

Vorlesung
Pharmakologie für Zahnmediziner WS2017

Antiinfektiva

Prof. Dr. Heinfried H. Radeke
pharmazentrum frankfurt

Folien unter radeke@em.uni-frankfurt.de

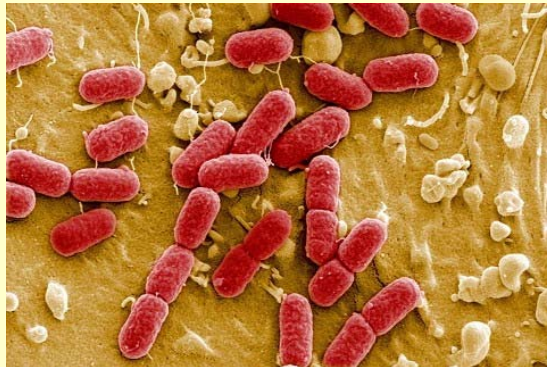
Der Mensch besteht aus: 10^{13} Körperzellen
 10^{14} Bakterien

Quelle: V. Kempf

<http://bcove.me/4wul3t4o>

Einleitung – Antiinfektiva
Sprunghafte Zunahme der mikrobiellen Resistenz

Quelle – Die Welt 2011



ca. 4000 EHEC Fälle (40 Todesfälle; Stand 22.07. 2011 RKI)

* immer aktuell zu finden in den PEG Empfehlungen: Chemotherapie Journal
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ/CTJ.HTM>

Einleitung – Antiinfektiva
Sprunghafte Zunahme der mikrobiellen Resistenz

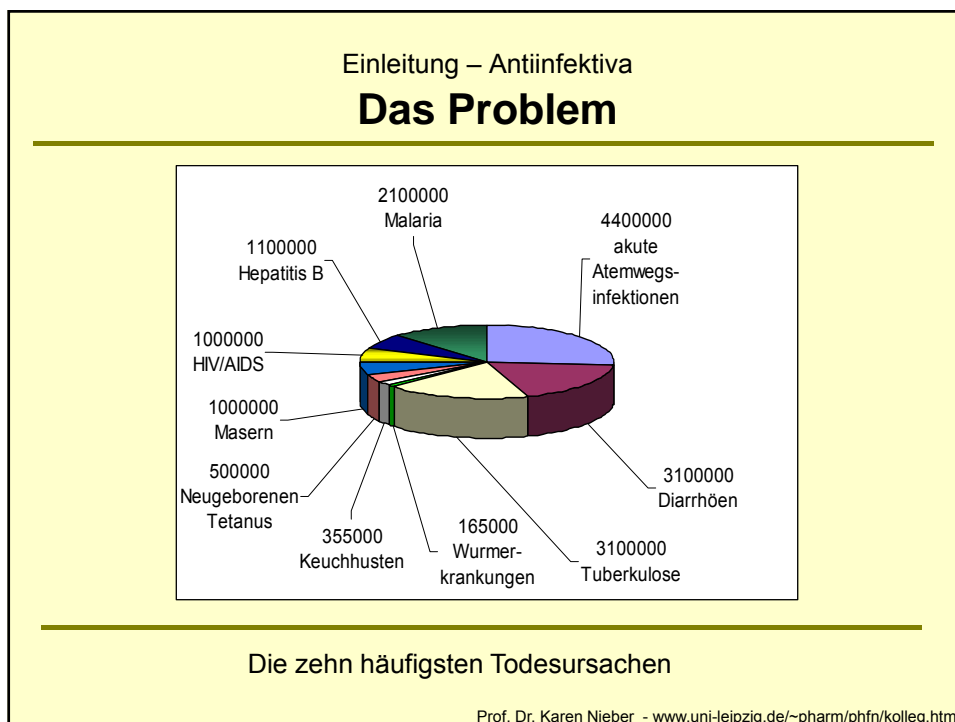
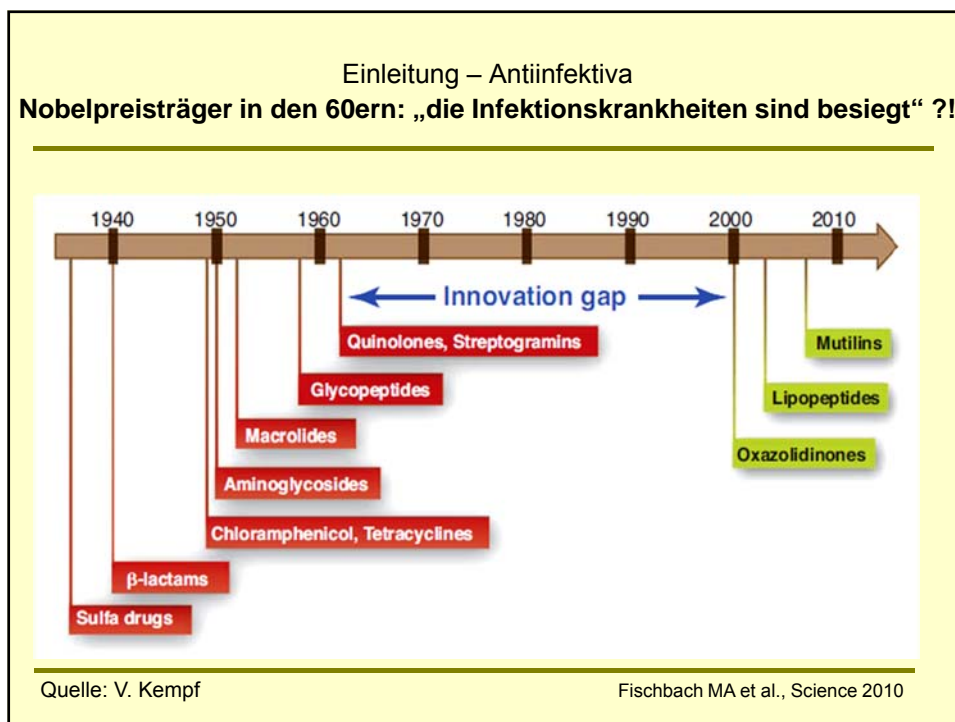
Quelle – Die Welt 2011



Allein in Deutschland sterben 20.000 Menschen pro Jahr.

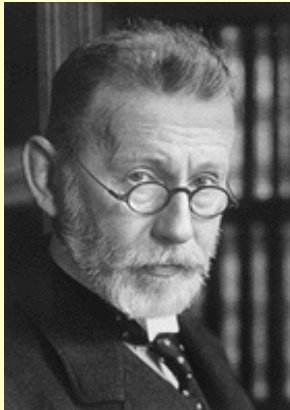
Trotz verbesserter Hygienemaßnahmen vermehren sich gefährliche Erreger wie das "Super-Bakterium" Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, kurz als MRSA, in Kliniken.

<http://bcove.me/4wul3t4o>



Einleitung – Antiinfektiva

History – und primäres Lernziel



1854 – 1915

„Abtöten der Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus,..., wir müssen chemisch zielen lernen“

Paul Ehrlich, 1906

Prof. Dr. Karen Nieber - www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn/kolleg.htm

Einleitung – Antiinfektiva

Grundbegriffe

antimikrobielle



Antiinfektiva

Chemotherapie

Chemotherapeutika

antineoplastische



Zytostatika

Bakteriostase – reversible Wachstumshemmung

MHK – minimale Hemmkonzentration

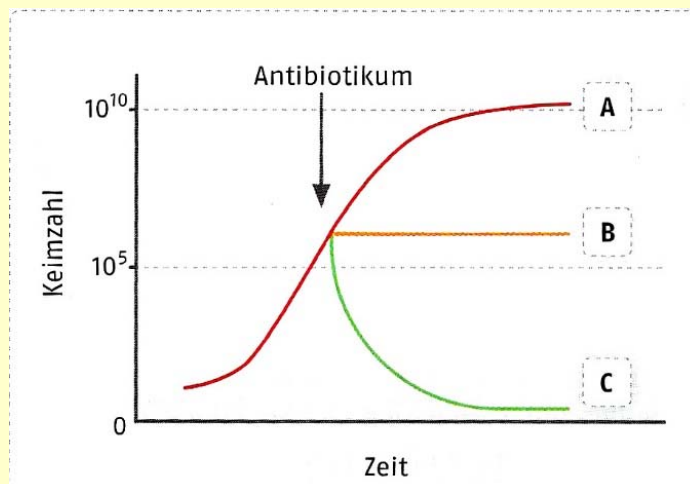
Bakterizidie – irreversible Schädigung / Abtötung

MBK – minimale bakterizide Konzentration

resistent - sensibel

Aktories et al. Pharmakologie 9.A. Elsevier GmbH

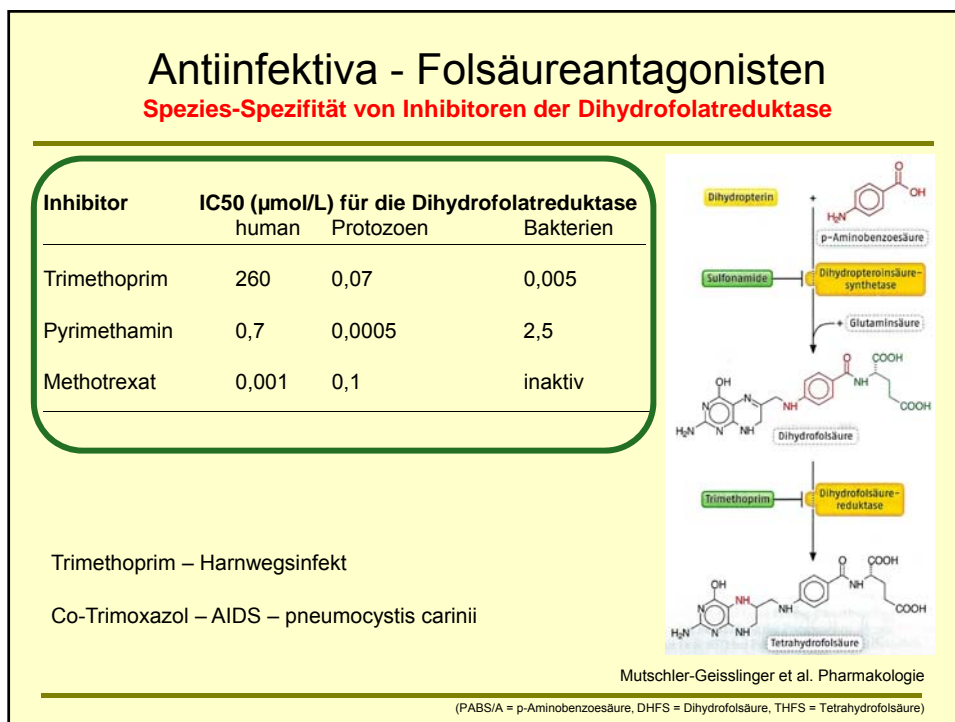
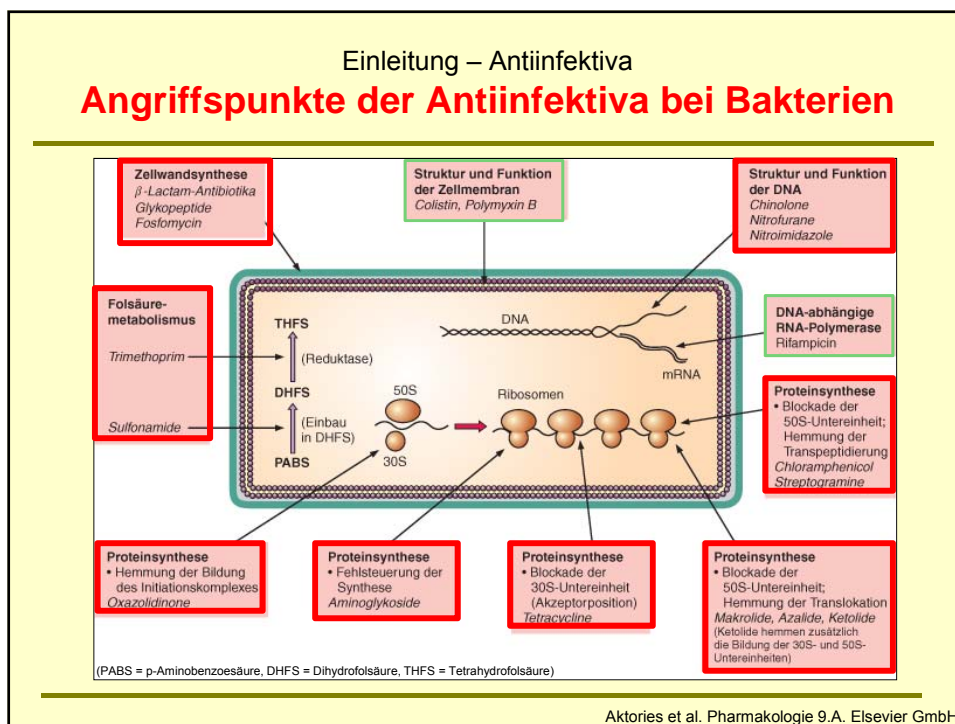
Einleitung – Antiinfektiva

Wirkung nur zusammen mit dem Immunsystem

Mutschler-Geisslinger et al. Pharmakologie

Lehrinhalte – Antiinfektiva - Curriculum

1. Vorlesung: Radeke
 - 1.1. „**Das Problem**“ - History - Definitionen - Grundregeln
 - 1.2. Antiinfektiva: ein **Überblick der Wirkprinzipien** (Allgem. Pharma)
 - 1.2.1. β -Lactam
 - 1.2.2. Glycopeptide + Fosfomycin
 - 1.2.3. Aminoglykoside
 - 1.2.4. Makrolide
 - 1.2.5. Ketolide + Lincosamide
 - 1.2.6. Tetracycline
 - 1.2.7. Streptogramine + Oxazolidinone
 - 1.2.8. Chinolone
 - 1.3. **Standard-Leitlinien**
2. Vorlesungen:
 - 2.1. Virostatika (Goren - Allgem. Pharma)
 - 2.2. Antimykotika (Mühl - Allgem. Pharma)
3. Pharmakurs
 - 3.1. Antiinfektiva I (Goren/Bachmann - Allgem. Pharma)
 - 3.2. Antiinfektiva II (Bachmann/Goren - Allgem. Pharma)
4. Thema „Antiinfektiva“ im Curriculum Mikrobiologie (Prof. V. Kempf)
5. Thema „Antiinfektiva“ in der Klinischen Pharmakologie (Prof. G. Geisslinger)
6. Innere Medizin / Infektiologie



Einleitung – Antiinfektiva

erforderliches ärztliches Wissen – was SIE wissen sollten

- Resorption, Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme
- Plasmakonzentrationen, Eliminationshalbwertszeiten, Verteilungsräume und Gewebegängigkeit in den interstitiellen und intrazellulären Raum
- **Membranpermeation**
(z.B. durch Blut-Liquor-Schranke, Placenta, den Übertritt in die Muttermilch)
- **Speicherung und Metabolismus**, die renale und biliäre Exkretion, die Clearance, das Kumulationsrisiko - auch in Abhängigkeit von Krankheiten, Lebensalter oder Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka
- **Risiken** unerwünschter (Neben-)Wirkungen.

Aktories et al. Pharmakologie 9.A. Elsevier GmbH

Einleitung – Antiinfektiva

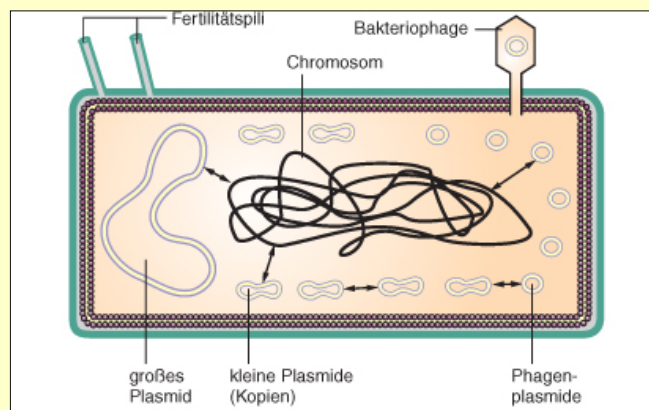
Indikationstellung

- **kalkuliert***,
abgeleitet aus klinischem Bild, Anamnese, aktuellen epidemiologischen Daten und der eigenen ärztlichen Erfahrung
- **mikrobiologisch-diagnostisch**,
abgeleitet aus Erregerisolierung, -identifizierung und Resistenzbestimmung.

* lebensbedrohliche Situationen zwingen zunächst zu einer empirischen Initialtherapie, der aber gerade wegen der Lebensgefahr eine **Probenasservation** vorhergehen sollte – z.B. anaerobe Blutkultur

Aktories et al. Pharmakologie 9.A. Elsevier GmbH

Einleitung – Antiinfektiva
Mechanismen genetischer Änderungen in Bakterien

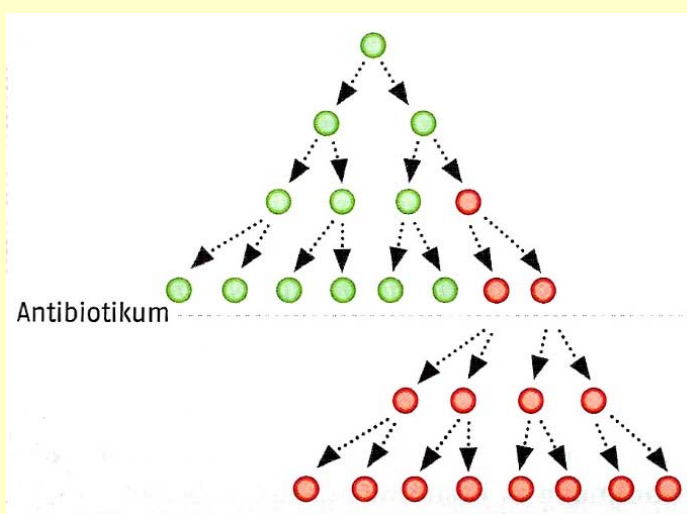


Antibiotikatherapie führt zu einem sprunghaftem Anstieg der Gentransfers zwischen verwandten und nicht verwandten Spezies.

Jede ineffektive Therapie verschärft Hospitalismusproblem, e.g. MRSA, VRE, NDM

Aktories et al. Pharmakologie 9.A. Elsevier GmbH

Einleitung – Antiinfektiva
Sprunghafte Zunahme der mikrobiellen Resistenz



Mutschler-Geisslinger et al. Pharmakologie

Grundregeln der Antiinfektiva-Therapie

1. Unnötige Chemotherapie strikt vermeiden (banale Infekte)
 - Die stets zu erwartenden Nebenwirkungen fordern zur sorgfältigen Risiko – Nutzen – Abwägung
 - **Verminderung der Selektion resistenter Mikroorganismen**
2. Diagnose vor der Antibiotikatherapie (kalkuliert oder Antibiotogramm, s.o.)
3. Gezielte Chemotherapie
 - **Schmalspektrum-Antibiotika bevorzugen**
 - effektiver und ungefährlicher als Breitspektrumbehandlung
 - **Schonung von Reserveantibiotika**
4. Chemo-Prophylaxe ist selten indiziert
 - Menningokokken in der Familie, Zahnärztl. Beh. bei geschädigtem Endocard, Kolon-OP, vaginale Hysterektomie, Malaria (umstritten),
5. Präventive Chemotherapie kann bei Patienten mit Immunschwäche die Reaktivierung latenter Infektionen unterdrücken (INH – TBC)
6. **Förderung der Compliance**






2. Antiinfektiva

2.1. β -Lactam:

1. Penicilline + β -Lactamase-Inhibitoren
2. Cephalosporine
3. Monobactame + Carbapeneme

- 2.2. Glycopeptide (Vancomycin) + Fosfomycin
- 2.3. Aminoglykoside
- 2.4. Makrolide
- 2.5. Ketolide + Lincosamide
- 2.6. Tetracycline
- 2.7. Streptogramine + Oxazolidinone
- 2.8. Chinolone
- 2.9. andere

Tab. 21.3 Grundgerüste der Betalactam-Antibiotika

Strukturbezeichnung	Grundgerüst	Gruppe/Vertreter
Penam		Penicilline
Carbapenem		Carbapeneme
Oxapenam		Clavulansäure
Cephem		Cephalosporine
Monocyclisches Betalactam		Monobactame

Mutschler-Geisslinger et al. Pharmakologie

2.1.1. Penicilline

2.1. β -Lactam:

1. Penicilline + β -Lactamase Inhibitoren

2. Cephalosporine

3. Monobactame + Carbapeneme

2.2. Glycopeptide (Vancomycin) + Fosfomycin

2.3. Aminoglykoside

2.4. Makrolide

2.5. Ketolide + Lincosamide

2.6. Tetracycline

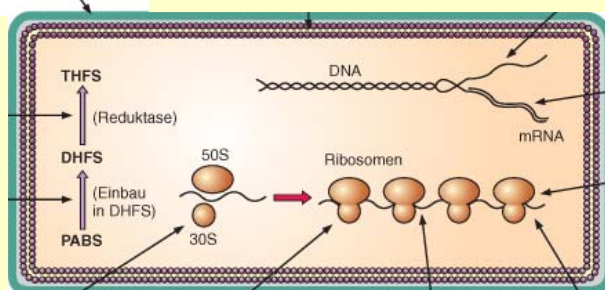
2.7. Streptogramine + Oxazolidinone

2.8. Chinolone

2.9. andere

Angriffspunkte der Antiinfektiva bei Bakterien

Zellwandsynthese
 β -Lactam-Antibiotika
Glykopeptide
Fosfomycin

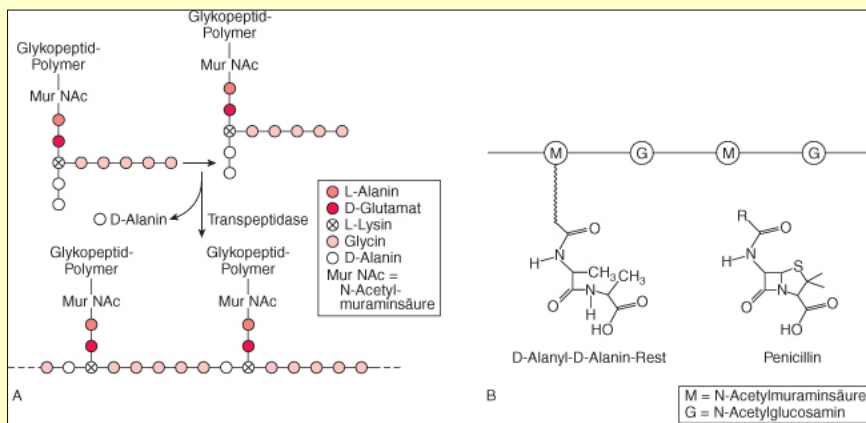


(PABS = p-Aminobenzoensäure, DHFS = Dihydrofolsäure, THFS = Tetrahydrofolsäure)

Aktories et al. Pharmakologie 9.A. Elsevier GmbH

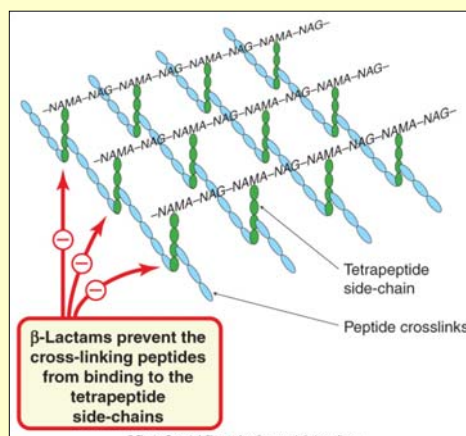
2.1.1. Penicilline

Molekularer Angriffspunkt der β -Lactam-Antibiotika



2.1.1. Penicilline

Molekularer Angriffspunkt der β -Lactam-Antibiotika

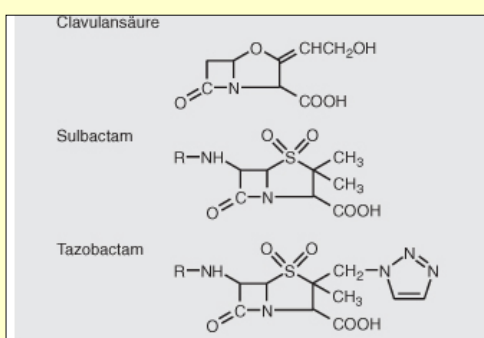


2.1.1. Penicilline

Wirkungsschwerpunkte der Penicilline + β -Lactamase-Inhibitoren

Gruppe Substanz	Wirkungsschwerpunkt Strepto- kokken	Pneumo- kokken	S. aureus	Haem. infl.	E. coli	Entero- kokken	Proteus	P. aerug.	B. fragilis
Penicillin G und Derivate									
Penicillin G, V / Propicillin / Azidocillin	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-
Isoxazolypenicilline									
Oxa- / Dicloxa- / Fludoxacillin	++	+	+++	-	-	-	-	-	-
Aminopenicilline									
Ampicillin(-Ester) / Amoxicillin	+++	+++	-	++	±	++	-	-	-
Amoxicillin + Clavulansäure	+++	+++	+++	+++	++	++	±	-	++
Ampicillin + Sulbactam	+++	+++	+++	+++	++	++	±	-	++
Acylaminopenicilline									
Mezlocillin	+++	+++	-	+++	+	++	±	-	+
Piperacillin	+++	+++	-	+++	+	+	±	++	+
Piperacillin/Tazobactam	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++

2.1.1. Penicilline + β -Lactamaseinhibitoren



Kombination mit:

1. Amoxicillin: Haem. infl., E. coli,
Enterokokken, B. fragilis

2. Ampicillin: Haem. infl., E. coli,
Enterokokken, B. fragilis

3. Piperacillin: Haem. infl., E. coli,
Proteus, P.aerug. B.fragilis

erweitert Wirkspektrum zu typischen
Hospitalismuskeimen (nosokomial)

2.1.2. Cephalosporine

2.1. β -Lactam:

1. Penicilline + β -Lactamase-Inhibitoren

2. Cephalosporine

3. Monobactame + Carbapeneme

2.2. Glycopeptide (Vancomycin) + Fosfomycin

2.3. Aminoglykoside

2.4. Makrolide

2.5. Ketolide + Lincosamide

2.6. Tetracycline

2.7. Chloramphenicol + Streptogramine + Oxazolidinone

2.8. Chinolone

2.9. andere

2.1.2. Cephalosporine

Wirkungsschwerpunkte der 4 Gruppen der Cephalosporine

1. Generation: (Cefazolin)	enges Wirkungsspektrum, Staphylokokken
2. Generation: (Cefuroxim)	wie 1. Gen. + <i>Haemophilus</i> , <i>Proteus</i> , Streptokokken, <i>Enterobacteriaceae</i> variabel
3. Generation: 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) 3b (Ceftazidim)	<i>Enterobacteriaceae</i> , Staphylokokken ↓ ↓ + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4. Generation: (Cefepim)	<i>Enterobacteriaceae</i> , Staphylokokken, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Primär resistent:	Enterokokken, Listerien Mykoplasmen, Chlamydien, intrazelluläre E.

2.1.2. Cephalosporine

Indikation und Verträglichkeit

Indikation für Oral-Cephalosporine

- bakteriellen Infektionen der oberen und unteren Atemwege, einschließlich Tonsillitis, Pharyngitis und Otitis media (wenn diese durch empfindliche Erreger hervorgerufen werden)
- bei Infektionen der Harnwege sowie bei Haut- und Weichteilinfektionen.

Überwiegend **gute Verträglichkeit** daher nicht selten Einsatz auch in der Pädiatrie

www.bfr.bund.de



ESBL-bildende Bakterien in Lebensmitteln und deren Übertragbarkeit auf den Menschen

- **ESBL steht für extended-spectrum beta-lactamases** (Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkungsbereich)
- **ESBL-bildende Bakterien zerstören nicht nur Penicilline, sondern auch moderne Cephalosporine der 3. und 4. Generation**
- **Die Gene, die diese Eigenschaft vermitteln, sind auf mobilen genetischen Elementen angesiedelt, so dass sie leicht zwischen verschiedenen Bakterienarten übertragen werden können.**

Quelle – Stellungnahme Nr. 002/2012 des BfR vom 5. Dezember 2011

www.bfr.bund.de



Bundesinstitut für Risikobewertung

ESBL-bildende Bakterien in Lebensmitteln und deren Übertragbarkeit auf den Menschen

- **ESBL-bildende Bakterien wurden in Nutztierbeständen (Geflügel, Schwein, Rind) nachgewiesen, ihr Vorkommen nimmt zu.**
- **Auch aus Lebensmittelproben (Schweinefleisch, Geflügelfleisch und Rohmilch) konnten ESBL-bildende Salmonella- und E.coli-Stämme isoliert werden.**
- **Eine Infektion von Menschen mit ESBL-bildenden Erregern über Lebensmittel ist nach Ansicht des BfR somit grundsätzlich möglich.**

Quelle – Stellungnahme Nr. 002/2012 des BfR vom 5. Dezember 2011

Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen

Eine Literaturstudie zu Eigenschaften und Vorkommen von Antibiotika, Bakterien und antibiotikaresistenten Bakterien, insbesondere im Abwasser und in Kläranlagen, sowie zu bekannten und möglichen Verfahren zu Detektion, Quantifizierung und unschädlicher Entsorgung

Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, Essen 2006

Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen

Tabelle 6: Antibiotika in deutschen Oberflächengewässern

Antibiotikum	µg/l	Antibiotikum	µg/l	Antibiotikum	µg/l
Chloramphenicol	0,06	Clarithromycin	0,26	Sulfamethoxazol	0,48
Erythromycin-H ₂ O	1,7	Roxithromycin	0,56	Trimethoprim	0,20

Die gleichen Antibiotika dominierten auch die Kläranlagenabflüsse.

Bei Untersuchungen in der Schweiz wurde festgestellt, dass die Fluorochinolonantibiotika Ciprofloxacin und Norfloxacin in Kläranlagen zu 80-90% eliminiert werden, allerdings nicht durch Abbau, sondern durch Adsorption, so dass die Gehalte in Klärschlämmen 2-3 mg/kg erreichten; im Vorfluter wurden Konzentrationen bis zu 19 ng/l gemessen. Clarithromycin als wichtigstes Makrolid-Antibiotikum wurde in Kläranlagenausläufen im Konzentrationsbereich von 0,06 bis 0,33 µg/l gefunden (Giger, W. et al. 2003a, Giger, W. et al. 2003b, Golet, E.M. et al. 2003). Als Hauptquelle des Eintrags wurde hier übrigens das Abwasser einer großen Universitätsklinik mit Konzentrationen von Ciprofloxacin zwischen 3 und 87 µg/l nachgewiesen (Hartmann, A. et al. 1998).

Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen

Gemäß neuerer Publikationen (Kohnen, W. et al. 2004, Bergmann, A. et al. 2003, Witte, W. & Mielke, M. 2003, Bendt, T. et al. 2002, Feuerpfeil, I. & Schulze, E. 1992, Stelzer, W. & Ziegert, E. 1988) wurden im Zu- und Abfluss von Kläranlagen u.a. bereits folgende potenziell pathogenen Bakterienspezies nachgewiesen:

Acinetobacter spp.,
Aeromonas spp.,
Campylobacter spp.,
Clostridium spp.,
 Coliforme,
Enterococcus sp.
 (z.B. *faecium*, *faecalis*),
Escherichia coli,
Klebsiella spp.,
Pseudomonas aeruginosa und
Salmonella spp..

Streptococcus pneumoniae im Raster-Scanning
Mikroskop (Public Domain Bild aus Wikipedia.org)

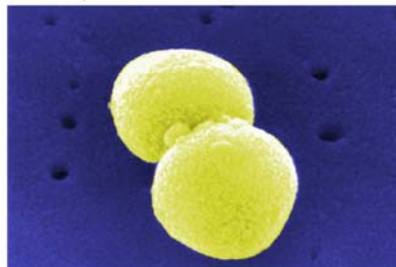


Abbildung 5: Raster-Scanning-Mikroskopiebild von *Streptococcus pneumoniae*

2.1.3. Monobactame + Carbapeneme

2.1. β -Lactam:

1. Penicilline + β -Lactamase-Inhibitoren
2. Cephalosporine
- 3. Monobactame + Carbapeneme**

- 2.2. Glycopeptide (Vancomycin) + Fosfomycin
 - 2.3. Aminoglykoside
 - 2.4. Makrolide
 - 2.5. Ketolide + Lincosamide
 - 2.6. Tetracycline
 - 2.7. Chloramphenicol + Streptogramine + Oxazolidinone
 - 2.8. Chinolone
 - 2.9. andere
-

2.1.3. Monobactame + Carbapeneme

Monobactame („ β -Lactame mit monocyclischer Ringstruktur“)

gram-neg., NICHT gegen gram-pos., NICHT gegen Anaerobier

Aztreonam (selten eingesetzt; evtl. sinnvoll bei Penicillin und Cephalosporin-Allergie)

Carbapeneme – breites Spektrum - **nur Reserve!**

gegen gram-pos. (auch Penicillinase-Bilder), gram-neg. (auch P. aerug.), Anaerobier

Imipenem (fixe Combi mit Dehydropeptidase I-Inhibitor Cilastatin)
Meropenem
Ertapenem **alle nur intravenös**

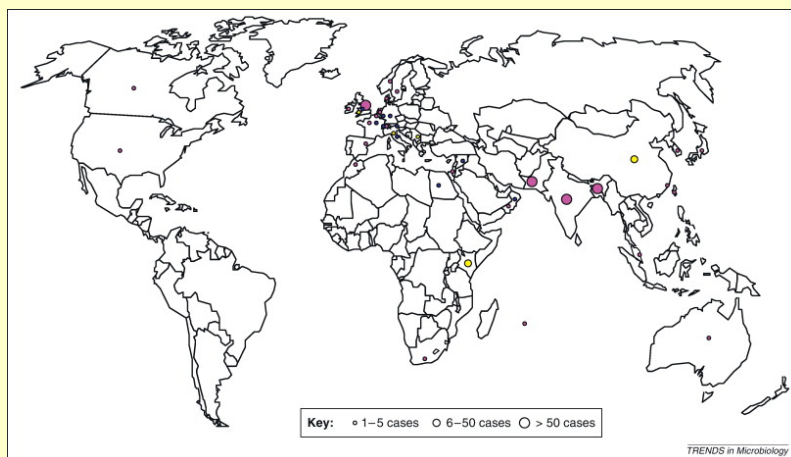
Carbapeneme sollten für folgende Indikationen reserviert bleiben:

- akut lebensbedrohliche Hospitalinfektionen durch unbekannte Erreger
- schwere polymikrobielle Infektionen, z.B. diffus-eitrige Peritonitis
- Erreger mit Resistenz gegen andere β -Lactam-Antibiotika

Cave!

- unter der breiten Antibiose können sich resistente Erreger, auch Hefen, ausbreiten
-

Commensale *E. coli* und urspr. harmlose Erreger (*A. baumannii*) übertragen Carbapenem Resistenz

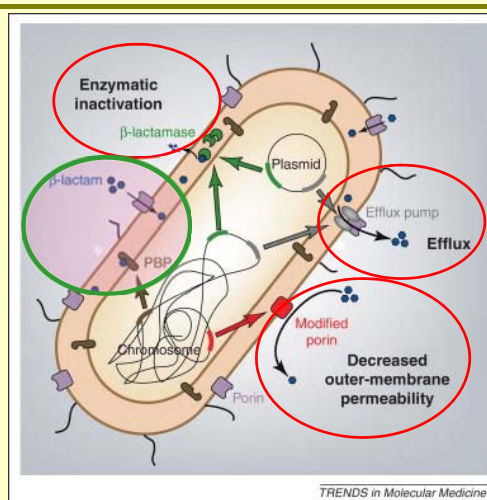


[Trends Microbiol.](#) 2011 Dec;19(12):588-95. doi: 10.1016/j.tim.2011.09.005. Epub 2011 Nov 9.

The emerging NDM carbapenemases.

[Nordmann P.](#), [Poirel L.](#), [Walsh TR.](#), [Livermore DM](#)

Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm!



[Trends Mol Med.](#) 2012 May;18(5):263-72. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm!

[Nordmann P.](#), [Dortet L.](#), [Poirel L.](#)

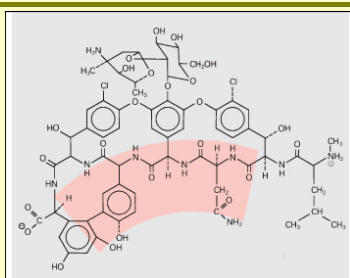
Zusammenfassung der Resistenzen gegen β -Lactam-Antiinfektiva

Molekulare Klasse	Betalactamasen	Resistenz gegen	Relevante Bakterienspezies
A*	Penicillinasen	Penicilline	
	Cephalosporinasen	Cephalosporine	Enterobacteriaceae (z. B. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i>),
	Breitspektrum-Betalactamasen	Penicilline, Cephalosporine (Gruppe 1/2)	
	ESBL (Extended spectrum betalactamasen)	Penicilline, (alle) Cephalosporine	Nonfermenter (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>)
	Carbapenemasen	Carbapeneme, Cephalosporine, Penicilline, Monobactame	
B	Metallo-Betalactamasen (Carbapenemasen)	alle Betalactame und Betalactamase-Inhibitoren	Enterobacteriaceae, Nonfermenter
C*	AmpC-Betalactamasen	Penicilline, Cephalosporine (Ausnahme Cefepim), Betalactamase-Inhibitoren	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.
D*	Oxacillinasen	alle Betalactame und Betalactamase-Inhibitoren	Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter baumannii</i>

* Bei den Klassen A, C und D handelt es sich um Serin-Betalactamasen

Mutschler-Geisslinger et al. Pharmakologie

2.2. Glycopeptidantibiotika - nur Reserve!



Glycopeptidantibiotika
 • **Vancomycin** (s. Abb.)
 • **Teicoplanin**

sind eine wichtige therapeutische **Reserve** gegen multiresistente *Staphylococcus aureus* und Enterokokken-Stämme.

Bei **MRSA-Infektionen** (Infektionen durch Methicillin/Oxacillin-resistente *Staph. aureus*-Stämme) ist die Verfügbarkeit von Vancomycin und Teicoplanin von lebenswichtiger Bedeutung.

Binden an D-Alanyl-D-Alanyl-Gruppen und blockieren den Zellwandaufbau grampos. Bakterien. Unwirksam gegen gramnegative Bakterien – i.v. – deutlich unterschiedliche Kinetik

Indikationen:

- Oxacillin- und Cephalosporin-resistente Staphylokokken,
- Ampicillin-resistente Enterokokken,
- hoch resistente *Corynebacterium*-JK-Stämme (Onkologie),
- das multiresistente *Clostridium difficile* („pseudomembranöse Enterocolitis“).

nephrotoxisch, ototoxisch, Überempfindlichkeits- und starke lokale Reaktion (nicht i.m.!)

2.3.-2.7. Aminoglykoside bis Streptogramine

2.1. β -Lactam:

1. Penicilline + β -Lactamase-Inhibitoren
2. Cephalosporine
3. Monobactame + Carbapeneme

2.2. Glycopeptide (Vancomycin) + Fosfomycin

2.3. Aminoglykoside

2.4. Makrolide

2.5. Ketolide + Lincosamide

2.6. Tetracycline

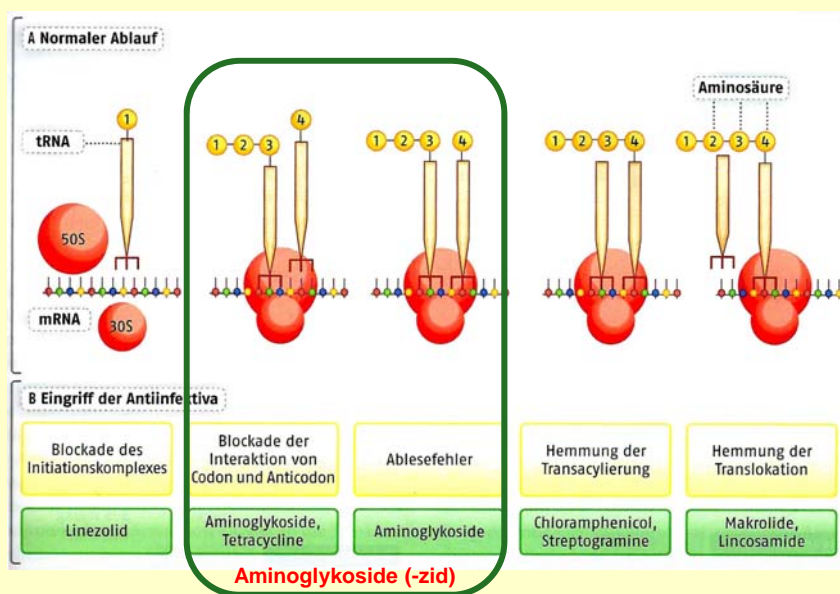
2.7. Streptogramine + Oxazolidinone

2.8. Chinolone

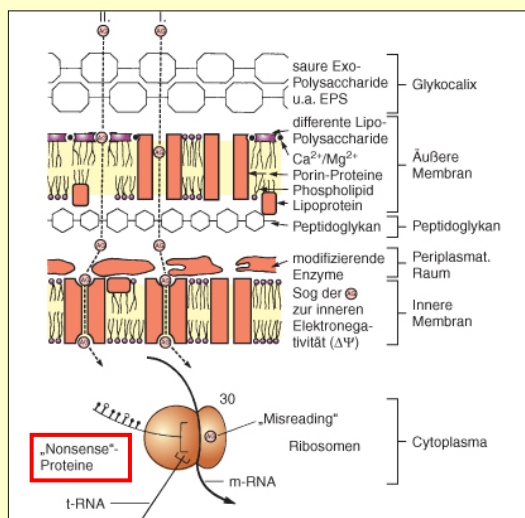
2.9. andere

} Ribosomen

Hemmung der Proteinsynthese



2.3. Aminoglykoside



- breites Wirkungsspektrum;
- primär **bakterizide** Wirkung;
- rascher Wirkungseintritt;
- **synergistische** Wirkungssteigerung in Kombination mit β -Lactam-Antibiotika

Gentamicin, Tobramycin, Amikacin und Netilmicin

Cave! bei anaeroben Stoffwechsel sind Bakterien unempfindlich

2.3. Aminoglykoside

Besonderheiten und Indikation

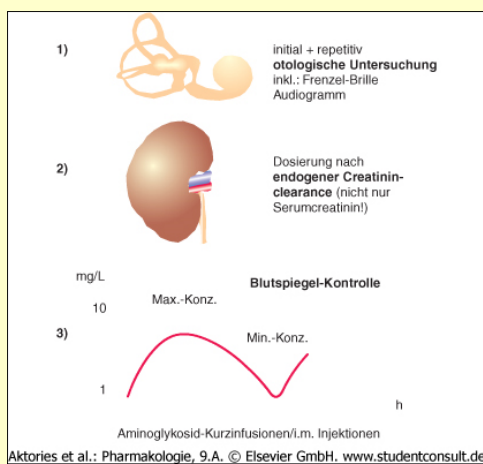
- **konzentrationsabhängige Bakterizidie**
- „**postantibiotischer Effekt**“ (Hemmung auch nach Abfall der MBK)
- „**transitorische Resistenz**“ oder „**first exposure effect**“
- Konzept der „**Einmal-täglich-Dosierung**“ (durch Studien bestätigt)

Zur **parenteralen Behandlung** akut lebensbedrohlicher **septischer Infektionen**, insbesondere nosokomialer Infektionen, in **Kombination** mit β -Lactam-Antibiotika

(**cave:** Aminoglykoside und β -Lactam-Antibiotika dürfen nicht in einer Infusionsflasche gemischt werden - Inaktivierung!).

Aminoglykoside sind nach wie vor wichtige Antibiotika bei **Endocarditis** und schweren **Infektionen durch Pseudomonas**. Sie besitzen auch Bedeutung bei der Behandlung von **Mykobakteriosen** sowie bei **schweren Infektionen durch Enterokokken, Listerien, Staphylokokken und Enterobakterien**.

2.3. Aminoglykoside – UAW und WW



UAW

- Ototoxizität
- Nephrotoxizität
- Neuromuskuläre Blockaden
- Allergische Reaktionen

WW

Zunahme der Nephrotoxizität:

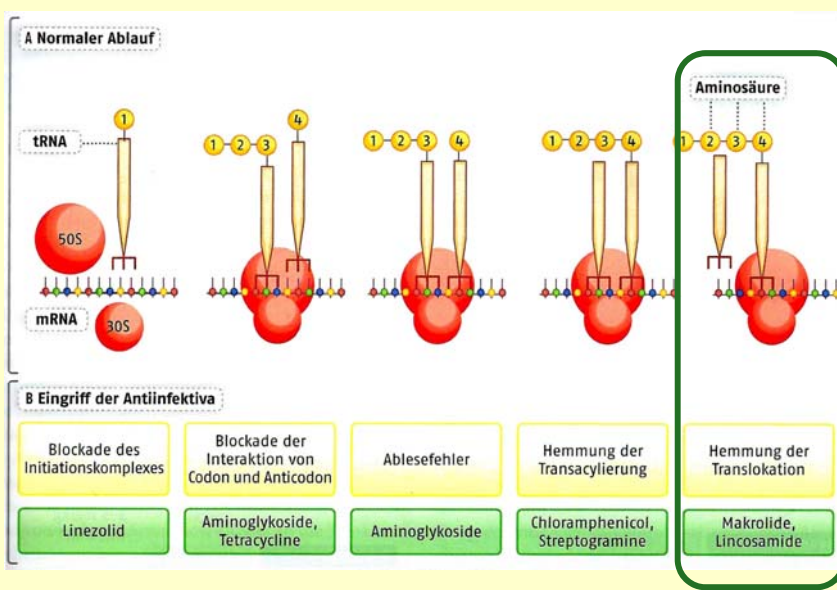
- Etacrynsäure, Furosemid,
- Ciclosporin, Amphotericin B,
- Vancomycin, Methoxyfluran

Zunahme neuromuskuläre Blockade

- Tubocurarin, Suxamethonium, Pancuronium

Inaktivierung bei Mischung mit β -Lactam AB in der Infusionsflasche

Hemmung der Proteinsynthese



2.4. Makrolide

bakteriostatisch: - hemmen Proteinsynthese an 50S Untereinheit der 70S Ribosomen
- auch Zellwandlose und Schraubenförmige (Spirillen)

In-vitro-Aktivität von **Erythromycin** im Vergleich mit neueren Makrolidantibiotika

Erreger	Erythromycin	Roxithromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Streptococcus pyogenes	+++	+++	+++	++
Streptococcus pneumoniae	+++	+++	+++	++
Staphylococcus aureus	+	+	+	+
Moraxella catarrhalis	++	++	++	+++
Haemophilus influenzae	±	±	±	++
Legionella spp.	+	+	+	+
Chlamydia trachomatis	+++	+++	+++	++
Mycoplasma pneumoniae	+++	+++	+++	+++

Indikation: Scharlach, Erysipel, Strep. A, Keuchhusten, Diphtherie, interst. Pneumonie, Legionella Pn., Jejunitis, Helicobacter

2.5. Ketolide + Lincosamide

Ketolide = Telithromycin: neu sonst wie Makrolide

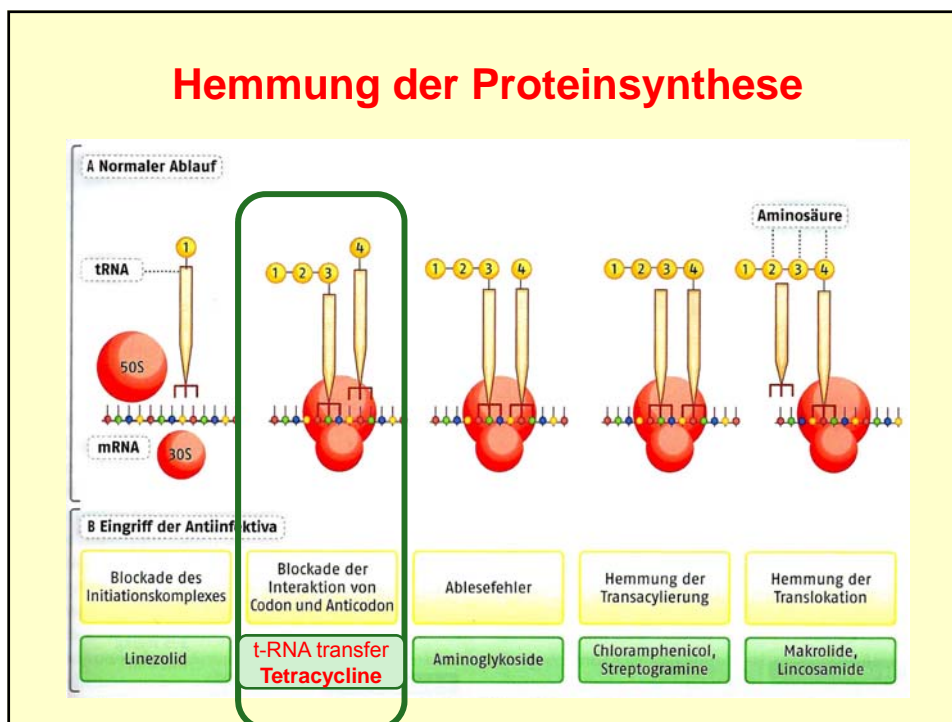
Lincosamide = Clindamycin, Lincomycin (50S bakteriostatisch)

- Weichteilpenetration

Indikationen: - Osteomyelitis
- bei Penicillin- und Cephalosporin-Allergie
- als Kombi bei Anaerobiern (Aspiration, Peritonitis)

UAW: - schwere pseudomembranöse Enterocolitis
(Therapie Vancomycin gegen Clostridium difficile)
- Neuromuskuläre Blockade post-OP bei Muskelrelaxantien

Hemmung der Proteinsynthese



2.6. Tetracycline

bakteriostatisch: - hemmen Proteinsynthese an 70S Ribosomen
 - gut gegen Propioni acnes, Brucellen, Yersinien, Cholera, Chlamydien, Rickettsien, etc.
 - JEDOCH: **hohe Resistenzrate** bei St.aureus, Str. pneum. Enterokokken

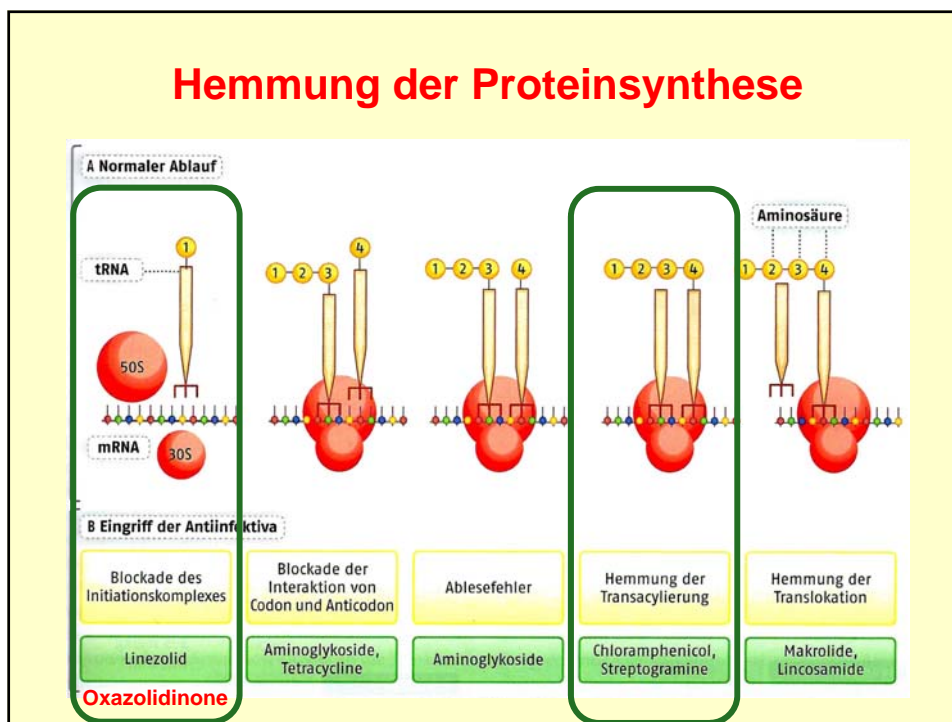
Pharma: - gut oral resorbiert (Störung durch Chelatbildung Milch/Eisen)
 - Weichteil-, intrazelluläre Penetration

Indikationen - Atemwege, Akne (siehe jedoch Resistenzlage*)

UAW - Knochen (komplexiert), GI, phototox., Leber, ZNS

* immer aktuell zu finden in den PEG Empfehlungen: Chemotherapie Journal
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ/CTJ.HTM>

Hemmung der Proteinsynthese



2.7. Chloramphenicol + Streptogramine + Oxazolidinone

Chloramphenicol: selten indiziert (s. Lehrbuch)

Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin) + Oxazolidinone:

- **RESERVE bei Resistenz gegen Vancomycin**
- bakteriostatisch gegen grampositive:
 - z.B. MRSA Staphylokokken
 - Str. pneumoniae

Indikation:

- nosokomiale Pneumonie sowie Haut- und Weichteilinfektionen
- klinisch relevante Infektionen durch Vancomycin-resistente Stämme von E. faecium

2.8. Chinolone

2.1. β -Lactam:

1. Penicilline + β -Lactamase-Inhibitoren
2. Cephalosporine
3. Monobactame + Carbapeneme

2.2. Glycopeptide (Vancomycin) + Fosfomycin

2.3. Aminoglykoside

2.4. Makrolide

2.5. Ketolide + Lincosamide

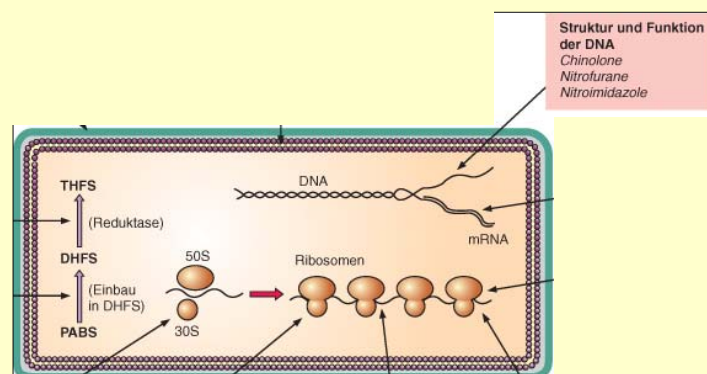
2.6. Tetracycline

2.7. Chloramphenicol + Streptogramine + Oxazolidinone

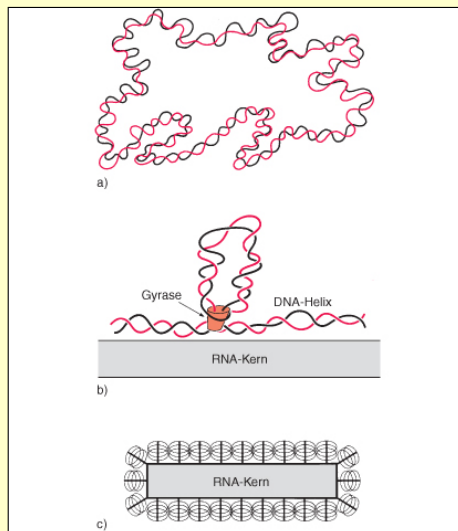
2.8. Chinolone

2.9. andere

2.8. Chinolone



2.8. Chinolone



target: Topoisomerase II (DNA-Gyrase) oder die Topoisomerase IV

verminderte Empfindlichkeit durch Mutationen der *gyrA* und *gyrB* Gene

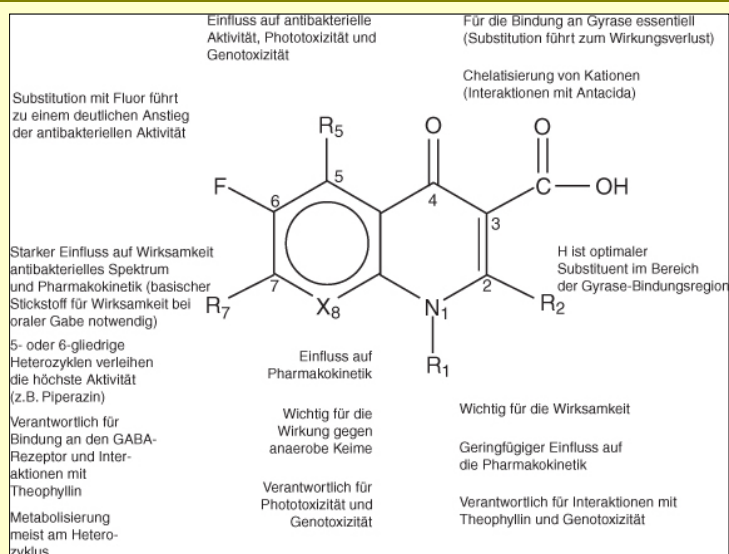
a) Entfaltetes bakterielles Chromosom ohne "Überhelices" (supercoil) 1300 µm

b) Gyrase bildet "Überhelix "

c) durch "Überhelices " verdichtetes bakterielles Chromosom < 1,5 µm

2.8. Chinolone

Grundgerüst der Fluorchinolone und einige Struktur-Wirkungs-Beziehungen



2.8. Chinolone

Chinolone.

synthetisch, Ausgangssubstanz Nalidixinsäure; früher „Gyrasehemmer“ genannt, aber neuere wirken auch auf andere bakterielle Enzyme, daher ist der Begriff Chinolone besser

Einteilung der Fluorchinolone (nach PEG, 1998)

	Eigenschaften	Beispiele
Gruppe I	Fluorchinolone, die fast nur bei Harnwegsinfektionen angewandt werden	Norfloxacin
Gruppe II	Fluorchinolone zur Anwendung bei zahlreichen Indikationen	Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin (die antibakterielle Aktivität nimmt in der genannten Reihenfolge ab, Enoxacin besitzt eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation)
Gruppe III	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger	Levofloxacin*
Gruppe IV	wie Gruppe III, jedoch mit besserer Aktivität gegenüber anaeroben Bakterien	Moxifloxacin

2.8. Chinolone -UAW

Bei etwa 5 bis 20% der Patienten ist mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

- **Gastrointestinale Störungen:** (bis zu 15%): Nausea, Appetitlosigkeit, Leibschmerzen, Erbrechen, Diarrhöen
- **Störungen des Nervensystems:** Erhöhte Erregbarkeit, Unruhe, Schlafstörungen, Benommenheit, Schwindel, schwere ZNS-Stör. selten
- **Allergische Reaktionen:** vaskulitisch-allergische Erscheinungen, Ödembildung
- **Phototoxizität:** Fluorchinolone im UV-Licht labil = Degradationsprodukte (Radikale!)
- **Störungen der Hämatopoese:** selten
- **Cardiotoxizität:** selten QT-Zeit-Verlängerung
- **Muskel- und Gelenkbeschwerden, Tendopathien:** Schädigung Gelenkknorpel, Wachstumsfuge (daher bis Pubertät kontraindiziert), später z.B. mit Ciprofloxacin keine chondrotoxischen Effekte

2.9. Sulfonamide + Nitroimidazole u.a.

s. Lehrbuch

Therapieempfehlung Antiinfektiva (Beispiele 1)

Empfehlungen zur Therapie von Infektionen im HNO Bereich

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen
Akute purulente Otitis media	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylokokken, A-Streptokokken	Aminopenicillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor (A)	Cephalosporin Gruppe 2/3* (A) Makrolid (A)
Akute purulente Sinusitis (ohne Risikofaktoren)	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylokokken, A-Streptokokken	Cephalosporin Gruppe 2/3* (A) Aminopenicillin (A) Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor (A)	Makrolid (B) Telithromycin (B) Levofloxacin (B) Moxifloxacin (A)
Akute purulente Sinusitis (mit Risikofaktoren)	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylokokken, A-Streptokokken	Cephalosporin Gruppe 2/3* (A) Aminopenicillin (A) Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor (A)	Makrolid (B) Telithromycin (B) Levofloxacin (B) Moxifloxacin (A)
Chronische Otitis media (Therapie möglichst nach mikrobiologischem Befund)	Pseudomonas aeruginosa, Proteus und andere Enterobacteriaceae	Ciprofloxacin (A)	Intravenöse Therapie nach Resistogramm, Lokaltherapie
Chronische Sinusitis (Therapie möglichst nach mikrobiologischem Befund)	S. aureus, Haemophilus influenzae, Streptokokken (Vermehrt Mischinfektionen mit Anaerobiern)	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor (A) Moxifloxacin (A) Cephalosporin Gruppe 2 (B) Cefpodoxim (B)	Telithromycin (B) Makrolid (B)

Therapieempfehlung Antiinfektiva (Beispiele 2)

Empfehlungen zur Therapie der Pneumonie

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl	Alternativen
Ambulant erworbene Pneumonie bei Patienten ohne Risikofaktoren Patienten – ohne schwere Begleiterkrankungen – ohne Antibiotika-Vortherapien oder Krankenhausaufenthalte und – in stabilem klinischen Zustand	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae	Amoxicillin (A)	Azithromycin (A) Clarithromycin (A) Roxithromycin (A) Doxycyclin (B) Telithromycin (A)
Ambulant erworbene Pneumonie bei Patienten mit Risikofaktoren Patienten mit – einem höheren Lebensalter (in der Literatur > 60 bis > 70 Jahre), – einer Krankenhausvorbehandlung, – einer Antibiotika-Vortherapie, – einer chronischen internistischen oder neurologischen Begleiterkrankung und/oder – einem beeinträchtigten Allgemeinzustand, ohne dass eine akute hämodynamische oder respiratorische Beeinträchtigung die stationäre Aufnahme erforderlich macht, da diese Risikofaktoren Einfluss auf die Ätiologie und das diagnostische und therapeutische Vorgehen besitzen	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, gramnegative Bakterien	Amoxicillin + Clavulansäure (A), Sultamicillin (A)	Levofloxacin (A) Moxifloxacin (A) Cefepodoximproxitil (A) Cefuroximaxetil (A) Telithromycin (A)

Therapieempfehlung Antiinfektiva (Beispiele 3)

Empfehlungen zur Therapie der Pneumonie bei **Mukoviszidose**

Diagnose	Häufigste Erreger	Mittel der Wahl*	Alternativen
Mukoviszidose	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin p. o. (II,III), (B) inhalativ Tobramycin (II/III/IV) (B) oder Colistin (II/III/IV) (B) Orale und inhalative Therapie in Kombination möglich	Kombinationstherapie (i. v.) von zwei Arzneimittelgruppen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus: Ceftazidim Cefepim Carbapenem Acylaminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Tobramycin Fosfomycin Colistin (III/IV) (C)
	Staphylococcus aureus	Flucloxacillin Cefalexin Cephalosporin Gruppe 2 (II/III/IV) (C)	Aminopenicillin + Beta-Lactamase-Inhibitor Clindamycin Rifampicin (keine Monotherapie) Fosfomycin Vancomycin Teicoplanin (II/III/IV) (D)