



## Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen

### Orale Antibiotika

- Folsäureantagonisten
  - Trimethoprim
  - Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)
- Fluorchinolone
  - Norfloxacin
  - Ciprofloxacin
  - Ofloxacin
  - Levofloxacin
- Phosphonsäurederivate
  - Fosfomycin-Trometamol
- Nitrofurane
  - Nitrofurantoin
- Betalaktamantibiotika
  - Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitoren
  - Cephalosporine

Harnwegsinfektionen (HWI) werden vorwiegend durch gramnegative bakterielle Erreger, vor allem durch *Escherichia coli* (*E. coli*) verursacht. Mittel der ersten Wahl zur empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind bei ansonsten gesunden Frauen die oralen Antibiotika Fosfomycin-Trometamol (Einmaltherapie) und Nitrofurantoin, da für diese die Erregerempfindlichkeit von *E. coli* hoch ist und diese Antibiotika nur geringe mikrobiologische Begleitschäden verursachen. Bei ansonsten gesunden Männern sind Fluorchinolone Mittel der ersten Wahl. Bei der empirischen Behandlung der unkomplizierten Pyelonephritis sind Fluorchinolone bei ansonsten gesunden Frauen und Männern Mittel der ersten Wahl, es sei denn, die lokale Resistenzrate von *E. coli* liegt deutlich über 10 %. Bei Kindern und Jugendlichen sind für die orale Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis und der akuten unkomplizierten Pyelonephritis Cephalosporine der Gruppe 2/3 bzw. der Gruppe 3 Mittel der ersten Wahl.

Grundlage für eine rationale Antibiotikatherapie sind die korrekte Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Eine kritische Indikationsstellung dient dem Patienten, verringert den Selektionsdruck zugunsten resistenter Erreger und senkt die Kosten.

### Indikation

Harnwegsinfektionen

- unkomplizierte Zystitis
- unkomplizierte Pyelonephritis

### 1. Spezifische Empfehlungen zur rationalen Antibiotikatherapie von Harnwegsinfektionen (Tabellen 1 + 2) (1–5)

- Harnwegsinfektionen lassen sich nach Lokalisation, Symptomen und nach dem Vorliegen oder Fehlen komplizierender Faktoren einteilen. Bei einer Zystitis sind Infektion und Entzündungsreaktion auf die Blase begrenzt. Bei einer Pyelonephritis ist das Nierenparenchym betroffen. Zystitis und Pyelonephritis verursachen in der Regel klinische Symptome. Von einer asymptomatischen Bakteriurie wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer Harntraktbesiedelung keinerlei Symptome und keine Leukozyturie bestehen.
- Das wesentliche Ziel bei der Therapie von Harnwegsinfektionen ist, die klinischen Symptome schneller zum Abklingen zu bringen. In der Regel erfordert eine akute, symptomatische Harnwegsinfektion eine antibakterielle Therapie, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der mikrobiologischen Resistenztestung vorliegt. Die Antibiotikaauswahl erfolgt daher nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit und der erwarteten Resistenzsituation.
- Bei der unkomplizierten Zystitis, die aufgrund starker Beschwerden Anlass des Arztbesuches ist, wird in der Regel eine Antibiotikatherapie empfohlen. In Einzelfällen stellt die alleinige symptomatische Therapie eine vertretbare Alternative dar.
- Bei der unkomplizierten Pyelonephritis sollte so früh wie möglich mit einer Antibiotikatherapie begonnen werden. Eine orale Antibiotikatherapie sollte bevorzugt werden, bei Kindern ab dem 1. Lebensjahr in Abhängigkeit von der Compliance.
- Für die Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis sollte eine kurzzeitige Antibiotikatherapie eingeleitet werden.
- Aus der Gruppe der für die Therapie der unkomplizierten Harnwegsinfektion geeigneten oralen Antibiotika – Aminopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor, Cephalosporine der Gruppe 2 und 3, Fluorchinolone, Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol – wird bei Fluorchinolonen und Cephalosporinen die Gefahr der Selektion multiresistenter Erreger oder das Risiko einer *Clostridium difficile* assoziierten Colitis als derzeit am höchsten betrachtet.

#### Unkomplizierte Zystitis (Kinder und Jugendliche)

Die unkomplizierte Zystitis im Kindes- und Jugendalter ist vorwiegend Folge einer Infektion durch *E. coli*, selten *Proteus mirabilis* oder – sehr selten – Staphylokokken. Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen

und/oder neu auftretender Inkontinenz einhergehen, bedürfen zur raschen Symptombeseitigung einer antibakteriellen Therapie.

- Trimethoprim galt bis vor kurzem noch als eines der Mittel der ersten Wahl. Der Sulfonamid-Anteil der Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen ist verzichtbar. Eine wesentliche Verbesserung der klinischen Effektivität bei der Zystitis durch das Kombinationspräparat Cotrimoxazol wurde nicht gezeigt. Dafür ist das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen größer. In seltenen Fällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen mit z. T. erheblichen Folgen (Lyell-Syndrom) beobachtet. Mit steigenden Resistenzraten von *E. coli* gegen Trimethoprim rückt Trimethoprim als Mittel der ersten Wahl zunehmend in den Hintergrund. In Regionen mit hohen Resistenzquoten von *E. coli* gegen Trimethoprim ist eine kalkulierte Therapie mit einem Oralcephalosporin oder mit Amoxicillin + Betalaktamaseinhibitor zu bevorzugen. Prinzipiell sollten bei der kalkulierten Therapie einer Zystitis zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen Reserveantibiotika vermieden werden.
- Bei (rezidivierenden) Harnwegsinfektionen älterer Mädchen (> 12 Jahre) mit eindeutigen klinischen Symptomen einer Zystitis kann auch Nitrofurantoin eingesetzt werden.
- Die empfohlene Therapiedauer liegt in der Regel bei 3 (–5) Tagen. Kürzere Therapiezeiten gehen im Kindesalter mit einem höheren Rezidivrisiko einher.

#### Unkomplizierte Pyelonephritis (Kinder und Jugendliche)

Häufigster Erreger ist *E. coli*, seltener *Proteus mirabilis*. Eine Antibiotikatherapie muss umgehend eingeleitet werden, um Nierenparenchymschäden zu vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf. Meist sind (7 –) 10 Tage ausreichend.

- Entscheidend ist die rasche Einleitung einer wirksamen antibakteriellen Behandlung. Jede Verzögerung erhöht das Risiko segmentaler Nierennarben.
- Bei schwerem Verlauf und im Säuglingsalter kann initial eine parenterale Therapie indiziert sein, um rasch hohe Plasma- und Parenchymkonzentrationen des Antibiotikums zu gewährleisten. Nach Ansprechen der Therapie und Kenntnis des Antibiotogramms kann auf eine gezielte orale Behandlung umgestellt werden.
- Bei Pyelonephritis jenseits des Säuglingsalters kann die antibakterielle Behandlung mit einem Oralcephalosporin der Gruppe 3 ambulant erfolgen, sofern eine

gute Compliance zu erwarten und die ärztliche Überwachung der Therapie gewährleistet ist.

### Unkomplizierte Zystitis (Erwachsene)

Die am häufigsten vorkommende Harnwegsinfektion ist die unkomplizierte Zystitis. Sie tritt besonders bei jüngeren Frauen im geschlechtsaktiven Alter als Folge einer Infektion durch *E. coli*, seltener durch *Klebsiella*, *Proteus spp.* oder *Staphylococcus saprophyticus* auf. Eine rasche Beseitigung der Symptome ist Ziel einer kurzfristigen oralen Antibiotikatherapie.

- Das kostengünstige Nitrofurantoin kann bei ansonsten gesunden Frauen aufgrund niedriger Resistenzraten/mikrobiologischer Begleitschäden zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis als ein Mittel der Wahl eingesetzt werden. Die Anwendungsdauer umfasst 5–7 Tage. Wegen der Gefahr der Leberschädigung muss bei Patienten mit anamnestisch bekannten Lebererkrankungen eine Kontrolle der Transaminasen erfolgen. Bei Langzeitanwendung kann Nitrofurantoin Lungenfibrosen und Neuropathien verursachen. Es ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert.
- Aufgrund niedriger Resistenzraten/mikrobiologischer Begleitschäden gilt auch die Einmalgabe von Fosfomycin als ein Mittel der Wahl in der empirischen Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden Frauen. Die hohen Behandlungskosten sind zu beachten. Für Fosfomycin besteht eine relative Kontraindikation bei Niereninsuffizienz (GFR < 80 ml/min).
- Fluorchinolone (Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin) sind zwar bei ansonsten gesunden Frauen als 3-Tagestherapie zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis gut wirksam, aber nicht Antibiotika der ersten Wahl. Sie müssen für andere Indikationen zur Verfügung stehen. Für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis sind andere teils ausschließlich in dieser Indikation eingesetzte Antibiotika vorhanden. Zur Therapie der Zystitis bei fehlenden Alternativen zu Fluorchinolonen sollte primär Norfloxacin angewandt werden.
- Aufgrund hoher Resistenzraten (in vielen Regionen > 20 % für *E. coli*) können die kostengünstigen Chemotherapeutika Cotrimoxazol und Trimethoprim nicht mehr als ein Mittel der Wahl für die empirische Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen empfohlen werden. Liegen die Resistenzraten regional nachweislich unter 20 % ist der Einsatz von Trimethoprim (oder auch Cotrimoxazol) bei der unkomplizierten Zystitis vertretbar. Beide können als Kurzzeittherapie (3 Tage) eingesetzt werden.

- Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitoren und orale Cephalosporine sind für die empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis keine Mittel der ersten Wahl. Cephalosporine der zweiten (Cefuroxim) oder dritten Generation (Cefpodoxim, Cefixim, Ceftibuten) können als Alternative erwogen werden, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.
- Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitoren können wegen der niedrigen/hohen Empfindlichkeits-/Resistenzraten nicht mehr für die empirische Therapie empfohlen werden.
- Für die empirische orale Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden jüngeren Männern werden die gleichen Antibiotika wie bei Frauen empfohlen, außer Fosfomycin-Trometamol (Einmaltherapie) und Nitrofurantoin.

### Unkomplizierte Pyelonephritis (Erwachsene)

Häufigster Erreger ist *E. coli*, gefolgt von *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Seltener werden andere Enterobakterien oder Staphylokokken im Urin nachgewiesen. Eine rechtzeitig eingeleitete wirksame Therapie kann möglicherweise einen Nierenparenchymschaden vermeiden. Die Dauer der Therapie orientiert sich am klinischen Verlauf, meist sind 7–14 Tage ausreichend.

- Nur milde und mittelschwere pyelonephritische Infektionen sollten bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause mit oralen Antibiotika behandelt werden. Bei schweren Infektionen mit systemischen Begleitscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität, sollte die Therapie initial mit parenteralen Antibiotika begonnen werden.
- Eine 2-wöchige Therapiedauer ist bei milder oder mittelschwerer Pyelonephritis und klinisch unauffälligem Verlauf ausreichend. Mit Fluorchinolonen kann die Therapie auf 7–10 Tage und bei höheren Dosen sogar auf 5 Tage verkürzt werden.
- Fluorchinolone mit guter systemischer Wirksamkeit, d. h. Ciprofloxacin oder Levofloxacin, sind Mittel der ersten Wahl bei der Pyelonephritis bei ansonsten gesunden Frauen, falls die lokale *E.-coli*-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt.
- Oralcephalosporine der dritten Generation (Cefpodoxim, Ceftibuten oder Cefixim) sollten als Alternative in Erwägung gezogen werden, wenn Fluorchinolone nicht zur Anwendung kommen können.

- Cotrimoxazol sollte nicht mehr zur empirischen Therapie der Pyelonephritis eingesetzt werden, kann aber zur gezielten Therapie bei Erregersicherung und entsprechendem Antibiogramm eingesetzt werden, auch im Sinne einer oralen Folgetherapie. Trimethoprim alleine ist hier nur in Ausnahmefällen geeignet.
- Für die empirische orale Therapie der milden und mittelschweren unkomplizierten Pyelonephritis bei gesunden jüngeren Männern werden als Mittel der ersten Wahl Fluorchinolone (siehe oben) empfohlen, falls die lokale *E.-coli*-Resistenzrate nicht deutlich über 10 % liegt. Die Therapiedauer liegt in der Regel bei 7–10 Tagen.

**Tabelle 1: Spezifische Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen mit unkomplizierten HWI (2;3;6)**

Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotikatherapie
<b>Unkomplizierte Zystitis</b>	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen und/oder neu auftretender Inkontinenz einhergehen</p> <p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> asymptomatische Bakteriurie ohne Hinweise für funktionelle Blasenentleerungsstörungen, Harntraktfehlbildungen oder vorausgegangene Pyelonephritiden</p>	<i>E. coli</i> seltener: <i>Proteus mirabilis</i> , Staphylokokken	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cephalosporine Gruppe 2/3</li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor</li> <li>▫ Nitrofurantoin (bei Mädchen &gt; 12 Jahre)</li> <li>▫ Trimethoprim*</li> </ul> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> 3 (– 5) Tage, Nitrofurantoin 5-7 Tage</p>
<b>Unkomplizierte Pyelonephritis</b>	<b>Antibiotikatherapie immer indiziert</b>	<i>E. coli</i> selten: <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i>	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cephalosporine Gruppe 3</li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor</li> </ul> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> (7 –) 10 Tage</p>

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

**Tabelle 2: Spezifische Empfehlungen zum rationalen Einsatz von Antibiotika bei Erwachsenen mit unkomplizierten HWI (4–6)**

Krankheit	Indikationen für eine Antibiotikatherapie	Erreger	Antibiotikatherapie
<b>Unkomplizierte Zystitis</b>	<p><b>Antibiotikatherapie indiziert:</b> Zystitiden, die z. B. mit Dysurie, Algurie, Unterbauchschmerzen einhergehen</p> <p><b>Keine Antibiotikatherapie indiziert:</b> asymptomatische Bakteriurie</p>	<i>E. coli</i> (80–90 %), <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , Staphylokokken	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Fosfomycin-Trometamol</li> <li>▫ Nitrofurantoin</li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Trimethoprim*</li> <li>▫ Cotrimoxazol*</li> <li>▫ Fluorchinolone, bevorzugt Norfloxacin</li> <li>▫ Cephalosporine Gruppe 2/3</li> </ul> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> Fosfomycin-Trometamol (Einmaldosis) Nitrofurantoin (5–7 Tage) Trimethoprim* (5 Tage) Cotrimoxazol* (3 Tage) Fluorchinolone (3 Tage) Cephalosporine Gruppe 2/3 (3 Tage)</p>
<b>Unkomplizierte Pyelonephritis</b>	<b>Antibiotikatherapie immer indiziert</b>	<i>E. coli</i> (80–90 %), <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , Staphylokokken, andere Enterobacteriaceae	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ciprofloxacin</li> <li>▫ Levofloxacin</li> </ul> <p><b>Alternativen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cephalosporine Gruppe 3</li> <li>▫ Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor</li> <li>▫ Cotrimoxazol*</li> </ul> <p><b>Dauer der Antibiotikatherapie:</b> 7–14 Tage</p>

## 2. Grundlagen der rationalen Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen (6–12)

Grundlagen für eine rationale Antibiotikatherapie sind die korrekte Diagnosestellung, die kritische Indikation zum Einsatz von Antibiotika, die Wahl des geeigneten Antibiotikums sowie die Verlaufskontrolle mit Festlegung der Behandlungsdauer. Eine kritische Indikationsstellung dient nicht nur dem Patienten, sondern führt auch zu einer Verringerung der Kosten und des durch den Antibiotikaeinsatz zugunsten resistenter Erreger ausgeübten Selektionsdrucks. Zu einer rationalen Antibiotikatherapie gehören die Vermeidung antimikrobieller Resistenzen auf der Ebene des individuellen Patienten wie auch auf der Ebene der Bevölkerung, die Beachtung der Prinzipien der kalku-

lierten und gezielten Antibiotikatherapie. Dies schließt Handlungsempfehlungen zur Reduktion eines Antibiotikaeinsatzes ein:

- Ursachen und Vermeidung von Antibiotikaresistenzen
- Die Einnahme von Antibiotika führt zur Veränderung der normalen bakteriellen Flora auf Haut und Schleimhäuten mit Nebenwirkungen wie z. B. Diarrhoe, aber auch der Entstehung und/oder Selektion/Ausbreitung der antibiotikaresistenten Erreger.

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

- Diese resistenten Erreger können, ohne eine Infektion zu verursachen, sehr lange (bis zu 6 Monate oder länger) persistieren.
- Mit diesen resistenten Erregern kolonisierte Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, Infektionen mit diesen Erregern zu entwickeln.
- Auch bei indikationsgerechtem Gebrauch eines Antibiotikums können sich Antibiotikaresistenzen entwickeln. Prophylaktische Maßnahmen (Händewaschen, Händedesinfektion) können das Risiko der Übertragung von antibiotikaresistenten Erregern auf weitere Personen reduzieren.
- Grundzüge einer rationalen Antibiotikatherapie:
  - Indikation kritisch prüfen, Prinzipien der gezielten oder kalkulierten Therapie beachten,
  - Dosis und Therapiedauer beachten,
  - Zurückhaltung mit Reservesubstanzen,
  - Förderung der Compliance,
  - Wirtschaftlichkeit beachten.
- Prinzipien der kalkulierten Antibiotikatherapie. Sie berücksichtigt:
  - die häufigsten Erreger der jeweiligen Infektion,
  - das Wirkungsspektrum des Antibiotikums,
  - die Pharmakokinetik/-dynamik,
  - die Verträglichkeit des Antibiotikums,
  - wichtige Patientencharakteristika (Alter, Impfstatus, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, ggf. Begleitmedikationen und Vortherapien, Leber-, Nierenfunktion).
- Maßnahmen zur Reduktion inadäquater Antibiotikaverordnungen bei Harnwegsinfektionen:
  - Antibiotika sollten nur bei bakteriellen Infektionen der Harnwege verordnet werden, nicht bei asymptomatischen Bakteriurien (Ausnahme: Schwangerschaft und vor urologischen Eingriffen).
- Bei indizierter Verordnung eines Antibiotikums sollte möglichst ein Schmalspektrumantibiotikum verordnet werden, immer mit Angabe der Dosis, der Dosierungsintervalle und der Einnahmedauer.
- Patienten mit Symptomen einer Harnwegsinfektion sollten:
  - über den natürlichen Verlauf der einzelnen Krankheitsbilder einschließlich deren durchschnittlicher Dauer informiert werden.
  - über die drei möglichen Behandlungsstrategien eines Antibiotikaeinsatzes (keine Verordnung, abwartende Verordnung oder sofortige Verordnung<sup>1</sup>) und die damit verbundene therapeutische Vorgehensweise aufgeklärt werden.
  - direkt auf Ihre Erwartungshaltung hinsichtlich der Verordnung von Antibiotika angesprochen werden. Ihnen sollte ausreichend Zeit für die Beantwortung von Fragen zur Behandlung gewährt und die Vorgehensweise bei Verschlechterung der Symptome (Stufenplan) erklärt werden (Studien haben gezeigt, dass die Zufriedenheit des Patienten mehr von einer ausführlichen Beratung abhängt als von der Verschreibung eines Antibiotikums; die Verordnung eines Antibiotikums verringert nicht die Häufigkeit nachfolgender Arztkonsultationen).
  - informiert werden, dass der häufige Gebrauch von Antibiotika zu einem gesteigerten Risiko von Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger führen kann.
  - Informationsmaterial über die sichere Anwendung von Antibiotika und die Risiken der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen erhalten (z. B. Gesundheitsinformation des IQWiG).

<sup>1</sup> „Keine Verordnung“ ist definiert als keine Verordnung von Antibiotika bei der ersten Konsultation. „Abwartende Verordnung“ ist definiert als die Verordnung von Antibiotika 48 Stunden nach der ersten Konsultation. „Sofortige Verordnung“ ist definiert als die Verordnung von Antibiotika bei der ersten Konsultation.



## Kosten – Säuglinge und Kinder (1 Monat–12 Jahre)

Antibiotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis pro Tag <sup>2</sup>	Kosten für 7 Tage [€] <sup>3,4,5,6</sup>
Folsäureantagonisten				
Trimethoprim	Infectotrimet® 100 Saft	0,4 g	6 mg/kg <sup>7</sup>	21,60
Cephalosporine				
Gruppe 2				
Cefuroximaxetil	Generikum, Trockensaft	0,5 g	20 mg/kg <sup>8,9</sup>	26,64 <sup>10</sup>
Gruppe 3				
Cefixim	Generikum, Trockensaft	0,4 g	8 mg/kg	19,20
Cefpodoxim	Generikum, Trockensaft	0,4 g	8 mg/kg <sup>11</sup>	42,46 <sup>12</sup>
Ceftibuten	Keimax® forte Trockensaft Pulver 144 mg/g	0,4 g	9 mg/kg <sup>8</sup>	24,11
Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitor				
Amoxicillin/ Clavulansäure	Generikum, Trockensaft	1,75 g <sup>13</sup>	4:1-Formulierung: 37,5 mg/kg – 75 mg/kg (30/7,5 mg/kg – 60/15 mg/kg)	47,74 – 71,61
			7:1-Formulierung: 80 mg/kg (70/10 mg/kg) <sup>14</sup>	51,36
Sultamicillin	Unacid® PD oral 375 mg/7,5 ml, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	1,5 g	50 mg/kg	86,04

Stand Lauertaxe: 01.04.2012

<sup>1</sup>Nach (13) für orale Darreichungsform; <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation adaptiert nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (3); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>die dargestellte Behandlungsdauer von 7 Tagen kann in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung über- oder unterschritten werden; <sup>5</sup>bei der Wahl der dargestellten Behandlungsdauer von 7 Tagen wurde nicht berücksichtigt, dass mit einigen Wirkstoffen eine kürzere Therapiedauer bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ausreichend ist; <sup>6</sup>Kostenberechnung für ein 30 kg schweres Kind; <sup>7</sup>Säuglinge ab 6 Wochen; <sup>8</sup>Kinder ab 3 Monate; <sup>9</sup>bezogen auf Cefuroxim; <sup>10</sup>Kosten für max. zugelassene Tagesdosis 500 mg; <sup>11</sup>Neugeborene und Säuglinge ab 15. Lebenstag; <sup>12</sup>Kosten für max. Tagesdosis 200 mg; <sup>13</sup>bezogen auf Amoxicillin; <sup>14</sup>Kinder ab 2 Jahre.

Kosten für Einzelspritzen als Dosierhilfe bzw. Dosierspritzen wurden nicht berücksichtigt. Neben den dargestellten Darreichungsformen – soweit möglich orale, flüssige – stehen noch weitere Darreichungsformen zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Kosten – Jugendliche und Erwachsene (> 12 Jahre)

Antibiotika				
Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis pro Tag <sup>2</sup>	Kosten für 7 Tage [€] <sup>3,4,5</sup>
Folsäureantagonisten				
Trimethoprim	Infectotrimet® 150 mg/200 mg Tabletten	0,4 g	0,3 – 0,4 g	16,56 – 18,15
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	Generikum, Tabletten	0,32 / 1,6 g	0,32 / 1,6 g	9,66
Fluorchinolone				
Gruppe 1				
Norfloxacin	Generikum, Filmtabletten	0,8 g	0,8 g	14,78
Gruppe 2				
Ciprofloxacin	Generikum, Filmtabletten	1 g	0,5 – 1 g	10,79 – 14,06
Ofloxacin	Generikum, Filmtabletten	0,4 g	0,2 – 0,4 g	0,2 g: 30,18 0,4 g: 17,41
Gruppe 3				
Levofloxacin	Generikum, Filmtabletten	0,5 g	0,25 g	10,94
Phosphonsäurederivate				
Fosfomycin- Trometamol <sup>6</sup>	Monuril®, 3000 mg Granulat	3 g	3 g	14,81 <sup>7</sup>
Nitrofurane				
Nitrofurantoin	Generikum, Tabletten	0,2 g	0,3 g	13,37
Cephalosporine				
Gruppe 2				
Cefuroximaxetil	Zinnat 125 mg <sup>8</sup> , Filmtabletten Generikum, Filmtabletten	0,5 g	0,25 – 0,5 g <sup>9</sup>	0,25 g: 35,66 0,5 g: 13,23
Gruppe 3				
Cefixim	Generikum, Tabletten	0,4 g	0,4 g	21,55
Cefpodoxim	Generikum, Filmtabletten	0,4 g	0,2 – 0,4 g	20,75 – 25,07
Ceftibuten	Keimax® 400 mg Kapseln	0,4 g	0,4 g	32,35
Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitor				
Amoxicillin/ Clavulansäure	Amoclan 500 plus <sup>8</sup> , Filmtabletten	1,75 g <sup>10</sup>	4:1-Formulierung: 1,5/0,375 g	33,68
	Amoclav Sandoz 875/125 mg <sup>8</sup> , Filmtabletten		7:1-Formulierung: 1,75/0,25 g	40,03
Sultamicillin	Unasyn® PD oral <sup>8</sup> , Filmtabletten Generikum, Filmtabletten	1,5 g	0,75 – 1,5 g	42,69 – 74,55

Stand Lauertaxe: 01.04.2012

<sup>1</sup>Nach (13) für orale Darreichungsform; <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation adaptiert nach Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (6) sowie der European Association of Urology (4); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>die dargestellte Behandlungsdauer von 7 Tagen kann in Abhängigkeit des Schweregrades der Erkrankung über- oder unterschritten werden; <sup>5</sup>bei der Wahl der dargestellten Behandlungsdauer von 7 Tagen wurde nicht berücksichtigt, dass mit einigen Wirkstoffen eine kürzere Therapiedauer bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen ausreichend ist; <sup>6</sup>nur für Frauen (12–65 Jahre, ab 50 kg) zugelassen; <sup>7</sup>Kosten für einmalige Gabe; <sup>8</sup>kostengünstiger Import; <sup>9</sup>bezogen auf Cefuroxim; <sup>10</sup>bezogen auf Amoxicillin.

Neben den dargestellten oralen, festen Darreichungsformen stehen noch weitere Darreichungsformen zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.



### Folsäureantagonisten

#### Trimethoprim und Sulfonamide

##### Pharmakodynamik

Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropterinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofol-säurereduktase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C1-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereitgestellt werden. Beide Verbindungen wirken allein bakteriostatisch, in Kombination synergistisch und zumeist bakterizid.

##### Pharmakokinetik

Die Plasma-Protein-Bindung beträgt für Sulfamethoxazol ca. 65 % und für Trimethoprim 40 %. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Beide Wirkstoffe werden in der Leber metabolisiert. Der Metabolisierungsgrad beträgt für Sulfamethoxazol ca. 80 %. Nur 15–20 % des Sulfamethoxazols werden in unveränderter, aktiver Form ausgeschieden. Der Metabolisierungsgrad von Trimethoprim beträgt ca. 20 %. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam. Die Halbwertszeit liegt für Sulfamethoxazol bei 5–28 Stunden, für Trimethoprim bei 10–12 Stunden. Die Ausscheidung beider Substanzen erfolgt vorwiegend renal und in geringem Umfang auch hepatobiliär.

### Fluorchinolone

##### Pharmakodynamik

Fluorchinolone sind Hemmstoffe der Untereinheit A der DNA-Gyrase und werden auch als Gyrasehemmer bezeichnet. Hauptangriffspunkte sind die bakteriellen Topoisomerasen. Je nach Wirkstoff wird primär die Topoisomerase vom Typ II oder Typ IV gehemmt. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNS benötigt.

##### Pharmakokinetik

Die Fluorchinolone werden meist gut intestinal resorbiert (> 90 %, Ciprofloxacin 70 %). Die Plasmaproteinbindung ist gering und liegt bei 10–40 %. Die Halbwertszeit liegt bei den hauptsächlich als Harnwegstherapeutika eingesetzten Fluorchinolonen bei 3–6 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren, aber auch biliär und transintestinal.

### Fosfomycin-Trometamol

##### Pharmakodynamik

Fosfomycin ist ein aus verschiedenen Streptomyces-Arten isoliertes Antibiotikum, das bakterizid wirkt. Fosfomycin bindet irreversibel an das aktive Zentrum des Enzyms, das die Synthese von N-Acetylmuraminsäure aus UDP-N-Acetylglucosamin und Phosphoenolpyruvat katalysiert. Es hemmt so den ersten Schritt der Peptidoglykansynthese.

##### Pharmakokinetik

Fosfomycin wird von Mikroorganismen durch aktiven Transport aufgenommen. Es besitzt eine gute Gewebe- und Knochenpenetration. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa zwei Stunden. Die Ausscheidung erfolgt renal in fast ausschließlich unveränderter Form.

### Nitrofurantoin

##### Pharmakodynamik

Nitrofurantoin gehört zu den Nitrofuranen, einer Gruppe synthetischer Chemotherapeutika. Nitrofurantoin hat keine eigene antimikrobielle Aktivität. Es wird von bakteriellen Nitroreduktasen zur aktiven Verbindung metabolisiert. Die Reduktionsmetaboliten führen durch Adduktbildung mit der DNS zu teilweise deletären Strangbrüchen bzw. hemmen zahlreiche Stoffwechselaktivitäten durch Elektronenentzug.

##### Pharmakokinetik

Nitrofurantoin wird nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 40–80 %. Nitrofurantoin wird sehr rasch (HWZ 20–30 Minuten) über die Nieren ausgeschieden und zwar zu etwa 40 % in unveränderter Form.

### Betalaktamantibiotika

#### Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor, Cephalosporine

##### Pharmakodynamik

Wichtigster Angriffspunkt der Betalaktamantibiotika sind die Peptidoglykansynthetasen der bakteriellen Zellwand. Die zur Peptidoglykansynthese erforderlichen Enzyme, die durch Bindung an Betalaktamantibiotika ihre Aktivität verlieren, werden als Penicillin bindende Proteine (PBP) bezeichnet. Ein wichtiges derartiges Enzym ist die Transpeptidase, die irreversibel blockiert wird. Die damit ver-

bundene Inhibition der Mureinsynthese führt zur Bakteriolyse. Die voneinander abweichenden Wirkungsspektren der Betalaktamantibiotika ergeben sich aus ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften, welche die Penetrationsfähigkeit in die Bakterienzelle bestimmen, und in ihrer differierenden Affinität zu den einzelnen Enzymen.

#### Pharmakokinetik

Nur einige Betalaktamantibiotika sind magensäurestabil und über die Darmmucosa ausreichend resorbierbar, um

für eine orale Therapie eingesetzt werden zu können. Sie werden nur wenig metabolisiert und der größte Teil unverändert ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen bei den Penicillinen bei etwa 1 Stunde, bei den Cephalosporinen überwiegend zwischen 1 und 2 Stunden. Vorwiegend werden Betalaktamantibiotika renal eliminiert. Neben der glomerulären Filtration hat die tubuläre Sekretion einen unterschiedlich hohen Anteil an der renalen Clearance. Einige Substanzen werden biliär ausgeschieden. Betalaktamantibiotika können zu erheblichen Störungen der physiologischen Darmflora führen.

## Wirkungsspektrum (3;14;15)

### Folsäureantagonisten

#### Trimethoprim und Sulfonamide

Das Wirkungsspektrum von Trimethoprim und Cotrimoxazol war ursprünglich sehr breit. Steigende Resistenzraten von *E. coli* bis zu 20 % lassen die Gabe der beiden Substanzen als Mittel der Wahl zur Behandlung von HWI in den Hintergrund treten.

### Fluorchinolone

Die oralen Flurochinolone haben eine gute Aktivität gegenüber den gramnegativen Erregern *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* und Ciprofloxacin auch gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

### Fosfomycin-Trometamol

Üblicherweise gegenüber Fosfomycin-Trometamol empfindliche gramnegative Spezies sind *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis*. Erworbene Resistenzen können ein Problem bei der Behandlung von Infektionen mit *Enterococcus faecalis* darstellen.

### Nitrofurantoin

Zu den üblicherweise sensiblen gramnegativen Erregern gehört *E. coli*, keine Wirksamkeit zeigt Nitrofurantoin gegenüber *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa*.

### Betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika wirken bakterizid. Ihr Wirkungsspektrum differiert stark. Einige haben ein breites gegen grampositive und gramnegative Erreger gerichtetes Wirkungsspektrum. Andere sind nur im grampositiven oder gramnegativen Bereich wirksam, manche nur gegen einzelne Erreger. Für die Kurzzeittherapie (3 Tage) sind sie nicht geeignet (Ausnahme Cefpodoxim).

#### Aminopenicillin + Betalaktamaseinhibitor

Betalaktamaseinhibitoren (z. B. Clavulansäure, Sulbactam) erweitern in Kombination mit Aminopenicillinen deren Wirkungsspektrum. So können auch sensible Harnwegsinfektionen auslösende Erreger wie *E. coli* oder *Proteus mirabilis* erfasst werden. Amoxicillin wirkt zudem gegen die meisten Enterokokken. Für die orale Gabe stehen die Mischungsverhältnisse von Amoxicillin:Clavulansäure von 4:1 und 7:1 zur Verfügung. Besser verträglich ist die 7:1-Formulierung (weniger Durchfälle). Sultamicillin ist eine feste chemische Verbindung von Ampicillin mit Sulbactam, die oral appliziert werden kann.

#### Cephalosporine

##### Cephalosporine Gruppe 2

Cefuroximaxetil hat im Vergleich zur Gruppe 1 eine erhöhte Stabilität gegenüber den Betalaktamasen aus gramnegativen Bakterien und damit ein erweitertes antibakterielles Spektrum. Es besitzt eine gute Wirksamkeit gegen die vor allem für Harnwegsinfektionen verantwortlichen Erreger *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.*, nicht aber gegen *Serratia spp.*

##### Cephalosporine Gruppe 3

Die oralen Cephalosporine der Gruppe 3 Cefixim, Ceftributen und Cefpodoxim haben eine verbesserte Wirkung gegen *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Proteus spp.* und sind auch gegen *Serratia spp.* wirksam.

### Nebenwirkungen

#### Folsäureantagonisten

##### Trimethoprim

Allergische Hautreaktionen, Exantheme, Megaloblastenanämie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Cholestase, Hepatitis, Pankreatitis, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Photodermatosen, Nierenschäden, Hyperkaliämie, Oligurie, gastrointestinale Beschwerden, pseudomembranöse Kolitis, Geschmacksstörungen.

##### Sulfonamide

Allergische Hautreaktionen, Megaloblastenanämie, hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Hepatitis, Nephritis, psychische Störungen, periphere Polyneuropathie, aseptische Meningitis, Hörstörungen, Kristallurie, Nierenschäden, Perikarditis, Atembeschwerden, gastrointestinale Beschwerden, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Diarrhoe, Fieber, Lupus erythematodes, Muskelschwäche und -schmerzen, Gelenkschmerzen.

#### Fluorchinolone

Allergische Hautreaktionen, Lupus erythematodes, Cholestase, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, Vaskulitis, Photodermatosen, Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit, psychische Störungen, Unruhe, Schlaflosigkeit, periphere Polyneuropathie, Krämpfe, Erhöhung des intrakraniellen Drucks (bei Kindern), Ataxie, Hörstörungen, Sehstörungen, Geruchsstörungen, Geschmacksstörungen, Tränenfluss, Störungen der Hämatopoese, Dysurie mit Blasenentemen, Hämaturie, Nierenschäden, Azidose, Hyperurikämie, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Arrhythmien, Hypotonie, Atembeschwerden, Pneumonitis, gastrointestinale Beschwerden, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Senkung des Serumthyroxinspiegels, Hyperglykämie, Tendopathien (Tendinitis, Ruptur der Achillessehne), Muskelschwäche und -schmerzen, Gelenkschmerzen.

#### Fosfomycin-Trometamol

Allergische Hautreaktionen, Exantheme, Fieber, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Thrombophlebitis, Respirationsstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Geschmacksstörungen, Appetitverlust, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, pseudomembranöse Kolitis.

#### Nitrofurantoin

Allergische Hautreaktionen, Exantheme, Lupus erythematodes, Cholestase, Hepatitis, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Pankreatitis, Fieber, pleuropulmonales Syndrom, Lungeninfiltrate, Kopfschmerz, Schwindel, psychische Störungen, periphere Polyneuropathie, Erhöhung des intrakraniellen Drucks (bei Kindern), Megaloblas-

tenanämie, Störungen der Hämatopoese, hämolytische Anämie, Kristallurie, Azidose, gastrointestinale Beschwerden, Parotitis, Störungen der Spermatogenese.

#### Betalaktamantibiotika

##### Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

Allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Blutbildveränderungen, Purpura, Fieber, Vaskulitis, Arthritis, Neuritis), Thrombophlebitis, verlängerte QT-Zeit (Ampicillin), Eosinophilie, Gerinnungsstörungen, Störungen im Elektrolythaushalt (nur bei Verwendung hoher Dosen der Na- oder K-Salze), interstitielle Nephritis, Respirationsstörungen, Brustschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Anstieg von Leberenzymen im Blut, Leberschäden, Stomatitis, Glossitis, Ösophagitis, Exantheme, Krampfanfälle, Halluzinationen, Herxheimer-Reaktion, pseudomembranöse Enterokolitis, Nierenversagen.

##### Cephalosporine

Allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Blutbildveränderungen, Serumkrankheit, Leberschäden) Kreislaufstörungen (Tachykardie, RR-Abfall), Thrombophlebitis, Eosinophilie, Leukopenie, Thrombopenie, hämolytische Anämie, Nierenschäden (insbesondere bei Kombination mit Aminoglykosiden), Riechstörungen, interstitielle Pneumonie, gastrointestinale Beschwerden, Exantheme, Schwindel, Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, Alkoholintoleranz, pseudomembranöse Enterokolitis, interstitielle Pneumonien.

### Wechselwirkungen

#### Folsäureantagonisten

##### Trimethoprim und Sulfonamide

Wirkungsverstärkung von Sulfonylharnstoffen, Cumarin-antikoagulantien, Phenytoin, Methotrexat, Thiopental (Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung). Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) können Sulfonamide aus der Proteinbindung verdrängen und deren Toxizität verstärken.

#### Fluorchinolone

Mineralische Antacida und andere Arzneimittel, die zwei- oder dreiwertige Metallionen enthalten, reduzieren die Bioverfügbarkeit von Fluorchinolonen teilweise um bis zu 90 % (Chelatkomplexbildner), Wirkungsverstärkung von oralen Antikoagulantien, Hemmung des Abbaus von Methylxanthinen (Theophyllin). Gleichzeitige Gabe von NSAR erhöht das Risiko zentral-nervös bedingter Nebenwirkungen (psychische Störungen, Krämpfe etc.).

#### Fosfomycin-Trometamol

Bei gleichzeitiger Gabe von Metoclopramid und Fosfomycin-Trometamol kommt es zu einer Verringerung der Fosfomycin-Konzentrationen in Serum und Urin.

## Nitrofurantoin

Magnesiumtrisilikat vermindert die Resorption von Nitrofurantoin. Im alkalischen Harn verliert Nitrofurantoin an Wirksamkeit. Den Harn alkalisierende Substanzen wie z. B. Acetazolamid wirken potentiell antagonistisch.

## Betalaktamantibiotika

Verstärkung der Nephrotoxizität durch potenziell nephrotoxische Stoffe wie Aminoglykoside, Tetracycline, Glykopeptid- und Polymyxinantibiotika, Makrolide, Furosemid. Inaktivierung von Cephalosporinen durch N-Acetylcystein.

## Kontraindikationen/Anwendungsbeschränkungen

### Folsäureantagonisten

#### Trimethoprim

Schwere Nierenfunktionsstörungen, schwere Blutbildveränderungen, Früh- und Neugeborene, Schwangerschaft und Stillzeit.

#### Sulfonamide

Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, akute hepatische Porphyrie, Erkrankungen der blutbildenden Organe, schwere Hautre-

## Schwangerschaft und Stillzeit

Wirkstoff	Embryonalperiode (SSW 1–12)	Fetalperiode (ab SSW 13)	Peripartalperiode	Stillzeit
Mittel der 1. Wahl	Cephalosporine	Cephalosporine	Cephalosporine	Cephalosporine
Mittel der 2. Wahl	Penicillinderivate	Penicillinderivate	Penicillinderivate	Penicillinderivate
Kontraindiziert	Folsäureantagonisten	Folsäureantagonisten	Folsäureantagonisten	Folsäureantagonisten

Weitere Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen sind der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs zu entnehmen.

## Literatur

1. Beetz R, Bachmann H, Gatermann S et al.: Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter: Consensus-Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. *Chemother J* 2006; 15: 163-171.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management - Clinical Guideline CG 54 (2007): <http://www.nice.org.uk/CG54>. Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
3. Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R et al.: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (Hrsg.): DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5. Auflage; Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009.
4. European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>. Stand: April 2010. Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie Harnwegsinfektionen: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-044\\_S3\\_Harnwegsinfektionen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044_S3_Harnwegsinfektionen.pdf). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034; Stand: Juni 2010. Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
6. Lode H, Stahlmann R, Skopnik H: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre). Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemotherapie Journal* 2006; 15: 129-144.
7. Avoiding antibacterial overuse in primary care. *Drug Ther Bull* 2007; 45: 25-28.
8. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC): European Antibiotic Awareness Day: Key messages for primary care prescribers: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics/pages/messagesforprescribers.aspx>. Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
9. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC): European Antibiotic Awareness Day: Key messages for hospital prescribers: [http://ecdc.europa.eu/en/eaad/pages/toolkit/hospitalprescribers\\_keymessages.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/eaad/pages/toolkit/hospitalprescribers_keymessages.aspx). Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
10. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC): European Antibiotic Awareness Day: Using antibiotics responsibly: Factsheet for experts: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics/Pages/factsExperts.aspx>. Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
11. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): Merkblatt: Die sichere Anwendung von Antibiotika: <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-die-sichere-anwendung-von-antibiotika.468.de.html>. Zuletzt geprüft: 07. März 2012.
12. Bundesministerium für Gesundheit: DART: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Berlin, April 2011.
13. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Berlin: DIMDI, 2012.
14. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al.: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl.; Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008.
15. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Aufl.; München: Elsevier - Urban & Fischer, 2009.
16. Ammon HPT, Estler CJ, Estler HC, et al.: Ammon HPT (Hrsg.): Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen. Ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker. 4. Aufl.; Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001.
17. Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H (Hrsg.): Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. München, Jena: Urban & Fischer, 1999.
18. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K et al.: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg.): Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 7. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer, 2006.