

S. Schulz-Stübner · F. Mattner
E. Meyer · R. Mahlberg *Hrsg.*

Antibiotika bei Infektionen mit multiresistenten Erregern

 Springer

Antibiotika bei Infektionen mit multiresistenten Erregern

Sebastian Schulz-Stübner

Frauke Mattner

Elisabeth Meyer

Rolf Mahlberg

Antibiotika bei Infektionen mit multiresistenten Erregern

Mit 7 Abbildungen



Herausgeber

PD Dr. med. Sebastian Schulz-Stübner
Deutsches Beratungszentrum für Hygiene
(BZH GmbH), Freiburg, Germany

Prof. Dr. med. Frauke Mattner
Kliniken der Stadt Köln, Köln

PD Dr. med. Elisabeth Meyer
Charité, Berlin

Dr. med. Rolf Mahlberg
Klinikum Mutterhaus der Borroämerinnen, Trier

ISBN 978-3-662-48059-5

978-3-662-48060-1 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-48060-1

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: © royaltystockphoto/iStock

Gedruckt auf säurefreiem und chlорfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort

Multiresistente Erreger (MRE) sind in den vergangenen Jahren nicht nur zu einem medizinischen Problem geworden, sondern auch zu einem gesamtgesellschaftlichen Thema mit weitreichenden Public-Health- und individualpsychologischen Aspekten für Patienten, Angehörige und medizinisches Fachpersonal.

So ist ein Nachschlagewerk mit dem Titel »Multiresistente Erreger«, mit den wesentlichen, wissenschaftlichen Fakten und krankenhaushygienischen Maßnahmen zum Thema entstanden als auch dieses Kitteltaschenbuch mit ganz konkreten Therapieempfehlungen für die Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Erregern sowie durch aktuelle Literatur ergänzte Exzerpte aus den Fachinformationen der zur Verfügung stehenden Medikamente.

Wir hoffen damit einen Beitrag leisten zu können, das Resistenzproblem zukünftig besser in den Griff zu bekommen und die uns anvertrauten Patienten sicher und erfolgreich behandeln zu können. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass bei diesen Indikationen der Medikamenteneinsatz häufig »off label« erfolgt, teilweise nur wenige oder kleine klinische Studien vorliegen und alle Empfehlungen daher stets auf den individuellen Zustand des Patienten übertragen und kritisch überprüft werden müssen.

Freiburg, im Juli 2015
Für das Herausgeberteam
S. Schulz-Stübner

Über die Herausgeber und Autoren

Dr. med. Alik Dawson ist Mitarbeiter am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universitätsklinik des Saarlandes. Nach 1½ Jahren klinischer Tätigkeit im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe befindet er sich nun in der Weiterbildung zum Facharzt für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Epidemiologie. Er ist Mitglied des MRSAar/netz, des saarländischen MRE-Netzwerks zur Prävention und Kontrolle von MRSA und betätigt sich auch wissenschaftlich in diesem Bereich.

Prof. Dr. med. Mathias Herrmann ist Facharzt für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie sowie Facharzt für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Infektiologie. Er ist Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität und des Universitätsklinikums des Saarlandes. Derzeit ist er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich der Biologie, Epidemiologie und Infektionsmedizin von Staphylokokken und ihren Erkrankungen.

Dr. med. Rolf Mahlberg ist Facharzt für Innere Medizin mit dem Teilgebiet Hämato-Onkologie und den Zusatzbezeichnungen: Infektiologie, internistische Intensivmedizin und Sportmedizin. Er ist Chefarzt der Inneren Medizin I am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen mit den Arbeitsbereichen: Hämato-Onkologie, In-

fektiologie, Mukovizidose und Kardiologie. Er ist seit langem Mitarbeiter der AGIHO und der DGI und dort auch an der Erstellung von Leitlinien infektiologische Themen betreffend beteiligt. Des Weiteren ist er Autor bzw. Koautor mehrerer Lehrbücher und Fachartikel.

Prof. Dr. med. Frauke Mattner ist Fachärztin für Hygiene und Umweltmedizin und Fachärztin für Laboratoriumsmedizin. Sie leitet seit 2010 als Krankenhaushygienikerin das Institut für Hygiene an den Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Köln-Merheim, Universitätskrankenhaus der privaten Universität Witten-Herdecke. Sie engagiert sich in Fachgesellschaften und der Landesärztekammer und ist Verfasserin zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

PD Dr. med. Elisabeth Meyer ist Fachärztin für Hygiene und Umweltmedizin und Fachärztin für Innere Medizin, Infektiologie DGI. Ihre Interessens- und Forschungsschwerpunkte sind Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung bakterieller Erreger.

PD Dr. med. Sebastian Schulz-Stübner ist Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin und Facharzt für Anästhesiologie mit den Zusatzbezeichnungen Intensivmedizin, Notfallmedizin, Spezielle Schmerztherapie, Psychotherapie und Ärztliches Qualitätsmanagement. Er ist Mitgesellschafter und hauptamtlich einer der Ärztlichen Leiter des Deutschen Beratungszentrums für Hygiene (BZH GmbH) in Freiburg und nebenberuflich als Notarzt und Schmerz- und Psychotherapeut tätig sowie Autor zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

Inhaltsverzeichnis

1	Leitsätze der Antibiotikatherapie	1
	<i>S. Schulz-Stübner</i>	
2	Checkliste MRE-Infektionen	5
	<i>S. Schulz-Stübner</i>	
3	Einleitung	7
	<i>S. Schulz-Stübner</i>	
4	MRSA-Infektionen	15
	<i>S. Schulz-Stübner, A. Dawson, M. Herrmann</i>	
4.1	Eitrige Weichteil- und Gewebsinfektionen	17
4.2	Bakteriämien	20
4.3	Endokarditiden	23
4.4	Pneumonie	26
4.5	Osteomyelitis und septische Arthritis	29
4.6	ZNS-Infektionen	32
5	VRE-Infektionen	35
	<i>S. Schulz-Stübner</i>	
5.1	VRE-Endokarditis und VRE-Bakteriämie	37
5.2	VRE-Peritonitis	37
5.3	Implantatinfektion mit VRE	38
6	Multiresistente grammnegative Bakterien (MRGN)	39
	<i>S. Schulz-Stübner, F. Mattner</i>	
7	MDR-Tuberkulose	43
	<i>R. Mahlberg</i>	
7.1	Behandlungsschema bei MDR/XDR-Tuberkulose	45
7.2	Therapie der XDR-Tuberkulose	46

8	Wichtige Substanzen	61
	<i>S. Schulz-Stübner</i>	
8.1	Amikacin	63
8.2	Ceftobiprol	65
8.3	Ceftarolinfosamil	68
8.4	Chloramphenicol	70
8.5	Ciprofloxacin	73
8.6	Clindamycin	77
8.7	Colistin/Polymyxin	79
8.8	Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)	88
8.9	Daptomycin	91
8.10	Doripenem	94
8.11	Doxycyclin	97
8.12	Ertapenem	100
8.13	Fosfomycin	103
8.14	Gentamicin	106
8.15	Imipenem/Cilastatin	111
8.16	Levofloxacin	114
8.17	Linezolid	117
8.18	Meropenem	120
8.19	Moxifloxacin	122
8.20	Rifampicin	125
8.21	Tigecyclin	129
8.22	Teicoplanin	132
8.23	Telavancin	135
8.24	Tobramycin (Aminoglykosid)	137
8.25	Vancomycin	141
	Serviceteil	145
	Anhang	146
	Stichwortverzeichnis	149

Autorenverzeichnis

Dr. med. Alik Dawson

Institut für Med. Mikrobiologie & Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 100
66424 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

Institut für Med. Mikrobiologie & Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 100
66424 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Frauke Mattner

Institut für Hygiene
Klinikum der Stadt Köln
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Dr. med. Rolf Mahlberg

Innere Medizin I und Onkologisches Zentrum
Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen
Feldstr. 16
54290 Trier

PD Dr. med. Sebastian Schulz-Stübner

Deutsches Beratungszentrum für Hygiene
BZH GmbH
Schnewlinstr. 10
79098 Freiburg

Abkürzungen

AIP	akute intermittierende Porphyrie
AUC	area under the concentration time curve
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CBA	Colistin Base Activity
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarröh
CMS	Colistimethat
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CrCl	Kreatininclearance
CVVHDF	kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
EFV	Efavirenz
EMB	Ethambutol
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen
FPIA	Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HKP	hereditäre Koproporphyrie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
i.v.	intravenös
IE	Internationale Einheit
INH	Isoniazid
KG	Körpergewicht
MAO	Monoaminoxidase-Hemmer
MDR	Multidrug-Resistenz
MDRSP	multiresistente Streptococcus pneumoniae
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLSB	Makrolide, Lincosamide und Streptogramin B
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MVR	Maravirac
NNRTI	nichtnukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren
NRT	nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin

XII Abkürzungen

PAE	postantibiotische Effekt
PAS	Para-Aminosalicylsäure
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PDR	Pan-drug-Resistenz
PI	Proteaseinhibitor
PNSP	Penicillin-unempfindliche Streptococcus pneumoniae
PV	Porphyria variegata
PZA	Pyranizamid
RGV	Raltegravir
RMP	Rifampicin
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SM	Streptomycin
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TDM	therapeutisches Drugmonitoring
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
XDR	Extreme-drug-Resistenz
ZNS	zentrales Nervensystem

Leitsätze der Antibiotikatherapie

S. Schulz-Stübner

- **Risikofaktoren für MRE als Infektionserreger**
 - Bekannte MRE-Anamnese
 - Aufenthalt in einem Krankenhaus oder einer Einrichtung des Gesundheitswesens mit bekannt hoher MRE-Rate (insbesondere Auslandsaufenthalte in endemischen Verbreitungsgebieten)
 - Langzeitaufenthalt auf einer Intensivstation/Beatmungspflegeeinheit
 - Strukturelle Lungenerkrankungen (insbesondere Mukoviszidose)
 - (Multiple) Antibiotikavorbehandlung
- **Tarragona-Prinzip bei empirischer Therapie lebensbedrohlicher Krankheitsbilder**
 - »Hit hard and early«: frühzeitige, hochdosierte i.v.-Therapie
 - »Get to the point«: ausreichende Gewebespiegel beachten
 - »Focus, focus, focus«: Deeskalationsstrategie, sofort nach Erhalt eines aussagekräftigen mikrobiologischen Befundes in Erwägung ziehen, d. h. in der Regel auch Absetzen einer empirischen MRE-Abdeckung bei klinischem Erfolg aber fehlendem MRE-Nachweis
 - »Listen to your hospital«: lokale Resistenzsituation in der Einrichtung beachten
 - »Look at your patient«: Komorbiditäten, Arzneimittelinteraktionen und vorausgegangene Antibiotikatherapie bei der Substanzauswahl mit berücksichtigen
- **Die häufigsten Fehler bzw. Gründe für Therapiever sagen**
 - Falsche Dosierung (zu niedrig!) oder ungeeignete Applikation (mangelnde enterale Resorption)
 - Schlechte Penetration zum Infektionsort/fehlende Fokussierung

- Inaktivierung des Antibiotikums durch Infusionslösung oder andere gleichzeitig verabreichte Medikamente bzw. veränderte Resorption im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme und anderen Medikamenten
- Antagonismus von Antibiotikakombinationen
- Zu schneller Wechsel des Therapieregimes (<48 Stunden)
- Fehlerhafte Resistenz-/MHK-Bestimmung
- Induzierbare Resistenzmechanismen

Checkliste MRE-Infektionen

S. Schulz-Stübner

- Klinische Diagnose einer bakteriellen Infektionen (keine Viruserkrankung, kein Drug-Fieber oder SIRS nichtinfektiöser Genese)
- MRE-Befund passt zur Klinik und Lokalisation (keine asymptomatische Begleitkolonisation behandeln)
- MHK-Bestimmung des Erregers angefordert
- Asservierung des Stammes im mikrobiologischen Labor veranlasst
- Fokussanierung eingeleitet (bei »Plastiksepsis« Katheter entfernt, bei lebensbedrohlichen Krankheitsbildern chirurgische Sanierung oder interventionell-radiologische Drainage bei sanierbarem Fokus innerhalb der ersten 12 Stunden nach Diagnosestellung)
- Therapieregime festlegen
 - Penetration ins Zielgewebe optimal?
 - Dosierung festlegen
 - Intravenös versus enteral, ggf. Sequenztherapie
 - Kontinuierliche intravenöse Gabe nach Ladungsdosis versus Bolusregime?
 - Allergien beachtet?
 - Interaktionen und Wechselwirkungen beachtet, ggf. Begleitmedikation angepasst?
 - Ggf. Spiegelbestimmungen zum TDM veranlasst?
- Therapiebeginn bei septischem Schock und lebensbedrohlichen Krankheitsbildern innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung (Ladungsdosis auch bei Nierenfunktionseinschränkung immer unverändert)
- Therapieevaluation nach 72 Stunden, ggf. deeskalieren, Dosisanpassung wenn erforderlich
- Therapiedauer festlegen

Einleitung

S. Schulz-Stübner

Die Grundsätze der Therapie, Therapieüberwachung und Therapiedauer von Infektionen mit MRE unterscheiden sich primär nicht von denen bei Infektionen mit sensiblen Erregern der gleichen Spezies. Allerdings können aufgrund des Resistenzprofils häufig nur so genannte Reserveantibiotika oder ältere, sonst im klinischen Alltag eher selten eingesetzte Substanzen verwendet werden und oft sind auch Kombinationstherapien erforderlich. Daher kommt der Kenntnis der Nebenwirkungsprofile und Interaktionen der eingesetzten Substanzen in Bezug auf die Behandlung von MRE-Infektionen eine besondere Bedeutung zu. Im Folgenden werden die wichtigsten in der Therapie von MRE-Infektionen verwendeten Substanzen daher genauer vorgestellt und therapeutische Konzepte für die verschiedenen MRE und die durch sie hervorgerufenen Infektionen zusammengefasst. Vielfach handelt es sich gezwungenermaßen sowohl bei Indikationen als auch Dosierungen um einen Off-label-Gebrauch der jeweiligen Substanz(en), d. h. der Kliniker muss in jedem Einzelfall über den Einsatz entscheiden und eine entsprechende Dokumentation in der Patientenakte vornehmen.

Die Anwendung verschiedener Antibiotika bei der empirischen Therapie bei Verdacht auf einen multiresistenten Erreger (► Tab. 3.1) oder bei gezielter Therapie nach Antibiotogramm muss teilweise in deutlich höheren Dosen als in den Packungsbeilagen angegeben erfolgen. Während Angaben zur Wirkweise, Resistenzmechanismen, Wechselwirkungen und Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit den Fachinformationen zur jeweiligen Substanz entnommen sind, beziehen sich Dosisangaben (soweit nicht spezielle Angaben gemacht werden) auf 70 kg Körpergewicht und ein schweres Krankheitsbild und weichen teilweise davon ab (Off-label-Gebrauch, s. oben).

Die Initialdosis beim septischen Schock und lebensbedrohlichen Krankheitsbildern wird in der Regel auch beim akuten Nierenversagen für die ersten zwei Tage in unverän-

■ Tab. 3.1 Unterschiedliche Abtötungskinetik von für die empirische Therapie relevanten Antibiotikaklassen.
(Adaptiert nach Roberts 2008)

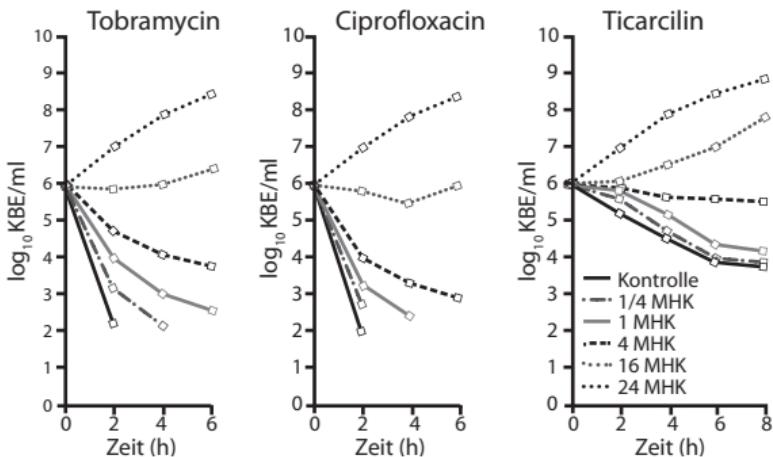
	Zeitabhängig	Spitzenpiegelabhängig	Gemischt
AB-Klasse bzw. relevante Substanz	Betalaktame (einschließlich Carba peneme) Linezolid Erythromycin Clarithromycin	Aminoglykoside Metronidazol Daptomycin	Fluorochinolone Acithromycin Glykopeptide Tigecyclin
Optimale Pharmakodynamik	$T_{>MHK}$	$C_{max}:MHK$	$AUC_{0-24}: MHK$

MHK: Minimale Hemmkonzentration

$T:$ Zeit

$C_{max}:$ Maximale Plasmakonzentration

$AUC_{0-24}:$ Area under the concentration time curve" für 24 Stunden



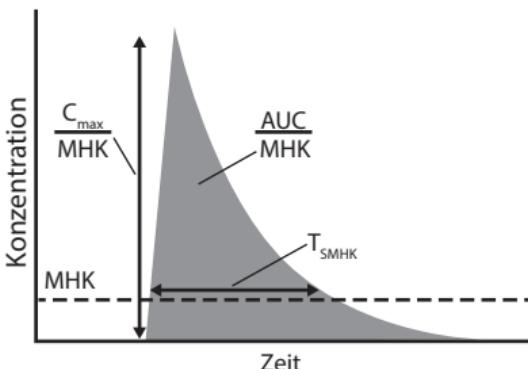
■ Abb. 3.1 »Time-kill curves« für *Pseudomonas aeruginosa*. KBE koloniebildende Einheit, MHK minimale Hemmkonzentration. (Aus Beck et al. 2014)

derter Dosis verabreicht. Gerade nach Einleitung einer empirischen Therapie bei MRE-Verdacht muss nach 72 Stunden zwingend eine Reevaluation erfolgen und die MRE-wirksame Therapie sollte bei fehlendem spezifischen Nachweis in der Regel abgesetzt werden und nur bei tatsächlichem und klinisch relevantem MRE-Nachweis gezielt nach Antibiogramm fortgeführt werden.

Sowohl für die empirische Therapie, z. B. bei Patienten mit septischem Schock und Verdacht auf einen multiresistenten Erreger als Auslöser, als auch zur gezielten Therapie einer bestätigten MRE-Infektion sind Kenntnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der eingesetzten Substanzen (Beck 2014) und zur Gewebepenetration im Zielgewebe (Lagler 2014) wichtig (■ Abb. 3.1, ■ Abb. 3.2).

Kriterien für die Substanzauswahl:

- Art des Erregers und spezifisches Antibiogramm
- Lokalisation der Infektion und Gewebegängigkeit der Substanz
- Notwendigkeit zur Kombinationstherapie



■ Abb. 3.2 Illustration der Pharmakokinetik (PK)/Pharmakodynamik (PD)-Indizes. AUC Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve, C_{max} Spitzenkonzentration, MHK minimale Hemmkonzentration, $T_{>MHK}$ Anteil des Dosierungsintervalls, während dessen die Plasmakonzentration über der MHK liegt. (Aus Beck et al. 2014)

Ein therapeutisches Drugmonitoring (TDM) kann helfen, die Therapie optimal zu steuern, da die individuellen Verteilungsverhältnisse gerade bei kritisch Kranken aufgrund der kapillaren Schrankenstörung, Veränderungen der Eiweißbindung und Eliminationskinetik oft kaum vorhersagbar sind und Standarddosierungen nicht selten in klinisch relevanter Unterdosierung gerade in der entscheidenden Initialphase der Behandlung münden (■ Tab. 3.2).

Für die gezielte Therapie von MRE ist die Kenntnis der MHK für die Dosisfindung und Therapiesteuerung gerade bei extrem oder panresistenten Erregern entscheidend, um durch Kombinationstherapie auch bei In-vitro-Resistenz noch Therapieerfolge zu erzielen (■ Abb. 3.3).

Tab. 3.2 Auswirkungen pharmakokinetischer Veränderungen und empfohlene Dosisanpassungen.
(Aus Beck et al. 2014)

	$t_{1/2}$	C_{\max}	C_{\min}	AUC	$T_{>MHK}$	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Verteilungsvolumen	↑	↑	↓	↑	Unverändert	↑	Unverändert
	↓	↓	↑	↓	Unverändert	↓	Unverändert
Clearance	↑	↓	(↓)	↓	↓	↓	Unverändert ↑
	↓	↑	(↑)	↑	↑	↑	Unverändert ↓

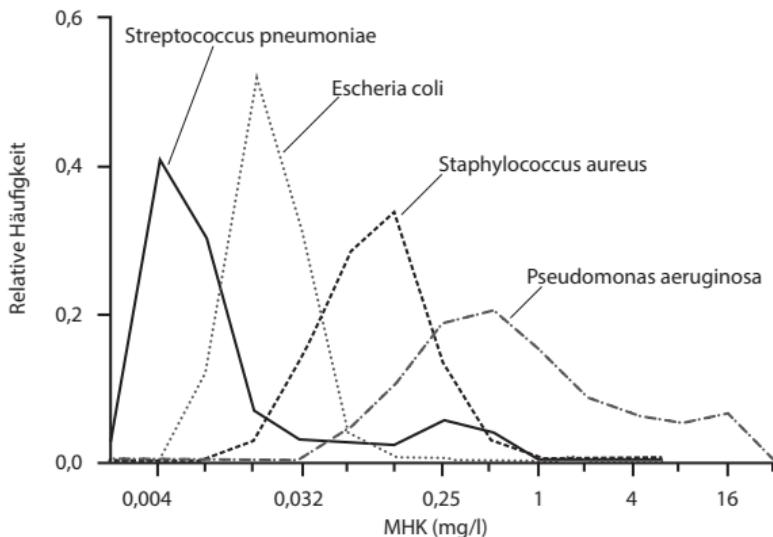
AUC Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve

C_{\max} Spitzenkonzentration

C_{\min} Talspiegel

T_{MHK} Anteil des Dosierungsintervalls, währenddessen die Plasmakonzentration über der minimalen Hemmkonzentration liegt

$t_{1/2}$ Halbwertszeit



■ Abb. 3.3 Verteilung der Werte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) relevanter Erreger für Meropenem. (Aus Beck et al. 2014)

MRSA-Infektionen

S. Schulz-Stübner, A. Dawson, M. Herrmann

- 4.1 Eitrige Weichteil- und Gewebsinfektionen – 17
- 4.2 Bakterämien – 20
- 4.3 Endokarditiden – 23
- 4.4 Pneumonie – 26
- 4.5 Osteomyelitis und septische Arthritis – 29
- 4.6 ZNS-Infektionen – 32

Die Auswahl der MRSA-wirksamen Substanz richtet sich nach der Lokalisation der Infektion und der Gewebegängigkeit der Substanz sowie der Verträglichkeit und möglicher Interaktionen sowie bei Langzeittherapienotwendigkeit der Frage der Oralisierbarkeit. Hier kann es sinnvoll sein, zunächst mit einer nur intravenös verfügbaren Substanz zu beginnen und dann später auf eine oral verfügbare andere Substanz umzustellen.

Primäre Substanzen für die MRSA-Therapie sind:

- Ceftarolin
- Ceftobiprol
- Daptomycin
- Fosfomycin (nur in Kombination)
- Linezolid
- Teicoplanin
- Telavancin
- Tigecyclin
- Vancomycin

Kombinationstherapien mit Rifampicin sind bei Implantatinfektionen ohne Möglichkeit der Implanatentfernung sowie bei komplizierten Gelenk- und Knocheninfektionen angezeigt.

Clindamycin, Cotrimoxazol und Chinolone können als Zweitrangmedikamente (meist in der Oraltherapie) bei längerer Therapiedauer) bei sensiblen MRSA in der Langzeittherapie eingesetzt werden, wobei dann eine Kombinationstherapie bevorzugt wird.

Der Einsatz von Clindamycin zur Toxinhemmung bei lebensbedrohlichem »staphylococcal toxic shock syndrome« erfolgt hingegen unabhängig von der Resistenzlage als Kombinationspartner zur primär MRSA-wirksamen Substanz, auch wenn es keine spezifischen Daten hierfür gibt.

Im Folgenden finden sich Basistherapieschemata für spezifische Krankheitsbilder, bei denen MRSA typischerweise eine Rolle spielt.

4.1 Eitrige Weichteil- und Gewebsinfektionen

Bei Auftreten eines Hautabszesses gilt weiterhin die Inzision mit konsekutiver Drainage als Therapie der ersten Wahl. Bei milden Infektionen ohne systemische Beteiligung ist dies wahrscheinlich ausreichend. Momentan existieren keine ausreichenden Untersuchungen, um den Stellenwert einer anschließenden systemischen Antibiotikatherapie zu klären. Bei moderaten eitrigen Infektionen mit systemischer Beteiligung sollte zusätzlich mit einer oralen Antibiose begonnen werden.

Hospitalisierte Patienten, die eine komplizierte Weichteil- und Gewebsinfektion aufweisen, sollten eine parenterale Antibiose erhalten. Darunter fallen Patienten mit tiefen Weichteil- und Gewebsinfektionen, großen bzw. multiplen Abszessen, Brandwunden, postoperative bzw. traumatische Wundinfektionen, Hinweisen für systemische Beteiligung (Fieber >38°C, Tachykardie, Tachypnoe oder auffälligen Leukozytenzahlen >12.000 oder <4.000/ml), Immunkompromittierung, Diabetes mellitus oder arterieller Verschlusskrankheit, sowie Patienten, die trotz Inzision, Drainage und oraler Antibiose kein klinisches Ansprechen zeigen. □ Tab. 4.1 gibt eine Übersicht über Therapieregime in Abhängigkeit des Schweregrades des Weichteilinfektes.

Tab. 4.1 Weichteilinfekte durch MRSA

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
Milde bis moderate MRSA-Weichteil- und Gewebs- infektionen	Trimetho- prim/Sulfa- methoxazol	2-mal tgl. 1–2 Forte Tbl. p.o.	5–10 Tage	Bakterizid, begrenzte klinische Daten, ggf. in Kombination mit Rifampicin. Adipöse Patienten sollten die höhere Dosis erhalten
	Clindamycin	3- bis 4-mal tgl. 300– 450 mg p.o.	5–10 Tage	Bakteriostatisch, aufgrund hoher Resis- tenzraten nicht als empirische Therapie geeignet, potenzielle Kreuzresistenz bei Erythromycin-resistenten Stämmen, induzierbare Resistenz beschrieben. Adipöse Patienten sollten die höhere Dosis erhalten
	Doxycyclin	2-mal tgl. 100 mg p.o.	5–10 Tage	Bakteriostatisch begrenzte klinische Daten, nicht für Kinder <8 Jahren geeignet
	Linezolid	2-mal tgl. 600 mg p.o.	5–10 Tage	Reserve, bakteriostatisch

Schwere MRSA-Weichteil- und Gewebsinfektionen	Vancomycin 30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	7–14 Tage	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel 5–10 mg/l moderater, lokaler Infektion; 15–20 mg/l bei schwerer/ systemischer Infektion
	Teicoplanin 12 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	7–14 Tage	Nach Gabe von 3 Dosen Kontrolle des Serumspiegels empfohlen: Talspiegel >15 mg/l im Anschluss Erhaltungsdosis mit 6 mg/kg KG 1-mal tgl. sowie 1-mal wöchentlich Talspiegelbestimmung
	Linezolid 2-mal tgl. 600 mg i.v. oder p.o.	7–14 Tage	Maximale Anwendungsdauer 28 Tage
	Daptomycin 4 mg/kg KG alle 24 h i.v.	7–14 Tage	Rhabdomyolyse möglich
	Ceftarolin 2-mal tgl. 600 mg i.v.	7–14 Tage	
	Tigecyclin 100 mg Ladungsdosis, im Anschluss alle 12 h 50–100 mg	5–14 Tage	Bakteriostatisch, nicht für Kinder 8 Jahren geeignet

* Die Therapiedauerempfehlungen sind Richtwerte und sollten dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden

4.2 Bakteriämien

Patienten, die eine unkomplizierte Bakteriämie aufweisen, sollten mindestens eine zweiwöchige i.v.-Antibiose erhalten. Alle anderen Patienten sollten mindestens 4–6 Wochen eine i.v.-Antibiose erhalten. Eine Übersicht über die Therapieempfehlungen enthält □ Tab. 4.2.

- **Kriterien für eine unkomplizierte Bakteriämie**
 - Positive Blutkultur
 - Ausschluss einer Endokarditis
 - Keine implantierten Prothesen
 - Negative Verlaufsblutkulturen 2–4 Tage nach initialer positiver Blutkultur
 - Entfieberung innerhalb von 72 Stunden nach Beginn einer effektiven Therapie
 - Keine septischen Metastasen

■ Tab. 4.2 MRSA-Bakteriämien

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
Unkomplizierte MRSA-Bakteriämie	Vancomycin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 14 Tage	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel 15–20 mg/l
	Teicoplanin	24 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 14 Tage	Nach Gabe von 3 Dosen Kontrolle des Serumspiegels empfohlen: Talspiegel >20 mg/l Im Anschluss Erhaltungsdosis mit 12 mg/kg KG 1-mal tgl. sowie 1-mal wöchentlich Talspiegelbestimmung
	Daptomycin	6–10 mg/kg KG alle 24 h i.v.	Mindestens 14 Tage	Bakterizid, Rhabdomyolyse möglich

Tab. 4.2 (Fortsetzung)

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
Komplizierte MRSA- Bakterämie	Vancomycin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 4–6 Wochen	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15–20 mg/l
	Teicoplanin	24 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 4–6 Wochen	Nach Gabe von 3 Dosen Kontrolle des Serumspiegels empfohlen: Talspiegel >20 mg/l Im Anschluss Erhaltungsdosis mit 12 mg/kg KG 1-mal tgl. sowie 1-mal wöchentlich Talspiegelbestimmung
	Daptomycin	6–10 mg/kg KG alle 24 h i.v.	Mindestens 4–6 Wochen	Bakterizid, Rhabdomyolyse möglich

* Die Therapiedauerempfehlungen sind Richtwerte und sollten dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden

4.3 Endokarditiden

Das korrekte Management einer Endokarditis durch MRSA erfordert grundsätzlich eine umfassende Evaluierung des Patienten sowohl hinsichtlich etwaiger behandlungspflichtiger Ursachen als auch der klinischen Endokarditis-Folgen. In der Regel ist ein klinisch-mikrobiologisches oder infektiologisches Konsil unter individualisierter Bewertung des Resistenzprofils (inkl. der quantitativen Empfindlichkeitsprüfung des Isolates, auch unter Einsatz von Spezialverfahren z. B. zum Nachweis von Vancomycin-intermediärer Empfindlichkeit), der klinischen Bedingungen und der möglichen antiinfektiven Therapie erforderlich. Ausführlichere Hinweise zur klinischen Beurteilung einer Endokarditis durch MRSA finden sich in den Referenzen. Diese Leitlinien beschreiben auch die Bedeutung von Follow-up mikrobiologischer Diagnostik (z. B. Kontroll-Blutkulturen unter laufender Antibiotikatherapie). □ Tab. 4.3 zeigt die Therapieempfehlungen in der Übersicht. Die korrekte und rechtzeitige Indikationsstellung zur chirurgischen Klappensanierung gehört dabei zu den schwierigsten, erforderlichen Überlegungen. An dieser Stelle können nur allgemeine Hinweise für ggf. eine chirurgische Intervention erfordernde klinische Bedingungen gegeben werden. In diesem Sinne können Wegweiser für die Notwendigkeit einer frühzeitigen Operation sein:

- Große Klappenvegetation >10 mm Durchmesser
- Auftreten von mehr als einer embolischen Episode innerhalb der ersten 2 Wochen einer begonnen Therapie
- Schwere Klappeninsuffizienz, Klappenperforation oder Dehiszenz
- Perivalvuläre oder myokardiale Abszesse
- Neuauftretener AV-Block
- Persistierendes Fieber bzw. persistierende Bakterämie

■ Tab. 4.3 MRSA-Endokarditis

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
MRSA-Endokarditis (Nativklappen)	Vancomycin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 6 Wochen	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15–20 mg/l
	Daptomycin	6–10 mg/kg KG alle 24 h i.v.	Mindestens 6 Wochen	Rhabdomyolyse möglich. Gerade während der laufenden Therapie einer konservativ nicht zu sanierenden Endokarditis kann das Auftreten einer reduzierten Empfindlichkeit bzw. Unempfindlichkeit des Erregers gegenüber Daptomycin beobachtet werden. Enge, spezialisierte, mikrobiologische Verlaufskontrollen sind daher unabdingbar
MRSA-Endokarditis (Klappprothesen)	Vancomycin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 6 Wochen	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15–20 mg/l

MRSA-Endo-karditis (Klappen-prothesen)	+ Rifampicin	900 mg tgl. p.o. in 2 Gaben	Mindestens 6 Wochen	Arzneimittelinteraktionen beachten, Leberfunktionstests kontrollieren
	+ Gentamicin	1 (-3) mg/kg KG tgl. i. v.	Maximal 2 Wochen	Die Bedeutung von Gentamicin wird angesichts der Nebenwirkungen und fraglichem Benefit kontrovers bewertet. Eine niedrige Dosierung sowie eine kurze Anwendung (3–5 Tage) können möglichweise die Bakterämiephase abkürzen, bei gleichzeitig nur moderatem Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Enge Kontrolle der Serumspiegel und der Nierenfunktion empfohlen
	Daptomycin	6–10 mg/kg KG alle 24 h i.v.	Mindestens 6 Wochen	Rhabdomyolyse möglich
	+ Rifampicin	900 mg tgl. p.o. in 2 Gaben	Mindestens 6 Wochen	Arzneimittelinteraktionen beachten, Leberfunktionstests kontrollieren

* Die Therapiedauerempfehlungen sind Richtwerte und sollten dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden

4.4 Pneumonie

Bei der Behandlung der MRSA-Pneumonie muss beachtet werden, dass die meisten eingesetzten Substanzen nicht gegen gramnegative Erreger wirksam sind, so dass bei Mischinfektionen unbedingt eine antibiogrammgerechte Kombinationstherapie erfolgen muss.

In klinischen Studien hat sich trotz theoretischer Überlegenheit von Linezolid keine signifikante Verbesserung des therapeutischen Ergebnisses gegenüber Glykopeptiden gezeigt. Für die neueren Substanzen Ceftarolin und Ceftobiprol liegen noch keine entsprechenden Erfahrungen vor. Ihre Zulassung beschränkt sich auf ambulant erworbene Pneumonien oder nosokomiale, nicht beatmungsassoziierte Pneumonien. Tigecyclin sollte entsprechend des Rote-Hand-Briefes nicht bei Pneumonien (insbesondere Beatmungspneumonien) eingesetzt werden, da in der Regel andere Substanzen zur Verfügung stehen dürften. Daptomycin ist für die Pneumoniebehandlung aufgrund der Inaktivierung durch Surfactant prinzipiell ungeeignet. □ Tab. 4.4 fasst die derzeitigen Therapieempfehlungen zusammen.

■ Tab. 4.4 MRSA Pneumonie

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
MRSA-Pneumonie**	Vancomycin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 7–21 Tage	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel wenigstens 15–20 mg/l. Aufgrund schlechter Wirkung von Vancomycin bei pulmonaler MRSA- Infektion empfehlen viele Experten eine Kombinationstherapie, z. B. mit Rifam- picin, Fosfomycin oder Fusidinsäure. Klinisch-mikrobiologisches oder infek- tiologisches Konsil empfohlen.
	Teicoplanin	12 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	Mindestens 7–21 Tage	Nach Gabe von 3 Dosen Kontrolle des Serumspiegels empfohlen: Talspiegel >15 mg/l im Anschluss Erhaltungsdosierung mit 6mg/ kg/Körergewicht 1xtgl. sowie 1-mal wöchentlich Talspiegelbestimmung

Tab. 4.4 MRSA Pneumonie

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
MRSA-Pneumonie**	Linezolid	600 mg alle 12 h i.v. oder 600 mg bid p.o.	Mindestens 7–21 Tage	Maximale Anwendungsdauer 28 Tage

* Die Therapiedauerempfehlungen sind Richtwerte und sollten dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden

** Trotz schlechterer Lungengewebsspenetration von Vancomycin gegenüber Linezolid sprechen neuere Erkenntnisse dafür, dass beide Substanzen bezüglich des klinischen Outcomes gleichwertig sind

4.5 Osteomyelitis und septische Arthritis

Hinsichtlich der Behandlungsdauer und dem Behandlungsschema existieren zahlreiche Behandlungsprinzipien und Empfehlungen, deren Zusammenfassung an dieser Stelle nicht möglich ist. Der Leser wird auf die aktuelle Literatur verwiesen (siehe Referenzen). Prinzipiell besteht die Therapie aus einer Kombination von chirurgischer Intervention sowie der Gabe von Antibiotika. Meist wird das erste Applikationsintervall der Antibiotikatherapie (z. B. 2 Wochen) parenteral verabreicht, um später eine orale Sequenz anzuschließen. Ein kürzlich aktualisierter Cochrane-Review konnte jedoch weiterhin keine Überlegenheit zwischen oraler und parenteraler Gabe nachweisen. Einige Experten empfehlen die zusätzliche Gabe von Rifampicin als Kombinationspartner. □ Tab. 4.5 fasst die Therapieempfehlungen zusammen.

■ Tab. 4.5 MRSA-Osteomyelitis und septische Arthritis

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
MRSA-Osteomyelitis	Vancomycin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	6–8 Wochen	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel 15–20 mg/l
	Teicoplanin	24 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v.	6–8 Wochen	Nach Gabe von 3 Dosen Kontrolle des Serumspiegels empfohlen: Talspiegel >20 mg/l Im Anschluss Erhaltungsdosierung mit 12 mg/kg KG 1-mal tgl. sowie 1-mal wöchentlich Talspiegelbestimmung
	Daptomycin	6 mg/kg KG alle 24 h i.v.	6–8 Wochen	Rhabdomyolyse möglich

Jeweils plus	Rifampicin	900 mg tgl. p.o. in 2 Gaben	Arzneimittelinteraktionen beachten, Leberfunktionstests kontrollieren
Bakterielle Arthritis	Siehe Emp- fehlungen für die MRSA- Osteomyelitis	3–4 Wochen	Drainage bzw. Debridement von Synovia/Synovialis

* Die Therapiedauerempfehlungen sind Richtwerte und sollten dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden

4.6 ZNS-Infektionen

Bei MRSA-ZNS-Infektionen, die in Assoziation mit einer Ventrikeldrainage stehen, sollte die Drainage entfernt werden und erst nach nachgewiesener Sterilität des Liquors (durch intermittierende Lumbalpunktion) wieder implantiert werden. Ist eine Explantation nicht möglich, wird eine begleitende intrathekale Gabe geeigneter Substanzen (► Kap. 8) durchgeführt. Dies gilt auch bei komplizierten Primärinfektionen, die die Anlage einer Ventrikeldrainage zur Therapie erforderlich machen. Abszesse des ZNS sind wenn möglich neurochirurgisch zu evakuieren. Die antibiotische Therapie fasst □ Tab. 4.6 zusammen.

■ Tab. 4.6 MRSA-Infektionen des ZNS

Infektion	Antibiotikum	Dosis	Dauer*	Anmerkung
MRSA-Meningitis	Vancomycin + Rifampicin	30 mg/kg KG tgl. in 2 Gaben i.v. 900 mg tgl. p.o. in 2 Gaben	Mindestens 2 Wochen Mindestens 2 Wochen	Kontrolle der Serumspiegel empfohlen: Talspiegel 15–20 mg/l Arzneimittelinteraktionen beachten, Leberfunktionstests kontrollieren
Oder + Fosfomycin	15 g tgl. in 3 Gaben		Mindestens 2 Wochen	Elektrolyte kontrollieren, Gefahr der Hypernatriämie
Linezolid	600 mg alle 12 h i.v. oder 2-mal tgl. 600 mg p.o.		Mindestens 2 Wochen	Maximale Anwendungsdauer 28 Tage
ZNS-Abszess	Siehe Empfehlungen für die MRSA-Meningitis		Mindestens 4–6 Wochen	

* Die Therapiedauerempfehlungen sind Richtwerte und sollten dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden

VRE-Infektionen

S. Schulz-Stübner

Für die Behandlung von VRE-Infektionen stehen im Wesentlichen Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin zur Verfügung. Eine Therapie mit Teicoplanin (ggf. in Kombination) kann in Ausnahmefällen bei VanB-Resistenz erwogen werden, wird aber nicht generell empfohlen, da eine so genannte heterogene Resistenz beschrieben wurde, die zu einem Therapieversagen führen kann oder eine konstitutiv-resistente VanB-Mutante unter Teicoplanin vorliegen kann. In Einzelfällen wurde über die erfolgreiche Therapie mit Chloramphenicol und Tetrazyklin berichtet. Aufgrund der Toxizität von Chloramphenicol und der fehlenden Evidenz ist eine allgemeine Anwendung allerdings nicht empfehlenswert (Mutters 2015).

Gerade bei VRE ist die Unterscheidung zwischen Infektion und Kolonisation bzw. Kontamination bei der Interpretation mikrobiologischer Befunde entscheidend.

! **VRE ist trotz Nachweis im Trachealsekret in der Regel nicht für eine Pneumonie verantwortlich zu machen und sollte daher nicht »mit abgedeckt« werden. Bei abdominalen Infektionen ist der VRE-Nachweis aus Drainagen o. ä. sehr kritisch zu interpretieren und bei fehlendem Nachweis in der Blutkultur ist auch hier eine »Abdeckung« selten erforderlich.**

Lediglich bei der postoperativer Peritonitis und bei lebensbedrohlichem, intensivmedizinischem Krankheitsbild mit abdominalem Fokus sind Enterokokken in der kalkulierten Initialtherapie zu berücksichtigen, wobei eine VRE-Abdeckung nur bei regional endemischer Situation erforderlich erscheint.

5.1 VRE-Endokarditis und VRE-Bakterämie

- Linezolid: 600 mg KI alle 12 Stunden (ggf. zusätzliche Ladungsdosis 600 mg intravenös am ersten Tag, off-label use)
- oder Daptomycin: 8–12 mg/kg KG (Zulassung bislang nur für Rechtsherzendokarditis, in anderen Fällen off-label use)
- ggf. plus Tigecyclin 100 mg intravenös als Ladungsdosis, dann 50 mg alle 8 Stunden oder 100 mg alle 12 Stunden

5.2 VRE-Peritonitis

- Linezolid: 600 mg KI alle 12 Stunden (ggf. zusätzliche Ladungsdosis 600 mg intravenös am ersten Tag, off-label use)
- oder (ggf. plus) Tigecyclin 100 mg intravenös als Ladungsdosis, dann 50 mg alle 8 Stunden oder 100 mg alle 12 Stunden (Vorsicht bei möglicher polymikrobieller Infektion mit *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* und *Morganella spp.*)
- oder bei Unverträglichkeit der anderen Substanzen trotz fehlender Daten in dieser Indikation: Daptomycin: 10 mg/kg KG (off-label use)
- Bei polymikrobieller Infektion: adäquate begleitende Kombinationspartner (z. B. Piperacillin/Tazobactam oder Carbapenem, ggf. antimykotische präemptive Therapie in den ersten 7 Tagen bei intestinaler Perforation/Anastomoseninsuffizienz)

5.3 Implantatinfektion mit VRE

- Linezolid: 600 mg KI oder oral alle 12 Stunden (ggf. zusätzliche Ladungsdosis 600 mg intravenös am ersten Tag, off-label use)
- oder Daptomycin: 10 mg/kg KG (off-label use)
- plus Rifampicin: 300 mg intravenös alle 8 hStunden oder 450 mg oral 1/2 Stunde vor oder 2 Stunden nach den Mahlzeiten alle 12 Stunden
- ggf. plus Tigecyclin 100 mg intravenös als Ladungsdosis, dann 50 mg alle 8 Stunden oder 100 mg alle 12 Stunden (off-label use)

Multiresistente gram-negative Bakterien (MRGN)

S. Schulz-Stübner, F. Mattner

Während bei 3-MRGN häufig eine Monotherapie mit einer wirksam getesteten Substanz möglich ist, sollte bei Colistin-behandlung bei 4-MRGN eine Kombinationstherapie erfolgen und die Colistindosierung möglichst an die MHK angepasst werden (► Kap. 8).

Die Rationale zur Kombinationstherapie beruht mangels aussagekräftiger klinischer Studie in erster Linie auf experimentellen Daten und pharmakologischen Überlegungen (Zavascki 2013) mit folgenden Zielen:

- Maximierung der Abtötung(skinetik)
 - Verbesserte Penetration in die Zielstrukturen
 - Synergistische Wirkung
- Verminderung weiterer Resistenzentstehung
 - Subpopulationssynergie
 - Inhibierung überexprimierter Resistenzmechanismen (z. B. Proteinsyntheseinhibition)

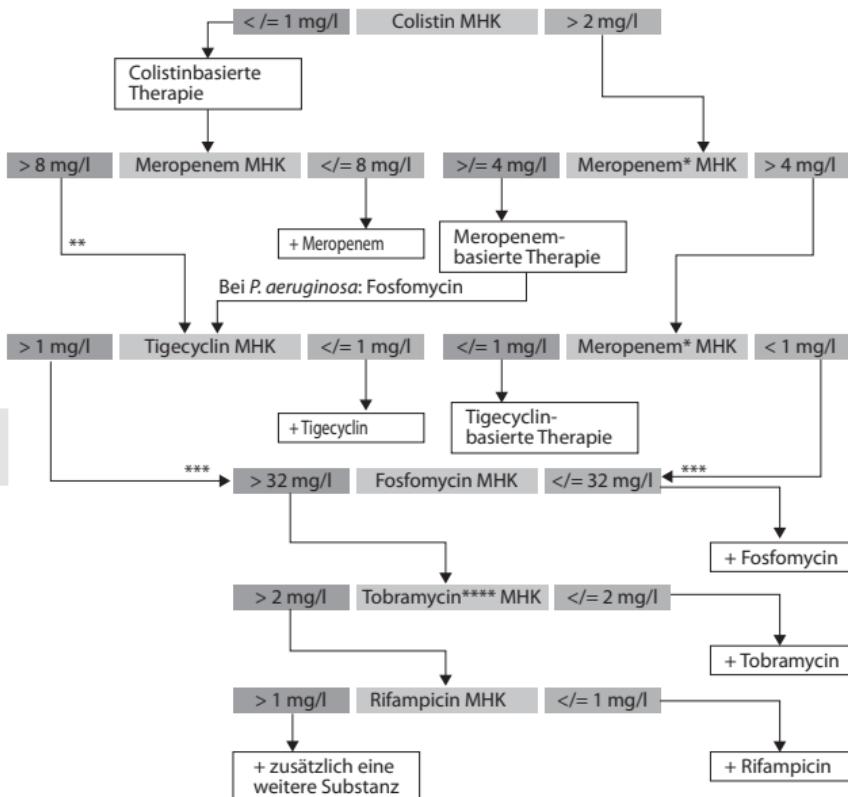
Mögliche Kombinationspartner bei 4-MRGN (Auswahl nach Gewebegängigkeit bezüglich des zu behandelnden Fokus und der MHK der Kombinationspartner):

- *P. aeruginosa*
 - Colistin + Carbapenem (evtl. auch zweifach Meropenem oder Imipenem plus Doripenem)
 - Colistin + Carbapenem + Rifampicin
 - Colistin + Carbapenem + Aminoglykosid**
 - Colistin + Carbapenem + Levofloxacin
- *Acinetobacter baumannii*
 - Colistin + Carbapenem ± Rifampicin*
 - Colistin + Carbapenem ± Sulbactam
 - Colistin + Tigecyclin
- *Enterobacteriaceae*
 - Colistin + Carbapenem
 - Colistin + Carbapenem + Rifampicin (evtl. besonders günstig bei *Klebsiella pneumoniae*)
 - Colistin + Carbapenem + Fosfomycin

* theoretische Vorteile dieser Kombination bei Fremdkörperinfektionen

** theoretische Vorteile dieser Kombination bei Harnwegsinfektionen

▣ Abb. 6.1 zeigt einen Therapiealgorithmus bei Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern.



■ Abb. 6.1 MHK-basierte Auswahl der Basis- und Kombinationstherapie bei Infektionen mit carbanemasebildenden multiresistenten gramnegativen Bakterien (modifiziert nach Zavascki 2013)

* oder Doripenem

** Falls *A. baumannii* nachgewiesen wird, kann auch mit Sulbactam behandelt werden

*** Cave:

- kaum Daten, die die Anwendung von Fosfomycin, Aminoglykosiden oder Rifampicin unterstützen
- Häufige Resistenzentwicklung während Therapie mit diesen Antibiotika
- falls die Resistenztestung den Einsatz dieser Antibiotika nahe legt, sollten zwei weitere Antibiotika zusätzlich verabreicht werden

**** oder Gentamicin oder Amikacin (MHC-Werte für Amikacin: >4 mg/l bzw. <=4 mg/l)

MDR-Tuberkulose

R. Mahlberg

Nach Empfehlung der WHO sollte zur Therapie der MDR-Tuberkulose Pyrazinamid (PZA) eingesetzt werden, ungetacht der evtl. in-vitro-Resistenz. Diese Empfehlung ist nicht unkritisch und wird in den deutschen Leitlinien kritisch hinterfragt. Die Stellung des Ethambutol ist nicht sicher, wird aber durch die WHO dem Pyrazinamid als unterlegen eingestuft.

Nach WHO Empfehlung sollten zu PZA vier weitere Tuberkulose-Medikamente der Gruppen 2–4 gegeben werden.

- **Injizierbare Medikamente** (WHO-Gruppe 2). Jeder Patient sollte in der Initialphase ein Medikament dieser Gruppe erhalten. Die verfügbaren Medikamente sind Capreomycin, Amikacin und Kapreomycin. Gegen Streptomycin zeigen die meisten MDR-Stämme eine Resistenz.
- **Fluorchinolone** (WHO-Gruppe 3). Fluorchinolone sollten immer Bestandteil der MDR-Therapie sein. Hier besteht die Möglichkeit der Therapie mit Levofloxacin oder Moxifloxacin. Moxifloxacin ist in der Wirkstärke überlegen, Levofloxacin zeigt aber weniger Hepatotoxizität. Ciprofloxacin wird in der Therapie nicht mehr empfohlen.
- **Medikamente mit gesicherter Wirksamkeit** (WHO-Gruppe 4). Empfohlen wird in erster Linie die Gabe von Protonamid. Wird ein zweites Medikament benötigt erfolgt die Gabe von Terizidon. PAS sollte nicht in Kombination mit Protonamid, sondern nur bei Unverträglichkeit von Terizidon gegeben werden.
- **Medikamente mit ungesicherter Wirkung** (WHO-Gruppe 5). Für die Medikamente dieser Gruppe gibt es keine eindeutige Empfehlung für die Therapie der MDR-Tuberkulose. Sie sind aber bei Unverträglichkeiten und bei der Behandlung der XDR ausgesprochen wichtig.

■ Tab. 7.1, ■ Tab. 7.2, ■ Tab. 7.3, ■ Tab. 7.4, ■ Tab. 7.5, ■ Tab. 7.6, ■ Tab. 7.7, ■ Tab. 7.8, ■ Tab. 7.9 und ■ Tab. 7.10 fassen die zur Verfügung stehenden Substanzen und derzeitigen Therapieempfehlungen und Dosisadaptierungen zur Tuberkulosetherapie zusammen.

7.1 Behandlungsschema bei MDR/XDR-Tuberkulose

Im Falle eines mikrobiologischen Nachweises oder der Verdachtsdiagnose eines MDR- oder XDR-Tuberkulosestamms muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Bei **Kenntnis der Resistenzlage** durch eine mikrobiologische Kultur kann eine dem Antibiogramm entsprechende Therapie gewählt werden.

Bei **Unkenntnis der Resistenzlage** unter Annahme einer Mehrfachresistenz sollte eine standardisierte antituberkulöse Kombinationstherapie eingeleitet werden und nach Erhalt der Kulturergebnisse muss eine Anpassung der Medikation erfolgen. Nach Empfehlung der WHO kann schrittweise ein Therapieplan entworfen werden (■ Tab. 7.1).

- Im ersten Schritt erfolgt eine Auswahl aus der Gruppe 2 – injizierbare Medikamente. Zur Verfügung stehen Kanamycin und Amikacin. Streptomycin sollte wegen der hohen Resistenzrate nicht verwendet werden.
- Im zweiten Schritt folgt zusätzlich ein Medikament aus der Gruppe 3 – Fluorchinolone. Wahl eines höherpotenten Fluorchinolons, entweder Levofloxacin oder Moxifloxacin (bei Gabe von zusätzlich Bedaquiline kein Moxifloxacin).
- Im dritten Schritt Zusatz von Gruppe-4-Medikamenten mit gesicherter Wirkung. Hier stehen Cycloserin/Terizidon, Ethionamid/Protonamid oder PAS zur Verfügung. Aus dieser Gruppe sollten zwei Medikamente

zum Therapieregime hinzugefügt werden, so dass man mindestens vier Zweitlinienmedikamente hat.

- Im vierten Schritt erfolgt die bereits beschriebene Auswahl aus der Gruppe 1 zwischen Pyrazinamid und Ethambutol.

Bei nicht ausreichender Wirkung müssen Medikamente aus der Gruppe 5 – Medikamente ohne gesicherte Wirkung – eingesetzt werden. Sollte man Medikamente aus dieser Gruppe benötigen, so sollten mindestens zwei verwendet werden; hier gibt es allerdings keine konkreten Empfehlungen. Zur Auswahl stehen hier Bedaquiline, Linezolid, Clafazimin, Amoxicillin plus Clavulansäure, Imipenem plus Cilastin plus Clavulansäure, Meropenem plus Clavulansäure, High-dose-Isoniazid, Clarithromycin, Thioacetazon.

Die Therapiedauer muss mindestens 20 Monate betragen, wobei eine initiale Phase, in der die Medikamente der Gruppe 2 verabreicht werden, mindestens 8 Monate dauern soll.

7.2 Therapie der XDR-Tuberkulose

Da es für die Therapie der XDR-Tuberkulose keine Empfehlungen gibt, sollten diese Patienten nur in entsprechenden Zentren behandelt werden. □ Abb. 7.1 zeigt einen Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen.

■ Tab. 7.1 Einteilung der Tuberkulose-wirksamen Medikamente nach WHO

	Wirkstoffe	Abkürzung
Gruppe 1 Erstrangmedikamente	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamide Rifabutin Rifapentine	INH RMP EMB PZA Rfb Rpt
Gruppe 2 Injizierbare Medikamente	Streptomycin Kanamycin Amikacin Capreomycin	SM Km Am Cm
Gruppe 3 Fluorchinolone	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx
Gruppe 4 Zweitrangmedikamente mit gesicherter Wirkung	Ethionamid Protonamid Cycloserin Terizidon Paraaminosalicylsäure Paraaminosalicylsäure-Natrium	Eto Pto Cs Trd PAS PAS-Na
Gruppe 5 Zweitrangmedikamente mit ungesicherter Wirkung	Bedaquelin Delamanid Linezolid Clofazimin Amoxicillin/Clavulansäure Imipenem/Cilastatin Meropenem High-dose-Isoniazid Thioacetazon Clarithromycin	Bdg Dlm Lzd Cfz Amx/Clv Ipm/Cln Mpm High dose H T Clr

Tab. 7.2 Erstrangmedikamente

Medika- ment	Dosis (mg/kg)	Maximale Dosis (mg/Tag)	Nebenwirkungen	Interaktionen
Isoniazid	5 (4–6)	300	Leberschäden Polyneuropathie (Gabe von Vitamin B ₆) Erniedrigte Krampfschwelle Gastrointestinale Störungen, Blutbildungsstörungen	Erhöht Serumkonzentration von Phenytoin, Carbamazepin, Cumarien, Diazepam, Protonamid
Rifampicin	10 (8–12)	600	Cholestarische Hepatitis Thrombozytopenie Anaphylaktische Reaktionen	Senkt Serumkonzentration von Cumarien, Azolen, oralen Kontrazeptiva, Steroiden, Diazepam, Phenytoin, Theo- phyllin, Digoxin, Digitoxin, Methadon, Proteaseinhibitoren, Ciclosporin

Ethambutol	15 (15- 25)	2000	Optikusneuritis Nierenschädigung	EMB-Spiegel wird durch Antazida gesenkt
Pyrazinamid	25 (20- 30)	2500	Leberschäden Hyperurikämie Photodermatosen Thrombozytopenie Gastrointestinale Beschwerden	Verstärkte Wirkung von oralen Antidiabetika, Allopurinol!

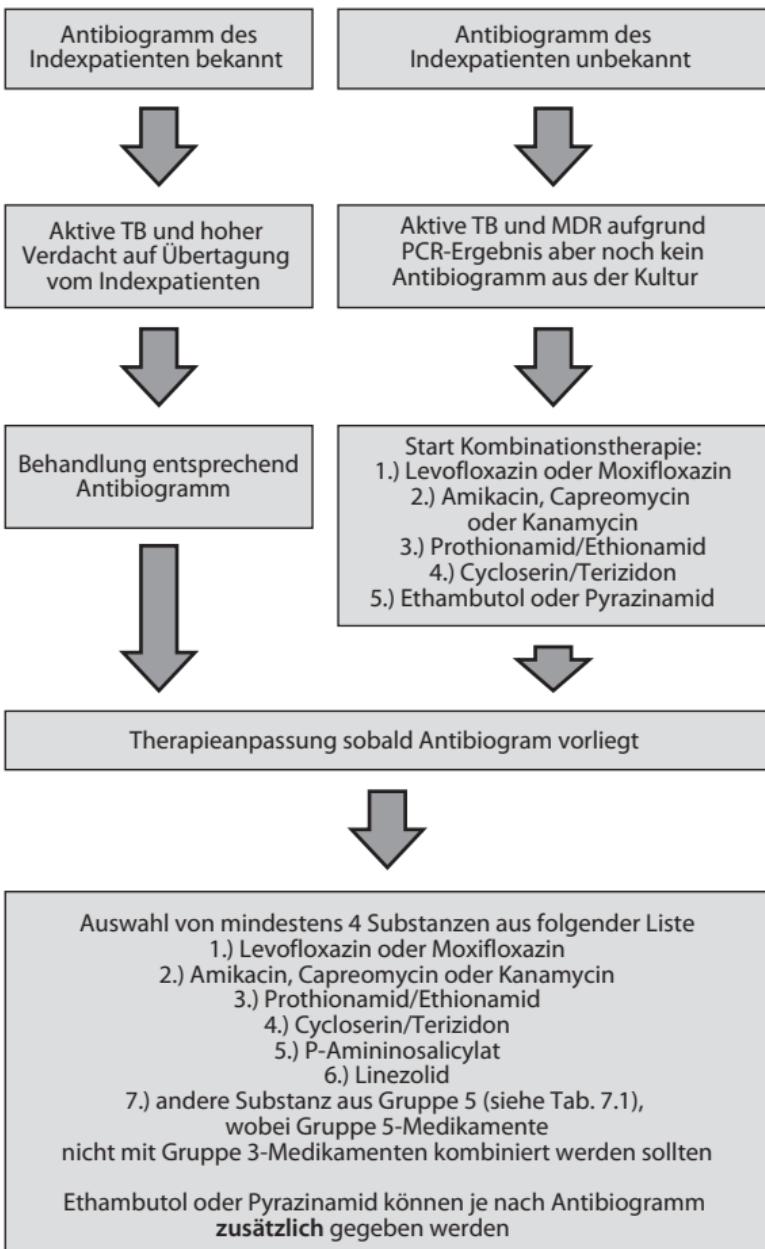
■ Tab. 7.3 WHO-Therapieschemata bei Mono- oder Polyresistenz oder bei Unverträglichkeit

Resistenz	Therapieempfehlung	Mindesttherapiedauer
INH (\pm SM)*	RMP + PZA + EMB	6–9 Monate
INH + PZA	RMP + EMB + FQ	9–12 Monate
INH + EMB	RMP + PZA + FQ	9–12 Monate
RMP*	INH + EMB + FQ + PZA (PZA mindestens 2 Monate)	12–18 Monate
RMP + EMB (\pm SM)	INH + PZA + FQ + WHO-Gruppe 2 für mindestens 2 Monate	18 Monate
RMP + PZA (\pm SM)	INH + EMB + FQ + WHO-Gruppe 2 für mindestens 2 Monate	18 Monate
PZA*	INH + RMP + EMB	9 Monate
INH + EMB + PZA (\pm SM)	RMP + FQ + WHO- Gruppe 4 + Gruppe 2 (Gruppe 2 für mindes- tens 2–3 Monate)	18 Monate

* Für Deutschland gelten bei gesicherter Monoresistenz oder -Unverträglichkeit andere Empfehlungen als die von der WHO vorgeschlagenen (s. Tab 7.4).

■ Tab. 7.4 Empfehlung des DZK und der DGP bei gesicherter Monoresistenz oder bei Unverträglichkeit

Monoresistenz	Initialphase	Kontinuitätsphase	Therapiedauer
INH (vorbekannt)	2 Monate RMP, PZA, EMB, SM	7 Monate RMP, EMB	9 Monate
INH (unter Behandlung entdeckt)	2 Monate RMP, PZA, EMB	10 Monate RMP, EMB	12 Monate
RNH	2 Monate INH, PZA, EMB, FQ	16 Monate INH, EMB	18 Monate
PZA	2 Monate INH, RMP, EMB	7 Monate INH, RMP	9 Monate
EMB	2 Monate INH, RMP, PZA, SM	4 Monate INH, RMP	6 Monate



■ Abb. 7.1 Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei XDR-Tuberkulose

■ Tab. 7.5 Dosierungen der Erstrangmedikamente bei Niereninsuffizienz. (Nach Schaberg 2012)

Substanz	Dosis (mg/kg KG)	Dosierungsintervall nach glomerulärer Filtrationsrate (ml/min)	
		GFR 80–30	GFR <15
Isoniazid	5	Täglich	Täglich
Rifampicin	10	Täglich	Täglich
Pyrazinamid	25	Täglich	3-mal/Woche
Ethambutol	15	Täglich	3-mal/Woche*

* Serumspiegelbestimmung durchführen: Ethambutol: $C_{\max} = 2\text{--}6 \text{ mg/l}$ 2 Stunden nach Einnahme (Spitzenspiegel) oder $<1,0 \text{ mg/l}$ vor der nächsten Dosis (Talspiegel)

■ Tab. 7.6 Dosierung der injizierbaren Zweitrangmedikamente bei Niereninsuffizienz. (Nach Schaberg 2012)

Substanz	Standard-dosis (mg)	Dosis bei GFR 10–50 ml/min	Dosis bei GFR ≤10 ml/min
Streptomycin	1000	3-mal/Woche	2-mal/Woche*
Amikacin	1000	3-mal/Woche**	2-mal/Woche**
Kanamycin	1000	3-mal/Woche**	2-mal/Woche**
Capreomycin	1000	3-mal/Woche**	2-mal/Woche**

* Serumspiegelbestimmung durchführen: Streptomycin: C_{\max} = <4 mg/l vor der nächsten Dosis (Talspiegel)

** Serumspiegelbestimmung durchführen

■ Tab. 7.7 Dosierung der Fluorchinolone bei Niereninsuffizienz. (Nach Schaberg 2012)

Substanz	Standard-dosis (mg)	Dosis bei GFR 20–50 ml/min	Dosis bei GFR ≤20 ml/min
Levofloxacin	1000	750	500
Moxifloxacin	400	400	400

■ Tab. 7.8 Dosierung der oralen Zweitrangmedikamente bei Niereninsuffizienz. (Nach Schaberg 2012)

Substanz	Standard-dosis (mg)	Dosierung bei Nieren-insuffizienz (mg)
Rifabutin	300	GFR <30 ml/min: 150
Rifapentin	600	600
Protonamid ohne INH	1000	GFR <30 ml/min: 500
Protonamid mit INH	500	500
Ethionamid	1000	GFR <30 ml/min: 500
Paraaminosalicylsäure (i.v.)	12.000	GFR 10–30 ml/min: 9.000 GFR <10 ml/min: 6.000
Terizidon	3×250	GFR <10 ml/min: 500
Thioacetazon	150	Keine Daten
Clofazimin	100	Keine Daten
Linezolid	1×600	Keine Dosisreduktion
Imipenem	3×1000	GFR 40–70 ml/min: 4×500 GFR 20–40 ml/min: 3×500 GFR <20 ml/min: 2×500
Amoxicillin/Clavulansäure	2×875	GFR 10–30 ml/min: 2×500 GFR <10 ml/min: 1×500
Clarithromycin	2×500	GFR <30 ml/min: 1×500
Hochdosis-Isoniazid	900	Keine Daten

Tab. 7.9 Empfehlungen zur simultanen Therapie der Tuberkulose und der HIV-Infektion. (Nach Schaberg 2012) (<http://www.hiv-druginteractions.org>)

Medikamente zur Therapie der Tuberkulose	Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion	Interaktion	Empfehlung
Rifampicin	PI	PI ↓ >75 %	Nicht empfohlen
	NRTI	Keine	Standarddosis
	NNRTI	NVP ↓ 20–58 %	Cave Hepatotoxizität EFV 600–800 mg/Tag
	RGV	RGV ↓ 60–70 %	Nicht empfohlen
	MVR	MVR ↓ >60 %	Nicht empfohlen

Rifabutin	PI	Rifabutin ↑ 50–473 %	Rifabutin 150 mg 2–3x/Woche
NNRTI	NVP: Rifabutin ↑ 17 % EFV: Rifabutin ↓ 38 %	Rifabutin 450–600 mg/Tag	
NRTI	Keine	Standarddosis	
RGV	RGV ↓ 20 %	Standarddosis*	
MVR	MVR	Standarddosis*	

NRT Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren; PI Proteaseinhibitor; NNRTI Nichtnukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren; NVP Nevirapin; EFV Efavirenz; RGV Raltegravir; MVR Maraviroc

Die Effekte einer Kombination von PI und NNRTI sind in der Tabelle nicht berücksichtigt
 ↓ Spiegel gesenkt (%); ↑ Spiegel erhöht (%)

* Begrenzte klinische Erfahrung

■ Tab. 7.10 Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Erstrangmedikamente

Substanz	Häufig	Selten	Sehr selten
Isoniazid	Transaminaserhöhung Akne	Hepatitis Kutane UAW Polyneuropathie	Krampfanfälle, Vertigo, Optikusneuritis, Bewusstseinsstörungen, hämolytische Anämie, Agranulozytose, Lupus-Reaktion, Arthralgien, Gynäkomastie
Rifampicin	Transaminaserhöhung Cholestase Rotfärbung von Körperflüssigkeiten (Kontaktlinsen)	Hepatitis Kutane UAW Übelkeit Thrombopenie Fieber »Flu-like«-Syndrom	Anaphylaxie, hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen, Wirkungen auf zentrales und peripheres Nervensystem (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Ataxie, Verwirrtheit, Adynamie, Sehstörungen)

Pyrazinamid	Transaminasenerhöhung Übelkeit, Erbrechen Flush-Syndrom Myopathie Arthralgie Hyperurikämie	Hepatitis Kutane UAW	Gicht, Photosensibilisierung, sideroblastische Anämie
Ethambutol		Retrobulbäre Neuritis Arthralgie Hyperurikämie	Kutane UAW Transaminasenerhöhung Polyneuropathie
Streptomycin		Gleichgewichtsstörungen Tinnitus Hörverlust Kutane UAW	Nierenfunktionseinschränkung, Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie, neuromuskuläre Blockade, Atemdepression, Parästhesien, Dermatitis exfoliativa, Kontaktallergie (Pflegepersonal)

Wichtige Substanzen

S. Schulz-Stübner

- 8.1 Amikacin – 63
- 8.2 Ceftobiprol – 65
- 8.3 Ceftarolinfosamil – 68
- 8.4 Chloramphenicol – 70
- 8.5 Ciprofloxacin – 73
- 8.6 Clindamycin – 77
- 8.7 Colistin/Polymyxin – 79
- 8.8 Cotrimoxazol (Trimethoprim/
Sulfamethoxazol) – 88
- 8.9 Daptomycin – 91
- 8.10 Doripenem – 94
- 8.11 Doxycyclin – 97

- 8.12 Ertapenem – 100
- 8.13 Fosfomycin – 103
- 8.14 Gentamicin – 106
- 8.15 Imipenem/Cilastatin – 111
- 8.16 Levofloxacin – 114
- 8.17 Linezolid – 117
- 8.18 Meropenem – 120
- 8.19 Moxifloxacin – 122
- 8.20 Rifampicin – 125
- 8.21 Tigecycline – 129
- 8.22 Teicoplanin – 132
- 8.23 Telavancin – 135
- 8.24 Tobramycin (Aminoglykosid) – 137
- 8.25 Vancomycin – 141

8.1 Amikacin

Der bakterizide Wirkmechanismus von Amikacin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNA und nachfolgender Hemmung der Translation in empfindlichen Mikroorganismen.

Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.

Da Amikacin dem Abbau durch Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme widersteht, ist es gegen viele aminoglykosidresistente Stämme wirksam.

Verminderte Penetration und aktiver Efflux werden bei *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* beobachtet. Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

■ Zulassung

- Nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege einschließlich schwerer Pneumonien
- Intraabdominale Infektionen, einschließlich Peritonitis
- Komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Haut- und Weichgewebeinfektionen, einschließlich infizierter Brandwunden
- Bakterielle Endokarditis
- Postoperative intraabdominale Infektionen

■ MRE-Indikationen

- Kombinationspartner bei sensiblen MRSA und MRGN, keine Monotherapie

■ Dosierung

Die empfohlene intravenöse Dosis für Erwachsene und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) beträgt 15 mg/kg KG, bei Neugeborenen wird eine Initialdosis von 10 mg/kg, gefolgt von 7,5 mg/kg alle 12 Stunden und bei Frühgeborenen 7,5 mg/kg alle 12 Stunden verabreicht.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion: Aufgrund der Kumulationsneigung von Amikacin wird bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer GFR < 70 ml/min empfohlen, entweder die Dosis zu reduzieren oder das Dosierungsintervall zu verlängern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die Behandlung mit einer Initialdosis von 7,5 mg/kg KG eingeleitet. Das Dosierungsintervall für einzelne Patienten wird berechnet, indem der Serum-Kreatininwert mit 9 multipliziert wird. Zum Beispiel wird bei einer Kreatinin-Konzentration von 2 mg/100 ml die empfohlene Einzeldosis (7,5 mg/kg KG) alle $2 \times 9 = 18$ Stunden verabreicht. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bekannter Kreatinin-Clearance berechnet man die Erhaltungsdosis, die alle 12 Stunden verabreicht wird, nach der Formel: (Kreatinin-Clearance des Patienten in ml/min geteilt durch normale Kreatinin-Clearance in ml/min) \times Amikacin 7,5 mg/kg KG.

■ Wichtige Interaktionen

Die toxische Wirkung von Amikacin kann durch folgende oto- und/oder nephrotoxische Wirkstoffe verstärkt werden:

- Andere Aminoglykoside
- Andere Antibiotika, z. B. Bacitracin, Amphotericin B, Cephalosporine, Vancomycin, Kanamycin, Paromomycin, Polymyxin B, Colistin
- Zytostatika: Carboplatin (in hohen Dosierungen), Cisplatin, Oxaliplatin (besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz)

- Immunsuppressiva: Cyclosporin, Tacrolismus
- Schnell wirkende Diuretika, z. B. Furosemid oder Ethacrynsäure (funktionale Niereninsuffizienz aufgrund von Dehydrierung, eigenes ototoxisches Potential). Es kann sich eine dauerhafte Taubheit entwickeln.

■ Besonderheiten

Die bevorzugte Infusionsdauer beträgt 30 Minuten, kann aber auf bis zu 60 Minuten verlängert werden.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Über die Verwendung von Aminoglykosiden während der Schwangerschaft sind nur eingeschränkt Daten verfügbar. Aminoglykoside können den Fetus schädigen. Aminoglykoside passieren die Plazentaschranke und es liegen Berichte über totale, irreversible, bilaterale angeborene Taubheit bei Kindern vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Streptomycin behandelt wurden.

Es ist nicht bekannt, ob Amikacin oder seine Metabolite in die Muttermilch überreten.

■ Quellen

Amikacin B. Braun Infusionslösung, Stand 12/20111.

8.2 Ceftobiprol

Ceftobiprol ist ein Cephalosporin der Gruppe 5 und entwickelt seine bakterizide Aktivität durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP's) in empfindlichen Spezies. In grampositiven Bakterien, einschließlich Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) bindet Ceftobiprol an PBP2a. Ceftobiprol besitzt auch eine In-vitro-Aktivität gegen Stämme mit verschiedenen mecA-Homologen (mecC oder mecALGA251).

Ceftobiprol bindet auch an PBP2b bei *Streptococcus pneumoniae* (Penicillin-intermediäre Stämme), PBP2x bei *S. pneumoniae* (Penicillin-resistenten) und PBP5 bei *Enterococcus faecalis*.

Es ist klinisch wirksam gegen *Staphylococcus aureus* (einschließlich MRSA), *Streptococcus pneumoniae* (einschließlich MDRSP), *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Für *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.* und *Serratia spp.* liegen nur in vitro-Daten zur Empfindlichkeit vor.

Ceftobiprol ist unwirksam gegen *Chlamydia pneumoniae*, *Burkholderia cepacia* complex, *Mycoplasma pneumoniae*, Mykobakterien, *Nocardia spp.* und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Ceftobiprol ist unwirksam gegen Enterobakterien-Stämme, die Betalaktamasen der Ambler Klasse A exprimieren, insbesondere Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) vom Typ TEM, SHV und CTX-M sowie Carbapenemasen vom Typ KPC, Ambler-Klasse- B-Betalaktamasen und Ambler-Klasse-D-Betalaktamasen, insbesondere ESBL-Varianten und Carbapenemasen (OXA-48). Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Stämme mit hoher Expression der Ambler-Klasse-C-Betalaktamasen. Ceftobiprol ist nicht wirksam gegen Stämme von *P. aeruginosa*, welche Enzyme der Ambler-Klasse A (z. B. PSE-1), Ambler-Klasse B (z. B. IMP-1, VIM-1, VIM-2) und Ambler-Klasse D (z. B. OXA-10) exprimieren. Keine Wirksamkeit besteht auch gegen Isolate mit erworbenen Mutationen in den regulatorischen Genen, welche zu einer dereprimierten Expression der chromosomalen Ambler-Klasse-C-Betalaktamasen, oder einer Überexpression von Mex XY Efflux-Pumpen führen.

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Stämme von *Acinetobacter spp.*, welche Enzyme der Ambler-Klasse A (z. B. VEB-1),

Ambler-Klasse B (z. B. IMP-1, IMP-4), Ambler-Klasse D (z. B. OXA-25, OXA-26) exprimieren, oder welche eine de-reprimierte Expression der chromosomalen Ambler-Klasse-C-Betalaktamasen aufweisen.

■ **Zulassung**

- Nosokomiale Pneumonie außer beatmungsassozierter Pneumonie
- Ambulant erworbene Pneumonie

■ **MRE-Indikationen**

- MRSA
- Multiresistenter *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP)

■ **Dosierung**

500 mg als 2-stündige intravenöse Infusion alle 8 Stunden.

Bei Patienten mit einer supranormalen Kreatinin-Clearance ($>150 \text{ ml/min}$) wird auf Grund von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Überlegungen eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 4 Stunden empfohlen.

Bei Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion (d. h. Kreatinin-Clearance von 50–80 ml/min) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30 bis $<50 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Dosis 500 mg alle 12 Stunden als 2-stündige intravenöse Infusion. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $<30 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Ceftobiprol-Dosis 250 mg alle 12 Stunden als 2-stündige intravenöse Infusion.

Da Ceftobiprol nur zu einem minimalen Anteil in der Leber verstoffwechselt und hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Dosierungsanpassung nicht erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Es wurden bislang keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

■ Besonderheiten

Für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren gibt es derzeit keine Daten.

Eine Ausfällung kann auftreten, wenn Ceftobiprol (z. B. Zevtera[®]) mit kalziumhaltigen Lösungen im gleichen intravenösen Zugang gemischt wird.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Studien über die Verwendung von Ceftobiprol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Ceftobiprol bzw. dessen Metaboliten in geringen Konzentrationen in die Muttermilch übergehen.

■ Quellen

Zevtera[®] 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand 02/2014.

8.3 Ceftarolinfosamil

Ceftarolinfosamil wird als Prodrug im Plasma durch die Phosphatase enzymatisch in das aktive Ceftarolin (Cephalosporin der Gruppe 5) umgewandelt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ceftarolin bakterizid wirkt und die Bakterienzellwand-Synthese bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und beim Penicillin-unempfindlichen *Streptococcus pneumoniae*

(PNSP) hemmen kann, was auf seine Affinität zu den modifizierten Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs), die in diesen Erregern zu finden sind, zurückzuführen ist.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass *Chlamydophila spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Proteus spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* nicht empfindlich gegenüber Ceftarolin sind.

Ceftarolin ist nicht wirksam gegen Bakterienstämme der Enterobacteriaceae, die Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBLs) aus den TEM-, SHV- oder CTX-M-Familien bilden, gegen Serin-Carbapenemasesen (wie KPC), Klasse-B-Metalloc-Betalaktamasen oder Klasse C (AmpC)-Cephalosporinasen.

Eine Resistenz kann auch durch bakterielle Impermeabilität oder Arzneistoff-Effluxpumpen vermittelt werden.

■ **Zulassung**

- Komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektionen
- Ambulant erworbene Pneumonie

■ **MRE-Indikationen**

- MRSA

■ **Dosierung**

600 mg alle 12 Stunden durch intravenöse Infusion über 60 Minuten.

Bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml/min wird die Dosis auf 400 mg alle 12 Stunden reduziert, für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min oder dialysepflichtige Patienten gibt es derzeit keine Empfehlungen.

Bei Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Mit Ceftarolininfosamil wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

■ Besonderheiten

Die gebrauchsfertigen Lösung (Zinforo[®]) ist für bis zu 24 Stunden bei 2–8°C chemisch und physikalisch stabil. Sobald die Lösung aus dem Kühlschrank entnommen wird, muss diese bei Raumtemperatur innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Ceftarolininfosamil bei Schwangeren liegen nur begrenzt vor. Tierexperimentelle Studien, die mit Ratte und Kaninchen durchgeführt wurden, geben bei Expositionen im Bereich der therapeutischen Konzentrationen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

Es ist nicht bekannt, ob Ceftarolininfosamil oder Ceftarolin in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird.

■ Quellen

Zinforo[®] 600 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats für eine Infusionslösung, Stand Mai 2014.

8.4 Chloramphenicol

Chloramphenicol ist ein bakteriostatisch wirkendes Phenylalanin-Derivat und blockiert die Übertragung von löslicher Ribonucleinsäure auf die Ribosomen.

■ Zulassung

- Zur Zeit kein zugelassenes Präparat in Deutschland.
Das britische Präparat Kemicetine (1 g Chloramphenicol-Succinat-Pulver zum Auflösen) ist über die Auslandsapotheke erhältlich und hat im Vereinigten Königreich eine Zulassung zur Behandlung von Typhus und Meningitis.

■ MRE-Indikationen

- Nur in extremen Ausnahmefällen bei MRGN oder VRE und Therapieversagen mit anderen Substanzen und nachgewiesener Sensibilität des Erregers gegen Chloramphenicol.

■ Dosierung

- Neugeborene <4 Wochen: 25 mg/kg KG alle 6 Stunden
- Säuglinge >4 Wochen und Kinder bis 12 Jahre:
50–100 mg alle 8 Stunden
- Kinder über 12 Jahre und Erwachsene: 40–80 mg/kg KG alle 6–8 Stunden

Chloramphenicol 1 g wird in 10- bis 20%iger Lösung langsam intravenös injiziert (nicht infundiert!). Da Chloramphenicol nahezu vollständig resorbiert wird, unterscheiden sich orale und intravenöse Dosierung nicht.

Bei Erreichen der kumulativen Gesamtdosis von 25–30 g Chloramphenicol (bei Kindern von 700 mg/kg) sollte die Behandlung nach Möglichkeit beendet werden.

■ Wichtige Interaktionen

- Überempfindlichkeit gegen Chloramphenicol, den Wirkstoff von Chloramphenicol sowie gegen die chemisch ähnlichen Arzneistoffe Thiamphenicol oder Azidamphenicol, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (z. B. aplastische Anämie, Panmyelopathie, hä-

molytischer Ikterus), akute intermittierender Porphyrie und schwere Leberfunktionsstörungen stellen absolute Kontraindikationen für die Gabe von Chloramphenicol dar.

- Chloramphenicol wird in der Leber inaktiviert und interagiert mit Medikamenten, die in der Leber metabolisiert werden, wie beispielsweise Cumarine, Barbiturate, Paracetamol, Antikoagulantien (z. B. Dicumarol und Warfarin), Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Diphenylhydantoin) und Sulfonylharnstoffe. Bei Kumulation dieser Substanzen kann es zu lebensbedrohlichen toxischen Effekten kommen.
- Der Metabolismus von Chloramphenicol kann beschleunigt und damit die Plasmakonzentration verringert werden bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die die Bildung von Leberenzymen induzieren wie z. B. Rifampicin und Phenobarbital.

■ Besonderheiten

Wegen der großen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik und der geringen therapeutischen Breite von Chloramphenicol sind die Plasmaspiegel (Spitzen- und Talspiegel) regelmäßig zu kontrollieren (Zielwert 5–20 mg/l). Die Plasmaspiegel-Kontrollen bei Säuglingen und Kleinkindern sollen umso häufiger durchgeführt werden, je jünger das Kind ist; bei Frühgeborenen nach Möglichkeit täglich. Bei Früh- und Neugeborenen besteht bei der Gabe von Tagesdosen über 25 mg/kg KG das Risiko des Auftretens eines lebensbedrohlichen Grey-Syndroms. Das Grey-Syndrom kann bei Früh- und Neugeborenen bevorzugt bei hohen Chloramphenicol-Plasmakonzentrationen auftreten und beruht auf einer ungenügenden Verstoffwechselung (Glukuronidierung) des Chloramphenicols in der noch unreifen Leber. Es wurde jedoch auch bei zweijährigen Kindern beschrieben. Krankheitszeichen sind Erbrechen,

Blähungen, erniedrigte Körpertemperatur, Atemstörungen, graue Hautverfärbung und Kreislaufkollaps und treten in der Regel 2-9 Tage nach Therapiebeginn auf. Die Erkrankung kann innerhalb weniger Stunden zum Tode führen oder aber, bei frühzeitiger Diagnose und sofortigem Abbruch der Chloramphenicol-Gabe und Einleitung erforderlicher Behandlungsmaßnahmen, komplett reversibel sein.

Eine weitere gefährliche Nebenwirkung einer Chloramphenicolbehandlung ist die aplastische Anämie.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Chloramphenicol ist in der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

■ Quellen

Kemicetine® Succinate Injection, Stand 12/2013.

8.5 Ciprofloxacin

Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum der Gruppe 2 besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II (DNS-Gyrase) und Topoisomerase IV beruht.

Die Wirksamkeit ist vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Maximalkonzentration im Serum (C_{\max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ciprofloxacin auf bakterielle Erreger und dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve (AUC) und der minimalen Hemmkonzentration abhängig.

■ Zulassung

Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch gram-negative Bakterien

- Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
 - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
 - Pneumonie
 - Akute Verschlechterung der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch gramnegative Bakterien verursacht ist
 - Harnwegsinfektionen
 - Epididymoorchitis einschließlich Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae*
 - Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fällen durch *Neisseria gonorrhoeae*
 - Chronische eitrige Otitis media
 - Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Reisediarröhö)
 - Intraabdominale Infektionen
 - Durch gramnegative Bakterien verursachte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
 - Maligne externe Otitis
 - Infektionen der Knochen und Gelenke
 - Behandlung von Infektionen bei neutropenischen Patienten
 - Prophylaxe von Infektionen bei neutropenischen Patienten
 - Inhalation von Milzbranderregern (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)
-
- **MRE-Indikationen**
 - Sensible MRSA (als Kombinationspartner)
 - Sensible MRGN

■ Dosierung

400 mg intravenös oder 500 mg oral alle 8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von 30–60 ml/min 400 mg intravenös alle 12 Stunden, bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min 400 mg intravenös alle 24 Stunden. Bei hämodialysierten Patienten 400 mg intravenös alle 24 Stunden (nach der Dialyse), bei Peritonealdialyse 400 mg intravenös alle 24 Stunden.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

- Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Warfarin kann die antikoagulierende Wirkung verstärken.
- Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z. B. Theophylin, Clozapin, Ropinirol, Tizanidin). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Phenytoin kann zu erhöhten oder verminderten Phenytoin-Serumkonzentrationen führen, weswegen eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

■ Besonderheiten

- Ciprofloxacin Monotherapie ist für die Behandlung von schweren Infektionen und solchen Infektionen, die durch grampositive oder anaerobe Erreger verursacht sein könnten, nicht geeignet.
- Eine Therapie, die intravenös begonnen wurde, kann bei klinischer Indikation auf eine Therapie mit Tabletten oder Suspension umgestellt werden.

- Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird.
- Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Daher sollte Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden.
- Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen (z. B. Long-QT-Syndrom, Elektrolytstörungen, andere Medikamente, die die QT-Zeit verlängern).
- Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel berichtet.
- Als häufige Nebenwirkungen sind Erbrechen, vorübergehender Anstieg der Transaminasen und Hautausschlag beschrieben. Gelegentlich kommt es zu Thrombozytopenie, Thrombozythämie, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Halluzinationen, Par- und Dysästhesie, Krampfanfälle, Schwindel, Sehstörungen, Hörverlust, Tachykardie, Vasodilatation, Hypotonie, vorübergehende Leberfunktionsstörung, Gallestauung, Nierenversagen oder Ödembildung. Selten treten Panzytopenie, Knochenmarksdepression, anaphylaktischer Schock, psychotische Reaktionen, Migräne, Störungen des Geruchsnervs, beeinträchtigtes Hörvermögen, Vaskulitis, Pankreatitis, Lebernekrose, Petechien oder Sehnenrupturen auf.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden sollte Ciprofloxacin während der Stillzeit nicht angewendet werden.

■ Quellen

Ciprofloxacin Kabi Infusionslösung, Stand 09/2012.

8.6 Clindamycin

Der bakteriostatische Wirkungsmechanismus von Clindamycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms.

Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S-rRNS (sog. konstitutive MLSB-Resistenz), wodurch sich die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert. Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigt den konstitutiven MLSB-Phänotyp und ist daher Clindamycin-resistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass

unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLSB-Resistenz selektiert werden. Bei Stämmen mit konstitutiver MLSB-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B.

■ Zulassung

- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Infektionen des HNO-Bereichs
- Infektionen des Zahn- und Kieferbereichs
- Infektionen der tiefen Atemwege
- Infektionen des Becken- und Bauchraumes
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
- Infektionen der Haut und Weichteile
- Scharlach
- Sepsis
- Endokarditis

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRSA (nur als Kombinationspartner, weitere Einschränkungen s. oben) oder mit dem Ziel der Toxinhemmung bei »staphylococcal toxic shock syndrome«

■ Dosierung

900 mg alle 8–12 Stunden intravenös.

Bei Nierenerkrankungen ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert; eine Dosisreduktion ist aber bei leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Es sollte jedoch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Anurie eine Überwachung der Plasmaspiegel erfolgen.

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Lebererkrankungen verlängert sich die Eliminations-Halbwertszeit

von Clindamycin. Eine Dosisreduktion ist aber in der Regel nicht erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Clindamycin sollte nicht mit Erythromycin kombiniert werden, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde.

Die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Gabe von Clindamycin eingeschränkt.

■ Besonderheiten

Die chemische und physikalische Stabilität nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 25°C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Postulierte Hemmung der Toxinbildung von Staphylokokken und Streptokokken

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf fruchtschädigende Einflüsse ergeben. Beim gestillten Säugling können Sensibilisierungen, Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten.

■ Quellen

Clindamycin-ratiopharm® 900 mg/6 ml Injektionslösung,
Stand 03/2014.

8.7 Colistin/Polymyxin

Colistin ist ein zyklisches Polypeptidantibiotikum, das von *Bacillus polymyxa* subsp.*colistinus* produziert wird. Colistimethat ist das Methansulfonsäure-Derivat des Colistins.

Colistin wirkt als Kationendetergenz bakterizid auf sich teilende und ruhende Erreger durch Störung der Struktur und Funktion der äußeren Membran und Zytoplasmamembran gramnegativer Erreger.

Die Resistenz von Bakterien gegenüber Colistin beruht auf einer Substitution der negativ geladenen Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids in der äußeren Membran. In diesen Fällen werden die Phosphatgruppen durch Aminoarabinose oder Ethanolamin ersetzt. Auf diesem Mechanismus beruht z. B. die natürliche Resistenz von *Proteus mirabilis* bzw. *Burkholderia cepacia*. Zwischen Colistin und Polymyxin B besteht eine komplette Kreuzresistenz. Es besteht jedoch keine Kreuzresistenz zwischen Colistin und anderen Antibiotika.

■ Zulassung

Aerosoltherapie zur Eradikation von *Pseudomonas aeruginosa* bei früher Kolonisation/Infektion und als Erhaltungstherapie bei chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose.

■ MRE-Indikationen

- 4-MRGN (in der Regel in Kombinationstherapie z. B. mit einem Carbapenem, Aminoglykosid oder Tigecyclin)

■ Dosierung

Intrathekal: 10 mg alle 24 Stunden (auf geeignete Präparation achten!).

Inhalativ: 2–5 Mio. IE alle 8 Stunden zur Eradikationstherapie, 1 Mio. IE alle 12 Stunden zur Erhaltungstherapie (auf geeignete Präparation achten!).

Intravenös bei schwerer Infektion bei unbekannter MHK des Erreger: Ladungsdoxis 9 Mio. IE, dann 5 Mio. IE alle 8 Stunden.

Dosisanpassung □ Tab. 8.1.

Die Abhängigkeit von CMS-Natrium vom Patientengewicht und der MHK des Erregers stellt □ Abb. 8.1 dar.

■ Wichtige Interaktionen

Bei gleichzeitiger Gabe von Inhalationsnarkotika, Muskelrelaxanzien oder Aminoglykosiden und parenteraler Gabe von Colistin besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer neuromuskulären Blockade.

Bei Patienten, die gleichzeitig potenziell nephrotoxische Präparate (z. B. Aminoglykoside, Cephalosporine, Cyclosporin) erhalten, sollte die Behandlung mit Colistin mit Vorsicht durchgeführt werden.

■ Besonderheiten

Außer in der genannten Indikation zur Inhalationstherapie off-label use.

Auch wenn Colistin das einzige formal wirksam getestete Antibiotikum ist, wird bei der Therapie multiresistenter Erreger zur Zeit eine Kombinationstherapie (z. B. mit einem Carbapenem) empfohlen.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es bei Entstehung einer Colistinresistenz zu einem Wiedererlangen der Wirksamkeit z. B. von Betalaktamen aber auch Chinolonen und Gylkopeptiden kommen kann. Bei colistinresistenten, carbapenemasebildenden *Klebsiella pneumoniae* (KPC) wurden synergistische Effekte von Colistin-Carbapenem-Kombinationen (hier 2-fach oder 3-fach-Kombination mit Doripenem und/oder Ertapenem) beschrieben.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit einer Anwendung von Colistin an Schwangeren vor. Colistin passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien mit Colistin zeigten eine Reproduktionstoxizität.

Tab. 8.1 Herstellerangaben zu Inhalt und Dosierung ausgewählter Präparate mit CMS-Natrium. (Nach Stocker 2013)

Produktname (Hersteller)	CMS-Natrium- Salz	CMS-Natrium- IE	CBA	Maximale Tagesdosis	Bemerkung
Promixin®* (Sobi)	80 mg	1.000.000	n.a.	480 mg; 6.000.000 IE	Parenteral und inhalativ (mit Vernebler)
Colistetmethal- Natrium* (Infectopharm)	n.a.	1.000.000	n.a.	480 mg; 6.000.000 IE	Parenteral
Colistimethate for Injection** (X-Gen)	n.a.	n.a.	150 mg	300 mg CBA	300 mg CBA ≈ 800 mg CMS-Natrium
Colobreathe®* (Forest)	125 mg	1.662.500	n.a.	250 mg; 3.325.000 IE	Nur inhalativ (mit Turbospin®- Pulverinhhalator)

Colistin CF* (Grünenthal)	80 mg	1.000.000	33,3 mg	480 mg; 6.000.000 IE	Nur inhalativ (mit Vernebler)
Colifin®* (PARI Pharma)	80 mg/160 mg	1.000.000/ 2.000.000	n.a.	480 mg; 6.000.000 IE	Nur inhalativ (mit Vernebler)

* In Deutschland zugelassene Präparate.

** In den USA zugelassenes Präparat; Anderes als bei den in Deutschland zugelassenen Präparaten entspricht 1 mg CBA etwa 2,67 mg CMS-Natrium
CBA Colistin Base Activity; CMS Colistimethat; n.a. nicht angegeben

Tab. 8.2 Dosierungsalgorithmus mit gewichtsadaptierten Ladedosen und nierenumfunktionsadaptierten Erhaltungsdosen. (Nach Stocker 2013)

Dosiskategorie	Patientenkategorie	Dosisalgorithmus
Ladedosis (CMS-Natrium; mg)	Alle Patienten	Ladedosis: $13,4 \times \text{MHK} \times \text{KG}^*$ Dosisobergrenze: 800 mg (10 Mio. IE)
Erhaltungsdosis** (CMS-Natrium; mg)	Kein Nierenersatzverfahren	Tagesdosis: $6,7 \times \text{MHK} \times (1,5 \times \text{CrCl} + 30)$ Dosisobergrenze: 1600 mg (20 Mio. IE) Aufgeteilt auf 2–3 Einzeldosen
CVVHDF		Tagesdosis: $1282 \times \text{MHK}$ Aufgeteilt auf 2–3 Einzeldosen
Intermittierende Dialyse		Tagesdosis: 200 × MHK Aufgeteilt auf 2 Einzeldosen An Dialysetagen: 1. Einzeldosis: +50 % (Gabe während der Dialyse), 2. Einzeldosis: +30 % (Gabe nach der Dialyse) Dialyse gegen Ende des Dosisintervalls

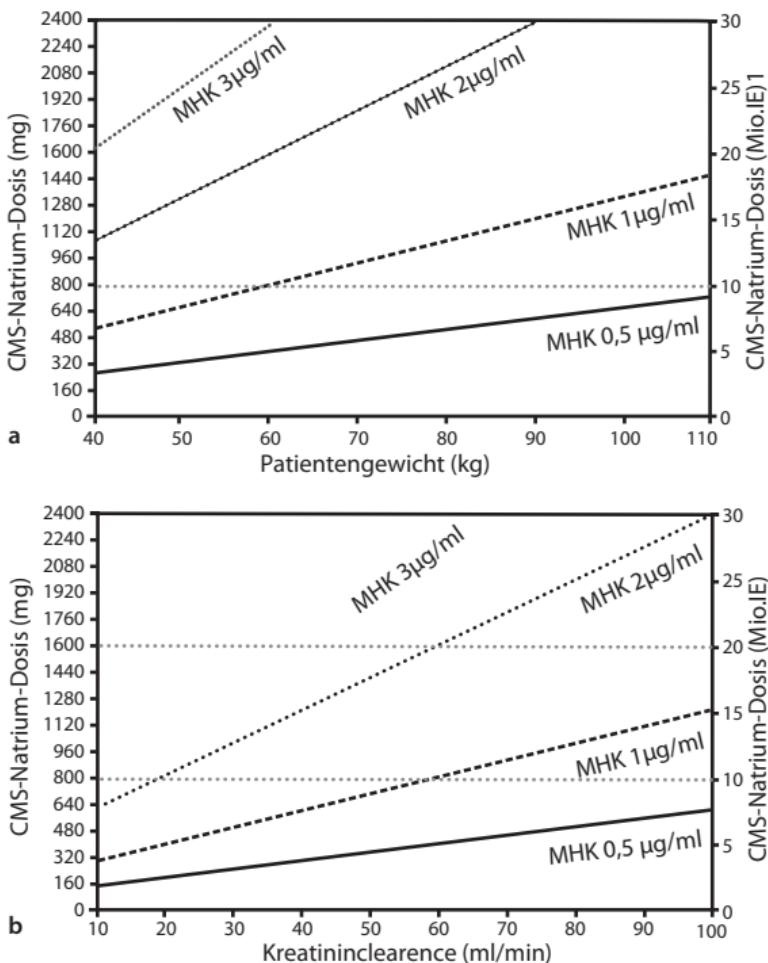
$\text{CMS-Dosis (Mio. IE)} = \text{CMS-Natrium-Dosis (mg)}/80$. Der Algorithmus basiert auf einer angenommenen Colistin-plasmaeiweißbindung von etwa 40 % und einem Zielwert des AUC/MHK-Quotienten für Gesamtcolistin von 60.

Die errechneten Dosen übertreffen z. T. die von den Herstellern empfohlene CMS-Natrium-Maximaldosis.

* Niedrigeren Wert des tatsächlichen und idealen KG verwenden.

** Die erste Erhaltungsdosis sollte 24 h nach Gabe der Ladendosis verabreicht werden.

AUC »area under the curve«; CrCl Kreatininclearance (ml/min/1,73 m²); CVV/HDF kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration; KG Körpergewicht; MHK minimale Hemmkonzentration des Erregers



Colistin geht in die Muttermilch über. Falls die Mutter während der Stillzeit mit Colistin behandelt werden muss, soll die Milch während dieser Zeit verworfen werden.

■ Quellen

Colistin CF, Stand 03/2005.

Stocker H, Kern WV (2013) Colistin: Ein altes Antibiotikum in neuem Glanz? Internist 54:936–944.

◀ □ Abb. 8.1a,b Dosierung von CMS-Natrium. **a** CMS-Natrium-Ladedosis in Abhängigkeit vom Patientengewicht und der MHK des Erregers. Die *gestrichelte Linie* markiert die maximale klinische untersuchte Ladedosis (800 mg), die nicht überschritten werden sollte. In vielen klinischen Situationen können mit den bisher untersuchten Dosierungen keine adäquaten Colistinplasmaspiegel erreicht werden. **b** CMS-Natrium-Tageserhaltungsdosis in Abhängigkeit von der Kreatininclearance und der MHK des Erregers. Die *gestrichelte Linie* markiert die maximale von einem Hersteller empfohlene Dosis (800 mg). Die *gepunktete Linie* markiert die maximale klinisch untersuchte Tagesdosis (1600 mg). Diese Dosis sollte nicht überschritten werden. In vielen klinischen Situationen können mit den bisher untersuchten Dosierungen keine adäquaten Colistinplasmaspiegel erreicht werden. CMS Colistemethat; MHK minimale Hemmkonzentration. (Aus Stocker et al. 2013)

Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, Golmard JL, Rouby JJ and the Nebulized Antibiotics Study Group (2012) Efficacy of High-dose Nebulized Colistin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 117:1335–47.

Lee GC, Burgess DS (2013) Polymyxins and Doripenem Combination Against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Med Res* 5:97–100.

Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumiello F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M (2012) Predictors of mortality in bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 55: 943–50.

8.8 Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol)

Cotrimoxazol besteht aus einer Kombination des Diaminobenzylpyrimidins Trimethoprim mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol im Mengenverhältnis von 1 zu 5. Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäure-Reduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C1-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereitgestellt werden. Beide Verbindungen wirken alleine bakteriostatisch, jedoch in Kombination synergistisch und zumeist bakterizid.

Die Wirkstoffkombination wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Plasma-Proteinbindung beträgt für Sulfamethoxazol ca. 65 % und für Trimethoprim 40 %. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 2–4 Stunden erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation.

Sulfamethoxazol ist gut dialysabel (Hämo- und Peritonealdialyse), Trimethoprim ist mittels Hämodialyse gut dialysabel, die Peritonealdialyse ist aber wirkungslos.

Der wichtigste Resistenzmechanismus besteht in der Bildung von veränderten Zielstrukturen mit jeweils verminderter Affinität zu beiden Wirkstoffen in Folge unterschiedlicher Mutationen. Auch eine Überproduktion der beiden unveränderten Enzyme kann zur Resistenz führen. Gelegentlich wurde eine verminderte Penetration der beiden Wirkstoffe in die Bakterienzelle beschrieben. Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Sulfamethoxazol und anderen Sulfonamiden.

■ Zulassung

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie (früher *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie)
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Angina)
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum (Syphilis wird nicht erfasst)
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts (Shigellose, Reisediarröhö, Typhus-Dauerausscheider)
- Brucellose
- Nokardiose
- Nicht echt mykotisches Myzetom
- Südamerikanische Blastomykose

Bei folgenden Infektionen ist Cotrimoxazol nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können: Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei abwehrgeschwächten Patienten.

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRSA (als Kombinationspartner)

■ Dosierung

960 mg alle 8–12 Stunden intravenös oder alle 8–12 Stunden oral.

Bei Kreatininclearance über 30 ml/min Standarddosis; 15–30 ml/min Hälfte der Standarddosis; unter 15 ml/min Anwendung kontraindiziert.

■ Wichtige Interaktionen

Bei angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann eine Hämolyse induziert werden und/oder bei Hämoglobinomalien wie Hb Köln und Hb Zürich kann eine Zyanose aufgrund von Sulf- oder Methämoglobinämie auftreten.

Verminderte Wirkung von Cotrimoxazol bei gleichzeitiger Anwendung von Lokalanästhetika (Abkömmlinge der Paraminonobenzoesäure), z. B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain sowie des Antiarrhythmikums Procainamid.

Verstärkte Wirkung von Cotrimoxazol durch Probencid und Sulfinpyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate.

Erhöhte Toxizität von Cotrimoxazol bei Gabe von p-Aminosalicylsäure, Barbituraten oder Primidon.

Durch die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol und Rifampicin kann es zu einer Verminderung der Rifampicin-Clearance kommen (die Rifampicin-Serumkonzentration ist erhöht und die AUC von Rifampicin ist vergrößert).

Bei Gabe von Cotrimoxazol kann es zur verstärkten Wirkung von oralen Antikoagulanzien (verstärkte hypoprothrombinämische Wirkung von Cumarinen), oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Diphenylhydantoin (Phenytoin), Methotrexat und kurz wirksamen, intravenös zu verabreichenden Barbituraten (z. B. Thiopental) sowie zu einem erhöhten Digoxinspiegel bei älteren Patienten kommen.

■ Besonderheiten

Zur Herstellung einer Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung, Glukose-Lösung 5 %, Glukose-Lösung 10 % und Ringerlösung eingesetzt werden. Eine kombinierte Applikation mit anderen Arzneistoffen in einer Misch-

spritze/-infusion darf nicht erfolgen. Die Dauer der Infusion, abhängig von der Infusionsmenge, soll 1½ Stunden nicht überschreiten.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxicisch epidermaler Nekrose [TEN]) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Bei Ratten sind in hohen Dosen (oberhalb von 180 mg/kg KG/Tag) Fehlbildungen und embryotoxische Effekte aufgetreten und es wurde eine Beeinträchtigung von Geburtsgewichten und Lebensfähigkeit der Nachkommen beobachtet. Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden.

■ Quellen

Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml, Stand 02/2014.

8.9 Daptomycin

Bei Daptomycin handelt es sich um ein ausschließlich gegen grampositive Bakterien aktives, natürliches zyklisches Lipopeptid. Der Wirkmechanismus umfasst eine Bindung (in Gegenwart von Kalziumionen) an Bakterienmembranen von Zellen in der Wachstums- und stationären Phase, was eine Depolarisation bewirkt und zu einer raschen Hemmung der Protein-, DNA- und RNA-Synthese führt. Dies wiederum resultiert im bakteriellen Zelltod bei vernachlässigbarer Zellyse. Daptomycin zeigt in vitro und in vivo in

Tiermodellen eine rasche, konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität.

Besonders bei Patienten mit schwer behandelbaren Infektionen und/oder bei Anwendung über längere Zeiträume wurde über Stämme mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Daptomycin berichtet. Im Besonderen gab es Berichte über ein fehlendes Ansprechen der Therapie bei Patienten, die mit *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* oder *Enterococcus faecium* infiziert waren, eingeschlossen Patienten mit Bakteriämie, assoziiert mit bestimmten Organismen mit reduzierter Empfindlichkeit oder Resistenz auf Daptomycin während der Behandlung.

Die Mechanismen für die Entstehung einer Resistenz gegen Daptomycin sind nicht bekannt.

■ Zulassung

- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Rechtsseitige infektiöse Endokarditis aufgrund von *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie

Daptomycin ist bei der Behandlung einer Pneumonie nicht wirksam, da es durch Surfactant inaktiviert wird.

Über die klinische Wirksamkeit von Daptomycin bei Infektionen durch Enterokokken, einschließlich *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*, können angesichts unzureichender Datenlage keine abschließenden Schlüsse gezogen werden. Außerdem gibt es kein etabliertes Dosisregime für Daptomycin zur Behandlung von Enterokokken-Infektionen mit oder ohne Bakteriämie. Es wurde über ein fehlendes Ansprechen der Therapie mit Daptomycin hauptsächlich bei Enterokokken-Infektionen im Zusammenhang mit Bakteriämie berichtet, vermutlich im Zusammenhang mit zu niedriger Dosierung (► Kap. 5).

■ MRE-Indikationen

— MRSA

— Bei VRE nur, wenn keine andere Substanz verfügbar ist und dann in hoher Dosierung

■ Dosierung

6–10 mg/kg KG intravenös alle 24 Stunden.

Angesichts der begrenzten klinischen Erfahrung sollte Daptomycin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung jeglicher Ausprägung (Kreatinin-Clearance <80 ml/min) nur angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Bei allen Patienten mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung sollte ein sorgfältiges Monitoring des klinischen Ansprechens auf die Behandlung, der Nierenfunktion sowie des Kreatinphosphokinasespiegels stattfinden.

■ Wichtige Interaktionen

Daptomycin durchläuft einen nur geringen bzw. keinen über das Cytochrom-P450-System-vermittelten Metabolismus. Es ist unwahrscheinlich, dass Daptomycin den Metabolismus von Arzneimitteln hemmt oder induziert, die über das P450-System metabolisiert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Daptomycin in einer Dosierung von 2 mg/kg und Tobramycin als intravenöse 30-minütige Infusion wurden geringfügige Änderungen der Pharmakokinetik beobachtet, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant.

■ Besonderheiten

Für rekonstituierte Lösungen von Daptomycin (Cubicin®) wurde eine chemische und physikalische Anwendungsstabilität über eine Dauer von 12 Stunden bei 25°C bzw. bis zu 48 Stunden bei 2–8°C nachgewiesen. Die chemische und physikalische Stabilität von verdünnten Lösungen in Infu-

sionsbeuteln ist für eine Dauer von 12 Stunden bei 25°C bzw. 24 Stunden bei 2–8°C belegt. Für die 30-minütige intravenöse Infusion darf die kombinierte Aufbewahrungsdauer 12 Stunden bei 25 °C nicht überschreiten, bzw. 24 Stunden bei 2–8°C. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt jedoch sofort verwendet werden. Es enthält weder Konserverungsmittel noch bakteriostatische Substanzen. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Aufbewahrungsdauer in der Verantwortung des Anwenders. Sie sollte normalerweise 24 Stunden bei 2–8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Für Daptomycin liegen keine klinischen Daten über Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

■ Quellen

Cubicin®, Stand 04/2014.

8.10 Doripenem

Doripenem ist ein synthetisches Carbapenem-Antibiotikum der Gruppe 1 und entfaltet seine bakterizide Wirkung durch Inhibition der Zellwandsynthese von Bakterien. Doripenem inaktiviert mehrere essenzielle Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Inhibition der Zellwandsynthese mit anschließendem Zelltod führt. Eine additive Aktivität oder schwache Synergie mit Amikacin und Levofloxacin wurde bei *Pseudomonas aeruginosa* sowie bei grampositiven Bakte-

rien mit Daptomycin, Linezolid, Levofloxacin und Vancomycin beobachtet.

Ähnlich wie für andere Betalaktam-Antibiotika wurde in präklinischen Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Studien nachgewiesen, dass der Zeitraum, in dem die Plasmakonzentration von Doripenem oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des infizierenden Erregers liegt (%T > MHK), am besten mit der Wirksamkeit korreliert.

Bakterielle Resistenzmechanismen schließen die Inaktivierung des Wirkstoffes durch Carbapenemhydrolysierende Enzyme, mutierte oder erworbene PBPs, eine reduzierte Permeabilität der äußeren Membran und aktiven Efflux ein. Doripenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten Betalaktamasen, einschließlich Penicillininasen und Cephalosporininasen, die durch grampositive und gramnegative Bakterien produziert werden, mit Ausnahme von relativ seltenen Carbapenem-hydrolysierenden Betalaktamasen. Spezies, die sich gegen andere Carbapeneme als resistent erwiesen, zeigen im Allgemeinen eine Kreuzresistenz gegen Doripenem. Methicillin-resistente Staphylokokken sollten immer als gegen Doripenem resistent angesehen werden.

■ Zulassung

- Nosokomiale Pneumonie (einschließlich Beatmungspneumonie)
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Komplizierte Harnwegsinfektionen

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRGN
- Kombinationspartner mit Colistin bei 4-MRGN

■ Dosierung

1 g alle 8 Stunden (4-stündige Infusionsdauer bevorzugt).

Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin clearance 30–50 ml/min): 500 mg alle 8 Stunden.

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin clearance <30 ml/min) oder kontinuierlicher venovenöser Hämodiafiltration (CVVHDF): 500 mg alle 12 Stunden.

Keine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von Doripenem und Valproinsäure/Natriumvalproat und Probenecid wird nicht empfohlen.

■ Besonderheiten

Erfolgt die Lösung von Doripenem (Doribax[®]) in 0,9%ige NaCl-Lösung so wird bei Raumtemperatur eine Lagerzeit von 12 Stunden, im Kühlschrank bei 2–8°C von 72 Stunden; bei Lösung in 5%iger Dextrose-Injektionslösung bei Raumtemperatur eine Lagerzeit von 4 Stunden, im Kühlschrank bei 2–8°C von 24 Stunden angegeben. Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, müssen die Infusionen innerhalb der Stabilitätsdauer bei Raumtemperatur beendet sein, unter der Voraussetzung, dass die Gesamtkühlzeit, die Zeit bis zum Erreichen der Raumtemperatur und die Infusionsdauer die Stabilitätsdauer im Kühlschrank nicht überschreiten.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Für Doripenem sind nur begrenzt klinische Daten von exponierten Schwangeren vorhanden. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder die postnatale Entwicklung vor. Es ist nicht bekannt, ob Doripenem in die Muttermilch übergeht.

■ Quellen

Doribax® 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand 02/2013.

8.11 Doxycyclin

Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakteriostatische Wirkung.

Zumeist beruht eine Resistenz gegen Doxycyclin auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren. Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Doxycyclin an das Ribosom verhindern. Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Doxycyclin. Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-intermediär-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.

Nach oraler Applikation wird Doxycyclin aus dem Dünndarm fast vollständig resorbiert.

■ Zulassung

- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereichs (akute Schübe chronischer Bronchitis, Sinusitis, Otitis media)
- Pneumonie durch Mykoplasmen, Rickettsien oder Chlamydien
- Infektionen des Urogenitaltrakts (Urethritis durch Chlamydien und *Ureaplasma urealyticum*, akute Prostatitis, unkomplizierte Gonorrhö (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydieninfektion))

- Harnwegsinfektionen (nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger)
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane
- Syphilis bei Penicillin-Allergie
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts (Cholera, Yersinien- oder Campylobacter-Infektion, Shigellen-Infektion bei Nachweis der Empfindlichkeit)
- Ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Akne vulgaris und Rosacea
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom
- Borreliose (Erythema chronicum migrans oder Lyme-Disease)
- Seltene Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose
- Melioidose, Pest, Granuloma inguinale
- Malabsorptionssyndrome (tropische Sprue und Morbus Whipple)

■ **MRE-Indikationen**

- Sensible MRSA (als Kombinationspartner)

■ **Dosierung**

200 mg intravenös oder oral alle 24 Stunden.

Eine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich.

Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Aluminium, Kalzium (Milch, Milchprodukte und kalziumhaltige Fruchtsäfte) und Magnesium (z. B. in Antazida), oder durch Eisenpräparate sowie durch medizinische Aktivkohle und Colestyramin beeinträchtigt werden. Daher sollten derartige Arznei- oder Nahrungsmittel in einem zeitlichen Abstand von 2–3 Stunden eingenommen werden.

Die Einnahme von Doxycyclin während einer Mahlzeit senkt die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen.

■ Wichtige Interaktionen

Doxycyclin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten (oralen Antidiabetika) und Antikoagulantien vom Dicumarol-Typ verstärken.

Durch gleichzeitige Anwendung von Doxycyclin und Cyclosporin A kann die toxische Wirkung des Immunsuppressivums erhöht werden.

Kurz vor, während oder nach einer Isotretinoin-Behandlung kann eine Behandlung mit Doxycyclin in seltenen Fällen reversible Drucksteigerungen in der Schädelhöhle (Pseudotumor cerebri) auslösen.

Die gleichzeitige Einnahme von Doxycyclin und Beta-laktam-Antibiotika sollte vermieden werden, da sie zu einer Verminderung der antibakteriellen Wirksamkeit führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Theophylin und Tetracyclinen kann das Vorkommen von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt erhöhen.

■ Besonderheiten

Bei unsachgemäßer Einnahme (im Liegen) von Doxycyclin-tabletten können Ösophagusulzerationen auftreten, weil die Tabletten an der Ösophagusschleimhaut festkleben und durch Hydrolyse lokal stark sauer reagiert.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft besteht die erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclin-Einnahme. Doxycyclin ist plazentagängig und erscheint in der Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern bis

zum 8. Lebensjahr darf Doxycyclin nur nach besonders strenger Indikationsstellung angewendet werden, da bei Feten vom 4. Monat an sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum 8. Lebensjahr durch die Einlagerungen von Doxycyclin Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

■ Quellen

Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten, Stand 11/2012.

8.12 Ertapenem

Ertapenem ist ein Carbapenem der Gruppe 2 und hemmt die Zellwandsynthese von Bakterien nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Bei *Escherichia coli* ist die Affinität zu den PBP 2 und 3 am höchsten.

Ertapenem ist ausreichend stabil gegen Hydrolyse durch die meisten Betalaktamase-Klassen wie Penicillinasen, Cephalosporinasen und Breitspektrum-Betalaktamasen, nicht aber gegenüber Metallo-Betalaktamasen.

Methicillin-resistente *Staphylococci* und *Enterococci* sind gegenüber Ertapenem aufgrund einer Unempfindlichkeit der Penicillin-bindenden Zielproteine resistent.

Pseudomonas aeruginosa und andere Nonfermenter sind im Allgemeinen resistent, vermutlich aufgrund einer begrenzten Penetration und eines aktiven Efflux.

Bei Enterobacteriaceae ist eine Resistenz ungewöhnlich und Ertapenem ist im Allgemeinen wirksam gegenüber jenen mit Breitspektrum-Betalaktamasen (»extended spectrum beta-lactamases«, ESBL). Es kann jedoch eine Resistenz beobachtet werden, wenn ESBLs oder andere potente Betalaktamasen (z. B. vom AmpC-Typ) in Verbindung mit einer verminderten Permeabilität, die bei Verlust eines oder mehrerer Porine der äußeren Membran oder bei erhöhtem

Efflux entsteht, präsent sind. Es kann ebenfalls zu einer Resistenz kommen, wenn Betalaktamasen mit einer signifikant Carbapenem-hydrolysierenden Aktivität (z. B. IMP- und VIM-Metalloc-Betalaktamasen oder solche vom KPC-Typ) dazukommen.

Ähnlich wie für andere Betalaktam-Antibiotika wurde in präklinischen Studien zur Pharmakokinetik und Pharmacodynamik nachgewiesen, dass der Zeitpunkt, an dem die Plasmakonzentration von Ertapenem die MHK für die infektiösen Erreger übersteigt, eng mit der Wirksamkeit zusammenhängt.

■ **Zulassung**

- Intraabdominelle Infektionen
- Ambulant erworbene Pneumonien
- Akute gynäkologische Infektionen
- Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß

■ **MRE-Indikationen**

- Sensible MRGN
- 4-MRGN als Kombinationspartner mit Colistin (ggf. Dreifachkombination)

■ **Dosierung**

1 g intravenös alle 24 Stunden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ertapenem bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor, die eine Dosierungsempfehlung ermöglichen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Es wurde über Verminderungen der Valproinsäure-Konzentration im Serum berichtet, die unter den therapeutischen Bereich sinken kann, wenn Valproinsäure gleichzeitig mit Carbapenem-Antibiotika angewendet wurde.

■ Besonderheiten

Lösungsmittel oder Infusionslösungen, die Dextrose enthalten, dürfen nicht zur Auflösung oder zur Anwendung von Ertapenem (Invanz®) verwendet werden. Verdünnte Lösungen sollten sofort verwendet werden. Wird die Infusionslösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten in der Verantwortung des Anwenders. Verdünnte Lösungen (ca. 20 mg/ml Ertapenem) sind physikalisch und chemisch 6 Stunden lang bei Raumtemperatur (25°C) oder 24 Stunden lang bei 2–8°C stabil. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank sind Lösungen innerhalb von 4 Stunden zu verwenden.

In klinischen Studien und nach Markeinführung wurden bei erwachsenen Patienten, die mit Ertapenem behandelt wurden, Krampfanfälle beschrieben. Krampfanfälle betrafen zumeist ältere Patienten, Patienten mit vorbestehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) (z. B. Hirnläsionen oder Krampfanfälle in der Krankengeschichte) und/oder mit eingeschränkter Nierenfunktion.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Schwangeren durchgeführt. Tierstudien ergaben keinen Hinweis auf direkt oder indirekt schädigende Wirkungen im Hinblick auf eine Schwangerschaft, die embryofetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung. Ertapenem tritt in die Muttermilch über.

■ Quellen

Invanz®, Stand 11/2013.

8.13 Fosfomycin

Fosfomycin ist ein Strukturanalogen des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das Enzym Phosphoenolpyruvat-Transferase, das die Bildung von N-Acetylmuraminsäure aus N-Acetylglucosamin und Phosphoenolpyruvat katalysiert. N-Acetylmuraminsäure wird für den Aufbau von Peptidoglycan, einem wesentlichen Bestandteil der bakteriellen Zellwand, benötigt. Fosfomycin wirkt vorwiegend bakterizid.

Die Aufnahme in die Bakterienzelle erfolgt aktiv über zwei unterschiedliche Transportsysteme (Glycerin-3-Phosphat- und Hexose-6-Transportsystem). Bei Enterobacteriaceae kann das Glycerin-3-Phosphat-Transportsystem so verändert sein, dass Fosfomycin nicht mehr in die Zelle transportiert wird. Ein weiterer bei Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* und *Acinetobacter spp.* vorkommender, plasmidkodierter Mechanismus beruht auf der Anwesenheit eines spezifischen Proteins, unter dessen Wirkung Fosfomycin metabolisiert und an Glutathion (GSH) gebunden wird. Bei Staphylokokken kommt ebenfalls eine plasmidkodierte Fosfomycin-Resistenz vor. Der genaue Mechanismus dieser Resistenz ist bisher nicht aufgeklärt.

Fosfomycin-Trometamol wird nach oraler Verabreichung mäßig resorbiert. Nach 2–3 Stunden werden maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffes Fosfomycin von ca. 30 mg/l erreicht. Die Eliminationshalbwertzeit variiert zwischen 3 bis 4 Stunden. Der Wirkstoff wird fast unverändert durch glomeruläre Filtration über den Urin ausgeschieden. Maximale Harnkonzentrationen von über 2000 mg/l werden 2–4 Stunden nach Verabreichung gemessen. Konzentrationen, die über der angenommenen minimalen Hemmkonzentration der für Harnwegsinfektionen relevanten Erreger liegen, werden über mindestens 36 Stunden aufrechterhalten.

Eine intravenöse Infusion von 3 g Fosfomycin führt zu einer maximalen Serumkonzentration von ca. 2200 mg/l. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 1,5 und 2 Stunden.

Fosfomycin weist eine besonders gute Gewebegängigkeit auf. Hohe Konzentrationen werden im Liquor, Auge, Knochen, Wundsekret, in der Muskulatur, Lunge und Galle erreicht. Fosfomycin passiert die Plazentaschranke und geringe Mengen wurden in der Muttermilch gefunden. Fosfomycin wird nicht an Serumeiweiß gebunden. Über 90 % der verabreichten Menge werden bei Erwachsenen nach einmaliger intravenöser Gabe innerhalb von 10 Stunden unverändert, also in biologisch aktiver Form, renal eliminiert, wobei 50–60 % davon innerhalb der ersten 3–4 Stunden ausgeschieden werden.

■ Zulassung

Oral: akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen ab 12 Jahre.

Intravenös: Fosfomycin ist nur angezeigt zur gezielten Therapie von Infektionen bei nachgewiesener Fosfomycin-Empfindlichkeit der Erreger, insbesondere bei Vorliegen einer Allergie gegen Penicilline und Cephalosporine, bei multiresistenten Keimen, speziell bei multiresistenten Staphylokokken, *Escherichia coli* sowie bei einigen Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens*.

Es ergeben sich folgende klinische Anwendungsbereiche:

- Im Bereich des zentralen Nervensystems: Meningitis, Meningoenzephalitis, Hirnabszess, Subduralempyem
- In der Chirurgie: postoperative Infektionen, Begleitinfektionen bei Nephrolithiasis, Hydronephrosen, Tumoren sowie Prostatitis
- In der Orthopädie und Traumatologie: postoperative Knocheninfektionen (infizierte Osteosynthese, Endoprothese), Osteomyelitis, purulente Arthritis, Abszesse, Phlegmone

- In der Dermatologie: Pyodermien, Verbrennungen
- Im Bereich des Respirationstraktes: Bronchopneumonie, Lungenabszess, Nasennebenhöhlenentzündung
- Weitere mögliche Indikationsgebiete sind Gallenwegsinfekte, Endokarditis, Infektionen im HNO-Bereich, am Auge, in der Gynäkologie und Geburtshilfe

■ **MRE-Indikationen**

- Oral: Bei sensiblen MRGN als Ursache eines Harnwegsinfektes (hier häufig off Label Mehrfachanwendung) oder in Ausnahmefällen als perioperative Prophylaxe bei Eingriffen am Urogenitalsystem und bekannter MRGN-Besiedlung
- Intravenös: MRSA (als Kombinationspartner), MRGN (als Kombinationspartner)

■ **Dosierung**

Oral: 3 g (Einmalgabe), ggf. auch Mehrfachgabe einmal täglich, bei Niereninsuffizienz alle zwei Tage.

Intravenös: 5 g alle 8 Stunden als Kurzinfusion über 30 Minuten.

Bei einer Reduktion der GFR auf 40 ml/min und darunter ist eine Dosisreduktion wie folgt angezeigt:

- GFR 40–20 ml/min 80–60 % der Normdosis
- GFR 20–10 ml/min 60–40 % der Normdosis
- GFR <10 ml/min 40–10 % der Normdosis

■ **Wichtige Interaktionen**

Nach gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid und Fosfomycin-Trometamol wurden verringerte Fosfomycinkonzentrationen in Serum und Urin beobachtet. Aus diesem Grund wird eine zeitversetzte Einnahme (ca. 2–3 Stunden) beider Wirkstoffe empfohlen. Bei anderen Arzneimitteln, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, können ähnliche Effekte auftreten.

■ Besonderheiten

Es ist auf den Gehalt von 14,5 mmol Natrium pro Gramm Fosfomycin zu achten und daher bei Anwendung bei Herzinsuffizienz, Hypertonie, Hyperaldosteronismus und Lungenödem Vorsicht geboten. Die Natriumzufuhr kann über Erhöhung der Kaliumausscheidung auch Kaliumverluste verursachen, so dass eine engmaschige Überwachung der Serumelektrolyte und der Wasserbilanz erforderlich ist.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung mit Wasser für Injektion bzw. 5%iger oder 10%iger Glukoselösung wurde für 24 Stunden bei 25°C belegt.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten Studien beim Menschen vor.

Nach Verabreichung von Fosfomycin wurden geringe Mengen in der Muttermilch gefunden. Fosfomycin soll daher während der Stillzeit nicht gegeben werden.

Alle bisher durchgeführten Studien zur Beeinträchtigung der Fertilität bei Versuchstieren haben keine sicherheitsrelevanten Befunde ergeben.

■ Quellen

Fosfomycin Sandoz 1 g i.v.-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung; Stand Juni 2014.

Fosfomycin Aristo 3000 mg, Stand Oktober 2013.

8.14 Gentamicin

Gentamicin ist ein Aminoglykosid und besitzt eine bakterizide Wirksamkeit sowohl im Proliferations-, als auch im Ruhestadium der Bakterien. Es bindet an Proteine der 30S-Untereinheiten der Bakterienribosome, wodurch ein »Misreading« der m-RNA-Information bewirkt wird.

In den meisten experimentellen Infektionsmodellen weisen Gentamicin und andere Aminoglykoside *in vitro* und *in vivo* einen eindeutigen postantibiotischen Effekt auf.

Gentamicin wird aus *Micromonospora purpurea* gewonnen. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C1, C1a und C2 dar. Das Gentamicin-Homolog C2 gilt als die Komponente mit der größten Toxizität. Die antibakterielle Aktivität des Gentamicinsulfats wird sowohl auf der Basis von Einheiten, als auch auf Masse festgelegt. Dabei gelten folgende Beziehungen: 1 mg entspricht 628 IE oder 1 IE entspricht 0,00159 mg Gentamicinsulfat.

Eine Resistenz kann durch fehlende Permeation, eine niedrige Affinität zum Bakterienribosom oder die Inaktivierung von Gentamicin durch mikrobielle Enzyme bedingt sein. Die Entwicklung einer Resistenz während der Therapie kommt selten vor.

Gentamicin wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern unverändert in mikrobiologisch aktiver Form ausgeschieden. Gentamicin ist dialysierbar. Bei der extrakorporalen Hämodialyse werden je nach Dialysedauer 50–80 % des Gentamicins aus dem Serum entfernt. Eine Peritonealdialyse ist ebenfalls möglich; die Eliminationshalbwertszeiten liegen hierbei zwischen 12,5 und 28,5 Stunden, und 25 % der Dosis werden innerhalb von 48–72 Stunden entfernt.

Die Verteilung von Gentamicin in die einzelnen Organe führt zu unterschiedlichen Gewebskonzentrationen; die höchsten Konzentrationen liegen im Nierengewebe vor. Geringere Konzentrationen finden sich in Leber und Gallenblase, Lunge und Milz. Nach wiederholter Injektion von Gentamicin werden in der Synovial-, Pleura-, Perikard und Peritonealflüssigkeit etwa 50 % der erreichten Plasmakonzentrationen gemessen. Bei nicht entzündeten Meningen tritt Gentamicin nur in geringem Maß in den Liquor cerebrospinalis über. Bei entzündeten Meningen erreichen die

Konzentrationen bis zu 30 % der entsprechenden Plasmakonzentrationen. Die Plasmainfektionsbindung beträgt weniger als 10 %.

■ Zulassung

- Komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Nosokomiale Infektionen des unteren Respirationstrakts, einschließlich schwerer Pneumonie
- Intraabdominelle Infektionen, einschließlich Peritonitis
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, einschließlich schwerer Verbrennungen
- Septikämie, einschließlich Bakteriämie
- Therapie der bakteriellen Endokarditis
- Therapie von Infektionen nach chirurgischen Eingriffen

Gentamicin sollte bei allen Indikationen mit Ausnahme von komplizierten Harnwegsinfektionen nur in Kombination mit anderen relevanten Antibiotika (in erster Linie zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum) angewendet werden.

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRSA (als Kombinationspartner)
- Sensible MRGN (als Kombinationspartner)
- 4-MRGN ggf. als dritter Kombinationspartner mit Colistin und Carbapenem

■ Dosierung (■ Tab. 8.3)

Intravenös: 5 mg/kg KG alle 24 Stunden.

Inhalativ: 80 mg alle 8 Stunden (auf geeignete Präparation achten!).

Intrathekal: 4 mg alle 24 Stunden (auf geeignete Präparation achten!).

■ **Tab. 8.3** Dosierung von Aminoglykosiden (z.B. Gentamicin). Tagesdosis bei Einmalgabe

Für Dosierungen in mg/kg Körpergewicht (z. B. bei Aminoglykosiden) wird bei normalgewichtigen Erwachsenen das ideale Körpergewicht (»ideal body weight« = IBW) verwendet (in SI-Einheiten umgerechnet und gerundet (modifiziert nach The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2014):

- IBW Frauen: 45 kg + 1 kg pro cm Körpergröße über 150 cm
- IBW Männer: 50 kg + 1kg pro cm Körpergewicht über 150 cm

Liegt das tatsächliche Körpergewicht (»actual body weight« = ABW) 30 % über dem Idealgewicht, wird das adjustierte Dosierungsgewicht (»adjusted dosing weight« = ADW) verwendet:

$$\text{– ADW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{ABW} - \text{IBW})$$

Beispielrechnungen	*mit 5 mg/kg/KG Einmalgabe, gerundet auf nächsten praktikablen 80 mg-Schritt, 1 Amp. = 80 mg)			
Beispiel	ABW (kg)	IBW (kg)	ADW (kg)	Dosis in mg*
Frau mit 170 cm Körpergröße	60	65	–	320 (4 Amp.)
	100	65	79	400 (4 Amp.)
	115	65	85	400 (5 Amp.)
	130	65	91	480 (6 Amp.)
Mann mit 170 cm Körpergröße	80	70	–	320 (4 Amp.)
	100	70	82	400 (5 Amp.)
	115	70	88	480 (6 Amp.)
	130	70	94	480 (6 Amp.)

■ Wichtige Interaktionen

Gentamicin darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicillinen, Cephalosporinen), Erythromycin oder Lipophysan (spezielle Öl-in-Wasser-Emulsion zur parenteralen Ernährung) gemischt werden, da es dabei zu einer physikochemischen Inaktivierung kommen kann. Dies gilt auch für eine Kombination von Gentamicin mit Diazepam, Furosemid, Flecainidacetat oder Heparin-Natrium.

Gentamicin ist nicht kompatibel mit Amphotericin B, Cephalothin-Natrium, Nitrofurantoin-Natrium, Sulfadiazin-Natrium und Tetracyclinen. Durch den Zusatz von Gentamicin zu Lösungen, die Bicarbonat enthalten, kann Kohlendioxid freigesetzt werden.

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten, die gleichzeitig oder vor und nach einer Behandlung mit Gentamicin mit potenziell nephro- oder ototoxischen Arzneimitteln (z. B. mit Amphotericin B, Colistin, Cycloserpin, Cisplatin, Vancomycin, Streptomycin, Viomycin, anderen Aminoglykosiden, einigen Cephalosporinen und Schleifendiuretika wie Ethacrynsäure und Furosemid) behandelt werden, besonders sorgfältig überwacht werden. Bei Arzneimitteln, die Cisplatin enthalten, ist zu beachten, dass noch 3–4 Wochen nach Gabe dieser Substanzen die Nephrotoxizität von Gentamicin verstärkt werden kann.

■ Besonderheiten

Die Dauer der Behandlung sollte möglichst auf 7–10 Tage beschränkt werden. Bei schon bestehender Innenohrschädigung oder langfristiger Behandlung ist zusätzlich eine Überwachung der Gleichgewichtsfunktion und des Hörvermögens erforderlich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Gentamicin zusätzlich lokal erhalten (Inhalation, endotra-

cheale Instillation) muss bei der Dosisanpassung für die systemische Anwendung auch der Anteil des nach lokaler Gabe absorbierten Gentamicin berücksichtigt werden. Therapiebegleitende Kontrollen der Gentamicin-Konzentrationen im Serum. Spitzenkonzentrationen über 10–12 µg/ml (toxische Schwelle für das kochleovestibuläre System) bei konventioneller Mehrfachgabe pro Tag und Talkonzentrationen über 2 µg/ml sollten nicht überschritten werden.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Gentamicin ist plazentagängig und die fetalen Konzentrationen können 30 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen betragen. Gentamicin tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über (hier findet sich 1/3 der mütterlichen Plasmakonzentration).

Wie bei der gesamten Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika beobachtet, besteht die potenzielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten. Bei Ratten und Meerschweinchen wurden nach Verabreichung von Gentamicin an Muttertiere fetale Nierenanomalien beobachtet.

■ Quellen

Gentamicin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung, Stand 06/2014

8.15 Imipenem/Cilastatin

Imipenem (N-Formimidoyl-Thienamycin) ist ein halbsynthetisches Derivat der Ausgangsverbindung Thienamycin, die vom Fadenbakterium *Streptomyces cattleya* produziert wird und ein Carbapenem der Gruppe 1. Der bakterizide Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs) bei grampositiven und gramne-

gativen Bakterien. Cilastatin-Natrium ist ein kompetitiver, reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität.

Eine Resistenz gegenüber Imipenem kann auf folgenden Mechanismen beruhen: Verminderte Permeabilität der äußeren Membran gramnegativer Bakterien (aufgrund verminderter Produktion von Porinen), Imipenem kann durch Effluxpumpen aktiv aus der Zelle transportiert werden, reduzierte Affinität der PBPs zu Imipenem. Imipenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten von grampositiven und gramnegativen Bakterien produzierten Betalaktamasen wie Penicillininasen und Cephalosporininasen, nicht aber gegenüber den eher seltenen Carbapeneme hydrolysierenden Betalaktamasen. Spezies, die gegenüber anderen Carbapenemen resistent sind, sind in der Regel auch gegenüber Imipenem resistent.

■ **Zulassung**

- Komplizierte intraabdominelle Infektionen
- Schwerwiegende Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie
- Intra und post partum Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Harnwege
- Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe

■ **MRE-Indikationen**

- 3-MRGN
- Kombinationspartner mit Colistin bei 4-MRGN (hierzu wenig Daten vorhanden, möglichst MHK-gesteuerte Therapie)

■ **Dosierung**

1000 mg intravenös alle 6–8 Stunden (bezogen auf 70 kg KG).

Bei Kreatininclearance 41–70 ml/min 750 mg alle 8 Stunden, 21–40 ml/min 500 mg alle 6 Stunden, 6–20 ml/min 500 mg alle 12 Stunden.

Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht <70 kg wird mit folgender Formel errechnet:

(Tatsächliches Körpergewicht (kg) × Standarddosis)/70 (kg)

Die maximale Gesamttagesdosis von 4.000 mg pro Tag sollte nicht überschritten

Sowohl Imipenem als auch Cilastatin werden während der Hämodialyse eliminiert. Imipenem/Cilastatin sollte im Anschluss an die Hämodialysesitzung verabreicht werden und danach in 12-stündigen Intervallen weiter gegeben werden.

■ Wichtige Interaktionen

Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Myoklonus, Verirrtheitszustände oder Krampfanfälle treten insbesondere dann auf, wenn die auf Nierenfunktion und Körpergewicht basierende Dosierung überschritten wurde.

Generalisierte Krampfanfälle wurden bei Patienten beobachtet, die Ganciclovir gemeinsam mit Imipenem/Cilastatin erhielten.

Es wurde über Verminderungen der Valproinsäure-Konzentration im Serum berichtet, die unter den therapeutischen Bereich sinken kann, wenn Valproinsäure gleichzeitig mit Carbapenem-Antibiotika angewendet wurde.

■ Besonderheiten

Imipenem/Cilastatin ist chemisch inkompatibel mit Laktat und darf daher nicht mit laktathaltigen Lösungsmitteln zubereitet werden. Es kann jedoch in ein Infusionssystem gegeben werden, durch das Laktat infundiert werden soll. Die rekonstituierte und verdünnte Lösung sollte sofort verwendet werden. Die Zeit zwischen Beginn der Rekonstitution

und dem Ende der intravenösen Infusion sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Imipenem/Cilastatin bei Schwangeren vor. Imipenem und Cilastatin gehen in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Beide Bestandteile werden nach oraler Einnahme kaum aufgenommen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der Säugling signifikanten Mengen ausgesetzt wird.

■ Quellen

Imipenem/Cilastatin Hospira 500 mg/500 mg, Stand 02/2013.

8.16 Levofloxacin

Als Fluorchinolon-Antibiotikum der Gruppe 3 wirkt Levofloxacin auf den DNA-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV. Resistenz gegen Levofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV. Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso zur Resistenz führen.

Oral verabreichtes Levofloxacin wird schnell und fast vollständig resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb etwa 12 Stunden erreicht.

Levofloxacin penetriert in gut in die Bronchialmukosa, den Oberflächenfilm der Lunge, Alveolarmakrophagen, Lungengewebe, Haut (Blasenflüssigkeit), Prostatagewebe und Urin. Die Penetration von Levofloxacin in die Cerebrospinalflüssigkeit ist gering.

■ Zulassung

- Ambulant erworbene Pneumonie
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen
- Chronische bakterielle Prostatitis
- Lungenmilzbrand: zur Prophylaxe nach einer Exposition und als kurative Behandlung

Levofloxacin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase.

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRSA-Stämme
- Sensible 3-MRGN

■ Dosierung

750 mg intravenös alle 24 Stunden oder 500 mg intravenös alle 12 Stunden.

Bei Kreatininclearance 50–20 ml/min Erstdosis 500 mg dann 250 mg alle 12 Stunden; 19–10 ml/min: 125 mg alle 12 Stunden; <10 ml/min: 125 mg alle 24 Stunden.

Die empfohlene Infusionszeit von mindestens 60 Minuten für 500 mg Levofloxacin sollte eingehalten werden.

Aufgrund der Bioäquivalenz der parenteralen und oralen Formen kann die gleiche Dosis verwendet werden.

■ Wichtige Interaktionen

Levofloxacin darf nicht mit Heparin oder alkalisch reagierenden Lösungen (z. B. Natriumhydrogencarbonat) gemischt werden.

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Levofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levofloxacin und Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) behandelt wurden, wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR/Abfall des Quick-Wertes) und/oder auch Blutungen berichtet.

■ Besonderheiten

Unter Behandlung mit Levofloxacin kann bei Patienten der Opiatnachweis im Urin falsch positiv ausfallen.

Chinolone können die Krampfschwelle herabsetzen und Krampfanfälle auslösen.

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglukosewerte (einschließlich Hyper- und Hypoglykämien) möglich, üblicherweise bei Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden.

Unter der Behandlung mit Levofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien und psychotische Reaktionen berichtet worden.

Selten kann es zu einer Tendinitis kommen. Sie betrifft am häufigsten die Achillessehne und kann zu einer Sehnenruptur führen. Tendinitis und Sehnenruptur (manchmal bilateral) können während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten und sind bis zu mehreren Monaten nach Behandlungsende berichtet worden.

Patienten mit latentem oder bestehendem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel neigen möglicherweise zu hämolytischen Reaktionen.

Levofloxacin kann eine neuromuskuläre Blockade auslösen und eine Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verschlimmern.

Unter Levofloxacin wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrose berichtet.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es gibt nur wenige Daten über den Einsatz von Levofloxacin bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Levofloxacin ist kontraindiziert während der Stillzeit. Es gibt nicht genügend Informationen über die Ausscheidung von Levofloxacin in die menschliche Muttermilch. Allerdings weiß man von anderen Fluorchinolonen, dass sie in die Muttermilch übergehen.

■ Quellen

Levofloxacin Hospira 5 mg/ml Infusionslösung, Stand 03/2013.

8.17 Linezolid

Linezolid ist ein Oxazolidin und zeigt in-vitro-Aktivität gegen aerobe grampositive Bakterien und anaerobe Mikroorganismen. Linezolid wirkt über die selektive Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese mittels eines einzigartigen Wirkmechanismus. Es bindet an eine Bindungsstelle des bakteriellen Ribosoms (23S der 50S-Untereinheit) und verhindert so die Bildung eines funktionellen 70S-Initiationskomplexes, der einen wesentlichen Teil des Translationsprozesses darstellt.

Der in vitro postantibiotische Effekt (PAE) von Linezolid betrug für *Staphylococcus aureus* ca. 2 Stunden. Beim Tiermodell zeigte sich in vivo für *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* ein PAE von 3,6 bzw. 3,9 Stunden. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich, dass der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakodynamische Parameter die Zeitdauer ist, in der die Linezolid-Plasmaspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) des entsprechenden Keimes überschreitet.

Eine Resistenz gegenüber Linezolid ist mit Punktmutationen in der 23S-rRNA verbunden. Weltweit wird derzeit nur vereinzelt über MRSA-Stämme mit gleichzeitiger Linezolidresistenz berichtet.

■ **Zulassung**

- Nosokomiale Pneumonie
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Schwere Haut- und Weichteilinfektionen

■ **MRE-Indikationen**

- MRSA (Bei erforderlicher Langzeittherapie ggf. substanzüberschreitende Sequenztherapie: d. h. mit anderer MRSA-wirksamer Substanz intravenös beginnen und dann auf Linezolid umstellen, da das Risiko der Myelosuppression mit der Therapiedauer steigt: s. unten)
- VRE

■ **Dosierung**

600 mg intravenös oder oral alle 12 Stunden

Für eine Therapiedauer über 28 Tage wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Linezolid nicht untersucht.

Da bei Hämodialyse ca. 30 % einer Linezolid-Dosis in 3 Stunden entfernt werden, sollte Linezolid bei Hämodialysepatienten nach der Dialyse angewendet werden.

Eine Dosisanpassung bei Leber oder Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

■ **Wichtige Interaktionen**

Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid und serotonergen Wirkstoffen, einschließlich Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), wurden Spontanfälle eines Serotonin-Syndroms berichtet.

Bei Linezolid handelt es sich um einen reversiblen, nichtselektiven Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer. Bei Dosierungen, die zur antibakteriellen Therapie angewendet werden, besitzt es jedoch keine antidepressive Wirkung. Es liegen sehr begrenzte Daten aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen und Daten zur Unbedenklichkeit von Linezolid für Patienten vor, die auf Grund einer Grunderkrankung oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein könnten. Deshalb ist in diesen Fällen die Anwendung von Linezolid nicht empfohlen. Den Patienten ist davon abzuraten, große Mengen tyraminreicher Nahrungsmittel zu sich zu nehmen.

Linezolid (Zyvoxid®) Infusionslösung zeigt physikalische Inkompatibilität mit den folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidin, Isothionat, Erythromycinlactobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim.

Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxon-Natrium.

■ Besonderheiten

Unter der Anwendung von Linezolid wurde bei einigen Patienten eine Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie) berichtet.

Linezolid hemmt die mitochondriale Proteinsynthese. Als Folge dieser Hemmung können Nebenwirkungen wie z. B. Laktatazidose, Anämie und optische und periphere Neuropathie auftreten. Derartige Erscheinungen sind häufiger, wenn das Arzneimittel länger als 28 Tage angewendet wird. Es wurde außerdem berichtet, dass bei Patienten unter der Behandlung mit Zyvoxid Krampfanfälle aufgetreten sind. In den meisten dieser Fälle lagen in der Anamnese epileptische Anfälle oder Risikofaktoren für epileptische Anfälle vor.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es fehlen ausreichende Daten aus der Anwendung von Linezolid bei schwangeren Frauen. Daten aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten möglicherweise in die Muttermilch übergehen.

■ Quellen

Zyvoxid® 2 mg/ml Infusionslösung; Stand 10/2013.

8.18 Meropenem

Meropenem ist ein Carbapenem der Gruppe 1 und wirkt bakterizid, indem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs) die Zellwandsynthese bei grampositiven und gramnegativen Bakterien hemmt.

Es wurde nachgewiesen, dass Meropenem gut in verschiedene Körperflüssigkeiten und Gewebe eindringt: einschließlich Lungengewebe, Bronchialsekret, Galle, Liquor cerebrospinalis, gynäkologische Gewebe, Haut, Faszien, Muskeln und peritoneales Exsudat.

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Meropenem kann aus eingeschränkter Durchlässigkeit der äußeren Membran gramnegativer Bakterien (durch verminderte Produktion von Porinen), reduzierter Affinität der Meropenem bindenden PBPs, erhöhter Expression der Komponenten von Effluxpumpen und einer Synthese von Betalaktamasen, die Carbapeneme hydrolysieren können, resultieren.

■ Zulassung

- Pneumonien, einschließlich ambulant erworbbener sowie nosokomialer Pneumonien
- Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege

- Komplizierte Infektionen im Bauchraum
- Intra- und postpartale Infektionen
- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Akute bakterielle Meningitis

■ **MRE-Indikationen**

3 MRGN, 4 MRGN als Kombinationspartner mit Colistin. Bei 4 MRGN sollte in jedem Fall eine MHK-Bestimmung erfolgen und ggf. eine Dosisanpassung nach Spiegelbestimmung zur Erreichung höherer Zielspiegel durchgeführt.

■ **Dosierung**

2 g intravenös über 4 Stunden alle 8 Stunden.

Bei Kreatinin-clearance 26–50 ml/min: 2 g alle 12 Stunden, 10–25 ml/min: 1 g alle 12 Stunden, <10 ml/min: 1 g alle 24 Stunden.

Meropenem wird durch Hämodialyse eliminiert, wobei die Clearance während der Dialyse etwa 4-mal höher ist als bei Patienten mit Anurie.

■ **Wichtige Interaktionen**

Die gleichzeitige Anwendung von Meropenem und Valproinsäure/Natriumvalproat wird nicht empfohlen.

Probenecid konkurriert mit Meropenem um die aktive tubuläre Sekretion und hemmt daher die renale Ausscheidung von Meropenem.

■ **Besonderheiten**

Ein direkter oder indirekter Coombs-Test kann während der Behandlung mit Meropenem positiv ausfallen.

■ **Anwendung in der Schwangerschaft**

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Verwendung von Meropenem bei Schwangeren vor.

Es ist nicht bekannt, ob Meropenem in die menschliche Muttermilch übertritt. In der tierischen Muttermilch wurde Meropenem in sehr niedrigen Konzentrationen nachgewiesen.

■ Quellen

Meropenem Hospira 500 mg/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, Stand 09/2011.

8.19 Moxifloxacin

Moxifloxacin ist ein Chinolon der Gruppe 4 und hemmt bakterielle Typ-II-Topoisomerasen (DNS-Gyrase und Topoisomerase IV), die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt wird.

Resistenz gegen Fluorchinolone kann durch Mutationen der DNS-Gyrase und der Topoisomerase IV entstehen. Andere Mechanismen sind Überexpression von Effluxpumpen, Impermeabilität und Protein-vermittelter Schutz der DNS-Gyrase. Kreuzresistenz zwischen Moxifloxacin und anderen Fluorchinolonen ist zu erwarten.

■ Zulassung

- Ambulant erworbener Pneumonie
- Komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRSA (bevorzugt gegenüber anderen Chinalonen)
- Sensible 3-MRGN

■ Dosierung

400 mg intravenös oder oral alle 12 Stunden.

Bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, d. h. bei Häm-

dialyse oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Moxifloxacin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid), Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Antipsychotika (z. B. Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Saquinavir, Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin), bestimmte Antihistaminiaka (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), Cisaprid, Vinca-min i.v., Bepridil, Diphenamid) angewendet werden.

Moxifloxacin sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wenn diese mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern (z. B. Schleifen und Thiazid-Diuretika, Laxanzien und Darmspülungen, Kortikosteroide, Amphotericin B) oder eine klinisch signifikante Bradykardie verursachen können.

Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können unter Behandlung mit Chinolonen hämolytische Reaktionen entwickeln.

■ Besonderheiten

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist Moxifloxacin bei eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) und bei Patienten mit einem Transaminasen-Anstieg um das Fünffache des oberen Normwertes kontraindiziert.

Fälle fulminanter Hepatitis, möglicherweise bis hin zum Leberversagen (einschließlich Todesfälle), sind im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Moxifloxacin wurden Fälle bullöser Hautreaktionen wie Stevens-

Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermaler Nekrose berichtet.

Sehnenentzündungen und Rupturen (insbesondere der Achilles-Sehne), manchmal beidseitig, können bereits innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten.

Chinolone können Krämpfe auslösen. Daher ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Moxifloxacin bei Patienten mit ZNS-Erkrankungen oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, die zu Krampfanfällen prädisponieren oder die Krampfschwelle herabsetzen können.

Fälle sensorischer oder sensormotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesien, Hypästhesien, Dysästhesien oder Schwäche führten, wurden bei Patienten, die mit Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, behandelt wurden, berichtet.

Psychiatrische Reaktionen können bereits nach der ersten Gabe von Chinolonen, einschließlich Moxifloxacin, auftreten. In sehr seltenen Fällen führten Depressionen oder psychotische Reaktionen bis hin zu Suizidgefährdungen und selbstverletzendem Verhalten wie z. B. Suizidversuchen.

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht bei älteren Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen leiden und nicht ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, eingesetzt werden, da Dehydratation das Risiko für Nierenversagen erhöhen kann.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Zur sicheren Anwendung von Moxifloxacin in der Schwangerschaft liegen keine Erkenntnisse vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund des für Fluorchinolone aus tierexperimentellen Studien bekannten Risikos für Knorpelschäden gewichtstragender Gelenke bei juvenilen Tieren und aufgrund reversibler Gelenkschädigungen, die bei Kindern unter Behandlung mit

einigen Fluorchinolonen beschrieben wurden, darf Moxifloxacin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es liegen keine Daten für stillende Frauen vor. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass geringe Mengen Moxifloxacin in die Milch übergehen.

■ Quellen

Moxifloxacin Kabi 400 mg Infusionslösung; Stand 03/2014.

8.20 Rifampicin

Rifampicin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Ansamycine. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Bindung an die bakterielle RNA-Polymerase und somit auf der Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Es werden sowohl intra- als auch extrazellulär gelegene Keime erfasst. Es wirkt am besten im neutralen oder alkalischen Milieu (meist extrazellulär), weniger gut im sauren Bereich (intrazellulär oder in käsigem Gewebe). Rifampicin wirkt bakterizid bei proliferierenden Keimen und zeigt deutlich weniger Aktivität bei ruhenden Keimen.

■ Zulassung

- Alle Formen der Tuberkulose mit Erregerempfindlichkeit gegen Rifampicin

■ MRE-Indikationen

Kombinationspartner bei sensiblen MRSA, insbesondere bei Endoprotheseninfektionen und Versuch des Prothesenerhaltes (verbessertes Eindringen in Biofilm).

■ Dosierung

300 mg intravenös alle 8 Stunden oder 450 mg oral 1/2 Stunde vor oder 2 Stunden nach den Mahlzeiten alle 12 Stunden.

■ Wichtige Interaktionen

Rifampicin ist ein Cytochrom-P450-Induktor. Der Metabolismus anderer Stoffe, die ebenfalls über P450 verstoffwechselt werden, wird beschleunigt sowie deren Wirkung vermindert oder verkürzt.

- Antiarrhythmika (Chinidin, Disopyramid, Mexiletin, Phenytoin und möglicherweise andere wie z. B. Tocainid): Wirkungsverlust möglich, Herzrhythmuskontrolle, ggf. Einzeldosis erhöhen od. Dosisintervall verkürzen
- Antibiotika (Doxycyclin, Chloramphenicol, Clarithromycin): Reduktion der Serumspiegel auf möglicherweise subtherapeutische Werte
- Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol: Subtherapeutische Serumspiegel; Reduktion der Rifampicin-Serumspiegel durch Ketoconazol möglich
- Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin), Haloperidol: Ausgeprägte Verminderung der Serumspiegel, Dosisanpassung kann erforderlich sein
- Orale Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ: Verminderte Blutzuckersenkung, Blutzucker kontrollieren und Dosis anpassen
- Orale Antikoagulantien (Warfarin, Phenprocoumon): Engmaschige Kontrolle der INR und Dosisanpassung, insbesonders auch bei Absetzen von Rifampicin
- Atovaquon: Serumspiegel von Atovaquon vermindert und von Rifampicin erhöht
- Azathioprin, Cyclosporin: Wirksamkeit von Azathioprin abgeschwächt (z. B. Risiko einer Transplantatabstoßung)
- Barbiturate (Hexobarbital), Benzodiazepine (Diazepam, möglicherweise andere, wie z. B. Chlordiazepoxid und Flurazepam): Metabolische Clearance beschleunigt
- Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol, möglicherweise auch solche mit ausge-

- prägtem hepatischen Stoffwechsel, z. B. Alprenolol): Signifikanter Serumspiegelabfall der Betablocker, engmaschige Überwachung des klinischen Effekts, ggf. Dosis erhöhen
- Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin), Cimetidin, Clofibrat: Verminderte Wirksamkeit möglich
 - Kortikosteroide (z. B. Cortison, Hydrocortison, Fludrocortison, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon): Verminderte Wirksamkeit. Cave: Addison-Krise bei Morbus Addison; Behandlungserfolg bei kortikoidbedürftigem Asthma eingeschränkt
 - Dapson: Beschleunigte Ausscheidung, Dosiskorrektur i. d. R. nicht erforderlich
 - Enalapril: Konzentrationsverminderung des aktiven Metaboliten, Dosisanpassung abhängig vom klinischen Zustand
 - Halothan: Hepatotoxizität verstärkt
 - Isoniazid: Verstärkte Bildung hepatotoxischer Metaboliten (insbesondere bei INH-Langsamacylierern)
 - Herzglykoside (Digitoxin, Digoxin): Subtherapeutische Serumspiegel von Digitoxin, bzgl. Digoxin insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (extrarenale Elimination verstärkt), Serumspiegel kontrollieren
 - Hormonale Kontrazeptiva (Norethisteron, Mestranol, Ethinylestradiol): Empfängnisverhütende Wirkung in Frage gestellt (zusätzlich nichthormonelle Kontrazipation), Abweichungen von der Regelblutung sind möglich
 - Methadon: Entzugserscheinungen möglich
 - Paracetamol: Sonst unschädliche Dosen Paracetamol können Leberschäden hervorrufen
 - Phenytoin: Starke Beschleunigung der Clearance, epileptische Anfälle durch subtherapeutische Serumspiegel denkbar.

- Protease-Inhibitoren: Senkung der AUC (area under curve): Nelfinavir um 82 %, Indinavir um 92 %, Saquinavir um 80 %, Ritonavir um 35 %
- Tacrolimus, Zidovudin: Verminderung der Serumspiegel möglich
- Theophylin: Theophylin-Clearance beschleunigt, Serumspiegel erniedrigt, Theophylinspiegel regelmäßig kontrollieren, insbesondere nach Absetzen von Rifampicin
- Vitamin D: Reduktion der Vitamin-D-Serumspiegel, prophylaktische Gabe in üblicher Dosis erwägen, Kontrollen erforderlich (z. B. Serum-Kalziumspiegel, Serum-Phosphatspiegel, Nierenfunktion)

Rifampicin besitzt eine porphyrinogene Wirkung. Die Anwendung bei Genträgern einer akuten intermittierenden Porphyrie (AIP), einer Porphyria variegata (PV), einer hereditären Koproporphyrie (HKP) bedarf besonderer Vorsichtsmaßnahmen.

■ Besonderheiten

Pflegepersonal sollte den direkten Hautkontakt mit Rifampicin vermeiden, da bei Personen, die Infusionslösungen herstellten oder verabreichten, in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen an Gesicht und Händen beobachtet wurden.

Rifampicin hat eine intensiv bräunlich-rote Eigenfarbe, wodurch es zu einer Verfärbung von Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränenflüssigkeit, Urin und Stuhl kommen kann. Hierdurch kann es z. B. zu einer dauerhaften gelborangen Verfärbung von weichen Kontaktlinsen und auch zur Verfärbung von Kleidung kommen.

Rifampicin verursacht falsch-positive Ergebnisse im Immunoassay zur Bestimmung von Opiaten im Urin.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Rifampicin passiert die Plazenta, wobei die Konzentration im Fetus ca. 12–33 % der maternalen Blutkonzentration beträgt. Aufgrund einer verzögerten Elimination können in der Amnionflüssigkeit höhere Konzentrationen als im maternalen Blut bestehen.

Während der Therapie mit Rifampicin muss das Eintreten einer Schwangerschaft vermieden und daher eine sichere Kontrazeption bestehen/durchgeführt werden.

Rifampicin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei einer erforderlichen Behandlung in der Stillzeit ist abzustillen.

■ Quellen

EREMFAT i.v.; Stand 12/2012.

8.21 Tigecyclin

Tigecyclin ist ein Glycylcyclin-Antibiotikum (3-Generationstetrazyklin) und hemmt die Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese, indem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA-Molekül an die ribosomale Akzeptorstelle (A-Site) verhindert. Dadurch wird der Einbau von Aminosäureresten in wachsende Peptidketten verhindert. Im Allgemeinen besitzt Tigecyclin eine bakteriostatische Wirkung. Bei *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* wurde bei einer Tigecyclin-Konzentration, die dem 4-Fachen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) entspricht, eine Reduktion der Keimzahl um 2 Zehnerpotenzen beobachtet.

Tigecyclin ist in der Lage, die beiden wichtigsten Mechanismen einer Tetracyclin-Resistenz zu überwinden: den ribosomalen Schutz und Efflux. Es wurde eine Kreuzresistenz

zwischen Tigecyclin- und Minocyclinresistenten Isolaten unter den Enterobacteriaceae aufgrund der Multidrug-Resistenz (MDR)-Efflux-Pumpen beobachtet. Tigecyclin ist empfindlich gegen chromosomale Multidrug-Efflux-Pumpen von Proteaceae und *Pseudomonas aeruginosa*. Erreger der Proteaceae -Gruppe (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* und *Morganella spp.*) sind im Allgemeinen weniger empfindlich gegenüber Tigecyclin als andere Spezies der Enterobacteriaceae. Ursache der verminderten Empfindlichkeit bei diesen Stämmen ist eine Überexpression der unspezifischen AcrAB-Multidrug-Efflux-Pumpe. Ursache der verminderten Empfindlichkeit bei *Acinetobacter baumannii* ist eine Überexpression der AdeABC-Efflux-Pumpe. Dies könnte eine Erklärung für das schlechtere Abschneiden einer Therapie mit Tigecyclin bei der beatmungsassoziierten Pneumonie sein und Grund für die nicht selten notwendige, höhere Dosierung als in der Packungsbeilage angegeben.

■ Zulassung

- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, außer bei Infektionen des diabetischen Fußes
- Komplizierte intraabdominelle Infektionen

■ Dosierung

100 mg intravenös als Ladungsdosis, dann 50 mg alle 8 Stunden oder 100 mg alle 12 Stunden (off label-use im Gegensatz zur Packungsbeilage: 50 mg alle 12 Stunden) bei schweren Erkrankungen mit MRSA, VRE und sensiblen MRGN (Vorsicht bei *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* und *Morganella spp.*).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei Hämodialysepatienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

■ Wichtige Interaktionen

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung änderte sich die Pharmakokinetik von Tigecyclin nach Einzeldosis nicht. Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B und C) waren jedoch die systemische Clearance von Tigecyclin um 25 % bzw. 55 % und die Halbwertszeit von Tigecyclin um 23 % bzw. 43 % verlängert

■ Besonderheiten

Die rekonstituierte Lösung mit Tigecyclin (Tigacyl[®]) sollte eine gelbe bis orange Farbe haben, andernfalls ist die Lösung zu verwerfen. Parenterale Produkte sollten vor der Verabreichung einer Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen (beispielsweise grün oder schwarz) unterzogen werden. Wenn derselbe Infusionsschlauch nacheinander für die Infusion verschiedener Wirkstoffe verwendet wird, sollte der Schlauch vor und nach der Infusion gespült werden. Kompatible intravenöse Lösungen sind z. B. 0,9 % Natriumchlorid-Injektionslösung, 5 % Dextrose-Injektionslösung und Ringer-Laktat-Injektionslösung. Bei der Verabreichung über ein Infusionsbesteck ist Tigecyclin verdünnt in einer 0,9 % Natriumchlorid-Injektionslösung mit den folgenden Arzneimitteln bzw. Verdünnungsmitteln kompatibel: Amikacin, Dobutamin, Dopaminketotartrat, Gentamicin, Haloperidol, Ringer-Laktat-Lösung, Lidocainhydrochlorid, Metoclopramid, Morphin, Norepinephrin, Piperacillin/Tazobactam (EDTA-Formulierung), Kaliumchlorid, Propofol, Ranitidinhydrochlorid, Theophyllin und Tobramycin.

Tigecyclin darf nur als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion gegeben werden.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tigecyclin bei Schwangeren vor. Tierstudien haben ge-

zeigt, dass die Gabe von Tigecyclin während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fetus führen kann. Wie auch Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe kann Tigecyclin beim Fetus in der letzten Hälfte der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren zu dauerhaften Zahnschäden (Verfärbung und Verlust des Zahnschmelzes) und zu einer Verzögerung der Knochenbildung führen. Das ergibt sich aus der Anreicherung in Geweben mit hohem Kalziumgehalt und der Bildung eines Kalziumchelatkomplexes.

Es ist nicht bekannt, ob Tigecyclin beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Tierstudien wird Tigecyclin in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden.

■ Quellen

Tigacyl®; Stand 11/2013.

8.22 Teicoplanin

Teicoplanin hemmt als Glykopeptidantibiotikum das Wachstum von empfindlichen Organismen durch Beeinflussung der Zellwandsynthese an einer Angriffsstelle, die sich von jener der Betalaktame unterscheidet. Die Peptidoglycan-Synthese wird durch spezifische Bindung an D-Alanyl-D-Alanin-Reste blockiert.

Eine Resistenz gegenüber Teicoplanin kann auf Veränderungen der Zielstruktur beruhen. Diese Form der Resistenz ist in den letzten Jahren insbesondere bei der Spezies *Enterococcus faecium* aufgetreten. Die Veränderung beruht auf dem Austausch der endständigen D-Alanin-D-Alanin-Funktion der Aminosäureseitenkette einer Mureinvorstufe durch D-Ala-D-Laktat. Die hierfür verantwortlichen Enzyme sind eine neu gebildete D-Lactat-Dehydrogenase bzw. Ligase. Eine partielle Kreuzresistenz besteht mit dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin. Einige Vancomycin-re-

sistente Enterokokken sind jedoch Teicoplanin-empfindlich (VanB-Typ).

Die verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz bei Staphylokokken gegenüber Teicoplanin beruht auf der Überproduktion von Vorstufen des Mureins, an die Teicoplanin gebunden wird.

Teicoplanin wird überwiegend in die Lunge, das Myokard und Knochengewebe verteilt mit einem Verteilungsverhältnis zwischen Gewebe und Serum von größer als 1. In Blasenflüssigkeit, Gelenkflüssigkeit und Peritonealflüssigkeit liegt das Verteilungsverhältnis zwischen 0,5 und 1.

■ **Zulassung**

- Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Knochen- und Gelenkinfektionen
- Nosokomiale Pneumonien
- Ambulant erworbene Pneumonien
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Infektiöse Endokarditis
- Peritonitis, assoziiert mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD)
- Orale Anwendung als Alternativbehandlung von durch Infektion mit Clostridium difficile verursachter Diarröh und Kolitis

■ **MRE-Indikationen**

- MRSA
- Ggf. VRE vom VanB-Typ in extremen Einzelfällen oder als Kombinationspartner

■ **Dosierung**

12 mg/kg KG intravenös alle 12 Stunden für 2 Tage, dann alle 24 Stunden. Spiegelkontrolle am 3. Tag, dann wöchentlich.

Therapeutisches Drugmonitoring (TDM): Bei Endokarditis und anderen schweren Infektionen sollten die Teicopla-

nin-Talspiegel 15–30 mg/l betragen, wenn sie mittels HPLC bestimmt werden, oder 30–40 mg/l, wenn sie mittels FPIA bestimmt werden.

Bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min): Reduktion der Erhaltungsdosis um die Hälfte.

Bei starker Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min) und bei Hämodialysepatienten: Reduktion der Erhaltungsdosis auf ein Drittel.

Enteral zur Behandlung von CDAD: 200 mg alle 12 Stunden (bei oraler Gabe wird Teicoplanin nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert).

■ Wichtige Interaktionen

Teicoplanin und Aminoglykoside sind nicht kompatibel, wenn sie unmittelbar miteinander gemischt werden, deshalb dürfen sie vor der Injektion nicht gemischt werden.

Nur mit Vorsicht sollte Teicoplanin zusammen mit Substanzen gegeben werden, von denen bekannt ist, dass sie die Nieren- oder Hörfunktion beeinträchtigen können (z. B. Aminoglykoside, Colistin, Amphotericin B, Cyclosporin, Cisplatin, Furosemid und Ethacrynsäure). Ein synergistischer toxischer Effekt der Kombination mit Teicoplanin konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Teicoplanin zusammen mit anderen ototoxischen und/oder neuROTOXISCHEN Arzneimitteln erhalten, für die regelmäßige Blutuntersuchungen sowie Leber- und Nierenfunktionstests empfohlen werden.

Teicoplanin (Targocid[®]) kann in folgenden Infusionslösungen verdünnt angewendet werden: 0,9 % Natriumchloridlösung, Ringerlösung, Ringer-Laktatlösung, 5 % Glukoselösung und 10 % Glukoselösung.

■ Besonderheiten

In seltenen Fällen wird ein »Red-Man-Syndrom« (Symptomenkomplex mit Pruritus, Urtikaria, Hautrötungen, Angioödem, Tachykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe) beobachtet. Der Abbruch der Anwendung oder die Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit kann zur Beendigung dieser Reaktionen führen. Die Tagesdosis sollte daher nicht als Bolus, sondern als Infusion über einen Zeitraum von 30–60 Minuten gegeben wird.

Unter der Anwendung von Teicoplanin wurde über Thrombozytopenien, Nierenversagen und Ototoxizität berichtet.

Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Lösung (Targocid[®]) wurde für 24 Stunden bei 2–8°C nachgewiesen.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Teicoplanin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Es ist nicht bekannt, ob Teicoplanin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Auch bei Tieren ist der Übergang von Teicoplanin in die Muttermilch nicht untersucht.

■ Quellen

Targocid[®]; Stand 08/2013.

8.23 Telavancin

Telavancin hemmt wie andere Glykopeptide die Zellwandsynthese der Bakterien durch Blockierung des Substrats und stört darüber hinaus die Funktion der Zellmembran. Die In-vitro-Aktivität ist gegenüber Vancomycin etwas er-

höht, jedoch ebenfalls auf grampositive Bakterien beschränkt.

■ Zulassung

Telavancin (Vibativ[®]) ist derzeit nur in den USA zur Therapie komplizierter Hautinfektionen und beatmungsassoziiierter Pneumonien zugelassen und über die Auslandsapotheke erhältlich.

■ MRE-Indikationen

— MRSA

■ Dosierung

10 mg/kg KG alle 24 Stunden (Infusionsdauer über 1 Stunde)

Telavancin wird überwiegend unverändert mit einer Halbwertzeit von etwa acht Stunden im Urin ausgeschieden, bei eingeschränkter Nierenfunktion (KreatininClearance 30 bis 50 ml/min) soll die Dosierung von 10 auf 7,5 mg/kg KG alle 24 Stunden reduziert werden, bei deutlicherer Einschränkung (KreatininClearance <30 ml/min) wird eine Dosis von 10 mg/kg KG nur alle 48 Stunden verabreicht.

■ Wichtige Interaktionen

Vorsicht ist bei der Kombination mit Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern, geboten.

Telavancin kann Gerinnungstests wie die ACT, PT, INR, PTT und Faktor-X-Aktivitätsmessungen beeinflussen. Blutproben für diese Untersuchungen sollten daher möglichst unmittelbar vor der Gabe der Telavancindosis erfolgen.

■ Besonderheiten

Telavancin behandelte Patienten verspüren sehr häufig einen metallischen oder seifenartigen Geschmack (Dysgeusie).

In seltenen Fällen wird ein »Red-Man-Syndrom« (Sympтоменkomplex mit Pruritus, Urtikaria, Hautrötungen, An-

gioödem, Tachykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe) beobachtet. Der Abbruch der Anwendung oder die Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit kann zur Beendigung dieser Reaktionen führen.

Für Telavancin ist eine nephrotoxische Wirkung beschrieben.

Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur maximal 12 Stunden haltbar, bei 2–8°C bis zu 7 Tagen und bei –10° bis –30°C für bis zu 32 Tage.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien wurden teratogene Effekte bei drei Säugetierspezies gesehen. In den Untersuchungen wurden vor allem Fehlbildungen der Extremitäten beobachtet, die bei Dosierungen auftraten, die etwa der Exposition des Menschen nach Standarddosierungen entsprechen.

■ Quellen

Vibativ®; Stand 11/2013.

8.24 Tobramycin (Aminoglykosid)

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von *Streptomyces tenebrarius* produziert wird. Die bakterizide Wirkung beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese; diese erfordert den aktiven Transport von Tobramycin durch die Bakterienzellmembran und findet unter anaeroben Bedingungen nicht statt. Tobramycin bindet an die 30S-Untereinheit des Bakterienribosoms und blockiert den ersten Schritt der Proteinsynthese.

Resistenz kann entstehen infolge reduzierter Permeation, schwacher Bindungsaffinität zum Bakterienribosom, Expression von Multidrug-Efflux-Systemen oder Inaktivierung von Tobramycin durch mikrobielle Enzyme. Die Ent-

wicklung einer Resistenz während einer Behandlung ist ungewöhnlich.

Nach parenteraler Anwendung passiert Tobramycin die intakte Blut-Kammerwasser-Schranke nur geringfügig, so dass nur minimale Konzentrationen dieses Antibiotikums in der Glaskörperflüssigkeit, im Kammerwasser und Bindegewebe gefunden wurden. Die höchsten Organkonzentrationen werden in den Nieren gefunden. Selektive Aufnahme und/oder verzögerte Abgabe führen zur Anreicherung, besonders in den tubulären Zellen und in der Lymphflüssigkeit des Innenohrs. Die geringsten Gewebekonzentrationen werden im Zentralnervensystem gemessen. Tobramycin gelangt nur in geringem Maß in die Zerebrospinalflüssigkeit, auch wenn die Meningen entzündet sind. Auch in der Galle sind die Tobramycin-Konzentrationen niedrig. Bei Entzündungsprozessen beobachtet man nach mehrmaliger Anwendung therapeutisch wirksame Konzentrationen in Peritoneal-, Pleura- und Synovialsekreten.

Tobramycin wird im Organismus nicht verstoffwechselt.

■ **Zulassung**

- Nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege einschließlich schwerer Pneumonie
- Exazerbation von unteren Atemwegsinfektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
- Komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Intraabdominelle Infektionen
- Infektionen von Haut und Weichteilgewebe, einschließlich schwerer Verbrennungen

Tobramycin wird in der Regel als Kombinationstherapie eingesetzt, in erster Linie zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum vor allem bei lebensbedrohlichen Infektionen aufgrund unbekannter bakterieller Erreger, bei

anaerob-aeroben Mischinfektionen, bei systemischen Pseudomonas-Infektionen und bei immungeschwächten, hauptsächlich neutropenischen Patienten.

■ MRE-Indikationen

- Sensible MRSA (als Kombinationspartner)
- Sensible MRGN (als Kombinationspartner)

■ Dosierung

5 mg/kg KG alle 24 Stunden (► Tab. 8.3) bzw. Anpassung nach Spiegelkontrolle. Die maximale Serumkonzentration (Spitzenspiegel) sollte zwischen 4 und 10 µg/ml und die minimale Konzentration (Talspiegel) vor Gabe der nächsten Dosis unter 2 µg/ml liegen. Bei hochdosiertem Einmalgabe-regime ist der Spitzenspiegel beim therapeutischen Drug-monitoring entbehrlich.

Nach jeder Dialyse-sitzung muss die Dosis individuell je nach Tobramycin-Serumkonzentration angepasst werden. Die üblicherweise empfohlene Tobramycin-Dosis nach Hämodialyse entspricht der halben Tagesdosis.

Inhalative Gabe: 300 mg alle 12 Stunden (auf geeignete Präparation achten!)

Intrathekale Gabe: 10 mg alle 24 Stunden (auf geeignete Präparation achten!)

Enterale Gabe als Teil einer selektiven Darmdekontamination (SDD): 80 mg Tobramycin + 100 mg Colistin + 500 mg Amphotericin B alle 8 Stunden über die Ernährungssonde.

■ Wichtige Interaktionen

Unter keinen Umständen dürfen Aminoglykoside in einer Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da dies zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung des Kombinationspartners führen kann. Wenn Tobramycin zusammen mit einem

Penicillin oder Cephalosporin gegeben wird, müssen die beiden Substanzen getrennt voneinander angewendet werden. Tobramycin ist nicht kompatibel mit Heparin.

■ Besonderheiten

Im Falle einer Akkumulation (z. B. infolge eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu einer Schädigung der Niere und des Nervus vestibulocochlearis kommen. Darüber hinaus kann eine neuromuskuläre Blockade oder Atemlähmung auftreten.

Tobramycin zeigt ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkungen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Tobramycin behandelt werden, gelegentlich beobachtet; diese ist in der Regel reversibel. Toxische Wirkungen treten häufiger auf bei Personen mit Nierenversagen und bei Patienten, die andere ototoxische oder nephrotoxische Substanzen bekommen.

Intravenös angewendete Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden durch Veränderung der Serum- und Gewebespiegel des Antibiotikums erhöhen. Einige Diuretika wirken selbst ototoxisch; eine gleichzeitige Anwendung kann zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen dieser Art führen.

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Tobramycin passiert die Plazentaschranke und fetale Konzentrationen können 20 % der mütterlichen Plasmakonzentration erreichen. In die Muttermilch gelangen nur geringe Aminoglykosid-Konzentrationen.

■ Quellen

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml; 3 mg/ml Infusionslösung;
Stand 01/2014.

8.25 Vancomycin

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der Zellwand in empfindlichen Bakterien durch hochaffine Bindung an das endständige D-Alanyl-D-Alanin von Vorläufereinheiten der Zellwand hemmt. Das Arzneimittel ist bakterizid für sich teilende Mikroorganismen.

Eine erworbene Resistenz gegen Glykopeptide tritt insbesondere bei Enterococci auf und beruht auf dem Erwerb verschiedener Van-Genotypen, was zu einer Umwandlung der Zielstruktur D-Alanyl-D-Alanin in D-Alanyl-D-Laktat oder D-Alanyl-D-Serin führt, an welche Vancomycin nur schlecht bindet. Über eine Kreuzresistenz mancher Van-Genotypen mit Teicoplanin ist berichtet worden. Van-Genotypen wurden in *Staphylococcus aureus* kaum gefunden, wo Veränderungen der Zellwandstruktur zu mittelmäßiger Empfindlichkeit führen, welche sehr häufig heterogen ist.

■ Zulassung

- Endokarditis
- Infektionen der Knochen (Osteomyelitis)
- Pneumonie
- Weichteilinfektionen
- Vancomycin kann zur perioperativen Prophylaxe einer bakteriellen Endokarditis bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer bakteriellen Endokarditis angewendet werden, wenn sich diese einem größeren chirurgischen Eingriff, beispielsweise einer Herz oder Gefäßoperation usw., unterziehen müssen und kein geeignetes Beta-laktam-Antibiotikum erhalten können.

■ MRE-Indikationen

- MRSA

■ Dosierung

1000 mg alle 12 Stunden (Adaptation nach □ Tab. 8.4); Spiegelkontrollen mit Gipfel: 40 mg/l, Tal: 15–20 mg/l als Zielwerte.

Intrathekal: 10 mg alle 24 Stunden.

Enteral zur Behandlung von CDAD: 250 mg alle 6 Stunden.

■ Wichtige Interaktionen

Es liegen Berichte vor, dass die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen mit der gleichzeitigen Gabe von Narkosemittel zunimmt. Infusionsbedingte Reaktionen lassen sich auf ein Mindestmaß beschränken, wenn man Vancomycin mindestens 60 Minuten vor Einleitung der Anästhesie infundiert.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vancomycin und Muskelrelaxanzien kann die Wirkung einer neuromuskulären Blockade verstärkt werden.

Die gleichzeitige oder sequenzielle, systemische oder topische Anwendung anderer potenziell ototoxischer, neuROTOXISCHER oder nephrotoxischer Arzneimittel, wie Amphotericin B, Aminoglykoside, Bacitracin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin oder Cisplatin, verlangt eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Hörfunktion.

■ Besonderheiten

Bei rascher Bolusgabe, z. B. innerhalb weniger Minuten, kann es zu starkem Blutdruckabfall einschließlich Schock und gelegentlich zu Herzstillstand, histaminähnlichen Reaktionen sowie makulopapulösem oder erythematösem Hautausschlag (»red man syndrome«) kommen. Um diese durch eine schnelle Infusion bedingten Erscheinungen zu vermeiden, darf Vancomycin nur ausreichend verdünnt über einen Zeitraum von nicht weniger als 60 Minuten infundiert werden. Die Reaktionen klingen nach Absetzen der Infusion im Allgemeinen wieder ab.

Tab. 8.4 Dosisierung von Vancomycin: Anfangsdosis: 20 mg/kg KG (max. 2 g); Folgedosen gerundet auf 2250-mg-Schritte in Abhangigkeit von Gewicht und Nierenfunktion, Anpassung nach Spiegelbestimmung

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Gewicht (kg)									
	50-59		60-69		70-79		80-89		90-119	
	mg	Alle (h)	mg	Alle (h)	mg	Alle (h)	mg	Alle (h)	mg	Alle (h)
<20	Nächste Dosis geben, wenn Serumkonzentration ≤ 20 µg/ml									
20-29	500	24	500	24	500	24	500	24	750	24
30-39	750	24	750	24	750	24	750	24	1000	24
40-59	500	12	500	12	500	12	500	12	750	12
60-79	750	12	750	12	750	12	1000	12	1000	12
80-109	1000	12	1000	12	1000	12	1250	12	1250	12
≥110	1500	12	1500	12	1500	12	1500	12	1500	12

■ Anwendung in der Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vancomycin bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxizitätsstudien mit Tieren haben keine Hinweise auf Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryonale und fetale Entwicklung ergeben. Vancomycin passiert jedoch die Plazenta, so dass ein potenzielles Risiko embryонаler und neonataler Ototoxizität und Nephrotoxizität nicht auszuschließen ist.

Vancomycin geht in die Muttermilch über.

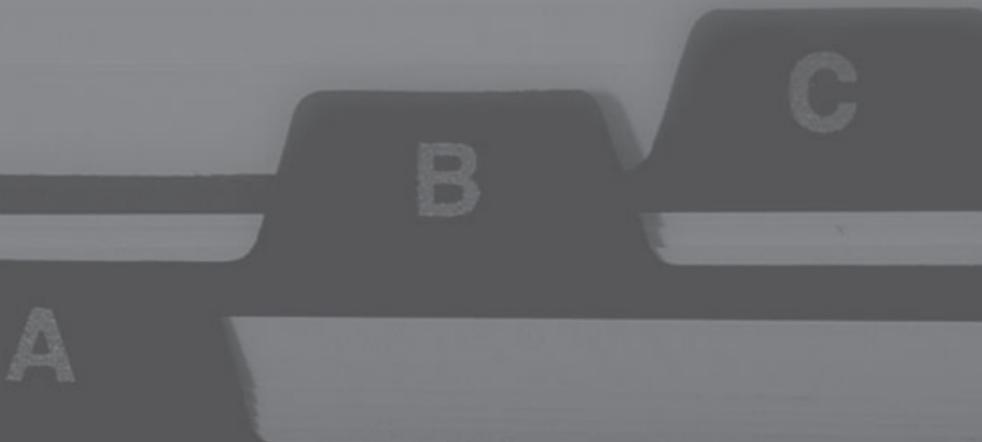
■ Quellen

Vancomycin Kabi 500 mg/1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand 09/2012.

Serviceteil

Anhang – 146

Stichwortverzeichnis – 149



Anhang

■ Wichtige Internetadressen

- Paul Ehrlich Gesellschaft: www.p-e-g.org
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: www.awmf.org
- Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin: www.dgiin.de
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin: www.dgai.de
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie: www.dgi-net.de
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: www.dgpi.de
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: www.dgim.de
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: www.dghm.org
- European Committee on antimicrobial susceptibility testing: www.eucast.org
- Clinical and laboratory standards institute: www.clsi.org
- European Society of Clinical Microbiology and infectious diseases: www.escmid.org
- Infectious Disease Society of America: www.idsociety.org
- National Institute for Health and Care Excellence: www.nice.org.uk

■ Literatur

- Bayston R, Ullas G, Ashraf W (2012) Action of linezolid or vancomycin on biofilms in ventriculo-peritoneal shunts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 56(6): 2842–2845
- Beck S, Wicha SG, Kloft C, Kees MG (2014) Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antibiotikatherapie. *Anaesthesia* 63: 775–82
- Behrendt D, Josten C (2014) [Osteomyelitis in adults: in consideration of soft tissue problems]. *Chirurg* 85(3): 261–270; quiz 271–262
- Bodmann KF, Grabein und die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2010) [Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Rheinbach
- Borde JP, Kern WV (2012) [Treatment of MRSA infections]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 137(49):2553–7
- Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC (2014) Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Infect Dis* 14: 687

- Conterno LO, Turchi MD (2013) Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. The Cochrane database of systematic reviews. CD004439
- Forsberg JA, Potter BK, Cierny G, 3rd, Webb L (2011) Diagnosis and management of chronic infection. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 19 Suppl 1:S8–S19
- Harbarth S, von Dach E, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Oleario F, et al. (2015) Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 70(1):264–72
- Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME (2013) Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3(10): e003912
- Lagler H, Zeitlinger M (2014). Gewebe-penetration von Antibiotika *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 109: 175–81
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 52(3):e18–55
- Mutters NT, Werner G, Tacconelli E, Mischnik A (2015) Vancomycin-resistente Enterokokken: Welche Therapieoptionen gibt es? *Dtsch Med Wochenschr* 140: 42–45
- Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J (2008) Antibiotic resistance—what's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 36:2433–2440
- Roche M, Humphreys H, Smyth E, et al. (2003) A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect* 9(8): 803–809
- Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R (2012). Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chomoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 66: 133–171
- Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V et al. (2012) Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 54(9):1230–1239
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. (2014) Prac-

tice guidelines for the diagnosis
and management of skin and
soft tissue infections: 2014
update by the Infectious
Diseases Society of America.
Clinical Infectious Diseases: an
Official Publication of the
Infectious Diseases Society of
America 59(2):e10–52

- Walter G, Kemmerer M, Kappler C,
Hoffmann R (2012) Treatment
algorithms for chronic osteo-
myelitis. Dtsch Ärztebl Int
109(14): 257–264
- Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer
CB (2013) Combination therapy
for carbapenem-resistant
Gram-negative bacteria. Expert
Rev Anti Infect Ther
11(12):1333–53

Stichwortverzeichnis

A

- Abtötungskinetik 9
- Acinetobacter baumannii 40
- Acithromycin 9
- Amikacin 45, 54, 63
 - Dosierung 64
 - Interaktionen 64
- Aminoglykoside 9
- Amoxicillin 46, 55
- Arthritis, septische 29
- Dosierung 71
- Interaktionen 71

B

- Bakterämie 20
- Bedaquiline 46
- Betalaktam-Antibiotika 9

C

- Capreomycin 54
- Carbapenem 9
 - MRGN 40
- Ceftarolin
 - MRSA 16
 - Weichteilinfektionen 19
- Ceftarolinfosamil 68
- Ceftobiprol 65
 - MRSA 16
- Chinolone 16
- Chloramphenicol 70

- Cilastatin 111
- Ciprofloxacin 73
- Clarithromycin 9, 46, 55
- Clavulansäure 55
- Clindamycin 77
 - Dosierung 78
 - MRSA 16
 - Weichteilinfektionen 18
- Clofazimin 46, 55
- Colistin 40, 79
- Cotrimoxazol 16, 88
 - Dosierung 89
 - Interaktionen 90
- Cubicin (Daptomycin) 93
- Cycloserin 45

D

- Daptomycin 9, 91
 - Bakterämie 21, 22
 - Dosierung 93
 - Endokarditis 24, 25
 - Interaktionen 93
 - MRSA 16
 - Osteomyelitis 30
 - VRE-Infektionen 36
 - Weichteilinfektionen 19
- Doribax (Doripenem) 97
- Doripenem 40, 94
- Doxycyclin 97

Doxycyclin

- Dosierung 98
- Indikationen 97
- Interaktionen 99
- Weichteilinfektionen 18

E

Endokarditis 23

Enterobacteriaceae 40

Ertapenem 100

Erythromycin 9

Ethambutol 46, 49, 53

Ethionamid 45, 55

F

Fluorchinolone 9, 44

Fosfomycin 103

- MRGN 40
- MRSA 16
- ZNS-Infektion 33

G

Gentamicin 106

- Dosierung 108
- Endokarditis 25
- Indikationen 108
- Interaktionen 110

Gewebsinfektionen 17

Glykopeptide 9

Grey-Syndrom 72

H

Hautabszess 17

I

Imipenem 46, 55, 111

Implantatinfektion 38

Invanz (Ertapenem) 102

Isoniazid 46, 48, 53, 55

K

Kanamycin 45, 54

Kemicetine (Chloramphenicol)
73

Klebsiella pneumoniae 40

L

Levofloxacin 44, 54, 114

- MRGN 40

Linezolid 9, 46, 55, 117

- Endokarditis 28
- MRSA 16
- VRE-Infektionen 36
- Weichteilinfektionen 18, 19
- ZNS-Infektion 33

M

MDR-Tuberkulose 43

Meningitis 33

Meropenem 46, 120

Metronidazol 9
Moxifloxacin 44, 54, 122
MRSA-Infektionen 15

O

Osteomyelitis 29

P

Paraaminosalicylsäure 55
Pharmakodynamik 10
Pharmakokinetik 10
Polymyxin 79
Promixin 82
Protonamid 45, 55
Pseudomonas aeruginosa 40
Pyrazinamid 44, 46, 49, 53

R

Rifabutin 55, 56, 57
Rifampicin 48, 53, 56, 125
– Dosierung 125
– Endokarditis 25
– Interaktionen 126
– MRGN 40
– Osteomyelitis 30
– ZNS-Infektion 33

S

Schock, septischer 8
staphylococcal toxic shock
syndrome 16
Streptomycin 54
Sulbactam 40

T

Tarragona-Prinzip 2
Teicoplanin 132
– Bakteriämie 21, 22
– Dosierung 133
– Endokarditis 27
– Indikationen 133
– Interaktionen 134
– MRSA 16
– Osteomyelitis 30
– Weichteilinfektionen 19
Telavancin 135
– MRSA 16
Terizidon 44, 55
therapeutisches Drugmoni-
toring 11
Therapieversagen 2
Thioacetazon 46, 55
Tigecyclin 9, 129
– MRGN 40
– MRSA 16
– VRE-Infektionen 36
– Weichteilinfektionen 19
Tobramycin 137
– Dosierung 139
– Indikationen 138
– Interaktionen 139

Trimethoprim/Sulfamethoxazol
18

Tuberkulosemittel 44

Z

Zevtera (Ceftobiprol) 68
Zinforo (Ceftarolinfosamil) 70
ZNS-Infektionen 32
Zyvoxid (Linezolid) 119

V

Vancomycin 141
– Bakteriämie 21, 22
– Dosierung 142
– Endokarditis 24, 27
– Indikationen 141
– Interaktionen 142
– MRSA 16
– Osteomyelitis 30
– Weichteilinfektionen 19
– ZNS-Infektion 33
Vibativ (Telavancin) 137
VRE-Bakteriämie 37
VRE-Endokarditis 37
VRE-Infektionen 35
VRE-Peritonitis 37

W

Weichteilinfektionen 17

X

XDR-Tuberkulose 45