

ENGPÄSSE BEI ANTIBIOTIKA (2)

Alternativen für die 1. Wahl

Der Lieferengpass von Piperacillin-Tazobactam zwingt die Ärzteschaft, andere antiinfektive Wirkstoffe einzusetzen. Doch welche sind in welcher klinischen Situation sinnvoll? Eine Liste von konsentierten Empfehlungen.



Auf dem deutschen und internationalen Arzneimittelmarkt kommt es immer wieder zu Lieferengpässen bei Antibiotika. In den letzten Monaten betrifft es unter anderem den Wirkstoff Piperacillin-Tazobactam. Eine Explosion in einer Produktionsstätte in China, in der ein großer Teil des weltweit verfügbaren antiinfektiven Wirkstoffs verarbeitet wird, hat zu dieser Situation geführt. Es ist unbekannt, wie groß der Bestand im Apothekengroßhandel oder in Krankenhausapotheken ist, da der Vorrat nicht zentral erfasst wird. Eine solche Erfassung würde die Pla-

nungssicherheit bezüglich der Versorgung von Hochrisikopatienten deutlich verbessern. Es ist aber bereits in verschiedenen Krankenhäusern zu einem Versorgungsengpass gekommen. Im Bundesanzeiger vom 20. Dezember 2016 hat das Bundesministerium für Gesundheit bekannt gegeben, dass ein Versorgungsmangel für diese zur Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen notwendigen Arzneimittel vorliegt.

Im Bedarfsfall können daher die zuständigen Behörden der Länder ein befristetes Abweichen von den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes

TABELLE 1

Alternativen zum kalkulierten Einsatz von Piperacillin-Tazobactam nach Indikationen für das Erwachsenenalter

Indikation	Therapieoptionen	Alternativen	Kommentare
Schwere ambulant erworbene Pneumonie (Aufnahme auf Intensiv-/Überwachungsstation)	Cefotaxim + Makrolid oder Ceftriaxon + Makrolid	Levofloxacin oder Moxifloxacin	– Vorsicht im Falle von Fluorochinolon-Monotherapie bei septischem Schock – Kombinationstherapie nur initial (z. B. 2–3 Tage bis Abschluss Legionellen-Pneumonie)
Nosokomiale Pneumonie mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger (vorausgegangene Breitspektrum-Antibiotikatherapie, Beatmung > 5 Tage, Intervall > 5 Tage nach stationärer Aufnahme, PEG-Sonde, vorheriger Nachweis multiresistenter Erreger, Patienten mit chronischer Lungenerkrankung, Malnutrition/Kachexie, Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen)	Cefepim + Aminoglykosid* oder Cefepim + Levofloxacin oder Cefepim + Ciprofloxacin	Imipenem oder Meropenem, jeweils + Aminoglykosid oder + Levofloxacin oder + Ciprofloxacin	– Kombinationstherapie nur initial – bei MRSA-Verdacht zusätzlich + Linezolid oder + Vancomycin
Initialtherapie bei febriler Neutropenie	Meropenem oder Imipenem Cefepim + Aminoglykosid* oder Ceftazidim + Aminoglykosid*		– Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden nur initial (z. B. 3 Tage)
Urosepsis bei Patienten mit Voroperationen im Bereich Harntrakt (einschließlich Nierentransplantation)	Meropenem oder Imipenem Cefepim + Aminoglykosid* oder Ceftazidim + Aminoglykosid* Ceftolozan-Tazobactam		– Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden nur initial (z. B. 3 Tage)
Cholangiosepsis bei Patienten mit Multimorbidität oder Krankenhausaufenthalten und/oder Antibiotikavortherapien in den letzten 3 Monaten	Meropenem oder Imipenem Cefepim + Aminoglykosid* + Metronidazol oder Ceftazidim + Aminoglykosid* + Metronidazol Ceftolozan-Tazobactam + Metronidazol	Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Tigecyclin	– Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden nur initial (z. B. 3 Tage) – Tigecyclin-Monotherapie nicht beim septischen Schock

*z. B. Tobramycin – primär zur besseren Wirksamkeit gegen ESBL-produzierende Erreger; eine mögliche Alternative zu Aminoglykosiden im Rahmen einer initialen Kombinationstherapie können Fosfomycin (parenteral) oder Amoxicillin/Clavulansäure (als β -Lactamase-Inhibitor-Lieferant) sein – klinische Erfahrung und Datenlage aus klinischen Studien sind hier jedoch beschränkt.

TABELLE 2

Alternativen zum kalkulierten Einsatz von Piperacillin-Tazobactam nach Indikationen für das Kindes- und Jugendalter

Indikation	Alternative(n)	Weitere Alternativen
Komplizierte Pneumonie (z. B. Pleuraempyem, Lungenabszess) ohne Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i>	● Ampicillin-Sulbactam (± Makrolid)	● Cefuroxim (± Makrolid) ● Ceftriaxon (± Makrolid)
Komplizierte Pneumonie mit Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i> (z. B. zystische Fibrose, Immundefekt)	● Ceftazidim ¹ (± Makrolid) ● Cefepim (+ Makrolid)	● Meropenem (± Makrolid)
Nosokomiale Pneumonie mit Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i>	● Ceftazidim ¹ (± Aminoglykosid) ● Cefepim (± Aminoglykosid)	● Meropenem (± Aminoglykosid)
Initialtherapie bei Fieber unklaren Ursprungs und Granulozytopenie	● Ceftazidim (± Aminoglykosid) ● Cefepim (± Aminoglykosid)	
Sepsis bei Granulozytopenie	● Meropenem + Vancomycin + Amikacin ± Antimykotikum	● Meropenem + Teicoplanin + Amikacin ± Antimykotikum
Ambulant erworbene Sepsis	● Cefotaxim (± Aminoglykosid) ● Ceftriaxon (± Aminoglykosid)	
Nosokomial erworbene Sepsis	● Ceftazidim (+ Aminoglykosid) ● Cefepim (± Aminoglykosid)	● Meropenem
Schwere abdominelle Infektionen	● Cefotaxim + Metronidazol + Aminoglykosid ³	● Meropenem
Urosepsis bei Patienten ohne Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i>	● Cefotaxim + Ampicillin + Aminoglykosid ^{3/} ● Ceftriaxon + Ampicillin + Aminoglykosid ³	● Meropenem
Urosepsis bei Patienten mit Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i>	● Ceftazidim + Aminoglykosid ³ (± Ampicillin ⁴) ● Cefepim + Aminoglykosid ³ (± Ampicillin ⁴)	● Meropenem

¹ Wirksamkeit gegen Oxacillin-empfindliche *S. aureus*-Stämme in vivo eingeschränkt; ² Bei begründetem Verdacht auf MRSA zusätzlich Vancomycin (oder + Linezolid – Zulassungsbeschränkungen beachten); ³ Primär zur besseren Wirksamkeit gegen ESBL-produzierende Erreger; ⁴ Zum Beispiel bei Verdacht auf *Enterococcus-faecalis*-Infektion

(AMG) gestatten, um erforderlichenfalls auch eine Behandlung mit Arzneimitteln zu ermöglichen, die nicht im Geltungsbereich des AMG zugelassen sind.

Piperacillin-Tazobactam, ein Acylureidopenicillin in Kombination mit dem β-Lactamase-Inhibitor Tazobactam, ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, das zur initialen Therapie von schweren Infektionskrankheiten und von nosokomialen Infektionen, ferner zur Behandlung von Infektionen bei Risikopatienten und immunsuppressiven Patienten aller Altersgruppen eingesetzt wird.

Das penicillinbasierte Antibiotikum ist hinsichtlich Wirkungsspektrum, Verträglichkeit und Selektionsdruck nicht eins zu eins mit Antibiotika anderer Substanzklassen ersetzbar. Als Alternativen kommen Breitspektrum-Cephalosporine, Fluorchinolone und Antibiotikaklassen mit sehr breitem Wirkungsspektrum, zum Beispiel Carbapeneme, infrage. Letztere sollten aufgrund der zunehmenden Resistenzentwicklung jedoch sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

In diesem Artikel werden entsprechend den Empfehlungen in den Leitlinien die Alternativen genannt, die statt Piperacillin-Tazobactam bei der initialen (kalkulierten oder empirischen) Therapie von Pneumonie und Sepsis von Erwachsenen (Tabelle 1) und Kindern (Tabelle 2) eingesetzt werden können.

Besonders im Bereich der nosokomialen Infektionen und bei immunsupprimierten Patienten ist die lokale Epidemiologie und Resistenzsituation von großer Bedeutung für die Auswahl der Alternativsubstanzen zu Piperacillin/Tazobactam. Bei der Auswahl der Alternativantibiotika soll daher die lokale Resistenzsituation berücksichtigt werden.

Darüber hinaus soll nach Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse die kalkulierte Initialtherapie durch eine erregerspezifische gezielte Behandlung ersetzt werden (Deeskalation).

Nur bei der empirischen Therapie – wenn kein Antibiogramm zur Verfügung steht – sollen die angegebenen Alternativen verwendet werden.

Auch bei anderen Antiinfektiva kommt es regelmäßig zu Liefer-schwierigkeiten, zuletzt unter anderem bei Präparaten mit dem Wirkstoff Daptomycin oder Ampicillin/Sulbactam. Eine Übersicht zu aktuellen Lieferengpässen für Humanarzneimittel in Deutschland auf der Basis freiwilliger Informationen der Zulassungsinhaber und der geschätzten Dauer des Engpasses findet sich auf der Seite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Fußnote). In rund 70 % der Fälle sind Probleme bei der Herstellung der Grund für Ausfälle, bei 25 % werden laut Bundesinstitut nicht ausreichende Produktionskapazitäten angeführt.

Prof. Dr. med. Marianne Abele-Horn
Kommission ART des RKI
Prof. Dr. med. Winfried Kern (DGI)
Prof. Dr. med. Johannes Liese (DGPI)
als Koordinatoren für
beteiligten Fachgesellschaften
(siehe <http://d.aerzteblatt.de/TG17>)

Lieferengpässe von Humanarzneimitteln
<http://d.aerzteblatt.de/ML52>