

Einteilung der Oralcephalosporine

Zum Beitrag in *Chemotherapie Journal* 1999;8:227-9:

Wie die Autoren im Text bemerken, ist die Einteilung der Oralcephalosporine nach der chemischen Struktur für den Arzt *wenig hilfreich*. Daher wird eine Einteilung nach dem Wirkungsspektrum vorgeschlagen. Diesem Vorschlag ist voll zuzustimmen, denn bei Verordnung spielt neben Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Darreichungsform und Kosten die Effektivität, die vom Wirkungsspektrum entscheidend abhängt, die Hauptrolle. Leider haben die Autoren bei der Einteilung das Wirkungsspektrum nicht korrekt berücksichtigt, und die Abbildung gibt die Datenlage hinsichtlich des Wirkungsspektrums der Cephalosporine der Gruppe 3 nicht richtig wieder.

Ich möchte hier auf die in der Gruppe 3 zusammengefassten Substanzen eingehen und die relevanten Unterschiede in ihrer Aktivität gegen häufigste Erreger bei wichtigen Indikationen aufführen, wie sie aus der neuesten Veröffentlichung in der *Arzneimitteltherapie* hervorgeht [1].

Um die In-vitro-Aktivität der Substanzen vergleichen zu können, eignet sich am besten die Konzentration, die zur Hemmung von 50 % (MHK₅₀) der untersuchten Stämme benötigt wird [5]. In Tabelle 1 habe ich daher in der Spalte „gute Wirkung“ die Substanzen aufgeführt, die nach den Untersuchungen von Focht mindestens 50 % der Stämme bei < 0,5 mg/l hemmen. Als „ungenügend wirksam“ eingeteilt werden die Substanzen, die weniger als 90 % der Stämme bei Konzentrationen ≥ 2 mg/l hemmen.

Die ungenügende Wirkung von Cefixim, Cefetamet und Cefitibuten gegen so wichtige Spezies wie *S. pneumoniae* wird auch von anderen Untersuchern bestätigt [2, 4]. Ungezielter Einsatz dieser Substanzen bei Infektionen, wie den unteren Atemwegsinfektionen, bei denen Pneumokokken den Leitkeim darstellen, ist wegen Gefährdung des Patienten unakzeptabel. Siehe hierzu meine Falldarstellung in diesem Journal [3].

Das Bemühen, die Oralcephalosporine in 3 Gruppen „einzuquetschen“, musste fehlschlagen, denn zwischen den ein-

zelnen Substanzen gibt es erhebliche, vor allem klinisch wichtige Unterschiede in ihrem Wirkungsspektrum.

Prof. Dr. med. Pramod M. Shah, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III/Schwerpunkt Infektiologie, 60950 Frankfurt am Main

Literatur

1. Focht J. In-vitro-Aktivität von Cefpodoxim im Vergleich zu anderen oralen Antibiotika. *Arzneimitteltherapie* 1999;17:305-11.
2. Manzor O, Pawlak J, Saravolatz L. In-vitro activity of 29 antimicrobial agents against penicillin-resistant and -intermediate isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:31-6.
3. Shah PM. „Break-through“-Sepsis durch *S. pneumoniae* bei Therapie mit Cefitibuten. *Chemotherapie Journal* 1999;8:153.
4. Verhaegen J, Verbist L. In vitro activity of 21 β -lactam antibiotics against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:381-5.
5. Wiedemann B. Evaluation of data from susceptibility testing. *Inter J Antimicrob Agents*. 1999; 10:8990.

Tab. 1. In-vitro-Aktivität von Cefpodoxim, Cefixim, Cefetamet und Cefitibuten gegen häufigste Erreger bei wichtigen Infektionen

Infektion	Häufigste Erreger	Gute Wirkung ¹ MHK < 0,5	Mäßige Wirkung MHK $\geq 0,5$ —1,0	Ungenügende Wirkung ² MHK $\geq 2,0$
Obere Atemwege, z. B. Pharyngitis	Hämolsierende Streptokokken Gruppe A	Cefpodoxim, Cefixim, Cefetamet	Cefitibuten	
Untere Atemwege, z. B. Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Penicillin-empfindliche und -resistente Stämme)	Cefpodoxim		Cefixim, Cefetamet und Cefitibuten
Untere Atemwege, z. B. Bronchitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefpodoxim, Cefixim, Cefetamet, Cefitibuten		
Untere Atemwege, z. B. Bronchitis	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Cefpodoxim, Cefixim,	Cefetamet, Cefitibuten	
Harnwege	<i>Escherichia coli</i>	Cefpodoxim, Cefixim, Cefetamet, Cefitibuten		

¹ Mindestens 50 % der Erreger werden bei dieser Konzentration erfasst

² Weniger als 90 % der Erreger werden bei dieser Konzentration erfasst

Stellungnahme der Autoren

Herrn Professor Shah ist voll zuzustimmen, dass die von einem Expertengremium der PEG vorgeschlagene Einteilung der oralen Cephalosporine die Datenlage des Wirkungsspektrums der Gruppe 3 nicht vollständig wiedergibt. Das war auch nicht vorgesehen. Das Ziel bestand darin, für den behandelnden Arzt eine hilfreiche Einteilung der Oralcephalosporine zu geben, um ihn in seiner Therapieentscheidung zu unterstützen. Die einzelnen Oralcephalosporine wurden nur insoweit charakterisiert, als es zum Verständnis der Gruppeneinteilung notwendig erschien. Näheres wurde im Text, der natürlich zur Einteilung dazu gehört, ausgeführt.

Leider hat Professor Shah keinen konstruktiven Vorschlag gemacht, wie er die Einteilung der Oralcephalosporine vornehmen würde. Er führt lediglich die Unterschiede der In-vitro-Wirksamkeit für 4 der 10 Oralcephalosporine für ausgewählte Bakterien auf. Es fällt auf, dass *S. aureus* nicht berücksichtigt wird, obwohl dieser Keim zumindest in der Ätiologie von Atemwegsinfektionen im Kindesalter ein zwar seltenerer, aber überaus wichtiger Erreger ist.

Eine alleinige Einteilung nach MHK-Werten ist für die Praxis im ambulanten wie stationären Bereich wenig sinnvoll. Es müssen neben mikrobiologischen auch pharmakokinetische Parameter und zumindest die Ergebnisse guter klinischer Studien berücksichtigt werden. Außerdem ist für die Einteilung von Beta-Lactam-Antibiotika weniger der MHK-Wert als vielmehr die Zeit, in der die Konzentration am Wirkungsort höher als der MHK-Wert ist, bedeutungsvoll. Im Übrigen sind dem Arzt bei der initialen Auswahl der Oralcephalosporine in der Regel weder Erreger noch MHK-Werte bekannt. Für Ärzte, die nicht wie Professor Shah auf dem Gebiet der Antibiotika-Therapie über ausgiebige Kenntnisse verfügen, ist es daher hilfreich, wenn ihnen zumindest eine grobe Einteilung nach Wirksamkeit und hauptsächlich Indikationen angeboten wird. Eben dies hat die Expertengruppe versucht, wohl wissend, dass jede Einteilung unvollständig bleiben wird. Daher wurde auch deutlich gemacht, dass es Übergänge gibt (siehe Bemerkung zu Cefaclor und Cefpodoximproxetil).

Auf die Schwäche der Oralcephalo-

sporine der Gruppe 3 im grampositiven Bereich einschließlich *S. pneumoniae* wurde hingewiesen und am Beispiel „Ceftibuten“ näher erläutert. Es wurde auch betont, dass in der Therapie von Atemwegsinfektionen, in der ätiologisch *S. pneumoniae* nach wie vor der führende bakterielle Erreger ist, Oralcephalosporine der Gruppe 2 bevorzugt werden sollten (siehe Bemerkungen zur Otitis media).

Insgesamt begrüßen wir es sehr, dass unsere Arbeit diskutiert wird. Bei einer solchen Einteilung müssen aber die Belange der Praxis im Vordergrund stehen. Es spricht jedoch nichts dagegen, die von der Expertengruppe der PEG vorgenommene Einteilung der Oralcephalosporine

um eine MHK-Tabelle zu ergänzen, um die zweifelsohne vorhandenen mikrobiologischen Unterschiede noch besser darstellen zu können. Dabei würden wir aber vorschlagen, dass *S. aureus* mit berücksichtigt und den Substanzen erst dann eine gute Aktivität zugesprochen wird, wenn mindestens 90% der Erreger bei einer bestimmten Konzentration gehemmt werden (MHK₉₀).

Für die Verfasser:

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

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

Zur Rücknahme von Clinafloxacin

Offener Brief an die Firma Gödecke Parke-Davis, Freiburg:

Hiermit protestieren wir gegen die Rücknahme des Zulassungsverfahrens für Clinafloxacin. Clinafloxacin ist im Gegensatz zu Trovafloxacin und Grepafloxacin eine Substanz, die neue therapeutische Möglichkeiten bei resistenten Erregern ermöglicht. Sowohl bei resistenten grampositiven Kokken als auch bei resistenten gramnegativen Stäbchen (insbesondere Pseudomonas) stellt Clinafloxacin eine echte Reservesubstanz dar. Es ist vorstellbar, dass in Zukunft Patienten deswegen sterben werden, weil Clinafloxacin nicht zur Verfügung steht. Wir finden es ehrenwert, Clinafloxacin in einem Compassionate-Use-Programm auch weiterhin zur Verfügung zu stellen; nach unserer Einschätzung ist es freilich immer nur eine Frage der Zeit, bis ein derartiges Programm aus Kostengründen widerrufen wird. Da die fehlende Zulassung von Clinafloxacin offensichtlich nicht durch neu erkannte Nebenwirkungen bedingt ist, ersuchen wir Sie hiermit, eine Eilzulassung als potentiell lebensrettendes Antibiotikum in die Wege zu leiten. Nach unserer Auffassung haben

Pharmafirmen, die große, nicht unumstrittene Präparate wie Atorvastatin mit großem Erfolg propagieren, auch die Verpflichtung, quasi im Rahmen einer Mischkalkulation eine Substanz für kleine, aber wichtige Indikationen bereitzustellen. Wir werden uns in diesem Sinne auch bei den relevanten Zulassungsbehörden äußern.

Wir hoffen, dass die Firmengruppe Gödecke Parke-Davis sich die Rücknahme der Zulassung noch einmal anders überlegt.

Prof. Dr. med. W. Stille, Prof. Dr. med. Pramod M. Shah, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III/Schwerpunkt Infektiologie, 60950 Frankfurt am Main

Stellungnahme der Firma Gödecke Parke-Davis

Unsere Entscheidung zur Zurücknahme der Zulassungsanträge von Clinafloxacin wurde durch das Nebenwirkungsprofil neuerer Fluorchinolone mit beeinflusst. Aufgrund seiner Phototoxizität und blutzuckersenkenden Effekte war Clinafloxacin nur zur intravenösen Therapie von

Patienten mit schweren Infektionen im Krankenhaus vorgesehen. Im Zulassungsverfahren waren Auflagen bezüglich dieser unerwünschten Wirkungen zu erwarten. Durch die Zulassungsbehörden zusätzlich geforderte Studien zur Arzneimittelsicherheit von Clinafloxacin hätten die Zulassung von Clinafloxacin erschwert und erhebliche Verzögerungen

der Zulassungsverfahren in den USA und Europa mit sich gebracht. Dies hat unsere Entscheidung wesentlich beeinflusst.

Da nach unserer Einschätzung für Patienten mit resistenten Infektionserregern das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Clinafloxacin als positiv zu bewerten ist, hatten wir geplant, Clinafloxacin für Compassionate Use weiterhin zur Verfü-

gung zu stellen. Nach eingehender Prüfung der Rechtslage ist dies jedoch nicht möglich.

Dr. Dr. Klaus Benkert, Dr. med. Helga Wiegand, Gödecke Parke-Davis, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg

Pneumokokken-Meningitis nach ambulanter Ceftibuten-Therapie

Zum Beitrag „Break-through-Sepsis durch *S. pneumoniae* bei Therapie mit Ceftibuten“ von Prof. Dr. Pramod Shah Frankfurt, in *Chemother J* 1999;8:153 und zur Diskussion in *Chemother J* 1999; 8:230-1:

Der Diskussion um den Einsatz von Ceftibuten bei Atemwegserkrankungen (Heft 6/1999) möchten wir den folgenden Fallbericht hinzufügen.

Anamnese und Krankheitsverlauf

Der mikrobiologische Bereitschaftsdienst unseres Labors wurde gegen Abend auf eine Intensivstation gerufen, um den sehr eitrigen Liquor einer 57-jährigen, adipösen Patientin entgegenzunehmen. Bei der Patientin war 2 Wochen vorher aufgrund einer Otitis media und Bronchitis eine Therapie mit Ceftibuten (Keimax[®]) begonnen worden, die zunächst zu einer Besserung des Befundes geführt hatte. Einige Tage später kam es zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Fieber, Kopfschmerzen und Übelkeit. Unter dem Verdacht einer otogenen Meningitis wurde die Patientin bei rasch zunehmender Bewusstlosigkeit stationär eingewiesen.

Bereits bei Entgegennahme des Liquors wurde vom Facharzt für Mikrobiologie aufgrund der Vorgeschichte der hochgradige Verdacht auf eine Pneumokokken-Meningitis geäußert. Unter intensivmedizinischer Betreuung und Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie kam es zu einer schnellen Besse-

rung, so dass die operative Herdsanierung (Attikoantrotomie) kurzfristig durchgeführt werden konnte. Bei Verlegung bestand als Restbefund noch eine massive Schwerhörigkeit und eine inkomplette Fazialisparese.

Mikrobiologische Diagnostik

Über eine ambulant durchgeführte mikrobiologische Diagnostik ist nichts bekannt. Bei stationärer Aufnahme erfolgte zunächst ein Mittelohrabstrich (Nachweis von Pneumokokken und *S. aureus*), Blutkulturen (Nachweis von Pneumokokken) und die Lumbalpunktion. Im Liquor wurden Pneumokokken mit Antigen-Schnelltest und auch kulturell nachgewiesen. Die antibiotische Empfindlichkeit der Pneumokokken war gut, lediglich gegen Ceftibuten war eine verminderte Sensibilität nachweisbar.

Der Resistenztest der Pneumokokken erfolgte im Routineprogramm zunächst im Breakpoint-Verfahren (Merlin-Diagnostika). Die Mikrotiterplatte enthält in unserem Labor für Ceftibuten die Konzentrationen 1 und 4 µg/ml. Das Ergebnis dieser Testung war resistent. Aufgrund der Wichtigkeit des Falles wurde die MHK der aus dem Liquor angezüchteten Pneumokokken mit dem E-Test kontrolliert. Hierbei ergab sich ein MHK-Wert für Ceftibuten von 1 µg/ml.

Antibiotische Therapie

Die antibiotische Therapie nach stationärer Einweisung wurde zunächst mit Cef-tazidim (Fortum[®]) begonnen und nach

Eingang des mikrobiologischen Befundes hochdosiert mit Ampicillin fortgeführt.

Diskussion

Ambulant erworbene Atemwegs- und HNO-Infektionen zeichnen sich durch eine hohe Selbstheilungstendenz aus. Die antibiotische Therapie dieser Erkrankungen hat neben der Verkürzung des Krankheitsverlaufs vor allem das Ziel, Komplikationen zu verhindern. Die zweifelsohne schwerwiegendsten Komplikationen sind die Pneumokokkensepsis und Pneumokokkenmeningitis.

Daraus und nicht etwa aus der Frage, warum bei der Anwendung von Ceftibuten nicht viel öfter Therapieversager auftreten, ergibt sich die Bewertung von Ceftibuten für die Therapie von Atemwegserkrankungen. Unserer Meinung nach ist Ceftibuten für die kalkulierte Therapie von Atemwegs- und HNO-Infektionen aus folgenden Gründen ungeeignet:

1. Die Pneumokokkenwirksamkeit von Ceftibuten ist schwach bis mäßig und es stehen genügend Präparate aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung, die über eine sehr gute Pneumokokkenwirksamkeit verfügen.
2. Andere Streptokokkenspezies werden ebenfalls z. T. sehr schlecht erfasst (insbesondere B-Streptokokken aber auch andere beta-hämolysierende Streptokokken).
3. Ceftibuten ist unwirksam auf *Staphylococcus aureus*.
4. *Branhamella catarrhalis* wird nach unseren Beobachtungen ebenfalls z. T. schlecht von Ceftibuten erfasst. Uns sind zunehmend intermediäre und resistente Stämme aufgefallen, die bei Kontrolle im E-Test MHK-Werte gegen Ceftibuten meist zwischen 2 und 4 µg/ml aufweisen.

Dr. med. Roger Hillert, Labor für Medizinische Mikrobiologie, Rauschwalder Str. 48a, 02826