

ROGER HILLERT

11.1 Allgemeine Hinweise zu Makroliden, Azaliden und Ketoliden

Substanzen

Bei der systematischen Suche nach antibakteriellen Substanzen, die während und nach dem 2. Weltkrieg einsetzte, wurde 1952 mit dem Erythromycin A eine Substanz entdeckt, die gegen die damals schon bekannten Penicillinase-produzierenden *Staphylococcus aureus*-Stämme wirksam war. Entsprechend schnell wurde Erythromycin in die klinische Praxis eingeführt, wobei die Probleme der Inaktivierung durch die Magensäure und des bitteren Geschmacks in verschiedenen Zubereitungen mehr oder weniger gut gelöst wurden.

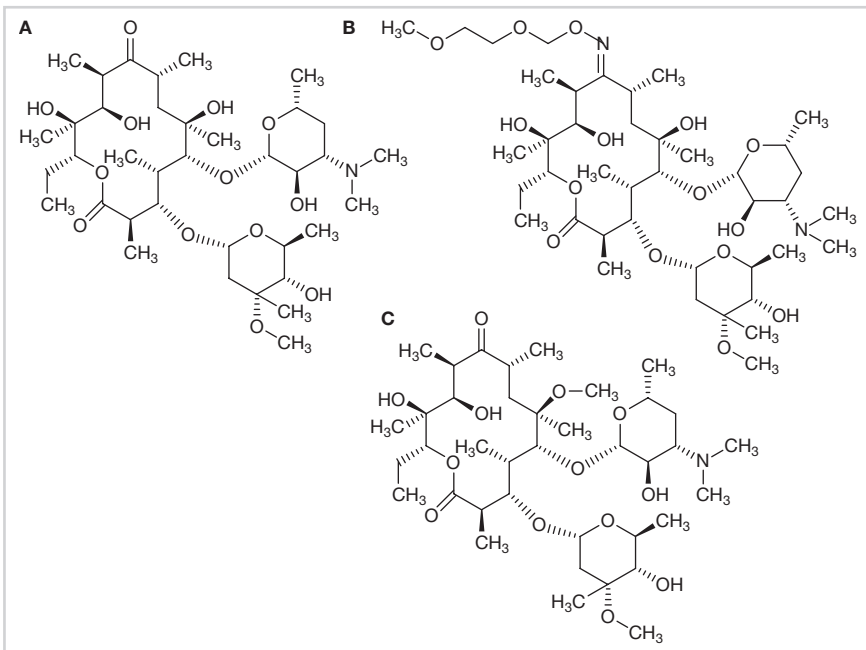


Abb. 11.1 Makrolide: A Erythromycin, B Roxithromycin, C Clarithromycin

Alle Makrolide, Azalide und Ketolide haben einen makrozyklischen Lacton-Ring als Grundgerüst (s. Abb. 11.1, Abb. 11.2 u. Abb. 11.3). Sie binden an den gleichen Rezeptor auf der bakteriellen 50S-Ribosomen-Untereinheit und inhibieren die RNA-abhängige Proteinbiosynthese. Die Wirkungsweise ist überwiegend bakteriostatisch, kann jedoch abhängig von der bakteriellen Spezies, der Konzentration und weiteren Faktoren (ansteigende Aktivität von Erythromycin bei steigendem pH-Wert) auch bakterizid sein.

Pharmakokinetik

Erythromycinbase ist säurelabil und wird nur unvollständig **resorbiert**, daher wird die Substanz vorzugsweise in veresterter Form eingesetzt bzw. galenisch modifiziert. Die neueren Makrolide sind säurestabiler und werden in unterschiedlichem Maße an Plasmaproteine gebunden, die Bindung ist **konzentrationsabhängig**.

Die Substanzen erreichen hohe intrazelluläre **Konzentrationen** und sind gut **Gewebegängig** mit Ausnahme der Cerebrospinalflüssigkeit (nicht ausreichend ZNS-gängig!).

Vorwiegend biliär werden Metabolite **eliminiert**, die z. T. selbst noch antimikrobielle Wirksamkeit haben.

Tab. 11.1 Pharmakokinetische Daten der Makrolide, Azalide und Ketolide

Wirkstoff	Orale Bioverfügbarkeit in [%]	Plasmaproteinbindung in [%]	Verteilungsvolumen in [l/kg]	Gesamtkörper-Clearance in [$\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$]	Halbwertszeit in [h]	Renale Elimination in [%]	Bemerkungen
Azithromycin	37–38	7–50	23–31,1	9	11–68	4,5–12,2	sehr gut gewebegängig z. B. Prostata, Niere, Lunge, Tonsillen
Clarithromycin	50	42–50	2,6	7,3 bzw. 403–1100 [ml/min]	3–7	20–40	
Erythromycin	stark variabel	75–90		9,1	1–1,5	2,5–15	Bioverfügbarkeit von Derivat + Galenik abhängig, individuell schwankend
Roxithromycin	> 90	85–96	0,43–0,44	49 [ml/min]	12	7–12	
Spiramycin	36	17	400 [l]	1400 [ml/min]	4–8	4–20	große Gewebegängigkeit
Telithromycin	57	60–70	2,9	–	10–13	10–16	

– keine Angaben

Interaktionen

Aufgrund des ausgeprägten hepatischen Metabolismus sind eine Reihe pharmakokinetischer Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Durch Hemmung der hepatischen Cytochrom-P450-abgängigen Monoxygenasen (z. B. CYP3A4) wird die Elimination zahlreicher anderer, gleichzeitig verabreichter Medikamente verzögert. Dadurch angestiegene Blutspiegel resultieren in unerwünschten Wirkungen. Das Potenzial dafür ist bei den verschiedenen Makroliden unterschiedlich stark vorhanden (Erythromycin und Clarithromycin > Roxithromycin) bzw. für Azithromycin bisher nicht beschrieben.

Tabelle 11.2 gibt eine Übersicht über mögliche Interaktionen.

Tab. 11.2 Wechselwirkungen zwischen Makroliden bzw. Azaliden und anderen Arzneistoffen.
Quelle: www.zct-berlin.de/interaktionen

Makrolide bzw. Azalid (A)				Andere Arzneimittel (B)	Interaktion, Wirkung	Klinische Bedeutung
ERY	ROX	AZI	CLAR			
✓	?	?	?	Alfentanil	↑ Wirkung von B	±
✓	-	?	✓	Carbamezepin	↑ Serumspiegel von B, Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie	++ nicht mit ERY, CLAR anwenden
✓	-	-	✓	Cimetidin	↑ Spiegel von B	+
✓	?	?	✓	Cisaprid	↑ QT-Intervall, ↑ Arrhythmie-Risiko	++
✓	?	?	?	Clozapin	↑ Serumspiegel von B, ZNS-Toxizität	+
✓	?	-	?	Corticosteroide	↑ Wirkungen von B	+
✓	✓	-	✓	Ciclosporin	↑ Serumspiegel von B mit Toxizität	+
✓	✓	✓	✓	Digoxin	↑ Serumspiegel von B (10% d. Fälle)	+
✓	?	?	✓	Ergot-Alkaloide	↑ Spiegel von B	++
✓	?	?	?	Felodipin	↑ Spiegel von B	+
✓	?	?	✓	Lovastatin	Fälle von Rhabdomyolysis	±
✓	✓	-	✓	Midazolam, Triazolam	↑ Spiegel von B, ↑ sedative Wirkung	+
✓	?	-	✓	Phenytoin	↑ Spiegel von B	+
✓	?	?	✓	Pimozid	↑ QT-Intervall	++
✓	?	?	✓	Rifampicin, Rifabutin	↑ Spiegel von A	+
✓	?	?	✓	Tacrolimus	↑ Spiegel von B	++
✓	-	-	✓	Terfenadin, Astemizol	↑ QT-Intervall, ↑ Arrhythmie-Risiko	++
✓	✓	-	✓	Theophylline	↑ Serumspiegel von B mit Übelkeit, Erbrechen, Anfällen, Apnoe	++
✓	?	-	✓	Triazolam	↑ Spiegel von B	+
✓	?	-	✓	Valproionsäure	↑ Spiegel von B	+

ERY Erythromycin; ROX Roxithromycin; AZI Azithromycin, CLAR Clarithromycin; ✓ Interaktion möglich; - keine Interaktion; ? keine ausreichenden Daten vorhanden; + wahrscheinlich klinisch relevant; ++ sicher klinisch relevant

11.2 Makrolide in der Therapie

11.2.1 Erythromycin und Roxithromycin

Wirkungsspektrum

Erythromycin und Roxithromycin (s. Abb. 11.1) wirken vor allem auf grampositive Bakterien, auf einige anspruchsvolle gramnegative Erreger sowie gegen intrazelluläre Mikroorganismen. Enterobakterien, Corynebakterien und Mykobakterien sind resistent. Obligate Anaerobier, Neisserien und *Haemophilus* spp. sind unterschiedlich empfindlich. *Mycoplasma hominis* ist immer resistent.

Tab. 11.3 Wirkungsspektrum von Erythromycin und Roxithromycin

Sehr gut	Gut	Resistenzentwicklung beachten bei
Pneumokokken und andere Streptokokken, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Actinomyces</i> spp., <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , Gonokokken, Meningokokken, <i>Chlamydophila psittacii</i> <i>Campylobacter</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Treponema pallidum</i>	Pneumokokken A-Streptokokken Staphylokokken

Indikationen

Erythromycin

Seit der breiten Einführung neuer Makrolide gibt es kaum noch Indikationen für den Einsatz von Erythromycin. Akzeptabel sind bestenfalls noch der Einsatz zur parenteralen Therapie der atypischen Pneumonie (*Mycoplasma pneumoniae*, Legionellen, *Chlamydophila pneumoniae*) und der orale Einsatz während der Schwangerschaft. Allerdings gibt es inzwischen Hinweise, dass auch Erythromycin teratogenes Potenzial besitzt und entsprechend in der Frühschwangerschaft nicht eingesetzt werden sollte. Außerdem gibt es zahlreiche Zubereitungen für die lokale Anwendung, deren Einsatz aber kritisch zu hinterfragen ist (Resistenzlage!).

Roxithromycin

Unkomplizierte Atemwegs- und HNO-Infektionen (Otitis media, Bronchitis, Tonsillitis, Sinusitis) insbesondere bei Penicillin- und Cephalosporin-Unverträglichkeit, Mykoplasmen-Pneumonie, Pertussis und Pertussis-Prophylaxe. Acne vulgaris und andere unkomplizierte Hautinfektionen möglichst bei Nachweis der Erregersensibilität. Der

Einsatz bei Genitalinfektionen durch Chlamydien ist möglich, allerdings ist hier Azithromycin die bessere Alternative.

Resistenzen

Die Resistenzentwicklung gegenüber Makroliden ist im Wesentlichen auf Veränderungen der ribosomalen Bindungsstelle oder Effluxmechanismen zurückzuführen. Phänotypisch entstehen verschiedene Resistenzmuster, die als konstitutiver oder induzierbarer MLS_B -Phänotyp (Makrolide, Lincosamide, Streptogramine der Gruppe B), als MS_B - (bei Staphylokokken) und M-Phänotyp (bei Streptokokken) bezeichnet werden. Während die MLS_B -Phänotypen bei Staphylokokken gegenüber Makroliden, Azithromycin, Clindamycin und Telithromycin resistent sind, bleibt bei Streptokokken mit diesen Resistenzphänotypen die Aktivität von Telithromycin erhalten. Letzteres ist unter dem Aspekt des dramatischen Anstiegs der Makrolidresistenz bei Pneumokokken bedeutsam. Auch in Deutschland liegt die Resistenz von Pneumokokken gegenüber Makroliden in vielen Regionen bei 25–30 %, die A-Streptokokken-Resistenz liegt niedriger bei leicht steigender Tendenz. Bei MRSA ist eine Makrolidresistenz die Regel, bei anderen Staphylokokken liegen die Resistenzquoten regional unterschiedlich zwischen 10 und 20 %. In Deutschland ist bei Staphylokokken in der Regel der MLS_B -Phänotyp anzutreffen, womit auch Clindamycin und Telithromycin unwirksam sind.

Darüber hinaus muss mit Resistenzen bei *C. jejuni* und Gonokokken gerechnet werden, während offenbar nur selten resistente *Mycoplasma pneumoniae* auftreten.

Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen zählen Überempfindlichkeit, gleichzeitige Gabe von Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Antiarrhythmika, sonstige angeborene oder erworbene QT-Verlängerungen. Die Anwendung in der Schwangerschaft ist beim Erythromycin zugelassen, sollte jedoch in der Frühschwangerschaft nach Möglichkeit unterbleiben, da es Hinweise auf teratogene Effekte beim Menschen gibt.

Dosierung/Applikation

Beide Substanzen stehen als p.o. und i.v. zu verabreichende Präparate zur Verfügung.

Tab. 11.4 Dosierung und Applikation von Erythromycin und Roxithromycin

Applikation	Erwachsene	Kinder	Hinweise
Erythromycin			
oral	3–4 × 0,5 g	30–50 mg/kgKG in 3–4 Einzelgaben	
parenteral	3–4 × 0,5 (-1) g	15–20(-40) mg/kgKG in 3–4 Einzelgaben	
Roxithromycin			
oral	300 mg in 1–2 Einzelgaben	–	nicht für Kinder unter 40 kgKG

Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung beider Arzneistoffe notwendig.

Häufige bzw. wichtige Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen sind häufig (Übelkeit, Magenschmerzen, Durchfall), die Motilinartige Wirkung von Erythromycin wird sogar zur Therapie der schweren Obstipation genutzt. Gelegentlich kommt es zu Störungen der Leberfunktion mit Transaminasenerhöhungen. Alle anderen Nebenwirkungen sind selten (ventrikuläre Tachykardien und Arrhythmien, Pankreatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen). Insbesondere die kardialen Nebenwirkungen müssen bei der Gabe anderer Medikamente mit QT-Intervall-verlängernden Substanzen beachtet werden, z. B. dürfen Antihistaminika wie Terfenadin und Astemizol nicht gleichzeitig mit Makroliden zur Anwendung kommen.

Beurteilung

An Stelle von Erythromycin sollte von Ausnahmen abgesehen (z. B. in der Schwangerschaft, aber Vorsicht in der Frühschwangerschaft wegen möglicher teratogener Wirkungen) eines der neueren Makrolide eingesetzt werden. Roxithromycin stellt bei gleichem Wirkungsspektrum aufgrund der Pharmakokinetik die bessere Alternative dar, allerdings ist die Wirksamkeit gegenüber *Haemophilus influenza* sehr schwach. Da es außerdem in den letzten Jahren zu einem dramatischen Anstieg der Makrolidresistenz bei Pneumokokken gekommen ist, muss die breite Anwendung der Makrolide bei Atemwegs- und HNO-Infektionen überdacht werden.

11.2.2 Clarithromycin

Wirkungsspektrum

Das Wirkungsspektrum ist dem des Erythromycin ähnlich. Die Wirksamkeit gegenüber den meisten Streptokokken und Methicillin-sensiblen Staphylokokken ist etwas besser. Das gleiche gilt für *Chlamydia trachomatis*. Bei *Helicobacter pylori* ist die Wirksamkeit deutlich verbessert. Ein aktiver Metabolit, das 14-Hydroxyclearithromycin, hat auf *Moraxella catarrhalis* und insbesondere *Haemophilus influenza* eine stärkere Wirkung als die eigentliche Substanz. Dadurch besteht bei *Haemophilus influenza* im Gegensatz zu Erythromycin und Roxithromycin eine klinisch akzeptable Wirksamkeit. Die Aktivität gegenüber *Borrelia burgdorferi* ist verbessert. Außerdem ist Clarithromycin wirksam bei Infektionen mit *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Indikationen

Unkomplizierte Atemwegs- und HNO-Infektionen (Otitis media, Bronchitis, Tonsillitis, Sinusitis) insbesondere bei Penicillin- und Cephalosporin-Unverträglichkeit, Mykoplasmen- und Legionellenpneumonie, Pertussis und Pertussis-Prophylaxe, Campylobacter-Enteritis, Katzenkratzkrankheit. Acne vulgaris und andere unkomplizierte Hautinfektionen möglichst bei Nachweis der Erregersensibilität. Der Einsatz bei Genitalinfektionen durch Chlamydien ist möglich, allerdings ist hier Azithromycin die bessere Alternative. Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion (in Kombination) und der *Mycobacterium-avium-intracellulare*-Infektion (in Kombination).

31

Therapie von Staphylokokken-Infektionen

ROGER HILLERT

Charakteristik

Staphylokokken sind grampositive, meist in Haufen gelagerte kugelförmige Bakterien. Sie sind typische Vertreter der fakultativ pathogenen Erreger. Zahlreiche Spezies kommen physiologischerweise auf den Schleimhäuten und in geringerer Zahl auf der Haut von Mensch und Tier vor. Ihre hohe Umweltresistenz lässt sie zudem auch außerhalb der Wirtsorganismen z. B. an kontaminierten Gegenständen längere Zeit überleben.

Unter klinisch-infektiologischen Gesichtspunkten hat sich die Einteilung der Staphylokokken in *Staphylococcus aureus* und in Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) bewährt. Zu beachten ist dabei, dass das für diese Einteilung zugrunde liegende Enzym Plasmakoagulase zwar stets bei *S. aureus* vorkommt, aber auch bei anderen Vertretern der Gattung, die vor allem im Tierreich verbreitet sind, nachgewiesen werden kann (z. B. *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus*).

Die verschiedenen Staphylokokken-Arten weisen unterschiedliche Virulenz-Merkmale auf, auch innerhalb einer Spezies ist die Virulenz der Erreger variabel. Ursache dafür sind die unterschiedlichen Eigenschaften der Zelloberfläche und die verschiedenen extrazellulären Produkte. So besitzt *S. aureus* regelmäßig die Oberflächenproteine Protein A (antiphagozytäre Eigenschaften durch Bindung der Immunglobuline über deren Fc-Stücke), Clumpingfaktor (Bindungsfähigkeit an Fibrinogen) und weitere für die Adhäsion wichtige Proteine. Zudem verfügen die meisten *S. aureus* über eine Polysaccharidkapsel.

Verschiedene extrazelluläre Produkte bestimmen die Virulenz der Erreger mit. Einige dieser Produkte werden von nahezu allen *S. aureus* gebildet (z. B. Plasmakoagulase, verschiedene Hämolyse, Hyaluronidase), andere kommen nur bei bestimmten Stämmen vor und können dann charakteristische Krankheitsbilder auslösen. Zu diesen Toxin-vermittelten Krankheitsbildern gehören beispielsweise das Staphylococcal Scalded Skin Syndrom (SSSS, M. Ritter von Rittershain, ausgelöst durch Exfoliativtoxine), das Toxic Shock Syndrom (TSS, ausgelöst durch das TSS-Toxin 1 oder auch Enterotoxine) oder eine hochakute Gastroenteritis nach Produktion von Enterotoxinen in Lebensmitteln und Genuß dieser.

Panton-Valentin-Leukozidin (PVL) ist ein Zytotoxin, das Makrophagen lysiert und zu Gewebenekrosen führt. Die Fähigkeit zur Bildung von PVL wird oft bei ambulant erworbenen MRSA-Stämmen (cMRSA) gefunden.

Die Koagulase-negativen Staphylokokken verfügen über weniger Virulenz-Eigenschaften, treten jedoch unter den Bedingungen der modernen Medizin immer mehr als Infektionserreger in Erscheinung. Ursache dafür ist neben der zunehmenden Zahl abwehrgeschwächter Patienten das Vorhandensein verschiedener Adhäsine, die einen Teil der Stämme dazu befähigen, an Plastikmaterialien irreversibel zu adhären (*S. epidermidis*, *S. hämolyticus*).

Einige Koagulase-negative Staphylokokken können auch Infektionen bei intakter Immunantwort verursachen, typisches Beispiel dafür ist die Zystitis bei jungen Frauen durch *S. saprophyticus*, der über eine hohe Affinität zum Uroepithel verfügt.

Die Kultur von Staphylokokken gelingt in der Regel leicht im mikrobiologischen Labor, Staphylokokken gehören zu den häufigsten Keimen, die im bakteriologischen Labor nachgewiesen werden. Obwohl eine hohe Umweltresistenz vorliegt und Staphylokokken auch nach längeren Transportzeiten noch problemlos angezüchtet werden können, sollte der Probentransport möglichst zügig erfolgen (schnelle Befunderstellung, möglicherweise vorhandene Begleitflora). Da Staphylokokken häufig auf Schleimhäuten und der Haut vorkommen, ist die Entscheidung, ob es sich bei einer positiven Kultur um einen Infektionserreger oder eine Kontamination handelt, nicht immer leicht. Entsprechend wichtig ist es, dem Labor relevante klinische Daten mitzuteilen (z. B. Verdacht auf Fremdkörperinfektion). Eine genaue Differenzierung und Empfindlichkeitsbestimmung angezüchteter Staphylokokken ist immer dann obligat, wenn eine Infektion vermutet werden kann. Das Ergebnis der Empfindlichkeitsbestimmung ist dabei aufgrund zahlreicher Resistenzmechanismen variabel. Dagegen kann eine Empfindlichkeitstestung unterbleiben, wenn es sich bei angezüchteten Staphylokokken mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Kolonisation handelt (z. B. *S. epidermidis* im Trachealsekret), ein durchaus häufiger Sachverhalt in der täglichen bakteriologischen Routine.

Infektionen

Staphylokokken sind bei einer Vielzahl von Infektionen als Erreger in Betracht zu ziehen. Dabei ist zu unterscheiden zwischen typischen Staphylokokken-Infektionen, bei denen die Erreger häufiger als alle anderen Bakteriengattungen vorkommen und solchen Infektionen, bei denen Staphylokokken neben einer Vielzahl anderer Bakterien eine Rolle spielen können.

Zu den typischen Staphylokokken-Infektionen gehören **Haut- und Weichgewebeeinfektionen** (Furunkel, Karbunkel, Abszesse, Mastitis), **Wundinfektionen**, **Infektionen der Knochen und Gelenke** und Infektionen im Zusammenhang mit **Fremdkörpern** aller Art. Entsprechend dem Vorkommen der Staphylokokken auf gesunden Schleimhäuten, der gesunden Haut oder auf kontaminierten Oberflächen (medizinische Geräte, Hände) können diese Infektionen sowohl endogener als auch exogener Natur (z. B. iatrogen übertragen) sein.

Staphylokokken-Infektionen können aber auch bei einer Vielzahl von Infektionen vorkommen, die primär typisch für andere Erregerklassen sind. Dazu gehören Atemwegs- und HNO-Infektionen aller Art (z. B. Otitis media, ambulant erworbene und insbesondere Beatmungspneumonien, Endokarditis, Harnwegsinfektionen).

Die meisten Infektionen durch Staphylokokken bergen die Gefahr einer Bakteriämie mit Absiedlung in anderen Organen und einer **Sepsis**.

Davon zu unterscheiden sind die Toxin-vermittelten Staphylokokken-Erkrankungen, die in der Regel nur durch *S. aureus* verursacht werden. Während die infektiöse Gastroenteritis durch Enterotoxine eine Anreicherung der Enterotoxine im Lebensmittel voraussetzt, liegt bei den anderen Formen der Toxin-vermittelten Staphylokokken-Erkrankungen eine lokale Infektion oder auch nur eine lokale Besiedlung mit *S. aureus* vor. Tabelle 31.1 listet typische Staphylokokken-Infektionen auf.

Tab. 31.1 Typische Staphylokokken-Infektionen

Krankheitsbild	Häufig	Weniger häufig	Selten
Furunkel, Karbunkel, Abszesse, Mastitis, Pyodermie, Impetigo contagiosa, eitrige Parotitis	<i>S. aureus</i>		andere Staphylokokken
Wundinfektionen	<i>S. aureus</i>	<i>S. lugdunensis</i> , <i>S. hämolyticus</i>	andere Staphylokokken
Infektionen des diabetischen Fußes	<i>S. aureus</i>	<i>S. lugdunensis</i> , <i>S. hämolyticus</i>	andere Staphylokokken
Osteomyelitis	<i>S. aureus</i>	<i>S. lugdunensis</i> , <i>S. hämolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	andere Staphylokokken
Empyem (z. B. Gelenke, Pleura)	<i>S. aureus</i>		andere Staphylokokken
Spondylodiszitis	<i>S. aureus</i>		andere Staphylokokken
Ambulant erworbene Pneumonie		<i>S. aureus</i>	
Pneumonie unter Beatmung	<i>S. aureus</i>		
Otitis media		<i>S. aureus</i>	
Sinusitis	<i>S. aureus</i>		
Infektionen im Zusammenhang mit Fremdkörpern aller Art	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. hämolyticus</i>	andere Staphylokokken
Rechtsherzendokarditis bei i.v.- Drogensüchtigen	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>		
Harnwegsinfektionen		<i>S. saprophyticus</i> <i>S. aureus</i>	andere Staphylokokken
Toxin-vermittelte Staphylokokken-Erkrankungen (Gastroenteritis, TSS, SSSS)	<i>S. aureus</i>		

55

Bakterielle Infektionen des Respirationstraktes und der Ohren

ROGER HILLERT

Das Kapitel befasst sich mit der Therapie bakterieller Infektionen des Respirationstraktes und der Ohren. Entsprechend werden typische virale Erkrankungen wie die Rhinitis, banale Erkältungen, die meist viral bedingte akute Bronchitis und andere viral bedingte Erkrankungen der Atemwege nur erwähnt, soweit dies differenzialdiagnostisch notwendig erscheint. Die Therapie der Tuberkulose wird in einem eigenen Kapitel (s. Kap. 64) in diesem Buch behandelt.

55.1 Tonsillopharyngitis

Definition

Infektionen des Rachens treten meist gemeinsam als Pharyngitis und Tonsillitis auf. Die akute Form ist durch plötzlichen Beginn, gestörtes Allgemeinbefinden, Schluckbeschwerden, kloßige Sprache, einen zunächst hochroten Rachen und später gelbliche, stipchenförmige oder zusammenhängende Beläge gekennzeichnet. Die klinische Untersuchung kann nicht mit genügender Sicherheit die Ätiologie und damit die Therapiebedürftigkeit klären.

Epidemiologie

Die Tonsillopharyngitis gehört zu den häufigen Krankheitsbildern weltweit. Die Erkrankung tritt ganzjährig auf, wobei die durch *S. pyogenes* bedingten Erkrankungen einen Gipfel im späten Winter bis zum Frühling haben. Kinder im Alter von 4–10 Jahren sind besonders häufig betroffen, Kleinkinder erkranken seltener. Kinder sind auch häufig das Reservoir für Kleinepidemien, die dann in Familien und Gemeinschaftseinrichtungen auftreten können und alle Altersklassen betreffen.

Ätiologie, Pathogenese

Zahlreiche Erreger (s. Tab. 55.1) können eine Infektion des Rachens auslösen. Ziel der klinischen und eventuell labordiagnostischen Untersuchung ist es dabei stets, die Notwendigkeit des therapeutischen Eingreifens zu klären. Insofern nehmen die hämoly-

sierenden Streptokokken der Gruppe A (*S. pyogenes*) eine Sonderstellung ein, da diese stets antibiotisch therapiert werden müssen.

Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Tröpfcheninfektion, nach Vermehrung der Erreger im Rachenraum kann es abhängig von der Art des Erregers zu systemischen Krankheitserscheinungen kommen. Typisches Beispiel ist der Scharlach, der bei einer Infektion mit *S. pyogenes* auftritt, wenn diese entsprechende Exotoxine (erythrogene Toxine) produzieren.

Trotz der besonderen Bedeutung von *S. pyogenes* ist dieser Erreger außerhalb von Kleinerepidemien nicht häufiger für eine Tonsillopharyngitis verantwortlich als andere Erreger wie Epstein-Barr-Virus, Adenoviren oder Rhinoviren.

Die Tabelle 55.1 listet die typischen Erreger bei Tonsillopharyngitis auf.

Tab. 55.1 Erreger der Tonsillopharyngitis

Häufig	Weniger häufig	Selten
<i>S. pyogenes</i>	sonstige hämolysierende Streptokokken	Meningokokken
Epstein-Barr-Virus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumokokken
Adenovirus	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	<i>C. diphtheriae</i>
Rhinovirus	<i>S. aureus</i>	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>
	Fusobakterien und Spirochäten (anaerobe Mischinfektion)	
	sonstige Viren	

Diagnostik

Die Akutdiagnostik der Tonsillopharyngitis beruht nach wie vor auf dem Rachenabstrich. Zunächst sollte ein Streptokokken-Schnelltest durchgeführt werden. Dieser Test identifiziert meist mit guter Spezifität *S. pyogenes*. Ein negatives Ergebnis schließt jedoch eine Infektion mit *S. pyogenes* nicht aus. Bei Verdacht auf bakteriell verursachte Tonsillopharyngitis sollte in jedem Fall Material zur mikroskopischen (Angina Plaut Vincent) und kulturellen Untersuchung abgenommen werden, die nach wie vor den Goldstandard darstellt. Außerdem werden durch die kulturelle Untersuchung andere bakterielle Erreger wie hämolysierende Streptokokken der Gruppen B, C und G erfasst.

Antikörpernachweise gegenüber Antigenen von A-Streptokokken (z. B. Streptolysin O und S, Streptokinase) spielen für die Akutdiagnostik keine Rolle.

Die Epstein-Barr-Virus-Infektion kann bei Verdacht durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern, in Ausnahmefällen durch den Direktnachweis mittels PCR im Rachenabstrich nachgewiesen werden.

Therapie

Die Therapie der durch *S. pyogenes* bedingten Tonsillopharyngitis wird seit einigen Jahren verstärkt diskutiert. Diese Diskussion eskaliert letztlich in der Frage, ob die Verwendung von Penicillin V oder Amoxicillin noch zeitgemäß ist oder ob eine Therapie z. B. mit einem Oral-Cephalosporin für 5–7 Tage eine bessere Alternative ist.

Für die klassische Penicillin-Therapie sprechen jahrzehntelange Erfahrungen und die Empfehlungen zahlreicher Fachgesellschaften.

Gegen eine solche Therapie sprechen:

- ▶ schlechtere Compliance bei Penicillin-Therapie,
- ▶ häufigere Rezidive und Therapieversager bei Penicillin-Therapie,
- ▶ kürzere Therapiedauer bei Therapie mit Oral-Cephalosporinen,
- ▶ günstigere Pharmakokinetik der Oral-Cephalosporine,
- ▶ β -Lactamase-Festigkeit der Oral-Cephalosporine (Inaktivierung des Penicillins durch β -Lactamase-bildende Begleitkeime).

Aufgrund der genannten Argumente setzt sich zunehmend die Therapie mit einem Oral-Cephalosporin für 5–7 Tage durch. Mittel der Wahl ist Cefadroxil in einer Dosierung von $2 \times 1 \text{ g/d}$. Andere Oral-Cephalosporine sind möglich, haben aber Nachteile (z. B. mehrmalige Gabe, niedrigere Serum- und Gewebespiegel, schlechte Resorption, unnötig breites Erregerspektrum). Eine Therapie mit Penicillin V muss über 10 Tage erfolgen ($100\,000 \text{ I.E./kgKG/d}$ in 2–3 Einzeldosen).

Der Einsatz von Makroliden (z. B. Clarithromycin, Azithromycin) ist wegen der zunehmenden Makrolid-Resistenz von A-Streptokokken nur mit Einschränkungen zu empfehlen (z. B. bei β -Lactam-Allergie). Außerdem sollte die Empfindlichkeit der Erreger nachgewiesen werden.

In Ausnahmefällen (Therapieversager) kann der Einsatz von Clindamycin gerechtfertigt sein.

Andere hämolysierende Streptokokken, insbesondere der serologischen Gruppe C werden wie *S. pyogenes* therapiert.

Anaerobe Mischinfektionen (z. B. Fusospirochätose) werden mit Penicillin V oder Amoxicillin, besser aber mit Amoxicillin+ β -Lactamase-Inhibitor therapiert.

Prophylaxe

Es gibt keine Impfung gegen *S. pyogenes*. Gesunde Träger von *S. pyogenes* werden nicht therapiert, es sei denn, es sind im direkten Umfeld des Trägers bereits eine oder mehrere Infektionen nachgewiesen (z. B. Übertragung auf ein bestehendes Ulcus oder Übertragung durch oral-genitale Kontakte mit der Folge einer A-Streptokokken-Vaginitis). Außerdem sollten Träger von *S. pyogenes* gesucht und therapiert werden, wenn in der Familie eine Person mit Zustand nach rheumatischem Fieber lebt.

Patienten mit rheumatischem Fieber erhalten eine Rezidivprophylaxe über mindestens 5 Jahre mit Penicillin V ($2 \times 200\,000 \text{ I.E./d}$).

55.2 Pertussis (Keuchhusten)

In einer ungeimpften Population ist der Keuchhusten eine typische Kinderkrankheit, der für Säuglinge besonders gefährlich ist und einen Altersgipfel bei etwa 3–4 Jahren hat. In einer nahezu vollständig durchgeimpften Population kann der Keuchhusten im Kindesalter beinahe völlig verschwinden, wie das Beispiel der ehemaligen DDR zeigt. In der gegenwärtigen Situation in Deutschland ergeben sich diagnostische Probleme aus dem nicht ausreichenden Durchimpfungsgrad vor allem im Erwachsenenalter, da