycin besser. Zudem besitzen sie eine 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.

Das Wirkungsspektrum von Roxithromycin und Clarithromycin unterscheidet sich kaum von dem des Erythromycins. In vivo wird Clarithromycin metabolisiert, wobei der Hauptmetabolit eine klinisch relevante antibakterielle Aktivität insbesondere gegen *Haemophilus influenzae* aufweist. Azithromycin hat im Vergleich zu Erythromycin in vitro eine verbesserte *Haemophilus*-, aber eine etwas schwächere Aktivität gegen A-Streptokokken. Die extrem lange Halbwertszeit und das große Verteilungsvolumen sind Ausdruck einer Anreicherung in den Geweben sowie in den Makrophagen. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist eine 3-Tage-Therapie für viele Indikationen geprüft und zugelassen worden.

Indikationen der Makrolide sind Atemwegs- einschließlich HNO-Infektionen, dentogene Infektionen, sexuell übertragbare (STD) und Infektionen der Haut- und Weichteile. Besonders wirksam sind sie gegen Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Eine spezielle Indikation für Clarithromycin ist die Eradikation von *Helicobacter pylori*. Azithromycin und Clarithromycin sind auch bei *Mycobacterium avium* intracellulare indiziert. Weiterhin sind Makrolide auch bei *Borrelia burgdorferi* und Bartonellen wirksam.

Ketolide

Die *Ketolide* sind eine Weiterentwicklung der Makrolide. Sie greifen gleichzeitig an zwei entfernten Stellen der bakteriellen Proteinsynthese ein. Die Bindung an die ribosomale RNS der Bakterien ist dabei zehnfach stärker als bei den Makroliden. Der erste Vertreter dieser Klasse ist das *Telithromycin*. Das Wirkungsspektrum ist ähnlich breit wie bei den modernen Makroliden. Darüber hinaus aber wirken Ketolide auch gegen viele Makrolid-resistente grampositive Bakterien. Dies gilt besonders für Makrolid-resistente Pneumokokken. Telithromycin reichert sich in hohen Konzentrationen besonders in den Geweben und Flüssigkeiten der Atemwe-

ge sowie den Alveolarmakrophagen an. Die lange Halbwertszeit gestattet eine tägliche Einmalgabe. Im Allgemeinen wird Telithromycin ähnlich gut vertragen wie die Makrolide, die am häufigsten genannten Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt. Zugelassene Indikationen des Ketolids Telithromycin bei Erwachsenen sind die akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, die ambulant erworbene Pneumonie (leicht bis mittelschwer), die akute Sinusitis und die Tonsillitis/Pharyngitis (bereits ab 12 Jahren). Eine abschließende klinische Bewertung steht noch aus.

Tetracycline

Von den Tetracyclinen wird fast nur noch *Doxycyclin* zur Therapie eingesetzt. Die Resistenzsituation gegenüber Pneumokokken, Streptokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Escherichia coli* ist regional sehr unterschiedlich. Daher eignet sich *Doxycyclin* zur empirischen Initialtherapie, wenn die lokale Resistenzlage hinreichend bekannt ist und keine schwere Infektion vorliegt. Wegen der guten Aktivität gegen Chlamydien, Mykoplasmen und Rickettsien ist es bei gesicherter Infektionen durch diese Mikroorganismen ein Mittel der Wahl. Weitere Indikationen sind die Lyme-Borreliose sowie schwere Formen von Akne und Rosacea. Bei frischer oberflächlicher Chlamydieninfektion (Zervizitis, Urethritis, Konjunktivitis) genügt eine Therapiedauer von 10 Tagen, bei tiefer Chlamydien-Infektion (Salpingitis, Prostatitis, Perihepatitis, Arthritis) sollte mindestens 20 Tage behandelt werden. Die enterale Resorption von *Doxycyclin* liegt bei etwa 90%. Milch oder Milchprodukte, Eisenpräparate sowie Arzneimittel mit Calcium- oder Aluminiumsalzen, Aktivkohle oder Colestyramin sollten in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden eingenommen werden, da bei gleichzeitiger Einnahme die Resorption von *Doxycyclin* beeinträchtigt werden kann.

Lincosamide

Clindamycin ist ein semisynthetisches Derivat des Lincomycins. Die Bioverfügbarkeit der oralen Zubereitungen von *Clindamycin* beträgt etwa 90%. Es zeigt gute Aktivität gegen grampositive Kokken (Staphylokokken zu 15 bis 20% resistent), Anaerobier (*Bacteroides fragilis* zu 10 bis 20% resistent), Diphtheriebakterien, Nocardien 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* sowie allergische Reaktionen sind allerdings eher selten.

Indikationen sind dentogene Infektionen, schwere Staphylokokkeninfektionen der Haut, der Weichteile und des Knochens sowie Infektionen durch Anaerobier.

Oxazolidinone

Einziger Vertreter dieser Wirkstoffklasse mit neuem Wirkungsmechanismus ist *Linezolid*, das oral und parenteral verfügbar ist. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt nahezu 100%. Daher ist *Linezolid* besonders für die Sequentialtherapie geeignet. Das Wirkungsspektrum von *Linezolid* umfasst grampositive Bakterien einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Penicillin-resistente Pneumokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken sowie *Mycobacterium tuberculosis*. *Linezolid* hat eine besondere Bedeutung für die Therapie von Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger.

Es ist für die Behandlung ambulant erworbener Pneumonien, nosokomialer Pneumonien und schwerer Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen. Die Therapie sollte im Klinikumfeld beginnen.

Trimethoprim (TMP) und Trimethoprim/Tetroxoprim-Sulfonamid-Kombinationen

Wichtigste Indikation dieser Präparategruppe ist die Therapie von Harnwegsinfektionen. Sie können auch zur Reinfektionsprophylaxe rezidivierender unkomplizierter Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Liegen die Resistenzquoten bei *E. coli* über 15 bis 20%, werden sie zur empirischen Therapie nicht mehr empfohlen. Bei Atemwegsinfektionen sowie Infektionen im HNO-Bereich sollten diese Präparate nicht mehr eingesetzt werden, da die Aktivität gegen Streptokokken unzureichend ist. Im Besonderen nicht gerechtfertigt ist die Anwendung bei der Tonsillitis. Das Kombinationspräparat Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist Mittel der Wahl bei Patienten mit Im-

mundefekten zur Prophylaxe und Therapie bei *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (z. B. bei AIDS). Nicht selten sind bei dieser Präparategruppe allergische Reaktionen und Störungen der Hämatopoese, die einen schweren Verlauf nehmen können. Hierfür ist meist die Sulfonamid-Komponente verantwortlich. Bei Patienten über 70 Jahren ist durch Dosisreduktion oft eine bessere Verträglichkeit zu erreichen.

Fosfomycin

Fosfomycin, das gegen gramnegative und grampositive Erreger wirksam ist, steht als oral resorbierbares Fosfomycin-Trometamol für die Einmaltherapie (3 g) der akuten unkomplizierten Zystitis der Frau zur Verfügung.

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin hat durch die Einführung neuer, besser verträglicher Substanzen stark an Bedeutung verloren und sollte speziellen urologischen Indikationen vorbehalten bleiben, zum Beispiel Reinfektionsprophylaxe der rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Auf seltene, aber schwere Nebenwirkungen (z. B. Lungenfibrose) ist zu achten, weshalb einige Autoren starke Zurückhaltung empfehlen.

Nitroimidazole

Von den Nitroimidazolen wird vor allem *Metronidazol* verwendet. Es ist wirksam gegen anaerobe Bakterien und Parasiten. Alle Nitroimidazole können den Urin dunkel färben. Metallischer Geschmack, Exantheme, Schwindel und Ataxien sind häufige Nebenwirkungen. Alkoholintoleranz ist zu beachten.

Schwangerschaft/Stillzeit

Von den oralen Antibiotika eignen sich Penicilline, Cephalosporine und Erythromycin zur Behandlung von Infektionskrankheiten während Schwangerschaft und Stillzeit. Die relative Kontraindikation, die bei den neueren Vertretern dieser Substanzklassen angegeben wird, kann nur als allgemeine Vorsichtsmaßnahme verstanden werden. In allen bisher durchgeführten klinischen Studien haben sich, wie bei den seit langem verfügbaren Substanzen, auch keine nachgewiesenen Kontraindikationen für die Schwangerschaft und Stillzeit ergeben. Andere Antibiotika sind generell nicht indiziert und speziellen Sonderfällen (z. B. Toxoplas-

mose) vorbehalten. Die Tetracycline sind in der Schwangerschaft wegen hepatotoxischer Wirkungen und der Gefahr von Wachstumsstörungen und Gelbfärbung der Zähne der Kinder zu vermeiden. Trimethoprim-Sulfonamid (Folsäure-Antagonist) ist nur bei strenger Indikationsstellung einzusetzen. Trimethoprim und seine Verbindungen sind im ersten Trimenon wegen des Risikos kardiovaskulärer Defekte zu meiden. Sulfonamide und Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen sind insbesondere im letzten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert, da sie beim Neugeborenen einen Kernikterus auslösen können. Chinolone sind wegen möglicher Knorpelschädigungen des Feten nicht indiziert.

Recommendations for rational oral antibiotic therapy in adults

For outpatients mostly oral antibacterial agents are used. Primarily, they are selected according to clinical conditions. Thus, the clinical efficacy is the main criterion for selection, even if economical aspects are considered. The various antibacterial agents (penicillins, cephalosporins, macrolides, ketolides, fluoroquinolones, tetracyclines, clindamycin, trimethoprim with and without sulfonamid, fosfomicin and nitrofurantoin) are characterized according to their antibacterial spectrum and pharmacokinetic properties. Within a class of agents the differences between older and newer substances are emphasized. According to the most frequently isolated pathogens recommendations are developed which antibiotics can be considered drugs of choice or alternatives for the specific infections. Summarizing tables presenting actual therapeutic recommendations and dosage regimens for adults should improve the rational use of antibacterial agents for outpatients. These recommendations are based on evidence-based data (AWMF).

Keywords: Oral antibiotics, therapeutic recommendations

Literatur

- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S120.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
- Adam D, Scholz HS, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of Group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182:509-16.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- Ball P, Make B. Acute exacerbation of chronic bronchitis: An international comparison. *Chest* 1998;113 Suppl:S199-S204.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- Blumer JL, Goldfarb J. Meta-analysis in the evaluation of treatment for streptococcal pharyngitis: a review. *Clin Ther* 1994;14:604-21.
- Epstein JB, Chong S, Le ND. A survey of antibiotic use in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2000; 131:1600-9.
- European Commission. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance. 28 May 1999:57.
- Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for treating leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001306.
- Kresken M, Hafner D, Allerberger F, et al. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 2000; 9:51-86.
- Kresken M, Hafner D. Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft „Resistenz“ in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. aus dem Jahre 1995. *Chemother J* 1996;5:225-30.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, et al. Summary of Canadian guidelines of the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2000; 7:371-82.
- Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:331-41.
- Naber KG, Adam D, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998;7:66-8.
- Naber KG, Vogel F, Scholz H und die Expertenkommission der PEG. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 1998;7:16-26.
- Official statement of the American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
- Scholz H, Naber KG, et al. Einteilung der Cephalosporine. *Chemother J* 1999;6:227-30.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg). *Arzneiverordnungs-Report 2000*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000.
- Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urology* 2001;40:576-88.
- Vogel F, Stille W, Tauchnitz C, Stolpmann R, et al. Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik. *Chemother J* 1996;5:23-7.
- Vogel F, Naber K, Wacha H, Shah P. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 1999;1:3-49.
- Vogel F, Worth H, Adam D, Elies W, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V. *Chemother J* 2000;9:3-23.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-58.

Die PEG-Empfehlungen im Internet
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ>