



# Antibiotikatherapie in der Praxis

VERORDNUNGSFORUM 36  
NOVEMBER 2015

Alles Gute.

**KVBW** 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

## Inhalt

3	Vorwort	26	<b>Harnwegsinfektionen</b>
4	<b>Einleitung</b>	26	_ Definition
8	<b>"Be conservative!"</b>	26	_ Diagnostik
	Interview mit Professor Dr. med. Winfried V. Kern	27	_ Asymptomatische Bakteriurie bei Erwachsenen
12	<b>Infektionen der oberen Atemwege</b>	28	_ Untere Harnwegsinfektion (Zystitis) bei Erwachsenen
12	_ Nichtspezifische Infektion der oberen Atemwege/grippaler Infekt	29	_ Obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) bei Erwachsenen
13	_ Tonsillopharyngitis/A-Streptokokken-Angina	29	_ Unkomplizierte Zystitis bei Kindern und Jugendlichen
14	_ Akute Otitis media	30	_ Unkomplizierte Pyelonephritis bei Kindern und Jugendlichen
15	_ Akute Rhinosinusitis	30	_ Besondere Indikationen
17	_ Zusammenfassung	31	_ Zusammenfassung
20	<b>Infektionen der unteren Atemwege</b>	33	<b>Antibiotika: Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen</b>
20	_ Allgemeine Diagnostik	34	_ Sulfonamide und Trimethoprim
20	_ Akute Bronchitis	35	_ Betalactam-Antibiotika
21	_ CAP: chronisch obstruktive Lungenerkrankung	35	_ Aminoglycoside
23	_ AECOPD: akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung	35	_ Tetracycline
24	_ Zusammenfassung	36	_ Makrolide und Ketolide
		37	_ Lincosamide
		37	_ Fluorchinolone
		38	_ Nitrofurane
		38	_ Fosfomycin
		38	_ Nitroimidazole
		39	_ Rifampicin
		39	_ Oxazolidinone

Das Titelbild zeigt eine Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme von *Pseudomonas aeruginosa*.

# Vorwort



## Kampf der Resistenz

Im Schnitt verordnen die niedergelassenen Ärzte in Baden-Württemberg für rund dreizehn Prozent ihrer Patienten Antibiotika. Betrachtet man die einzelnen Fachgruppen, sind es die Hausärzte und Kinderärzte sowie die Urologen und HNO-Ärzte, die die meisten Verordnungen für Antibiotika ausstellen. Das wundert nicht, denn die häufigsten bakteriellen Infektionen in der Praxis sind Harnwegsinfektionen sowie Infektionen der oberen und unteren Atemwege.

Gleichzeitig müssen wir einen Anstieg an resistenten Erregern verzeichnen. Die Gründe für diese Steigerungsrate sind sicher vielfältig. Und doch kommt Ihnen als niedergelassene Ärzte eine besondere Verantwortung zu. Ihre Verordnungen in der Praxis entscheiden mit, ob die Resistenzrate weiter ansteigt oder ob wir sie langfristig in den Griff bekommen.

Mein Appell an Sie: Be conservative! Oder neudeutsch: Verfolgen Sie einen Plan und verordnen Sie leitliniengerecht! Unterscheiden Sie strikt zwischen First- und Secondline-Mitteln. Die meisten Infektionen, die Sie in der Praxis behandeln, sind mit dem Mittel der ersten Wahl gut zu therapieren. Insgesamt müssen wir alle Antibiotika noch zurückhaltender und zielgerichteter verordnen.

Um Sie hierbei zu unterstützen, möchten wir Ihnen dieses Verordnungsforum an die Hand geben. Wir stellen Ihnen die Therapie der wichtigsten Indikationen in der Praxis vor und geben Ihnen einen Überblick über die Wirkungen und Wechselwirkungen der wichtigsten Antibiotika. Außerdem erwartet Sie ein Interview mit dem Freiburger Infektiologen Professor Winfried V. Kern, der eine Einschätzung zur Resistenzentwicklung gibt und Konsequenzen daraus fordert.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre und hoffe, wir konnten Sie mit dieser besonderen Ausgabe des Verordnungsforums ein weiteres Mal in Ihrer Praxis unterstützen.

*Herzlichst, be conservative,*

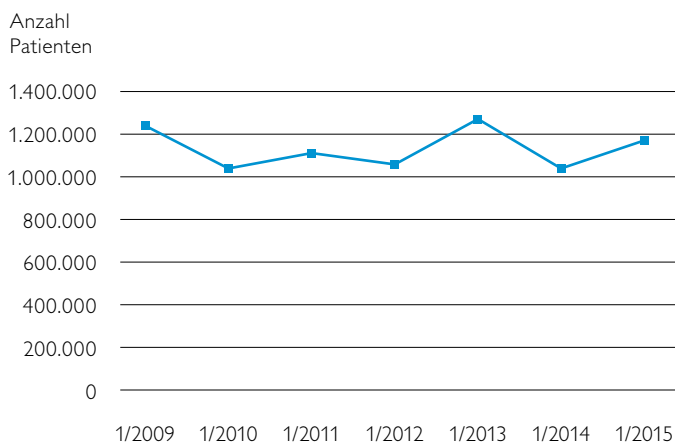
*Ihr Dr. Norbert Metke*

*Vorsitzender des Vorstandes*

# Einleitung

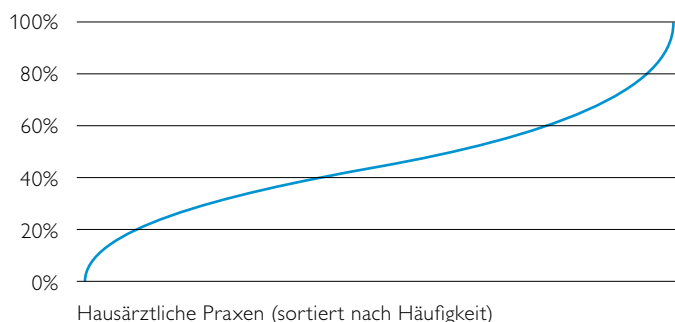
Antibiotika gehören zu den meistverordneten Arzneimitteln in Deutschland. Fast vierzehn Prozent der GKV-Versicherten in Deutschland erhielten im ersten Quartal 2015 ein Präparat dieser Wirkstoffgruppe.

## Patienten mit Antibiotika-Verordnung in Baden-Württemberg



Im Jahr 2014 wurden 73,7 Prozent aller Antibiotikaverordnungen (Packungen) im Rahmen der primären hausärztlichen Versorgung durch Allgemeinmediziner, hausärztlich tätige Internisten und Kinderärzte vorgenommen. Betrachtet man jedoch fachgruppenbezogen die Anzahl der Verordnungen pro Fall, so wird die Liste von den HNO-Ärzten und Urologen angeführt.

## Anteil der Verordnungen von Breitband-Antibiotika an Gesamtverordnungen Antibiotika in hausärztlichen Praxen



Gleichzeitig ist die Resistenzentwicklung ein Thema, das mittlerweile nicht nur in der Fachpresse behandelt wird. Der weit verbreitete Einsatz von Antibiotika in Tiermastbetrieben bewegt Patienten und Ärzte gleichermaßen. Doch hat dies wirklich Auswirkungen auf den Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin? Welche Faktoren sind wichtig für die Verordnung von Antibiotika? Und wie lauten die aktuellen Leitlinien-Empfehlungen für die häufigsten Infektionen in der ambulanten Praxis? Diesen und weiteren Fragen will das vorliegende Verordnungsforum nachgehen.

## Resistente Erreger

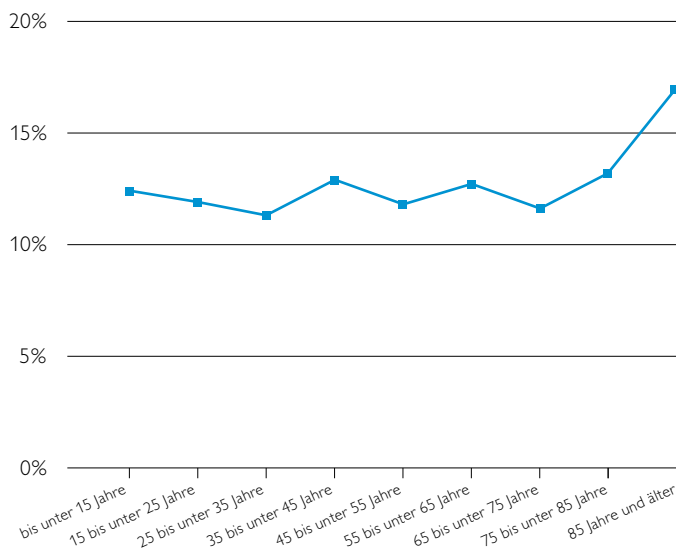
Zunehmend erschwert der Anstieg an resistenten Erregern die Therapie bakterieller Infektionskrankheiten. Dies bewirkt eine längere Behandlungsdauer und zusätzliche Belastung durch verzögerte oder nicht eintretende Heilung der Infektion.

Einige der wichtigsten Einflussfaktoren für die **Resistenzentwicklung** ist der übermäßige Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin, Veterinärmedizin und in der Lebensmittelindustrie (siehe Seite 11 "Be conservative!"). **Vor allem der Über- und Fehlgebrauch von Antibiotika in der Humanmedizin – bedingt durch das ärztliche Verordnungsverhalten – sind ernstzunehmende Faktoren.** Dazu zählen

- die nicht indizierte Verabreichung von Antibiotika,
- der unkritische Einsatz breit wirkender Antibiotika,
- der Einsatz falscher Antibiotika (Infektionserreger primär resistent),
- Unterdosierungen,
- ein zu langer oder zu kurzer Therapiezeitraum,
- eine Wiederholungsverordnung des gleichen Wirkstoffes für den gleichen Patienten innerhalb kurzer Zeit (geschieht in circa 2,4 Prozent der Fälle).

Leitliniengerechtes Verordnen von Antibiotika bedeutet daher vor allem die **Priorisierung nach First- und Secondline-Mitteln.** Insgesamt müssen Antibiotika wesentlich zurückhaltender und zielgerichteter eingesetzt werden. Dies sollte der Arzt auch in der Kommunikation mit seinen Patienten beachten.

### Häufigkeit von Antibiotika-Verordnungen bei GKV-Versicherten je Altersklasse



Bei Infektionskrankheiten begegnen die Patienten dem Arzt mit einer hohen Erwartungshaltung zur Verordnung von Antibiotika, womit das ärztliche Verordnungsverhalten beeinflusst werden kann. Insgesamt wird jedoch nach neueren Studien, wie beispielsweise einer Arbeit des Robert-Koch-Institutes (RKI) aus dem Jahr 2010, die Erwartungshaltung des Patienten nach einem Antibiotikum überschätzt. Lediglich rund 10,5 Prozent erwarten ein Antibiotikum. Im Gegensatz dazu beträgt der Anteil der Patienten, die sich die Verordnung eines Antibiotikums wünschen, dem Arzt aber vertrauen, wenn er davon abrät, 70,8 Prozent. Meist hat eine gerechtfertigte Ablehnung des Patientenwunsches keinen negativen Effekt auf die Beurteilung der Konsultation durch den Patienten [2].

Darüber hinaus scheint das Verordnungsverhalten aber noch von anderen Faktoren abhängig zu sein. In einer 2014 veröffentlichten Untersuchung von 22.000 Konsultationen bei 204 Ärzten zeigte sich beim ärztlichen Verordnungsverhalten, dass die Wahrscheinlichkeit, eine Verordnung über ein Antibiotikum auszustellen, im Tagesverlauf zunimmt – eine Art Entscheidungsmüdigkeit gegen Nachmittag und Abend [1]. Ärzte tendieren dann zu „leichten“ Entschei-

### Aktuelle Resistenzsituation

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, informierte in der Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit im September 2015 über Projekte zur Reduktion von Antibiotikaresistenzen. Seit 2005 werden in einem durch das BfArM initiierten Projekt Daten zur aktuellen Resistenzsituation gegenüber systemischen Antibiotika in Deutschland in der jeweiligen Fachinformation aufgeführt. Dafür werden jährlich Daten in einer hierzu gegründeten Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika, Z.A.R.S., ausgewertet.

Im Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der relevanten Fachinformationen werden diese Resistenzdaten den Ärzten in einer übersichtlichen Tabelle zur Verfügung gestellt. Dabei wird die Häufigkeit der Resistenzen in drei Kategorien unterschieden:

- üblicherweise empfindliche Spezies (in der Regel weniger als 10 % resistente Stämme),
- Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können (in der Regel mehr als 10 % resistente Stämme),
- von Natur aus resistente Spezies (Infektionen mit solchem Erreger sind nicht mit diesem Antibiotikum therapierbar).

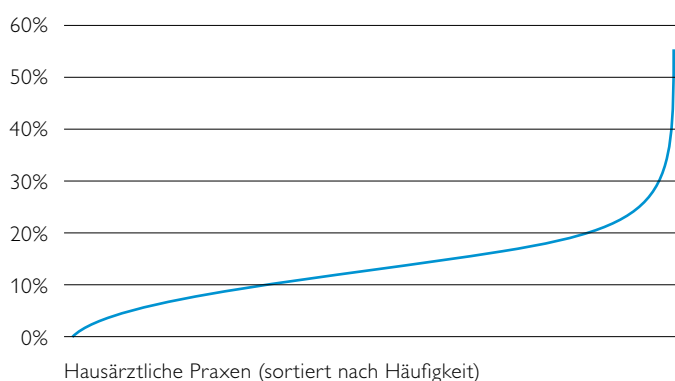
Für den Arzt stellt die Nutzung der aktuellen Informationen zur Resistenzsituation im Abschnitt 5.1 der Fachinformationen für die bekannten Antibiotika einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der sachgerechten Verordnung und Anwendung von Antibiotika dar.

### Literatur

Matz S, Gröger T: Antibiotikaresistenz: Wenn Antibiotika nicht mehr wirken, Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, BfArM und PEI 2015, 3  
[www.antiinfectives-intelligence.de](http://www.antiinfectives-intelligence.de)

dungen und entsprechen eher dem Patientenwunsch nach einer Arzneiverordnung.

### Anteil der Antibiotika-Verordnungen an Gesamtverordnungen in hausärztlichen Praxen



### Faktor Hygiene

Eine weitere Ursache für die Resistenzentwicklung sind Hygienemängel. Forscher haben 200.000 Menschen beim Händewaschen beobachtet. Nur 32 Prozent der Männer wuschen sich nach dem Toilettengang ihre Hände mit Wasser und Seife. Der Anteil der Frauen betrug immerhin 64 Prozent [3].

Studien zur transienten Handflora haben gezeigt, dass Händewaschen je nach Dauer des Waschvorgangs (10-30 Sekunden) zu einer Keimreduktion von bis zu drei Zehnerpotenzen führt – bei Bakterien etwas wirksamer als bei Viren [3]. Darüber hinaus führte eine systematische Metaanalyse zu der Erkenntnis, dass regelmäßiges Händewaschen auch die Keimübertragung und damit das Auftreten von Infektionen in unterschiedlichen Lebensbereichen wirksam vermindern kann. Den sechs untersuchten Studien zufolge wird die Übertragung respiratorischer Viren durch häufiges Händewaschen (>10x pro Tag) um circa 55 Prozent reduziert [4].

In der Folge nehmen dadurch auch Arbeitsunfähigkeitszeiten sowie die Häufigkeit bakterieller Superinfektionen ab. Die Untersuchungsergebnisse verdeutlichen, dass bisher

unterbewertete, jedoch einfach umzusetzende Methoden wie Händewaschen stärker im Alltag implementiert werden sollten – und das nicht nur in der medizinischen Praxis.

### Rationale Antibiotikatherapie

Das hier vorliegende Verordnungsforum widmet sich dem rationalen ärztlichen Verschreibungsverhalten im Umgang mit häufigen ambulanten Infektionskrankheiten, mit folgenden Schwerpunkten:

- Wie groß ist das Resistenz-Problem? Professor Winfried V. Kern, Leiter der Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg, beantwortet diese und weitere Fragen in einem Interview.
- Wann sollten bei Infektionen der oberen oder unteren Luftwege sowie der Harnwege Antibiotika zum Einsatz kommen? Und wann nicht? Wenn ja, welche Antibiotika sollten bevorzugt werden?
- Was ist bei der ambulanten Verordnung eines bestimmten Antibiotikums hinsichtlich relevanter unerwünschter Wirkungen oder Wechselwirkungen zu beachten?

Damit gibt das Heft einen Überblick über die rationale Antibiotikatherapie bei den am häufigsten in der ärztlichen Praxis vorkommenden Infektionen. Diese Therapie erfordert einen hohen fachlichen Wissensstand, der sich durch verschiedene Einflussfaktoren stetig verändert und vergrößert. Das vorliegende Verordnungsforum möchte dieses Wissen für die Praxis für einen umsichtigen Antibiotika-Einsatz aufbereiten.

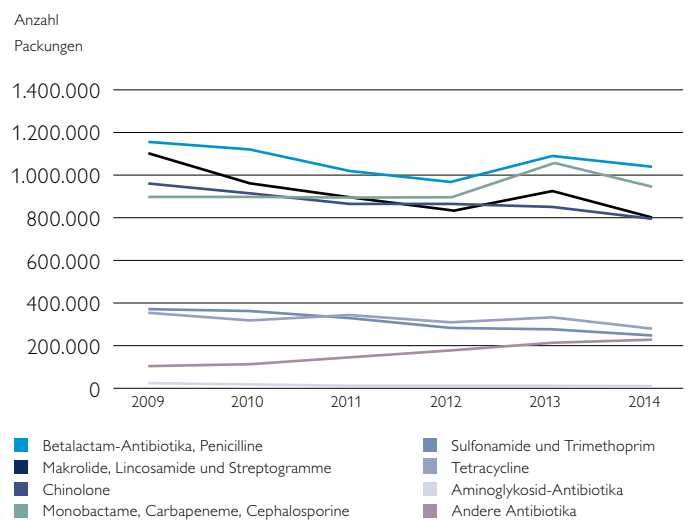
## Die richtige Dosierung

Für die Verordnung der einzelnen Mittel wird auf die jeweils gültige Fachinformation ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) verwiesen. Das gilt insbesondere auch für Dosierungen, einschließlich etwaiger Dosierungsanpassungen für bestimmte Patientengruppen wie Kinder/Jugendliche, alte Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Dosierungen für Kinder sind nur enthalten, wenn das Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern zugelassen ist.

Weiterführende Informationen finden sich hier

- Entscheidungshilfen zur Auswahl und Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern. Die Angaben werden nach Alters- und Gewichtsklassen unterschieden. In: Linse L, Wulff B et al.: Pädiatrische Dosistabellen; 14. Aufl.; Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft; 2009.
- Datenbank zur Dosierung bei Niereninsuffizienz: [www.dosing.de](http://www.dosing.de)  
Herausgeber Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg.
- Standardwerk zur Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Es enthält unter anderem differenzierte Dosierungsangaben für verschiedene Lebensalter und Indikationen (z.B. Niereninsuffizienz). Brodt HR: Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung; 12. Aufl; Stuttgart: Schattauer (2013).

## Antibiotika-Verordnungen in Baden-Württemberg



## Literatur

- [1] Linder JA et al.: Time of day and the decision to prescribe antibiotics. JAMA Intern Med 2014; 174: 2029-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5225
- [2] Faber MS et al.: Antibiotics for the common cold: expectations of Germany's general population. Euro Surveill 2010; 15(35):pii=19655. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19655> (Zugriff am 28.09.2015)
- [3] Bloomfield SF et al.: The effectiveness of hand hygiene procedures in reducing the risks of infections in home and community settings including handwashing and alcohol-based hand sanitizers. Am J Infect Control 2007; 35: S27-64. doi: 10.1016/j.ajic.2007.07.001
- [4] Jefferson T et al.: Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. BMJ 2009; 339: b3675. doi: 10.1136/bmj.b3675

# "Be conservative!"

## Interview mit Professor Dr. med. Winfried V. Kern

Der Anstieg an resistenten Erregern erschwert zunehmend die Therapie bakterieller Infektionskrankheiten. Für die tägliche Praxis bedeutet das vor allem, Antibiotika möglichst leitliniengerecht zu verordnen. Dies empfiehlt Professor Dr. med. Winfried V. Kern, Leiter der Abteilung Infektiologie an der Universität Freiburg, und fordert eine strikte konservative Verordnung von Antibiotika. Nur bei schweren Infektionen – wenn es wirklich notwendig ist – plädiert er für eine „aggressive“ Behandlung mit Reserve-Antibiotika. Im folgenden Gespräch erläutert Kern die aktuelle Resistenz-Situation und zieht Konsequenzen für die Praxis daraus.

**Herr Professor Kern, wir möchten mit Ihnen über das Problem der Resistenzen von Antibiotika und die Schlussfolgerungen daraus sprechen. Daher zunächst die Frage: Wie groß ist das Problem der Resistenzen?**

**Kern:** Sprechen wir über ESBL-Resistenz bei dem Darmkeim *E. coli*. Also die Resistenz, die durch das Enzym Extended Spectrum Betalactamase (Breitspektrum-Betalactamase) entsteht. Dieses Enzym kann Penicilline und auch moderne Cephalosporine zerschneiden und spalten. Die Substanzen werden dadurch unwirksam.

Hier haben wir nationale Statistiken, die von ungefähr zehn bis 20 Prozent Resistenzen ausgehen. Ist das nun viel oder wenig? Früher hatten wir hier weniger als fünf Prozent. In China zum Beispiel sind es 70 Prozent.

Besser ist es, ganz konkret die Behandlungssituation und nicht nur die allgemeine Resistenzstatistik anzuschauen. Für den niedergelassenen Bereich ist das bei *E.-coli*-Infektionen in erster Linie die Zystitis der Frau. Dafür gibt es eine klare Behandlungsempfehlung für die erste Wahl: Fosfomycin oder Nitrofurantoin. Alle diese ESBL-bildenden *E. coli* sind empfindlich gegenüber Fosfomycin und Nitrofurantoin. Die ESBL-Resistenz ist also für diese Behandlungssituation eigentlich sekundär.

Resistenz ist dann kritisch, wenn nicht leitliniengerechte Antibiotika über Gebühr eingesetzt werden – in diesem Fall also ein Oralcephalosporin oder ein Fluorchinolon. Daher ist meine Empfehlung: Verordne konservativ! Achte darauf, dass die Resistenzen nicht mehr werden durch unnötige Verschreibung von Reserve-Antibiotika.

**Was genau bedeutet das für die Verordnung?**

Bei Harnwegsinfektionen zeigt die Verordnungsstatistik des ZI, dass immer noch sehr häufig Chinolone verwendet werden. Chinolone sind aber nicht mehr Mittel der Wahl bei einer unkomplizierten Zystitis.

Natürlich verbergen sich in der Statistik auch Fälle von Pyelonephritis, die ja aktuell im niedergelassenen Bereich tatsächlich mit einem Fluorchinolon behandelt werden sollen. Anhand der reinen Verordnungszahlen kann das nicht unterschieden werden, alles wird unter der Rubrik „Harnwegsinfektionen“ erfasst. Daher wissen wir nicht exakt, ob es wirklich zu häufig Chinolone sind, wir vermuten dies aber. Die Diagnoseverschlüsselung und Verordnungsstatistiken sind in diesem Punkt derzeit nicht ausreichend zuverlässig.

**Gibt es regionale Unterschiede bei den Resistenzen?**

Gewisse Unterschiede dürfte es geben, wir können es aber nicht mit Sicherheit sagen, es gibt keine repräsentativen Daten in dieser hohen Auflösung. Ich denke, wir brauchen diese Daten aber auch nicht immer in höchster regionaler Auflösung. Denn welche Konsequenz hätte es, wenn es zum Beispiel zwischen Freiburg und Stuttgart einen Unterschied von elf oder 17 Prozent Resistenzen gäbe. Sie würden in Stuttgart ja deshalb auch nicht gleich im ambulanten Bereich ein Reserve-Antibiotikum verordnen – oder?

**Ihr Ratschlag an die niedergelassenen Hausärzte heißt also?**

Be conservative! Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen beispielsweise sollte man so verordnen, wie es in der Leitlinie steht: Fosfomycin oder Nitrofurantoin.

Bei Atemwegsinfektionen ist Amoxicillin das Mittel der Wahl. Und nicht Oralcephalosporine und auch nicht Fluorchinolone. Das sind Reserve-Antibiotika. Cephalosporine werden leider noch immer viel zu oft eingesetzt, obwohl sie in allen Leitlinien an keiner Stelle Mittel der Wahl sind.

Konservative Verordnung wäre aber auch, bei oberen Atemwegsinfektionen zunächst gar keine Antibiotika zu verordnen. Es gibt Einzelfälle, bei denen sich die Infektion so entwickelt, dass man eine Behandlungsindikation dann doch stellen muss, aber



statistisch sind es nicht mehr als zehn bis 20 Prozent. Auch bei Angina tonsillaris – vor allem bei Erwachsenen – ist die Indikation für Antibiotika selten. Hier werden ja Antibiotika nur eingesetzt, wenn es sich um A-Streptokokken handelt.

Das Problem dabei ist, dass die Ärzte für das Nichtverordnen Zeit haben müssen. Sie müssen es den Patienten erklären. Und es aushalten, wenn der Patient zu viel Druck macht. Die Ärzte müssen die Gründe benennen und mit ihren Patienten besprechen, dass Zuwarten oft sinnvoll und durchaus im Sinne von Wissenschaft, Ethik und auch Patientensicherheit ist.

**Gibt es auch das umgekehrte Problem? Also eine – fast schon irrationale – Abneigung bei Patienten gegen Antibiotika.**

Das gibt es. Aber auch hier gilt: Eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation ist der Schlüssel zur rationalen Verordnung. Die Meinung des Patienten, wonach man nur dann ein Antibiotikum nehmen sollte, wenn man es wirklich braucht, ist ja prinzipiell richtig. Man wünscht sich ja fast solche Patienten, die die Verordnung beispielsweise von Oralcephalosporinen hinterfragen, wenn der Arzt noch nicht einmal in den Hals geschaut hat. Der Einsatz von Antibiotika bei oberen Atemwegsinfektionen und akuter Bronchitis in der Praxis darf nicht leichtfertig sondern muss kritisch erfolgen – Ärzte müssen dies beachten und auch gegenüber Patienten so kommunizieren. Dies ist Stand der Wissenschaft und ärztspflicht.

**Wie groß ist das Risiko durch eine zu kurze Antibiotikatherapie?**

Es gibt keinen allgemeinen Grundsatz dafür. Es hängt alles von der Indikation und vom individuellen Krankheitsverlauf ab.

So zeigen beispielsweise Studien zur ambulant erworbenen Pneumonie, dass man die Therapie bereits nach drei bis fünf Tagen guten Gewissens beenden kann, wenn sich der Zustand des Patienten deutlich verbessert hat. Nachuntersuchungen dazu haben ergeben, dass diese Patienten auch in der Folge nicht häufiger einen Rückfall entwickeln. Auch bei anderen Infektionen gibt es vielfach Hinweise darauf, dass eine verkürzte Therapie keinen Nachteil hat, wenn der Patient rasch und gut klinisch angesprochen hat.

## Professor Dr. med. Winfried V. Kern

Professor Dr. med. Winfried V. Kern hat in Heidelberg, Ulm und San Francisco Medizin studiert und ist seit 2002 Professor und Leitender Arzt der Abteilung Infektiologie an der Klinik für Innere Medizin der Universität Freiburg. Er ist erster Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und engagiert sich auch in internationalen Gremien für die Erforschung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Seine Forschungsschwerpunkte liegen unter anderem auf der klinischen Infektiologie, den Mechanismen der bakteriellen Multiresistenz und der Antibiotikatherapie. Seit 2012 ist Kern Ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

Aber das gilt nicht für alle Indikationen. Bei einer A-Streptokokken-Angina sind weniger als sieben Tage Penicillin-Therapie nicht empfohlen – unabhängig vom individuellen Verlauf! Bei Herzklappenentzündung gibt es ebenfalls strikte Empfehlungen für die Mindestdauer der Antibiotikabehandlung.

**Sie trennen also sehr deutlich zwischen den konservativen Verordnungen und dem Einsatz von Reserve-Antibiotika.**

Ja, nehmen wir noch einmal das Beispiel Pneumonie: Amoxicillin oder Levofloxacin beziehungsweise Moxifloxacin – diese Substanzen bringen den gleichen, guten klinischen Behandlungserfolg. Trotzdem ist es nicht egal, ob Amoxicillin oder das Fluorchinolon verordnet wird. Denn wir müssen heutzutage die Resistenz-Situation berücksichtigen; das Potenzial einer Substanz, Resistenzen zu erzeugen. Moxifloxacin hat deutlich mehr Einfluss als Amoxicillin auf viele andere Bakterien im Körper, auf Haut und auf Schleimhäuten inklusive Darmtrakt.

Das heißt, wenn ich Moxifloxacin gebe, habe ich für den Behandlungserfolg in der Regel keinen Vorteil. Im Gegenteil: Es könnte sein, dass ich häufiger Clostridium-difficile-assoziierten Durchfall bekomme, und letztlich verbrauche ich eine Reservesubstanz bei einer Routineindikation. Das ist nicht nötig. Deshalb sagen wir: Trotz ähnlicher Ansprechraten gibt es eine Reihung in der Wahl der Mittel: Mittel der (ersten) Wahl und Reservemittel.

Im Übrigen bin ich ein Verfechter für eine durchaus „aggressive“, intensiviertere Behandlung mit Antibiotika inklusive Reserve-Antibiotika, aber natürlich nur dann, wenn es wirklich nötig ist. Solche Fälle kommen immer wieder vor. Wir sind dann besonders dankbar, wenn unserer Reservesubstanzen noch wirken. MRSA lässt sich inzwischen gut mit diversen Antibiotika behandeln. Das ist meine Botschaft an die niedergelassenen Kollegen: Wir haben noch gute Behandlungsoptionen, man muss sie nur sehr klug einsetzen und darf sie nicht leichtfertig verbrauchen.

**Es gibt Horrorszenarien, die sagen, dass wir auf das Ende der Möglichkeiten der Antibiotikatherapie zusteuern.**

Ja, das ist auch so! Man muss nur nach China oder Indien schauen. Auch uns kann dies betreffen. Die Frage wird dann erneut sein: Wie kompetent gehen wir damit um, wie konsequent wird Diagnostik gemacht, und wie konsequent und gezielt werden Reservesubstanzen eingesetzt? Wir dürfen bei möglichen Resistenzen nicht überreagieren und vor lauter Angst Reservesubstanzen verwenden, obwohl man sie nicht braucht.

**Sie sagen, dass ein Problem für die langfristige Entwicklung von Resistenzen die nicht-leitliniengerechte Therapie ist. Doch es gibt auch andere Einflussfaktoren, zum Beispiel den Einsatz von Antibiotika in der Tiermast. Wie groß schätzen Sie diesen Einfluss?**

Wie groß dieser Einfluss wirklich ist, lässt sich nur schwer quantifizieren. Aber es ist klar, dass dies ein wesentlicher Punkt für die Resistenzentwicklung bei humanen pathogenen Erregern ist.

Man muss aber auch die Limitation sehen. Wenn Sie die E.-coli-Stämme von Hühnern nach Resistenzen untersuchen, und diese mit den humanen E. coli vergleichen, dann stellen Sie fest, dass die Hühner-E.-coli – vor allem die ESBL-Produzenten – viel weniger Chinolon-resistent sind als die humanen E. coli. Es ist also falsch zu glauben, dass sich die resistenten Hühner-E.-coli automatisch auf uns übertragen, wenn sie zum Beispiel über kontaminierte Lebensmittel in unseren Körper gelangen. Es ist eher so, dass der Mensch diese „amplifiziert“: Wenn Sie gerade ein Antibiotikum, möglicherweise sogar ein Reserve-Antibiotikum – Chinolone oder Cephalosporine – nehmen, schaffen Sie erst den Platz, wo sich die resistenten Hühner-E.-coli festsetzen und weitere Resistenzen entwickeln können.

Das heißt die Humanmedizin ist nicht unschuldig, und wir sind keineswegs nur passive Empfänger von resistenten Bakterien aus der Lebensmittelproduktion! Durch das Ordnungsverhalten in der Humanmedizin vergrößern wir das Problem – oder können es auch verkleinern. Wir produzieren mehr Multiresistenz oder auch weniger durch unser Ordnungsverhalten. Der Eintrag von resistenten Bakterien durch die Tiermast ist da. Aber für die weitere Entwicklung der Resistenzen sind Arzt und Patient ebenso verantwortlich.

**Wir können also sagen, dass Resistenz nicht zwingend Pathogenität bedeutet?**

Genau. Resistenz und Pathogenität hängen oft gar nicht miteinander zusammen. Es gibt sogar Beobachtungen, dass ein Bakterium, je resistenter es wird, manchmal auch an Virulenz verliert.

Allerdings gibt es auch Fälle, in denen resistente Bakterien, die eigentlich nicht besonders virulent waren, im Laufe der Zeit dann doch wieder deutlicher häufiger auftreten. Bestes Beispiel dafür ist MRSA. MRSA sind keineswegs homogen. Es gibt darunter Stämme, die im Vergleich zu anderen viel schwerere Hautinfektionen verursachen. Wir beobachten solche Fälle inzwischen gehäuft bei Reiserückkehrern und Migranten.

E. coli sind noch diverser. In zehn Jahren wird es andere E. coli geben als heute, es könnten sich Stämme entwickeln, die sowohl virulent als auch multiresistent sind. Das kann man aber nicht sicher voraussehen. Es gibt zwar gute, beschreibende Literatur, aber die Ursachenforschung und Vorhersage bleiben schwierig.

**Könnte man also sagen: „Die Natur spielt“?**

Ja, aber auch wir spielen zu viel mit der Natur. Wir verändern extrem viel an der mikrobiellen Diversität. Zum Beispiel in der Nutztierhaltung. Eigentlich liegt es ja auf der Hand: Natürlich verändern sich Übertragungswege und die Populationsstruktur der Erreger, wenn Sie 1.000 Hühnchen in einen engen Raum zusammenpferchen. Es ist vermessen, zu glauben, dass so etwas neutral für die Übertragung von Mikroflora und auch resistenten Erregern darunter bleibt.

*Wie beurteilen Sie die prophylaktische Verwendung von Antibiotika – zum Beispiel in der Chirurgie?*

*Die Statistiken, die wir haben, sind leider wenig repräsentativ. Dennoch kann man daraus ablesen, dass man bei der chirurgischen Antibiotikaprophylaxe 30 bis 60 Prozent einsparen könnte. Hier gibt es also ein deutliches Verbesserungspotential.*

# Infektionen der oberen Atemwege

Infektionen der oberen Atemwege werden vorwiegend durch Viren verursacht. Die akute Tonsillopharyngitis, die akute Otitis media, die akute Rhinosinusitis sowie die akute nichtspezifische Atemwegsinfektion erfordern in den meisten Fällen keine antibiotische Therapie. Es handelt sich dabei häufig um virale Infektionen, die sogenannten Erkältungskrankheiten [1, 2].

Banale Virusinfektionen werden üblicherweise durch Rhinoviren, Coronaviren und RSV (Respiratory Syncytial Virus) hervorgerufen. Zur Gruppe der Rhinoviren gehören mehr als 100 Serotypen, die gemeinsam bis zu 40 Prozent aller Erkältungskrankheiten verursachen. Coronaviren und RSV sind für etwa 10 bis 20 Prozent der Erkrankungen verantwortlich [3].

Häufige Auslöser banaler Virusinfektionen	
Virus	Häufigkeit der Infektion
Rhinoviren	30-50 %
Coronaviren	10-15 %
Influenzaviren	5-15 %
Metapneumoviren	5-10 %
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	5 %
Parainfluenza	5 %
Adeno- und Enteroviren	< 5 %
unbekannt	15-25 %

Grundlage für eine rationale Antibiotikatherapie sind die korrekte Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika einer bakteriellen Superinfektion und dann die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Eine kritische Indikationsstellung dient nicht nur dem Patienten, sondern verringert auch die Kosten und reduziert die Entstehung resistenter Erreger.

Zu den Infektionen der oberen Atemwege zählen:

- nichtspezifische Atemwegsinfektion,
- akute Tonsillopharyngitis, mit der Sonderform der Streptokokken-A-Angina und Scharlach,
- akute Otitis media,
- akute Rhinosinusitis.

## Nichtspezifische Infektion der oberen Atemwege/grippaler Infekt

Die nichtspezifische Atemwegsinfektion, auch als „common cold“ oder „grippaler Infekt“ bezeichnet, wird zu 90 bis 95 Prozent durch etwa 200 verschiedene Viren verursacht. Zu den häufigsten Erregern gehören die Rhinoviren, Corona-, Respiratory-Syncytial-(RS-), Parainfluenza-, Adeno- und Enteroviren. Die Behandlung erfolgt überwiegend symptomatisch, eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung [1, 2]. Zur Prophylaxe schwer verlaufender RSV-Infektionen steht für eine bestimmte Gruppe von Frühgeborenen ein monoklonaler Antikörper (Palivizumab) zur Verfügung, der während der Infektzeiten (RSV-Zeit) in monatlichen Intervallen intramuskulär appliziert wird.

## Symptome

Die Infektionen verursachen Halsschmerzen, Niesen, milden Husten, Fieber über weniger als drei Tage, Temperatur unter 39°C, Schnupfen sowie selbstlimitierenden nasalen Sekretstau nach fünf bis 14 Tagen.

## Therapie

Bei nichtspezifischen Atemwegsinfektionen ist eine symptomatische Therapie ausreichend. Eine primär bakteriell bedingte Infektion durch Erreger wie zum Beispiel *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* oder *Mycoplasma pneumoniae* kommt bei weniger als 10 Prozent der Fälle vor. Hierfür sind die Mittel der Wahl:

- Makrolide: Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin,
- Doxycyclin (für Patienten ab 8 Jahren).

Bei sekundärer bakterieller Superinfektion durch *Haemophilus influenzae* oder Staphylokokken ist in Ausnahmen eine Antibiotika-Therapie indiziert. Hier ist das **Mittel der Wahl Amoxicillin**; die Alternativen sind Amoxicillin und Clavulansäure oder Sultamicillin. Die Dauer der Antibiotika-Therapie liegt bei sieben bis zehn Tagen (fünf Tage für Azithromycin) [1, 2].

## Tonsillopharyngitis/A-Streptokokken-Angina

Die Tonsillopharyngitis ist eine Entzündung der Rachenschleimhaut, die durch Tröpfcheninfektion übertragen wird. Als Erreger sind meistens Viren, insbesondere Parainfluenza- und Adenoviren verantwortlich. Die virale Erkrankung dauert im Durchschnitt fünf Tage bis zum vollständigen Abklingen. Wichtigster bakterieller Erreger der A-Streptokokken-Angina ist *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A).

Pharyngitiserreger und deren geschätzte Häufigkeit* [5]	
Erreger	Geschätzte Häufigkeit bei Pharyngitis
<b>Viren</b>	<b>50-80 %</b>
Rhinovirus	20 %
Coronavirus	$\geq 5$ %
Adenovirus	5 %
Herpes-simplex-Virus	4 %
Parainfluenzavirus	2 %
Influenzavirus	2 %
<b>Bakterien</b>	
$\beta$ -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A	15-30 %
$\beta$ -hämolisierende Streptokokken der Gruppen C und G	5-10 %

\* bezogen auf alle Altersgruppen.  
Modifiziert nach Bisno 9, wenn nicht anders angegeben.

## Symptome

Die klinische Untersuchung wird insbesondere durch Inspektion von Mund und Rachen sowie Überprüfung des Lymphknotenstatus durchgeführt. Die klinische Abgrenzung zwischen viraler und bakterieller Tonsillopharyngitis ist schwierig. Hinweise auf eine bakterielle Ursache sind hohes Fieber, geschwollene und schmerzhafte Lymphknoten im Kieferwinkel, stark geschwollene und stippenförmig oder flächig gelb belegte Tonsillen sowie das Fehlen von Husten. Zusätzlich zeigt sich insbesondere bei Streptokokken-A-Infektionen ein petechiales Enanthem am Gaumenbogen. Mit dem Centor-Score kann die Wahrscheinlichkeit von A-Streptokokken bei akuter Tonsillopharyngitis abgeschätzt werden.

### Kriterien des Centor-Score und Mclsaac-Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von A-Streptokokken bei akuter Tonsillopharyngitis [2]

Kriterien	Score
Fehlen von Husten	+ 1
Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ (auch anamnestisch)	+ 1
stark geschwollene und belegte Tonsillen (Exsudate)	+ 1
geschwollene und schmerzhafte vordere Halslymphknoten	+ 1
Alter $< 12$ Jahre*	+ 1
Alter $\geq 45$ Jahre*	- 1

\* zusätzliche Kriterien des Mclsaac-Score (auch für Kinder geeignet/validiert).  
Modifiziert nach Bisno 9, wenn nicht anders angegeben.

Eine Diagnostik des Erregers mit dem A-Streptokokken-Schnelltest oder alternativ einer Kultur aus dem Rachenabstrich ist nur in unklaren Fällen, beispielsweise Centor  $\geq 3$  sowie bei Rezidiven sinnvoll. In der Praxis haben A-Streptokokken-Schnelltests eine Empfindlichkeit von  $> 85$  % bei sehr guter Spezifität ( $> 95$  %). Der Einsatz kann daher unnötige Antibiotikaverordnungen reduzieren. Tonsillopharyngitis-Patienten mit einem Centor-Score von 4 oder Mclsaac-Score von 4-5 haben eine *Streptococcus-pyogenes*-Prävalenz von 50 bis 70 Prozent im kulturbedingten Rachenabstrich. Bei der

A-Streptokokken-Angina kommt Fieber häufiger vor und ist in der Regel höher als bei der Tonsillopharyngitis [1, 2].

### Schnelltest auf A-Streptokokken

Bei positivem Nachweis und fehlender Symptomatik soll nicht mit Antibiotika behandelt werden, sondern nur bei positivem Nachweis und klinischer Symptomatik ist eine Antibiotikatherapie notwendig. Bei negativem Testergebnis und klinischer Symptomatik ist die Indikation für einen Abstrich für Kultur und Antibiogramm gegeben [4].

#### Abrechnung Schnelltest

Schnelltests auf A-Streptokokken-Antigen werden nur bei Patienten bis zum vollendeten 16. Lebensjahr von den Kassen bezahlt (GOP 32152 im EBM, Stand: 1. Januar 2015). Die Kosten liegen bei circa 2,55 Euro pro Test.

### Scharlach

Eine Sonderform der A-Streptokokken-Angina ist Scharlach. Hier kommt es neben der lokalen entzündlichen Reaktion auch zu einer Allgemeinreaktion auf das Scharlach-Toxin. Dies zeigt sich ein bis vier Tage nach Beginn der Erkrankung mit einem typischen, feinfleckigen Exanthem sowie der sogenannten „Himbeer“-Zunge. Sowohl bei A-Streptokokken-Angina als auch Scharlach klingt das Fieber nach drei bis fünf Tagen ab und die meisten Beschwerden sind nach einer Woche verschwunden [2].

### Antibiotikatherapie

Bei einer Tonsillopharyngitis ohne Hinweis auf eine A-Streptokokken-Infektion, Halsschmerzen ohne Lokalbefund sowie Husten, Schnupfen und Konjunktivitis ist eine Antibiotikatherapie nicht indiziert. In Studien konnte in diesen Fällen keine statistisch signifikante oder klinisch relevante Beeinflussung der Beschwerden, des Allgemeinbefindens oder der Krankheitsdauer festgestellt werden [1, 2].

Eine Indikation zur Antibiotikatherapie besteht daher nur bei gesicherter A-Streptokokken-Angina oder bei hochgradigem Verdacht in folgenden Situationen:

- schwere Erkrankung, Verdacht auf Peritonsillarabszess (in Absprache mit einem HNO-Arzt),
- rezidivierende A-Streptokokken-Angina,
- rheumatisches Fieber in der Eigenanamnese und/oder bei Familienangehörigen,
- Scharlach.

Das **Mittel der Wahl** bei A-Streptokokken-Angina einschließlich Scharlach ist **Penicillin V** über sieben bis zehn Tage. Als Alternative bei Therapieversagen oder einer Penicillin-Allergie vom Spättyp stehen zur Verfügung:

- Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor, Cefuroxim, Cefpodoxim.
- Clindamycin,
- Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin.

Die empfohlene Therapiedauer beträgt sieben bis zehn Tage für Penicillin V, fünf Tage für Oralcephalosporine sieben Tage für Clarithromycin und drei Tage für Azithromycin [1, 2, 5].

### Akute Otitis media

Die akute Otitis media ist eine Entzündung des Mittelohrs, die durch ihren raschen Beginn und eine kurze Dauer von unter drei Wochen charakterisiert ist. Die Erkrankung tritt bei circa 75 Prozent der Kinder bis zum dritten Lebensjahr auf, bei mehr als der Hälfte auch rezidivierend. Erwachsene erkranken nur sehr selten. Häufigste Erreger der akuten Otitis media sind RS-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren. Bakterielle Infektionen werden durch Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) und meist unbekapselte Stämme von *Haemophilus influenzae* verursacht, seltener durch *Moraxella catarrhalis*, A-Streptokokken oder *Staphylococcus aureus* [1, 2].

## Symptome

Zur klinischen Anamnese gehören plötzlich einsetzende heftige Ohrenschmerzen zusammen mit Hörstörungen, reduziertem Allgemeinzustand sowie Reizbarkeit. Im otoskopischen Befund zeigt sich ein hyperämisiertes, vorgewölbtes Trommelfell mit Paukenerguss sowie Otorrhoe. Bei Kleinkindern können Schreiattacken, erhöhte Temperatur, Nahrungsverweigerung, Erbrechen und Durchfall gehäuft vorkommen [2].

## Therapie

Die akute Otitis media ist eine in der Regel selbstlimitierende Erkrankung und heilt in 80 Prozent der Fälle innerhalb von sieben bis 14 Tagen ab. **Eine antibiotische Therapie ist in den meisten Fällen nicht indiziert.**

Eine Indikation für eine Antibiotikatherapie besteht nur bei:

- Kindern mit starken Allgemeinsymptomen (Fieber, starke Schmerzen, Erbrechen), mit perforierter oder beidseitiger Otitis,
- Kindern im Alter von < 6 Monaten,
- Vorliegen einer schweren Grundkrankheit.

Bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zwei Jahren ohne die oben genannten Kriterien sollte eine Antibiotikatherapie erst bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder der Lokalbefunde und -symptomatik innerhalb der folgenden ein bis zwei Tage nach Absprache mit den Eltern/Betreuungspersonen erfolgen. Eine sofortige Antibiotikatherapie ist in anderen Fällen in der Regel nicht erforderlich.

Das **Mittel der Wahl** ist **Amoxicillin**. Als Alternative bei schwerem Krankheitsverlauf oder bei zusätzlichem Erregerspektrum sollte Amoxicillin plus Clavulansäure zum Einsatz kommen.

Die Alternativen bei Unverträglichkeit oder einer Penicillin-Allergie sind:

- Cefuroxim, Cefpodoxim,
- Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin.

Die empfohlene Therapiedauer beträgt fünf bis sieben Tage, für Azithromycin drei Tage [1, 2, 6].

## Akute Rhinosinusitis

Die akute Rhinosinusitis ist meist Folge einer viralen oberen Atemwegsinfektion, die Abgrenzung zur Rhinitis ist schwer. Zu Beginn der Erkrankung werden das Flimmerepithel und der Mukoziliarapparat der Nase geschädigt. Der Pathomechanismus für die akute Rhinosinusitis entsteht durch die Behinderung von Ventilation und Drainage der Nasennebenhöhle. Bei Erwachsenen sind die Kiefernhöhle und das Siebbein am meisten betroffen, seltener die Stirnhöhle und am seltensten die Keilbeinhöhle, bei Kindern ist das Siebbein die am meisten betroffene Nebenhöhle. Es kann hier zu einer bakteriellen Superinfektion durch Pneumokokken und *Haemophilus influenzae*, gelegentlich auch *Moraxella catarrhalis*, selten *Mycoplasma pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* [1, 2] kommen.

## Symptome

Die Diagnostik umfasst neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung auch die anteriore Rhinoskopie. Die Erregerkultur aus Nasenabstrichen wird nicht als primäre Diagnostik empfohlen, da sie wenig sensitiv und unspezifisch ist.

Für eine begründete Verdachtsdiagnose sind in den meisten Fällen zwei der folgenden Symptome ausreichend:

- Gesichtsschmerzen, vor allem im Stirn- und Oberkieferbereich,
- Stauungsgefühl im Gesicht, besonders Augen und Wangen,
- verstopfte Nase,
- Geruchsunempfindlichkeit,
- anamnestisch eitriges Sekretion aus der Nase;

---

zusammen mit einem relativ spezifischen Befund wie

- Schwellungen im Sinusbereich,
- sichtbar eitriges Sekret aus der Nase oder rhinoskopisch im Bereich des mittleren Nasenganges beziehungsweise der Nasenmuschel,
- verstärkte Schmerzen bei Vorbeugen des Kopfes,
- empfindliche Sinusdruckpunkte,
- sichtbare Eiterstraße an der Rachenhinterwand.

Die Bestimmung der Blutsenkung und/oder des C-reaktiven Proteins, CRP, sowie der Schmerzintensität (Skala 1-5) kann zu Beginn oder im Verlauf der Erkrankung sinnvoll sein, um Patienten zu identifizieren, die von einer Antibiotikatherapie profitieren [2].

## Therapie

Fast alle Fälle einer akuten Sinusitis heilen ohne antibiotische Behandlung aus. Eine Antibiotikatherapie ist nur bei Hinweisen auf einen schweren Verlauf der Erkrankung indiziert:

- schwere, bereits fortgeschrittene Erkrankung mit eventuellen Komplikationen (HNO-fachärztliche Mitbehandlung notwendig),
- Eiterstraße an der Rachenhinterwand und starke Schmerzen (Intensität > 3/5),
- erhöhtes CRP > 20 mg/dl und Fieber,
- deutliche Verschlechterung der Symptome nach fünf bis zehn Tagen oder Persistenz der Beschwerden über zehn Tage.

Bei Kindern unter zwei Jahren, mit hohem Fieber oder mit Risikofaktoren wie Immundefizienz sollte die Indikation für eine Antibiotikatherapie großzügig gestellt werden [2].

Als **Mittel der Wahl** kommt hier zum Einsatz: **Amoxicillin** bei Patienten ohne antibiotische Vorbehandlung, da Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* in Deutschland in der Mehrheit empfindlich sind.

Als Alternativen bei Unverträglichkeit stehen zur Verfügung:

- Doxycyclin für Patienten (ab acht Jahren),
- Clindamycin,
- Cefuroxim, Cefaclor.

Bei einer Betalactam-Allergie kann alternativ Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin oder Roxithromycin gegeben werden; und bei fehlendem Ansprechen Amoxicillin und Clavulansäure oder Sultamicillin.

Die empfohlene Therapiedauer beträgt fünf bis sieben Tage, bei Azithromycin drei Tage [1, 2, 7].



## Zusammenfassung

Krankheit	Indikation	Erreger	Antimikrobielle Therapie	Antibiotika
<b>Nichtspezifische Infektion der Atemwege</b>	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Nur bei Nachweis / hochgradigem Verdacht primär bakterieller Genese: Pertussis oder Infektionen mit <i>Chlamydophila pneumoniae</i> und <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (unüblich bei Kindern &lt; 5 Jahre). Meldepflicht bei Pertussis gemäß Infektionsschutzgesetz beachten. In Ausnahmen bei sekundärer bakterieller Superinfektion (z. B. <i>Haemophilus influenzae</i> oder Staphylokokken)</p> <p>In Ausnahmen bei sekundärer bakterieller Superinfektion (z. B. <i>Haemophilus influenzae</i> oder Staphylokokken).</p> <p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> Halsschmerzen, Niesen, milder Husten, Fieber über weniger als drei Tage, Temperatur &lt; 39°C, Schnupfen, selbst-limitierender nasaler Sekretstau (5-14 Tage)</p>	<p>&lt; 10 % der Fälle: <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Chlamydophila pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> <p>Respiratorische Viren</p>	<p><b>Antibiotikatherapie nur bei Nachweis von:</b> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b> Makrolide Doxycyclin (nicht für Kinder &lt; 8 Jahre)</p> <p><b>Erstlinientherapie:</b> Amoxicillin</p> <p><b>Alternativen:</b> Amoxicillin + Beta-lactamase-Inhibitor</p> <p><b>Dauer der Antibiotika-Therapie:</b> 7-10 Tage (5 Tage für Azithromycin)</p>
<b>Akute Tonsillopharyngitis</b>	<p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> Pharyngitis ohne Hinweise auf A-Streptokokken-Genese, Halsschmerzen ohne Lokalbefund, Konjunktivitis, Husten, Schnupfen.</p>	Respiratorische Viren		
<b>A-Streptokokken-Angina</b>	<p>Nur bei Nachweis / hochgradigem Verdacht bakterieller Genese und schwerer Erkrankung inkl. Verdacht auf Peritonsillarabszess (Hinzuziehen eines HNO-Arzt), Scharlach, rezidivierende A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis, A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis bzw. Verdacht auf A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis bei Patienten mit Anamnese eines rheumatischen Fiebers. Tonsillopharyngitis-Patienten mit einem Centor-Score von 4 bzw. Mclsaac-Score 4-5 haben eine <i>Streptococcus pyogenes</i>-Prävalenz im Rachenabstrich (Kultur) von etwa 50 (-70) %.</p>	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A)	Antibiotische Therapie bei positivem Antigen-Test oder Nachweis im Rachenabstrich von <i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A), Scharlach	<p><b>Erstlinientherapie:</b> Penicillin V</p> <p><b>Alternativen:</b> Cephalosporine Gruppe 1</p> <p><b>Betalactam-Allergie:</b> Makrolid oder Clindamycin</p> <p><b>Dauer der Antibiotika-Therapie:</b> 10 Tage (7 Tage für Clarithromycin, 5 Tage für Oralcephalosporine, 3 Tage für Azithromycin)</p>

Krankheit	Indikation	Erreger	Antimikrobielle Therapie	Antibiotika
<b>Akute Otitis media</b>	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Kinder mit starken Allgemeinsymptomen (Fieber, starke Schmerzen, Erbrechen), mit perforierter oder beidseitiger Otitis; Kinder im Alter von &lt; 6 Monaten; bei Vorliegen einer Grundkrankheit.</p> <p>Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis zwei Jahren ohne oben genannte Kriterien sollte eine Antibiotikaverordnung mit verzögertem Behandlungsbeginn (nur bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder der Lokalbefunde und -symptomatik innerhalb der folgenden 1-2 Tage) erwogen werden.</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, Staphylokokken, A-Streptokokken</p>		<p><b>Erstlinientherapie:</b> Amoxicillin</p> <p><b>Alternativen:</b> - Amoxicillin + Beta-lactamase-Inhibitor, wenn schwerer Krankheitsverlauf oder zusätzliches Erregerspektrum erfasst werden soll - Cephalosporine Gr. 2 (bei Penicillinallergie)</p> <p><b>Betalactam-Allergie:</b> Makrolide</p> <p><b>Dauer der Antibiotika-Therapie:</b> 5-7 Tage (3 Tage für Azithromycin)</p>
<b>Akute Rhinosinusitis</b>	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Eitriges Nasensekret und Schmerzen über 10 Tage ohne Besserung oder sich innerhalb von 5-7 Tagen deutlich verschlechternd; schwere Krankheitszeichen wie hohes Fieber, starke Kopfschmerzen bzw. Schmerzen über dem erkrankten Sinus, sichtbares postnasales eitriges Sekret</p> <p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> Fast alle Fälle einer akuten purulenten Sinusitis heilen ohne antibiotische Behandlung aus. Die Verordnung von Antibiotika sollte Patienten mit mindestens moderaten Symptomen vorbehalten bleiben, die sich nicht nach 10 Tagen gebessert oder sich nach 5-7 Tagen verschlechtert haben, und Patienten mit schwerer Symptomatik</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, Staphylokokken, A-Streptokokken</p> <p>Respiratorische Viren</p>		<p><b>Erstlinientherapie:</b> Amoxicillin</p> <p><b>Alternativen:</b> Doxycyclin (nicht für Kinder &lt; 8 Jahre) Amoxicillin + Beta-lactamase-Inhibitor, Cephalosporine Gr. 2</p> <p><b>Betalactam-Allergie:</b> Makrolide</p> <p><b>Dauer der Antibiotika-Therapie:</b> 5-7 Tage</p>

## Literatur

- [1] KBV: Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der oberen Atemwege. Wirkstoff aktuell, Ausgabe 01/2012, [http://www.kbv.de/media/sp/Antibiotika\\_Infektionen\\_obere\\_Atemwege.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Antibiotika_Infektionen_obere_Atemwege.pdf), Zugriff am 04.08.2015
- [2] AkdÄ: Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie, Therapieempfehlungen, 3. Auflage 2013. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 04.08.2015
- [3] Seifart C: Banale Atemwegsinfektionen symptomatisch behandeln. PZ 42/2007 <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3873>, Zugriff am 07.08.2015
- [4] Niedersächsisches Landesgesundheitsamt: Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich, August 2013
- [5] DEGAM-Leitlinie Nr. 1: Halsschmerzen, Stand 2009. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-010\\_S3\\_Halsschmerzen\\_Lang\\_10-2009\\_12-2013\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-010_S3_Halsschmerzen_Lang_10-2009_12-2013_abgelaufen.pdf), Zugriff am 07.08.2015
- [6] DEGAM-Leitlinie Nr. 7: Ohrenschmerzen, Stand 2014 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-009I\\_S2k\\_Ohrenschmerzen\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-009I_S2k_Ohrenschmerzen_2014-12.pdf), Zugriff am 07.08.2015
- [7] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Rhinosinusitis, Stand 2011, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-049I\\_S2k\\_Rhinosinusitis\\_2011-verlängert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049I_S2k_Rhinosinusitis_2011-verlängert.pdf), Zugriff am 07.08.2015

# Infektionen der unteren Atemwege

Zu den Infektionen der unteren Atemwege (LRTI = lower respiratory tract infection) zählen die akute Bronchitis, die akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (AECOPD) und die ambulant erworbene Pneumonie (CAP = community-acquired pneumonia). Diese Krankheitsbilder machen etwa ein Drittel aller Atemwegsinfekte aus. Obwohl in vielen Fällen keine bakterielle Genese vorliegt, erhalten Patienten dennoch häufig Antibiotika [1].

## Allgemeine Diagnostik

Vor der Erwägung einer Antibiotikatherapie bei LRTI sollte eine gründliche Anamnese einschließlich eventueller Antibiotika-Vortherapien erhoben werden. **Eine Antibiotika-Vortherapie innerhalb der letzten drei Monate prädisponiert zu Infektionen durch resistente Erreger gegenüber der eingesetzten Wirkstoffgruppe** (u. a. Betalactame, Makrolide, Fluorchinolone). Eine Vortherapie mit Fluorchinolonen ist mit dem vermehrten Auftreten multiresistenter Erreger inklusive MRSA, eine Vorbehandlung mit Cephalosporinen mit Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBL) bildenden, gramnegativen Erregern assoziiert.

Darüber hinaus sind wichtige Patientencharakteristika wie Schwere der Infektion, Alter, Impfstatus, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und weitere Vortherapien, Leber- und Nierenfunktion sowie Allergien zu berücksichtigen.

## Differentialdiagnostik

Bei strukturellen Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktiver Bronchitis sind vermehrt Infektionen durch *Haemophilus influenzae* und bei fortgeschrittener COPD *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* zu berücksichtigen.

Bei Patienten aus einem Pflege-/Altersheim ist vermehrt mit Infektionen durch *Enterobacteriaceae* und *Staphylococcus aureus* sowie mit Aspirationspneumonien zu rechnen.

Bei Patienten mit Immunsuppression, kürzlicher Reisetätigkeit (Fernreisen), starken Rauchern, Patienten mit vorbestehenden Lungenschäden und/oder Exposition gegenüber Wasser aus speziellen Aufbereitungsanlagen muss an eine Infektion durch Legionellen gedacht werden.

Bei vorausgegangenem Aufenthalt in Mittelmeerländern kann eine Infektion mit Penicillin-resistenten Pneumokokken vorliegen [1].

## ESBL-bildende Keime

Zu den ESBL (Extended-Spectrum-Betalactamasen) bildenden Keimen zählen vor allem *Escherichia coli*, Klebsiellen und andere gramnegative Bakterien. Sie sind resistent gegen Penicilline, Cephalosporine sowie Monobactame und können Wirkstoffe wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim hydrolysieren. Obwohl die ESBL theoretisch mit Clavulansäure hemmbar sind, werden weitere Resistenzentwicklungen befürchtet. Basierend auf den Daten von Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systemen hat sich in Deutschland die Prävalenz von ESBL-Keimen bei Intensivpatienten zwischen 2003 und 2009 nahezu verfünffacht [3].

## Akute Bronchitis

### Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefund. In unklaren Fällen kann eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen im Stehen dazu beitragen, eine Pneumonie auszuschließen. Die Messung der Atemfrequenz und gegebenenfalls der transkutanen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie hilft bei schweren Fällen und schweren Grunderkrankungen, eine beginnende respiratorische Insuffizienz zu erkennen.

Mikrobiologische und serologische Untersuchungen sind im ambulanten Bereich in der Regel nicht indiziert. Es ist unsicher, inwieweit Patienten mit erhöhten Werten von

Leukozyten, CRP oder BSG von einer Antibiotikatherapie profitieren, so dass die Indikation für diese Laboruntersuchungen in erster Linie zum Ausschluss schwerer Infektionen vernünftig scheint, aber ungesichert bleibt. Die Entscheidung für eine Antibiotikabehandlung erfolgt daher primär anhand klinischer Kriterien.

Während Procalcitonin (PCT) unter stationären Bedingungen die Entscheidung für oder gegen ein Antibiotikum unterstützen kann (keine Antibiotikatherapie bei PCT < 0,25 ng/ml), spielt es im ambulanten Bereich kaum eine Rolle. Bislang liegen nur sehr wenige Studien aus dem ambulanten Bereich vor, die aber auf eine deutliche Senkung der Verschreibungsrate von Antibiotika ohne negative Beeinflussung des Heilungsverlaufes hinweisen. Studien, die eine Kosten-Nutzen-Beurteilung erlauben, stehen noch aus [2].

## Therapie

Bei der akuten Bronchitis handelt es sich in der Regel um eine durch Viren verursachte selbstlimitierende Erkrankung. Patienten mit akuter Bronchitis ohne COPD sollten nicht mit Antibiotika behandelt werden. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder mit schwerem und lang anhaltendem Verlauf einer akuten Bronchitis kann im Einzelfall eine Antibiotikatherapie indiziert sein.

Um die Anzahl unnötiger Antibiotikagaben bei der akuten Bronchitis gering zu halten, sollten zwei Strategien verfolgt werden:

- „Abwartende Verordnung“: Zunächst wird kein Antibiotikum verordnet, dem Patienten jedoch ermöglicht, nach zwei bis drei Tagen in der Praxis ein Antibiotikarezept ohne Wartezeit und ohne weitere Rücksprache mit dem Arzt zu erhalten.
- Ärztliches Kommunikationsverhalten: Die Erwartungshaltung des Patienten wird exploriert und dann die Entscheidung für oder wider ein Antibiotikum gemeinsam besprochen, nachdem für den Patienten in nachvollziehbarer Weise ein abwendbar gefährlicher Verlauf ausgeschlossen wurde [1].

## CAP

### Diagnostik

Typische Leitsymptome einer Pneumonie sind das akute Auftreten von beschleunigter und angestrenzter Atmung, Husten und Fieber mit eventuell zusätzlich beschleunigtem Puls, Abgeschlagenheit, Schwindel, Erbrechen oder Thoraxschmerzen. Klinisch können sich ein gedämpfter Klopfeschall über der Lunge (bei ausgedehnten Infiltrationen und/oder parapneumonischem Pleuraerguss), Bronchialatmen mit lokaler Abschwächung und fein- bis mittelblasig klingende, ohrnahe Rasselgeräusche finden. Die Befunde variieren jedoch nach Alter, teilweise auch nach Erreger. Oligosymptomatische Verläufe sowie unspezifische Allgemeinsymptome sind im Alter häufig.

Auch wenn die rein klinische Diagnostik somit nur eingeschränkt sensitiv und vor allem beim älteren Menschen nicht sehr spezifisch ist, hat die ärztliche Einschätzung den größten Anteil an der Diagnosestellung einer Pneumonie. Bei jungen Kindern kann eine Tachypnoe (entsprechend den altersbezogenen Atemfrequenz-Kriterien der WHO) diagnostisch wertvoll sein mit Sensitivitäts- und Spezifitätswerten um 50 bis 70 Prozent.

Nachweis oder Ausschluss einer Pneumonie erfolgen durch eine klinische Untersuchung mittels Auskultation sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen. Der CRB-65-Score kann bei der Entscheidung für oder gegen eine Krankenhausbehandlung helfen. Eine Reevaluation des Patienten sollte nach spätestens 48 bis 72 Stunden erfolgen, um das Therapieansprechen beurteilen zu können.

Bei der ambulant behandelten CAP (aCAP) sollte sich die Diagnostik auf eine gründliche klinische Untersuchung, das Anfertigen einer Röntgenthorax-Aufnahme und eine Laboruntersuchung zur Erfassung wichtiger Parameter begrenzen. Eine mikrobiologische Diagnostik wird nicht empfohlen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte die Labordiagnostik entsprechend der Risikokonstellation erweitert und eine mikrobiologische Diagnostik (beispielsweise aus Sputum) erwogen werden [5].

Eine weitere Labordiagnostik mit Bestimmung von Leukozyten im Differentialblutbild und Entzündungsmarkern im Serum (CRP, Procalcitonin) kann zur Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Infektion hilfreich sein. Jedoch ist die Datenlage zur Procalcitonin-Bestimmung im ambulanten Bereich und bei Kindern noch unzureichend [2].

### CRB-65-Score

Der CRB-65-Score (eine Weiterentwicklung des CURB-Score) stellt ein einfaches Hilfsmittel zur Schweregradbestimmung bei Pneumonie zusätzlich zur allgemeinen klinischen Einschätzung im ambulanten Bereich dar. Der Score besteht aus den vier Variablen Verwirrtheit/Desorientierung, Atemfrequenz, Blutdruck und Alter (confusion, respiratory rate, blood pressure, Alter  $\geq$  65 Jahre). Patienten, die keines der Kriterien erfüllen (Score = 0), haben ein Sterblichkeitsrisiko  $\leq$  1 % und können in aller Regel ambulant betreut werden. Hingegen wird bei Patienten mit einem Score von 1 oder 2 eine stationäre Aufnahme empfohlen (Sterblichkeitsrisiko circa 8 %) und bei 3 oder 4 Punkten eine Intensivtherapie (Sterblichkeitsrisiko circa 30 %).

## Therapie

In allen Patientengruppen ist *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger (etwa 50 Prozent der Fälle). Seltener werden *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* oder Viren (in erster Linie Influenza) nachgewiesen. Legionellen sind ebenfalls seltene Erreger. Bei Schulkindern und jungen Erwachsenen gehört *Mycoplasma pneumoniae* zu den drei häufigsten Erregern mit epidemischen Spitzen im Abstand von mehreren Jahren. Bei Kindern im Alter von bis zu fünf Jahren sind zwei Drittel der Fälle viral bedingt (RS-, Rhino-, Parainfluenza-, Adeno- und Influenzaviren), bei älteren Kindern ist es ein Drittel. Sehr selten als Pneumonierreger – zumindest in Deutschland – sind *Chlamydomydia pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Auswahl der Wirkstoffe für die empirische Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, nach der regionalen Antibiotika-Empfindlichkeit von Pneumokokken und nach Risikofaktoren für gramnegative Erreger (*Enterobacteriaceae*, Legionellen, *Pseudomonas aeruginosa*).

Für die ambulante Therapie bei CAP ohne Risikofaktoren ist **Amoxicillin Mittel der Wahl** (bei Kindern und Erwachsenen). Hiermit ist eine Aktivität gegenüber Pneumokokken und den meisten *Haemophilus*-Stämmen gewährleistet; Alternativen (z. B. bei Penicillinallergie) sind bei Patienten ab 14 Jahren Doxycyclin, ansonsten auch Azithromycin, Clarithromycin oder Roxithromycin. Aufgrund des zunehmenden Auftretens Makrolid-resistenter Pneumokokken und der unsicheren Wirksamkeit gegenüber *Haemophilus influenzae*, sollten diese jedoch nur noch eingeschränkt in der primären Therapie eingesetzt werden, zum Beispiel bei jüngeren Patienten mit Verdacht auf eine Mykoplasmen-Pneumonie.

Bei Patienten mit Risikofaktoren (Krankenhausvorbehandlung, Antibiotika-Vortherapie in den letzten vier bis sechs Wochen, chronische Herzinsuffizienz, strukturelle Lungenerkrankung, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz oder ZNS-Erkrankung) ist das Erregerspektrum oft verändert. In diesen Fällen wird Amoxicillin/Clavulansäure oder Sultamicillin empfohlen, alternativ (bei Vorbehandlung mit Betalactam-Antibiotikum, bei Therapieversagen oder Betalactam-Unverträglichkeit) auch Levofloxacin oder Moxifloxacin. Auch für ältere Patienten wird aufgrund der vermehrten Komorbidität und des höheren Anteils von Aspirationspneumonien und Pneumonien durch *Klebsiella spp.* und *Escherichia coli* Amoxicillin allein primär nicht mehr empfohlen [1]. Ciprofloxacin ist aufgrund schlechter Wirksamkeit gegenüber *Streptococcus pneumoniae* kein Mittel der Wahl [4].

Die Antibiotikatherapie kann zwei bis drei Tage nach klinischer Besserung und Fieberfreiheit beendet werden und sollte nicht länger als sieben Tage andauern [1].

## AECOPD

### Diagnostik

Die Diagnose der AECOPD stützt sich auf Anamnese und Befund. Die Patienten berichten über vermehrte Luftnot und vermehrten, auch verfärbten Auswurf. Sie können über Ermüdbarkeit und Schlafstörungen klagen und zeigen teilweise Bewusstseinsstörungen. Für eine schwere AECOPD sprechen unter anderem eine zentrale Zyanose, periphere Ödeme, der Einsatz der sogenannten „Atemhilfsmuskulatur“ bei der Inspiration oder hämodynamische Instabilität. Differentialdiagnostisch bedeutsam sind andere akute Lungenerkrankungen (Pneumonie, Pneumothorax, Lungenembolie) und Herzkrankheiten.

Je nach (vermutetem) Schweregrad der AECOPD sind Lungenfunktionsanalyse, Blutbild, EKG und eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen notwendig. Eine Sputumkultur (Fragestellung: bakterielle Erreger, Resistenztestung) wird bei Patienten mit schwerer AECOPD, bei Patienten mit häufigen AECOPD-Episoden (> 2 pro Jahr) oder bei Verdacht auf multiresistente Erreger empfohlen [2].

### Therapie

Die AECOPD ist zu etwa 50 Prozent infektionsbedingt, in bis zu 75 Prozent der Fälle sind dabei Viren die Ursache. Bei der seltenen AECOPD mit bakterieller Ursache richtet sich die Auswahl des Antibiotikums nach dem Schweregrad (Einteilung nach der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD).

Je nach Stadium der COPD (GOLD-Einteilung nach spirometrischen FEV1-Werten in Prozent des Sollwertes), Vorhandensein von Bronchiektasen, Krankheitsdauer und antibiotischer Vorbehandlung handelt es sich bei den bakteriellen Erregern um „klassische“ Atemwegsinfektionserreger (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*), seltener um gramnegative Enterobakterien (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*) oder um *Pseudomonas aeruginosa*, die die Atemwege dann auch chronisch besiedeln können. Bei einer FEV1 < 50 % des Sollwertes und insbesondere bei häufigen Exazerbationen werden überwiegend *Enterobacteriaceae* nachgewiesen.

Patienten mit leichtgradiger AECOPD und vorbestehendem COPD-Schweregrad GOLD I und II benötigen in der Regel keine Antibiotika.

Patienten mit leichtgradiger AECOPD und vorbestehendem COPD-Schweregrad GOLD III und IV (< 50 % FEV1) sollten dann Antibiotika erhalten, wenn sie Dyspnoe mit eitrigem Auswurf haben. **Mittel der Wahl** ist **Amoxicillin**, erste Alternativen sind Doxycyclin und neuere Makrolide. Bei Therapieversagen oder Rezidiven können in Abhängigkeit von der Vorbehandlung (unmittelbar oder in den letzten drei Monaten), dem Erregerspektrum und der Resistenzlage Amoxicillin/Clavulansäure beziehungsweise Sultamicillin, Cefuroxim, Cefpodoxim, Levofloxacin oder Moxifloxacin eingesetzt werden. Die Therapiedauer beträgt in der Regel sieben Tage, für Fluorchinolone fünf Tage, für Azithromycin drei Tage. Wesentliches Kriterium für eine Entscheidung zwischen den vorhandenen Alternativen sind die vorausgegangenen Antibiotikatherapien bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen. Es wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Wirkstoffgruppen empfohlen, insbesondere bei Therapien innerhalb der letzten drei Monate [1].

### Sputumkultur

Damit eine Sputumkultur valide Ergebnisse liefert, sind folgende Punkte zu beachten:

- Mund mit frischem Wasser spülen (Reduktion der Begleitflora), jedoch nicht desinfizieren,
- Morgensputum aus tiefer Expektoratation gewinnen (ggf. kann eine Provokation durch Atemgymnastik oder durch Inhalation eines 45°C warmen, hypertonen Aerosols, z. B. 5%- oder 10%ige NaCl-Lösung, erfolgen),
- Sekret in Sputumgefäß abhusten (ca. 3-5 ml),
- Sputum umgehend gekühlt lagern (sofern keine Untersuchung innerhalb von 2-3 Stunden erfolgen kann),
- Sputum nicht sammeln,
- Material in steriles Röhrchen überführen,
- für die Untersuchung auf Mykobakterien Proben an drei aufeinanderfolgenden Tagen entnehmen [6, 7].

## Zusammenfassung

Krankheit	Indikationen für orale ambulante Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotika
<b>Akute Bronchitis</b>	<p><b>Indikation</b> für Antibiotika bei akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis. Bei Patienten mit schwerwiegender Symptomatik muss eine Pneumonie ausgeschlossen werden.</p> <p>Bei Verdacht auf Pertussis sollte vor Beginn einer antibiotischen Therapie eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt werden.</p> <p><b>Keine Indikation</b> für Antibiotika bei unkomplizierter akuter Bronchitis. Eine Sputumdiagnostik ist nicht erforderlich. 90 % aller Fälle sind nicht bakteriell bedingt und benötigen keine Antibiotika.</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Bordetella parapertussis</i></p> <p><i>Bordetella pertussis</i></p> <p>RSV, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und Metapneumoviren</p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin</li> <li>- Penicillin V bei Nachweis von <i>S. pneumoniae</i></li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxycyclin</li> <li>- Azithromycin</li> <li>- Clarithromycin</li> <li>- Roxithromycin</li> </ul> <p><b>Therapiedauer:</b> 7 Tage (Azithromycin 3 Tage)</p>
<b>CAP</b>	<p><b>Indikation</b> für Antibiotika bei Nachweis eines Infiltrats im Röntgenbild und Risikoscore von CRB-65 = 0, ggf. auch bei einem CRB-65 = 1 und fehlenden instabilen Begleiterkrankungen.</p> <p><b>Keine Indikation</b> für Antibiotika bei viraler Genese.</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Legionella pneumoniae</i>  <i>(Chlamydophila pneumoniae)</i></p> <p>Respiratorische Viren (u. a. RSV, Influenza-, Parainfluenza-, Adenoviren)</p>	<p><b>Patienten ohne Risikofaktoren:</b></p> <p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin</li> <li>- Penicillin V bei Nachweis von <i>S. pneumoniae</i></li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxycyclin</li> <li>- Azithromycin</li> <li>- Clarithromycin</li> <li>- Roxithromycin</li> </ul> <p><b>Therapiedauer:</b> - 5-7 Tage (Azithromycin 3 Tage)</p> <p><b>Patienten mit Risikofaktoren:</b></p> <p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin/Clavulansäure</li> <li>- Sultamicillin</li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefuroxim</li> <li>- Cefpodoxim</li> <li>- Levofloxacin</li> <li>- Moxifloxacin</li> </ul>



Krankheit	Indikationen für orale ambulante Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotika
AECOPD	<p><b>Indikation</b> für Antibiotika bei leichtgradiger AECOPD mit Dyspnoe mit eitrigem Auswurf und COPD Gold-Stadium III oder IV (FEV1 &lt; 50 % vom Sollwert).</p> <p>Keine Indikation für Antibiotika bei viraler Genese.</p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Haemophilus spp.</i>  <i>Moraxella spp.</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  <i>Chlamydia pneumoniae</i></p> <p>Respiratorische Viren</p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin</li> <li>- Penicillin V bei Nachweis von <i>S. pneumoniae</i></li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxycyclin</li> <li>- Azithromycin</li> <li>- Clarithromycin</li> <li>- Roxithromycin</li> </ul> <p><b>Therapiedauer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 Tage (Azithromycin 3 Tage)</li> </ul>

## Fazit

- Die akute Bronchitis wird vorwiegend durch Viren verursacht und erfordert in den meisten Fällen keine Antibiotikatherapie.
- Mittel der Wahl bei Patienten mit ambulant behandelter CAP (Haupterreger: *Streptococcus pneumoniae*) ohne Risikofaktoren ist Amoxicillin, bei CAP mit Risikofaktoren sind es Aminopenicilline mit Betalactamase-Inhibitor.
- Patienten mit leichtgradiger AECOPD und vorbestehendem COPD-Schweregrad GOLD I und II benötigen in der Regel keine Antibiotika. Patienten mit leichtgradiger AECOPD und vorbestehendem COPD-Schweregrad GOLD III und IV (FEV1 < 50 %) sollten bei Dyspnoe mit eitrigem Auswurf antibiotisch behandelt werden. Gegen die Hauptkeime *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* wird im ambulanten Bereich vorrangig Amoxicillin eingesetzt, falls kein Hinweis auf Ampicillinresistenz von *Haemophilus influenzae* besteht (cave: häufige Vorbehandlungen).

## Literatur

- [1] KBV: Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der unteren Atemwege. Wirkstoff aktuell, Ausgabe 3/2013. [http://www.kbv.de/media/sp/Antibiotika\\_Infektionen\\_untere\\_Atemwege.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Antibiotika_Infektionen_untere_Atemwege.pdf) (Zugriff am 19.08.2015)
- [2] AkdÄ: Atemwegsinfektionen – Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. 3. Aufl. 2013. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf#page=1&view=fitB> (Zugriff am 19.08.2015)
- [3] Richter-Kuhlmann A: Antibiotikatherapie: Häufig zu viel, zu lang und zu breit. Dt Ärztebl 2014; 111(5): A172-3
- [4] Niedersächsisches Landesgesundheitsamt: Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich. August 2013
- [5] Höffken G et al.: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie. Pneumologie 2009; 63: e1-68
- [6] Seelig HP: Untersuchungsmaterialien für die Mikrobiologie, Mykologie und Parasitologie. In: Seeling HP (Hrsg.): Präanalytik (Monographie); 2008
- [7] MVZ Clotten: Leistungsverzeichnis 2012/13, Seite 176

# Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen sind im ambulanten Bereich nach den Atemwegsinfektionen der häufigste Grund für eine Antibiotikaverordnung.

## Definition

Grundsätzlich wird bei den Harnwegsinfektionen zwischen Bakteriurie, unkomplizierter und komplizierter Harnwegsinfektion unterschieden. Von einer asymptomatischen Bakteriurie wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer Harntraktbesiedelung keinerlei Symptome und keine Leukozyturie bestehen [4].

Eine Harnwegsinfektion wurde ursprünglich als unkompliziert eingestuft, wenn im Harntrakt keine relevanten funktionellen oder anatomischen Anomalien, keine relevanten Nierenfunktionsstörungen und keine relevanten Begleiterkrankungen vorliegen, die eine Harnwegsinfektion beziehungsweise gravierende Komplikationen begünstigen. In der Zwischenzeit hat sich in der Praxis eine weitergehende Definition etabliert, wonach auch ansonsten gesunde Schwangere, Frauen in der Postmenopause, jüngere Männer und Patienten mit Diabetes und stabiler Stoffwechsellage dazugehören [1, 2].

Zu den unkomplizierten Harnwegsinfektionen zählen die akute unkomplizierte Zystitis und die akute unkomplizierte Pyelonephritis. Bei einer unteren Harnwegsinfektion (Zystitis) sind Infektion und Entzündungsreaktion auf die Blase begrenzt. Bei einer oberen Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) ist das Nierenparenchym betroffen. Beide Krankheitsbilder verursachen in der Regel klinische Symptome [1, 2, 4].

## Verordnung Urintest

Urintests zur Diagnose einer Harnwegsinfektion können nicht als Sprechstundenbedarf verordnet werden. Sie sind laut EBM in der Gebührenordnungsposition enthalten.

## Risikofaktoren für eine unkomplizierte Harnwegsinfektion

Bei ansonsten gesunden, nicht schwangeren Frauen erhöhen folgende Faktoren das Risiko für eine Harnwegsinfektion:

- Geschlechtsverkehr,
- Gebrauch von Diaphragma und Spermiziden,
- vorangegangene asymptomatische Bakteriurie,
- Harnwegsinfektion in der Anamnese,
- jugendliches Alter bei erster Harnwegsinfektion,
- Harnwegsinfektionen in der Familienanamnese [1].

Häufigster Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist *Escherichia coli*, gefolgt von *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* [1].

## Komplizierte Harnwegsinfektion

Eine komplizierte Harnwegsinfektion (HWI) liegt vor, wenn prädisponierende Faktoren hinzukommen. Dies ist der Fall bei Kindern unter 12 Jahren, älteren Männern, Anlage eines Dauerkatheters, Entlassung aus dem Krankenhaus, Obstruktionen, Nieren- oder Blasenfunktionsstörungen [1-3, 7].

## Diagnostik

### Anamnese

Symptome der unteren Harnwegsinfektion sind Dysurie, imperativer Harndrang, Pollakisurie, Schmerzen oberhalb der Symphyse. 95 Prozent aller Patientinnen haben mindestens eines dieser Symptome. Patienten mit oberer Harnwegsinfektion klagen über Flankenschmerzen, klopfschmerzhaftes Nierenlager und/oder Temperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$ , Übelkeit, Erbrechen. Diese Einteilung nach Symptomen lässt zwar keine zwingenden Rückschlüsse auf die Lokalisation der Infektion zu, ist aber durchaus ein Hinweis auf die unterschiedliche Antibiotika-Therapie bei Zystitis oder Pyelonephritis [1, 2].

Differentialdiagnostisch sind Entzündungen der Scheide, Harnröhreninfektionen, genitale Infektionen wie Salpingitis oder Adnexitis und bei Männern die Prostatitis zu berücksichtigen [1].

### Weitergehende Diagnostik

Zur Diagnostik sollte immer eine Urinuntersuchung (gegebenenfalls inklusive Mikroskopie) erfolgen. Beim Rezi-div sind zumindest ein Urinteststreifen und eine Urinkultur obligat und bei einer Pyelonephritis sollte zusätzlich eine Sonografie durchgeführt werden [1, 2].

Wenn anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Pyelonephritis und eine komplizierte Harnwegsinfektion unwahrscheinlich sind, ist eine weitere Diagnostik nicht zwingend notwendig [2].

### Urinuntersuchung

Von einer signifikanten Erregerzahl, die das mikrobiologische Kriterium für die Diagnose einer HWI darstellt, spricht man bei über  $10^5$  koloniebildenden Einheiten (KBE)/ml. Erregerzahlen von  $10^3$  bis  $10^4$  KBE/ml können bei entsprechenden klinischen Symptomen bereits klinisch relevant sein, sofern es sich um Reinkulturen von Bakterien handelt [6].

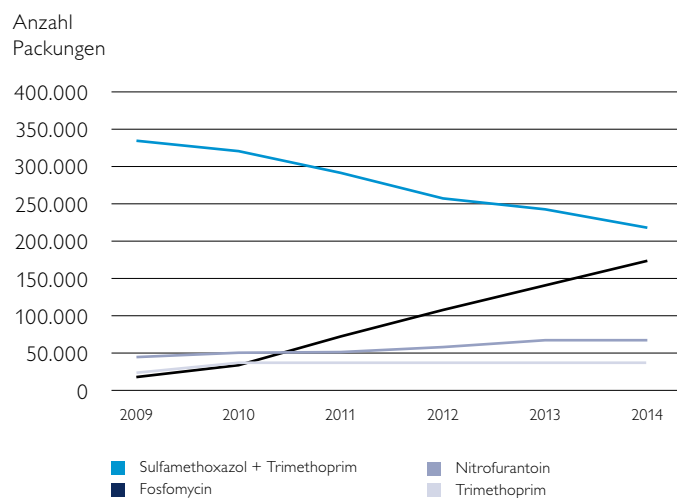
Urinteststreifen: Ein Nachweis von Nitrit setzt das Vorhandensein bestimmter Erreger voraus, die Nitrat zu Nitrit reduzieren können, dabei aber mindestens vier Stunden in der Blase verweilt haben müssen. Einige Bakterien wie Pseudomonaden und grampositive Keime (Enterokokken, Staphylokokken) bilden jedoch keine Nitratreduktase und werden daher durch einen Nitritnachweis nicht erfasst. Leukozyten deuten auf eine entzündliche Reaktion hin. Allerdings muss es sich nicht unbedingt um eine HWI handeln. Denkbar wäre auch eine Infektion im Genitalbereich (Kolpitis) [2, 6].

Urinkultur: Nimmt man die signifikante Bakteriurie (also  $10^5$  koloniebildende Einheiten (KBE)/ml) als Grenze, werden 30 bis 50 Prozent der Zystitiden übersehen. In 75 bis 95 Prozent wachsen *Escherichia coli*. Enterokokken und Streptokokken sind oft eine Kontamination, der Nachweis von drei und mehr bakteriellen Spezies immer [2].

### Therapie

Das wesentliche Ziel bei der Therapie von Harnwegsinfektionen ist, die klinischen Symptome schneller zum Abklingen zu bringen. In der Regel erfordert eine akute symptomatische Harnwegsinfektion eine antibakterielle Therapie, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der mikrobiologischen Resistenztestung vorliegt. Die Antibiotikauswahl erfolgt daher nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit und der erwarteten Resistenzsituation [4].

### Antibiotika-Verordnungen bei Harnwegsinfektionen



### Asymptomatische Bakteriurie bei Erwachsenen

Eine asymptomatische Bakteriurie gilt bei Frauen dann als gesichert, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Urinproben derselbe Keim mit der Zahl von mindestens  $10^5$  KBE/ml gefunden wird [2]. Beim Mann ist eine Urinprobe ausreichend [7].

Einer aktuellen Metaanalyse der Cochrane Collaboration zufolge konnte eine Antibiotikatherapie bei asymptomatischer Bakteriurie das Entstehen symptomatischer Harnwegsinfektionen, infektbedingter Komplikationen oder Todesfälle nicht verhindern. Eine asymptomatische Bakteriurie soll daher – abgesehen von Ausnahmen wie beispielsweise bei einer Schwangerschaft oder vor urologischen

Eingriffen – nicht antibiotisch behandelt werden [5]. Bei Schwangeren hingegen ist auch in dieser Indikation der Einsatz eines Antibiotikums erforderlich, da in bis zu 30 Prozent der Fälle eine Pyelonephritis folgt und dieses Risiko um 77 Prozent gesenkt werden kann. Am Ende des ersten Trimeons wird daher regelhaft ein Screening mittels Urinuntersuchung und Kultur durchgeführt [2]. Zur Behandlung kommen Penicillinderivate, orale Cephalosporine der Gruppe 2 oder 3 oder Fosfomycin-Trometamol in Betracht [6]. Die DEGAM-Leitlinie empfiehlt, die Therapie erst nach Vorliegen des Antibiotogramms resistenzgerecht einzuleiten [3].

## Untere Harnwegsinfektion (Zystitis) bei Erwachsenen

30 bis 50 Prozent aller unteren Harnwegsinfektionen heilen spontan innerhalb einer Woche aus, nur in zwei Prozent der Fälle ist ein Aufsteigen der Erreger und somit eine Pyelonephritis zu befürchten. Daher sieht die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) in den ersten Tagen ein abwartendes Verhalten mit Steigerung der Trinkmenge als eine Option. Dagegen spricht jedoch die rasche Linderung der oft stark belastenden Symptome bei adäquater antibiotischer Therapie [2, 3, 6].

**Antibiotika**, gegen die Erreger in mehr als **20 Prozent der Fälle resistent** sind, sollten bis auf weiteres nicht zur kalkulierten Antibiotikatherapie der Zystitis eingesetzt werden: **Somit scheiden Cotrimoxazol und Trimethoprim für die empirische Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen aus.** Liegen die aktuellen, lokalen Resistenzen nachweislich unter 20 Prozent, ist der Einsatz von Trimethoprim (oder auch Cotrimoxazol) bei der unkomplizierten Zystitis vertretbar. Beide können als Kurzzeittherapie über drei Tage eingesetzt werden [2, 4].

Aufgrund niedriger Resistenzraten und mikrobiologischer Kollateralschäden (Selektion multiresistenter Erreger) gilt die Einmalgabe von **Fosfomycin** als ein **Mittel der Wahl** in der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis. Für Fosfomycin besteht eine Kontraindikation bei Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min).

Alternativ kann Nitrofurantoin bei ansonsten gesunden Frauen aufgrund niedriger Resistenzraten/mikrobiologischer Kollateralschäden zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden. Die Anwendungsdauer umfasst fünf bis sieben Tage. Vor Verordnung von Nitrofurantoin sollten Nieren- und Leberfunktion überprüft werden, da bei Störungen dieser Funktionen mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Unter der Therapie mit Nitrofurantoin sind Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Nitrofurantoin kann interstitielle Pneumonitiden und Lungenfibrosen (zum Teil tödlich, meist unter Langzeitanwendung, aber auch bei kürzerer oder intermittierender Anwendung) sowie Neuropathien verursachen. Es ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert. Deshalb sollte Nitrofurantoin bei älteren Patienten, bei denen stets mit einer eingeschränkten Nierenfunktion gerechnet werden muss, nicht angewendet werden [2, 4, 8, 9].

Fluorchinolone (Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) sind zwar bei ansonsten gesunden Frauen als Dreitagestherapie zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis gut wirksam, aber nicht Antibiotika der ersten Wahl (Mittel der Reserve). Sie erhöhen das Risiko für *C.-difficile*-Infektionen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Zur Therapie der Zystitis bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden [4, 6].

Aminopenicilline + Betalactamase-Inhibitor und orale Cephalosporine sind für die empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis keine Mittel der ersten Wahl. Cephalosporine der zweiten (Cefuroxim) oder dritten Generation (Cefpodoximproxetil, Cefixim, Cefitibuten) können als Alternative erwogen werden, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen [4].

Aminopenicilline ohne Betalactamase-Inhibitoren können wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits- und Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden [4].

Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden jüngeren Männern

werden die gleichen Antibiotika wie bei Frauen empfohlen, außer Fosfomycin-Trometamol (Einmaltherapie) und Nitrofurantoin [4]. Diese sind für Männer nicht zugelassen.

## Obere Harnwegsinfektion (Pyelonephritis) bei Erwachsenen

Eine rechtzeitig eingeleitete wirksame Therapie kann bei einer Pyelonephritis möglicherweise einen Nierenparenchymschaden vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf, meist sind sieben bis 14 Tage ausreichend.

Nur milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sollten bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität, sollte die Therapie initial mit parenteralen Antibiotika begonnen werden.

Eine zweiwöchige Therapiedauer ist bei milder oder mittelschwerer Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf ausreichend. Mit Fluorchinolonen kann die Therapie auf sieben bis zehn Tage und bei höheren Dosen sogar auf fünf Tage verkürzt werden. **Fluorchinolone** mit guter systemischer Wirksamkeit, Ciprofloxacin oder Levofloxacin, sind **Mittel der Wahl** bei der Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen, falls die lokale *Escherichia coli*-Resistenzrate nicht deutlich über zehn Prozent liegt. Oralcephalosporine der dritten Generation (Cefpodoximproxetil, Ceftibuten oder Cefixim) sollten als Alternative in Erwägung gezogen werden, wenn Fluorchinolone nicht angewendet werden können.

Cotrimoxazol sollte nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden, kann aber zur gezielten Therapie bei Erregersicherung und entsprechendem Antibiotogramm eingesetzt werden, auch im Sinne einer oralen Folgetherapie. Trimethoprim allein ist hier nur in Ausnahmefällen geeignet [4]. Bei ausgetestetem Erreger kann auch eine Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden [2].

Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis bei gesunden jüngeren Männern werden als Mittel der ersten Wahl Fluorchinolone empfohlen, falls die lokale *Escherichia coli*-Resistenzrate nicht deutlich über zehn Prozent liegt. Die Therapiedauer liegt in der Regel bei sieben bis zehn Tagen [4].

## Unkomplizierte Zystitis bei Kindern und Jugendlichen

Zystitiden, die mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen und/oder neu auftretender Inkontinenz einhergehen, bedürfen zur raschen Symptombeseitigung einer antibakteriellen Therapie.

**Trimethoprim** galt bis vor Kurzem noch als eines der **Mittel der ersten Wahl**. Der Sulfonamid-Anteil der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen ist verzichtbar. Eine wesentliche Verbesserung der klinischen Effektivität bei der Zystitis durch das Kombinationspräparat Cotrimoxazol wurde nicht gezeigt. Dafür ist das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen größer. In seltenen Fällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen mit zum Teil erheblichen Folgen (Lyell-Syndrom) beobachtet. Mit steigenden Resistenzraten von *Escherichia coli* gegen Trimethoprim rückt der Wirkstoff als Mittel der ersten Wahl zunehmend in den Hintergrund. In Regionen mit hohen Resistenzquoten von *Escherichia coli* gegen Trimethoprim ist eine kalkulierte Therapie mit einem **Oralcephalosporin** oder mit Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor zu bevorzugen. Prinzipiell sollten bei der kalkulierten Therapie einer Zystitis zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen Reserveantibiotika vermieden werden.

Bei (rezidivierenden) Harnwegsinfektionen älterer Mädchen (> 12 Jahre) mit eindeutigen klinischen Symptomen einer Zystitis kann auch Fosfomycin-Trometamol eingesetzt werden. Die empfohlene Therapiedauer liegt in der Regel bei drei (bis fünf) Tagen (außer bei Fosfomycin-Trometamol). Kürzere Therapiezeiten gehen im Kindesalter mit einem höheren Rezidivrisiko einher [4].

## Unkomplizierte Pyelonephritis bei Kindern und Jugendlichen

Eine Antibiotikatherapie muss umgehend eingeleitet werden, um Nierenparenchymschäden zu vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf. Meist sind (sieben bis) zehn Tage ausreichend. Entscheidend ist die rasche Einleitung einer wirksamen antibakteriellen Behandlung. Jede Verzögerung erhöht das Risiko segmentaler Nierennarben. Bei schwerem Verlauf und im Säuglingsalter kann initial eine parenterale Therapie indiziert sein, um rasch hohe Plasma- und Parenchymkonzentrationen des Antibiotikums zu gewährleisten. Nach Ansprechen der Therapie und Kenntnis des Resistogramms kann auf eine gezielte orale Behandlung umgestellt werden. Bei Pyelonephritis jenseits des Säuglingsalters kann die antibakterielle Behandlung mit einem Oralcephalosporin der Gruppe 3 ambulant erfolgen, sofern eine gute Compliance zu erwarten und die ärztliche Überwachung der Therapie gewährleistet ist [4].

## Besondere Indikationen

### Rezidivierende Harnwegsinfektionen

Rezidivierende Harnwegsinfektionen liegen bei mehr als zwei symptomatischen Infektionen pro Halbjahr oder mehr als drei symptomatischen Infektionen pro Jahr vor. Als vorbeugend wirksame Verhaltensregeln gelten die folgenden Maßnahmen:

- regelmäßig viel trinken (zwei bis drei Liter pro Tag),
- Analhygiene,
- Vermeidung übertriebener Genitalhygiene,
- sexuelle Enthaltbarkeit,
- Miktion nach Koitus,
- Vermeidung von Spermiziden.

Durch Studien ist eine antibiotische Minimalprophylaxe belegt. Sie soll maximal über sechs Monate mit der abendlichen Gabe von Cotrimoxazol, Trimethoprim, Nitrofurantoin oder Cephalexin durchgeführt werden. Auch hierbei sollte Nitrofurantoin nur dann gegeben werden, wenn risikoärmere Antibiotika nicht einsetzbar sind, sowie keinesfalls über

einen längeren Zeitraum (maximal sechs Monate). Derzeit erhalten rund 1.000 Patienten in Baden-Württemberg eine Langzeitbehandlung.

Fosfomycin-Trometamol einmal alle zehn Tage ist zwar auch in dieser Indikation untersucht, sollte aber zum Schutz vor Resistenz nach unserer Ansicht der Therapie vorbehalten bleiben. Die fallweise Selbstbehandlung und die postkoitale Gabe eines Antibiotikums bei gesichertem Zusammenhang mit einer HWI stellen mögliche Alternativen dar [2].

### Antibiotische Prophylaxe [2]

#### postkoital

Cotrimoxazol (TMP/SMX)	80/400 mg
Trimethoprim (TMP)	100 mg
Nitrofurantoin	50-100 mg
Cephalexin	250 mg

#### Minimalprophylaxe (zur Nacht) für 6 Monate

Cotrimoxazol (TMP/SMX)	40/200 mg (auch 3x pro Woche)
Trimethoprim (TMP)	100 mg
Nitrofurantoin	50-100 mg
Cephalexin	125-250 mg
Fosfomycin	3 g alle 10 Tage

## Männer

Bis auf wenige Ausnahmen muss man hier von komplizierten Harnwegsinfektionen ausgehen, insbesondere bei Fieber > 38 °C ist in über 90 Prozent der Fälle die Prostata beteiligt. Abweichend zur sonstigen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen werden aus diesem Grund Fluorchinolone für sieben bis zehn Tage empfohlen [2].

## Zusammenfassung

### Spezifische Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika bei Erwachsenen mit unkomplizierten HWI

Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotika
Unkomplizierte Zystitis	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen einhergehen</p> <p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> asymptomatische Bakteriurie</p>	<i>Escherichia coli</i> (80–90 %), <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , Staphylokokken	<p><b>Erstlinientherapie:</b> Fosfomycin-Trometamol (nur Frauen)</p> <p><b>Alternativen:</b> - Trimethoprim* - Cotrimoxazol* - Fluorchinolone, bevorzugt Norfloxacin - Cephalosporine Gruppe 2/3 - Nitrofurantoin (nur Frauen)</p> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> - Fosfomycin-Trometamol: Einmaldosis - Trimethoprim* 5 Tage - Cotrimoxazol* 3 Tage - Fluorchinolone 3 Tage - Cephalosporine Gruppe 2/3 3 Tage - Nitrofurantoin 5-7 Tage</p>
Unkomplizierte Pyelonephritis	Antibiotikatherapie immer indiziert	<i>Escherichia coli</i> (80–90 %), <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , Staphylokokken, andere Enterobacteriaceae	<p><b>Erstlinientherapie:</b> - Ciprofloxacin - Levofloxacin</p> <p><b>Alternativen:</b> - Cephalosporine Gruppe 3 - Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor - Cotrimoxazol*</p> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> 7-14 Tage</p>

\* Keine empirische Therapie, nur falls Erreger als sensibel getestet

## Spezifische Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen mit unkomplizierten HWI

Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotika
<b>Unkomplizierte Zystitis</b>	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen und/oder neu auftretender Inkontinenz einhergehen</p> <p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> asymptomatische Bakteriurie ohne Hinweise für funktionelle Blasenentleerungsstörungen, Harntraktfehlbildungen oder vorausgegangene Pyelonephritiden</p>	<p><i>Escherichia coli</i> seltener: <i>Proteus mirabilis</i>, Staphylokokken</p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b> Cephalosporine Gruppe 2/3</p> <p><b>Alternativen:</b> - Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor - Fosfomycin-Trometamol (nur ältere Mädchen &gt; 12 Jahre) - Trimethoprim*</p> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> 3 (-5) Tage (außer bei Fosfomycin-Trometamol)</p>
<b>Unkomplizierte Pyelonephritis</b>	<b>Antibiotikatherapie immer indiziert</b>	<p><i>Escherichia coli</i> selten: <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i></p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b> Cephalosporine Gruppe 3</p> <p><b>Alternativen:</b> Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor</p> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> (7-)10 Tage</p>

## Literatur

- [1] S3-Leitlinie AWMF Harnwegsinfektionen; 2010, Register-Nr. 042/044
- [2] Zieschang M, Walter S: Alles Cipro? Unkomplizierte Harnwegsinfektionen werden heute anders behandelt; Arzneiverordnungen in der Praxis; Band 42, vorab online; 16.07.2015
- [3] DEGAM-Leitlinie Nr. 1; Brennen beim Wasserlassen; Anwenderversion der S3-Leitlinie Harnwegsinfekte; 2009
- [4] KBV: Harnwegsinfektionen; Wirkstoff aktuell Ausgabe 2/2012
- [5] Keine Antibiotika bei asymptomatischer Bakteriurie! infomed-screen Juli/August 2015; 19(4): 29
- [6] Harnwegsinfektion – zu welcher Gruppe gehört der Patient? Allgemeinarzt-online; 03.12.2013; (Zugriff am 31.08.2015)
- [7] Niedersächsisches Landesgesundheitsamt: Rationale orale Antibiotikatherapie für Erwachsene im niedergelassenen Bereich. August 2013
- [8] www.fachinfo.de
- [9] Vahlensieck W et al.: Rezidivierende Harnwegsinfektionen – Wie vermeiden und behandeln? Dt. Ärztebl 2015; 112(37): [16]; DOI: 10.3238/PersUro.2015.0911.03. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/171807/Rezidivierende-Harnwegsinfektionen-Wie-vermeiden-und-behandeln?src=search> (Zugriff am 24.09.2015)



# Antibiotika: Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen

In diesem Kapitel sollen Gesichtspunkte tabellarisch dargestellt werden, die für die Verordnung antibakterieller Mittel in der ambulanten Therapie häufiger bakterieller Infektionen (zum Beispiel der Atemwege und der Harnwege) bei Erwachsenen eine Rolle spielen. Dazu gehören relevante unerwünschte Wirkungen und Interaktionen. Dabei wird nicht Vollständigkeit angestrebt. Für die Auswahl werden vielmehr Häufigkeit, Gefährlichkeit und der gegebenenfalls noch unzureichende Bekanntheitsgrad der Neben- und Wechselwirkungen herangezogen.

Nicht berücksichtigt werden Mittel zur Behandlung spezieller Infektionen (beispielsweise Tuberkulose) und Mittel, die nur parenteral oder topisch verwendet werden.

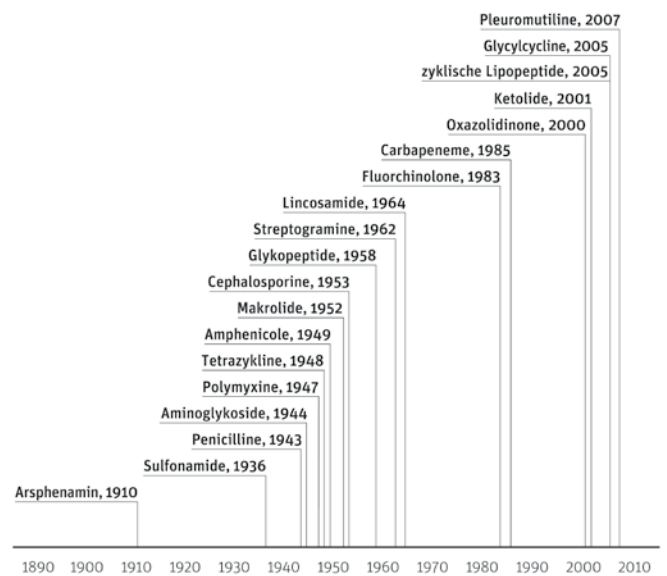
Für die Verordnung der einzelnen Mittel, insbesondere auch für Dosierungen, wird auf die jeweils aktuelle Fachinformation verwiesen. Für Fragen zur Verordnung von Antibiotika in Schwangerschaft und Stillzeit steht das Verordnungsforum 32 auf [www.kvbwue.de](http://www.kvbwue.de) zur Verfügung.

Folgende Wirkstoffgruppen werden besprochen:

- Sulfonamide und Trimethoprim (in Kombination z. B. als Cotrimoxazol),
- Betalactam-Antibiotika (insbesondere Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme) und Betalactamase-Hemmer,
- Aminoglykoside (insbesondere Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin),
- Tetracycline (Doxycyclin ist der relevanteste Vertreter),
- Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Fidaxomicin) und Ketolide (z. B. Telithromycin),
- Lincosamide (Clindamycin ist einziger relevanter Vertreter),
- Fluorchinolone („Gyrase-Hemmer“, z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin/Ofloxacin, Moxifloxacin),
- Nitrofurane (Nitrofurantoin ist einziger relevanter Vertreter),
- Fosfomycin,
- Nitroimidazole (Metronidazol ist der relevanteste Vertreter),
- Rifampicin,
- Oxazolidinone (Linezolid ist derzeit der einzige relevante Vertreter).

Die Reihenfolge orientiert sich weitgehend an der Einführung der Antibiotika in Deutschland.

Einführung neuer Antibiotika-Klassen weltweit



Die Jahreszahlen geben an, wann das erste Medikament der genannten Klasse in Deutschland oder andernorts eingeführt wurde. Nicht berücksichtigt sind Medikamente gegen Tuberkulose.

Quelle: vfa, 2014

## Vorbemerkung zu Interaktionen zwischen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva:

In der älteren Literatur finden sich teilweise Angaben, dass Antibiotika verschiedener Gruppen die Wirksamkeit oraler **Kontrazeptiva** beeinträchtigen. Diese Angaben beruhen im Wesentlichen auf Berichten über Einzelfälle eines Versagens oraler Kontrazeptiva während einer Antibiotikatherapie.

Die Datenlage ergibt inzwischen einen beachtenswerten Aspekt. In einem Fachartikel wird sogar von einem „entlarvten Mythos“ gesprochen [1]. Das Risiko des Pillenversagens unter Antibiotika sei insgesamt sehr gering und unterscheidet sich nicht signifikant von der normalen Versagerrate. Für orale Kombinationspräparate betrage die Versagerrate bei Antibiotikaeinnahme 1,2 bis 1,6 Prozent gegenüber 1,0 Prozent ohne Antibiotika [2]. Darüber hinaus sollten

Sie für Ihre eigene Sicherheit Ihre Patientin immer auf die Möglichkeit einer Wechselwirkung hinweisen und sie auf die jeweilige Fachinformation verweisen.

Eine wichtige Ausnahme bilden die Rifamycine Rifampicin und Rifabutin: Infolge der Enzyminduktion steigt unter Rifampicin die Hydroxylierung von Ethinylestradiol zwei- bis vierfach und der Plasmaspiegel fällt um 40 bis 80 Prozent. Zyklusstörungen und eine Ovulationsrate von 30 bis 50 Prozent trotz der Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden nachgewiesen. Eine zusätzliche kontrazeptive Methode ist bis zu zwei Monate nach Absetzen von Rifampicin unumgänglich [2].

Das britische Royal College of Obstetricians and Gynaecologists führt aus, dass die Evidenz nicht generell für eine reduzierte Effektivität kombinierter oraler Kontrazeptiva unter nicht-enzyminduzierenden Antibiotika spricht. Es werden nicht mehr zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen empfohlen, um die kontrazeptive Wirksamkeit aufrecht zu erhalten, wenn nicht-enzyminduzierende Antibiotika mit kombinierten hormonalen Methoden für drei Wochen oder weniger verwendet werden. Der einzige Vorbehalt bestünde darin, dass, wenn die Antibiotika (und/oder die Erkrankung) Erbrechen oder Diarrhoe verursachen, in diesem Fall die üblichen zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten wären [3].

Dessen ungeachtet ist in jedem Fall zu empfehlen, die Ausführungen der jeweiligen Fachinformation zu diesem Thema strikt einzuhalten.

- [1] Archer JSM, Archer DF: Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 917-23
- [2] Donnerer J: Wechselwirkungen der hormonellen Kontrazeptiva. *Gynäkologe* 2011; 44: 31-6
- [3] Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Drug Interactions with Hormonal Contraception. First published in 2011 (Updated January 2012). ISSN 1755-103X. [www.fsrh.org/pdfs/CEUguidancedruginteractions-hormonal.pdf](http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidancedruginteractions-hormonal.pdf)

## Sulfonamide und Trimethoprim

Diese liegen in Kombination beispielsweise als Cotrimoxazol vor:

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	Allergische Reaktionen, auch Knochenmarkschädigung und schwere Hautreaktionen (z. B. Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom) [1, 2].  QT-Verlängerung [3, 4].  Übelkeit, Erbrechen, selten Cholestase.
Mögliche Wechselwirkungen	Hyperkaliämie: Erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko bei Kombination von Cotrimoxazol mit Spironolacton [5, 6] oder ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern [7].  Bei älteren Patienten, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblockern nehmen, wurden Hinweise auf eine Assoziation zwischen Cotrimoxazol-Verwendung und plötzlichem Tod gefunden, die möglicherweise auf unerkannter Hyperkaliämie beruht [8].  Wirkungsverstärkung durch Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ (INR-Kontrollen und ggf. Dosisanpassung des Cumarins).

- [1] Mockenhaupt M: Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen. *Hautarzt* 2014; 65(5): 415-23
- [2] Deuel J, Schaer D, Schmid-Grendelmeier P, Vallelian F: Schwere kutane Arzneimittelreaktionen. *Praxis (Bern 1994)* 2014; 103(21): 1231-43
- [3] Lopez JA, Harold JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T: QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Cardiol* 1987; 59(4): 376-7
- [4] Bril F, Gonzalez CD, Di Girolamo G: Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010; 5(1): 85-92
- [5] Anon: Cotrimoxazol induziert oder verstärkt Hyperkaliämien bei älteren Patienten, die mit Spironolacton behandelt werden. *Arzneimittelbrief* 2011; 45: 77b
- [6] Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Hellings C, Garg AX, Weir MA, Juurlink DN: Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011; 343: d5228
- [7] Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM: Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system. A population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170(12): 1045-9
- [8] Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, Juurlink DN: Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network: Cotrimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014; 349: g6196

## Betalactam-Antibiotika

Dies sind insbesondere Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme und Betalactamase-Hemmer.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	Allergische Reaktionen aller Typen und Manifestationsorte.
	Gastrointestinale Störungen wie Durchfälle, auch Colitis durch <i>Clostridium difficile</i> .
	Hepatische Reaktionen (insbesondere bei Amoxicillin + Clavulansäure).
	Störungen der Blutstillung sind beschrieben, z. T. möglicherweise durch Beeinträchtigung der Vitamin-K-produzierenden Darmflora.

## Aminoglycoside

Dies sind insbesondere Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, bei systemischer Anwendung.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	Ototoxizität: Vestibularisschädigung (Schwindel, Ohrenklingen, Nystagmus, Menière-Syndrom) und Akustikusschädigung (Hörverlust) [1].
	Nephrotoxizität.
Mögliche Wechselwirkungen	Bestimmungen der Serumkonzentrationen (Therapeutisches Drug Monitoring [2]) sind zur Therapiekontrolle wichtig (Einzelheiten s. Fachinformation), d. h. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spitzenspiegel (abzunehmen 1 h nach i.m.- oder i.v.-Injektion oder 0,5 h nach Beendigung der i.v.-Kurzinfusion) als Hilfe zur Vermeidung einer Unterdosierung und</li> <li>▪ Talspiegel (abzunehmen unmittelbar vor der nächsten Gabe) zur Erkennung einer Überdosierung und Reduktion des Risikos unerwünschter Wirkungen [3].</li> </ul>
	Verstärkung der Oto- und Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Mittel mit ebenfalls Potenzial für diese unerwünschten Wirkungen [1], z. B. Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Torasemid), Cisplatin, Ciclosporin, Fosfarnet.
	Curare-artige Muskelrelaxanzien: Verstärkung der neuromuskulären Blockade.

- [1] Reiss M, Reiss G: Ototoxizität von Aminoglykosidantibiotika. Praxis 2003; 92: 127-33
- [2] Nosseir NS, Michels G, Pfister R, Adam R, Wiesen MH, Müller C: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva in der Intensivmedizin. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139(38): 1889-94
- [3] Bellmann R: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte bei der Antibiotikatherapie. Med Klin Intensivmed Notfmed 2014; 109: 162-6

## Tetracycline

Doxycyclin ist der relevanteste Vertreter.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	Gastrointestinale Störungen.
	Vitamin-B-Komplex-Mangel
	Ablagerung in wachsenden Knochen und Zähnen, deshalb sollten Tetracycline Kindern, Schwangeren und Stillenden nicht gegeben werden.
	Hepatotoxizität.
	Phototoxizität (keine Sonnenbäder).
Mögliche Wechselwirkungen	Antikogulanzen: Eine Reduktion der Antikoagulanzen-Dosis erforderlich werden, da Tetracycline die Plasmaprothrombinaktivität vermindern können.
	Sulfonylharnstoffe: Verstärkung der Blutzuckersenkung.
	Ciclosporin: Verstärkung der toxischen Wirkung von Ciclosporin.
	Mineralische Antazida: Verminderte Tetracyclin-Resorption.
	Digoxin: Erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel.

## Makrolide und Ketolide

Makrolide liegen zum Beispiel als Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Fidaxomicin vor; ein Ketolid ist zum Beispiel Telithromycin.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	<p><b>QT-Verlängerung</b> im EKG (als Marker für erhöhtes Risiko von Torsades-de-pointes-Arrhythmien): Bei Azithromycin wurde gezeigt, dass das Risiko dann offenbar am höchsten ist, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen, z. B. weibliches Geschlecht, Alter, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder QT-Verlängerung, Hypokaliämie, Magnesiummangel oder Bradykardie und gleichzeitige Verwendung weiterer Mittel, die mit QT-Verlängerung assoziiert sind (s. Wechselwirkungen). Fehlen solche zusätzlichen Risikofaktoren, ist Azithromycin relativ sicher [1]. Andere Untersuchungen bestätigten das Risiko für QT-Verlängerung durch Azithromycin nicht [2].</p> <p><b>Kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Mortalität:</b> Eine Assoziation zwischen Azithromycin-Verwendung mit einem kleinen Anstieg kardiovaskulärer Todesfälle, insbesondere bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Grundrisiko, ergab die Analyse von Verschreibungsdaten [3]. Kein erhöhtes Risiko für Tod aus kardiovaskulärer Ursache für Azithromycin ergab eine Untersuchung bei Erwachsenen jüngeren und mittleren Alters [4]. Keine Erhöhung der Mortalität unter Azithromycin fand sich auch bei älteren Pneumonie-Patienten [5].</p> <p>Clarithromycin ist bei Patienten mit COPD-Exazerbation bzw. ambulant erworbener Pneumonie möglicherweise mit erhöhter Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [6]. Für Clarithromycin, nicht jedoch für Roxithromycin, wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für kardial bedingten Tod gefunden [7]. Erythromycin-Gebrauch ist mit einer Verdopplung plötzlichen Todes kardialer Ursachen assoziiert [8].</p> <p>Reversible <b>Hörstörungen</b> bei höherer Dosierung.</p> <p>Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe.</p>
Mögliche Wechselwirkungen	<p><b>Hemmung von CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp):</b> Arzneimittelabbauende Enzyme (insbesondere CYP3A4) werden durch Makrolide in unterschiedlichem Ausmaß (am stärksten durch Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin, weniger stark durch Roxithromycin, kaum durch Azithromycin) inhibiert. Starke Hemmer verursachen einen Anstieg der Konzentrationen bzw. die Notwendigkeit zur Dosisreduktion betroffener Mittel. Simvastatin ist wegen erhöhten Myopathie-Risikos laut FDA kontraindiziert, wenn Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin verwendet wird [9].</p> <p>Zu den zahlreichen Mitteln, deren Elimination durch Makrolide verzögert werden kann, gehören u. a. auch Cumarin-Antikoagulantien (INR-Kontrollen und ggf. Reduktion der Cumarin-Dosis), Ciclosporin und Tacrolimus, Carbamazepin, Valproinsäure, Nateglinid und Repaglinid (Hypoglykämie-Risiko), Theophyllin, Triazolam und Midazolam.</p> <p>Ausmaß und Relevanz einer Konkurrenz zwischen neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) und Makroliden (insbesondere Clarithromycin) an P-gp sind noch nicht umfassend geklärt [10, 11]; ein hierfür verwertbarer Gerinnungstest steht bei den NOAKs derzeit nicht zur Verfügung – anders als bei Cumarinen.</p> <p>Die für Erythromycin o. g. Erhöhung des Risikos plötzlichen Todes kardialer Ursachen steigert sich auf einen Faktor von etwa 5, wenn gleichzeitig ein CYP3A-Inhibitor (Diltiazem, Verapamil, Troleandomycin oder ein Azol-Antimykotikum wie Ketoconazol) systemisch verwendet wird [8].</p> <p>Digoxin-Konzentrationen nehmen unter Makrolid-Komedikation zu [12, 13], und eine Digoxin-Dosisreduktion kann erforderlich werden.</p> <p><b>QT-Verlängerung:</b> Von einem zusätzlich erhöhten Risiko ist auszugehen, wenn neben einem Makrolid gleichzeitig weitere Mittel mit solchem Potenzial verwendet werden [Liste unter <a href="http://www.crediblemeds.org">www.crediblemeds.org</a>].</p> <p><b>Fazit:</b> Bei Verordnung eines Makrolids und während der Therapie soll stets die Komedikation auf etwaige Interaktionspartner geprüft werden. Dabei stehen CYP3A4- bzw. P-gp-Substrate sowie andere QT-verlängernde Mittel im Zentrum.</p>

- [1] Howard PA: Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother* 2013; 47(11): 1547-51
- [2] Goldstein LH, Gabin A, Fawaz A, Freedberg NA, Schwartz N, Elias M, Saliba W: Azithromycin is not associated with QT prolongation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015 Aug 2. doi: 10.1002/pds.3842. [Epub ahead of print]
- [3] Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM: Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012 May 17; 366(20): 1881-90
- [4] Svanström H, Pasternak B, Hviid A: Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013; 368(18): 1704-12
- [5] Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, Johnson CS, Alvarez CA, Frei CR, Good C, Restrepo MI, Downs JR, Anzueto A: Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA* 2014 Jun 4; 311(21): 2199-208
- [6] Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers JD: Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013 Mar 20; 346: f1235
- [7] Svanström H, Pasternak B, Hviid A: Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ* 2014 Aug 19; 349: g4930
- [8] Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004 Sep 9; 351(11): 1089-96
- [9] Egan A, Colman E: Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011 Jul 28; 365(4): 285-7
- [10] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association; European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15(5): 625-51
- [11] Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C: Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(7): 756-65
- [12] Chan AL, Wang MT, Su CY, Tsai FH: Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(12): 1237-43
- [13] Lee CY, Marcotte F, Giraldeau G, Koren G, Juneau M, Tardif JC: Digoxin toxicity precipitated by clarithromycin use: case presentation and concise review of the literature. *Can J Cardiol* 2011; 27(6): 870.e15-6

## Lincosamide

Hier ist Clindamycin ist einziger relevanter Vertreter.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	Gastrointestinale Störungen, <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen. Bereits bei Verdacht auf pseudomembranöse Enterokolitis Therapie mit Vancomycin oral oder Metronidazol und sofortige Beendigung der Clindamycin-Anwendung.
---	--

## Fluorchinolone

„Gyrase-Hemmer“, z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin/Ofloxacin, Moxifloxacin

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	Gastrointestinale Störungen, <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen.  Arthropathien [1], Tendinitis, auch Achillessehnenrisse (besonders bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden) [2].  ZNS-Nebenwirkungen (Unruhe, Schlafstörungen, Depression, Krämpfe) [3], periphere Neuropathie.  QT-Verlängerung [www.crediblemeds.org], kardiale Arrhythmien [4, 5]  Dysglykämie.
Mögliche Wechselwirkungen	<b>QT-Verlängerung:</b> Von einem zusätzlich erhöhten Risiko ist auszugehen, wenn neben einem Fluorchinolon gleichzeitig weitere Mittel mit solchem Potenzial verwendet werden [Liste unter www.crediblemeds.org].  Theophyllin: Zunahme der Plasmaspiegel.  Vitamin-K-Antagonisten: INR-Erhöhung.

- [1] Sendzik J, Lode H, Stahlmann R: Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(3): 194-200
- [2] Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y: Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012; 125, 1228.e23-1228.e28
- [3] Hollweg M, Kapfhammer HP, Krupinski M, Möller HJ: Psychopathologische Syndrome unter Behandlung mit Gyrasehemmern. *Nervenarzt* 1997; 68: 38-47

- [4] Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM: Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014; 12(2): 121-7
- [5] Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ: QT prolongation and Torsade de pointes induced by fluoroquinolones: Infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011; 120: 103-10

## Nitrofurane

Nitrofurantoin ist einziger relevanter Vertreter.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	<p>Gastrointestinale Störungen.</p> <p>Polyneuropathie, besonders bei Langzeittherapie. Pulmonale Reaktionen mit akuter Form („Nitrofurantoin-Pneumonie“) und chronischer Form bis zur Lungenfibrose [1].</p> <p>Allergische Reaktionen. Vereinzelt Blutbildstörungen und Autoimmunreaktionen („Lupus-like syndrome“).</p> <p>Hämolytische Krisen bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.</p> <p>Haureaktionen, auch schwere (z. B. Stevens-Johnson- bzw. Lyell-Syndrom)</p>
Mögliche Wechselwirkungen	<p>Aluminium- oder Magnesium-Salze (Antazida) reduzieren die Resorption von Nitrofurantoin.</p>

- [1] Weir M, Daly GJ: Lung toxicity and nitrofurantoin: the tip of the iceberg? *Q J Med* 2013; 106: 271-2

## Fosfomycin

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	<p>Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Durchfall).</p> <p>Kopfschmerzen.</p> <p>Erhöhung (vorübergehend) der Serumaktivität von Leberenzymen.</p> <p>Allergische Reaktionen.</p>
Mögliche Wechselwirkungen	<p>Metoclopramid: Die Resorption von Fosfomycin-Trometamol wird verschlechtert.</p>

## Nitroimidazole

Metronidazol ist der relevanteste Vertreter.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	<p>Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), selten Pankreatitis. Unangenehmer Metallgeschmack.</p> <p>Urinverfärbung (rotbraun, harmlos).</p> <p>Periphere Neuropathie (bei längerer Therapie und bei höherer Dosierung), zentralnervöse Störungen (z. B. Schwindel, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe) bei hohen kumulativen Dosen.</p> <p>Alkoholintoleranz.</p> <p>QT-Verlängerung bzw. Torsades-de-pointes [1].</p>
Mögliche Wechselwirkungen	<p>Orale Antikoagulanzen vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten: Ihre Wirkung kann durch Metronidazol verstärkt werden.</p> <p>Lithium: Anstieg der Lithium-Serumkonzentration. QT-Verlängerung: Von einem zusätzlich erhöhten Risiko ist auszugehen, wenn neben Metronidazol gleichzeitig weitere Mittel mit solchem Potenzial verwendet werden. [Liste unter <a href="http://www.crediblemeds.org">www.crediblemeds.org</a>].</p>

- [1] Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F: Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2010; 33(4): 303-14

## Rifampicin

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	<p>Transaminasenanstieg, Leberdystrophien. Regelmäßige Bilirubin- und Leberenzym-Kontrollen sind notwendig.</p> <p>Blutbildstörungen (Kontrollen).</p> <p>ZNS-Störungen (Schläfrigkeit, Ataxie, Sehstörungen).</p> <p>Interstitielle Nephritis</p>
Mögliche Wechselwirkungen	<p>Rifampicin ist ein potenter Induktor von CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp). Daraus resultiert ein hohes Potenzial an Interaktionen mit Substraten von CYP3A4 und P-gp. Dazu gehören z. B. Methadon, Ciclosporin, Cumarine, Digoxin und zahlreiche andere, auch Unsicherheit der Wirkung von Kontrazeptiva; eine zusätzliche kontrazeptive Methode ist bis zu 2 Monate nach Absetzen von Rifampicin unumgänglich [1].</p>

- [1] Donnerer J: Wechselwirkungen der hormonellen Kontrazeptiva. Gynäkologe 2011; 44: 31–36

## Oxazolidinone

Linezolid ist derzeit der einzige relevante Vertreter.

Risiken und mögliche unerwünschte Wirkungen	<p>Periphere und Opticus-Neuropathie, insbesondere bei längerer Behandlungsdauer.</p> <p>Thrombozytopenie, Anämie.</p> <p>Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.</p> <p>Verfärbung der Zunge.</p> <p>Infolge der Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmung: Blutdrucksteigerung, Hyperthermie, ZNS-Störungen.</p> <p>Laktatazidose.</p>
Mögliche Wechselwirkungen	<p>Serotonerge Mittel, z. B. Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und der Trizyklika, Triptane: Aus der MAO-Hemmung durch Linezolid resultiert ein erhöhtes Risiko für ein Serotonin-Syndrom. Eine solche Kombination, außer in lebensnotwendigen Fällen, ist kontraindiziert [1 und Fachinformation].</p> <p>Adrenerge Mittel, z. B. Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin: Aus der MAO-Hemmung durch Linezolid resultiert ein erhöhtes Risiko für Blutdruckanstieg. Kontrollen sind erforderlich. Den Patienten ist davon abzuraten, große Mengen tyraminreicher Nahrungsmittel zu sich zu nehmen [1 und Fachinformation].</p>

- [1] Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH: Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. Ann Pharmacother 2013; 47(4): 543-60

---

## Glossar der Abkürzungen

ACE	angiotensin-converting enzyme
AECOPD	acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAP	community-acquired pneumonia
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRB-65	confusion, respiratory rate, blood pressure, Alter > 65
CRP	C-reaktives Protein
CURB	confusion, urea, respiratory rate, blood pressure
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamasen
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
GOP	Gebührenordnungsposition
HWI	Harnwegsinfektion
i.m.	intramuskulär
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenös



## Glossar der Abkürzungen

KEB	koloniebildende Einheiten
LRTI	lower respiratory tract infection
MAO	Monoaminoxidase
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NOAK	neue orale Antikoagulantien
PCT	Procalcitonin
P-gp	P-Glycoprotein
RKI	Robert-Koch-Institut
RSV	respiratory syncytial virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
ZNS	Zentrales Nervensystem

---

## Verordnungsmanagement Ihre Ansprechpartner in der KVBW

### Fragen zum Thema Einzelverordnungen

#### Verordnungsberatung Arzneimittel

Dr. Richard Fux 0711 7875-3663  
Tanja Krummrein  
Claudia Speier  
Dr. Reinhild Trapp  
Carina Wink

#### Verordnungsberatung Impfungen, Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges

Susanne Maurer 0711 7875-3669  
Angelika Mayer  
Martina Mildenberger  
Ute Seene  
Diana Siegle

Sie erreichen uns auch per E-Mail:  
[verordnungsberatung@kvbawue.de](mailto:verordnungsberatung@kvbawue.de)

### Fragen zum Thema Sprechstundenbedarf

Beate Bechtold 0711 7875-3660  
Stephanie Brosch  
Andrea Damm Sie erreichen uns auch per E-Mail:  
Bettina Kemmler [sprechstundenbedarf@kvbawue.de](mailto:sprechstundenbedarf@kvbawue.de)  
Simone Schanz  
Heidrun Single  
Brigitte Weiss

### Fragen zu Verordnungsstatistiken

Katrin Oswald 0711 7875-3114

## Impressum

Verordnungsforum 36  
November 2015

Herausgeber **KVBW**  
Kassenärztliche Vereinigung  
Baden-Württemberg  
Albstadtweg 11  
70567 Stuttgart

Kontakt [verordnungsforum@kvbawue.de](mailto:verordnungsforum@kvbawue.de)

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich)  
Dr. med. Richard Fux  
Thomas Göckler  
Swantje Middeldorff  
Ute Noack  
Karen Schmidt  
Monica Sørum-Kleffmann  
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp  
Dr. med. Ewald Unteregger  
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW Dr. med. Richard Fux  
Thomas Göckler  
Swantje Middeldorff  
Karen Schmidt  
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp  
Dr. med. Ewald Unteregger

Autoren extern Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,  
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie  
und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Erscheinungstermin November 2015

Infografiken KVBW

Titelbild mauritius images / Alamy

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Auflage 21.000

Anmerkung Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor. Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich. Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar. Die Begriffe „Arzt“ und „Therapeut“ im Text stehen immer sowohl für die männliche als auch die weibliche Berufsbezeichnung.

**KVBW**

Kassenärztliche Vereinigung  
Baden-Württemberg  
Albstadtweg 11  
70567 Stuttgart  
Telefon 0711 7875-0  
Telefax 0711 7875-3274