

J. Brauers<sup>1</sup>  
S. Ewig<sup>2</sup>  
M. Kresken<sup>1</sup>

## $\beta$ -Lactam-Antibiotika in der Therapie von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen mit Penicillin-resistenten Pneumokokken

*$\beta$ -Lactam-Antibiotics in the Treatment of Community-Acquired Respiratory Tract Infections with Penicillin-resistant Pneumococci*

### Zusammenfassung

*Streptococcus pneumoniae* ist nach wie vor der wichtigste bakterielle Erreger von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. In den letzten Jahrzehnten ist es in vielen Ländern zu einer zunehmenden Verbreitung von Stämmen mit Antibiotikaresistenzen z. B. gegenüber Makroliden, Tetrazyklin und  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gekommen. Oftmals besteht bei Vorhandensein einer Penicillinresistenz auch gleichzeitig eine Resistenz gegenüber Makroliden und anderen Antibiotikaklassen. Untersuchungen zur Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei Stämmen von Patienten mit ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen zeigen, dass in Deutschland durchschnittlich etwa 14% aller Pneumokokken über eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin verfügen (MHK-Werte 0,12 – 1 mg/L) und bis zu 4% als Penicillin-resistent (MHK-Werte  $\geq 2$  mg/L) eingestuft werden müssen. Makrolid- und Tetrazyklin-resistente Stämme treten in einer Häufigkeit von bis zu 12 bis 15% auf. Nach einer Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Deutschen Atemwegsliga sind Penicilline und Cephalosporine weiterhin Mittel der Wahl zur Behandlung ambulant erworbener bakterieller Atemwegsinfektionen. Da Pneumokokkenstämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit häufig auch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen zeigen, ergibt sich die Frage, welche  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sich noch für die kalkulierte Therapie dieser Stämme eignen.  $\beta$ -Lactam-Antibiotika unterscheiden sich ganz wesentlich in ihrer In-vitro-Aktivität gegenüber *S. pneumoniae* und in ihrer Pharmakokinetik. Verschiedene Modelle haben gezeigt, dass die Voraussetzungen, mit einem  $\beta$ -Lactam eine adäquate klinische und bakteriologische Wirksamkeit zu erzielen, besonders günstig sind, wenn der freie, d. h. nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil des Wirkstoffs wenigstens 40 bis 50% der Zeit des Dosierungsintervalls

### Abstract

*Streptococcus pneumoniae* is still the most important pathogen of community-acquired respiratory tract infections. During the last decades in many countries an increase in the spread of antibiotic resistant strains (e. g. against  $\beta$ -lactams, macrolides, tetracyclin) was observed. Resistance against penicillin is often associated with resistance against macrolides and other antibiotic classes. In Germany surveillance studies including isolates from patients with community-acquired respiratory tract infections have shown that about 14% of strains show a reduced susceptibility against penicillin (MIC-values 0.12 – 1 mg/L) and up to 4% are highly resistant against penicillin (MIC  $\geq 2$  mg/L). Resistance against tetracycline or macrolides was detected in up to 12 and 15% of strains, respectively. According to the treatment guidelines of the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie and the Deutschen Atemwegsliga penicillins and cephalosporins are recommended as first line antibiotics for the treatment of community-acquired respiratory tract infections. As pneumococcal strains with reduced susceptibility against penicillin show often also a reduced susceptibility against cephalosporins the questions arises which  $\beta$ -lactam antibiotics should still be used in empirical treatment of such strains.  $\beta$ -Lactam-antibiotics highly differ in their in-vitro-activity against *S. pneumoniae* and their pharmacokinetic properties. In different models it has been demonstrated for  $\beta$ -lactams that an adequate clinical and bacteriological efficacy is achievable when the serum levels of the free, i. e. not protein bound fraction of drug exceeds the MIC of the pathogen for at least 40 to 50% of the dosing interval ( $T > \text{MIC}$ ). In a clinical situation where pneumococci with reduced susceptibility against penicillin cannot be ruled out, only  $\beta$ -lactam antibiotics with favourable pharmacological properties (good in-vitro activity, high and long lasting serum levels) should be used for treatment.

#### Institutsangaben

<sup>1</sup>Antiinfectives Intelligence GmbH, Bonn  
<sup>2</sup>Augusta Krankenanstalten, Bochum

#### Korrespondenzadresse

Dr. J. Brauers · Antiinfectives Intelligence GmbH · Immenburgstraße 20 · 53121 Bonn  
E-mail: info@antiinfectives-intelligence.de

#### Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 605–609 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

oberhalb der MHK des Erregers liegt ( $T > \text{MHK}$ ). Daher sollten bei der Behandlung von Infektionen mit Pneumokokken, bei denen eine verminderte Penicillinempfindlichkeit nicht auszuschließen ist, nur  $\beta$ -Lactam-Antibiotika verwendet werden, die über die geeigneten pharmakologischen Eigenschaften (hohe In-vitro-Aktivität gegenüber Pneumokokken, hohe und lang andauernde Plasmaspiegel) verfügen.

### Resistenzentwicklung bei Pneumokokken

Bakteriell bedingte Infektionen der oberen und unteren Atemwege zählen zu den häufigsten außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionserkrankungen. Einer der für diese Infektionen wichtigsten bakteriellen Erreger ist *Streptococcus pneumoniae* [35].

Seit dem Beginn der 80er Jahre wird in der Literatur über einen Anstieg von Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit berichtet. Heute sind derartige Stämme weltweit verbreitet [1,8–10,16,26]. Die Penicillinresistenz bei Pneumokokken beruht auf Veränderungen in den Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs), die bewirken, dass Penicillin nicht mehr oder nur noch unzureichend an seine Rezeptoren in der Bakterienzelle binden kann.

*S. pneumoniae*-Stämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit zeigen häufig auch eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen, wobei der Grad der verminderten Empfindlichkeit zwischen den verschiedenen Cephalosporinen sehr unterschiedlich sein kann [21].

Ein steigender Anteil Penicillin-resistenter Stämme von *S. pneumoniae* ist auch deshalb problematisch, weil bei Vorhandensein einer Penicillinresistenz oftmals auch eine Resistenz gegen Makrolide oder andere Antibiotikaklassen besteht.

Penicillin-resistente Pneumokokken treten jedoch in verschiedenen Regionen mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. In den USA stieg die Resistenz bei *S. pneumoniae* gegenüber Penicillin in verschiedenen Gegenden auf über 30% [18,21]. In Europa finden sich die höchsten Resistenzraten in Frankreich, Spanien sowie in verschiedenen Regionen Süd- und Osteuropas.

In Frankreich stieg die Rate der Stämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit von 0,5% im Jahr 1984 auf 25,1% im Jahr 1993. Im Jahr 1996 betrug dieser Anteil 42,8%. Die Makrolidresistenz stieg zwischen 1984 und 1993 von 18,9% auf 34,8% [7,14,15].

In Spanien wurde bereits Ende der 70er Jahre eine Zunahme der Penicillin- und Makrolidresistenz bei Pneumokokken berichtet. Nach den Angaben einer nationalen Studie stieg der Anteil von Isolaten mit verminderter Penicillinempfindlichkeit von 6% im Jahr 1979 auf 44,3% im Jahr 1989 [11]. Der Anteil Penicillin-resistenter Stämme betrug 1979 0% und 1989 15,4%. In einer neueren multizentrischen Studie (November 1998 – Oktober 1999) zeigten sich in den spanischen Regionen unterschiedliche Resistenz-

raten für Penicillin und Erythromycin. Sie betragen für Stämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit ( $\text{MHK} \geq 0,125 \text{ mg/L}$ ) 42 bis 69% und für Makrolid-resistente Stämme ( $\text{MHK} \geq 0,5 \text{ mg/L}$ ) 28 bis 56% [13].

In verschiedenen osteuropäischen Regionen liegt der Anteil an Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit ( $\text{MHK} \geq 0,125 \text{ mg/L}$ ) bei durchschnittlich 31% und der der Makrolid-resistenten Stämme ( $\text{MHK} \geq 0,5 \text{ mg/L}$ ) bei 18% [2].

Der Anteil Fluorchinolon-resistenter Stämme ist weltweit bisher noch gering. Etwa 1,2% der im Rahmen einer weltweiten Studie untersuchten Pneumokokkenstämme erwiesen sich als Levofloxacin-resistent [27].

### Situation in Deutschland

In Tab. 1 sind Daten von verschiedenen Studien zur Resistenzsituation von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Penicillin, Cephalosporinen (Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon), Makroliden und Tetrazyklin in Deutschland zusammengestellt. Der Anteil von Stämmen mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Penicillin ( $\text{MHK} \geq 0,12 \text{ mg/L}$ ) variierte zwischen 0 und 14,5%. Penicillin-resistente Stämme ( $\text{MHK-Werte} \geq 2 \text{ mg/L}$ ) fanden sich mit einer Häufigkeit zwischen 0 und 3,9%. Makrolid-resistente bzw. Tetrazyklin-resistente Stämme traten in einer Häufigkeit von 2,7 bis 15,7% bzw. 1,3 bis 27,6% auf. Zwischen 0 und 2,5% der Stämme zeigten eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen [9,10,19–21,23–25,28,30,31,35–37]. Fluorchinolon- (Levofloxacin)-Resistenz wird in Deutschland bei 0,3 bis 0,4% der Stämme gefunden [26,30]. Die Ergebnisse der Longitudinalstudie des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Streptokokken zeigte, dass bei Pneumokokken von Patienten mit systemischen Infektionen der Anteil der Stämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit bzw. Makrolid-Resistenz in dem Zeitraum 1992 bis 2000 signifikant angestiegen ist. Die Rate der Stämme mit verminderter Penicillinempfindlichkeit nahm von 1,8% auf 5,8% und der Anteil der Makrolid-resistenten Stämme von 3,0% auf 15,2% zu. Die Häufigkeit der Stämme mit Tetrazyklinresistenz ist hingegen in etwa konstant geblieben (im Mittel etwa 9,8%) [28].

Die regionalen Unterschiede sind allerdings erheblich. Nach den Angaben einer Studie des NRZ aus dem Zeitraum 1998/99 lagen die Raten der Stämme mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Penicillin zwischen 0 und 14,7% (im Mittel 6,6%) bzw. gegenüber Clarithromycin zwischen 0 und 21,3% (im Mittel 10,6%) [26]. Eigene, bisher teilweise veröffentlichte Daten aus einer deutschen Multizenterstudie aus dem Zeitraum Oktober 2000 bis März 2001 bestätigen diese Beobachtung [19].

### Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von $\beta$ -Lactam-Antibiotika

Nach den neuen Empfehlungen von Expertenkommissionen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. werden Aminopenicilline ( $\pm \beta$ -Lactamase-Inhibitor), und Cephalosporine der Gruppe II/III zur Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen weiterhin empfohlen [33,34]. Nach den Empfehlungen der PEG

Tab. 1 Resistenzraten (%) von Streptococcus pneumoniae gegenüber  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Makroliden und Tetrazyklin in Deutschland im Zeitraum 1995 bis 2000

Zeitraum/ Jahr	Anzahl Stämme	Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (%)			Cephalosporin- resistenz (%)	Makrolid- resistenz (%)	Tetrazyklin- resistenz (%)	Studie/Literatur
		sensibel <sup>a</sup>	intermediär <sup>b</sup>	resistent <sup>c</sup>				
1995	74	95,9	4,1	0	0 (Ceftriaxon)	2,7	4	
1996	75	96	4	0	0 (Ceftriaxon)	2,7	1,3	Alexander-Projekt [9, 10, 36]
1997	62	85,5	14,5	0	0 (Ceftriaxon)	6,5	3,2	
1998	168	92,8	5,4	1,8	k. A. <sup>f</sup>	6,5	–	
1999	128	95,3	0,8	3,9	k. A.	7,8	11,3	
1992–2000	2586	96,7 <sup>d</sup>	3,2 <sup>d</sup>	(nur 2 Stämme)	0 (Cefotaxim)	7,7	9,8	NRZ-Langzeitstudie [28]
1994/95	105	99	1	0	0 (Cefuroxim)	7	11	SPAR-Studie im ambulanten Bereich [20]
1997–1998	283	92,2	7,1	0,7	0 (Ceftriaxon)	9,5	–	MRL-Studie im ambulanten Bereich [30]
1997–1998	122	87,7	10,7	1,6	k. A.	10,6	–	SENTRY-Programm [31]
1998–1999	933	93,3	6,4	0,3	0,5 (Cefuroxim)	7,6	13,1	Studie des NRZ im ambulanten Bereich [23]
1999	328	95,1	4,6	0,3	k. A.	9,7	–	Studie des NRZ im ambulanten Bereich [24]
1999/2000	325	91,7	6,2	2,1	2,5 (Cefuroxim)	15,7	11,7	Protekt-Studie [37]
2000–2001	401	92	8 <sup>e</sup>		1,3 (Cefotaxim)	15,2	12,2	Studie des NRZ im ambulanten Bereich [25]
2000–2001	595	100	0	0	0 (Cefuroxim)	14,1	27,6	Studie im ambulanten Bereich [19]

<sup>a</sup> MHK  $\leq 0,06$  mg/L; <sup>b</sup> MHK 0,125–1 mg/L; <sup>c</sup> MHK  $\geq 2$  mg/L; <sup>d</sup> durchschnittliche Werte; <sup>e</sup> intermediär und resistent; <sup>f</sup> keine Angaben

und der Deutschen Atemwegsliga gehören Penicilline und Cephalosporine zu den Mitteln der Wahl zur Behandlung ambulant erworbener bakterieller Atemwegsinfektionen [35].

Allerdings bestehen zwischen den verschiedenen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika erhebliche Unterschiede hinsichtlich der In-vitro-Aktivität gegenüber Pneumokokken (Tab. 2); [18, 32]. Zudem zeigen sie starke Unterschiede in ihrer Pharmakokinetik.

Vor dem Hintergrund der Verbreitung von Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit stellt sich für den behandelnden Arzt noch stärker als früher die Frage, ob und wenn ja, welche  $\beta$ -Lactam-Antibiotika noch zur Behandlung von Infektionen mit diesen Stämmen verwendet werden können. Ihre Eignung für die Therapie hängt von den spezifischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften ab.

Die Pharmakodynamik (PD) beschreibt die Wechselwirkung zwischen dem Antibiotikum und den Rezeptoren, den Penicillin-

bindenden Proteinen (PBPs), in der Bakterienzelle. Ein wichtiger pharmakodynamischer Parameter ist die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers gegenüber einem Antibiotikum. Unter der MHK versteht man diejenige Konzentration eines Antibiotikums, bei dem im In-vitro-Empfindlichkeitstest kein sichtbares Wachstum mehr erkennbar ist. Während in Anwesenheit einer Konzentration des Antibiotikums, die der MHK entspricht, die Vermehrung der Bakterien gehemmt wird (bakteriostatischer Effekt), wird ein bakterizider Effekt (Reduktion der Keimzahl um 99,9%) bereits annähernd in Gegenwart von Konzentrationen des  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums erreicht, die 1 bis 2 Titerstufen oberhalb der MHK liegen, d.h. dass mit noch höheren Konzentrationen keine noch stärkere Abtötung der Bakterien erfolgt.

In vivo hängt die Pharmakodynamik von der Pharmakokinetik (PK) des Antibiotikums ab. Zur Beschreibung werden verschiedene Modelle herangezogen, in denen ein Bezug zwischen pharmakokinetischen Parametern und der Empfindlichkeit (MHK) des Erregers hergestellt wird.

Dieser Bezug konnte sowohl in vitro, in tierexperimentellen Studien sowie bereits in Studien bei Patienten gezeigt werden. Diese Untersuchungen haben ergeben, dass eine adäquate klinische und mikrobiologische Wirksamkeit erzielt wurde, wenn der freie, d.h. nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil des Wirkstoffs wenigstens 40 bis 50% der Zeit des Dosierungsintervalls oberhalb der MHK des Erregers liegt [3–6].

Es ergibt sich somit die Frage, welche  $\beta$ -Lactam-Antibiotika diese Bedingung erfüllen. In Tab. 3 sind die für erwachsene Patienten gültigen Standarddosierungen einiger oraler und parenteraler  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sowie Daten zur Empfindlichkeit (MHK<sub>90</sub>-Werte) von S. pneumoniae gegenüber diesen Wirkstoffen dargestellt [17, 18]. Außerdem zeigt die Tabelle die aus den Standarddosierungen abgeleiteten PK/PD (pharmakokineti-

Tab. 2 In-vitro-Aktivität (MHK<sub>90</sub>-Wert in mg/L) von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gegenüber Streptococcus pneumoniae [18, 32]

Antibiotikum	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Penicillin	$\leq 0,06$
Amoxicillin	0,03
Amoxicillin/Clavulansäure	$\leq 0,06$
Cefaclor	0,5
Cefixim	0,25
Cefuroxim	0,06–0,25
Ceftibuten	4
Loracarbef	1
Cefpodoxim	0,03–0,06
Ceftriaxon	0,06

Tab. 3 PK/PD-Grenzwerte mit Bezug zu den Standarddosierungen bestimmter  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der In-vitro-Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* (mod. nach [17, 18])

Antibiotikum	Dosierung bei Erwachsenen	PK/PD-Grenzwert	MHK <sub>90</sub> -Werte* von <i>S. pneumoniae</i>			
			Penicillin-sensibel (n = 732) MHK $\leq 0,06$ mg/L	Penicillin-intermediär (n = 254) MHK 0,125 – 1 mg/L	Penicillin-resistent (n = 480) MHK $\geq 2$ mg/L	alle Stämme (n = 1466)
Amoxicillin (oral)	3 $\times$ 500 mg/Tag	2	<b>0,03**</b>	1	4	2
Amoxicillin/Clavulansäure (oral)	3 $\times$ 500/125 mg/Tag	2	<b>0,03</b>	1	4	2
Amoxicillin/Clavulansäure (oral)	2 $\times$ 875/125 mg/Tag	2	<b>0,03</b>	1	4	2
Cefaclor (oral)	3 $\times$ 500 mg/Tag	0,5	1	32	> 64	> 64
Cefuroxim-axetil (oral)	2 $\times$ 500 mg/Tag	1	<b>0,12</b>	4	8	8
Cefixim (oral)	1 $\times$ 400 mg/Tag	0,5	$\leq 0,5$	16	64	32
Loracarbef (oral)	2 $\times$ 400 mg/Tag	0,5	2	64	> 64	> 64
Cefuroxim (i. v.)	3 $\times$ 750 mg/Tag	4	<b>0,12</b>	<b>4</b>	8	8
Ceftriaxon (i. v.)	1 $\times$ 1 g/Tag	2***	<b>0,06</b>	<b>0,5</b>	2	2

\*Unter dem MHK<sub>90</sub>-Wert eines Antibiotikums versteht man diejenige Konzentration einer Verdünnungsreihe, bei der 90% der Stämme eines Untersuchungskollektivs gehemmt werden.

\*\*fett: MHK<sub>90</sub>-Wert  $\leq$  PK/PD Grenzwert

\*\*\*Grenzwerte nur für Nicht-Meningitis-Erreger

schen/pharmakodynamischen)-Grenzwerte. Der PK/PD Grenzwert ist die niedrigste Konzentration an freiem Wirkstoff im Plasma, bei der die Bedingung, dass 40 bis 50% der Zeit des Dosierungsintervalls oberhalb der MHK des Erregers liegen, erfüllt ist. Für Amoxicillin in der Standarddosierung von 3mal täglich 500 mg errechnet sich ein PK/PD-Grenzwert von 2 mg/L, weil der Grenzwert von der Plasmakonzentration über die Dauer von 3,3 Stunden (entsprechend 41% der Dauer des Dosierungsintervalls) überschritten wird. Bei Infektionen mit Erregern, deren MHK-Werte unterhalb des PK/PD-Grenzwertes von 2 mg/L liegen, ist im Allgemeinen ein Therapieerfolg zu erwarten. PK/PD-Grenzwerte gelten nur für Kompartimente, in denen Konzentrationen ähnlich wie im Serum erreicht werden. Der in Tab. 3 für Ceftriaxon gezeigte PK/PD-Grenzwert besitzt nur für „Nicht-Meningitis-Erreger“ Gültigkeit, da aufgrund der vergleichsweise schlechten Penetration von  $\beta$ -Lactamen in den Liquor bei der Pneumokokken-Meningitis von einem höheren PK/PD-Grenzwert ausgegangen werden muss.

Wie aus Tab. 3 ersichtlich ist, sind Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim-axetil, Cefixim, Cefuroxim i. v. und Ceftriaxon gut wirksam gegen Penicillin-sensible Pneumokokken. Die MHK<sub>90</sub>-Werte (Definition siehe Fußnote in Tab. 3) der meisten  $\beta$ -Lactame liegen unterhalb des jeweiligen PK/PD-Grenzwertes. Eine hohe klinische Wirksamkeit ist deshalb zu erwarten. Im Vergleich zu den übrigen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika ist bei Cefaclor und Loracarbef gegenüber Penicillin-sensiblen Pneumokokken von einer geringeren Wirksamkeit auszugehen. Bei den Penicillin-intermediären Stämmen ist von den genannten Antibiotika in den angegebenen Dosierungen nur noch bei Anwendung von Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim i. v. und Ceftriaxon eine ausreichende Wirksamkeit zu erwarten. Bei Penicillin-resistenten Stämmen ist nur noch von einer ausreichenden Wirkung bei Ceftriaxon auszugehen. Ceftriaxon verfügt über eine hohe In-vitro-Aktivität gegenüber Pneumokokken in Verbindung mit einer günstigen Pharmakokinetik. Die nach Applikation von 1 g am Ende des Dosierungsintervalls beim Erwachse-

nen gemessene freie, d.h. nicht an Plasmaproteine gebundene Konzentration des Wirkstoffs beträgt ca. 1 mg/L [22]. Diese Konzentration liegt nicht nur oberhalb der MHK-Werte Penicillin-sensibler und Penicillin-intermediärer, sondern auch von ca. 90% der Penicillin-resistenten Stämme.

Ergebnisse aus diesen Modellen bedürfen der klinischen Überprüfung. So hat eine spanische Arbeitsgruppe in einer klinischen Studie an Patienten (n = 116) mit ambulant erworbener Pneumokokken-Pneumonie gezeigt, dass die Behandlungsergebnisse unabhängig von der Penicillinempfindlichkeit der isolierten Stämme mit Ceftriaxon 1 g alle 24 h und Amoxicillin/Clavulansäure 2,2 g alle 8 Stunden klinisch und bakteriologisch äquivalent waren. Die Erfolgsraten betragen 91% in der Ceftriaxon- und 89% in der Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe. Beide Regime erwiesen sich zudem als gut wirksam bei Patienten mit Stämmen, die erhöhte MHK-Werte gegenüber Penicillin zeigten. Bei 10 von 11 Patienten mit Penicillin-intermediären Stämmen (MHK  $\geq 0,12 - 1$  mg/L) bzw. bei 8 von 10 Patienten mit Penicillin-resistenten Stämmen (MHK von 2 mg/L) kam es zu einem Behandlungserfolg. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass man mit beiden Antibiotikaregimen Pneumokokkenstämmen mit MHK-Werten gegenüber Penicillin von bis zu 4 mg/L mit guter Aussicht auf Erfolg behandeln kann [29].

### Schlussfolgerung

Vor dem Hintergrund der auch in Deutschland stetig zunehmenden Penicillin- und/oder Makrolidresistenz bei Pneumokokken wird die Auswahl eines Antibiotikums für die (kalkulierte) Therapie zunehmend schwieriger. Kalkulierte Therapie bedeutet, dass bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums das mögliche Erregerspektrum der zu behandelnden Infektion, die derzeitige Resistenzsituation, die In-vitro-Aktivität, die Pharmakokinetik, die Infektlokalisation sowie seine Verträglichkeit berücksichtigt werden müssen. Aus pharmakologischer Sicht sind nicht nur die



Unterschiede zwischen den Antibiotikaklassen, sondern auch wesentliche Unterschiede zwischen Antibiotika derselben Klasse zu beachten. Daher dürfen bei der Behandlung von Infektionen, bei denen Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit nicht auszuschließen sind, nur solche  $\beta$ -Lactam-Antibiotika zur Anwendung kommen, die aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften (d. h. hohe In-vitro-Aktivität, günstige Pharmakokinetik) eine hohe Therapiesicherheit bieten [12].

Im stationären Bereich bieten sich parenteral applizierbare Cephalosporine mit langer Halbwertszeit wie z. B. Ceftriaxon an. Sie verfügen zudem über eine gute In-vitro-Aktivität gegenüber Gram-negativen Spezies, so dass *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und die oftmals bei Patienten mit Risikofaktoren (strukturelle Lungenerkrankung, häufige antimikrobielle Therapie bzw. Hospitalisationen in der Vergangenheit) auftretenden Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) zusätzlich erfasst werden. Auch in der ambulanten Medizin gewinnen diese Antibiotika zunehmend an Bedeutung, da heute dort auch häufiger schwere Infektionen behandelt werden.

## Literatur

- 1 Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77–83
- 2 Appelbaum PC, Hoellman DB, Hryniewicz W et al. Antipneumococcal activity of telithromycin (HMR 3647) against 584 pneumococci from ten central and eastern European countries. Toronto, Canada: 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17.–20. September 2000: Abstract 2154
- 3 Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 89–96
- 4 Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 225–229
- 5 Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–12
- 6 Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 3): 233–237
- 7 Doit C, Loukil C, Fitoussi F et al. Emergence in France of multiple clones of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates with high-level resistance to amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1480–1483
- 8 Felmingham D, Reinert RR. Prevalence of antibiotic resistance among European respiratory tract pathogens (1999/2000). Chicago, USA: 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 16.–19. Dezember 2001: Abstract C2–685
- 9 Felmingham D, Grüneberg RN The Alexander Project Group. The Alexander Project 1999 preliminary results: penicillin and macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Toronto, Canada: 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17.–20. September 2000: Abstract 1790
- 10 Felmingham D, Grüneberg RN, The Alexander Project Group. The Alexander-Projekt: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191–203
- 11 Fenoll C, Bourgon CM, Munóz R et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979–1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56–60
- 12 File TM. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of  $\beta$ -lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: (Suppl 1) 17–26
- 13 Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F et al. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 159–164
- 14 Geslin P, Buu-Hoi A, Frémaux A et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1979–1990. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 95–98
- 15 Geslin P, Lephonte P. Pneumonies à pneumocoques résistants. *Ann Inst Pasteur (Paris)/actualités* 1995; 6: 57–68

- 16 Goldstein FW, Garau J. 30 years of penicillin-resistant *S pneumoniae*: myth or reality? *Lancet* 1997; 350: 233–234
- 17 Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589–596
- 18 Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A et al. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1901–1908
- 19 Kresken M, Bagel S, Brauers J. Comparative in vitro activity of faropenem, a new oral penem, against recent respiratory tract isolates recovered from outpatients in Germany. Milan, Italy: 12. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 24.–27. April 2002: Abstract Nr. 1388
- 20 Marre R, Trautmann M. Ambulant erworbene Atemwegsinfektionen. *Med Klin* 1999; 94: 609–613
- 21 Mason EO, Lamberth LB, Kershaw NL et al. *Streptococcus pneumoniae* in the USA: in vitro susceptibility and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 23–31
- 22 Paradis D, Vallée F, Allard S et al. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of cefpirom, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2085–2092
- 23 Reinert RR. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from respiratory tract infection (RTI) of outpatients in Germany, 1998–1999: results of a 20-center national surveillance study. San Francisco, USA: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 26–29. September 1999: Abstract 1041
- 24 Reinert RR, Al-Lahham A, Schorn HM et al. Antibiotic resistance of *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* strains isolated from infections of outpatients in Germany, 1999–2000. Toronto, Canada: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17.–20. September 2000: Abstract 2150
- 25 Reinert RR, Luetticken R, Briefs C et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from RTI of outpatients in Germany, 2000–2001. Chicago, USA: 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 16.–19. Dezember 2001: Abstract C2–693
- 26 Reinert RR, Simic S, Al-Lahham A et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients with respiratory tract infections in Germany from 1998 to 1999: results of a national surveillance study. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1187–1189
- 27 Reinert RR, Hoban DJ, Felmingham D et al. Worldwide surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during 1999/2000. Chicago, USA: 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 16.–19. Dezember 2001: Abstract C2–692
- 28 Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M et al. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 61–68
- 29 Roson B, Carratala J, Tubau F et al. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Res* 2001; 7: 85–96
- 30 Sahn DF, Jones ME, Hickey ML et al. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997–1998. *J Antimicrob Agents Chemother* 2000; 45: 457–466
- 31 Schmitz F-J, Verhoef J, Fluit AC. The Sentry Participants Group. Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 783–792
- 32 Scholz H, Mehl M, Rockstroh T. In-vitro-Aktivität von Cefpodoxim-Proxetil im Vergleich zu anderen oralen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und Ciprofloxacin. Leipzig: 6. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, 3.–6. Mai 2001: Abstract Nr. PP B.07
- 33 Scholz H, Vogel F, Abele-Horn M et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen. *Chemother J* 2002; 11: 59–70
- 34 Vogel F, Scholz H, Al-Nawas B et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 2002; 11: 47–58
- 35 Vogel F, Worth H, Adam D et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. *Chemother J* 2000; 9: 3–23
- 36 www.alexander-network.com. Stand vom 7. März 2002.
- 37 www.protekt.org. Stand vom 7. März 2002.