

Stellungnahme zur Verwendbarkeit von Cefaclor bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen durch *E. coli***S. Gatermann, M. Kresken.**, März 2016, korrigiert im Juni 2016

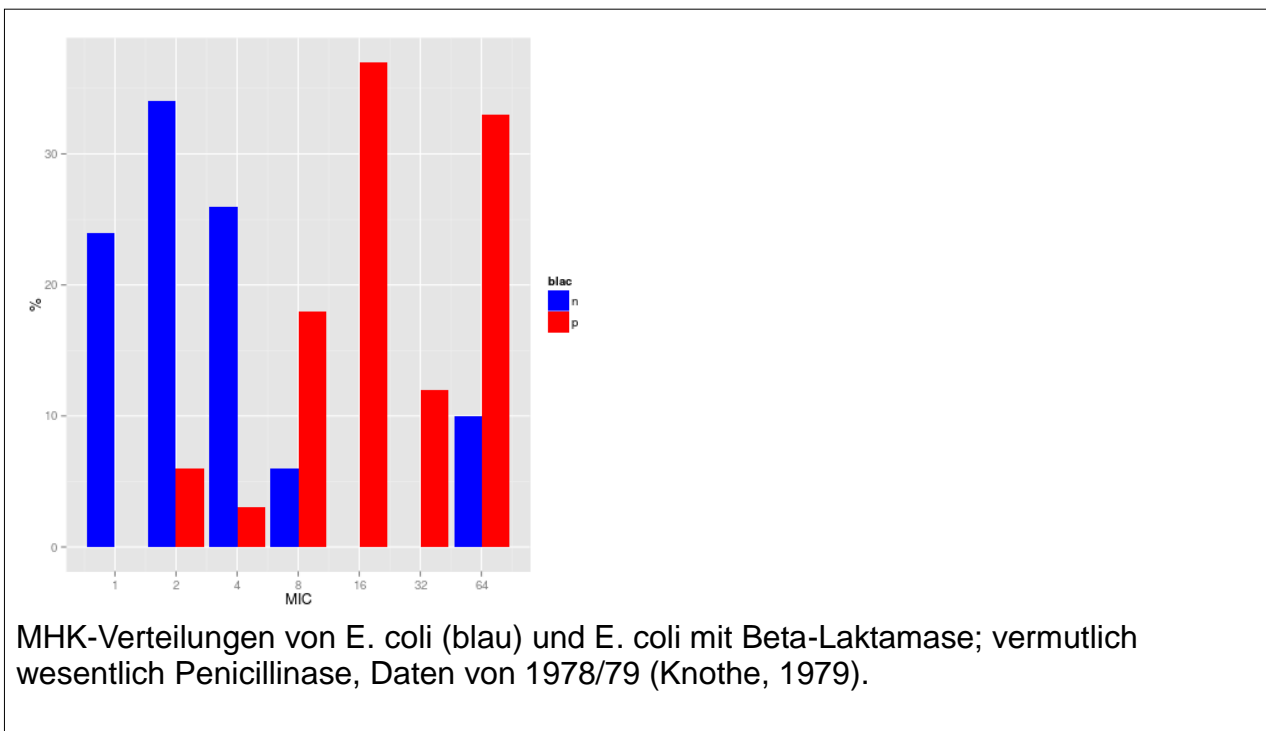
Die neueste Auflage des DGPI-Handbuches listet Cefaclor als eine mögliche Therapie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen, ebenso die Leitlinie Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter (Beetz et al 2006). Nach EUCAST (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf) steht bei Cefaclor aber ein '-', was intrinsisch unwirksam bedeutet. Hieraus ergibt sich die Frage, ob Cefaclor bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen als resistent angesehen werden muss und, falls nicht, wie die Empfindlichkeit eines Isolates gegenüber Cefaclor zu bestimmen wäre.

Nach den Angaben von Jacobs (Jacobs, 2001) liegt der PK-PD-Grenzwert von Cefaclor bei einer Dosierung 3x tgl. 500 mg (Standarddosierung bei Erwachsenen) bzw. 40 mg/kg/Tag (höhere Dosierung bei Kindern) bei 0,5 mg/l. Die MHK-Werte von Cefaclor für *E. coli* liegen meist bei 1-2 mg/l. Somit ist davon auszugehen, dass für die meisten Stämme außerhalb der Harnwege keine ausreichende Wirksamkeit zu erwarten ist.

Nach den Angaben in den Fachinformationen (ratiopharm GmbH, 2015) betragen die Plasmaspitzenkonzentrationen nach nüchterner Einnahme einer einzelnen Dosis von 250 mg, 500 mg bzw. 1.000 mg Cefaclor ca. 7, 15 bzw. 26 mg/l. Die Proteinbindung beträgt ca. 25%. Demnach betragen die freien Plasmaspitzenkonzentrationen ca. 5, 11 bzw. 20 mg/l. Bei Säuglingen und Kindern wurden nach Gabe von 10 bzw. 15 mg/kg KG auf nüchternen Magen Spitzenkonzentrationen von 10,8 bzw. 13,1 mg/l gemessen. Hier betragen die freien Konzentrationen somit ca. 8 mg/l bzw. 10 mg/l. Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 45 min (Bereich: 29 – 60 min). Wenn man eine Plasmahalbwertszeit von 60 min. unterstellt, betragen die freien Plasmaspitzenkonzentrationen nach 4h (nach der Hälfte des Dosierungsintervalls) bei Erwachsenen nach einer Dosis von 250 mg, 500 mg bzw. 1.000 mg ca. 0,3, 0,7 bzw. 1,25 mg/l und bei Säuglingen und Kindern nach Gabe von 10 bzw. 15 mg/kg KG ca. 0,5 mg/l bzw. 0,6 mg/l. Wenn man die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von 45 min. zugrunde legt, liegen die Werte noch darunter. Auch diese Berechnung kommt zu dem Schluss, dass das PK-PD-Ziel (die freien Konzentrationen sollen 40-50% des Dosierungsintervalls oberhalb der MHK liegen) bei *E. coli* nicht erreicht wird.

Cefaclor ist somit für die Therapie von Infektionen durch *E. coli* außerhalb der Harnwege nicht geeignet.

Wegen der kurzen Halbwertszeit und der renalen Elimination werden im Urin relativ hohe Konzentrationen erreicht (Barbhaiya et al., 1990). Insgesamt wird zwischen 54% und 75% der verabreichten Dosis in aktiver Form im Urin wiedergefunden. Da Cefaclor lt. Fachinformation in Lösung chemisch instabil ist und in Körperflüssigkeiten wie im Urin spontan zerfällt, ist schwer abschätzbar, mit welchen Konzentrationen individuell zu rechnen ist. In machen Publikationen wurde eine Wirksamkeit von Cefaclor bei Harnwegsinfektionen beschrieben, dabei waren bei unkomplizierten Infektionen keine Differenzen (Naber & Kaldewey, 1979; Webster, Curran, & Towner, 1996; Williams,



Hebblethwaite, Brown, Cox, & Plested, 1987) und bei komplizierten Infektionen Unterschiede zugunsten des Komparators zu finden (Naber & Kaldewey, 1979).

Die MHK-Verteilung von *E.-coli*-Stämmen endet bei 2-4mg/l (ECOFF 4 mg/l), so dass in den Harnwegen in den meisten Fällen eine Konzentration oberhalb der MHK erreicht werden dürfte. Diese Konzentration scheint bei unkomplizierten Infektionen ausreichend zu sein (hier muss man auch die Selbstheilungstendenz dieser Erkrankung einbeziehen), bei komplizierten kommen vermutlich die genannten Schwächen der Substanz zum Tragen.

Cefaclor ist gegen β -Laktamasen wenig stabil. Bei *E. coli* liegen die MHK der β -Laktamasen-produzierenden Isolate deutlich (etwa 3 Stufen) höher als die der *E. coli*-Gesamtpopulation (Knothe, 1979, Abb.). Bei β -Laktamase positiven Isolaten muss daher mit einer verminderten Wirksamkeit gerechnet werden. Da die Empfindlichkeitstestung von Cefaclor gegen Enterobacteriaceae vom EUCAST nicht empfohlen wird, sollte das Ergebnis vom Ampicillin-Testergebnis abgeleitet werden, wobei die Ampicillin-Bewertung

nach EUCAST/NAK von „I“ als „S“ mitgeteilt werden sollte. Wenn eine MHK-Testung verwendet wird, sollte der ECOFF, d.h. ≤ 4 mg/l, als S-Grenzwert verwendet werden.

Zusammenfassung und Empfehlung:

1. Der Einsatz von Cefaclor sollte sich auf unkomplizierte HWI beschränken.
2. Das Empfindlichkeitsergebnis kann in diesem Fall von dem für Ampicillin abgeleitet werden.
3. Die Mitteilung des Ergebnisses soll die Beschränkung auf unkomplizierte Harnwegsinfekte enthalten.

Literatur

1. Barbhैया, R. H., Shukla, U. A., Gleason, C. R., Shyu, W. C., Wilber, R. B., Martin, R. R., & Pittman, K. A. (1990). Phase I study of multiple-dose cefprozil and comparison with cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 34(6), 1198–203. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=171784&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Beetz, R., Bachmann, H., Gatermann, S., Keller, H., Kuwertz-Bröking, E., Misselwitz, J., Naber, KG, Rascher, W., Scholz, H., Thüroff, J., Vahlensiek, V. Westfelder, M. (2006) Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter *Chemotherapie Journal* 15: 163-171
3. Jacobs, M. R. (2001). Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(11), 589–596. doi:10.1046/j.1198-743X.2001.00295.x
4. Knothe, H. (1979) Die In-Vitro-Aktivität von Cefaclor. *Infection* 7 Suppl. 6: S518-S526
5. Naber, K., Kaldewey, W. (1979). [Comparative study of cefaclor versus amoxicillin in urinary tract infections (author's transl)]. *Infection*, 7 Suppl 6, 617–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/399250>
6. Ratiopharm-GmbH. (2015). Fachinformation Cefaclor-ratiopharm® 500 mg Kapseln 1 (2015)
7. Webster, C. A., Curran, R., & Towner, K. J. (1996). Comparative in-vitro activity of cefaclor against urinary tract isolates of *Escherichia coli*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 38(1), 59–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8858457>

8. Williams, K. J., Hebblethwaite, E. M., Brown, G. W., Cox, D. M., & Plested, S. J. (1987). Cefuroxime axetil in the treatment of uncomplicated UTI: a comparison with cefaclor and augmentin. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 13(2), 95–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3556123>

Erstellt 04.03.2016