

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika

Zusammenfassung

Dies ist das erste Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt sich um die Überarbeitung der 2010 erschienenen Empfehlungen unter Berücksichtigung neuerer Substanzen und Studien. Wie bei früheren Überarbeitungen werden hierbei die aktuelle Resistenzsituation der Erreger und die Ergebnisse neuer klinischer Studien berücksichtigt. Das Ergebnis sind die vorliegenden Empfehlungen zur parenteralen kalkulierten Initialtherapie bakterieller Infektionen beim Erwachsenen. Werden mehrere Therapieoptionen genannt, sind sie in ihrem mikrobiologischen Wirkungsspektrum nicht immer gleichwertig. Therapiealternativen bieten die Möglichkeit, die Erregerepidemiologie zu berücksichtigen, Antibiotika-Unverträglichkeiten zu umgehen oder situationsadaptiert eine Therapie zu eskalieren oder zu deeskalieren. Der vorliegende Beitrag beschreibt die verschiedenen Therapiemöglichkeiten.

**Klaus-Friedrich
Bodmann¹**

Michael Kresken^{2,3}

Béatrice Grabein⁴

Pascal M. Dohmen⁵

Michael Wilke⁶

- 1 Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Eberswalde, Deutschland
- 2 Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Deutschland
- 3 Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln, Deutschland
- 4 Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, Deutschland
- 5 Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universitätsmedizin Rostock, Deutschland
- 6 inspiring-health Dr. Wilke GmbH, München, Deutschland

Einleitung

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt sich um die Überarbeitung der 2010 [1] erschienenen Empfehlungen unter Berücksichtigung neuerer Substanzen und Studien. Wie bei früheren Überarbeitungen werden hierbei die aktuelle Resistenzsituation der Erreger und die Ergebnisse neuer klinischer Studien berücksichtigt und die Substanzen in tabellarischer Form zusammengefasst.

Die Therapieempfehlungen werden mit Empfehlungsgraden versehen. Es gelten die in Tabelle 1 dargestellten Empfehlungsgrade.

Tabelle 1: Empfehlungsgrade

A Hoher Empfehlungsgrad, gilt als allgemein akzeptierte Empfehlung
B Mittlerer Empfehlungsgrad
C Niedriger Empfehlungsgrad

Das Ergebnis sind die vorliegenden Empfehlungen zur parenteralen kalkulierten Initialtherapie bakterieller Infektionen beim Erwachsenen. Werden mehrere Therapieoptionen genannt, sind sie in ihrem mikrobiologischen Wirkungsspektrum nicht immer gleichwertig. Therapiealternativen bieten die Möglichkeit, die Erregerepidemiologie zu berücksichtigen, Antibiotika-Unverträglichkeiten zu umgehen oder situationsadaptiert eine Therapie zu eskalieren oder zu deeskalieren. Der behandelnde Arzt kann damit seine Therapieentscheidung dem Risikoprofil des einzelnen Patienten besser anpassen. Die Empfehlungen der PEG fokussieren auf die Initialtherapie bakterieller Infektionen. Im Rahmen der Etablierung von Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Therapie – im englischen Sprachraum als Antibiotic Stewardship (ABS) bezeichnet – spielt die leitliniengerechte Wahl der Initialtherapie eine entscheidende Rolle. Sie ist eine der ABS-Kernstrategien und Bestandteil der Qualitätssicherung von ABS-Maßnahmen. Eine falsche Initialtherapie hat negative klinische und ökonomische Auswirkungen. Somit stehen die aktualisierten Empfehlungen im Einklang mit den Anforderungen an ABS in Deutschland.

Bewertung der zugelassenen Indikationen für die einzelnen Antibiotika

Bedingt durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein deutlich breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 15–20 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder European Medicines Agency (EMA) zugelassen wurden. Wegen der in diesem Zeitraum erheblich erhöhten Anforderungen an die klinische Entwicklung und den damit verbundenen Kosten besteht bei neueren Substanzen oft eine Zulassung

nur für ein oder zwei Anwendungsgebiete. Sie werden bei schweren oder durch multiresistente Erreger verursachten Infektionen jedoch auch außerhalb des mit der Zulassung genehmigten Gebrauchs eingesetzt (Off-Label-Gebrauch).

Bezüglich der rechtlichen Aspekte des Off-Label-Gebrauchs existiert eine Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (B 1 KR 37/00 R), nach der Verordnungen außerhalb der behördlich zugelassenen Indikationen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet werden, wenn

- es sich um schwerwiegende Erkrankungen handelt,
- keine andere Therapie verfügbar ist und
- aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht.

Die Probleme und offenen Fragen für die medizinische Praxis sind in einer Stellungnahme im Bundesgesundheitsblatt dargelegt worden.

Jeder Arzt hat seine Therapieentscheidung gemeinsam mit einem individuellen Patienten zu treffen. Der Arzt wird sich für die Therapie mit der besten zur Verfügung stehenden Evidenz entscheiden. Er muss jedoch prüfen, ob das Ergebnis seiner Entscheidungsfindung tatsächlich auf den individuellen Patienten, für den er die Therapieentscheidung zu treffen hat, übertragbar ist (Integration mit interner Evidenz). Insbesondere in der Infektionstherapie mit parenteralen Antibiotika ist wegen der problematischen Resistenzsituation auf Intensivstationen und im hämato-onkologischen Bereich der Einsatz unterschiedlicher Antibiotika-Gruppen zur Verminderung des Selektionsdruckes zwingend notwendig, so dass der Off-Label-Gebrauch von mikrobiologisch aktiven Substanzen in bestimmten Situationen gerechtfertigt ist, z.B. bei der Behandlung von Infektionen bei kritisch kranken Patienten oder Infektionen durch Erreger, die eine Resistenz gegen die zugelassenen Antibiotika erworben haben.

Charakterisierung der Antibiotika

Beta-Lactame

Beta-Lactame üben einen bakteriziden Effekt aus und zeigen eine zeitabhängige Tötungskinetik. Aus diesem Grund gilt die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Beta-Lactam-Antibiotika.

Penicilline

Die Einteilung der parenteralen Penicilline in Gruppen erfolgt nach ihrer Struktur in Benzylpenicillin, Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Isoxazolylpenicilline. Verbunden mit diesen Struktureigenschaften zeigen Penicilline ein sehr unterschiedliches Verhalten gegenüber Erregern und Beta-Lactamasen. Der postantibiotische Effekt ist, soweit vorhanden, nur von kurzer Dauer. Infor-

mationen zur Applikation der Penicilline finden sich in Kapitel 3 [2].

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Penicilline zeigen untereinander keine große Variabilität. Die Verteilung erfolgt vornehmlich extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,2–0,4 l/kg Körpergewicht. Die Liquorgängigkeit der Penicilline ist bei entzündeten Meningen und adäquater Dosierung ausreichend. Die Plasmahalbwertszeiten betragen bei nierengesunden Patienten 1–2 Stunden, die Elimination erfolgt meist unverändert renal. Die Plasmaproteinbindung ist sehr unterschiedlich und kann Werte von >90% bei den Isoxazolylicillinen erreichen. Das antibakterielle Wirkungsspektrum der Penicilline ist je nach Gruppe schmal bis sehr breit und das wichtigste Auswahlkriterium für den klinischen Einsatz.

Benzylpenicillin (Penicillin G)

Das Wirkungsspektrum von Penicillin G umfasst die meisten Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Spirochäten und einige anaerobe Erreger wie Clostridien und *Actinomyces*-Arten. Benzylpenicillin ist gegen Staphylokokken wegen der Produktion von Beta-Lactamasen oder veränderter Bindeproteine nur in wenigen Fällen wirksam. Die Zulassung von Penicillin G erlaubt einen Einsatz bei nahezu allen systemischen und lokalen Infektionen, unabhängig von der Infektlokalisation, wenn die Infektion durch Penicillin-empfindliche Erreger verursacht wird. Da das Wirkungsspektrum sehr schmal ist, sollten schwere Infektionen vor Erregernachweis initial nicht in Monotherapie behandelt werden. Beim Erysipel und bei Monoinfektion durch Streptokokken und Pneumokokken gilt Penicillin G jedoch wegen der günstigen Gewebepenetration, der sehr guten Verträglichkeit und den in Deutschland niedrigen Resistenzraten (Daten zur aktuellen Resistenzsituation in Deutschland finden sich in Kapitel 2 [3]) als das Mittel der ersten Wahl. Bei Patienten aus diversen anderen Ländern (z.B. Spanien) muss mit deutlich höheren Resistenzraten bei den Pneumokokken gerechnet werden.

In der Depotform liegt Benzylpenicillin mit organischen Basen als schwerlösliches Salz für die intramuskuläre Injektion vor. Die Plasmakonzentrationen sind niedrig und die Spitzenkonzentrationen werden mit erheblicher Verzögerung erreicht. Indikationen des Depot-Penicillins sind u.a. die Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers und des Erysipels sowie die Therapie der primären Syphilis (Lues I).

Isoxazolylicilline: Flucloxacillin, Oxacillin

Sie besitzen ein schmales Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich und haben eine gute Wirkung auf Staphylokokken, einschließlich Penicillinase-produzierender Stämme. Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sind auch diese Penicillin-Derivate unwirksam. Gegenüber anderen grampositiven Erregern wirken sie schwächer

als Benzylpenicillin. Sie sollten daher nur zur gezielten Therapie von Infektionen durch Methicillin-sensible Staphylokokken eingesetzt werden.

Im Vergleich zu den anderen Penicillinen zeigen Isoxazolylicilline eine hohe Plasmaeweißbindung von mehr als 90%.

Aminopenicilline: Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure

Das antibakterielle Spektrum der Aminopenicilline umfasst grampositive sowie einige gramnegative Erreger. Die Wirkung gegen Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, ist gut und gegen *Enterococcus faecalis* sowie Listerien im Vergleich zu Penicillin G sogar stärker. Die Wirkung gegen Staphylokokken und gramnegative Erreger, vor allem Vertreter der Enterobacteriaceae, *Moraxella catarrhalis* und *Bacteroides fragilis*, ist wegen zunehmender Resistenz der Erreger durch die Bildung von Beta-Lactamasen sehr eingeschränkt. Bis zu 80% der Stämme zeigen eine verminderte Empfindlichkeit. Die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) kann das Spektrum der Aminopenicilline auf zahlreiche Beta-Lactamase-produzierende grampositive und gramnegative Erreger sowie Anaerobier erweitern, so dass eine kalkulierte Therapie möglich ist. Ampicillin besitzt eine Zulassung für die Behandlung akuter und chronischer bakterieller Infektionen mit nachgewiesen empfindlichen Erregern, unabhängig von der Infektlokalisation und dem Schweregrad der Erkrankung, einschließlich Endokarditis, Meningitis und Sepsis. Zugelassen ist es zur Therapie von Infektionen der oberen und unteren Atemwege, der Nieren und ableitenden Harnwege, des Bauchraumes, der Geschlechtsorgane, der Haut- und Weichgewebe und für die perioperative Antibiotika-Prophylaxe. In fixer Kombination sind Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam auf dem Markt erhältlich. Sulbactam steht auch zur freien Kombination zur Verfügung.

Häufigste unerwünschte Wirkungen der Aminopenicilline sind pseudoallergische Hautreaktionen. Ein morbilliformes Exanthem tritt meist 5–10 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Betroffen sind vor allem Patienten mit gleichzeitiger Virusinfektion (z.B. infektiöser Mononukleose).

Acylaminopenicilline: Mezlocillin, Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Kombinationen mit Sulbactam

Das Wirkungsspektrum der Acylaminopenicilline umfasst grampositive und gramnegative Erreger. Piperacillin erfasst auch *Pseudomonas aeruginosa*. Aufgrund der hohen Rate Beta-Lactamase-bildender Staphylokokken, aber auch von Enterobacteriaceae und wichtigen Anaerobiern, ist die Wirkung der Acylaminopenicilline alleine allerdings häufig eingeschränkt. Auch hier lässt sich durch Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor das Wirkungsspektrum auf Beta-Lactamase-produzierende Erreger

erweitern, so dass sich die Acylaminopenicillin/BLI-Kombinationen zur kalkulierten Initialtherapie auch schwerer nosokomialer Infektionen eignen. Zur Wahl stehen die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam und die freie Kombination von Mezlocillin oder Piperacillin mit Sulbactam. Tazobactam ist in vitro der effektivere Inhibitor. Für die fixe Kombination (Piperacillin/Tazobactam) sprechen unter dem Aspekt einer evidenzbasierten Antibiotika-Therapie gut dokumentierte Studien, praktische Vorteile in der Zubereitung und pharmakokinetische Aspekte, da insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten die Kinetik von Piperacillin und Sulbactam divergiert, während Piperacillin und Tazobactam weitgehend parallel aufgenommen, verteilt und ausgeschieden werden. Das zugelassene Einsatzgebiet der Acylaminopenicilline ist umfassend und beinhaltet systemische und lokale Infektionen durch empfindliche Erreger (grampositiv, gramnegativ, aerob, anaerob, Mischinfektionen), HNO-Infektionen (nur Piperacillin), schwere systemische Infektionen wie z.B. Sepsis, bakterielle Endokarditis, Meningitis, Atemwegsinfektionen, intraabdominelle Infektionen, Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, gynäkologische Infektionen, Haut- und Weichgewebeanfektionen (einschließlich Verbrennungen), Knochen- und Gelenkinfektionen (einschließlich Osteomyelitis) sowie die perioperative Prophylaxe.

Cephalosporine

Die parenteralen Cephalosporine werden in Deutschland nach den Empfehlungen der PEG z.Zt. in 5 Gruppen eingeteilt. Die bisherige Gruppe 5 beinhaltete als einzigen Vertreter Cefoxitin. Da der Vertrieb von Cefoxitin in Deutschland eingestellt wurde, wurde die dadurch freigewordene Position von Ceftriaxon und Ceftazidim, zwei neuen Cephalosporinen mit MRSA-Aktivität (siehe Gruppe 5), übernommen. Die pharmakodynamischen Eigenschaften der Cephalosporine entsprechen denen der Penicilline. Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigen sich bei einzelnen Substanzen erhebliche Unterschiede in der Elimination. Die meisten Cephalosporine werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei ca. 2 Stunden. Davon abweichende pharmakokinetische Eigenschaften zeigt Ceftriaxon mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ca. 8 Stunden und überwiegend biliärer Elimination. Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2–0,4 l/kg Körpergewicht.

Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen. Kreuzallergien zu den Penicillinen sind eher selten (<10%). Aktuelle Resistenzdaten finden sich in Kapitel 2 [3]. Bei der Einteilung der Cephalosporine wurde ausschließlich die antibakterielle Aktivität des Antibiotikums berücksichtigt.

Cephalosporine der Gruppe 1: Cefazolin

Cefazolin wirkt vorwiegend gegen Staphylokokken und Streptokokken. Bei Methicillin-resistenten Staphylokokken ist Cefazolin, wie alle anderen Cephalosporine, jedoch mit der Ausnahme von Ceftobiprol und Ceftarolin (siehe Cephalosporine Gruppe 5), unwirksam. Der Anteil empfindlicher Enterobacteriaceae (wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. etc.) hat in den letzten Jahren abgenommen. Cefazolin ist vor allem zur Therapie von Infektionen durch Methicillin-empfindliche Staphylokokken sowie für die perioperative Prophylaxe geeignet.

Cephalosporine der Gruppe 2: Cefuroxim

Cefuroxim besitzt gegenüber Cefazolin ein erweitertes Spektrum im gramnegativen Bereich, das auch *Haemophilus influenzae* einschließt. Zudem zeigt es eine gute Aktivität gegen Methicillin-sensible Staphylokokken. Bei AmpC-produzierenden Enterobacteriaceae, wie *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp. sowie bei *Morganella morganii* und *Proteus vulgaris* muss mit hohen Resistenzraten gerechnet werden. Die Zulassung umfasst Infektionen durch empfindliche Erreger bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen, wie z.B. Haut-/Weichgewebeanfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Atemwegsinfektionen, Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege. Die Sequenztherapie mit der oralen Darreichungsform (Cefuroximaxetil) wird bei schweren Infektionen aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit und der im Vergleich zur parenteralen Gabe reduzierten Dosis nicht empfohlen.

Cephalosporine der Gruppe 3

- 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon
- 3b: Ceftazidim (± Avibactam)
- 3c: Ceftolozan (nur in Kombination mit Tazobactam)

Cephalosporine der Gruppe 3 haben ein breites Wirkungsspektrum mit einer ausgeprägten antibakteriellen Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Eingeschränkt wird ihr Wirkungsspektrum allerdings durch die Ausbreitung von Enterobacteriaceae mit „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamasen (ESBL), die auch die Cephalosporine der Gruppe 3 inaktivieren. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor werden jedoch auch ESBL-Bildner erfasst (siehe unten). Ceftriaxon wird zu 40–50% hepato-biliär ausgeschieden und übt einen vergleichsweise hohen Resistenzselektionsdruck auf das gastrointestinale Mikrobiom aus. Die In-vitro-Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon gegenüber Staphylokokken ist im Vergleich zu den Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 schwächer, die von Ceftazidim und Ceftolozan unzureichend. Für die Behandlung von Infektionen, bei denen Staphylokokken vermutet oder nachgewiesen werden, sind diese beiden Cephalosporine nicht geeignet. Ceftazidim und Ceftolozan sind im Gegensatz zu Cefotaxim und Ceftriaxon auch gegenüber Streptokokken und Pneumokokken klinisch un-

wirksam. Cefotaxim und Ceftriaxon (Gruppe 3a) zeigen dafür keine, Ceftazidim (Gruppe 3b) und Ceftolozan (Gruppe 3c) hingegen eine sehr gute *Pseudomonas*-Wirksamkeit. Die zugelassenen Indikationen der Cephalosporine der Gruppen 3a und 3b umfassen Erkrankungen aller Organsysteme, soweit sie durch empfindliche Erreger verursacht werden. Die neue Gruppe 3c umfasst das neue Cephalosporin Ceftolozan, welches in fixer Kombination mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam erhältlich ist.

Ceftolozan/Tazobactam

Ceftolozan/Tazobactam hat eine gute antibakterielle Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*, ebenso gegenüber *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, inklusive der meisten ESBL-produzierenden Stämme. Ceftolozan/Tazobactam ist unwirksam gegenüber Staphylokokken und Anaerobiern (außer *Bacteroides fragilis*) und es besitzt keine Aktivität gegen Carbapenem-resistente Bakterien, die Serin-Carbapenemasen (z.B. KPC, OXA) oder Metallo-Beta-Lactamasen (z.B. VIM, NDM) produzieren. Die derzeitig zugelassenen Indikationen sind komplizierte intraabdominelle Infektionen, akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen. Zulassungsstudien in der Indikation HAP werden zurzeit durchgeführt.

Ceftazidim/Avibactam

Avibactam, ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor, hemmt Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A und C sowie einige Enzyme der Klasse D, jedoch nicht Enzyme der Klasse B (d.h. Metallo-Beta-Lactamasen). In der fixen Kombination mit dem Cephalosporin der Gruppe 3b Ceftazidim verbessert Avibactam die Wirksamkeit gegenüber Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, die ESBL-Enzyme, AmpC-Beta-Lactamasen und bestimmte Carbapenemasen wie KPC oder OXA-48 produzieren. Ceftazidim/Avibactam ist seit dem 1. Juli 2016 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) und nosokomialen Pneumonien (einschließlich VAP).

Eine weitere zugelassene Indikation ist die Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger mit begrenzten Behandlungsoptionen. Die zugelassene Dosis beträgt 3x 2,5 g Ceftazidim/Avibactam i.v. mit einer Infusionsdauer von 2 Stunden.

Cephalosporine der Gruppe 4: Cefepim

Cefepim hat eine den Cephalosporinen der Gruppe 3a vergleichbare Staphylokokken-Aktivität und eine dem Ceftazidim vergleichbare *Pseudomonas*-Wirksamkeit. Cefepim ist zudem in vitro wirksam gegenüber Erregern, die AmpC-Beta-Lactamasen überexprimieren (vor allem *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*), was es von den Cephalosporinen der Gruppe 3 unterscheidet. ESBL-bildende Erreger sind jedoch resistent.

Cephalosporine der Gruppe 5: Ceftarolin, Ceftobiprol

Das Wirkspektrum von Ceftarolin entspricht dem der Cephalosporine der Gruppe 3a. Darüber hinaus besitzt Ceftarolin eine Wirksamkeit gegenüber Methicillin-resistenten Staphylokokken. Die zugelassenen Indikationen sind komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen und die ambulant erworbene Pneumonie. Ceftobiprol zeigt eine den Cephalosporinen der Gruppe 4 vergleichbare Aktivität gegen gramnegative Erreger und ist zusätzlich gegen Methicillin-resistente Staphylokokken aktiv. Zudem ist Ceftobiprol in vitro gegen einen Teil der Stämme von *Enterococcus faecalis* aktiv. Die derzeitige Zulassung umfasst schwere Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie nosokomiale Pneumonien außer beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP). Die Einhaltung der vorgegebenen Infusionsdauer von 2 Stunden ist zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen notwendig [4].

Carbapeneme

Carbapeneme sind gut verträgliche Beta-Lactam-Antibiotika, die aufgrund ihres Wirkungsspektrums in 2 Gruppen eingeteilt werden. Sie zeigen ein sehr breites Wirkungsspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich, einschließlich Anaerobier und ESBL-bildender Erreger. In den letzten Jahren wurde bei nosokomialen Infektionen über Carbapenemase-bildende Stämme berichtet. Carbapeneme zeigen bei diesen Erregern keine bzw. nur eine verminderte Aktivität. *Stenotrophomonas maltophilia* ist von Natur aus gegenüber Carbapenemen resistent. Ebenso besitzen die Carbapeneme keine Aktivität gegen Methicillin-resistente Staphylokokken sowie gegen *Enterococcus faecium*. Zur Gruppe 1 zählen Imipenem (in Kombination mit Cilastatin) und Meropenem. Cilastatin ist ein Inhibitor der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert. Die Gruppe 2 beinhaltet Ertapenem. Ertapenem weist im Gegensatz zur Gruppe 1 keine klinische Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. auf.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal sind die pharmakokinetischen Parameter. Die Verteilung der Carbapeneme erfolgt extrazellulär, das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,1 l/kg KG (Ertapenem) und 0,2 l/kg KG (Imipenem, Meropenem). Die Bindung an humane Serumproteine beträgt für Ertapenem >90%, für Imipenem/Cilastatin ca. 20/40% und für Meropenem etwa 2%. Alle Carbapeneme werden teilweise metabolisiert und vorzugsweise renal eliminiert. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei den Carbapenemen der Gruppe 1 bei etwa einer Stunde. Ertapenem hat eine längere Halbwertszeit (ca. 4 Stunden) und wird 1x täglich dosiert. Imipenem/Cilastatin und Meropenem sind dosisäquivalent. Bei weniger empfindlichen Erregern und schweren Infektionen wird eine längere Infusionsdauer für Meropenem empfohlen. Die Stabilität von Imipenem reicht für eine prolongierte Infusionsdauer oder eine kontinuierliche

Gabe nicht aus. Bei allen Carbapenemen (wie bei allen Penicillinen) ist eine dosisabhängige epileptogene unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bekannt. Unter Imipenem werden solche UAW am häufigsten berichtet (Imipenem >Ertapenem >Meropenem). Die Substanz ist zur Behandlung von ZNS-Infektionen nicht geeignet. Meropenem ist als einziges Carbapenem zur Therapie der Meningitis zugelassen.

Monobactame: Aztreonam

Aztreonam zeigt ein den anderen Beta-Lactamen ähnliches pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Verhalten. Es wirkt ausschließlich gegen gramnegative Erreger, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* sowie ESBL-bildende Enterobacteriaceae sind resistent. Dem gegenüber sind Metallo-Beta-Lactamase (MBL)-bildende Stämme sensibel. Aufgrund der Strukturunterschiede zu den anderen Beta-Lactam-Antibiotika ist kaum mit einer Kreuzallergie zu rechnen. Die klinische Relevanz von Aztreonam ist (noch) gering. Es kann als Kombinationspartner mit Antibiotika eingesetzt werden, die nur im grampositiven Bereich wirken. In der Zukunft könnte Aztreonam aber an Bedeutung gewinnen, denn die Kombination mit Avibactam, die sich z.Zt. in der klinischen Entwicklung befindet, ist auch gegen Bakterienstämme wirksam, die bestimmte Serin-Carbapenemasen wie KPC oder OXA-48 produzieren.

Fluorchinolone

Die Einteilung der Fluorchinolone erfolgt nach den Empfehlungen der PEG in 4 Gruppen. Da nur in den Gruppen 2–4 parenteral verfügbare Substanzen vertreten sind, werden hier nur diese Gruppen berücksichtigt. Fluorchinolone weisen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf. Das Wirkungsspektrum ist breit. Auf die Unterschiede zwischen den Gruppen wird in den nachfolgenden Abschnitten hingewiesen. Die hohen Resistenzraten von *Escherichia coli* und anderen Enterobacteriaceae schränken den Einsatz der Fluorchinolone in Monotherapie als kalkulierte Initialtherapie vor allem bei nosokomialen Infektionen deutlich ein. In der Regel besteht eine Kreuzresistenz zwischen allen Fluorchinolonen. Die Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Sie haben ein hohes relatives Verteilungsvolumen von meist 2–4 l/kg KG und penetrieren gut in viele Gewebe. Die Proteinbindung liegt meist unter 40%. Levofloxacin wird nahezu ausschließlich renal eliminiert, Ciprofloxacin auch biliär und transintestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird zum größten Teil durch Konjugationsreaktionen eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 3–4 Stunden für Ciprofloxacin, 7–8 Stunden für Levofloxacin und mehr als 10 Stunden für Moxifloxacin, was die unterschiedliche Applikationshäufigkeit erklärt.

Unerwünschte Wirkungen treten bei etwa 4–10% der behandelten Patienten auf, meist als Störung des Magen-Darm-Trakts, ZNS-Reaktion in Form von Schlaflosigkeit

und Benommenheit oder Hautreaktion. Die EMA hat auf Initiative des BfArM im Februar 2017 für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone ein Verfahren gestartet, das alle Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu starken Einschränkungen und potentiell bleibenden Beeinträchtigungen führen können, neu bewertet. So soll u.a. die Frage beantwortet werden, ob das Risiko für die bereits bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung der Arzneimittel für die Behandlung von weniger schwerwiegenden Infektionen wie akuter bakterieller Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Sinusitis, akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hatte bereits 2016 eine Anpassung der Warnhinweise und Produktinformationen vorgenommen, damit Fluorchinolone bei bestimmten Infektionen restriktiver verordnet werden.

Fluorchinolone der Gruppe 2: Ciprofloxacin, (Ofloxacin)

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen gramnegative Enterobakterien und *Haemophilus influenzae*, eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*, eine schwächere Wirkung gegen Staphylokokken und eine klinisch nicht ausreichende Wirkung gegen Pneumokokken und Enterokokken. Die Wirksamkeit gegenüber Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen ist schwächer ausgeprägt als die der Fluorchinolone der Gruppen 3 und 4. Zugelassene Indikationen sind unkomplizierte und komplizierte Infektionen der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege, des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), des Bauchraums, der Genitalorgane, der Knochen und Gelenke, der Haut und Weichgewebe, die Sepsis sowie Infektionen bei neutropenischen Patienten.

Der Einsatz von Ofloxacin wird nicht mehr empfohlen (siehe unten).

Fluorchinolone der Gruppe 3: Levofloxacin

Levofloxacin ist das linksdrehende Enantiomer und damit der wirksame Anteil des Razemates Ofloxacin. Damit verfügt Levofloxacin gegenüber Ofloxacin über eine doppelt so hohe antibakterielle Aktivität. Zudem kann es in einer höheren Dosierung verabreicht werden als Ofloxacin. Es hat im Vergleich mit Ciprofloxacin eine höhere Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken sowie gegenüber Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger ist vergleichbar mit der von Ciprofloxacin, allerdings etwas geringer gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

Levofloxacin ist zugelassen zur Therapie ambulant erworbener Pneumonien, komplizierter Harnwegsinfektionen und von Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Fluorchinolone der Gruppe 4: Moxifloxacin

Moxifloxacin besitzt strukturell bedingt eine im Vergleich zu den Fluorchinolonen der Gruppen 2 und 3 deutlich höhere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich Pneumokokken. Auch die Aktivität gegenüber Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen ist noch einmal gesteigert. Moxifloxacin wirkt als einziger Vertreter der Fluorchinolone gegen grampositive und gramnegative Anaerobier. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* hingegen besitzt es keine ausreichende Wirksamkeit.

Moxifloxacin ist zugelassen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie sowie zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Makrolide und Azalide: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin

Makrolide besitzen eine gute antibakterielle Wirksamkeit gegen Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien sowie gegen Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, und *Bordetella pertussis*. Die Resistenzraten der Pneumokokken lagen bereits über 20%, zeigen aber eine rückläufige Tendenz. Angaben hierzu finden sich in Kapitel 2 [3]. Die klinische Wirksamkeit der Makrolide gegen *Haemophilus influenzae* ist, wenn überhaupt, nur in hoher Dosierung ausreichend. Die mikrobiologische Wirksamkeit von Clarithromycin und seines aktiven Metaboliten sowie von Azithromycin ist zwar höher als die von Erythromycin, wird aber hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit ebenfalls als unzureichend angesehen. Makrolide sind zumeist bakteriostatisch wirksam, können aber bei höheren Konzentrationen auch einen bakteriziden Effekt entfalten. Der pharmakodynamische Effekt ist zeitabhängig. Makrolide verteilen sich intra- und extrazellulär. Bei den Makroliden wird über ihre antibakterielle Aktivität hinaus auch ein immunmodulatorischer Effekt diskutiert. Die pharmakokinetischen Parameter der Makrolide sind abhängig von der Dosis und bei Erythromycin auch von der Art des Derivats. Die Halbwertszeit liegt für Erythromycin unter 2,5 Stunden, für Clarithromycin zwischen 2 und 5 Stunden, für Azithromycin über 14 Stunden. Auch bei den Verteilungsvolumina werden erhebliche Unterschiede angegeben: Erythromycin ca. 0,7 l/kg KG, Clarithromycin ca. 4 l/kg KG, Azithromycin ca. 25 l/kg KG. Die Makrolide unterliegen einer ausgeprägten Metabolisierung über die Leber und werden vorzugsweise biliär ausgeschieden. Die häufigsten Nebenwirkungen der Makrolide sind gastrointestinale Störungen und ein Anstieg der Leberenzyme. Problematisch sind das hohe Interaktionspotenzial von Erythromycin und Clarithromycin sowie die Verlänge-

rung der QTc-Zeit, die durch alle Makrolide einschließlich Azithromycin verursacht wird.

Zugelassene Indikationen sind Atemwegsinfektionen (insbesondere durch *Chlamydomphila pneumoniae* oder Legionellen) sowie die Behandlung von Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach und Erysipel.

Glykopeptide

Vancomycin, Teicoplanin

Der Wirkungsmechanismus der Glykopeptide beruht auf der Inhibition der Zellwandsynthese, charakterisiert durch die Bindung an den D-Ala-D-Ala Terminus der Peptidseitenkette. Vancomycin und Teicoplanin wirken ausschließlich im grampositiven Bereich. Ihr Wirkungsspektrum umfasst Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken, Enterokokken, einschließlich *Enterococcus faecium*, Corynebakterien und *Clostridium difficile*. Eine Glykopeptid-Resistenz bei *Staphylococcus aureus* wurde weltweit bislang nur in Einzelfällen berichtet, bei den Koagulase-negativen Staphylokokken kommen Teicoplanin-resistente Stämme vor. Die Glykopeptide sollten nur dann eingesetzt werden, wenn aufgrund der Resistenzsituation oder wegen einer Allergie besser verträgliche Substanzen nicht in Frage kommen, da sie bei empfindlichen Erregern klinisch schlechter wirksam sind als Beta-Lactame. Glykopeptide wirken zeitabhängig mit einem nur langsam einsetzenden therapeutischen Effekt. Das Verteilungsvolumen von Vancomycin liegt bei 0,4–0,9 l/kg KG, das von Teicoplanin bei 1 l/kg KG. Die pharmakokinetischen Parameter unterliegen sehr starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Die Plasmahalbwertszeit von Vancomycin beträgt meist 4–6 Stunden, die von Teicoplanin 70–100 Stunden. Auch die Proteinbindung ist unterschiedlich: bei Vancomycin 55%, bei Teicoplanin 90%. Die Elimination der Glykopeptide erfolgt überwiegend renal in unveränderter Form. Glykopeptide haben ein substanzabhängiges nephro- und ototoxisches Potenzial. Ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist daher bei Vancomycin erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollten alternative Substanzen eingesetzt werden. Bei der Infusion von Vancomycin ist auf die vorgeschriebene Verdünnung und Infusionszeit zu achten, um einem Red-Man-Syndrom vorzubeugen. Die zugelassenen Indikationen umfassen die Sepsis, die Endokarditis, Infektionen der Knochen und Gelenke, der Atemwege, der Haut und Weichgewebe sowie der Nieren und ableitenden Harnwege.

Oritavancin, Telavancin, Dalbavancin

In der Gruppe der Glykopeptid-Antibiotika gibt es eine neue Subgruppe, die sogenannten komplex halbsynthetisch hergestellten Lipoglykopeptide Oritavancin, Telavancin und Dalbavancin. Es besteht für diese Präparate ein bakterizider Effekt gegenüber grampositiven Kokken wie Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme) und Enterokokken (teilweise einschließlich

Vancomycin-resistenter Stämme). Die Wirkung der Lipoglykopeptide beruht nicht nur auf der Hemmung der Zellwandsynthese, sondern auch auf der Destabilisierung der bakteriellen Zytoplasmamembran.

Oritavancin ist zugelassen für die Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen verursacht durch Methicillin-resistente Stämme (MRSA), aber auch Vancomycin-resistente *Staphylococcus aureus* (VRSA), Vancomycin-intermediär empfindliche *Staphylococcus aureus* (VISA) sowie heterogene VISA (hVISA). Im Vergleich zum Vancomycin besitzt Oritavancin eine 4- bis 6-mal höhere Aktivität gegen Streptokokken und Enterokokken einschließlich der Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Die Wirksamkeit von Oritavancin gegen VRE schließt sowohl Stämme mit dem VanA-Typ als auch Stämme mit dem VanB-Typ ein. Weiterhin zeigt Oritavancin eine potente Wirksamkeit gegen *Clostridium difficile*, die dem Metronidazol und Vancomycin überlegen ist. Durch die sehr lange Halbwertszeit von 393 Stunden kann dieses Antibiotikum als „single shot“ Therapie eingesetzt werden.

Telavancin ist ebenfalls ein Vancomycin-Analogon, das zur Behandlung von im Krankenhaus erworbenen MRSA Pneumonien zugelassen ist. Dieses Präparat ist aber nicht für die „first-line Therapie“ indiziert, sondern nur dann anzuwenden, wenn andere Therapien nicht geeignet oder fehlgeschlagen sind. Unerwünschte Wirkungen sind arrhythmogene, nephrotoxische, vermutlich teratogene und ototoxische Effekte. Telavancin sollte bei schweren Nierenerkrankungen und während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist ebenfalls wirksam bei Infektionen mit VRSA, VISA und hVISA sowie VRE vom Typ VanB, aber nicht gegen solche vom Typ VanA. Weiterhin zeigt es eine sehr gute Aktivität (unabhängig von einer Penicillin-Resistenz) gegen *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. und *Clostridium* spp.

Dalbavancin ist ein Teicoplanin-Analogon und ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen. Die Halbwertszeit beträgt 187 Stunden. Aus diesem Grund muss dieses Antibiotikum nur zweimalig verabreicht werden. Eine neuere Studie weist aus, dass auch eine einmalige Gabe in höherer Dosis ausreichend ist [5]. Das Wirkspektrum von Dalbavancin umfasst Staphylokokken (MSSA und MRSA), Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS), VISA und hVISA, aber nicht VRSA. Dalbavancin ist aktiv gegenüber Enterokokken sowie Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) der Typen VanB und VanC, aber nicht gegen VanA. Es besteht ebenfalls eine gute Wirksamkeit gegenüber Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Eine sehr gute Wirkung besteht auch gegen andere grampositive aerobe und anaerobe Mikroorganismen wie z.B. *Corynebacterium* spp., *Listeria* spp. und *Bacillus* spp. sowie *Peptostreptococcus* spp.

Aminoglykoside: Amikacin, Gentamicin, Tobramycin

Sie sind wirksam im gramnegativen Bereich, vor allem gegen Enterobacteriaceae. Tobramycin und Amikacin besitzen gegen *Pseudomonas aeruginosa* eine bessere Wirksamkeit als Gentamicin. Die Wirkung gegen grampositive Erreger ist wenig ausgeprägt. Sie werden aber z.B. bei Infektionen mit Enterokokken in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt, um deren Wirkung zu verstärken.

Aminoglykoside zeigen eine ausgeprägte, schnell einsetzende, konzentrationsabhängige Bakterizidie. Die Serumbeziehungswise Gewebekonzentration sollte dabei nach Möglichkeit mindestens das 10-fache der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers überschreiten. Der postantibiotische Effekt der Aminoglykoside kann in Abhängigkeit von der Serumkonzentration, dem Kombinationspartner und dem Immunstatus des Patienten mehrere Stunden andauern. Die Wirkung der Aminoglykoside ist vom pH-Wert abhängig. Im sauren und anaeroben Milieu sind sie unwirksam. Aminoglykoside verteilen sich extrazellulär und werden unverändert renal eliminiert. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei ca. 0,25 l/kg KG mit einer Schwankungsbreite von 0,1–0,8 l/kg KG. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei nierengesunden Patienten bei ca. 2 Stunden, doch können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich längere Zeiten erreicht werden. Insbesondere bei Risikopatienten muss daher die Kreatinin-Clearance berücksichtigt werden; ein TDM ist erforderlich. Vor allem in der Kombinationstherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika sollte einer einmal täglichen Gabe der Gesamttagesdosis der Vorzug gegenüber der konventionellen 3x täglichen Dosierung gegeben werden, um eine möglichst hohe Spitzenkonzentration zu erreichen. Für die 1x tägliche Dosierung gibt es Hinweise auf eine geringere Toxizitätsrate mit günstigeren klinischen Erfolgen. Innerhalb eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls werden als therapeutische Zielbereiche Talkonzentrationen von <1 mg/l und (extrapolierte) Spitzenkonzentrationen von 15–20 mg/l für Gentamicin und Tobramycin und ca. 60 mg/l für Amikacin bei Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung angestrebt. Aminoglykoside sind Antibiotika mit einem ausgeprägten oto- und nephrotoxischen Potenzial, die nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollen. Bei sachgerechter Anwendung (1x täglich, kurze Behandlungsdauer, TDM) sind sie als Antibiotika mit akzeptabler Verträglichkeit anzusehen (siehe Kapitel 4 [6]). Zugelassene Indikationen sind schwere (nosokomiale) Infektionen durch gramnegative Stäbchen, Fieber bei Neutropenie und *Pseudomonas*-Infektionen bei zystischer Fibrose. Aminoglykoside dürfen für diese Behandlungen niemals in Monotherapie gegeben werden. Sie werden in der Regel mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum kombiniert. In der Kombination mit Aminopenicillinen werden sie für die Therapie der Enterokokken-Endokarditis und bei Infektionen durch Listerien

verwendet. In der Regel werden die Aminoglykoside nur zur Kurzzeittherapie (3–5 Tage) eingesetzt.

Oxazolidinone: Linezolid, Tedizolid

Die Oxazolidinone wirken nur gegenüber grampositiven Erregern. Sie zeigen eine gute Aktivität gegenüber grampositiven Kokken wie Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme) und Enterokokken (einschließlich Vancomycin-resistenter Enterokokken, VRE). Es besteht ein bakterizider Effekt gegenüber Streptokokken und ein bakteriostatischer Effekt gegenüber Staphylokokken und Enterokokken. Das relative Verteilungsvolumen von Linezolid wird mit ca. 0,6 l/kg KG angegeben, die Proteinbindung liegt bei 30%, die Halbwertszeit bei 5–7 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal. Linezolid ist zugelassen für die Behandlung ambulant erworbener und nosokomialer Pneumonien sowie komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Während der Therapie müssen Blutbildkontrollen wegen einer möglichen Thrombozytopenie durchgeführt werden. Die Therapiedauer sollte 28 Tage nicht überschreiten.

Tedizolid ist ein Oxazolidinon der 2. Generation und zeigt in vitro eine 4- bis 8-fach höhere Aktivität gegenüber grampositiven Erregern als Linezolid. Die Substanz ist zur Therapie von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen. In der Zulassungsstudie wurden unter Tedizolid bei einer Therapiedauer von 6 Tagen bei gleicher Wirksamkeit statistisch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und Thrombozytopenien beobachtet als unter Linezolid bei einer Therapiedauer von 10 Tagen.

Lincosamide: Clindamycin

Clindamycin zeigt eine vorwiegend bakteriostatische, zeitabhängige Wirkung auf Staphylokokken, Streptokokken, *Bacteroides*-Arten, Corynebakterien und *Mycoplasma pneumoniae*. Aufgrund seines Wirkungsmechanismus hemmt Clindamycin die Toxinproduktion bei Staphylokokken und Streptokokken und ist damit ein wichtiger Kombinationspartner bei Infektionen, bei denen die Toxinwirkung klinisch im Vordergrund steht. Das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,6 l/kg KG, die Halbwertszeit liegt bei 2–3 Stunden. Clindamycin wird zu mehr als 80% in aktive Metabolite umgewandelt. Zugelassene Indikationen sind die Behandlung von Infektionen durch Clindamycin-empfindliche Erreger der Knochen und Gelenke, einschließlich der septischen Arthritis, Infektionen im Zahn-, Kiefer-, HNO-Bereich, der tiefen Atemwege, im Becken- und Bauchraum, der Haut, Hautanhangsgebilde und Weichgewebe sowie Scharlach, Sepsis und Endokarditis.

Tetracycline: Doxycyclin

Das Wirkungsspektrum von Doxycyclin umfasst grampositive und gramnegative Erreger sowie Chlamydien und Mykoplasmen. Doxycyclin wirkt primär bakteriostatisch

und zeigt sowohl extra- als auch intrazelluläre antimikrobielle Aktivität. Das relative Verteilungsvolumen liegt bei 0,8 l/kg KG, die Halbwertszeit beträgt etwa 10–22 Stunden. Doxycyclin wird in geringem Umfang metabolisiert und überwiegend biliär, aber auch renal eliminiert. Die zugelassenen Indikationen für Doxycyclin sind sehr allgemein gefasst und beinhalten die Behandlung von Infektionen durch empfindliche Erreger, vorzugsweise im Bereich Hals-Nasen-Ohren, der Atemwege, des Urogenital- und Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege sowie die Borreliose. Doxycyclin intravenös ist heute Mittel der Wahl u.a. der Therapie der Rickettsiose, Pest, Brucellose und des Q-Fiebers.

Glycylcycline: Tigecyclin

Tigecyclin hat ein breites Wirkungsspektrum, das auch multiresistente grampositive Erreger wie MRSA und VRE sowie multiresistente gramnegative Erreger wie ESBL-bildende Enterobacteriaceae und multiresistente *Acinetobacter baumannii* umfasst. Weiterhin gehören Anaerobier sowie Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen zum Wirkungsspektrum der Substanz. Tigecyclin ist nicht wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Morganella morganii* und *Providencia* spp. Die Wirkungsweise ist primär bakteriostatisch. Bei einigen Erregern, wie *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*, konnte auch ein bakterizider Effekt gezeigt werden [7], [8]. Das Verteilungsvolumen beträgt 7–9 l/kg. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit liegt bei 42 Stunden. Die Elimination erfolgt zu 59% über Galle und Fäzes und zu 33% über den Urin. Die zugelassenen Indikationen sind komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie komplizierte intraabdominelle Infektionen.

Ansamycine: Rifampicin

Rifampicin wirkt in vitro u.a. gut gegen Mykobakterien, Staphylokokken, einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken und *Enterococcus faecalis*. Der Effekt auf proliferierende Zellen ist stark bakterizid bis bakteriostatisch, je nach Dosierung und Aktivität des Erregers. Wegen der hohen Wahrscheinlichkeit einer schnellen Resistenzentwicklung darf Rifampicin nicht in Monotherapie gegeben werden. Rifampicin ist zu 70–90% proteingebunden. Die Substanz ist gut membrangängig und reichert sich intrazellulär an. Das relative Verteilungsvolumen beträgt >1 l/kg KG. Die Halbwertszeit ist abhängig von der Therapiedauer. Bei Langzeitbehandlung werden durch Autoinduktion der Metabolisierung Werte von 2–3 Stunden erreicht. Rifampicin wird biliär und renal eliminiert. Bei der Anwendung von Rifampicin bei Patienten bei Nierenersatzverfahren muss mit einer relevanten Arzneistoffadsorption am Filter gerechnet werden. Ob und bei welcher Arzneistoffmenge eine Sättigung dieser Adsorption am Dialysefilter eintritt, ist bisher nicht detailliert untersucht. Diese relevanten Gesichtspunkte sollten

beim Einsatz von Rifampicin, insbesondere bei kritisch kranken Patienten, berücksichtigt werden [9].

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen. Blutbildveränderungen sind möglich. Rifampicin ist ein starker Induktor des Enzym-Systems Cytochrom P450 und hat somit ein hohes Interaktionspotenzial.

Nitroimidazole: Metronidazol

Das Wirkungsspektrum umfasst anaerobe grampositive und gramnegative Bakterien, mit der Ausnahme von Propionibakterien und Actinomyzeten. Metronidazol zeigt eine konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung. Das relative Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,5 l/kg KG, die Halbwertszeit 6–8 Stunden. Metronidazol ist zu 10–20% an Plasmaproteine gebunden. Es wird metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden. Metronidazol ist zugelassen für die Behandlung nachgewiesener oder vermuteter Infektionen durch Anaerobier in unterschiedlicher Lokalisation (einschließlich Hirnabszess) und zur perioperativen Prophylaxe. Metronidazol wird in der Regel in Kombination mit anderen Antibiotika zur Behandlung von aerob-anaeroben Mischinfektionen oder zur Monotherapie der *Clostridium-difficile*-assoziierten Erkrankung eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen sind selten periphere und zentrale Neuropathien.

Phosphonsäuren: Fosfomycin

Das Wirkungsspektrum ist breit und umfasst grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich MRSA, ESBL-bildende Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa*. Die Wirkungsweise ist bakterizid. Fosfomycin ist nicht an Plasmaproteine gebunden und wird unverändert renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei 2 Stunden. Die Penetration in unterschiedliche Gewebe ist sehr gut. Fosfomycin ist zur Behandlung zahlreicher Infektionen zugelassen, einschließlich schwerer Infektionen wie Sepsis, Meningitis, Hirnabszess, Endokarditis, Knochen- und Gelenkinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut-/Weichgewebeanfektionen, Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege sowie Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Fosfomycin ist nicht für die Monotherapie schwerer Infektionen geeignet. Es kann aber mit einer Vielzahl anderer Antibiotika kombiniert werden.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind mit dem hohen Natriumgehalt und der verstärkten Kaliumexkretion assoziiert.

Folsäuresynthese-Inhibitoren: Cotrimoxazol

Cotrimoxazol ist die Kombination von Sulfamethoxazol mit Trimethoprim. Das Wirkungsspektrum ist breit und umfasst grampositive und gramnegative Erreger sowie einige Protozoen und *Pneumocystis jiroveci*. Die Verteilung erfolgt bei beiden Substanzen extra- und intrazellulär.

Die Substanzen werden in der Leber metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt für aktives Sulfamethoxazol im Mittel 6,4 Stunden, für nicht metabolisiertes Trimethoprim 7,8 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren und zum Teil hepatobiliär. Cotrimoxazol ist, wie viele ältere Antibiotika, für eine Vielzahl von Indikationen zugelassen. Sinnvolle Indikationen sind die *Pneumocystis*-Pneumonie, Infektionen durch *Stenotrophomonas maltophilia* und die Nocardiose. Insbesondere bei längerer Anwendung treten reversible Knochenmarksdepressionen oder allergische Reaktionen (bis zum Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom) auf.

Fusidinsäure (parenterale Formulierung derzeit in Deutschland nicht verfügbar)

Fusidinsäure hat eine ausgezeichnete Aktivität gegen Staphylokokken, jedoch eine unzureichende gegen Streptokokken und keine gegen gramnegative Bakterien. Zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung unter Therapie wird bei längerdauernder Therapie (z.B. Osteomyelitis) eine Kombination mit einem zweiten gegen Staphylokokken wirksamen Antibiotikum empfohlen. Die derzeitige Standarddosierung beträgt 3- bis 4-mal täglich 500 mg peroral oder intravenös. Es kann zu einem passageren Anstieg der Alkalischen Phosphatase kommen. Die parenterale Gabe muss jeweils über mindestens vier Stunden erfolgen, da die Substanz venenwandreizend ist.

Zyklische Lipopeptide: Daptomycin

Daptomycin ist ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksam, einschließlich multiresistenter Erreger wie MRSA und VRE. Die Wirkungsweise ist bakterizid, sowohl in der Wachstumsphase als auch in der stationären Phase der Erreger. Die Halbwertszeit liegt bei 8–9 Stunden, die Proteinbindung beträgt 92%. Das Verteilungsvolumen wird mit 0,1 l/kg KG angegeben. Die Substanz wird überwiegend renal eliminiert; 5% werden mit den Fäzes ausgeschieden. Daptomycin ist zur Therapie der Bakteriämie, der Endokarditis und von Haut-/Weichgewebeanfektionen zugelassen [10], [11], [12]. Es eignet sich nicht zur Therapie von pulmonalen Infektionen, da Daptomycin durch Surfactant inaktiviert wird.

Polymyxine: Colistin

Colistin wirkt ausschließlich auf gramnegative Erreger und hier auch auf multiresistente Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* sowie ESBL- oder Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae. Resistent sind *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia-cepacia*-Komplex, *Neisseria* spp. und *Moraxella catarrhalis*. Die Wirkungsweise ist bakterizid. Aktuelle Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik liegen inzwischen in größerem Umfang vor, so dass die Dosierungsregime angepasst werden konnten. Die früher häufig berichteten Nebenwirkungen Nephrotoxizität und Neurotoxizität werden in neueren

Fallserien und Studien seltener berichtet. Colistin in parenteraler Form ist nur zur Therapie von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger geeignet [13].

Anmerkung

Dies ist das erste Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. *Chemother J.* 2010;19(6):179-255.
2. Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061
3. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
4. Barbour A, Schmidt S, Rand KH, Derendorf H. Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Jul;34(1):1-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.12.012
5. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar;62(5):545-51. DOI: 10.1093/cid/civ982
6. Stahlmann R, Lode H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Safety and tolerability]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc16. DOI: 10.3205/id000060
7. Wilcox MH. Tigecycline and the need for a new broad-spectrum antibiotic class. *Surg Infect (Larchmt).* 2006 Feb;7(1):69-80. DOI: 10.1089/sur.2006.7.69
8. Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycolcycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Feb;4(1):9-25. DOI: 10.1586/14787210.4.1.9
9. Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Fuchs T, Roberts JA, Brinkmann A. Anti-infective drugs during continuous hemodialysis – using the bench to learn what to do at the bedside. *Int J Artif Organs.* 2015 Jan;38(1):17-22. DOI: 10.5301/ijao.5000377
10. Levine DP. Clinical experience with daptomycin: bacteraemia and endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62 Suppl 3:iii35-39. DOI: 10.1093/jac/dkn369
11. Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62 Suppl 3:iii41-iii49. DOI: 10.1093/jac/dkn371
12. Seaton RA. Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62 Suppl 3:iii15-23. DOI: 10.1093/jac/dkn368
13. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Dec;22(6):535-43. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328332e672

Korrespondenzadresse:

Dr. Klaus-Friedrich Bodmann
Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und
Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner
Forßmann Krankenhaus, Rudolf-Breitscheid-Str. 100,
16225 Eberswalde, Deutschland
kf.bodmann@klinikum-barnim.de

Bitte zitieren als

Bodmann KF, Kresken M, Grabein B, Dohmen PM, Wilke M. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc19. DOI: 10.3205/id000063, URN: urn:nbn:de:0183-id0000633

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000063.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Bodmann et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Introduction and antibiotics

Abstract

This is the first chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

This guideline is a revision of the recommendations published in 2010, taking into account recent substances and studies. As with previous revisions, the current situation of pathogen resistance and the results of new clinical trials are considered. The results are the present recommendations for parenteral calculated initial therapy of bacterial infections in adults. If several treatment options are mentioned, they are not always equivalent in their spectrum of microbiological activity. Therapeutic alternatives offer the opportunity to consider pathogen epidemiology, to avoid antibiotic intolerances or to escalate or de-escalate treatment in a manner suited to the situation. This article describes the different therapy options.

**Klaus-Friedrich
Bodmann¹**

Michael Kresken^{2,3}

Béatrice Grabein⁴

Pascal M. Dohmen⁵

Michael Wilke⁶

- 1 Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Eberswalde, Germany
- 2 Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Germany
- 3 Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Cologne, Germany
- 4 Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, Munich, Germany
- 5 Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universitätsmedizin Rostock, Germany
- 6 inspiring-health Dr. Wilke GmbH, Munich, Germany

Introduction

This guideline is a revision of the recommendations published in 2010 [1], taking into account recent substances and studies. As with previous revisions, the current situation of pathogen resistance and the results of new clinical trials are considered; and the substances are summarized in tabular form.

The therapy recommendations are shown with ratings. The recommendation ratings shown in Table 1 apply.

Table 1: Recommendation ratings

A High recommendation rating is considered a generally accepted recommendation
B Medium recommendation rating
C Low recommendation rating

The results are the present recommendations for parenteral calculated initial therapy of bacterial infections in adults. If several treatment options are mentioned, they are not always equivalent in their spectrum of microbiological activity. Therapeutic alternatives offer the opportunity to consider pathogen epidemiology, to avoid antibiotic intolerances or to escalate or de-escalate treatment in a manner suited to the situation. Thus the attending physician can better adapt their treatment decision to the risk profile of the individual patient. The PEG recommendations focus on the initial treatment of bacterial infections. As part of the establishment of strategies for securing rational antibiotic treatment – known in the English-speaking world as Antibiotic Stewardship (ABS) – the guideline-oriented choice of initial treatment plays a key role. It is one of the ABS core strategies and part of the quality assurance of ABS measures. Wrong initial treatment has negative clinical and economic effects. The updated recommendations are therefore in line with the requirements for ABS in Germany.

Evaluation of the approved indications for each antibiotic

Due to different approval conditions as part of the development of the Medicinal Products Act, many older antibiotics have a much wider range of approved indications than substances that were approved by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) or European Medicines Agency (EMA) during the last 15–20 years. Because of the significant increase in demands on clinical development and the associated costs over this period, newer substances are often approved for only one or two indications. However, they are also used outside their areas of authorized use (off-label use) for severe or multidrug-resistant infections.

With regard to the legal aspects of off-label use, there is a decision of the Federal Social Court of 19 March 2002 (B 1 KR 37/00 R) according to which use outside the of-

ficially approved indications are reimbursed by statutory health insurances, if

- they are being used to treat serious illnesses,
- no other treatment is available and
- based on the data, there is a reasonable chance of successful treatment.

The problems and open questions for medical practice have been set out in a statement in the Federal Health Bulletin.

Every doctor has to make their treatment decision together with the individual patient in question. The doctor will choose the treatment which is best supported by the available evidence. However, they must check whether the result of their decision-making is actually transferable to the individual patient for whom they must select treatment (integration with internal evidence). Particularly when treating infections with parenteral antibiotics, the use of different antibiotic groups to reduce selection pressure is imperative due to problems with resistant strains in intensive care units and in the hemato-oncological field, so that off-label use of microbiologically active substances in certain situations is justified, e.g. in the treatment of infections in critically ill patients or infections by pathogens that have acquired resistance to the approved antibiotics.

Characterization of antibiotics

Beta-lactams

Beta-lactams have a bactericidal effect and show time-dependent death kinetics. For this reason, the duration of the drug level above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) is the most important parameter for the effectiveness of beta-lactam antibiotics.

Penicillins

The classification of parenteral penicillins into groups is based on their structure as benzylpenicillin, aminopenicillins, acylaminopenicillins and isoxazolympenicillins. Associated with these structural characteristics penicillins behave very differently towards pathogens compared to beta-lactamases. The post-antibiotic effect, if present, is short-lived. Information on the application of penicillins can be found in chapter 3 [2].

The pharmacokinetic properties of penicillins do not show great variability one from another. The distribution is primarily extracellular, the relative volume of distribution is 0.2–0.4 l/kg body weight. The cerebrospinal fluid penetrability of penicillins is adequate when using sufficient dosages for inflamed meninges. The plasma half-lives are 1–2 hours in patients with healthy kidneys, elimination is usually unchanged via the kidneys. Plasma protein binding is very different and can reach values of >90% in isoxazolympenicillins. Depending on the group, the antibacterial spectrum of penicillins is narrow to very

broad and the most important selection criterion for clinical use.

Benzylpenicillin (penicillin G)

The antibacterial spectrum of penicillin G includes most streptococci, pneumococci, meningococci, spirochetes and some anaerobic pathogens such as clostridia and *Actinomyces*-species. Benzylpenicillin is effective against staphylococci in only a few cases due to the production of beta-lactamases or modified binding proteins. The approval of penicillin G allows use in almost all systemic and local infections, regardless of the location of the infection, if the infection is caused by penicillin-susceptible pathogens. Since the antibacterial spectrum is very narrow, severe infections initially should not be treated in monotherapy prior to pathogen detection. However, penicillin G is considered as the drug of choice for erysipelas and mono-infection by streptococci and pneumococci because of the favorable tissue penetration, very good tolerability and low resistance rates in Germany (data on the current resistance situation in Germany can be found in chapter 2 [3]). Patients from certain other countries (e.g. Spain) must be expected to have significantly higher rates of resistant pneumococci.

In its slow-release form, benzylpenicillin is an organic alkali salt with low solubility for intra-muscular injection. Plasma concentrations are low and peak concentrations are reached after considerable delay. Indications for slow-release penicillin include prophylaxis for preventing recurrent rheumatic fever and erysipelas and treatment of primary syphilis (Lues I).

Isoxazolympenicillins: flucloxacillin, oxacillin

They have a narrow antibacterial spectrum in the Gram-positive range and work well on staphylococci, including penicillinase-producing strains. These penicillin derivatives are ineffective against methicillin-resistant staphylococci. Compared with other Gram-positive pathogens, they are less active than benzylpenicillin. Therefore, they should only be used for targeted treatment of infections caused by methicillin-susceptible staphylococci.

Compared to the other penicillins, isoxazolympenicillins show a high plasma protein binding of more than 90%.

Aminopenicillins: ampicillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid

The antibacterial spectrum of aminopenicillins includes Gram-positive as well as some Gram-negative pathogens. The activity against streptococci, including the pneumococci, is good and, compared to penicillin G, even stronger against *Enterococcus faecalis* and listeria. Its effectiveness against staphylococci and Gram-negative pathogens, especially members of Enterobacteriaceae, *Moraxella catarrhalis* and *Bacteroides fragilis*, is very limited be-

cause of increasing pathogen resistance through production of beta-lactamases. Up to 80% of the strains show a reduced susceptibility. Combination with a beta-lactamase inhibitor (BLI) can extend the spectrum of aminopenicillins to numerous beta-lactamase-producing Gram-positive and Gram-negative pathogens as well as anaerobes, so that a calculated treatment is possible. Ampicillin is approved for the treatment of acute and chronic bacterial infections with proven susceptible pathogens, regardless of the location of the infection and the severity of the disease, including endocarditis, meningitis and sepsis. It is approved for the treatment of infections of the upper and lower respiratory tract, the kidneys and efferent urinary tract, abdomen, sexual organs, skin and soft tissue and for perioperative antibiotic prophylaxis. Amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam are available on the market in a fixed combination. Sulbactam is also available for free combination.

The most common adverse effects of aminopenicillins are pseudoallergic skin reactions. A morbilliform rash usually occurs 5–10 days after the start of treatment. Patients with concurrent viral infection (e.g. infectious mononucleosis) are particularly affected.

Acylaminopenicillins: mezlocillin, piperacillin, piperacillin/tazobactam, combinations with sulbactam

The antibacterial spectrum of acylaminopenicillins includes Gram-positive and Gram-negative pathogens. Piperacillin also affects *Pseudomonas aeruginosa*. Due to the high rate of beta-lactamase-producing staphylococci, but also of Enterobacteriaceae and important anaerobes, the effect of acylaminopenicillins alone is often limited. Here too, the antibacterial spectrum on beta-lactamase-producing pathogens can be extended by combination with a beta-lactamase inhibitor, so that acylaminopenicillin/BLI combinations are also suitable for calculated initial treatment of severe nosocomial infections. There is a choice between fixed combination of piperacillin with tazobactam and the free combination of mezlocillin or piperacillin with sulbactam. Tazobactam is the more effective inhibitor in vitro. In terms of evidence-based antibiotic treatment, well-documented studies, practical advantages in preparation and pharmacokinetic aspects speak in favor of fixed combination (piperacillin/tazobactam), since piperacillin and sulbactam show diverging kinetics in particular in patients with kidney deficiency, while piperacillin and tazobactam are largely absorbed, distributed and excreted in parallel.

The approved field of use of acylaminopenicillins is extensive and includes systemic and local infections by susceptible pathogens (Gram-positive, Gram-negative, aerobic, anaerobic, mixed infections), ENT infections (piperacillin only), severe systemic infections, e.g. sepsis, bacterial endocarditis, meningitis, respiratory infections, intra-abdominal infections, kidney and urinary efferent urinary tract infections, gynecological infections, skin and

soft tissue infections (including burns), bone and joint infections (including osteomyelitis) and perioperative prophylaxis.

Cephalosporins

The parenteral cephalosporins are currently divided into 5 groups in Germany according to the recommendations of PEG. Until now the only representative of group 5 was cefoxitin. As the distribution of cefoxitin in Germany ceased, the vacated position was taken over by two new cephalosporins – ceftaroline and ceftobiprole – with MRSA activity (see group 5). The pharmacodynamic properties of cephalosporins are similar to those of penicillins. Pharmacokinetic parameters show considerable differences in the elimination of individual substances. Most cephalosporins are excreted unchanged via the kidneys. The average plasma half-life in patients with healthy kidneys is about 2 hours. Deviating pharmacokinetic properties are exhibited by ceftriaxone with an average half-life of about 8 hours and predominantly biliary elimination. Cephalosporins, like the penicillins, have extracellular distribution with a relative distribution volume of 0.2–0.4 l/kg body weight. Cephalosporins are generally very well tolerated. Allergic reactions are less common than with penicillins. Cross-allergies to penicillins are quite rare (<10%). Current resistance data can be found in chapter 2 [3]. In the classification of cephalosporins only the antibacterial activity of the antibiotic was considered.

Cephalosporins of group 1: cefazolin

Cefazolin is mainly active against staphylococci and streptococci. However for methicillin-resistant staphylococci, cefazolin, like all other cephalosporins, is ineffective, with the exception of ceftobiprole and ceftaroline (see Cephalosporins of group 5). The proportion of susceptible Enterobacteriaceae (such as *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. etc.) has decreased in recent years. Cefazolin is particularly suitable for the treatment of infections caused by methicillin-susceptible staphylococci and for perioperative prophylaxis.

Cephalosporins of group 2: cefuroxime

Cefuroxime has an extended spectrum in the Gram-negative range compared to cefazolin, which also includes *Haemophilus influenzae*. In addition, it shows good activity against methicillin-susceptible staphylococci. High resistance rates must be expected in AmpC-producing Enterobacteriaceae, such as *Enterobacter* spp. and *Citrobacter* spp. as well as in *Morganella morganii* and *Proteus vulgaris*. Its approval includes infections by susceptible pathogens in a wide range of diseases, e.g. skin/soft tissue infections, bone and joint infections, respiratory infections, infections of the kidneys and the efferent urinary tract. Sequential therapy with the oral dosage form (cefuroxime axetil) is not recommended in

severe infections due to low bioavailability and reduced dose compared to parenteral administration.

Cephalosporins of group 3

- 3a: cefotaxime, ceftriaxone
- 3b: ceftazidime (± avibactam)
- 3c: ceftolozane (only in combination with tazobactam)

Group 3 cephalosporins have a broad antibacterial spectrum with pronounced antibacterial activity against Gram-negative bacteria. However, their antibacterial spectrum is limited by the spread of Enterobacteriaceae with “extended-spectrum” beta-lactamases (ESBL), which also deactivate the group 3 cephalosporins. However, in combination with a beta-lactamase inhibitor, ESBL-producers can also be targeted (see below). Ceftriaxone is excreted 40–50% via the hepatobiliary route and exerts a relatively high resistance selection pressure on the gastrointestinal microbiome. The in vitro activity of cefotaxime and ceftriaxone against staphylococci is weaker compared to cephalosporins of groups 1 and 2, those of ceftazidime and ceftolozane are inadequate. These two cephalosporins are not suitable for the treatment of infections in which staphylococci are suspected or detected. Ceftazidime and ceftolozane, unlike cefotaxime and ceftriaxone, are also clinically ineffective against streptococci and pneumococci. Cefotaxime and ceftriaxone (group 3a) demonstrate no, whereas ceftazidime (group 3b) and ceftolozane (group 3c), show very good efficacy against *Pseudomonas*. The approved indications of the cephalosporins of groups 3a and 3b include diseases of all organ systems, provided they are caused by susceptible pathogens. The new group 3c includes the new cephalosporin ceftolozane, which is available in fixed combination with the beta-lactamase inhibitor tazobactam.

Ceftolozane/tazobactam

Ceftolozane/tazobactam has good antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*, as well as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, including most ESBL-producing strains. Ceftolozane/tazobactam is ineffective against staphylococci and anaerobes (except *Bacteroides fragilis*) and has no activity against carbapenem-resistant bacteria producing serine carbapenemases (e.g. KPC, OXA) or metallo-beta-lactamases (e.g. VIM, NDM). The currently approved indications are complicated intra-abdominal infections, acute pyelonephritis and complicated urinary tract infections. Approval studies in the CAP and HAP indications are currently underway.

Ceftazidime/avibactam

Avibactam, a new beta-lactamase inhibitor, inhibits Ambler class A and C beta-lactamases as well as some class D enzymes, but not class B enzymes (i.e. metallo-beta-lactamases). In fixed combination with group 3b ceph-

alosporin ceftazidime, avibactam improves efficacy against strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* that produce ESBL enzymes, AmpC beta-lactamases and certain carbapenemases such as KPC or OXA-48. Ceftazidime/avibactam has been approved since July 1, 2016 for the treatment of patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI), complicated urinary tract infections (cUTI), and nosocomial pneumonia (including VAP). Another approved indication is the treatment of infections caused by aerobic Gram-negative pathogens with limited treatment options. The approved dose is 3x 2.5 g ceftazidime/avibactam i.v. with an infusion time of 2 hours.

Cephalosporins of group 4: cefepime

Cefepime shows weak staphylococcal activity comparable to cephalosporins of group 3a and efficacy against *Pseudomonas* which is comparable to ceftazidime. Cefepime is also active in vitro against pathogens that overexpress AmpC beta-lactamases (especially *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*), which distinguishes it from cephalosporins in group 3. However, ESBL-producing pathogens are resistant.

Cephalosporins of group 5: ceftaroline, ceftobiprole

The antibacterial spectrum of ceftaroline corresponds to that of the cephalosporins of group 3a. In addition, ceftaroline has efficacy against methicillin-resistant staphylococci. The approved indications are complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. Ceftobiprole shows activity against Gram-negative pathogens comparable to group 4 cephalosporins and is also active against methicillin-resistant staphylococci. In addition, ceftobiprole is active in vitro against some strains of *Enterococcus faecalis*. Current approval covers severe skin and soft tissue infections as well as nosocomial pneumonia except ventilator-associated pneumonia (VAP). Compliance with the specified infusion time of 2 hours is necessary to avoid undesired effects [4].

Carbapenems

Carbapenems are well-tolerated beta-lactam antibiotics, which are divided into two groups based on their antibacterial spectrum. They show a very broad antibacterial spectrum in the Gram-positive and Gram-negative range, including anaerobes and ESBL-producing pathogens. In recent years carbapenemase-producing strains have been reported in nosocomial infections. Carbapenems show no or only a reduced effect against these pathogens. *Stenotrophomonas maltophilia* is naturally resistant to carbapenems. Similarly, carbapenems have no effect against methicillin-resistant staphylococci and against *Enterococcus faecium*. Group 1 includes imipenem (in combination with cilastatin) and meropenem. Cilastatin

is an inhibitor of renal dehydropeptidase-I, which metabolizes imipenem. Group 2 includes ertapenem. Ertapenem, unlike group 1, has no clinical efficacy against *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp.

Another distinguishing feature are the pharmacokinetic parameters. The distribution of carbapenems is extracellular, the relative volume of distribution is between 0.1 l/kg body weight (ertapenem) and 0.2 l/kg body weight (imipenem, meropenem). Binding to human serum proteins is >90% for ertapenem, about 20/40% for imipenem/cilastatin and about 2% for meropenem. All carbapenems are partially metabolized and preferentially eliminated renally. The half-life in patients with healthy kidneys is approximately one hour for group 1 carbapenems. Ertapenem has a longer half-life (about 4 hours) and is administered once a day. Imipenem/cilastatin and meropenem are dose-equivalent. For less susceptible pathogens and severe infections, a longer infusion time is recommended for meropenem, and the stability of imipenem/cilastatin is insufficient for prolonged infusion or continuous administration. For all carbapenems (as with all penicillins), a dose-dependent epileptogenic adverse drug reaction (ADR) is known. Such ADRs are reported most frequently with imipenem, (imipenem >ertapenem >meropenem). The substance is not suitable for the treatment of CNS infections. Meropenem is the only carbapenem approved for the treatment of meningitis.

Monobactams: aztreonam

Aztreonam shows similar pharmacokinetic and pharmacodynamic behavior to other beta-lactams. It works exclusively against Gram-negative pathogens, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* and ESBL-producing Enterobacteriaceae are resistant. On the other hand, metallo-beta-lactamase (MBL)-forming strains are susceptible. Due to the structural differences from the other beta-lactam antibiotics, cross-reactivity is unlikely. The clinical relevance of aztreonam is (still) low. It can be used as a combination partner with antibiotics that only work in the Gram-positive range. In the future, however, aztreonam could gain in importance, because the combination with avibactam, which is currently in clinical development is also effective against bacterial strains that produce certain serine carbapenemases such as KPC or OXA-48.

Fluoroquinolones

The division of fluoroquinolones into 4 groups is according to the recommendations of PEG. Since parenterally available substances are only present in groups 2–4, only these groups are considered here. Fluoroquinolones show concentration-dependent bactericidal activity. The antibacterial spectrum is broad. The differences between the groups are indicated in the following sections. The high resistance rates of *Escherichia coli* and other Enterobacteriaceae significantly limit the use of fluoroquinolones

in monotherapy as a calculated initial treatment, especially in nosocomial infections. There is usually cross-resistance between all fluoroquinolones. Fluoroquinolones are distributed extra- and intracellularly. They have a high relative volume of distribution of usually 2–4 l/kg body weight and penetrate well into many tissues. Protein binding is usually below 40%. Levofloxacin is eliminated almost exclusively via the kidneys, ciprofloxacin is also eliminated via the gall bladder and transintestinally. Moxifloxacin is largely eliminated by conjugation reactions. The half-life is 3–4 hours for ciprofloxacin, 7–8 hours for levofloxacin and more than 10 hours for moxifloxacin, which explains the different application frequency. Undesirable effects occur in approximately 4–10% of treated patients, usually as a gastrointestinal disorder, CNS reaction in the form of insomnia and drowsiness or skin reaction. In February 2017, on the initiative of the BfArM, the EMA launched a procedure for antibiotics from the fluoroquinolone and quinolone group, which re-evaluates all reports of serious side effects that may lead to severe limitations and potentially permanent adverse effects. Amongst other things, it aims to answer the question whether the risk of known serious side effects has an impact on the risk-benefit balance. This is especially true regarding their use for the treatment of less severe infections such as acute bacterial sinusitis, acute exacerbation of chronic sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis or uncomplicated urinary tract infections. The US Food and Drug Administration (FDA) had already adjusted the warnings and product information in 2016 to ensure fluoroquinolones are prescribed less freely for certain infections.

Fluoroquinolones of group 2: ciprofloxacin, (ofloxacin)

Ciprofloxacin is very effective against Gram-negative enterobacteria and *Haemophilus influenzae*. It is effective against *Pseudomonas aeruginosa*, less effective against staphylococci and clinically not adequately effective against pneumococci and enterococci. The efficacy against chlamydia, legionella and mycoplasma is less pronounced than that of the group 3 and 4 fluoroquinolones. Approved indications are uncomplicated and complicated infections of the kidneys and/or the urinary tract, ENT, respiratory tract (not pneumococci), of the abdomen, genital organs, bones and joints, skin and soft tissues, sepsis and infections in neutropenic patients. The use of ofloxacin is no longer recommended (see below).

Fluoroquinolones of group 3: levofloxacin

Levofloxacin is the left-handed enantiomer and thus the effective portion of the racemate ofloxacin. This means levofloxacin shows double the antibacterial activity compared to ofloxacin. In addition, it can be given in higher doses than ofloxacin. Compared to ciprofloxacin it has a greater effect against Gram-positive pathogens such as

staphylococci, streptococci, pneumococci as well as against legionella, chlamydia and mycoplasma. The effect against Gram-negative pathogens is comparable to that of ciprofloxacin, but slightly lower against *Pseudomonas aeruginosa*.

Levofloxacin is approved for the treatment of community-acquired pneumonia, complicated urinary tract infections and skin and soft tissue infections.

Fluoroquinolones of group 4: moxifloxacin

Structurally, moxifloxacin has a significantly greater effect compared to the fluoroquinolones of groups 2 and 3 against Gram-positive pathogens such as staphylococci and streptococci, including pneumococci. The effect against legionella, chlamydia and mycoplasma is further increased. Moxifloxacin is the only fluoroquinolone which is effective against Gram-positive and Gram-negative anaerobes. In contrast, it is not effective enough against *Pseudomonas aeruginosa*.

Moxifloxacin is approved for the treatment of community-acquired pneumonia, and for the treatment of complicated skin and soft tissue infections.

Macrolides and azalides: erythromycin, clarithromycin, azithromycin

Macrolides possess good antibacterial activity against mycoplasma, legionella and chlamydia and against streptococci, including pneumococci, and *Bordetella pertussis*. The resistance rates of pneumococci were already over 20% but show a downward trend. Information on this can be found in chapter 2 [3]. The clinical efficacy of the macrolides against *Haemophilus influenzae* is adequate, if at all, only in high doses. Although the microbiological efficacy of clarithromycin and its active metabolites apart from azithromycin is higher than that of erythromycin, its clinical efficacy is also considered inadequate. Macrolides are mostly bacteriostatic but can also have a bactericidal effect at higher concentrations. The pharmacodynamic effect is time-dependent. Macrolides are distributed intra- and extracellularly. In addition to their antibacterial activity, macrolides also have an immunomodulatory effect. The pharmacokinetic parameters of macrolides depend on the dose and also, in the case of erythromycin, on the type of derivative. The half-life is less than 2.5 hours for erythromycin, between 2 and 5 hours for clarithromycin, and over 14 hours for azithromycin. Substantial differences are also shown in the distribution volumes: erythromycin ca. 0.7 l/kg body weight, clarithromycin ca. 4 l/kg body weight, azithromycin ca. 25 l/kg body weight. The macrolides are subject to pronounced metabolism via the liver and are eliminated preferably via the gall bladder. The most common side effects of macrolides are gastrointestinal disorders and raised liver enzymes. The high interaction potential of erythromycin and clarithromycin as well as the prolonga-

tion of the QTc time caused by all macrolides including azithromycin are problematic.

Approved indications are respiratory tract infections (especially by *Chlamydomphila pneumoniae* or legionella) as well as the treatment of whooping cough, diphtheria, scarlet fever and erysipelas.

Glycopeptides

Vancomycin, teicoplanin

The mechanism of action of the glycopeptides is based on the inhibition of cell wall synthesis, characterized by binding to the D-Ala-D-Ala terminus of the peptide side chain. Vancomycin and teicoplanin are exclusively active in the Gram-positive range. Their antibacterial spectrum includes staphylococci, including methicillin-resistant strains, streptococci, enterococci, including *Enterococcus faecium*, *Corynebacteria* and *Clostridium difficile*. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus* has been reported worldwide only in isolated cases; teicoplanin-resistant strains occur in the coagulase-negative staphylococci. Glycopeptides should only be used if, due to resistances or allergies, better-tolerated substances are out of the question, since they are clinically less effective than beta-lactams against susceptible pathogens. Glycopeptides are time-dependent with a slow-onset therapeutic effect. The volume of distribution of vancomycin is 0.4–0.9 l/kg body weight, that of teicoplanin is 1 l/kg body weight. The pharmacokinetic parameters are subject to very strong inter- and intra-individual fluctuations. The plasma half-life of vancomycin is usually 4–6 hours, that of teicoplanin 70–100 hours. The protein binding is also different: vancomycin 55%, teicoplanin 90%. The elimination of the glycopeptides is predominantly via the kidneys in unchanged form. Glycopeptides have a substance-dependent nephro- and ototoxic potential. Therapeutic drug monitoring (TDM) is therefore required for vancomycin. In patients with renal insufficiency alternative substances should be used. When administering vancomycin, the prescribed dilution and infusion time must be observed to prevent Red Man syndrome. The approved indications include sepsis, endocarditis, bone and joint infections, respiratory tract, skin and soft tissue, kidney and urinary tract infections.

Oritavancin, telavancin, dalbavancin

There is a new subgroup within the group of glycopeptide antibiotics, the so-called complex semi-synthetic lipoglycopeptides oritavancin, telavancin and dalbavancin. These derivatives have a bactericidal effect against Gram-positive cocci such as staphylococci (including methicillin-resistant strains) and enterococci (including partially vancomycin-resistant strains). The effect of the lipoglycopeptides is based not only on the inhibition of cell wall synthesis but also on the destabilization of the bacterial cytoplasmic membrane.

Oritavancin is approved for the treatment of acute bacterial skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant strains (MRSA), as well as vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA (hVISA). Compared to vancomycin, oritavancin has a 4 to 6 times greater effect against streptococci and enterococci, including vancomycin-resistant enterococci (VRE). The efficacy of oritavancin against VRE includes both VanA-type and VanB-type strains. Furthermore, oritavancin is highly effective against *Clostridium difficile*, superior to that of metronidazole and vancomycin. Due to the very long half-life of 393 hours, this antibiotic can be used as a “single shot” therapy.

Telavancin is also a vancomycin analogue approved for the treatment of hospital-acquired MRSA pneumonia. However, this derivative is not indicated for “first-line therapy” but should only be used if other treatments are not suitable or have failed. Undesirable outcomes are arrhythmogenic, nephrotoxic, presumably teratogenic and ototoxic effects. Telavancin should not be used in severe kidney disease and during pregnancy. It is also effective in VRSA, VISA, hVISA and VanB type VRE infections but not in VanA type infections. Furthermore, it shows very good activity (independent of penicillin resistance) against *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. and *Clostridium* spp.

Dalbavancin is a teicoplanin analog and is approved for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. The half-life is 187 hours. For this reason, this antibiotic must only be administered twice. A recent study shows that even a single treatment at a higher dose is sufficient [5]. The antibacterial spectrum of dalbavancin includes staphylococci (MSSA and MRSA), coagulase-negative staphylococci (CoNS), VISA and hVISA, but not VRSA. Dalbavancin is active against enterococci and vancomycin-resistant enterococci (VRE) of the VanB and VanC types but not against VanA. There is also good efficacy against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). It is also very effective against other Gram-positive aerobic and anaerobic microorganisms, e.g. *Corynebacterium* spp., *Listeria* spp. and *Bacillus* spp. and *Peptostreptococcus* spp.

Aminoglycosides: amikacin, gentamicin, tobramycin

These are effective in the Gram-negative range, especially against Enterobacteriaceae. Tobramycin and amikacin are more effective than gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. The effect against Gram-positive pathogens is less pronounced. However, for instance against enterococci infections, they are used in combination with beta-lactam antibiotics to increase their effect.

Aminoglycosides show pronounced, rapid-onset, concentration-dependent bactericidal activity. The serum or tissue concentration should, if possible, exceed at least 10 times the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen. The post-antibiotic effect of the aminoglyco-

sides may last for several hours, depending on the serum concentration, the combination partner and the immune status of the patient. The effect of the aminoglycosides is dependent on the pH. In an acidic and anaerobic environment they are ineffective. Aminoglycosides are distributed extracellularly and are eliminated unchanged via the kidneys. The relative distribution volume is approx. 0.25 l/kg body weight with a fluctuation range of 0.1–0.8 l/kg body weight. The plasma half-life is approximately 2 hours in patients with healthy kidneys but significantly longer times occur in patients with renal impairment. Therefore, especially in high-risk patients, creatinine clearance must be taken into account; TDM is required. Especially in combination treatment with beta-lactam antibiotics they should be given in a single administration of the total daily dose rather than the conventional 3x daily dosage to achieve the highest possible peak concentration. There are indications of a lower toxicity rate with more favorable clinical results for single daily doses. Within a 24 hour dosing interval, therapeutic target ranges are <1 mg/l talc concentrations and (extrapolated) peak concentrations of 15–20 mg/l for gentamicin and tobramycin and approximately 60 mg/l for amikacin in patients with normal renal function. Aminoglycosides are antibiotics with a pronounced oto- and nephrotoxic potential, they should be used only after strict indication. When used properly (once daily, short duration of treatment, TDM), they should be considered as antibiotics with acceptable tolerability (see chapter 4 [6]). Approved indications include severe (nosocomial) infections by Gram-negative rods, fever in neutropenia and *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. Aminoglycosides should never be given in monotherapy for these treatments. They are usually combined with a beta-lactam antibiotic. In combination with aminopenicillins they are used for the treatment of enterococcal endocarditis and for infections caused by listeria. As a rule, the aminoglycosides are only used for short-term treatment (3–5 days).

Oxazolidinones: linezolid, tedizolid

The oxazolidinones only act against Gram-positive pathogens. They show good activity against Gram-positive cocci such as staphylococci (including methicillin-resistant strains) and enterococci (including vancomycin-resistant enterococci, VRE). There is a bactericidal effect against streptococci and a bacteriostatic effect against staphylococci and enterococci. The relative volume of distribution of linezolid is given as ca. 0.6 l/kg body weight, the protein binding is 30%, the half life is 5–7 hours. The elimination is mainly via the kidneys.

Linezolid is approved for the treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia as well as complicated skin and soft tissue infections. During treatment, blood counts must be performed to detect possible thrombocytopenia. The duration of treatment should not exceed 28 days.

Tedizolid is a second-generation oxazolidinone and has 4 to 8 times higher activity in vitro against Gram-positive

pathogens than linezolid. The substance is approved for the treatment of acute bacterial skin and soft tissue infections. In the approval study, tedizolid was found to have statistically less gastrointestinal adverse events and thrombocytopenia after 6 days than linezolid at 10 days with the same efficacy.

Lincosamides: clindamycin

Clindamycin shows a predominantly bacteriostatic, time-dependent effect on staphylococci, streptococci, *Bacteroides* species, *Corynebacteria* and *Mycoplasma pneumoniae*. Because of its mechanism of action, clindamycin inhibits toxin production in staphylococci and streptococci, making it an important combination partner in infections where toxin activity is clinically prominent. The relative volume of distribution is about 0.6 l/kg body weight, the half-life is 2–3 hours. More than 80% of clindamycin is converted to active metabolites. Approved indications include the treatment of infections by clindamycin-susceptible pathogens of the bones and joints, including septic arthritis, infections in the dental, maxillary, ENT, the deep respiratory, pelvic and abdominal, skin, skin appendages and soft tissue as well as scarlet fever, sepsis and endocarditis.

Tetracyclines: doxycycline

The antibacterial spectrum of doxycycline includes Gram-positive and Gram-negative pathogens as well as chlamydia and mycoplasma. Doxycycline is primarily bacteriostatic and shows both extracellular and intracellular antimicrobial activity. The relative volume of distribution is 0.8 l/kg body weight, the half-life is about 10–22 hours. Doxycycline is metabolized to a small extent and predominantly eliminated via the gall bladder but also via the kidneys. The approved indications for doxycycline are very general and include the treatment of infections by susceptible pathogens, preferably in the areas of ear, nose and throat, respiratory, urogenital and gastrointestinal tract, biliary tract and Lyme disease. Intravenous doxycycline is now the drug of choice, among others for the treatment of rickettsiosis, plague, brucellosis and Q fever.

Glycylcyclines: tigecycline

Tigecycline has a broad antibacterial spectrum, which also includes multidrug-resistant Gram-positive pathogens such as MRSA and VRE as well as multi-resistant Gram-negative pathogens such as ESBL-producing Enterobacteriaceae and multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. Furthermore, the antibacterial spectrum of the substance includes anaerobes and chlamydia, mycoplasma and legionella. Tigecycline is not active against *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Morganella morganii* and *Providencia* spp. The mode of action is primarily bacteriostatic. A bactericidal effect could also be shown [7], [8] against some pathogens, such as *Streptococcus pneu-*

moniae and *Haemophilus influenzae*. The volume of distribution is 7–9 l/kg. The average terminal half-life is 42 hours. The elimination is 59% via the gall bladder and feces and 33% via urine. The approved indications are complicated skin and soft tissue infections as well as complicated intra-abdominal infections.

Ansamycins: rifampicin

In vitro, rifampicin works well against mycobacteria, staphylococci, including methicillin-resistant strains, streptococci and *Enterococcus faecalis* amongst others. Its effect on proliferating cells is highly bactericidal to bacteriostatic, depending on the dosage and activity of the pathogen. Because of the high likelihood of rapid development of resistance, rifampicin should not be given in monotherapy. Rifampicin is 70–90% protein bound. The substance penetrates the membrane well and accumulates intracellularly. The relative volume of distribution is >1 l/kg body weight. The half-life depends on the duration of treatment. In long-term treatment, autoinduction of metabolism will result in values of 2–3 hours. Rifampicin is eliminated via the gall bladder and kidneys. When rifampicin is used in patients undergoing renal replacement therapy, relevant drug adsorption at the filter must be expected. Whether and at which amount of the drug saturation of adsorption at the dialysis filter occurs has not been studied in detail. These relevant considerations should be taken into account when using rifampicin, especially in critically ill patients [9].

The most common adverse effects are liver function and gastrointestinal disorders. Blood count changes are possible. Rifampicin is a potent inducer of the cytochrome P450 enzyme system and therefore has a high potential for interaction.

Nitroimidazoles: metronidazole

The antibacterial spectrum includes anaerobic Gram-positive and Gram-negative bacteria, with the exception of propionibacteria and actinomycetes. Metronidazole shows concentration-dependent bactericidal action. The relative volume of distribution is ca. 0.5 l/kg body weight, the half-life is 6–8 hours. Metronidazole is 10–20% bound to plasma proteins. It is metabolized and mainly excreted via the kidneys. Metronidazole is approved for the treatment of proven or suspected infections by anaerobes in different locations (including brain abscess) and perioperative prophylaxis. Metronidazole is commonly used in combination with other antibiotics for the treatment of mixed aerobic anaerobic infections or for monotherapy of *Clostridium difficile*-associated disease.

Adverse effects are rare cases of peripheral and central neuropathies.

Phosphonic acids: fosfomicin

The antibacterial spectrum is broad and includes Gram-positive and Gram-negative pathogens, including MRSA,

ESBL-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. The mode of action is bactericidal. Fosfomicin is not bound to plasma proteins and is excreted unchanged via the kidneys. The average half-life is 2 hours. Penetration into different tissues is very good. Fosfomicin is approved for the treatment of many infections, including severe infections such as sepsis, meningitis, brain abscess, endocarditis, bone and joint infections, respiratory infections, skin/soft tissue infections, kidney and efferent urinary tract infections, and ear, nose and throat infections. Fosfomicin is not suitable for the monotherapy of severe infections. But it can be combined with a wide variety of antibiotics.

Most common undesirable effects are associated with high sodium content and increased potassium excretion.

Inhibitors of folic acid synthesis: cotrimoxazole

Cotrimoxazole is the combination of sulfamethoxazole with trimethoprim. The antibacterial spectrum is broad and includes Gram-positive and Gram-negative pathogens, as well as some protozoa and *Pneumocystis jiroveci*. The distribution is extra and intracellular in both substances. The substances are metabolized in the liver. The half-life is 6.4 hours for active sulfamethoxazole and 7.8 hours for non-metabolized trimethoprim. Excretion is predominantly via the kidneys and partly via the liver and gall bladder. Cotrimoxazole, like many older antibiotics, is approved for a variety of indications. Reasonable indications include *Pneumocystis pneumonia*, infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* and nocardiosis. Especially with prolonged use reversible depressions of bone marrow or allergic reactions (up to Stevens-Johnson or Lyell syndrome) occur.

Fusidic acid (parenteral formulation currently not available in Germany)

Fusidic acid has excellent activity against staphylococci but is inadequate against streptococci and has no activity against Gram-negative bacteria. In order to avoid development of resistance during prolonged therapy (e.g. osteomyelitis) combination with a second antibiotic effective against staphylococci is recommended. The current standard dosage is 500 mg orally or intravenously 3 to 4 times daily. There may be a transient increase in alkaline phosphatase. Parenteral administration must be carried out over at least four hours, since the substance is irritating to the venous wall.

Cyclic lipopeptides: daptomycin

Daptomycin is only effective against Gram-positive bacteria, including multi-drug resistant pathogens such as MRSA and VRE. The mode of action is bactericidal, both in the growth phase and in the stationary phase of the pathogens. The half-life is 8–9 hours, protein binding is

92%. The volume of distribution is given as 0.1 l/kg body weight. The substance is mainly eliminated via the kidneys; 5% is excreted via feces. Daptomycin is approved for the treatment of bacteremia, endocarditis and skin soft tissue infections [10], [11], [12]. It is not suitable for the treatment of pulmonary infections as daptomycin is inactivated by surfactant.

Polymyxins: colistin

Colistin acts exclusively on Gram-negative pathogens, including multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and ESBL- or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* complex, *Neisseria* spp. and *Moraxella catarrhalis* are resistant. The mode of action is bactericidal. Current data on pharmacokinetics and pharmacodynamics are now available on a larger scale, so the dosage regimes can be adjusted. Previously commonly reported side effects of nephrotoxicity and neurotoxicity are noted less frequently in recent case series and studies. Colistin in parenteral form is only suitable for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens [13].

Note

This is the first chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Bodmann KF, Grabein B; Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. *Chemother J*. 2010;19(6):179-255.
- Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061
- Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
- Barbour A, Schmidt S, Rand KH, Derendorf H. Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Jul;34(1):1-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.12.012
- Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar;62(5):545-51. DOI: 10.1093/cid/civ982
- Stahlmann R, Lode H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Safety and tolerability]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc16. DOI: 10.3205/id000060
- Wilcox MH. Tigecycline and the need for a new broad-spectrum antibiotic class. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006 Feb;7(1):69-80. DOI: 10.1089/sur.2006.7.69
- Zhanel GG, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ. Tigecycline: a novel glycolycycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Feb;4(1):9-25. DOI: 10.1586/14787210.4.1.9
- Roehr AC, Frey OR, Koeberer A, Fuchs T, Roberts JA, Brinkmann A. Anti-infective drugs during continuous hemodialysis – using the bench to learn what to do at the bedside. *Int J Artif Organs*. 2015 Jan;38(1):17-22. DOI: 10.5301/ijao.5000377
- Levine DP. Clinical experience with daptomycin: bacteraemia and endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 3:iii35-39. DOI: 10.1093/jac/dkn369
- Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 3:iii41-iii49. DOI: 10.1093/jac/dkn371
- Seaton RA. Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62 Suppl 3:iii15-23. DOI: 10.1093/jac/dkn368
- Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Dec;22(6):535-43. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328332e672

Corresponding author:

Dr. Klaus-Friedrich Bodmann
Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und
Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner
Forssmann Krankenhaus, Rudolf-Breitscheid-Str. 100,
16225 Eberswalde, Germany
kf.bodmann@klinikum-barnim.de

Please cite as

Bodmann KF, Kresken M, Grabein B, Dohmen PM, Wilke M. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc19. DOI: 10.3205/id000063, URN: urn:nbn:de:0183-id0000633

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000063.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Bodmann et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.