

# Orale Cephalosporine

Frieder Kees, Regensburg

Bis vor kurzem beschränkte sich die Zahl der oralen Cephalosporine auf wenige pharmakologisch sehr ähnliche Substanzen, deren Stammverbindung, Cephalexin, schon seit mehr als zwanzig Jahren im Handel ist. Ein Leitmotiv bei der Entwicklung neuer oraler Cephalosporine war, die hohe antibakterielle Aktivität der parenteralen Cephalosporine der zweiten und dritten Generation auf orale Derivate zu übertragen. Zwei Wege führten zum Erfolg, die Entwicklung von Ester-Prodrugs und die chemische Modifikation parenteraler Aminothiazol-Cephalosporine vom Typ des Cefotaxims. 1989 kam das erste orale Derivat eines parenteralen Cephalosporins der zweiten Generation, Cefuroximaxetil (Elobact®, Zinnat®) in den Handel, 1991 die ersten oralen Derivate der Cephalosporine der dritten Generation, Cefixim (Cephoral®) und Cefpodoximproxetil (Orelox®, Podomexel®). Eine Reihe weiterer oraler Cephalosporine ist derzeit in klinischer Prüfung. Die älteren Cephalosporine haben mit der Ausnahme von Cefadroxil eine Plasmahalbwertszeit unter einer Stunde und werden dreimal täglich eingenommen. Die Plasmahalbwertszeiten von Cefadroxil und den neuen Derivaten sind länger, so daß die im Hinblick auf die Compliance günstigere zweimal tägliche Dosierung die Regel ist. Die Fortführung einer parenteral mit einem Cephalosporin der zweiten oder dritten Generation begonnenen Therapie mit dem pharmakologisch gleichen oder ähnlichen Wirkstoff ist ebenfalls möglich. Die älteren oralen Cephalosporine wurden hauptsächlich als Reserveantibiotika bei HNO-, Atemwegs- und Harnwegsinfektionen empfohlen oder bevorzugt in der Pädiatrie angewendet, wie Cefaclor. Mit den neuen oralen Cephalosporinen ist es gelungen, die älteren im Hinblick auf Wirkungsdauer, Wirkungsspektrum und Wirkungsintensität zu verbessern. Es bleibt abzuwarten, ob dies auch zu häufigerer therapeutischer Anwendung führt.

## Entwicklung der Cephalosporine

Die Geschichte der Entdeckung des ersten Cephalosporins begann 1945 in Cagliari auf Sardinien, als Giuseppe Brotzu aus Abwässern der Stadt einen Pilz isolierte, *Cephalosporium acremonium*, der eine antibakteriell wirksame Substanz sezernierte. Brotzu hatte nicht die Möglichkeiten, die Entwicklung des Wirkungsprinzips weiterzutreiben, und sandte seinen Stamm nach Oxford zur Gruppe um Abraham, Chain und Florey, die auch Benzylpenicillin (Penicillin G) isoliert hatte. 1953 gelang Abraham und Newton die Isolierung von *Cephalosporin C*. Wohl zeigte Cephalosporin C nur eine geringe antibakterielle Aktivität, und es wurde nur in wenigen Fällen, zum Beispiel bei kindlichen Harnwegsinfekten, therapeutisch eingesetzt, aber es erwies sich – anders als Benzylpenicillin – als säurestabil, eine Voraussetzung für die orale Ap-

plikation. Zudem war Cephalosporin C stabil gegenüber Penicillinase-bildenden Staphylokokken, die damals zu einem klinischen Problem wurden [1]. Diese Eigenschaft war wohl entscheidend, daß Cephalosporin C nicht in Vergessenheit geriet. Der Durchbruch zur industriellen Synthese einer Vielzahl von Substanzen gelang wie bei den Penicillinen mit der Entwicklung eines Verfahrens zur Produktion des Grundkörpers, der 7-Aminocephalosporansäure (7-ACS), um 1960 (Abb. 1).

## Klassifizierung der Cephalosporine

Heute sind mehr als zwanzig Cephalosporine im Handel (Tab. 1). Die Entwicklung der Cephalosporine erfolgte schubweise, so daß es sich eingebürgert hat, sie in Generationen einzuteilen. Derzeit unterscheidet man drei Generationen. Die Unterschiedlichkeit der parenteralen Cephalosporine der zweiten und dritten

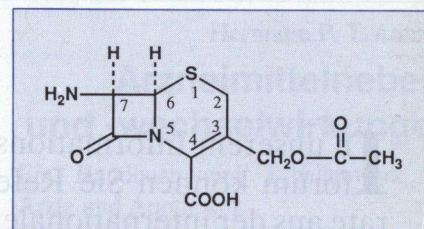


Abb. 1. Chemische Struktur der 7-Amino-Cephalosporansäure

Generation verlangte aber nach Klassifizierungen, die Rückschlüsse auf ihre pharmakologischen Eigenschaften ermöglichten. Eine war die Einteilung nach ihrer Stabilität gegenüber Beta-Lactamasen von gramnegativen Keimen [15], eine noch differenziertere nach mikrobiologischen, strukturellen und pharmakokinetischen Eigenschaften (Tab. 2) [23].

Gruppe I umfaßt die älteren Cephalosporine (erste Generation oder Basiscephalosporine), die gut wirksam gegenüber grampositiven Keimen sowie stabil gegenüber Penicillinase-bildenden Staphylokokken sind und im gramnegativen Bereich das Spektrum von Ampicillin teilen. Die oralen Derivate weisen dasselbe Spektrum bei geringerer Aktivität auf.

Die Jahre von etwa 1975 bis 1985 waren charakterisiert durch eine rasche Entwicklung neuer parenteraler Cephalosporine. Die zweite Generation (Gruppe IIa) zeigte erhöhte Aktivität gegen Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae sowie Neisseria gonorrhoeae und abgestufte Stabilität gegen Beta-Lactamasen gramnegativer Keime. Die dritte Generation zeigt die größte Vielfalt mit sehr hoher Aktivität gegenüber diesen Erregern und allgemeiner Beta-Lactamase-Stabilität (Prototyp

Priv.-Doz. Dr. Frieder Kees, Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, 8400 Regensburg



Tab. 1. Alphabetische Liste der Cephalosporine und deren Handelsnamen

INN	Handelsname(n) <sup>®</sup>
Cefaclor	Panoral
Cefadroxil	Bidocef
Cefamandol	Mandocef
Cefazedon	Refosporin
Cefetametpivoxyl	Globocef (vorgesehen)
Cefixim	Cephoral
Cefmenoxim	Tacef
Cefoperazon	Cefobis
Cefotaxim	Claforan
Cefotetan	Apatef
Cefotiam	Spizef
Cefoxitin	Mefoxitin
Cefpodoximproxetil	Orelox; Podomexef
Cefsulodin	Pseudocef
Ceftazidim	Fortum
Ceftizoxim	Ceftix
Ceftriaxon	Rocephin
Cefuroxim	Zinacef
Cefuroximaxetil	Elobact; Zinnat
Cephalexin	Ceporex; Cephalixin-ratiopharm; Oracef
Cephalotin	Cephalotin Lilly; Cepovenin
Cephazolin	Elzogam; Gramaxin
Cephradin	Sefril
Latamoxef	Festamoxin; Moxalactam

Cefotaxim, Gruppe IIb). Hierzu gehören auch Vertreter mit hervorstechenden Merkmalen, wie ausschließlicher (Cefsulodin) oder zusätzlicher Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* (Gruppe III), die Cephamycine (Gruppe IV) mit besonderer Beta-Lactamase-Stabilität und hoher Aktivität gegenüber anaeroben Keimen sowie Substanzen mit langer Serumhalbwertszeit oder teilweiser biliärer Elimination. Die Aktivität gegenüber Staphylokokken ist gegenüber den älteren Cephalosporinen oder Vertretern der Gruppe IIa geringer.

Seit Mitte der achtziger Jahre hat sich der Schwerpunkt der Forschung auf das Gebiet der oralen Cephalosporine verlagert, wobei ein Leitmotiv war, die hohe antibakterielle Aktivität der parenteralen Cephalosporine der zweiten und dritten Generation auf orale Derivate zu übertra-

gen. 1989 kam das erste Beta-Lactamase-stabile orale Cephalosporin, *Cefuroximaxetil* (Gruppe IIa), in den Handel, 1991 die ersten oralen Derivate der Cephalosporine der dritten Generation, *Cefixim* und *Cefpodoximproxetil* (Gruppe IIb). Eine Reihe weiterer oraler Cephalosporine ist derzeit in klinischer Prüfung.

### Entwicklung und Klassifizierung der oralen Cephalosporine

Beta-Lactam-Antibiotika werden im allgemeinen nur schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Entweder sie sind wie Benzylpenicil-

lin nicht stabil im sauren Milieu des Magens oder sie sind zu wenig lipophil wie die meisten Cephalosporine, um durch die Dünndarmwand diffundieren zu können. Frühe Versuche, durch Einführung einer lipophilen Seitenkette an C7 bei den ersten parenteralen Cephalosporinen, Cephalotin und Cephaloridin, orale Cephalosporine zu erhalten, schlugen fehl [1]. Das erste orale Cephalosporin, das weite Verbreitung fand, war *Cephalexin*. Ihm folgten die strukturell und pharmakologisch sehr ähnlichen Verbindungen *Cephradin*, *Cefadroxil* und *Cefaclor*. Die neuen analogen Verbindungen *Cefprozil* und *Loracarbef* – in letzterem ist das Schwefelatom im Dihydrothiazinring durch Kohlenstoff ersetzt – befinden sich in klinischer Prüfung (Abb. 2).

Tab. 2. Einteilung der Cephalosporine in Gruppen (I–IV) nach mikrobiologischen und pharmakokinetischen Merkmalen [23]

Mikrobiologie	Vertreter (Jahr der Markteinführung)			
	Parenteral		Oral	
I Hohe Aktivität gegen gram-positive Keime	Cephalotin <sup>1)</sup>	(1964)	Cephalexin	(1969)
	Cephazolin	(1971)	Cephradin	(1972)
	Cefazedon	(1979)	Cefadroxil	(1977)
			Cefaclor <sup>5)</sup>	(1979)
IIa Hohe Aktivität gegen Enterobacteriaceae	Cefamandol	(1977)		
	Cefuroxim	(1978)	Cefuroximaxetil	(1989)
	Cefotiam	(1981)		
IIb Sehr hohe Aktivität gegen Enterobacteriaceae	Cefotaxim <sup>1)</sup>	(1981)	Cefixim	(1991)
	Ceftriaxon <sup>2, 3)</sup>	(1982)	Cefpodoximproxetil	(1991)
	Ceftizoxim	(1983)		
	Cefmenoxim	(1983)		
III Hohe Aktivität gegen <i>Pseudomonas</i>	Cefoperazon <sup>3)</sup>	(1981)		
	Cefsulodin	(1981)		
	Ceftazidim	(1983)		
IV Wirkung gegen <i>Bacteroides</i> dominiert	Cefoxitin	(1978)		
	Latamoxef <sup>4)</sup>	(1981)		
	Cefotetan <sup>2)</sup>	(1983)		

<sup>1)</sup> Metabolisch instabil wegen Acetoxymethyl-Gruppe

<sup>2)</sup> Verlängerte Serumhalbwertszeit (> 3 h)

<sup>3)</sup> Hohe biliäre Elimination

<sup>4)</sup> Oxacephamycin

<sup>5)</sup> Erhöhte Aktivität gegenüber *Haemophilus influenzae* im Vergleich zu oralen Cephalosporinen derselben Gruppe



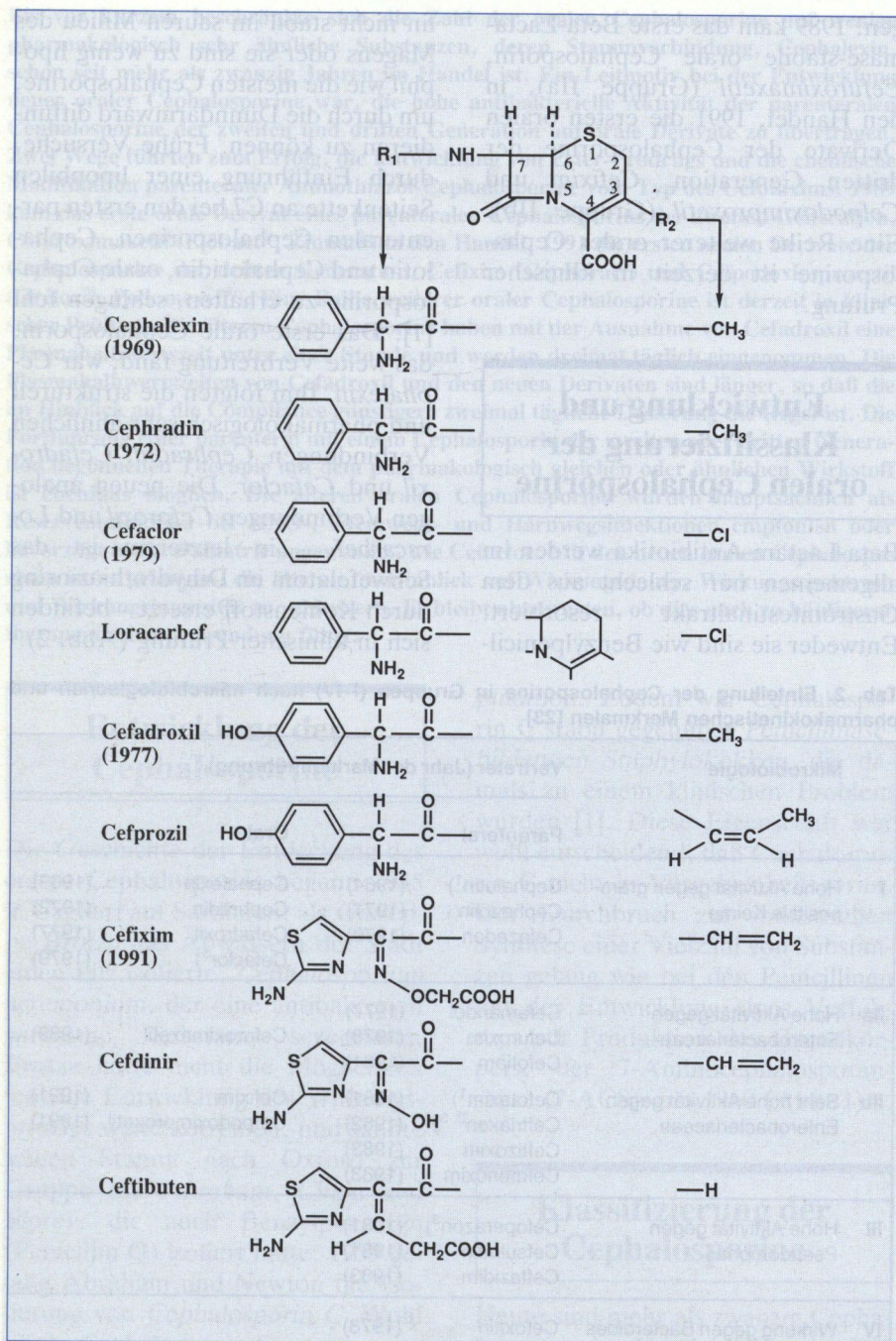


Abb. 2. Oral wirksame Cephalosporine mit Seitenketten an Position 7 des Cephem-Rings, die die intestinale Resorption begünstigen (in Klammern das Jahr der Erstzulassung. Es sind nur Substanzen aufgeführt, die in Deutschland im Handel sind oder in den Handel kommen sollen)

Typisch für die oralen Cephalosporine vom Typ des Cephalexins ist der peptidartig an der C7-Amino-

gruppe des Cephalosporinringes gebundene, aromatisch substituierte Glycylrest, der auch vom Am-

picillin bekannt ist, und ein kleiner lipophiler Rest an C3.

Eine zweite Gruppe (Typ: Cefixim) leitet sich von Amino-thiazol-Cephalosporinen ab (Typ: Cefotaxim). Sie haben eine zweite Carboxylgruppe in der 7-Amino-Seitenkette oder als zweite saure Komponente eine freie Oximgruppe (Cefdinir).

Die dritte Gruppe (Abb. 3) sind Ester-Prodrugs zum Teil bekannter parenteraler Cephalosporine (Typ: Cefuroximaxetil). Das Prinzip war bereits bei Ampicillin (vgl. Bacampicillin und Pivampicillin) erfolgreich angewendet worden und besteht darin, durch Veresterung der polaren 4-Carboxylgruppe die Lipophilie und damit die Resorbierbarkeit der Cephalosporine stark zu erhöhen.

## Wirkungsspektrum der neuen oralen Cephalosporine

Hauptziel bei der Entwicklung der neuen oralen Cephalosporine war, die älteren vom Typ des Cephalexins zu verbessern im Hinblick auf Wirkungsdauer, Wirkungsstärke, Wirkungsbreite und Stabilität gegenüber Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien. Von den älteren Cephalosporinen des Cephalexintyps zeichnet sich Cefaclor durch erhöhte Wirksamkeit gegenüber Haemophilus, auch bei Ampicillinresistenz, aus, die beiden neuen Vertreter Cefprozil und Loracarbef bauen auf Cefadroxil und Cefaclor auf. Das Wirkungsspektrum der Gruppe I ist aber erhalten geblieben.

Cefixim, Ceftibuten und Cefdinir weisen das Spektrum der Gruppe IIb auf, Cefdinir ist als einziges gegenüber Staphylokokken aktiv. Cefuroximaxetil und Cefotiamhexetil sind Ester-Prodrugs von auf dem Markt



befindlichen parenteralen Cephalosporinen der zweiten Generation (Gruppe IIa) mit ausgewogener Aktivität gegenüber grampositiven und gramnegativen Keimen. Cefuroxim ist auf Grund seiner Methoximino-Gruppe stabil gegenüber Beta-Lactamasen gramnegativer Keime, Cefotiam nicht, zeigt dafür aber eine im allgemeinen etwas höhere Aktivität. Cefetametpivoxyl und Cefpodoximproxetil sind der Gruppe IIb zuzurechnen, wobei letzteres auch gegen Staphylokokken wirkt [4].

### Pharmakokinetik der oralen Cephalosporine

Die pharmakokinetischen Daten derzeit verfügbarer oder für den deutschen Markt in klinischer Entwicklung befindlicher oraler Cephalosporine sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Werte sind gerundet und aus verschiedenen Publikationen zusammengestellt [3, 5, 8, 9, 11, 16, 21, 22, 24]; sie sind repräsentativ, doch können bei der Vielzahl der publizierten Arbeiten teilweise auch abweichende Werte gefunden werden.

### Enterale Resorption

Ziel bei der oralen Applikation eines Pharmakons ist normalerweise dessen vollständige Resorption und Bioverfügbarkeit. Nicht von allen oralen Cephalosporinen liegen Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit vor. Da sie aber hauptsächlich *unverändert über die Nieren* ausgeschieden werden, ist die Wiederfindung der Substanzen im Urin ein gutes Maß für die Bioverfügbarkeit.

Danach zeichnen sich die Cephalosporine vom *Cephalexintyp* durch nahezu vollständige Bioverfügbarkeit aus. Auch die beiden neuen, in Entwicklung befindlichen Vertreter, *Cefprozil* und *Loracarbef*, scheinen

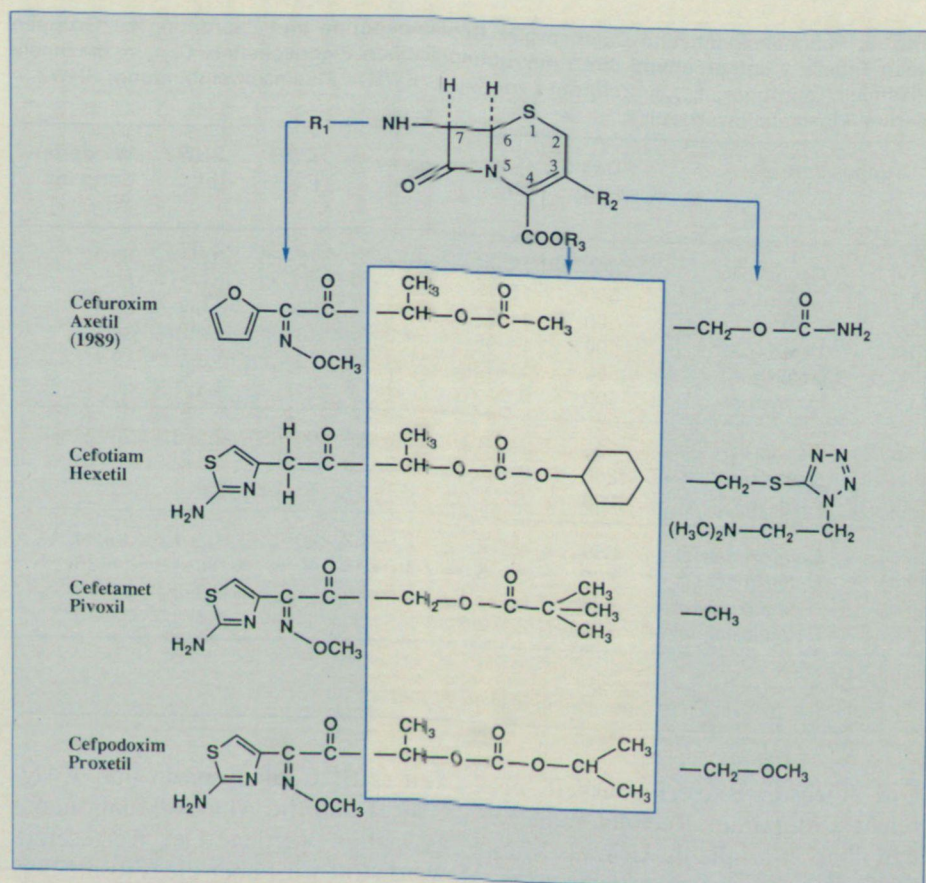


Abb. 3. Ester-Prodrugs oral wirksamer Cephalosporine (in Klammern das Jahr der Erstzulassung. Es sind nur Substanzen aufgeführt, die in Deutschland im Handel sind oder in den Handel kommen sollen)

dem Ideal der quantitativen Bioverfügbarkeit zu genügen. Die niedrige Wiederfindung von *Cefaclor* kann mit In-vitro-Instabilität der Substanz in biologischen Flüssigkeiten erklärt werden. Neuere Untersuchungen belegen aber auch für *Cefaclor* eine höhere Wiederfindung im Urin, was dafür spricht, daß eine In-vitro-Instabilität nach der Probennahme die früheren Ergebnisse falsch niedrig ausfallen ließ.

Die gute Resorption der *Glycyl-Cephalosporine* wird mit der Existenz eines spezifischen *Carrier-systems* in der Dünndarmwand begründet, ähnlich dem Dipeptidcarrier, und der Tatsache, daß sie im pH-Bereich des Dünndarms in zwi-

terionischer (Aminogruppe in der Seitenkette und Carboxylgruppe an C4), nach außen ungeladener und somit lipophiler Form vorliegen [6]. Auch für Cefixim und analoge Verbindungen wird eine *Carrier-vermittelte Resorption* angenommen, was am isolierten Darm der Ratte nachgewiesen wurde [Übersicht bei 8].

Anscheinend können die neuen *Cefixim-ähnlichen* Cephalosporine das Carriersystem nicht so effektiv nutzen, denn sie werden unvollständig resorbiert. Die Wiederfindung von nur 20 % von Cefixim im Urin täuscht aber, denn die tatsächliche Bioverfügbarkeit von Cefixim liegt bei 40 bis 50 %. Cefixim wird nämlich auch über die Galle eliminiert.



Tab. 3. Pharmakokinetische Daten oraler Cephalosporine und Zuordnung zu Gruppen nach Tabelle 2 entsprechend ihren mikrobiologischen Eigenschaften.  $C_{\max}$  = maximale Plasmakonzentration;  $t_{\max}$  = Zeitpunkt von  $C_{\max}$ ; EWB = Plasmaeiweißbindung; SHWZ = Serum-/Plasmahalbwertszeit

Gruppe	Vertreter	Dosis [mg]	$C_{\max}$ [mg/l]	$t_{\max}$ [h]	EWB [%]	SHWZ [h]	Wiederfindung im Urin [%]
I	Cephalexin	500	18–21	0,7	12–20	0,6–1	88
I	Cephradin	500	16		10–20	0,6–0,9	86
I	Cefaclor	500	14–17		25	0,6–0,9	54 <sup>1)</sup>
I	Cefadroxil	500	14–16	1,3	18–20	1,2–1,6	88
I	Cefprozil	500	11–13	0,9–1,8	45	1,3	79
I	Loracarbef	400	9,6	1,1–1,2	35	1,2–1,4	86
IIb	Cefixim	200	3,0–3,4	3,3–3,5	60–65	2,9–3,4	20–24
IIb	Ceftibuten	200	9,9–11,6	1,8–2,0	67	1,5–2,1	60–75 <sup>2)</sup>
IIb	Cefdinir	200	1,7	3,7	60–70	1,8	25
IIa	Cefuroximaxetil	250	4,5–5	2,0–2,7	20	1,3–1,6	30–54
IIa	Cefotiamhexetil	400	3,0–5,0	1,0–2,5	40	0,8–1,0	ca. 35
IIb	Cefetametpivoxyl	693	6,6	2,8–4,0	22	2,3–2,4	39–49
IIb	Cefpodoximproxetil	200	2,1–3,0	2,4–2,8	30–40	1,8–2,5	39–50

<sup>1)</sup> [3: 79 %]

<sup>2)</sup> Zusätzlich 10 % in Form eines wenig aktiven Isomeren

Die höchste Bioverfügbarkeit erreicht *Ceftibuten*. Rechnet man zu den über 70 %, die im Urin als Muttersubstanz wiedergefunden werden, noch die weiteren 10 % hinzu, die in Form eines weniger aktiven Isomeren ausgeschieden werden, so kann auf eine Resorptionsquote geschlossen werden, die der von Glycyl-Cephalosporinen kaum nachsteht.

Die Bioverfügbarkeit von *Cefdinir* ist vorläufigen Daten zufolge nicht höher als die von Cefixim.

Der hauptsächliche *Resorptionsmechanismus* für Prodrug-Cephalosporine scheint die *passive Diffusion* zu sein, denn aus nicht resorbierbaren, deshalb nur parental applizierbaren Stoffen wie Cefuroxim und Cefotiam werden durch Veresterung der Carboxylgruppe mit Erhöhung der Lipophilie oral resorbierbare Prodrugs. Bevorzugte Estergruppen sind *Diacylacetate*, die sehr leicht durch intrazelluläre Esterasen in den Bürstensaumzellen der Dünndarmwand in die beiden Säurekomponen-

ten (z.B. Cephalosporin und Essigsäure) und die Aldehydkomponente gespalten werden. Der freigesetzte Wirkstoff wird über die serosale Seite ins Blut weitertransportiert. Diese Rückspaltung kann auch nach der Resorption in der Leber und in Körperflüssigkeiten ablaufen. Die Bioverfügbarkeit der Ester-Prodrug-Cephalosporine liegt bei 40 bis 60 %.

### Nahrungsaufnahme und Resorption

Die Bioverfügbarkeit der älteren oralen Cephalosporine und die von Cefixim ist unabhängig von der Nahrung, bis zu einem Drittel höher ist die Bioverfügbarkeit der *Ester-Prodrug-Cephalosporine* bei Einnahme *nach dem Essen*. Eine plausible Erklärung besteht in der Annahme eines *kapazitätslimitierten Resorptionsprozesses*. Da Nahrung die Magenentleerungsgeschwindigkeit verzögert, wird so der Ester in kleineren Portionen am Resorptionsort im Dünndarm präsentiert, was zu einer

insgesamt besseren Resorption führen sollte [9].

Aus pharmakologischen Gründen wäre eine möglichst vollständige Resorption gerade der neuen oralen Cephalosporine wünschenswert. Da sie in der Regel Beta-Lactamase-stabil sind und gegen Enterobakterien gut wirken, ist eine *Störung der Darmflora* durch den nicht resorbierten Anteil vorhersehbar. Dies kann zu *intestinalen Nebenwirkungen*, wie Durchfällen, führen. In Studien mit Cefixim wurde auch eine Abnahme der Enterobacteriaceae und Zunahme der (nicht sensiblen) Enterokokken in der Darmflora während der Therapie festgestellt, die sich aber nach Beendigung der Therapie schnell wieder normalisierte. Da Cefixim aber auch biliär eliminiert wird, kann die Störung der Darmflora auch durch resorbierten und über die Galle ausgeschiedenen Wirkstoff verursacht werden.

Bezüglich der Ester-Prodrug-Cephalosporine erscheint es voreilig, von einer nicht vollständigen Resorption auf eine nachhaltige Störung der Darmflora zu schließen [13], wie In-vitro-Untersuchungen mit Cefuroximaxetil zeigen. In vitro wird aus Cefuroximaxetil nämlich kein aktives Cefuroxim freigesetzt. Bei niedrigen pH-Werten im Magen und Dünndarm ist der Ester stabil, bei höheren pH-Werten über 7, wie sie in den tieferen Darmabschnitten vorherrschen, findet schneller eine Isomerisierung zu Delta-2-Cefuroximaxetil statt, so daß in vitro nach Esterhydrolyse nur das inaktive Delta-2-Cefuroxim freigesetzt wird. Man kann deshalb vermuten, daß durch nicht resorbiertes Delta-3-Cefuroximaxetil in den tieferen Darmabschnitten durch Hydrolyse nur das inaktive Delta-2-Cefuroxim freigesetzt wird und Störungen der Darmflora ausbleiben. Diese schnelle Delta-3-del-



ta-2-Isomerisierung der Cephalosporine war auch ein Grund, weshalb die frühen Versuche, aus Cephalotin Ester-Prodrugs zu synthetisieren, mißlangen [12]. Tatsächlich wurde im ersten Jahr nach der Zulassung bei Cefuroximaxetil mit 2 % eine erstaunlich niedrige Rate gastrointestinaler Störungen berichtet, wie eine offene multizentrische Studie mit 3000 Patienten belegt [7].

### Plasmakonzentrationen und Wirkungsdauer

Neben der Steigerung der antibakteriellen Aktivität und Erweiterung des Wirkungsspektrums war es das Bestreben, die Wirkungsdauer der oralen Cephalosporine zu verlängern. Die Glycyl-Cephalosporine sind charakterisiert durch vergleichsweise hohe, schnell anflutende Plasmaspiegel. Die Maximalkonzentrationen sind bei der üblichen Einzeldosis von 500 mg bei 12 bis 25 mg/l und werden nach 0,7 bis 1 Stunde erreicht, die Plasmahalbwertszeiten liegen außer bei Cefadroxil, Cefprozil und Loracarbef unter 1 Stunde.

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe der anderen neuen oralen Cephalosporine unterscheiden sich deutlich von denen der Glycyl-Cephalosporine: Die Maximalkonzentrationen sind niedriger, sie liegen – bezogen auf eine typische Einzeldosis von 200 mg – zwischen 1,5 und 4 mg/l, nur mit Ceftibuten werden den Glycyl-Cephalosporinen vergleichbare Konzentrationen erreicht. Der Zeitpunkt der Maximalkonzentrationen liegt nach etwa 2 Stunden, bei Cefixim, Cefdinir und Cefetametpivoxyl sogar erst nach 3 bis 4 Stunden. Die Plasmahalbwertszeiten der neuen oralen Cephalosporine betragen etwa 1,5 bis 2,5 Stunden, Cefixim hat eine längere mit 3 bis 3,5 Stunden, Cefotiamhexetil eine kürzere mit etwa 1 Stunde.

Die Plasmahalbwertszeiten dienen zur Festlegung der *Dosierungsintervalle*. Bei der Wertung sollte aber berücksichtigt werden, daß die Plasmahalbwertszeit ein modellabhängiger pharmakokinetischer Parameter ist, der stärkeren Schwankungen und subjektiven Einflüssen unterliegt. Für Cefuroximaxetil und Cefixim wird eine zweimal tägliche Gabe empfohlen, für Cefixim alternativ auch eine einmal tägliche. Die anderen neuen oralen Cephalosporine werden ebenfalls mit der zweimal täglichen Gabe als Standarddosierungsschema klinisch geprüft.

Zieht man in Analogie zu den Dosierungsrichtlinien bei den älteren Cephalosporinen bei einer Halbwertszeit von deutlich über einer Stunde den Trennstrich zwischen drei- und zweimal täglicher Gabe, so könnte für Cefotiamhexetil die dreimal tägliche Dosierung gefolgt werden. Da sich Infektionen aber meist im *extravasalen Raum* abspielen, ist die *Penetration* eines Antibiotikums ins Gewebe, insbesondere den interstitiellen Raum, und die dortige Verweildauer für die Festlegung der Dosierungsintervalle so wichtig wie die Plasmakinetik. Ein akzeptiertes Modell zur Bestimmung der Gewebepenetration von Antibiotika am Menschen ist das Messen des Konzentrations-Zeit-Verlaufs in *Hautblasenflüssigkeit*, provoziert durch Cantharidin-Pflaster oder durch Saugnäpfe. Bei Cefotiamhexetil wurde dabei mit über 3 Stunden eine wesentlich längere Halbwertszeit von Cefotiam in der Hautblasenflüssigkeit gefunden als im Serum [10], wie es auch bei anderen hydrophilen Stoffen, die schnell aus dem Serum eliminiert werden, gezeigt wurde [17]. Aus diesem Grund erscheint eine zweimal tägliche Applikation auch für Cefotiamhexetil sinnvoll.

Auch ist seit einigen Jahren die Tendenz erkennbar, die Dosierungs-

häufigkeit bei Antibiotika zu reduzieren. Typisches Beispiel dafür ist, daß für das neu entwickelte Sultamicillin (Unacid® PD oral), einer Prodrug-Form von Ampicillin in fixer Kombination mit Sulbactam, einem Beta-Lactamasehemmstoff, die zweimal tägliche Gabe empfohlen wird (z. B. Rote Liste, 1991), während für Ampicillin als Monosubstanz die dreimal tägliche Gabe Standard ist.

### Verteilung im Gewebe und Elimination

Das Verteilungsvolumen der Cephalosporine wie aller Beta-Lactam-Antibiotika wird durch den *Extrazellulärraum* von etwa 20 l begrenzt, da die bei physiologischem pH-Bereich in ionischer Form vorliegenden und deshalb hydrophilen Beta-Lactam-Antibiotika kaum durch die Lipidmembran der Blut- und Gewebszellen penetrieren. Kleinere Verteilungsräume unter 10 l zeigen die hoch (über 90 %) an Plasmaproteine gebundenen parenteralen Cephalosporine, wie Cefotetan und Ceftriaxon. Die Proteinbindung der oralen Cephalosporine liegt zwischen 10 und 70 %, die Verteilungsvolumina an der oberen Grenze des Extrazellulärraums.

In Gewebehomogenaten werden Konzentrationen gemessen, die unter den Plasmakonzentrationen liegen, doch im für Infektionen besonders relevanten interstitiellen Raum [2], gemessen am Modell der Hautblasenflüssigkeit, und in Körperflüssigkeiten, wie Wundexsudat, Sputum, Amnionflüssigkeit oder Galle, werden hinreichend hohe Konzentrationen gefunden. Die lange Verweildauer von Cefotiam, das sehr schnell aus dem Plasma eliminiert wird, in Hautblasenflüssigkeit weist darauf hin, daß sich die oralen Cephalosporine bei der Verweildauer im Gewebe weniger unterscheiden als bei den Plasmahalbwertszeiten.



Die oralen Cephalosporine werden hauptsächlich renal eliminiert, und hohe Konzentrationen werden im Urin und in den ableitenden Harnwegen gefunden. Lediglich Cefixim wird merklich auch extrarenal eliminiert. Sowohl im Tierexperiment als auch bei Patienten wurden hohe Cefiximkonzentrationen in der Galle gemessen, die bis 600fach höher waren als die gleichzeitigen Serumkonzentrationen.

### Indikationen für orale Cephalosporine

Die Indikationen für die oralen Cephalosporine ergeben sich aus ihren mikrobiologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften und umfassen vorwiegend Atemwegs-, Harnwegs- und Hautinfektionen, die Umfragen zufolge über 90 % der Krankheitsfälle in der niedergelassenen Praxis ausmachen. Unter Einbeziehung der neuen Substanzen umfaßt das Wirkungsspektrum der oralen Cephalosporine mit Ausnahme von *Pseudomonas* und *Bacteroides* auch das der parenteralen Cephalosporine der zweiten und dritten Generation, deren Stellenwert in der Klinik viel größer ist als der der Basiscephalosporine der ersten Generation. In Analogie dazu könnte man auf eine wesentliche Erweiterung des therapeutischen Einsatzes der oralen Cephalosporine durch die neuen Substanzen schließen. Jedoch treffen die oralen Cephalosporine in der niedergelassenen Praxis auf eine breite Palette konkurrierender Antibiotika, etablierte, wie

- Phenoxymethylpenicillin,
  - Amoxicillin,
  - Co-trimoxazol,
  - Erythromycin,
  - Doxycyclin,
- und neue, wie

- Penicillin plus Beta-Lactamasehemmstoff (Amoxicillin plus Clavulansäure, Ampicillin plus Sulbactam),
- Chinolone (Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin und Ciprofloxacin),
- Makrolide (Roxithromycin und Clarithromycin).

### HNO- und Atemwegsinfektionen

Erfolgreich wurden Mandelentzündungen mit den älteren oralen Cephalosporinen behandelt, die bevorzugten Präparate sind aber Phenoxymethylpenicillin und Erythromycin. Bei Sinusitis und Otitis media sowie bei Bronchitis und Bronchopneumonien ist neben der Wirkung gegenüber A-Streptokokken und Pneumokokken eine Wirkung gegenüber *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* und eventuell auch Staphylokokken wünschenswert.

In die neusten Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung von Atemwegserkrankungen [25] wurden die oralen Cephalosporine als eigene Gruppe und mögliche Mittel der ersten Wahl aufgenommen, von den älteren oralen Cephalosporinen nur Cefaclor, da es allein den wichtigen Leitkeim *Haemophilus* erfaßt. Die neuen oralen Cephalosporine werden grundsätzlich empfohlen, für den Einsatz ohne Erregernachweis erhielten von den zugelassenen Präparaten Cefuroximaxetil und Cefpodoximproxetil den Vorzug vor Cefixim, wohl wegen dessen fehlender Staphylokokkenwirksamkeit.

### Harnwegsinfektionen

Sehr viele Stämme von *Escherichia coli* und die meisten Hospitalkeime sind resistent gegenüber den älteren Cephalosporinen. Aus diesem Grund erweitern die neuen Substanzen die Indikationen im Hinblick auf

Infektionen im Urogenitaltrakt. Bei unkomplizierten Harnwegsinfekten erscheint der Einsatz sinnvoll, beachtet werden muß aber das heutzutage vielschichtige Keimspektrum, das auch *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* oder Chlamydien und Mykoplasmen bei unspezifischer Urethritis einschließt. Als konkurrierende Präparate treffen die oralen Cephalosporine auf Co-trimoxazol und Amoxicillin, die wirksamsten Substanzen bei komplizierten Harnwegsinfektionen dürften die Chinolone sein.

### Haut- und Weichteilinfektionen

Eine Fülle klinischer Erfahrung besteht bei älteren oralen Cephalosporinen bei der Behandlung von Hautinfektionen, da Cephalexin, Cephradin und Cefadroxil auch gegenüber Benzylpenicillin-resistenten Staphylokokken wirksam sind. Auch Erfolge bei hämatogener Osteomyelitis bei Kindern wurden berichtet. Die neuen Substanzen bringen keine Wirkungssteigerung oder haben die Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken eingebüßt, so daß diesem Indikationsgebiet keine große Bedeutung zukommt.

### Follow-up- oder Switch-Therapie

Die neuen oralen Cephalosporine zeigen das Wirkungsspektrum der hochwirksamen parenteralen Cephalosporine. Damit ist die Fortsetzung einer parenteral begonnenen Therapie mit dem identischen Wirkstoff möglich, zum Beispiel Cefuroxim – Cefuroximaxetil oder Cefotiam – Cefotiamhexetil, oder einem sehr ähnlichen. Mit klinischem Erfolg wurde Ceftriaxon – Cefixim geprüft. Diese Follow-up- oder Switch-Therapie erlaubt die ambulante Weiter-



führung einer im Krankenhaus begonnenen parenteralen Therapie und kann somit zu Kosteneinsparung beitragen, wodurch Preisnachteile der oralen Cephalosporine gegenüber etablierten billigeren Präparaten kompensiert werden können.

### Akzeptanz in der Praxis

Die Akzeptanz der oralen Cephalosporine in der niedergelassenen Praxis wird nicht zuletzt von Lehrmeinungen beeinflusst [18, 19, 25]. Die älteren oralen Cephalosporine wurden praktisch nur als Reserveantibiotika empfohlen. Die höchste Verschreibungshäufigkeit erreichten Cefaclor vor allem in der Pädiatrie aufgrund seiner Wirkung auch gegenüber Ampicillin-resistenten Haemophilus influenzae und Cefadroxil, weil es nur zweimal täglich dosiert werden muß [18]. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob die neuen Derivate mit dem erweiterten Spektrum zu Veränderungen in der Verschreibungshäufigkeit führen.

### Nebenwirkungen

Cephalosporine sind sichere Antibiotika mit geringer Nebenwirkungsrate, und große Populationen sind nötig, um quantitative Aussagen treffen zu können, so daß sich die Angaben hauptsächlich auf die Therapie mit parenteralen Cephalosporinen stützen müssen. Danach sind bei 2% der Patienten allergische Hautreaktionen zu erwarten, das ist weniger als bei den Penicillinen, bei den älteren oralen Cephalosporinen sind nur Einzelfälle beschrieben. Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen wurden in den siebziger Jahren dreimal dokumentiert, jeweils nach parenteraler Applikation. Auch die immer wieder diskutierte

Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen läßt sich nicht nachweisen. Zwar reagierten in einer Studie, die 16000 Patienten umfaßte, 8% der Patienten mit Penicillinallergie (gegenüber 2% der Patienten ohne Penicillinallergie) auch allergisch auf Cephalosporine, doch wurde früher schon gefunden, daß Patienten mit Allergien gegenüber irgendwelchen Stoffen dreimal häufiger auf Penicilline allergisch reagierten [14]. Aus den Ergebnissen läßt sich also nur folgern, daß bei Patienten mit Penicillinallergie häufiger mit allergischen Reaktionen auch auf Cephalosporine zu rechnen ist, ein kausaler Zusammenhang läßt sich nicht beweisen.

Bei oralen Substanzen für die ambulante Behandlung ist ihre gastrointestinale Verträglichkeit von vorrangiger Bedeutung. Bei den älteren oralen Cephalosporinen wurden nur in Einzelfällen Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle berichtet. Die Störung der Darmflora durch den nicht resorbierten Anteil bei den neuen oralen Cephalosporinen könnte stärkere Durchfälle befürchten lassen. In solchen Fällen droht nicht nur Non-Compliance, sondern dies kann auch Ursache für Therapieversager wegen ungenügender Resorption sein. In diesem Zusammenhang ist die im ersten Jahr des klinischen Einsatzes beobachtete sehr geringe gastrointestinale Nebenwirkungsrate von unter 2% bei Cefuroximaxetil erwähnenswert (vgl. auch „Nahrungsaufnahme und Resorption“) [7].

### Anwendung bei Kindern

Tetracycline dürfen bei Kindern im Vorschulalter, Chinolone auch bei Jugendlichen im Wachstumsalter nicht angewendet werden. Dieser

Einschränkung unterliegen die Cephalosporine nicht, weshalb sie sich für diese Patientengruppe besonders anbieten. Die gastrointestinale Verträglichkeit scheint besser zu sein als die von Erythromycin, jedoch können auch die neuen Makrolide mit verbesserter Pharmakokinetik und Verträglichkeit um diese Patientengruppe konkurrieren.

### Literatur

- [1] Abraham, E. P.: Cephalosporins 1945-1986. Drugs 34, Suppl.2, 1 - 14 (1987)
- [2] Adam, D.: Gewebespiegel von Cephalosporinen. In: Adam, D., Grobecker, H., Naber, K. G. (Hrsg.): Cephalosporine der 80er Jahre. Fortschr. Antimikrob. Antineopl. Chemother. 1, S. 147-152, Futuramed Verlag, München 1982
- [3] Barbhuiya, R. H., Shukla, U. A., Gleason, C. R., Shyu, W. C., Wilber, R. B., Pittman, K. A.: Comparison of Cefprozil and cefaclor pharmacokinetics and tissue penetration. Antimicrob. Agents Chemother. 34, 1204-1209 (1990)
- [4] Bauernfeind, A., Jungwirth, R., Schweighart, S., Theopold, M.: Antibakterielle Aktivität und  $\beta$ -Laktamase-Stabilität von elf Oralcephalosporinen. Infection 18, Suppl. 3, 155-167 (1990)
- [5] Bergan, T.: Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. Drugs 34, Suppl. 2, 89-104 (1987)
- [6] DeYoung, J. L., Tan, H.G.H., Huber, H.E., Zoglio, M.A.: Effect of ionisation on absorption of cephalosporins. J. Pharm. Sci. 67, 320-323 (1978)
- [7] Gastpar, H., Danner, H.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefuroxim-Axetil in der Praxis. Therapiewoche 40, 2861-2867 (1990)
- [8] Kees, F., Naber, K.G.: Pharmakokinetik von Cefixim und ein Literaturvergleich mit neuen Ester Prodrug Cephalosporinen. Infection 18, Suppl. 3, S. 150-154 (1990)
- [9] Kees, F., Lukasek, U., Naber, K. G., Grobecker, H.: Comparative investigations on the bioavailability of cefuroxime axetil. Drug Res., 41, 843-846 (1991)
- [10] Korting, H. C., Schäfer-Korting, M., Kees, F., Lukacs, A., Grobecker, H.: Skin tissue fluid levels of cefotiam in healthy man following oral cefotiam hexetil. Eur. J. Clin. Pharmacol. 39, 33-36 (1990)
- [11] Lode, H.: A view of current oral cephalosporin pharmacokinetics. In: Advances in oral cephalosporins. Workshop at the 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona 1990
- [12] Murphy, C. F., Webber, J. A.: Alteration of the dihydrothiazine ring moiety. In: Flynn, E.H. (Hrsg.): Cephalosporins and penicillins. Chemistry and biology. S. 134-182. Academic Press, New York 1972
- [13] Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. S.



591. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1991
- [14] Norrby, S. R.: Side effects of cephalosporins. *Drugs* **34**, Suppl. 2, 105 - 120 (1987)
- [15] O'Callaghan, C. H.: Classification of the newer Cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* **5**, 635-672 (1979)
- [16] Riess, W., Meyer-Brunot, H.-G., Brechbühler, S.: Pharmakokinetik oraler Cephalosporine. In: Adam, D., Grobecker, H., Naber, K. G. (Hrsg.): *Cephalosporine der 80er Jahre*. Fortschr. Antimikrob. Antineopl. Chemother. **1**, S. 115-131, Futuramed Verlag, München 1982
- [17] Schäfer-Korting, M., Korting, H.C.: Skin blisters and skin windows: an access to total and free drug concentrations in the skin. In: Maibach, H. I., Lowe, N. J. (Hrsg.): *Models in dermatology* **4**, S. 45-62. Karger, Basel 1989
- [18] Schmitz, W.: Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe, U., Paffrath, D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport '90*. Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1990
- [19] Simon, C., Stille, W.: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York 1989
- [20] Stille, W., Adam, D. (Hrsg.): *Neue Oralcephalosporine*. Fortschr. Antimikrob. Antineoplast. Chemother. **6-8**, 1355-1361 (1987)
- [21] Stoeckel, K., Tam, Y.K., Kneer, J.: Pharmacokinetics of oral cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) and intravenous cefetamet (Ro 15-8074) in humans: a review. *Current Medical Research and Opinion* **11**, 432-441 (1989)
- [22] William, H.: Pharmaceutics of ceftibuten in man. In: *Advances in oral cephalosporins*. Workshop at the 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona 1990
- [23] Williams, J. D.: Classification of cephalosporins. *Drugs* **34**, Suppl. 2, 15-22 (1987)
- [24] Wise, R.: The pharmacokinetics of the oral cephalosporins - a review. *J. Antimicrob. Chemother.* **26**, Suppl. E, 13-20 (1990)
- [25] Adam, D., Ferlinz, R., Frei, R., Geisler, L., Knothe, H., Lode, H., Shah, P.: Antibakterielle Therapie bei infektiösen Bronchialerkrankungen. *Münch. Med. Wochenschr.* **133**, 308-213 (1991)

## Bücher-Forum

**Osteoporose.** Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Von J. Krämer und E. Nitzschke. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1991. 100 Seiten. 60 Abbildungen, 12 Tabellen (Paperback WVG). Kart. DM 48,-.

Als Erkrankung der Bewegungsorgane beeinträchtigt die Osteoporose sowohl Knochen als auch Bänder, Muskeln und Gelenke in Form und Funktion. Die Ursache des pathologischen Knochenschwunds ist überwiegend unbekannt und nur in wenigen Fällen auf endokrine oder metabolische Störungen zurückzuführen.

Nach der Einteilung, Ätiologie und Pathogenese der Osteoporoseformen werden im klinischen Teil ausführlich Haltungsänderungen, Schmerzformen, röntgenologische Veränderungen, Diagnose und Differentialdiagnose beschrieben. Anschließend befaßt sich der therapeutische Teil mit der medikamentösen und physikalischen Therapie, Krankengymnastik, lokalen Injektionsbehandlungen und der Versorgung mit Orthesen. Das Buch endet mit informativen Hinweisen zur Prophylaxe (Rückenschule) und Rehabilitation (Kur).

Der flüssige, prägnante Sprachstil, die zahlreichen tabellarischen Zusammenfassungen und Gegenüberstellungen, die ausführliche Beschreibung beispielsweise der Verfahren zur Knochendichtemessung mit Pro und Kontra (Fehlerquote, Reproduzierbarkeit der Apparattypen), die Interpretation der Meßergebnisse sowie die praktischen Ratschläge für (noch) Ungeübte sind von großem Nutzen. Lobenswert ist nicht nur die kritische, verantwortungsbewußte Betrachtung der Medikation mit Analgetika sowie die verschiedenen Empfehlungen zu deren Einsparung, sondern auch die Berücksichtigung von Ernährung (eigenes Kapitel!), Aufenthalt in lichtreicher Umgebung und Bewegung (ausgewogenes Sportprogramm) für die Neubildung und Erhaltung von Knochensubstanz. Wertvolle Hinweise wecken die Aufmerksamkeit für eine richtige Lagerung bei der Massage und die jeweils günstige Entlastungshaltung beim Schwimmen und bei der Gymnastik.

Einige Feststellungen, durch die der Wert des Buches keinesfalls in Frage gestellt wird, könnten in der nächsten Auflage berücksichtigt werden. Sie beruhen möglicherweise teilweise auf

Druckfehlern. Auf Seite 15 gibt es eine Unstimmigkeit zwischen dem Text und Abbildung 1. Dem Text zufolge liegt das Maximum des Skelettmineralgehaltes in der Mitte des 4. Lebensjahrzehnts, der Abbildung nach jedoch bei etwa 20 Jahren. Auf Seite 77 wäre es vorteilhaft, zu erwähnen, daß die individuell angepaßte, zweiteilige Orthese aus einer Bauchpelotte und einem dorsalen Überbrückungsteil (Rückenteil) besteht.

Das Sachregister ist ausreichend, könnte aber vielleicht um folgende Stichwörter ergänzt werden: Brustkyphose (27), Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF) (65), Verlaufskontrolle (45), Wirbelsäulenmetastasen (51), Wirk-E-Prinzip (53). Auch wäre ein Abkürzungs- und Fremdwörterverzeichnis vorteilhaft.

Der Anschaffungspreis scheint auf den ersten Blick zu hoch, ist aber durch die informative Unterstützung mit zahlreichen Fotos, Skizzen und Tabellen durchaus gerechtfertigt.

Dr. A. Rhein, Berlin