

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

RATIONALE ANTIBIOTIKATHERAPIE

INFEKTIONEN DER OBEREN ATEMWEGE

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 03/2024 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION

Infektionen der oberen Atemwege ("Upper Respiratory Tract Infection", URTI)

- akute Tonsillitis
- akute Otitis media
- akute Sinusitis

Infektionen der oberen Atemwege werden vorwiegend durch Viren verursacht. Die akute Tonsillitis, die akute Otitis media und die akute Sinusitis sind in der Regel selbstlimitierende Erkrankungen und erfordern in den meisten Fällen keine antibiotische Therapie.

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN ZUM RATIONALEN EINSATZ VON ANTIBIOTIKA BEI URTI

Grundlagen für eine rationale Antibiotikatherapie bei URTI sind die korrekte Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Eine kritische Indikationsstellung reduziert nicht nur Kosten und potenzielle unerwünschte Wirkungen, sondern auch den Selektionsdruck für Erreger mit antimikrobiellen Resistenzen. Die Prinzipien einer kalkulierten und gezielten Antibiotikatherapie („antibiotic stewardship“) sind stets zu beachten, dies schließt Handlungsempfehlungen für die jeweilige Krankheit zur Reduktion eines Antibiotikaeinsatzes ein (siehe Abbildungen 1–4).

Antibiotika sollten nur verordnet werden, wenn sie indiziert sind, also nicht bei viralen Infektionen wie Erkältungskrankheiten („common cold“) oder Influenza ohne Hinweis auf das Vorliegen einer bakteriellen Superinfektion.

Bei indizierter Verordnung eines Antibiotikums sollte das Wirkungsspektrum so schmal wie möglich und so breit wie nötig gewählt sein. Die Verordnung sollte immer mit Angabe von Dosis, Dosierungsintervallen, Einnahmeart und Einnahmedauer erfolgen.

Patientinnen und Patienten mit URTI sollten

- über den natürlichen Verlauf der einzelnen Krankheitsbilder einschließlich deren durchschnittlicher Dauer informiert werden;
- über die drei möglichen Behandlungsstrategien eines Antibiotikaeinsatzes (keine Verordnung, abwartende Verordnung oder sofortige Verordnung¹) und die damit verbundene therapeutische Vorgehensweise aufgeklärt werden;
- direkt auf Ihre Erwartungshaltung hinsichtlich der Verordnung von Antibiotika angesprochen werden. Ihnen sollte ausreichend Zeit für die Beantwortung von Fragen zur Behandlung gewährt und die Vorgehensweise bei Verschlechterung der Symptome (Stufenplan) erklärt werden; Studien haben gezeigt, dass die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mehr von einer ausführlichen Beratung abhängt als von der Verordnung eines Antibiotikums; die Verordnung eines Antibiotikums verringert nicht die Häufigkeit nachfolgender Arztkonsultationen;
- informiert werden, dass der häufige Gebrauch von Antibiotika zu einem gesteigerten Risiko von antibiotikaresistenten Infektionen führen kann;
- Informationsmaterial über die sichere Anwendung von Antibiotika und die Risiken der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen erhalten (z. B. Gesundheitsinformation des IQWiG).

¹„Keine Verordnung“ ist definiert als keine Verordnung von Antibiotika bei der ersten Konsultation. „Abwartende Verordnung“ ist definiert als die Verordnung von Antibiotika 48 Stunden nach der ersten Konsultation. „Sofortige Verordnung“ ist definiert als die Verordnung von Antibiotika bei der ersten Konsultation.

Abbildung 1: Tonsillitis (akute)

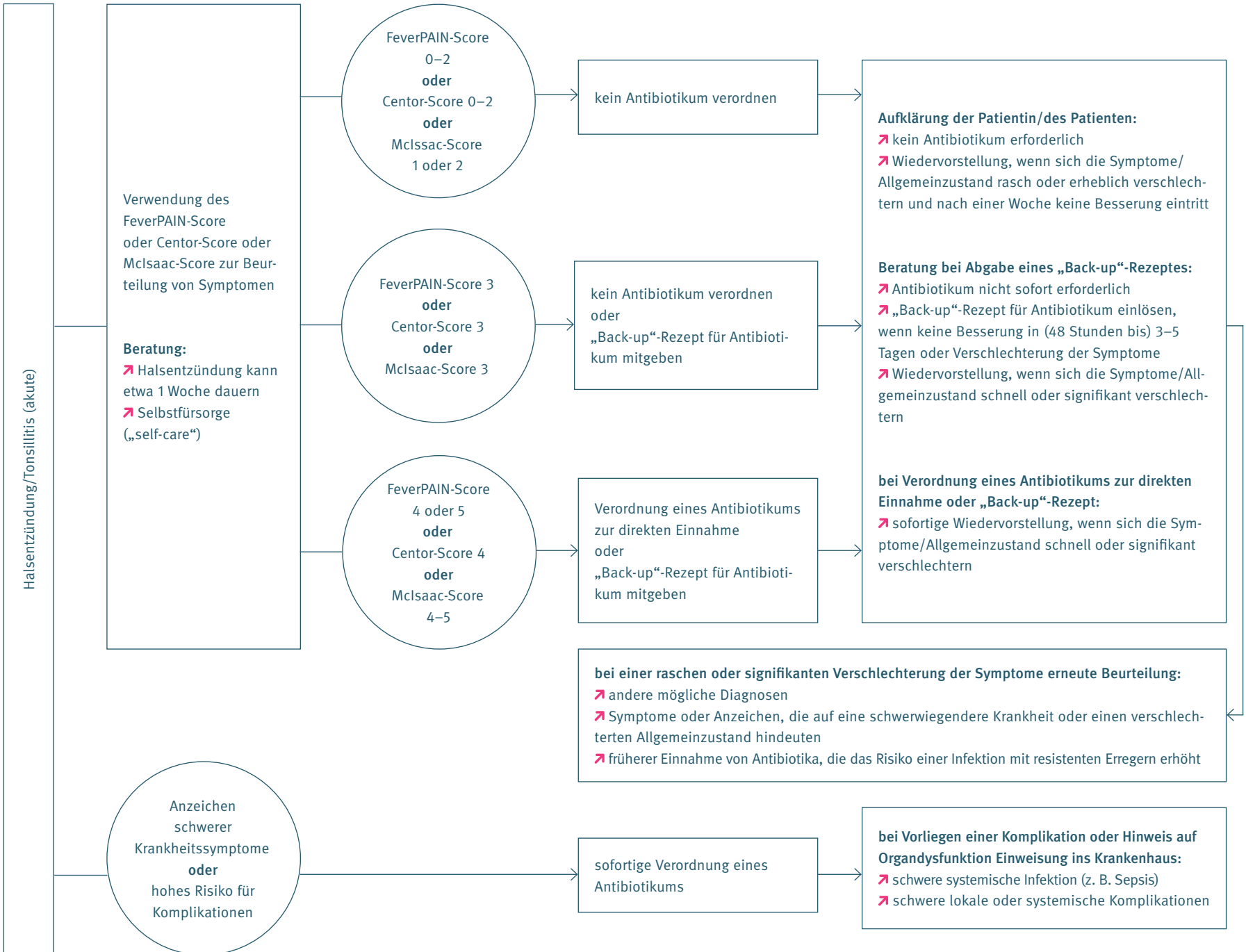


Abbildung 2: Otitis media (akute)

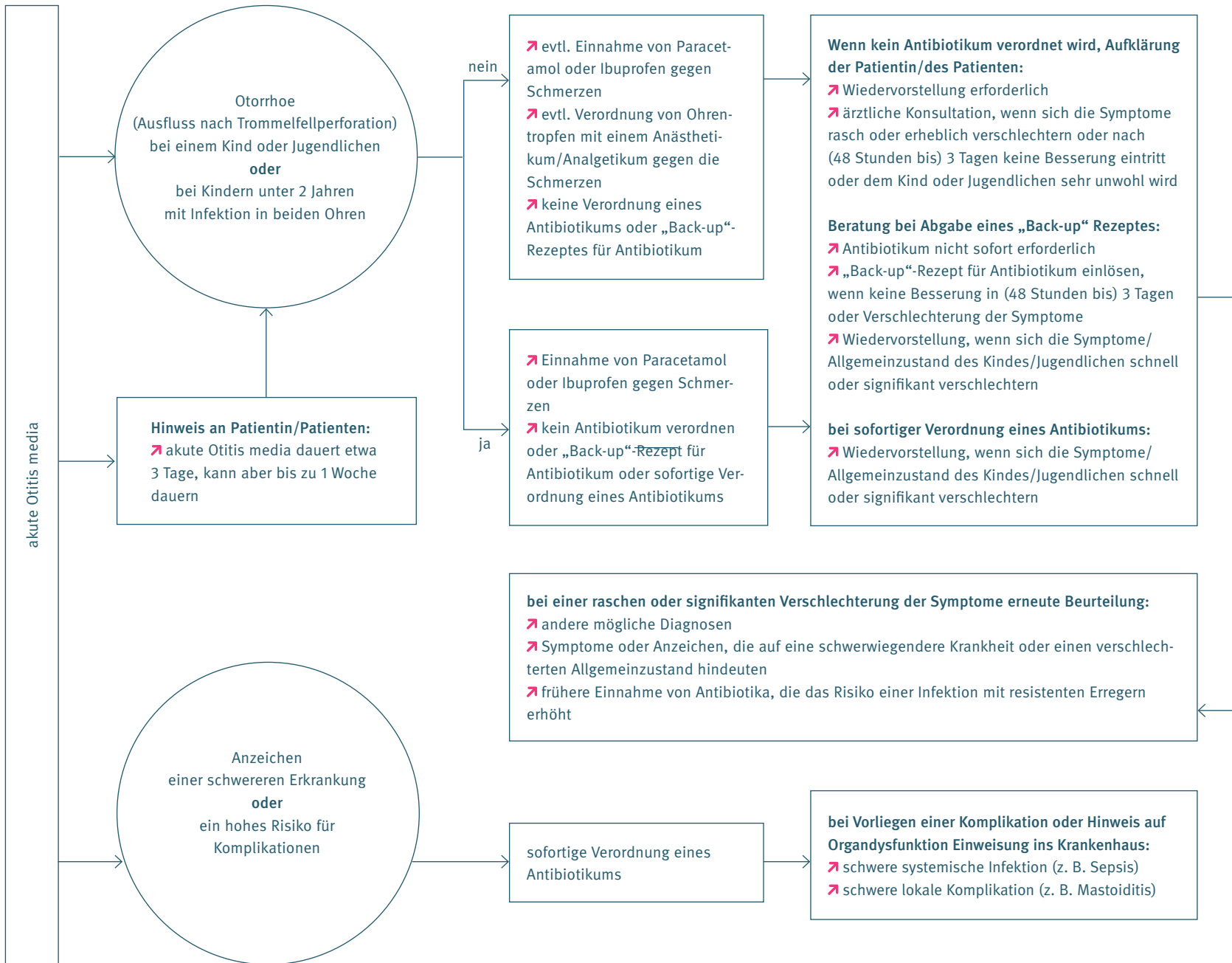
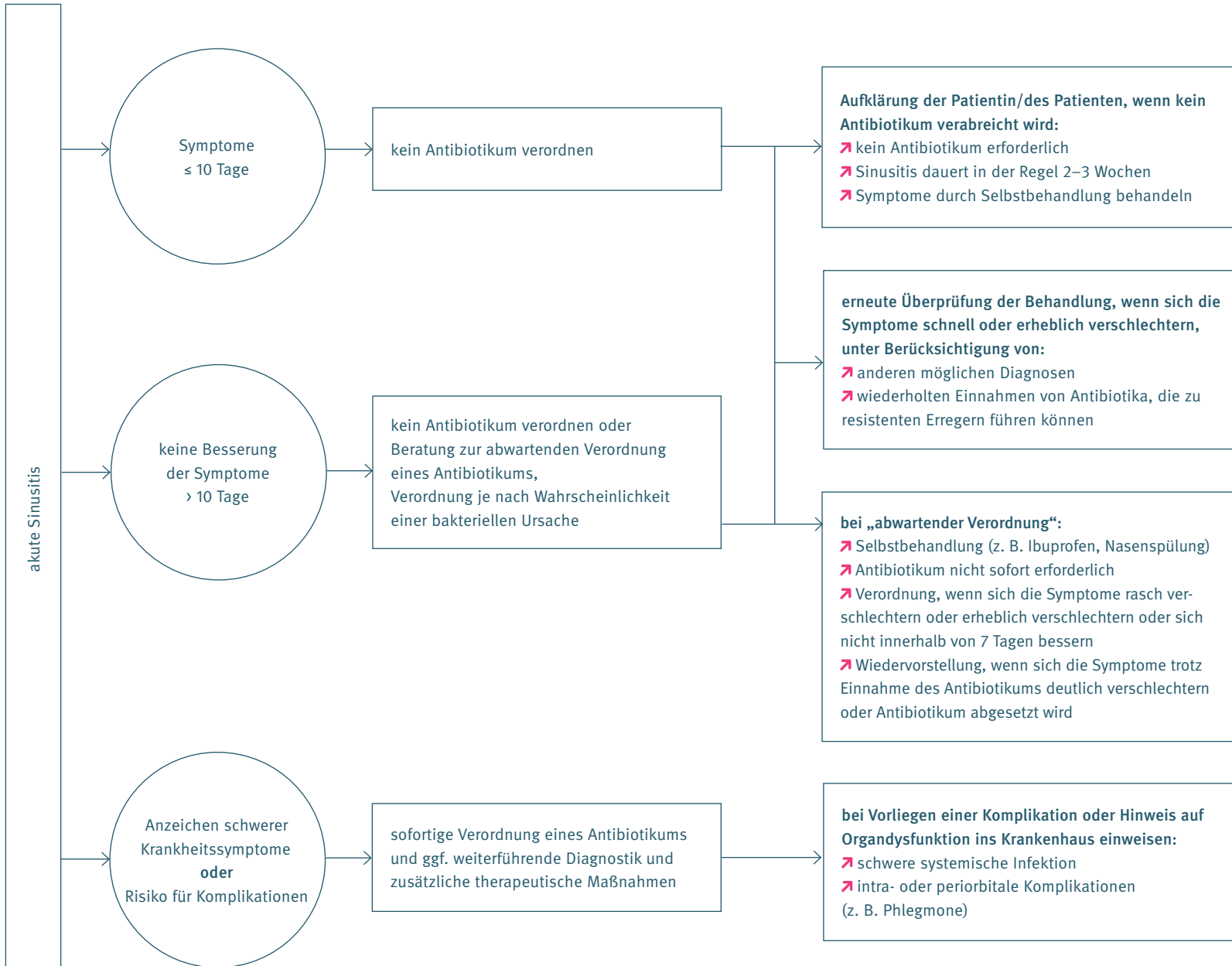


Abbildung 3: Sinusitis (akute)



Spezifische Empfehlungen zur rationalen Antibiotikatherapie bei Urti (siehe Tabelle 1)

Akute Tonsillitis

➤ Erreger der Tonsillitis sind vorwiegend Viren, darunter Parainfluenza- und Adenoviren. Wichtigster bakterieller Erreger ist *Streptococcus pyogenes* (β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A), bei Erwachsenen auch Fusobakterien oder Mischinfektion mit Fusobakterium. Eine Indikation zur Antibiotikatherapie besteht nur bei gesicherter A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis oder sehr schwerer Erkrankung.

➤ Mittel der Wahl bei A-Streptokokken-Tonsillitis ist die siebentägige Gabe von Penicillin V. Bei Therapieversagen im Fall der A-Streptokokken-Tonsillitis oder bei (gesicherter bzw. hochwahrscheinlicher) Penicillinallergie vom Spättyp sind Makrolide (z. B. Clarithromycin) oder orale Cephalosporine (der Gruppe 1, z. B. Cefadroxil) indiziert.

Akute Otitis Media (AOM)

➤ Häufigste Erreger der AOM sind Viren (RS-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren). Bakterielle Infektionen werden meist durch *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) oder unkapselte Stämme von *Haemophilus influenzae* verursacht. Seltener werden *Moraxella catarrhalis* oder A-Streptokokken als Auslöser einer Otitis media nachgewiesen.

➤ Die AOM ist eine in der Regel selbstlimitierende Erkrankung und heilt in 80 % der Fälle innerhalb von sieben Tagen aus. Eine antibiotische Therapie ist in den meisten Fällen nicht indiziert. Ausnahme sind Kinder mit stärkeren Allgemeinsymptomen (Fieber, starke Schmerzen und Erbrechen), mit perforierter oder beidseitiger Otitis und Kinder im Alter von weniger als sechs Monaten. Eine weitere Indikation für eine Antibiotikatherapie kann das Vorliegen von Risikofaktoren wie Cochleaimplantat, prädisponierende kraniofaziale Fehlbildung, rezidivierende AOM oder schwere Grunderkrankung sein. Bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren sollte eine Antibiotikaverordnung mit evtl. verzögertem Behandlungsbeginn (bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder der Lokalfunde und -symptomatik innerhalb der folgenden ein bis zwei Tage) erwogen werden; dies muss mit den Eltern/Betreuungspersonen besprochen werden.

➤ Therapie der Wahl ist Amoxicillin. Bei Unverträglichkeit sind orale Cephalosporine (Gruppe 1 oder 2) oder Makrolide geeignete Alternativen. Die empfohlene Therapiedauer beträgt fünf (bis sieben) Tage (bei Azithromycin drei Tage). Eine mögliche Eskalationstherapie nach Vorbehandlung mit Amoxicillin oder Makroliden und fehlendem Ansprechen stellen Amoxicillin/Clavulansäure bei ampicillinresistenten *Haemophilus influenzae*-Stämmen sowie bei vermindert empfindlichen Pneumokokken eine höhere Dosis Amoxicillin dar.

Akute Sinusitis

➤ Die akute Sinusitis ist meist Ausdruck einer viralen oberen Atemwegsinfektion. Eine Indikation für eine Antibiotikagabe ist bei Hinweisen auf einen schweren Verlauf der Erkrankung gegeben: starke Kopfschmerzen, Rötung und Schwellung über den Nasennebenhöhlen, Lethargie, hohes Fieber sowie eine sichtbare Eiterstraße an der Rachenhinterwand. Auch Persistenz der Beschwerden über zehn Tage oder deutliche Verschlechterung der Symptome nach fünf bis sieben Tagen sind eine Indikation zur Antibiotikatherapie.

➤ Mittel der Wahl ist (bei Patientinnen/Patienten ohne antibiotische Vorbehandlung) Amoxicillin, da Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* in Deutschland in der Mehrheit Amoxicillin-empfindlich sind. Bei Unverträglichkeit sind orale Cephalosporine und Makrolide (oder Doxycyclin ab einem Alter von neun Jahren) geeignete Alternativen. Die empfohlene Therapiedauer beträgt fünf bis sieben Tage. Bei Vorbehandlung mit oder fehlendem Ansprechen auf Amoxicillin oder Makrolide ist Amoxicillin/Clavulansäure eine mögliche Alternative. Bei schwerer, bereits fortgeschrittener Erkrankung kann eine bereits initiale Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure indiziert sein.

Tabelle 1: Spezifische Empfehlungen zur rationalen Antibiotikatherapie bei URTI

KRANKHEIT	ERREGER	INDIKATIONEN FÜR ANTIBIOTISCHE BEHANDLUNG	ANTIBIOTIKA
akute Tonsillitis	<p><i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A)</p> <p>respiratorische Viren</p>	<p>Antibiotikatherapie indiziert: nur bei Nachweis/hochgradigem Verdacht bakterieller Genese und schwerer Erkrankung inkl. Verdacht auf Peritonsillarabszess (Hinzuziehen eines HNO-Arzt), Scharlach, rezidivierende A-Streptokokken-Tonsillopharyngits bzw. Verdacht auf A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis bei Patientinnen/Patienten mit Anamnese eines rheumatischen Fiebers; Centor-Score von 4 oder Mclsaac-Score 4–5 oder FeverPainScore 4–5 (<i>Streptococcus-pyogenes</i>-Prävalenz im Rachenabstrich (Kultur) von etwa 50(–70) %)</p> <p>keine Antibiotikatherapie indiziert: Pharyngitis ohne Hinweise auf A-Streptokokken-Genese, Halsschmerzen ohne Lokalbefund, Konjunktivitis, Husten, Schnupfen</p>	<p>Erstlinientherapie: ➤ Penicillin V</p> <p>Alternativen: ➤ Cephalosporine Gruppe 1</p> <p>Betalaktam-Allergie: ➤ Makrolide</p> <p>Dauer der Antibiotikatherapie: 5–(10) Tage (7–(10) Tage für Penicillin V, 5 Tage für Clarithromycin, 5 Tage für orale Cephalosporine und 3 Tage für Azithromycin)</p>
akute Otitis media	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, Staphylokokken, A-Streptokokken,</p> <p>respiratorische Viren</p>	<p>Antibiotikatherapie indiziert: Kinder mit starken Allgemeinsymptomen (Fieber, starke Schmerzen, Erbrechen), mit perforierter oder beidseitiger Otitis; Kinder im Alter von < 6 Monaten; Vorliegen von Risikofaktoren</p> <p>bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren ohne obige Kriterien sollte eine Antibiotikaverordnung mit verzögertem Behandlungsbeginn (nur bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder der Lokalbefunde und -symptomatik innerhalb der folgenden 1–2 Tage) erwogen werden</p> <p>keine Antibiotikatherapie indiziert: sonstige Fälle</p>	<p>Erstlinientherapie: ➤ Amoxicillin</p> <p>Alternativen: ➤ orale Cephalosporine Gruppe 1 oder 2 ➤ Amoxicillin/Clavulansäure, wenn schwerer Krankheitsverlauf oder zusätzliches Erregerspektrum erfasst werden soll</p> <p>Betalaktam-Allergie: ➤ Makrolide</p> <p>Dauer der Antibiotikatherapie: 5 Tage (3 Tage für Azithromycin)</p>

KRANKHEIT	ERREGER	INDIKATIONEN FÜR ANTIBIOTISCHE BEHANDLUNG	ANTIBIOTIKA
akute Sinusitis	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, Staphylokokken, A-Streptokokken</p> <p>respiratorische Viren</p>	<p>Antibiotikatherapie indiziert: eitriges Nasensekret und Schmerzen über 10 Tage ohne Besserung oder sich innerhalb von 5–7 Tagen deutlich verschlechternd; schwere Krankheitszeichen wie hohes Fieber, starke Kopfschmerzen bzw. Schmerzen über dem erkrankten Sinus über mind. 3–4 aufeinanderfolgende Tage, sichtbares postnasales eitriges Sekret</p> <p>Keine Antibiotikatherapie indiziert: Fast alle Fälle einer akuten purulenten Sinusitis heilen ohne antibiotische Behandlung aus. Die Verordnung von Antibiotika sollte Patientinnen/Patienten mit mindestens moderaten Symptomen, die sich nicht nach 10 Tagen gebessert oder sich nach 5–7 Tagen verschlechtert haben oder Patientinnen/Patienten mit schwerer Symptomatik, vorbehalten bleiben.</p>	<p>Erstlinientherapie: ➤ Amoxicillin</p> <p>Alternativen: ➤ Amoxicillin plus Betalaktamaseinhibitor (bei schwerem Verlauf oder Komplikationen) ➤ Cephalosporine Gruppe 2</p> <p>Betalaktam-Allergie: ➤ Makrolide ➤ Doxycyclin (nicht für Kinder < 8 Jahre)</p> <p>Dauer der Antibiotikatherapie: 5 Tage</p> <p>kein Ansprechen auf Antibiotika nach 72 Stunden: Patientinnen/Patienten erneut untersuchen, ggf. Wechsel auf ein anderes Antibiotikum, Aspiration von Sekret der Nasennebenhöhlen zur mikrobiologischen Diagnostik bei schwerem oder refraktärem Verlauf (HNO-Arzt)</p>

BETALAKTAMANTIBIOTIKA

Penicilline mit schmalem Spektrum, Aminopenicilline, Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor, Cephalosporine

WIRKUNGSWEISE

PHARMAKODYNAMIK

Wichtigster Angriffspunkt der Betalaktamantibiotika sind die Peptidoglykansynthetasen der bakteriellen Zellwand. Die zur Peptidoglykansynthese erforderlichen Enzyme, die durch Bindung an Betalaktamantibiotika ihre Aktivität verlieren, werden als Penicillin-bindende Proteine (PBP) bezeichnet. Ein wichtiges derartiges Enzym ist die Transpeptidase, die irreversibel blockiert wird. Die damit verbundene Inhibition der Mureinsynthese führt zur Bakteriolyse. Die voneinander abweichenden Wirkungsspektren der Betalaktamantibiotika ergeben sich aus ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften, welche die Penetrationsfähigkeit in die Bakterienzelle bestimmen, sowie in ihrer differierenden Affinität zu den einzelnen Enzymen.

PHARMAKOKINETIK

Nur einige Betalaktamantibiotika sind magensäurestabil und über die Darmmucosa ausreichend resorbierbar, um für eine orale Therapie eingesetzt werden zu können. Sie werden nur wenig metabolisiert, der größte Teil wird unverändert ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen bei den Penicillinen bei etwa einer Stunde, bei den Cephalosporinen überwiegend zwischen einer und zwei Stunden. Vorwiegend werden Betalaktamantibiotika renal eliminiert. Neben der glomerulären Filtration hat die tubuläre Sekretion einen unterschiedlich hohen Anteil an der renalen Clearance. Einige Wirkstoffe werden biliär ausgeschieden. Betalaktamantibiotika können zu erheblichen Störungen der physiologischen Darmflora führen.

WIRKSAMKEIT

Betalaktamantibiotika wirken bakterizid, ihr Wirkungsspektrum differiert stark. Einige haben ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Erreger, andere sind nur im grampositiven oder gramnegativen Bereich wirksam, manche nur gegen einzelne Erreger.

PENICILLINE MIT SCHMALEM SPEKTRUM (V-PENICILLIN)

Die oralen Penicilline mit schmalem Spektrum sind bei Infektionen mit den β -laktamasen negativen Erregern wie *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus pneumoniae* wirksam und Mittel der Wahl. *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* und *Haemophilus influenzae* werden nicht erfasst, da die Mehrzahl der Stämme (etwa 80–90 %) Penicillinasen bilden. Die Oralpenicilline sind in ihrer Wirksamkeit weitgehend gleichwertig.

AMINOPENICILLINE

Aminopenicilline sind nicht penicillinasefest. Über das Spektrum von Penicillin V hinaus erfassen die Aminopenicilline Ampicillin und Amoxicillin u. a. auch *Haemophilus influenzae* (< 10 % der Stämme in Deutschland sind β -Laktamase-Bildner und somit resistent) und die Mehrzahl der für den Respirationstrakt pathogenen anaeroben Keime. Aufgrund seiner wesentlich besseren Resorption ist oral Amoxicillin zu bevorzugen.

AMINOPENICILLINE + BETALAKTAMASEINHIBITOREN

Betalaktamaseinhibitoren (z. B. Clavulansäure, Sulbactam) erweitern in Kombination mit Aminopenicillinen deren Wirkungsspektrum. So können auch betalaktamasebildende Erreger (z. B. *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*) sicherer erfasst werden. Für die orale Gabe stehen die Mischungsverhältnisse von Amoxicillin: Clavulansäure von 4:1 und 7:1 zur Verfügung. Besser verträglich ist die 7:1-Formulierung (weniger Durchfälle). Sultamicillin ist eine feste chemische Verbindung von Ampicillin mit Sulbactam, die per os appliziert werden kann. Bei der laut Fachinformation auch möglichen niedrigen Tagesdosis bei Erwachsenen von 2 x 375 mg ist der niedrige Wirkstoffgehalt von nur 2 x 220 mg Ampicillin zu beachten, sodass meist die höhere Dosierung (2 x 750 mg) verwendet wird. Die Diarrhoe rate ist wie bei Amoxicillin/Clavulansäure erhöht.

CEPHALOSPORINE

Cephalosporine Gruppe 1

Die oralen Cephalosporine der Gruppe 1 Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor haben eine gute Wirksamkeit gegen grampositive Erreger, wie Streptokokken, Pneumokokken und *Staphylococcus aureus* einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, jedoch keine oder nur eine schwache Wirksamkeit (Cefaclor) gegen *Haemophilus influenzae*.

Cephalosporine Gruppe 2

Das orale Cephalosporin Cefuroximaxetil hat im Vergleich zu den oralen Cephalosporinen der Gruppe 1 eine erhöhte Stabilität gegenüber den Betalaktamasen aus gramnegativen Bakterien und damit ein erweitertes antibakterielles Spektrum in vitro, wird aber nur unvollständig aus dem Intestinaltrakt resorbiert. Die Wirksamkeit gegen Streptokokken und Pneumokokken ist ähnlich derjenigen der Gruppe-1-Cephalosporine. Die erweiterte Wirksamkeit umfasst auch *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*.

Cephalosporine Gruppe 3

Die oralen Cephalosporine der Gruppe 3 Cefixim, Cefditoren und Cefpodoximproxetil haben ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich (u. a. Enterobakterien). Sie sind nicht indiziert zur Behandlung von Staphylokokkeninfektionen.

NEBENWIRKUNGEN

PENICILLINE MIT SCHMALEM SPEKTRUM, AMINOPENICILLINE, AMINOPENICILLINE MIT BETALAKTAMASEINHIBITOREN

- allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Blutbildveränderungen, Purpura, Fieber, Vaskulitis, Arthritis, Neuritis), Thrombophlebitis, verlängerte QT-Zeit (Ampicillin), Eosinophilie, Gerinnungsstörungen, Störungen im Elektrolythaushalt (nur bei Verwendung hoher Dosen), interstitielle Nephritis, Respirationsstörungen, Brustschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Stomatitis, Glossitis, Ösophagitis, Exantheme, Krampfanfälle, Halluzinationen, Herxheimer Reaktion
- selten: Pseudomembranöse Enterokolitis, Nierenversagen
- sehr selten (Amoxicillin): intrahepatische Cholestase

ORALE CEPHALOSPORINE

- allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Blutbildveränderungen, Serumkrankheit, Leberschäden), Kreislaufstörungen (Tachykardie, Blutdruckabfall), Eosinophilie, Leukopenie, Thrombopenie, hämolytische Anämie, Nierenschäden, insbesondere bei Kombination mit Aminoglykosiden, Riechstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Exantheme, Schwindel, Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, Alkoholintoleranz
- selten: pseudomembranöse Enterokolitis, interstitielle Pneumonien

WECHSELWIRKUNGEN

- Verstärkung der Nephrotoxizität durch potenziell nephrotoxische Stoffe wie Aminoglykoside, Tetracyclin, Glykopeptid- und Polymyxin-Antibiotika, Makrolide, Furosemid
- Inaktivierung von Cephalosporinen durch N-Acetylcystein

KONTRAINDIKATIONEN/ ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

- Allergie gegen Betalaktamantibiotika

TETRACYCLINE

WIRKUNGSWEISE

PHARMAKODYNAMIK

Tetracycline hemmen die ribosomale Proteinsynthese. Sie verhindern die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Akzeptorstellen der Ribosomen und somit die Verlängerung der Peptidkette. Sie binden sich dabei vorwiegend an die Interphase zwischen der großen und kleinen Untereinheit der 70S-Ribosomen.

PHARMAKOKINETIK

Das halbsynthetische Tetracyclin Doxycyclin wird aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit > 90 % aus dem Darm resorbiert. Tetracycline verteilen sich in Abhängigkeit von ihrer Lipophilie gut im Körpergewebe und erreichen auch intrazelluläre Erreger. Sie passieren leicht die Plazentaschranke und gehen in die Muttermilch über.

WIRKSAMKEIT

Tetracycline wirken bakteriostatisch auf zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien. Gut wirksam sind sie gegen Pneumokokken, *Haemophilus*, *Moraxella*, Mykoplasmen sowie Chlamydien. Die Wirkspektren der verschiedenen Derivate sind nahezu identisch, mit geringen Unterschieden in der Wirkungsintensität. In Deutschland reagieren viele *Staphylococcus-aureus*-Isolate empfindlich auf Tetracycline.

NEBENWIRKUNGEN

- allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Fieber, Photodermatitis, Lungeninfiltrate), Gleichgewichtsstörungen, Gerinnungsstörungen, Nierenschäden, Diabetes insipidus, gastrointestinale Beschwerden, Stomatitis, Glossitis, Ösophagitis, genito-anorektales Syndrom, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Exantheme, Nagelschäden, Störungen des Knochenwachstums, Zahnverfärbung, Schmelzhypoplasie
- selten: Steigerung des intrakraniellen Drucks, pseudomembranöse Enterokolitis

WECHSELWIRKUNGEN

- Komplexbildung mit Kalzium, Magnesium, Aluminium und Eisen
- keine gleichzeitige Gabe von Tetracyclinen und Milch, Eisenpräparaten oder Antazida
- Hemmung des Abbaus von Ergotalkaloiden, Gefahr des Ergotismus
- Verstärkung der Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzen und der hypoglykämischen Wirkung von Sulfonylharnstoffen und der Toxizität von Ciclosporin und Methotrexat sowie Verstärkung der Nephrotoxizität von Tetracyclinen durch Diuretika

KONTRAINDIKATIONEN/ ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

- Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder < 8 Jahre (Ablagerungen im Zahnschmelz)

MAKROLIDE

WIRKUNGSWEISE

PHARMAKODYNAMIK

Makrolide, zu denen auch das ringsubstituierte Azalid Azithromycin gerechnet wird, sind sogenannte Lactone, die vorwiegend gegen grampositive Keime (z. B. Streptokokken), aber auch gegen atypische Keime wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen gerichtet sind und deren bakteriostatische Wirkung auf einer Blockade der Proteinsynthese an den Ribosomen der Bakterien beruht. Sie hemmen die Proteinsynthese in der Elongationsphase durch Beeinflussung der Translokation, indem sie mit der Verschiebung der an tRNA gebundenen Peptidkette von der Akzeptor- an die Donorposition interferieren. Sie binden dabei reversibel an die 50S-Untereinheiten der Ribosomen.

PHARMAKOKINETIK

Erythromycin hat im Gegensatz zu den neueren Makroliden Clarithromycin, Roxithromycin und zu dem Azalid Azithromycin eine geringere Säurestabilität und damit schlechtere orale Resorption, die aber durch Veresterung des Moleküls verbessert wird. Makrolide haben eine gute Gewebepenetration, die Liquorgängigkeit ist gering. Die Halbwertszeit ist für die einzelnen Wirkstoffe unterschiedlich. Bei Clarithromycin beträgt sie zwei bis vier Stunden (bei Azithromycin länger). Die Elimination erfolgt vorwiegend durch Biotransformation und biliäre Sekretion bzw. Ausscheidung über die Fäzes. Die insbesondere bei Roxithromycin und Azithromycin langsamere Elimination ermöglicht eine Verringerung der täglichen Einzeldosen. Diese führt zusammen mit der besseren Resorption bei den neueren Makroliden im Vergleich zu Erythromycin zu einer höheren Wirkstoffkonzentration im Gewebe.

WIRKSAMKEIT

Makrolide wirken bakteriostatisch gegenüber den wichtigsten Erregern von Infektionen der oberen Atemwege einschließlich *Moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* und *Bordetella pertussis*. Weniger gut bis mäßig empfindlich sind Staphylokokken und *Haemophilus influenzae*. Von Bedeutung sind die auch in Deutschland zunehmenden Resistenzraten der A-Streptokokken und Pneumokokken, die bis zu 30 % betragen können. In klinischen Studien war die gastrointestinale Verträglichkeit der neueren Makrolide besser als die von Erythromycin. Clarithromycin ist auch für die Behandlung von Kindern im ersten Lebensjahr zugelassen. Die Möglichkeit der Kurzzeittherapie mit täglicher Einmalgabe von Azithromycin hat Vorteile für die Behandlung im Kindesalter, jedoch fördern die sehr lang anhaltenden subinhibitorischen Konzentrationen die Resistenzentwicklung.

NEBENWIRKUNGEN

- allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Blutbildschäden, Leberschäden), Schwindel, Störungen der Hämatopoese (z. B. Leukopenie, Thrombopenie), gastrointestinale Beschwerden, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Exantheme, Muskel- und Gelenkschmerzen, QT-Zeitverlängerung und Herzrhythmusstörungen
- selten: hämolytische Anämie, Cholestase (vorwiegend Erythromycinestolat), reversible Pankreatitis (Roxithromycin)

WECHSELWIRKUNGEN

- hohes Interaktionspotenzial durch Hemmung der Cytochrom-P450-Monooxygenasen, vor allem CYP3A4 (insbesondere für Erythromycin und Clarithromycin, weniger für Roxithromycin, nicht für Azithromycin)
- alle Makrolide haben eine hohe QTc-verlängernde Potenz und bergen damit das Risiko für potenziell letale Torsade-de-pointes-Arrhythmien (TdP)
- bei Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin u. a.) steigen die Plasmaspiegel der beiden Makrolide
- Elimination anderer Arzneimittel ist verzögert bzw. Blutspiegel ist erhöht, vor allem von Carbamazepin (Nystagmus, Ataxie), Ciclosporin (Toxizität), Ergotalkaloiden (Vasokonstriktion), Statinen (Rhabdomyolyse) und Terfenadin (Arrhythmierisiko)

KONTRAINDIKATIONEN/ ANWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

- Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen
- gleichzeitige Anwendung mit bestimmten Arzneimitteln (siehe Fachinformationen)

SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Wirkstoff	Embryonalperiode (SSW 1–12)	Fetalperiode (ab SSW 13)	Peripartalperiode	Stillzeit
Mittel der 1. Wahl	Penicilline Cephalosporine	Penicilline Cephalosporine Azithromycin Clarithromycin Roxithromycin	Penicilline Cephalosporine Azithromycin Clarithromycin Roxithromycin	Penicilline Cephalosporine Azithromycin Clarithromycin Roxithromycin
Mittel der 2. Wahl	Azithromycin Clarithromycin Roxithromycin Tetracycline	–	–	–
kontraindiziert	–	Tetracycline	Tetracycline	Tetracycline

Literatur: 16–19

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN – SÄUGLINGS UND KINDER (1 MONAT – 12 JAHRE)

Wirkstoff ¹	Präparat	DDD-Angaben (mg) ²	Dosis (mg/Tag) ^{3,4}	Kosten für 7 Tage (Euro) ^{5,6,7}
PENICILLINE MIT SCHMALEM SPEKTRUM				
Phenoxymethylpenicillin	Infectocillin® 500 Saft ⁸ Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	1,5 Mio E	50.000–100.000 I.E./kg	18,43–36,86
AMINOPENICILLINE				
Amoxicillin	Infectomox® 750 Saft ⁸ Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	1,5 g	50 mg/kg ⁹	17,19
AMINOPENICILLINE + BETALAKTAMASEINHIBITOR				
Amoxicillin/ Clavulansäure	Generikum 250 mg/62,5 mg / 5 ml, 400 mg/57 mg / 5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	1,5 g ¹⁰	4:1-Formulierung ^{9,11} : 62,5–100 mg/kg (50/12,5–80/20 mg/kg)	72,99–97,32
			7:1-Formulierung ^{9,11} : 57,14–91,43 mg/kg (50/7,14–80/11,43 mg/kg)	26,66–50,46
Sultamicillin	Unacid® PD oral 375 mg/7,5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	1,5 g	50 mg/kg	138,45
CEPHALOSPORINE				
Gruppe 1¹²				
Cefaclor	Generikum 250 mg/5 ml, Infectocef® 500 mg/5 ml Saft ⁸ Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	0,75 g	30–50 mg/kg ¹³	21,19 –37,96
Cefadroxil	Grüncef® 500 mg/5 ml Trockensaft ¹⁴ Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	1 g	30–100 mg/kg	31,84–87,84
Gruppe 2				
Cefuroxim	Generikum 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	0,5 g	20–30 mg/kg ^{9,15}	27,38 ¹⁶

Wirkstoff ¹	Präparat	DDD-Angaben (mg) ²	Dosis (mg/Tag) ^{3,4}	Kosten für 7 Tage (Euro) ^{5,6,7}
Gruppe 3				
Cefixim	Generikum 100 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	0,2 g	8–12 mg/kg ¹⁷	18,60–37,20
Cefpodoxim	Generikum 40 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	0,2 g	8–10 mg/kg	50,54–50,54
MAKROLIDE¹⁸				
Erythromycin (-estolat)	Infectomycin® 200, 400 Saft Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	1 g ¹⁹	30–50 mg/kg	36,86–37,46
Clarithromycin	Generikum 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	0,375 g	10–15 mg/kg ¹⁷	13,47–15,89
Azithromycin	Generikum 200 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	0,25 g	3-Tages-Therapie ²⁰ : Tag 1–3: 10 mg/kg	12,69 ²¹

Stand Lauertaxe: 15.10.2024

¹ Doxycyclin (Kinder ab 8 bis 11 Jahre + ≤ 45 kg): Saft nicht verfügbar, Tabletten aufgrund der Wirkstärke + nicht Teilbarkeit für Kinder < 50 kg nicht geeignet, Kinder + Jugendliche > 45 kg können die Erwachsenenendosis erhalten (s. Kostentabelle – Jugendliche und Erwachsene (> 12 Jahre)); ² nach GKV-Arzneimittelindex (20) für orale Darreichungsformen; ³ Dosierung gemäß Fachinformation (FI) adaptiert nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (11;21); ⁴ in Abhängigkeit der Schwere des Krankheitsbildes können die Dosisangaben abweichen; ⁵ Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁶ Therapiedauer in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung weniger als 7 Tage oder bis zu 10 Tage; ⁷ Kostenberechnung für ein 30 kg schweres Kind; ⁸ teureres Generikum in anderer Wirkstärke vorhanden; ⁹ Kinder < 40 kg; ≥ 40 kg: Erwachsenenendosis; ¹⁰ bezogen auf Amoxicillin; ¹¹ Kinder ab 2 Jahre; ¹² Cefalexin: Saft nicht verfügbar, Filmtabletten aufgrund der Wirkstärke für Kinder bis 12 Jahren nicht geeignet; ¹³ Kinder bis 10 Jahre; > 10 Jahre: Erwachsenenendosis; ¹⁴ teureres Generikum vorhanden; ¹⁵ Kinder ab 3 Monate + < 40 kg; ¹⁶ Kosten für max. zugelassene Tagesdosis 500 mg; ¹⁷ Kinder ab 6 Monate; ¹⁸ Roxithromycin: Saft nicht verfügbar, Filmtabletten aufgrund der Wirkstärke für Kinder < 40 kg nicht geeignet, Kinder + Jugendliche > 40 kg können die Erwachsenenendosis erhalten (s. Kostentabelle – Jugendliche und Erwachsene (> 12 Jahre)); ¹⁹ bezogen auf Erythromycin; ²⁰ alternativ kann eine 5-Tages-Therapie durchgeführt werden (max. Gesamtdosis 1,5 g); ²¹ Kostenberechnung für 3-Tages-Therapie.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen – soweit möglich orale, flüssige – stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sowie der jeweiligen zugelassenen Indikation sind den Fachinformationen zu entnehmen. Kosten für Einmalspritzen als Dosierhilfe bzw. Dosierspritzen wurden nicht berücksichtigt. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

KOSTEN – JUGENDLICHE UND ERWACHSENE (>12 JAHRE)

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ^{2,3}	Kosten für 7 Tage (Euro) ^{4,5}
PENICILLINE MIT SCHMALEM SPEKTRUM				
Phenoxymethylpenicillin	Generikum 1,5 Mio I.E. Tabletten, Filmtabletten	2 g	1,5–3 Mio. I.E.	10,20–11,33
AMINOPENICILLINE				
Amoxicillin	Generikum 750 mg Filmtabletten	1,5 g	1,5–3 g	13,34–14,98
AMINOPENICILLINE + BETALAKTAMASEINHIBITOR				
Amoxicillin/ Clavulansäure	Generikum 500/125 mg, 875/125 mg Filmtabletten	1,5 g ⁶	4:1-Formulierung: 1,5/0,375 g	35,43
			7:1-Formulierung: 1,75/0,25 g – 2,625/0,375 g	34,46–45,94
Sultamicillin	Unasyn® PD 375 mg ⁷ Filmtabletten	1,5 g	0,75–1,5 g	34,20 ⁸ –64,65 ⁸
CEPHALOSPORINE				
Gruppe 1				
Cefalexin	Generikum 500 mg, 1000 mg Filmtabletten	2g	1,5–3 g	29,49–33,88
Cefaclor	Generikum 500 mg Kapseln	1 g	1,5 g	19,79
Cefadroxil	Generikum 1000 mg Tabletten	2 g	2 g	38,90
Gruppe 2				
Cefuroxim	Generikum 250 mg, 500 mg Filmtabletten	0,5 g	0,5–1 g	13,21–16,28
Gruppe 3				
Cefixim	Generikum 400 mg Filmtabletten	0,4 g	0,4 g	20,32
Cefpodoxim	Generikum 100 mg, 200 mg Filmtabletten	0,4 g	0,2–0,4 g	19,88–24,53
TETRACYCLINE				
Doxycyclin	Generikum 100 mg Tabletten, Kapseln	0,1 g	Tag 1: 0,2 g ⁹ ab Tag 2: 0,1 g ⁹	9,79

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ^{2,3}	Kosten für 7 Tage (Euro) ^{4,5}
MAKROLIDE				
Erythromycin (-estolat)	Infectomycin® 400 Saft Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ¹⁰	1 g ¹¹	1,5 g	37,46
Roxithromycin	Generikum 300 mg Filmtabletten	0,3 g	0,3 g ¹²	12,46
Clarithromycin	Generikum 250 mg, 500 mg Filmtabletten	0,5 g	0,5–1 g	12,02–13,62
Azithromycin	Generikum 500 mg Filmtabletten	0,3 g	3-Tages-Therapie ¹³ : Tag 1–3: 0,5 g	11,76 ¹⁴

Stand Lauertaxe: 15.10.2024

¹ nach GKV-Arzneimittellindex (20) für orale Darreichungsformen; ² Dosierung gemäß Fachinformation (FI) adaptiert nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (11); ³ in Abhängigkeit der Schwere des Krankheitsbildes können die Dosisangaben abweichen; ⁴ Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵ Therapiedauer in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung weniger als 7 Tage oder bis zu 10 Tage; ⁶ bezogen auf Amoxicillin; ⁷ Import des Originalpräparates Unacid® PD; ⁸ preisgünstiger Import; ⁹ ab 12 Jahre + > 45 kg bis ≤ 70 kg; > 70 kg: 0,2 g/Tag über gesamte Therapiedauer; ¹⁰ Tabletten nicht verfügbar; ¹¹ bezogen auf Erythromycin; ¹² Kinder + Jugendliche > 40 kg können die Erwachsenenosis erhalten; ¹³ alternativ kann eine 5-Tages-Therapie durchgeführt werden (Gesamtdosis 1,5 g); ¹⁴ Kostenberechnung für 3-Tages-Therapie.

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sowie der jeweiligen zugelassenen Indikation sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

- National Institute for Health and Care Excellence: Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing: NICE guideline [NG79] (2017): <https://www.nice.org.uk/guidance/ng79> Letzter Zugriff: 13. November 2024.
- National Institute for Health and Care Excellence: Otitis media (acute): antimicrobial prescribing: NICE guideline [NG91] (2022): <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>. Letzter Zugriff: 13. November 2024.
- National Institute for Health and Care Excellence: Sore throat (acute): antimicrobial prescribing: NICE guideline [NG84] (2018): <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>. Letzter Zugriff: 13. November 2024.
- Spurling GK, Dooley L, Clark J, Askew DA: Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev 2023; 10: CD004417.
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): Medikamenten-Anwendung: Antibiotika richtig anwenden und Resistenzen vermeiden: <https://www.gesundheitsinformation.de/antibiotika-richtig-anwenden-und-resistenzen-vermeiden.html> (letzter Zugriff: 13. November 2024). Stand: 16. Juni 2021.
- Bundesministerium für Gesundheit: DART: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2030. Berlin, April 2023.
- Robert Koch-Institut: Grundwissen Antibiotikaresistenz: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Grundwissen_inhalt.html. Letzter Zugriff: 13. November 2024.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antibiotic Prescribing and Use: Clinical Care of Outpatient Adult and Pediatric Populations: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/clinical-care/index.html> (letzter Zugriff: 13. November 2024) Atlanta, 23 April 2024.

9. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Akuter und chronischer Husten - Leitlinie S3 053-013; <https://www.degam.de/leitlinie-s3-053-013> (letzter Zugriff: 13. November 2024). Stand: Februar 2021.
10. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Halsschmerzen - Leitlinie S3 053-010; <https://www.degam.de/leitlinie-s3-053-010> (letzter Zugriff: 13. November 2024). Stand: Oktober 2020.
11. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie: Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl.; Stuttgart - New York: Thieme Verlag, 2018.
12. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D et al.: Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 9: CD006089.
13. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM: Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2023; 11: CD000219.
14. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H et al.: Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9: CD004406.
15. National Institute for Health and Care Excellence: Cough (acute): antimicrobial prescribing: NICE guideline [NG120] (2019); <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120>. Letzter Zugriff: 13. November 2024.
16. Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S et al.: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 11. Aufl.; Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2020.
17. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13. Aufl.; München: Elsevier - Urban & Fischer, 2022.
18. Ammon HPT, Estler CJ, Ganz H, al. e: Ammon HPT (Hrsg.): Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen. Ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker. 4. Aufl.; Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.
19. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K et al.: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2011.
20. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2024. Berlin: BfArM, 2024.
21. Antibiotische Therapie in Bielefeld (AnTiB), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI): Antibiotische Therapie in der ambulanten Pädiatrie 2024; https://dgpi.de/wp-content/uploads/2024/03/Antibiotikatherapie-ambulante-Paediatrie_V3_Mar2024_Aenderungen-markiert.pdf. Stand: März 2024.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de
Stand: 09.11.2024
Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.