

Antibakterielle Aktivität und β -Laktamase-Stabilität von elf Oralcephalosporinen

Zusammenfassung: Oralcephalosporine (Cefixim, Cefdinir, Cefetamet, Ceftibuten, Cefpodoxim, Loracarbef, Cefprozil, Cefuroxim, Cefaclor, Cefadroxil und BAY 3522) wurden nach antibakteriellem Profil und Stabilität gegenüber neuen β -Laktamasen verglichen. Erhöhte Aktivität plus Erweiterung des antibakteriellen Spektrums wurde insbesondere bei den von parenteralen Cephalosporinen (vom Oximino-Typ) hergeleiteten Substanzen wie Cefixim, Cefdinir, Cefetamet, Ceftibuten und Cefpodoxim festgestellt. Die höchste Antistaphylokokkenwirkung unter den Oralcephalosporinen liegt vor bei Cefdinir, Cefprozil und BAY 3522. Cefetamet, Ceftibuten und Cefixim verfügen über keine klinisch relevante Antistaphylokokkenwirkung, die übrigen Substanzen unterscheiden sich nur unwesentlich in ihrer Aktivität gegenüber Staphylokokken. Die größte Breite im antibakteriellen Spektrum erreichen Cefdinir und Cefpodoxim. Wirkungslücken im Spektrum der bisherigen Oralcephalosporine, die auch durch die neuen Substanzen nicht geschlossen werden, bestehen bei *Enterobacter*-Arten, *Morganella*, *Listeria*, *Pseudomonas*- und *Acinetobacter*-Arten, methicillinresistenten Staphylokokken, *Enterococcus*-Arten, penicillinresistenten Pneumokokken und Anaerobiern. Neue β -Laktamasen (TEM-3, TEM-5, TEM-6, TEM-7, SHV-2, SHV-3, SHV-4, SHV-5, CMY-1, CMY-2, CTX-M) hydrolysieren die Mehrzahl der Oralcephalosporine. Über β -Laktamase-Stabilität, die zum Teil deutlich höher liegt als die parenteraler Cephalosporine, verfügen jedoch Ceftibuten, Cefetamet, Cefixim und Cefdinir. Neue Oralcephalosporine lassen aufgrund ihres antibakteriellen Profils einen Fortschritt in der Therapie mit resorbierbaren Cephalosporinen erwarten, und zwar einmal bei Erregern aus dem Wirkungsspektrum bisheriger Oralcephalosporine (günstigere Relation zwischen MHK und Serumspitzenpiegel), insbesondere aber bei Infektionen mit Erregern außerhalb des Spektrums der älteren Oralcephalosporine (z. B. *Proteus* spp., *Providencia*

cia spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp.).

Summary: Antibacterial Activity and Stability towards New β -Lactamases of Eleven Oral Cephalosporins. Oral cephalosporins (cefixime, cefdinir, cefetamet, ceftibuten, cefpodoxime, loracarbef, cefprozil, cefuroxime, cefaclor, cefadroxil and BAY 3522) were compared by their antibacterial profile including stability against new β -lactamases. Both activity and antibacterial spectrum of compounds structurally related to third generation parenteral cephalosporins (of the oximino class) were superior to established compounds. Activity against staphylococci was found to be highest for cefdinir, cefprozil and BAY 3522. Cefetamet, ceftibuten and cefixime demonstrate no clinically meaningful antistaphylococcal activity while the other compounds investigated demonstrate intermediate activity. The antibacterial spectrum was broadest for cefdinir and cefpodoxime. New oral cephalosporins are equally inactive as established compounds against *Enterobacter* spp., *Morganella*, *Listeria*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* spp., methicillin-resistant staphylococci, *Enterococcus* spp., penicillin-resistant pneumococci and anaerobes. New extended broad-spectrum β -lactamases (TEM-3, TEM-5, TEM-6, TEM-7, SHV-2, SHV-3, SHV-4, SHV-5, CMY-1, CMY-2, and CTX-M) are active against the majority of oral cephalosporins. Ceftibuten, cefetamet, cefixime and cefdinir were stable against some of these enzymes even to a higher extent than parenteral cephalosporins. New oral cephalosporins should improve the therapeutic perspectives of oral cephalosporins due to their higher activity against pathogens marginally susceptible to established compounds (higher multiplicity of maximum plasma concentrations over MICs of the pathogens) and furthermore by including in their spectrum organisms resistant to established absorbable cephalosporins (e. g. *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., and *Serratia* spp.).

Einleitung

Das antibakterielle Wirkungsspektrum etablierter Oralcephalosporine zum Beispiel von Cefaclor oder Cefadroxil, weist charakteristische Lücken auf [1–5]. So innerhalb der Enterobacteriaceae (ausgenommen die Mehrzahl der Isolate von *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*). Zudem ist die Aktivität gegenüber *Haemophilus*- und *Neisseria*-Arten sowie vergrünenden Streptokokken (*Streptococcus milleri*-Gruppe, *Streptococcus mitior*) nur niedrig. Eingeschränkte chemische Stabilität (Cefaclor) sowie kurze Serumhalbwertszeiten älterer Oralcephalosporine zwischen 45 und 90 Minuten führten zur Synthese einer Reihe neuer

resorbierbarer oder durch Veresterung resorbierbar gemachter Oralcephalosporine. Sie sind hergeleitet von bewährten Cephalosporinstrukturen so zum Beispiel von der Grundstruktur parenteraler Substanzen, der Aminothiazolmethoximino-Cephalosporine (z. B. in Ceftrizoxim) mit oder ohne Modifikation der Methoximinogruppe sowie der Reste in Position 3 des Cephalosporinmoleküls oder der Basisstruktur älterer Oralcephalosporine, der Glycyl-Ce-

Prof. Dr. A. Bauernfeind, R. Jungwirth, Sabine Schweighart, Max von Pettenkofer-Institut, Pettenkoferstraße 9a, W-8000 München 2; Prof. Dr. M. Theopold, Briener Straße 12/1, W-8000 München 2, Germany.

phalosporine beziehungsweise des Cefuroxims, einem Furanymethoximino-cephalosporin. Bei fehlender oder nicht hinreichender Resorbierbarkeit der Grundsubstanzen wie bei Cefetamet, Cefpodoxim oder Cefuroxim wurden durch Veresterung resorbierbare Ester-Prodrugs synthetisiert. Hier wurde untersucht, inwieweit neue resorbierbare Cephalosporine verbesserte Aktivität aufweisen. Zunächst wird das bereits in zahlreichen Ländern zugelassene neue Oralcephalosporin Cefixim in seinem antibakteriellen Profil und seiner Bakterizidie dargestellt. Es wird anschließend nach Aktivität und Stabilität gegenüber neuen β -Laktamasen verglichen mit zehn weiteren etablierten oder neuen Oralcephalosporinen.

Material und Methoden

Bakterienstämme

837 Isolate von 76 Spezies aus klinischem Untersuchungsmaterial (z. B. Blutkultur, Sputa, Urine, Wund-, Hals-, Nasen- oder Ohrenabstriche) wurden getestet. Nur jeweils ein Isolat pro Patient wurde in die MHK-Bestimmung einbezogen.

Antibiotika

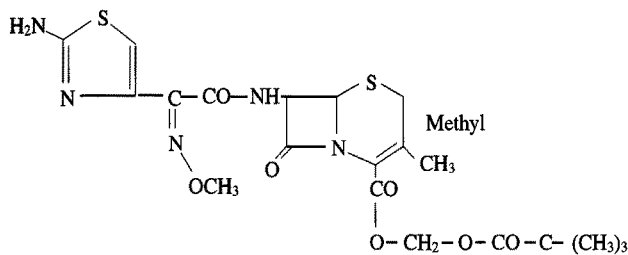
1. Amino-thiazol-Oralcephalosporine

1.1 mit Methoxyiminogruppe (wie z. B. im Cefprozoxim)

1.1.1 *Cefetamet*, Erstbericht 1978, Hoffmann-La Roche, Ro 15-8074

3-Methyl-Ceftizoxim

Ester: Cefetamet-Pivoxil, Pivcefetamet, 1983, Ro 15-8075 [6]:

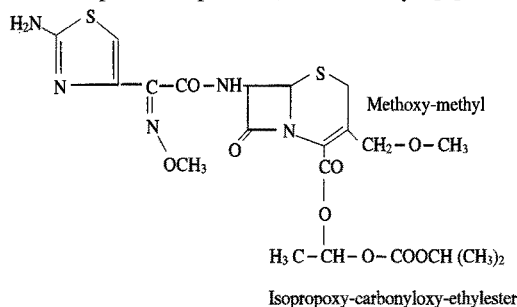


$t_{1/2\beta}$ = 120 Minuten, maximale Serumkonzentration, c_{max} = 4.1; 7,3 mg/l (500, 1000 mg) [7].

1.1.2 *Cefpodoxim*, 1986 Sankyo, R3763, R3746, CS 807

3-Methoxy-methyl-Ceftizoxim

Ester: Cefpodoxim-proxetil, 1986, Sankyo [8]:

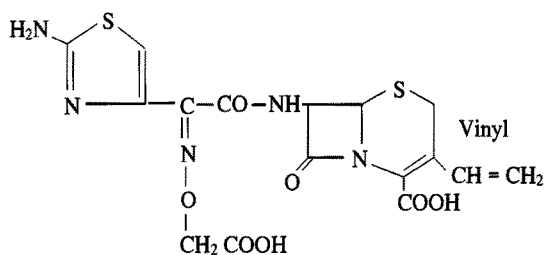


$t_{1/2\beta}$ = 110 Minuten, c_{max} = 1,3; 2,4 mg/l (100, 200 mg) [7]

1.2 mit Carboxy-methoxy-imino-Gruppe:

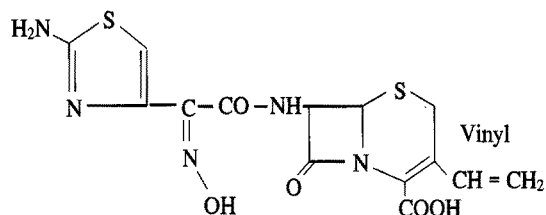
Cefixim, 1982, Fujisawa, FR 17027, FK 027, E. Merck [9]

$t_{1/2\beta}$ = 180 Minuten, c_{max} = 3,9 mg/l (400 mg) [7]



1.3 mit Hydroxy-imino-Gruppe:

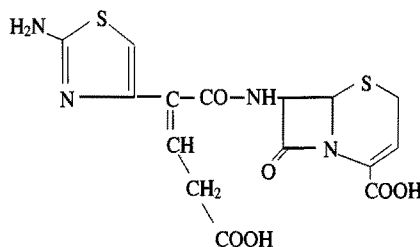
Cefdinir, 1987, Fujisawa, FK 482 [10]:



$t_{1/2\beta}$ = 100 Minuten, c_{max} = 0,6; 1,1; 1,7 mg/l (50, 100, 200 mg) [11]

1.4 mit Carboxy-butenoyl-amino-Gruppe:

Ceftibuten, 1986, Shionogi, 7432S, Schering Plough, SCH 39720 [12]:



$t_{1/2\beta}$ = 120 Minuten, c_{max} = 11,6; 17,0 (200, 400 mg) [7]

2. Glycyl-Cephalosporine

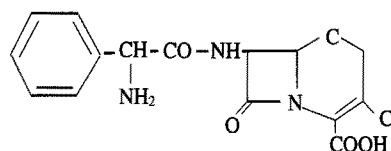
2.1 *Cefadroxil*, 1976, Bristol-Myers, Bidocef[®],

$t_{1/2\beta}$ = 80 Minuten, c_{max} = 12–16 mg/l (500 mg) [7]

2.2 *Cefaclor*, 1976, Lilly, Panoral[®],

$t_{1/2\beta}$ = 60 Minuten, c_{max} = 10–13 mg/l (500 mg) [7]

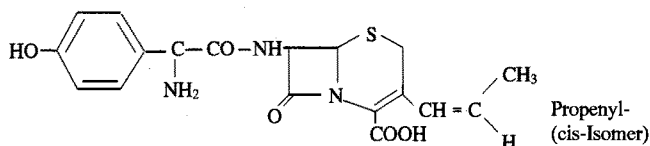
2.3 *Loracarbef*, 1987, Lilly, KT-3777, Ly-163892, 5-Carba-Cefaclor [13]



$t_{1/2\beta}$ = 60 Minuten, c_{max} = 19,2 mg/l (400 mg) [14]

2.4 *Cefprozil*, 1985, Bristol-Myers, BMY 28100 [15]:

3-Propenyl-Cefadroxil:



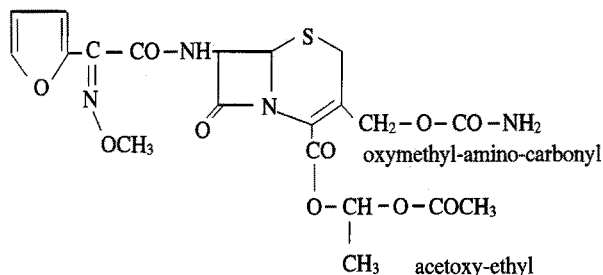
$t_{1/2 \beta} = 80$ Minuten, $c_{\max} = 11,2$ mg/l (500 mg) [7]

2.5 BAY 3522, 1989, Bayer AG (persönliche Mitteilung):
7-[D-2-Amino-2-(2-aminobenzothiazol-6-yl)acetamido]-
3-[(z)-1-propen-1-yl]-3-cephem-4-carboxylic acid
pharmakokinetische Daten nicht verfügbar

3. Furanyl-methoximino-Cephalosporine

Cefuroxim, 1974, Glaxo, 640/359.

Ester: Cefuroxim Axetil, 1983, Glaxo, Elobact®, Zinnat® [9]:



$t_{1/2 \beta} = 55-85$ Minuten, $c_{\max} = 3,6/8,3$ mg/l (500 mg) [7]

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration

Die MHK-Werte wurden im Agardilutionstest ermittelt. 10^4 Koloniebildner von jedem Stamm wurden aus einer Suspension in Mueller-Hinton-Bouillon (Difco) per Multipointinokulator (Denley, Billinghamurst, England) auf Mueller-Hinton-Agar (Difco) oder auf andere geeignete Medien aufgeimpft. Die MHK-Werte wurden nach 16stündiger Inkubation bei 35°C abgelesen.

Simulation der Serumpharmakokinetik

Durchführung erfolgte wie beschrieben [16].

Ergebnisse

Antibakterielles Profil von Cefixim

Unter den in die vorliegende Analyse einbezogenen Spezies war (Tabelle 1) *Neisseria gonorrhoeae* am sensitivsten gegenüber Cefixim (MHK₉₀ 0,016 mg/l). Es folgten mit MHK₉₀ von 0,03 mg/l *Proteus vulgaris*; mit MHK₉₀ von 0,06 mg/l *Proteus mirabilis*, *Haemophilus parainfluenzae*, penicillinresistente *Neisseria gonorrhoeae*; mit MHK₉₀ von 0,13 mg/l *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., ampicillinempfindliche *Haemophilus influenzae*; mit MHK₉₀ von 0,25 mg/l *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sakazakii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, hämolysierende Streptokokken Gruppe C; mit MHK₉₀ von 0,5 mg/l *Escherichia coli*, ampicillinresistente *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*; mit MHK₉₀ von 1 mg/l *Streptococcus pneumoniae*; mit MHK₉₀ von 2 mg/l *Citrobacter freundii*, *Shigella* spp., *Brucella* spp., hämolysierende Streptokokken

Tabelle 1: Antibakterielles Profil von Cefixim.

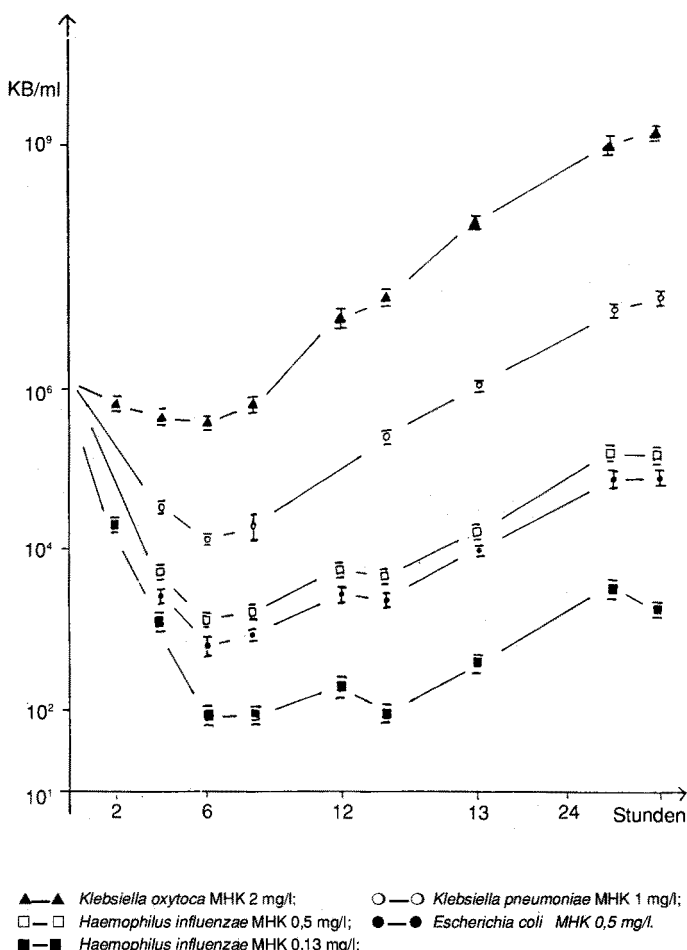
Spezies (Stämme)	Minimale Hemmkonzentration (mg/l)		
	Bereich der MHK-Werte	MHK 50%	MHK 90%
<i>Escherichia coli</i> AMP-S (17)	0,06 – 0,5	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i> AMP-R, CAZ-S (8)	0,13 – 0,5	0,25	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CAZ-S (16)	0,03 – 0,25	0,06	0,25
<i>Klebsiella oxytoca</i> CAZ-S (19)	0,016– 0,5	0,03	0,13
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	0,13 –>64	8	>64
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	0,5 –>64	1	>64
<i>Enterobacter sakazakii</i> (11)	0,016– 0,5	0,06	0,25
<i>Hafnia alvei</i> (5)	1 – 4	1	4
<i>Citrobacter freundii</i> (19)	0,25 – 4	1	2
<i>Serratia marcescens</i> (18)	0,25 –>64	2	32
<i>Serratia liquefaciens</i> (9)	0,25 – 16	0,5	16
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	0,016– 0,06	0,016	0,06
<i>Proteus vulgaris</i> (15)	0,016– 0,03	0,03	0,03
<i>Providencia rettgeri</i> (20)	0,016– 8	0,03	0,25
<i>Providencia stuartii</i> (6)	0,016– 0,25	0,016	0,25
<i>Morganella morganii</i> (20)	0,25 – 64	2	64
<i>Salmonella</i> spp. (5) (2 <i>Salmonella typhimurium</i> , 1 <i>Salmonella enteritidis</i> , 1 <i>Salmonella brandenburg</i> , 1 <i>Salmonella agona</i>)	0,03 – 0,13	0,13	0,13
<i>Shigella</i> spp. (22) (17 <i>Shigella flexneri</i> , 3 <i>Shigella sonnei</i> , 2 <i>Shigella boydii</i>)	1 – 4	2	2
<i>Yersinia enterocolitica</i> (15)	2 – 8	4	8
<i>Acinetobacter baumannii</i> (20)	8 –>64	16	32
<i>Acinetobacter lwoffii</i> (20)	2 –>64	8	16
<i>Pseudomonas</i> spp. (86) (30 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 20 <i>Pseudomonas maltophilia</i> , 14 <i>Pseudomonas cepacia</i> , 9 <i>Pseudomonas putida</i> , 8 <i>Pseudomonas fluorescens</i> , 5 <i>Pseudomonas stutzeri</i>)	8 –>64	>64	>64
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP-S (24)	0,03 – 0,13	0,06	0,13
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP-R (16)	0,13 – 0,5	0,05	0,5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (6)	0,03 – 0,06	0,03	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i> (13)	0,06 – 0,5	0,13	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PEN-S (5)	0,004– 0,016	0,004	0,016
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PEN-R (9)	0,004– 0,06	0,016	0,06
<i>Brucella</i> spp. (5) (3 <i>Brucella melitensis</i> , 1 <i>Brucella abortus</i> , 1 <i>Brucella suis</i>)	0,06 – 2	0,5	2

Gruppen A, B und G. Für folgende der übrigen Spezies lagen die MHK₅₀ Werte unter 2 mg/l: *Enterobacter*

Fortsetzung Tabelle 1: Antibakterielles Profil von Cefixim.

Spezies (Stämme)	Minimale Hemmkonzentration (mg/l)		
	Bereich der MHK-Werte	MHK 50%	MHK 90%
<i>Listeria</i> spp. (13) (8 <i>Listeria monocytogenes</i> , 2 <i>Listeria innocua</i> , 1 <i>Listeria seeligeri</i> , 1 <i>Listeria welshemeri</i> , 1 <i>Listeria ivanovii</i>)	>64	>64	>64
<i>Staphylococcus aureus</i> MET-S (40)	8 - 64	16	32
<i>Staphylococcus aureus</i> MET-R (11)	>64	>64	>64
Staphylokokkenkoagulase-negativ MET-S (69) (22 <i>Staphylococcus epidermidis</i> , 13 <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , 10 <i>Staphylococcus simulans</i> , 9 <i>Staphylococcus hominis</i> , 6 <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , 5 <i>Staphylococcus cohnii</i> , 4 <i>Staphylococcus warneri</i>)	1 - >64	4	32
Staphylokokkenkoagulase-negativ MET-R (16) (11 <i>Staphylococcus epidermidis</i> , 5 <i>Staphylococcus haemolyticus</i>)	32 - >64	64	>64
<i>Enterococcus</i> spp. (50) (20 <i>Enterococcus faecalis</i> , 17 <i>Enterococcus faecium</i> , 13 <i>Enterococcus liquefaciens</i>)	>64	>64	>64
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PEN-S (20)	0,5 - 1	0,5	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PEN-R (6)	16 - 64	32	64
<i>Streptococcus milleri</i> gr. (11)	0,13 - 4	1	4
<i>Streptococcus mitior</i> (7)	0,13 - 4	0,5	4
Hämolsierende Streptokokken Gruppe A (9)	0,25 - 2	1	2
Hämolsierende Streptokokken Gruppe B (16)	0,5 - 2	1	2
Hämolsierende Streptokokken Gruppe C (5)	0,13 - 0,25	0,13	0,25
Hämolsierende Streptokokken Gruppe G (8)	0,25 - 2	0,25	2
<i>Clostridium difficile</i> (12)	>64	>64	>64
<i>Clostridium</i> spp. (5) (1 <i>Clostridium sordelli</i> , 1 <i>Clostridium sporogenes</i> , 1 <i>Clostridium histolyticum</i> , 1 <i>Clostridium perfringens</i> , 1 <i>Clostridium ramosum</i>)	1 - 64	1	64
<i>Bacteroides</i> spp. (11) (4 <i>Bacteroides fragilis</i> , 2 <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , 1 <i>Bacteroides distasonis</i> , 1 <i>Bacteroides vulgatus</i> , 1 <i>Bacteroides disiens</i> , 1 <i>Bacteroides bivius</i> , 1 <i>Bacteroides ovatus</i>)	1 - 16	1	16
<i>Peptococcus magnus</i> (4)	>64	>64	>64
<i>Helicobacter pylori</i> (16)	0,5 - 8	1	4

Darstellung 1: Bakteriziediekinetik unter Cefixim (zweimal täglich 200 mg).



aerogenes, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus milleri*-Gruppe, *Streptococcus mitior*, *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Helicobacter pylori*.

Als fehlend oder zu niedrig für therapeutische Relevanz muß die Aktivität von Cefixim beurteilt werden für *Enterobacter cloacae*, *Listeria* spp., Staphylokokken, Enterokokken, penicillinresistente Pneumokokken, *Clostridium difficile*, *Peptococcus magnus* sowie für *Pseudomonas* spp. (vgl. Darst.) und *Acinetobacter* spp. (vgl. Darst.).

Bakterizidie von Cefixim im pharmakodynamischen Modell

Am Infektionsort sind die Erreger wechselnden Antibiotikakonzentrationen ausgesetzt; im Blut ist dies der Verlauf der Serumkonzentrationen innerhalb eines Konzentrationsintervalls zwischen zwei aufeinanderfolgenden Dosierungen. *In-vitro*-Modelle, welche diese Konzentrationsverläufe berücksichtigen, kommen den Verhältnissen am Infektionsort näher, als dies unter den Bedingungen der MHK-Bestimmung der Fall ist. Erfassen sie zudem den Verlauf der Bakterizidie, so nähern sie sich modellhaft der Situation einer Septikämie im abwehrgeschwächten Patienten. Wird

die Bakterizidiekinetik von Stämmen verschiedener MHK (hier gegenüber Cefixim) analysiert, so erlauben die Ergebnisse Hinweise auf die Lage der Grenzwert-MHK.

Die Bakterizidiekinetik von Cefixim (2 x 200 mg täglich) wurde für Stämme mit MHK-Werten zwischen 0,13 mg/l und 2 mg/l untersucht (Darstellung 1). Die Ergebnisse zeigen eine schnelle Bakterizidie nach der ersten Dosis (bei *H. influenzae* MHK 0,13 mg/l bis zu vier Größenordnungen). Sie ist abhängig von der MHK des Stammes und bei einem Wert von 2 mg/l nur noch schwach ausgeprägt.

Vergleich der antibakteriellen Aktivität von elf Oralcephalosporinen

Der hohe Stand der Entwicklung von Antibiotika, orale Cephalosporine eingeschlossen, rechtfertigt den Anspruch mindestens 90% der Erreger einer Spezies zu erfassen, um für die Therapie der dadurch verursachten Infektionen in Betracht zu kommen.

Deshalb wurde im folgenden die MHK_{90} zum Parameter des *In-vitro*-Aktivitätsvergleichs der elf untersuchten oralen Cephalosporine herangezogen. In den Darstellungen wurde als Maß für die Größe der MHK_{90} der Durchmesser der Kreisfläche gewählt und zwar der ausgefüllten innerhalb des oberen MHK_{90} -Bereichs und der offenen Kreisfläche im unteren MHK_{90} -Bereich (Darstellung 2).

Aktivität gegenüber Enterobacteriaceae

Herausragende Fortschritte wurden mit den neuen oralen Cephalosporinen (Cefixim, Cefdinir, Cefetamet, Ceftributen und Cefpodoxim) erzielt bei *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii* (außer Cefdinir), *Providencia stuartii* (außer Cefixim und Cefdinir) sowie *Yersinia enterocolitica* (außer Cefixim). Ceftributen ist deutlich die aktivste Substanz bei *Serratia* (*S. marcescens* MHK_{50} , MHK_{90} , MHK -Bereich: 0,25; 4; 0,06–8 mg/l; *S. liquefaciens* 0,25; 0,5; 0,13–0,5 mg/l). BAY 3522 ist das gegenüber Enterobacteriaceae am wenigsten aktive Oralcephalosporin.

Gramnegative Glukose Nichtfermentierer

Auch die neuen Oralcephalosporine sind inaktiv gegen *Pseudomonas* spp. Lediglich bei *Acinetobacter* traten MHK_{90} -Werte unter 8 mg/l auf; bei *Acinetobacter baumannii* lediglich für Cefdinir (4 mg/l), bei *Acinetobacter ewoffii* für Cefdinir (4 mg/l) und Loracarbef (4 mg/l).

Listeria, Haemophilus, Moraxella, Neisseria, Brucella

Auch neue Oralcephalosporine sind weitgehend inaktiv gegen Listerien. Eine mäßige Hemmwirkung ist lediglich bei BAY 3522 (MHK_{90} von 2 mg/l) zu erkennen. Bei *Haemophilus* und *Neisseria* sind Cefadroxil, Cefaclor und Cefprozil, deutlich weniger aktiv als Loracarbef, BAY 3522 und Cefuroxim. Eine nochmalige Steigerung liegt vor für Cefixim, Cefdinir und Ceftributen zusammen mit Cefetamet (jedoch schwächer bei ampicillinresistenten *H. influenzae* MHK_{90} 2 mg/l) und Cefpodoxim (schwächer bei *Moraxella* MHK_{90} 4 mg/l). Brucellen werden am stärksten

gehemmt von Cefdinir sowie Cefpodoxim (MHK_{90} 0,25 mg/l).

Staphylokokken

Alle methicillinresistenten Staphylokokken sind unempfindlich gegenüber sämtlichen oralen Cephalosporinen. Cefetamet, Ceftributen und Cefixim besitzen auch gegenüber methicillinempfindlichen Staphylokokken keine therapeutisch relevante Aktivität (Ausnahme Cefixim bei penicillinresistenten Stämmen von *Staphylococcus epidermidis*). Die Antistaphylokokkenwirkung ist am höchsten bei Cefdinir, gefolgt von BAY 3522 und Cefprozil, die übrigen Substanzen unterscheiden sich nur unwesentlich voneinander.

Streptokokken

Für *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus liquefaciens* und penicillinresistente Pneumokokken lagen die MHK_{90} -Konzentrationen aller oralen Cephalosporine bei 8 mg/l oder höher. Die Wirksamkeit gegenüber vergrünenden Streptokokken ist bei Ceftributen, Cefetamet, Cefaclor und Cefadroxil mit MHK_{90} -Werten von 16 mg/l oder darüber deutlich geringer als bei den übrigen Oralcephalosporinen. Bei Ceftributen gilt dies zusätzlich auch für B-Streptokokken. Die aktivsten Substanzen gegenüber Streptokokken waren BAY 3522, Cefdinir, Cefpodoxim und Cefuroxim.

Anaerobier, Helicobacter pylori

Bemerkenswerte Anaerobieraktivität liegt lediglich für BAY 3522 vor und zwar eingeschränkt auf die grampositiven Spezies. *Helicobacter pylori* erwies sich als wenig sensitiv gegenüber Cefetamet, Ceftributen, Cefprozil und Cefadroxil. Aktivität der übrigen Substanzen liegt etwa gleich auf (MHK_{90} zwischen 2 und 4 mg/l).

Stabilität von Oralcephalosporinen gegenüber neuen β -Laktamasen

Die Stabilität von elf Oralcephalosporinen sowie von Ceftazidim, Cefotaxim und Cefoxitin gegenüber neuen β -Laktamasen wird anhand der MHK -Werte in Tabelle 2 charakterisiert.

Diskussion

Von den Lücken im Wirkungsspektrum der bisherigen Oralcephalosporine bleiben einige auch bei den neuen Substanzen der Gruppe bestehen (keine oder nur geringe Aktivität gegenüber *Enterobacter*-Arten, *Morganella*, *Listeria* – Ausnahme BAY 3522 –, *Pseudomonas*- und *Acinetobacter*-Arten, methicillinresistenten Staphylokokken, *Enterococcus*-Arten, penicillinresistenten Pneumokokken und Anaerobiern (Ausnahme BAY 3522). Ursachen dafür – zu geringe Affinität der Bindung an PBPs, mangelnde Penetration oder die zu geringe Stabilität gegenüber β -Laktamasen – konnten auch mit den neuen Substanzen nicht überwunden werden. Demgegenüber wurden gegenüber anderen Spezies therapeutisch bedeutsame Fortschritte erzielt und

Tabelle 2: Aktivität (MHK, mg/l) von Cephalosporinen gegenüber Stämmen mit neuen β -Laktamasen.

Spezies β -Laktamase	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522	Ceftazidim	Cefotaxim	Cefoxitin
<i>Klebsiella pneumoniae</i> C.F. 104 TEM-3 (CTX-1)	8	4	0,5	0,25	32	16	64	64	32	16	>64	32	32	16
<i>Escherichia coli</i> C.F. 604 TEM-5 (CAZ-1)	32	8	2	1	16	64	64	16	32	32	>64	128	2	16
<i>Escherichia coli</i> HB 80-251 TEM-6	2	1	4	1	16	4	16	16	8	16	>64	256	2	4
<i>Escherichia coli</i> TEM-7	0,5	0,5	0,5	0,13	16	2	16	8	4	8	32	32	0,25	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> SH122 SHV-2	0,25	8	0,5	0,25	64	1	8	16	16	>64	>64	16	32	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 197 SHV-4	>64	8	4	8	64	>64	>64	64	>64	>64	>64	32	32	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 160 SHV-5	>64	16	8	8	64	>64	>64	64	>64	>64	>64	32	32	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CHO CMY-1 (10)	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64	4	128	512
<i>Escherichia coli</i> GRI CTX-M (11)	16	64	32	1	64	>64	>64	>64	>64	64	>64	4	128	4

zwar sowohl nach der Höhe der Aktivität als auch der Breite des Spektrums. So übertrifft zum Beispiel Cefixim die Aktivität von Cefaclor gegenüber *Klebsiella pneumoniae* um das 64fache, gegenüber *Haemophilus* spp. um das 32- bis 256fache, gegenüber Gonokokken um das 512- bis 2056fache. Neue Substanzen (Cefixim, Cefdinir, Cefetamet, Ceftibuten, Cefpodoxim.) erweitern zudem das Spektrum von Oralcephalosporinen innerhalb der Enterobacteriaceae (Einschluß von *Citrobacter* bei Cefixim, Cefetamet, Ceftibuten; von *Serratia* bei Ceftibuten [17]; von *Proteus*, *Providencia rettgeri* bei Cefixim, Cefetamet, Ceftibuten, Cefpodoxim). Dadurch ist sowohl ein Gewinn an therapeutischer Sicherheit bei Infektionen durch Erreger aus dem Wirkungsspektrum älterer Oralcephalosporine als auch an therapeutischer Breite durch Einschluß zusätzlicher Erreger durch neue Oralcephalosporine gegeben. Substanzen mit derart gesteigerter antibakterieller Aktivität sind alle in ihrer Struktur nahe verwandt mit parenteralen Aminothiazol-Cephalosporinen der dritten Generation. Tatsächlich werden mit resorbierbaren Substanzen teilweise Aktivitäten im Bereich der parenteralen Drittgeneration-Cephalosporine erreicht (z. B. MHK₉₀ Cefixim und Cefotaxim: *Klebsiella pneumoniae* 0,25 und 0,13 mg/l, *Neisseria gonorrhoeae*, penicillinresistent 0,06 und 0,06 mg/l, *Proteus vulgaris* 0,03 und 0,13 mg/l). Demgegenüber weist BAY 3522, eine Substanz mit Strukturelementen sowohl der Aminothiazol- als auch der Glycyl-Cephalosporine, die niedrigste Aktivität gegenüber Enterobakterien auf. Spezielle Aspekte ergeben sich für die Staphylokokken. Hier sind die Verbesserungen der *In-vitro*-Aktivität durch neue Oralcephalosporine beschränkt auf Cefdinir, BAY 3522 und Cefprozil, von denen bisher lediglich Cefprozil in breiterem Maßstab klinisch geprüft wurde. Unter den neuen

Substanzen verfügen Ceftibuten, Cefetamet und Cefixim über keine therapeutisch bedeutsame Anti-Staphylokokken-Aktivität, während Cefpodoxim und Loracarbef in ihrer Antistaphylokokkenwirkung derjenigen von Cefuroxim, Cefaclor oder Cefadroxil entspricht [18].

Die größte Breite des antibakteriellen Spektrums wird unter den Oralcephalosporinen erreicht von Cefdinir und Cefpodoxim.

Die Stabilität der Oralcephalosporine gegenüber neuen β -Laktamasen ist am größten bei Substanzen mit enger Strukturverwandtschaft zu parenteralen Cephalosporinen der dritten Generation (Ausnahme: Cefpodoxim). Gegenüber Enzymen der TEM-Reihe sind Ceftibuten, Cefetamet (MHK 0,5–4 mg/l), Cefdinir (MHK 0,5–8 mg/l) und Cefixim (MHK 0,5–32 mg/l) überwiegend stabiler als parenterale Cephalosporine. β -Laktamasen der SHV-Reihe hydrolysieren mit Ausnahme des SHV-2-Enzyms die meisten Oralcephalosporine. Als relativ stabil (hydrolysefester als Cefotaxim) erweisen sich Ceftibuten, Cefetamet und Cefdinir. Alle Cephalosporine und Cephamicine werden von der neuen Cephamicinase CMY-1 [19] hydrolysiert. Weitgehend stabil ist Ceftazidim. Dies gilt auch für den weiteren Vertreter einer neuen Klasse von β -Laktamasen (weder TEM- noch SHV-Enzyme) [20], demgegenüber Ceftibuten die einzig stabile Substanz unter den Oralcephalosporinen darstellt. Die therapeutische Relevanz der antibakteriellen *In-vitro*-Aktivitätsprofile läßt sich erst im Zusammenhang mit den substratspezifischen pharmakokinetischen Daten sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Nebenwirkungen beurteilen. So werden Serumhalbwertszeiten um zwei Stunden beobachtet bei Cefpodoxim-Proxetil, Cefdinir, Cefetamet und Ceftibuten, von drei Stunden bei Cefixim, während die der übrigen Substanzen (Loracarbef,

Cefprozil und Cefuroxim-Axetil, vgl. oben Material und Methoden) im Bereich der älteren Oralcephalosporine liegen (Kees und Naber, dieses Heft). Die Serumspitzenpiegel erreichen bei den zu erwartenden oder üblichen Dosierungen für Loracarbef und Ceftributen im Bereich des Cefadroxils (15–20 mg/l) gefolgt von Cefprozil und Cefaclor (10–15 mg/l) für die Ester von Cefetamet und Cefuroxim deutlich niedriger (4–8 mg/l) und so etwa gleichauf mit Cefixim, während mit dem Cefpodoxim-Ester Maximalwerte von 2–4 mg/l ermittelt werden. Wie sich substanzspezifische Konzentrationsverläufe im Serum in antibakterielle Wirkung umsetzen, wurde im pharmakodynamischen Modell für die Bakterizidiekinetik am Beispiel des

Ceftibutens [21] sowie des Cefixims (vgl. oben) für Erreger unterschiedlicher MHK-Werte dargestellt. Der resultierende Grenzwert stimmt mit den klinisch-therapeutischen Erfahrungen gut überein (vgl. Cefixim-Beiträge dieses Heftes).

Neue Oralcephalosporine sind ein Fortschritt in der Therapie mit resorbierbaren Cephalosporinen und zwar einmal bei Infektionen mit Erregern, die auch gegenüber älteren Oralcephalosporinen sensitiv und insbesondere aber durch die Möglichkeit, mit ihnen auch Infektionen mit Erregern außerhalb des Spektrums der älteren Oralcephalosporine therapieren zu können.

Literatur

1. Neu, H. C., Fu, K. P.: Cefaclor: *In vitro* spectrum of activity and beta-lactamase stability. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13 (1978) 584–588.
2. Grimm, H.: Bakteriologische *in-vitro* Untersuchungen mit Cefaclor. *Infection* 7 Suppl. 6 (1979) 540–542.
3. Dornbusch, K., Kronvall, G., Göransson, E.: Comparative *in vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of cefixime. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy, Workshop at the 15th International Congress of Chemotherapy, Istanbul (1987)* 1–8.
4. Bauernfeind, A.: A new generation of oral cephalosporins cefixime (FK 027) *in vitro* activity against isolates from West Germany. A review of new oral Cephems, *Proceedings of a workshop at the 14th Congress of Chemotherapy, Kyoto (1985)* 11–16.
5. Mittermayer, H.: *In vitro* activity of cefetamet (Ro 15-8074). *Eur. J. Clin. Microbiol.* 5 (1986) 530–534.
6. Angehrn, P., Hohl, P., Then, R. L.: *In vitro* antibacterial properties of cefetamet and *in vitro* activity of its orally absorbable ester derivative, cefetamet pivoxil. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 8 (1989) 536–543.
7. Jones, R. N.: Antimicrobial activity, spectrum and pharmacokinetics of old and new orally administered cepems. *The Antimicrobial Newsletter* 5 (1988) 1–7.
8. Fujimoto, K., Ishihara, S., Yanagisawa, H., Ide, J., Nakayama, E., Nakao, H., Sugawara, S., Iwata, M.: Studies on orally active cephalosporin esters. *J. Antibiot.* 40 (1987) 370–384.
9. Dürckheimer, W., Blumbach, J., Lattrell, R., Scheunemann, K. H.: Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der β -Laktam-Antibiotica. *Angew. Chem.* 97 (195) 183–205.
10. Neu, H. C., Saha, G., Chin, N. X.: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FK 482, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33 (1989) 1795–1800.
11. Shimada, K.: Phase I study of cefdinir. *Chemotherapy* 37, Suppl. 2 (1989) 245.
12. Hamashima, Y., Kubota, T., Minami, K., Ishikura, K., Konoike, T., Yoshioka, M., Yoshida, T., Nakashimizu, H., Motokawa, K.: Synthesis and biological properties of 7- β -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-4-carb-oxy-2-butenoilamino]-3-cephem-4-carboxylic acid (7432-S), a new oral cephem antibiotic. *J. Antibiot.* 40 (1987) 1468–1470.
13. Hirata, T., Matsukuma, I., Mochida, K., Sato, K.: KT 3777 (LY 163892), a new oral carbacephem antibiotic; synthesis and chemistry. *Program and Abstracts of the 27th ICAAC, New York, 1987, Abstract* 1187, p. 304.
14. Lode, H.: A view of current oral cephalosporin pharmacokinetics. *Advances in Oral Cephalosporins. Workshop at the 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona (1990)*.
15. Leitner, F., Buck, R. E., Pursiano, T. A., Phelps, D. J., Misiek, M., Kessler, R. E., Price, K. E.: Properties *in vitro* of a new orally absorbed cephalosporin: BMY 28100. *Program and Abstracts of the 25th ICAAC, Minneapolis, 1985, Abstract* 586, p. 199.
16. Bauernfeind, A., Jungwirth, R.: Simulation of serum pharmacokinetics of two drugs in a liquid culture of *Pseudomonas aeruginosa* and analysis of their inactivating activity. *Chemotherapy* 28 (1982) 334–340.
17. Bauernfeind, A.: Comparative antimicrobial spectrum and activity of ceftibuten against clinical isolates from West Germany. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 13 (1990) in press.
18. Bauernfeind, A., Przyklenk, B., Matthias, C., Jungwirth, R., Bertele, R. M., Harms, K.: Selection of antibiotics for treatment and prophylaxis of staphylococcal infections in cystic fibrosis patients. *Infection* 18 (1990) 126–130.
19. Bauernfeind, A., Chong, Y., Schweighart, S.: Extended broad spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 17 (1989) 316–321.
20. Bauernfeind, A., Grimm, H., Schweighart, S.: A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* 18 (1990).
21. Bauernfeind, A.: Ceftibuten: Bactericidal kinetics and comparative *in vitro* activity against Enterobacteriaceae producing extended broad spectrum β -lactamases. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 13 (1990) in press.

Darstellung 2: Vergleichende *In-Vitro*-Aktivität von Oralcephalosporinen.

Enterobacteriaceae-1

MHK₉₀ (mg/l)

● ≥32; ● 16; ● 8; ● 4; ● 2; ● 1; □ ≤0,5

	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Escherichia coli</i> AMP-R (8)			●			●	●	●	●	●	●
<i>Escherichia coli</i> AMP-S (17)						●	●	●	●	●	●
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (16)						●	●	●	●	●	●
<i>Klebsiella oxytoca</i> (19)						●	●	●	●	●	●
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Enterobacter sakazakii</i> (11)		●				●	●	●	●	●	●
<i>Hafnia alvei</i> (5)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Serratia marcescens</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Serratia liquefaciens</i> (9)	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●

Enterobacteriaceae-1

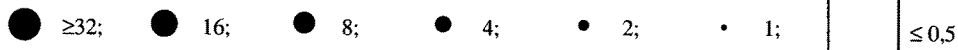
MHK₉₀ (mg/l)

□ ≥1 ○ 0,5; ○ 0,25; ○ 0,13; ⊙ 0,06; ○ 0,03; ○ 0,016;

	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Escherichia coli</i> AMP-R (8)	○	○		○	○						
<i>Escherichia coli</i> AMP-S (17)	○	○	○	○	○						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (16)	○	○	○	○	○						
<i>Klebsiella oxytoca</i> (19)	○	○	○	○	○						
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)											
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)											
<i>Enterobacter sakazakii</i> (11)	○		○	⊙	○						
<i>Hafnia alvei</i> (5)											
<i>Citrobacter freundii</i> (20)											
<i>Serratia marcescens</i> (20)											
<i>Serratia liquefaciens</i> (9)				○							

Enterobacteriaceae-2

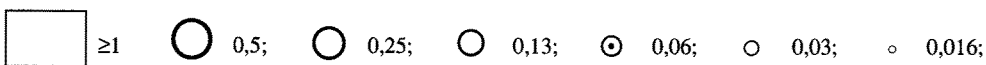
MHK₉₀ (mg/l)



	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Proteus mirabilis</i> (20)						•	●	•	•	●	•
<i>Proteus vulgaris</i> (15)		•				●	●	●	●	●	●
<i>Providencia rettgeri</i> (20)		•				●	●	•	●	●	●
<i>Providencia stuartii</i> (6)	•	•	•			●	●	●	●	●	●
<i>Morganella morganii</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Salmonella</i> spp. (5)							•	•		•	•
<i>Shigella</i> spp. (22)	•					•	•	•		•	•
<i>Yersinia enterocolitica</i> (15)	•	•	•		•	●	●	•	●	●	●

Enterobacteriaceae-2

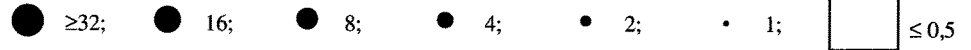
MHK₉₀ (mg/l)



	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	○	○	○	○	○						
<i>Proteus vulgaris</i> (15)	○		○	○	○						
<i>Providencia rettgeri</i> (20)	○		○	○	○						
<i>Providencia stuartii</i> (6)				○	○						
<i>Morganella morganii</i> (20)											
<i>Salmonella</i> spp. (5)	○	○	○	○	○	○			○		
<i>Shigella</i> spp. (22)		○	○	○	○						
<i>Yersinia enterocolitica</i> (15)				○							

Arten unterschiedlicher Zugehörigkeit

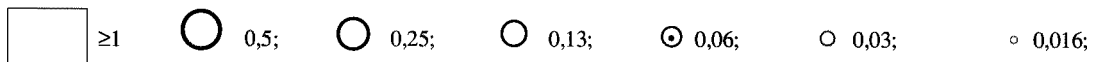
MHK₉₀ (mg/l)



	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Cefibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP-R (16)			•			•	●	•	●	●	•
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP-S (24)						•	●	•	●	●	•
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (6)						•	•	•	●	●	•
<i>Moraxella catarrhalis</i> (13)					•	•	•	•	•	•	•
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PEN-R (9)						•	●		●	●	●
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PEN-S (5)						•	●		●	●	•
<i>Brucella</i> spp. (5)	•		•	•		•	•	•	•	•	•
<i>Listeria</i> spp. (13)	●	•	●	●	●	•	•	●	●	●	•

Arten unterschiedlicher Zugehörigkeit

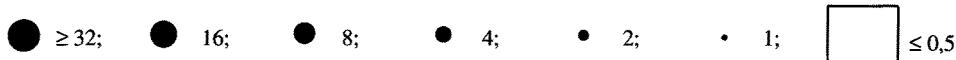
MHK₉₀ (mg/l)



	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Cefibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP-R (16)	○	○		○	○						
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP-S (24)	○	○	○	○	○						
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (6)	⊙	○	○	⊙	○						
<i>Moraxella catarrhalis</i> (13)	○	○	○	○							
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PEN-R (9)	⊙	⊙	⊙	○	⊙			○			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PEN-S (5)	○	○	○	○	○			⊙			
<i>Brucella</i> spp. (5)		○			⊙						
<i>Listeria</i> spp. (13)											

Staphylokokken

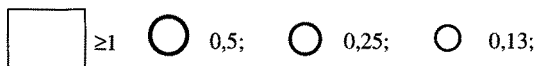
MHK₉₀ (mg/l)



	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Staphylococcus aureus</i> MET-R (11)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Staphylococcus aureus</i> PEN-R (20)	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Staphylococcus aureus</i> PEN-S (20)	●		●	●	●	●		●	●	●	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MET-R (11)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Staphylococcus epidermidis</i> PEN-R (8)	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Staphylococcus epidermidis</i> PEN-S (16)	●		●	●	●	●		●	●	●	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MET-R (5)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MET-S (13)	●		●	●	●	●	●	●	●	●	
<i>Staphylococcus simulans</i> (10)	●		●	●	●	●		●	●	●	
<i>Staphylococcus hominis</i> (9)	●		●	●	●	●	●	●	●	●	
<i>Staphylococcus cohnii</i> (5)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (6)	●		●	●	●	●	●	●	●	●	
<i>Staphylococcus warneri</i> (4)	●		●	●	●	●	●		●	●	

Staphylokokken

MHK₉₀ (mg/l)



	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Staphylococcus aureus</i> MET-R (11)											
<i>Staphylococcus aureus</i> PEN-R (20)		○									
<i>Staphylococcus aureus</i> PEN-S (20)		○					○				○
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MET-R (11)											
<i>Staphylococcus epidermidis</i> PEN-R (8)		○									
<i>Staphylococcus epidermidis</i> PEN-S (16)		○					○				○
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MET-R (5)											
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> MET-S (13)		○									○
<i>Staphylococcus simulans</i> (10)		○					○				○
<i>Staphylococcus hominis</i> (9)		○									○
<i>Staphylococcus cohnii</i> (5)											
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (6)		○									○
<i>Staphylococcus warneri</i> (4)		○						○			○

Streptokokken

MHK₉₀ (mg/l)

● ≥ 32; ● 16; ● 8; ● 4; ● 2; ● 1; □ ≤ 0,5

	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Enterococcus faecium</i> (17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Enterococcus liquefaciens</i> (13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PEN-R (6)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PEN-S (20)	●		●	●		●			●	●	
<i>Streptococcus milleri</i> gr. (11)	●		●	●		●	●		●	●	
<i>Streptococcus mitior</i> (7)	●		●	●		●	●		●	●	
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe A (9)	●		●	●							
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe B (16)	●		●	●							
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe C (5)	●			●				●			
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe G (8)	●			●							

Streptokokken

MHK₉₀ (mg/l)

□ ≥ 1 ○ 0,5; ○ 0,25; ○ 0,13; ⊙ 0,06; ○ 0,03; ○ 0,016;

	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)											
<i>Enterococcus faecium</i> (17)											
<i>Enterococcus liquefaciens</i> (13)											
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PEN-R (6)											
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PEN-S (20)		○			⊙		○	○			○
<i>Streptococcus milleri</i> gr. (11)		○			○			○			○
<i>Streptococcus mitior</i> (7)		○			○			⊙			○
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe A (9)		○			○	○	⊙	○	○	○	○
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe B (16)		○			○	○	⊙	○	○	○	○
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe C (5)		○	○		○	○	○		○	○	○
Hämolyzierende Streptokokken Gruppe G (8)		○	○		⊙	○	○	○	○	○	○

Gramnegative Glukose Nichtfermentierer

MHK₉₀ (mg/l)

● ≥ 32; ● 16; ● 8; ● 4

	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Acinetobacter baumannii</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Acinetobacter lwoffii</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas fluorescens</i> (8)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas putida</i> (9)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas stutzeri</i> (5)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas cepacia</i> (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas maltophilia</i> (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Anaerobier

MHK₉₀ (mg/l)

● ≥ 32; ● 16; ● 8; ● 4; ● 2; ● 1; □ 0.5

	Cefixim	Cefdinir	Cefetamet	Ceftibuten	Cefpodoxim	Loracarbef	Cefprozil	Cefuroxim	Cefaclor	Cefadroxil	BAY 3522
<i>Clostridium difficile</i> (12)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Clostridium</i> spp. (5)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	□
<i>Bacteroides</i> spp. (11)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Peptococcus magnus</i> (4)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	□
<i>Campylobacter pylori</i> (16)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●