

Antibiotika

Einleitung

Paul Ehrlich entdeckte 1910 Arsephenamin (Salvarsan®), Alexander Fleming 1928 *Penicillium notatum*, Gerhard Domagk 1935 Sulfamidochrysoidin und Abraham Waksman 1943 *Streptomyces griseus* - alle vier Forscher sind auch Nobelpreisträger. Mit der Entdeckung der Antibiotika begann ein Siegeszug in der Therapie von Infektionen, der 1969 den US-amerikanischen Chirurgen General Stuart zur Aussage veranlasste „The war against infectious diseases has been won“. Ein Trugschluss, wie wir heute wissen, denn schon bald nach der Einführung des Penicillin in der Staphylokokken-Therapie kam es zum Auftreten der ersten Resistenzen, die ersten MRSA-Stämme wurden 1961 beschrieben. Im 21. Jahrhundert kämpfen wir nun einerseits mit einem zunehmenden Resistenzproblem und andererseits mit der Tatsache, dass immer weniger neue Substanzen entdeckt und zur Produktreife gebracht werden. Ein sinnvoller und kritischer Gebrauch der vorhandenen Antiinfektiva ist dringend angezeigt, unnötiger Antibiotika-Einsatz muss sowohl in der Humanmedizin (zum Beispiel sind Virusinfektionen des Respirationstraktes keine Indikation für Antibiotika) als auch in der Veterinärmedizin (beispielsweise sind Antibiotika keine Wachstumsförderer) vermieden werden.

Einteilung der Antibiotika

Nach der Produktionsart kann man Antibiotika in biosynthetisch (Ursprung Bakterien und Pilze), halbsynthetisch (Substitution des Betalaktamringes) oder vollsynthetisch (früher auch „Chemotherapeutika“ genannt) hergestellte Anti-

Basierend auf der in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnis der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kann man Antibiotika in zwei große Gruppen unterteilen: konzentrationsabhängige und zeitabhängige Antibiotika. Der vorliegende Beitrag gibt einen kurzen und prägnanten Abriss der aktuellen antimikrobiellen Therapie.

Von Florian Thalhammer*

Antibiotika unterteilen. Eine weitere Differenzierung erlaubt die Abtötung der Bakterien in bakteriostatisch (Hemmung des Bakterienwachstums nur bei Anwesenheit des Antibiotikums) beziehungsweise bakterizid (irreversible Abtötung des Bakteriums) wirkende Antibiotika. Antibiotika greifen an verschiedenen Zellstrukturen an, um ein Bakterium erfolgreich abzutöten. Basierend auf der in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnis der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kann man Antibiotika in zwei große Gruppen unterteilen: konzentrationsabhängige und zeitabhängige Antibiotika. Die neusten EUCAST-Austestungs-Empfehlungen (www.eucast.org) nehmen direkten Bezug auf die PK/PD-Daten der Antibiotika. Antibiotika können auf verschiedene Weise verabreicht werden; der Applikationsmodus hat wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik. Die lokale/topische Antibiotika-Gabe ist bis auf wenige Ausnahmen obsolet, kann die Wundheilung stören und führt zur Sensibilisierung des Patienten sowie zur vorzeitigen Resistenzentwicklung.

In den Abb. 5 bis 7 sind die Wirkungsspektren von einzelnen Antibiotika aufgelistet; die wichtigsten Indikationen werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit angeführt. Die Dosierungsempfehlung stellt immer die maximale Tagesdosis dar; gewisse Unschärfen wurden der Übersichtlichkeit

wegen in Kauf genommen. Auf Nebenwirkungen wird im Wesentlichen nicht eingegangen, da dies den Rahmen sprengen würde. Bei den Handelsnamen wird immer der Originator angeführt, ohne dies als Wertung gegenüber den teilweise zahlreichen Generika zu interpretieren.

1. Betalaktamantibiotika

Die Betalaktame leiten sich alle vom Namengebenden Betalaktamring ab; zu

diesen zählen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame.

1.1 Penicilline

Penicillin G ist immer noch das Standard-Antibiotikum bei der Meningokokken- beziehungsweise Pneumokokkenmeningitis, der ambulant erworbenen Pneumokokkenpneumonie sowie beim Erysipel. Penicillin V beziehungsweise Amoxicillin ist bei Kindern Mittel der Wahl für die Therapie eines Erythema migrans (Therapiedauer 10 bis 14 Tage). Benzathin-Penicillin ist Standard in der Lues-Therapie. Zu beachten ►►

Markteintritt & Auftreten von Resistenzen

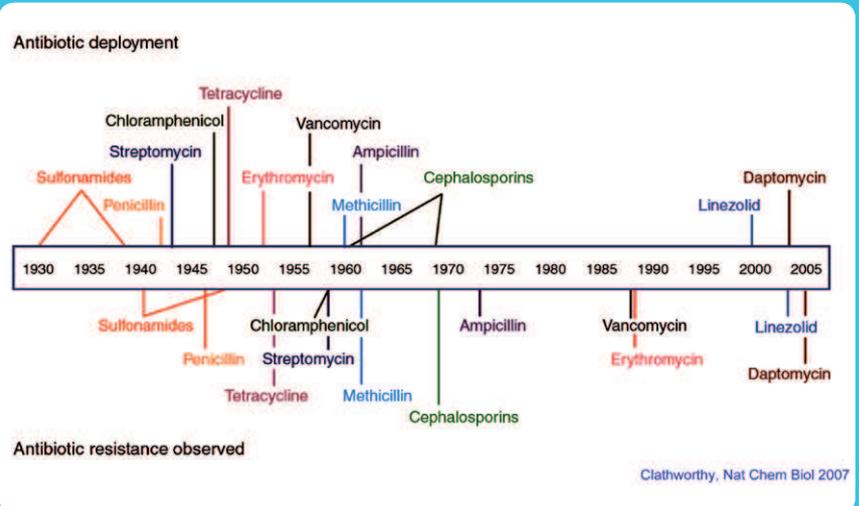
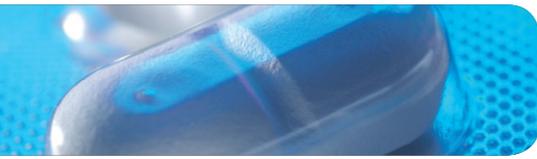


Abb. 1



► ist, das Benzathin-Penicillin erst zubereitet werden sollte, wenn der Patient für die intramuskuläre Injektion schon vorbereitet ist.

Die Aminopenicilline stellen die Therapieoption bei empfindlichen Enterokokken dar, sind im Gram-negativen Bereich aktiver als die Benzylpenicilline. Pivmecillinam ist ausschließlich für den unkomplizierten Harnwegsinfekt zugelassen, kann allerdings bei entsprechender Empfindlichkeit - Antibiogramm erforderlich! - auch bei ESBL-positiven E. coli-Stämmen

zum Einsatz kommen. Ampicillin ist neben Moxifloxacin (Chinolon IV) Mittel der Wahl bei Listerieninfektionen.

Flucloxacillin ist Mittel der Wahl bei Staphylococcus aureus-Infektionen; der hohe Natriumgehalt als auch eine gewissen Hepatotoxizität sind zu beachten. Bei Vorliegen einer Flucloxacillin-Resistenz (= Methicillin oder Oxacillin) spricht man von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA). Die Resistenzrate liegt laut AURES-Bericht 2009 bei 5,9 Prozent.

Piperacillin ist bei entsprechender Empfindlichkeit Mittel der Wahl bei Pseudomonas aeruginosa-Infektionen beziehungsweise bei schweren Enterobakterien-Infektionen.

Da die einzelnen Erreger spezifische Betalaktamasen produzieren können, wurden zur Erhöhung der Stabilität Betalaktamaseinhibitoren entwickelt und fix mit Amoxicillin, Ampicillin beziehungsweise Piperacillin kombiniert. Clavulansäure zählt neben Isoniazid zu jenen Antibiotika mit der größten Hepatotoxizität.

Wirkungsweise

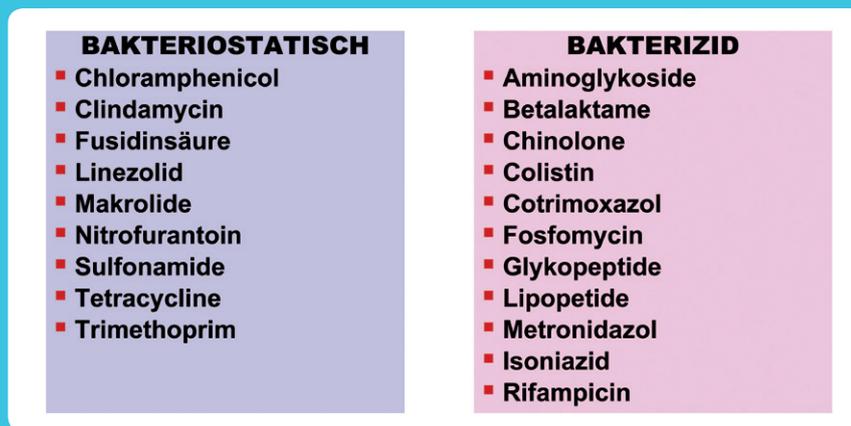


Abb. 2

1.2 Cephalosporine

Cephalosporine werden in vier Generationen unterteilt, wobei Cephalosporine I hoch wirksam gegen Staphylokokken und Streptokokken sind, Cephalosporine IIIb jahrzehntelang Mittel der Wahl gegen P. aeruginosa gewesen sind. Cephalosporine IV vereinen das Wirkspektrum der alten und neuen Generationen. Alle Cephalosporine besitzen keine Aktivität gegen Enterokokken; im Gegenteil: Enterokokken werden selektioniert.

Cephalosporine I/II sind die klassischen Antibiotika für die perioperative Prophylaxe, Cephalosporine IIIa für die Neuroborreliose beziehungsweise bakterielle Meningitis.

Der großzügige Einsatz - der neueren Cephalosporine III als auch vor allem der Oralcephalosporine III - führte zu einem signifikanten Anstieg der ESBL-positiven Enterobakterien E. coli und Klebsiella species.

Bis auf Cefalexin werden alle Oralcephalosporine schlecht resorbiert; die gleichzeitige Gabe eines Protonenpumpenhemmers mit Cefuroximaxetil beziehungsweise Cefpodoximproxetil reduziert die Bioverfügbarkeit auf 25 Prozent! Die aktuelle S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) ►►

Wirkmechanismen

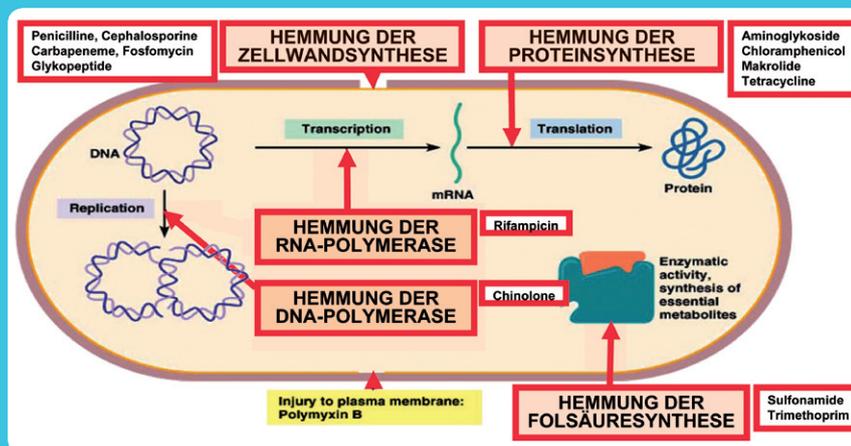
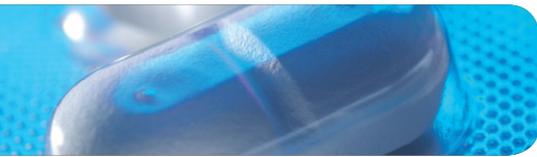


Abb. 3



empfeht daher, Oralcephalosporine in der Therapie von Atemwegsinfektionen nicht einzusetzen. Das heißt: Oralcephalosporine II/III sollen bei respiratorischen - viralen - Infektionen nicht zum Einsatz kommen.

1.3 Carbapeneme

Ein Jahrzehnt lang war Imipenem/Cilastatin das einzige Carbapenem; später folgte Meropenem und vor kurzem

Doripenem. In ihrer Wirksamkeit sind alle drei Carbapeneme vergleichbar und ohne klinisch relevanten Unterschied; auch die Dosierung ist bei allen drei Carbapenemen gleich. Im Nebenwirkungsspektrum gibt es einen therapierelevanten Unterschied: Imipenem hat das größte Potential zu Dosis-abhängigen Krampfanfällen; daher ist bei nicht intubierten Patienten die maximal empfohlene Tagesdosis 4,0 g Imipenem/Cilastatin.

Mit der Einführung von Ertapenem wurden die Carbapeneme in zwei Gruppen unterteilt, da die Gruppe 2 keine Aktivität gegen Pseudomonaden und andere Non-Fermenter aufweist. Ertapenem hat eine längere Halbwertszeit, weshalb es nur einmal täglich verabreicht werden muss. Die Hauptindikation für Ertapenem liegt in der Therapie ESBL-positiver Harnwegsinfektionen, eine Indikation, welche lediglich in den USA eingereicht und zugelassen wurde.

Alle Carbapeneme sind Mittel der Wahl bei Infektionen mit ESBL-positiven Enterobakterien; Carbapeneme haben auch eine gute Aktivität gegen Anaerobier, sind jedoch keine Enterokokken-Antibiotika. Der unkritische Einsatz dieser potenten Antibiotika-Klasse hat in einigen südost-europäischen Ländern zu einem bedenklichen Resistenzproblem geführt.

1.4 Monobactame

Aztreonam ist der einzige Vertreter dieser Substanzklasse, hat ein ausschließlich Gram-negatives Wirkspektrum inklusive *P. aeruginosa* und eine vernachlässigbare Kreuzallergie zu den anderen Betalaktam-Antibiotika.

Pharmakodynamik der Antibiotika

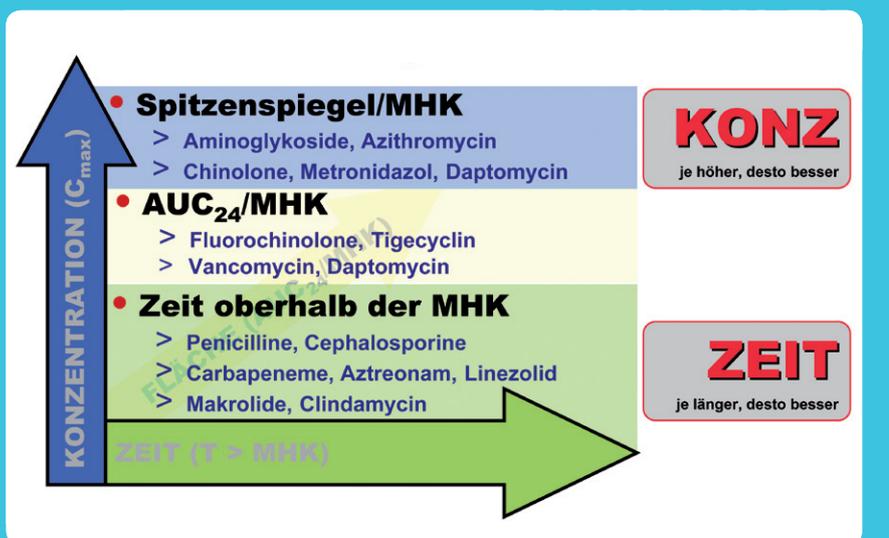


Abb. 4

Penicilline

<ul style="list-style-type: none"> ■ Benzylpenicillin <ul style="list-style-type: none"> - Penicillin G - Benzathin-Penicillin (Retarpen®) ■ Phenoxyethylpenicillin <ul style="list-style-type: none"> - Penicillin V (Ospen®) ■ Aminopenicillin <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin (Gonoform®, Augmentin®) - Ampicillin (Standacillin®, Unasyn®) ■ Amidinopenicillin <ul style="list-style-type: none"> - Pivmecillinam (Selexid®) ■ Isoxazolylpenicillin <ul style="list-style-type: none"> - Flucloxacillin (Floxapen®) ■ Ureidopenicillin <ul style="list-style-type: none"> - Piperacillin (Pipril®, Tazonam®) 	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Meningitis ⇒ ambulant erw. Pneumonie ⇒ Erysipel ⇒ Borreliose ⇒ Bißwunden ⇒ Enterokokkeninfektionen ⇒ ambulant erw. Pneumonie ⇒ Harnwegsinfektion ⇒ Otitis media ⇒ Harnwegsinfektion ⇒ Staphylokokkeninfektion ⇒ Pseudomonasinfektion ⇒ schw. nosokomiale Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ 3 x 15 IU i.v. ⊙ 1 x 2.4 IU i.m. ⊙ 3 x 1.5 IU p.o. ⊙ 3 x 2.2 g i.v. ⊙ 3 x 5 g i.v. ⊙ 3 x 0.4 g p.o. ⊙ 3 x 2 g i.v. ⊙ 3 x 4.5 g i.v.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abb. 5

2. Aminoglykoside

Aktuelle Metaanalysen haben die Bedeutung einer Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid deutlich reduziert. Gesicherte Indikationen sind Tuberkulose (Kombination) als auch Tularämie (Monotherapie). Gefürchtet sind Aminoglykoside wegen ihrer Nephro- als auch Ototoxizität. Aminoglykoside werden heute bei allen Patientengruppen sowie in allen Indikationen sowohl aus pharmakodynamischen als auch aus nephrotoxischen Gründen ausschließlich einmal täglich verabreicht. Die Dosierung muss Nierenfunktion, Gewicht und

Alter des Patienten berücksichtigen. Sie zeichnen sich durch eine schlechte Gewebegängigkeit aus, sodass Pneumonie sowie Haut- und Weichteilinfektionen als Indikation sehr zu hinterfragen sind.

3. Chinolone

Die Gyrasehemmer sind eine sehr interessante und potente Substanzklasse mit einer wechselvollen Geschichte. Einerseits sind sie neben den Betalaktamen eine aus dem klinischen Alltag nur schwer wegzudenkende Antibiotika-Gruppe mit zahlreichen Vertretern, die bald nach ihrer Markteinführung wieder vom Markt genommen werden mussten. Die ausgezeichnete Bioverfügbarkeit, eine exzellente Gewebepenetration und eine hohe Aktivität führten zu einem breiten Einsatz, dessen Folge ein dramatischer Anstieg Chinolon-resistenter E. coli-Stämme - aktuell 20,56 Prozent, Maximum 25,44 Prozent im Jahr 2007 - war. Allerdings sind nahezu alle ESBL-positiven E. coli-Isolate auch Chinolon-resistent.

Norfloxacin hat eine einzige Indikation: Harnwegsinfektionen. Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin - das einzige Chinolon, welches über die Leber metabolisiert wird - sind die Standard-Chinolone. Prulifloxacin, das seit längerem bereits in Italien auf dem Markt ist, ist seit kurzem in Österreich erhältlich - jedoch ohne EU-weite Zulassung - und hat die Indikationen akute Exazerbation der chronischen Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Im Harn ist seine Ausscheidung geringer als jene von Moxifloxacin, aber sicher ausreichend wirksam; gegen Pneumokokken jedoch schlechter wirksam als Ciprofloxacin, welches nicht gegen Pneumokokken eingesetzt werden sollte. Laut Prulifloxacin-Fachinformation darf Prulifloxacin ab einer glomerulären Filtrationsrate kleiner 60 mL/min nicht ▶▶

Parenterale Cephalosporine

NEUE PEG - EINTEILUNG 2004	Cephalosporine I		
	- Cefazolin (Kefzol®)	➔ Staphylokokkeninfektion	⊙ 3 x 2 g i.v.
	Cephalosporine II	➔ Perioperative Prophylaxe	
	- Cefamandol (Mandokef®)	➔ ambulant erw. Pneumonie	⊙ 3 x 2 g i.v.
	- Cefotiam (Spizef®)	➔ Erysipel	⊙ 3 x 2 g i.v.
	- Cefuroxim (Curocef®)	➔ Tonsillitis	⊙ 3 x 1.5 g iv.
	Cephalosporine IIIa		
	- Cefotaxim (Claforan®)	➔ Urosepsis	⊙ 3 x 2 g i.v.
	- Ceftriaxon (Rocephin®)	➔ ambulant erw. Pneumonie	⊙ 1 x 4 g i.v.
		➔ Haut- & Weichteilinfektionen	
		➔ Meningitis, Neuroborreliose	
	Cephalosporine IIIb		
- Ceftriaxim (Fortum®)	➔ Pseudomonasinfektion	⊙ 3 x 2 g i.v.	
Cephalosporine IV			
- Cefepim (Maxipime®)	➔ schw. nosokomiale Infektion	⊙ 3 x 2 g i.v.	
- Cefpirom (Cefrom®)	➔ Pseudomonasinfektion	⊙ 3 x 2 g i.v.	

Abb. 6

Oralcephalosporine

■ Cephalosporine I - Cefalexin (Ospexin®) - Cefadroxil (Duracef®) - Cefaclor (Ceclor®)		➔ Staphylokokkeninfektion	⊙ 3 x 1 g p.o.	
		➔ Tonsillitis	⊙ 2 x 2 g p.o.	
			⊙ 3 x 1 g p.o.	
	■ Cephalosporine II			
	- Cefuroxim-Axetil (Zinnat®)	➔ Atemwegsinfektion	⊙ 2 x 0.5 g p.o.	
	■ Cephalosporine III			
	- Cefixim (Tricef®)	➔ Atemwegsinfektion	⊙ 1 x 0.4 g p.o.	
	- Cefetamet-Pivoxil (Globocef®)	➔ Harnwegsinfektion	⊙ 2 x 0.5 g p.o.	
	- Cefpodoxim-Proxetil (Biocef®)	➔ Hautinfektion	⊙ 2 x 0.2 g p.o.	
	- Cefbuten (Caedax®)		⊙ 1 x 0.4 g p.o.	

**ACHTUNG ESBL-BILDNER
SCHLECHTE BIOVERFÜGBARKEIT**

Abb. 7

Carbapeneme – Monobactame

Carbapeneme – Gruppe 1		
- Imipenem/Cilastatin (Zienam®)	➔ schw. nosokomiale Infektion	⊙ 3 x 2 g i.v.
- Meropenem (Optinem®)	➔ Pseudomonasinfektion	⊙ 3 x 2 g i.v.
- Doripenem (Doribax®)	➔ Neutropenisches FUO	⊙ 3 x 2 g i.v.
	➔ Meningitis (Meropenem)	
Carbapeneme – Gruppe 2		
- Ertapenem (Invanz®)	➔ ambulant erw. Pneumonie	⊙ 1 x 1 g i.v.
	➔ gynäkologische Infektion	
	➔ intraabdominelle Infektionen	
	➔ diabetisches Fussyndrom	
	➔ ESBL-positive Harnwegsinfektionen	
Monobactame		
- Aztreonam (Azactam®)	➔ Gram-negative Infektionen	⊙ 3 x 2 g i.v.

Abb. 8



► mehr verordnet werden beziehungsweise müssen Spiegel bestimmt werden. Dies wird in Österreich jedoch von keinem AnalySELabor angeboten. Das heißt: Bevor Prulifloxacin bei Patienten mit AECB eingesetzt wird, muss die Nierenfunktion überprüft werden!

Wie Abb. 6 (Seite 40) zu entnehmen ist, sind die drei wesentlichen Chinolone im Gram-negativen Bereich äquipotent. Die Ausnahme bildet *P. aeruginosa*, bei dem in-vitro Ciprofloxacin das stärkste

und Moxifloxacin das schwächste Chinolon ist. Jedoch beweist die rezente EUCAST-Publikation „Rational Documents“ eindrucksvoll, dass selbst Ciprofloxacin kein Antibiotikum für die Therapie einer *P. aeruginosa*-Infektion darstellt. Im Gram-positiven Bereich zeigt sich, dass Ciprofloxacin bei Streptokokken inklusive Pneumokokken eine zu geringe Aktivität aufweist, lediglich Moxifloxacin hierbei reüssieren kann. Unter Einbeziehung der PK/PD-Daten wurde aus diesen Gründen die

Dosierung von Levofloxacin für die Pneumokokken-Pneumonie auf 1 x 750 mg Levofloxacin angehoben. Levofloxacin und Moxifloxacin stellen heute in der Tuberkulose-therapie wichtige Therapiealternativen dar.

Hepatoxizität als auch QTc-Verlängerung betrifft die gesamte Substanzklasse, ebenso Tendinitis; das Risiko für die letztgenannte Nebenwirkung beträgt für Ciprofloxacin OR 3.5 beziehungsweise für Ofloxacin OR 28.4 und steigt um den Faktor 17.5 bei gleichzeitiger Gabe von Cortison.

Aminoglykoside

■ ältere Aminoglykoside

- Streptomycin
- Neomycin
- Paromomycin

■ neuere Aminoglykoside

- Amikacin (Biklin®)
- Gentamicin (Refobacin®)
- Netilmicin (Certomycin®)
- Tobramycin (Tobrasix®)

RISIKOFAKTOREN

- Therapiedauer > 7 - 10 d
- Dosierungsintervall & Gesamtdosis
- vorbestehende Nierenerkrankung
- Elektrolytmangel (K, Mg), Volumenmangel
- weitere nephrotoxische Medikation

pro AG:

- ➔ gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien
- ➔ *P. aeruginosa*
- ➔ Tuberkulose
- ➔ Tularämie
- ➔ Endokarditis
- ➔ Sepsis, Urosepsis
- ➔ neutropenisches FUO

Dosis mg/kg

- ⊙ 1 x 15 mg i.v.
- ⊙ per os
- ⊙ per os
- ⊙ 1 x 15 mg i.v.
- ⊙ 1 x 5 mg i.v.
- ⊙ 1 x 5 mg i.v.
- ⊙ 1 x 5 mg i.v.

contra AG:

- ➔ schlechte Wirksamkeit gegen Entero- & Streptokokken
- ➔ keine Gewebepenetration
- ➔ nur in Kombination

TALSPIEGEL

Amikacin	5-10 mg/l
Gentamicin	bis 1 mg/l
Netilmicin	bis 1 mg/l
Tobramycin	bis 1 mg/l

Abb. 9

Aminoglykosiddosierung

Erwachsene		Serumkreatinin (mg/dL)				
Alter (a)	Gewicht (kg)	0.7	1.3	2.0	3.5	5.0
20	60	480	320	200	120	80
	70	640	480	240	160	120
	80	640	480	240	160	120
	90	680	560	320	200	160
40	60	400	240	160	80	80
	70	560	320	200	120	120
	80	560	320	200	120	120
	90	640	400	320	200	120
60	60	320	200	120	80	80
	70	480	240	160	120	80
	80	480	320	200	120	80
	90	560	360	240	160	120
80	60	300	160	120	80	40
	70	360	200	160	80	80
	80	360	200	160	120	80
	90	480	240	200	120	80

Abb. 10

4. Makrolide - Ketolide - Lincosamide

4.1 Makrolide

Das älteste Makrolid ist Erythromycin und wird eigentlich nur noch als Prokinetikum in der Intensivmedizin verwendet, wobei der Einfluss auf die Resistenzsituation unbekannt ist. Die klassische Indikation für Makrolide sind die Mykoplasmen als auch Chlamydien, bei Legionellen ist diese Antibiotika-Gruppe von den Chinolonen abgelöst worden. Während Penicillin-resistente Pneumokokken eher eine Rarität sind, muss bei den Makroliden mit einer 15-prozentigen Resistenzrate gerechnet werden. Bis auf Roxithromcin ist die Bioverfügbarkeit der Makrolide eher schlecht, weshalb auf eine ausreichende Dosierung zu achten ist. Clarithromycin wird über die Niere ausgeschieden (Anpassung bei Niereninsuffizienz), alle anderen werden durch die Leber metabolisiert. Clarithromycin ist das einzige Makrolid, das in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden darf. Clarithromycin - jedoch nicht Azithromycin - interagiert mit Atorvastatin, weshalb bei gleichzeitiger Verabreichung auf Rhabdomyolyse-Zeichen geachtet werden muss. Makrolide sind nicht zur Therapie einer Borreliose geeignet.



►► Kein einziges Makrolid hat eine ausreichende Aktivität gegen *Haemophilus influenzae*, dem wichtigsten Erreger bei der akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis.

4.2 Ketolide

Der einzige Vertreter der Makrolidweiterentwicklung ist Telithromycin, welches jedoch aufgrund ausgeprägter Hepatotoxizität nur im Ausnahmefall zur Anwendung kommen sollte.

4.3 Lincosamide

Das Wirkspektrum von Clindamycin umfasst Staphylokokken, Streptokokken und Anaerobier, es besteht keine Aktivität gegen Enterokokken oder Enterobakterien. Da es die Toxinproduktion von Streptokokken hemmen kann, sollte es bei schweren Weichteilinfektionen wie Fasciitis oder Gangrän Kombinationspartner sein. Wie Betalaktame oder Chinolone kann auch Clindamycin eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe verursachen.

5. Tetracycline - Glycylcycline

5.1 Doxycyclin - Minocyclin

Die beiden klassischen Tetracycline weisen ein weites Spektrum an Indikationen auf. Bei Erwachsenen ist Doxycyclin Mittel der Wahl beim Erythema migrans ebenso bei Rickettsiosen; sie werden zur Prophylaxe beziehungsweise in Kombination zur Therapie der Malaria eingesetzt. Ebenso können hiermit die ambulant erworbene Pneumonie beziehungsweise Staphylokokken-Infektionen behandelt werden. Aufgrund irreversibler Verfärbungen des Zahnschmelzes bei Kindern dürfen alle Tetracycline bis zum achten Lebensjahr nicht zum Einsatz kommen.

5.2 Tigecyclin

Eine Weiterentwicklung von Minocyclin ist Tigecyclin, ein neues, bakteriostatisches Antibiotikum mit einem breiten Aktivitätsspektrum (bei entsprechender Austestung) inklusive MRSA, VRE, ESBL, Anaerobier, multiresistentem *Acinetobacter baumannii* und Mykobakterien. Keine Wirkung besteht gegenüber *P. aeruginosa*. Bei ausreichender Dosierung hat es eine ausgezeichnete Aktivität bei Haut- und Weichteilinfektionen beziehungsweise intraabdominellen Infektionen. Die beiden Haupt-Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen (in Einzelfällen Therapie-limitierend; die Infusionsdauer sollte etwa bei 90 Minuten liegen) sowie das Auftreten einer Hypofibrinogenämie (Bei einem Fibrinogen <100 mg/dL Tigecyclin absetzen). Die lange Halbwertszeit erlaubt aus pharmakokinetischer Sicht eine 24-Stundendosierung.

Chinolone

1. Generation		
- Norfloxacin (Zoroxin®)	➔ Harnwegsinfektion	⊙ 2 x 0,4 g p.o.
- Prulifloxacin (Unidrox®)	➔ AECB (nur Prulifloxacin !)	⊙ 1 x 0,6 g p.o.
2. Generation		
- Ciprofloxacin (Ciproxin®)	➔ Gram-negative Infektion	⊙ 2 x 0,6 g i.v.
- Ofloxacin (Tarivid®)		⊙ 2 x 0,4 g i.v.
3. Generation		
- Levofloxacin (Tavanic®)	➔ bessere Aktivität gegen Gram-positive und "atypische" Erreger	⊙ 2 x 0,5 g i.v.
4. Generation		
- Moxifloxacin (Avelox®)	➔ ambulant erw. Pneumonie ➔ deutlich besserer Aktivität gegen Gram-positive und "atypische" Erreger sowie gegen Anaerobier	⊙ 1 x 0,4 g i.v.

Einteilung nach Paul-Ehrlich-Gesellschaft

Abb. 11

Makrolide – Ketolide – Lincosamide

■ Makrolide		
- Azithromycin (Zithromax®)	➔ ambulant erw. Pneumonie	⊙ 1 x 1,5 g i.v.*
- Clarithromycin (Klacid®)	➔ <i>Helicobacter pylori</i>	⊙ 2 x 0,5 g po/iv
- Erythromycin	➔ akute Otitis media	
- Josamycin (Josalid®)	➔ Legionellose	⊙ 3 x 0,75 g p.o.
- Roxithromycin (Rulide®)	➔ Erysipel	⊙ 2 x 0,3 g p.o.
- Spiramycin (Rovamycin®)	➔ Toxoplasmose in Schwangerschaft	
■ Ketolide		
- Telithromycin (Ketek®)	➔ ambulant erw. Pneumonie	⊙ 1 x 0,8 g p.o.
	➔ Sinusitis	
■ Lincosamide		
- Clindamycin (Dalacin C®)	➔ Haut- & Weichteilinfektion	⊙ 3 x 1,2 g i.v.

* Keine Zulassung als Single-Shot in Österreich.

Abb. 12

6. Glykopeptide - Lipopeptide - Oxazolidinone

Alle drei Substanzklassen haben keine Aktivität gegen Gram-negative Bakterien, sodass bei entsprechendem klinischem



►► Verdacht eine Kombinationstherapie mit einem gegen Enterobakterien beziehungsweise Nonfermenter aktivem Antibiotikum zu erfolgen hat. Das erfasste Keimspektrum sind Gram-positive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken inklusive resistenter Stämme (zum Beispiel MRSA).

6.1 Vancomycin - Teicoplanin

Beide Glykopeptide waren jahrzehntelang die einzigen MRSA-Antibiotika; beide müssen parenteral verabreicht werden und der Talspiegel muss regel-

mäßig (bei Vancomycin vor der vierten Gabe erstmalig) bestimmt werden, um die Gratwanderung zwischen Wirkung und Nebenwirkung bewältigen zu können. Vor allem Vancomycin ist neben den Aminoglykosiden für seine Nephrotoxizität bekannt. Eine weitere Nebenwirkung ist das Red-man-Syndrom aufgrund einer Histaminausschüttung. In den letzten Jahren ist Vancomycin trotz oder wegen seiner Billigkeit in Verfall geraten, da es zunehmend Therapieversager bei Staphylokokkenstämmen (aggraviert bei Talspiegeln < 10 mg/L)

mit einer MHK > 1 mg/L gibt. Weiters ist es zur Entwicklung von Vancomycin-resistenten Staphylokokken und Enterokokken gekommen. Darüber hinaus stellt die schlechte Gewebepenetration zunehmend ein therapeutisches Problem dar. Gegenüber Koagulase-negativen Staphylokokken ist Vancomycin aktiver als Teicoplanin.

Die Paradesubstanz für die ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT) in den Indikationen stabile Endokarditis, Osteomyelitis, Protheseninfektionen ist Teicoplanin mit seiner langen Halbwertszeit von etwa 70 bis 140 Stunden. Teicoplanin wird an den ersten drei Tagen aufgesättigt und kann anschließend nur dreimal wöchentlich (montags, mittwochs und freitags) verabreicht werden. Im ambulanten Setting erhält der Patient einmal pro Woche die Teicoplanin-Infusion und der Talspiegel wird bestimmt; die beiden anderen Infusionen werden durch den Hausarzt verabreicht. Die Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen als auch den Krankenkassen erfolgt fast immer reibungslos und zum Wohl der Patienten, die mobil und teilweise im Arbeitsprozess integriert bleiben; auch können mit dieser modernen Therapie die Gesamtkosten deutlich reduziert werden.

Tetracycline – Glycylcycline

■ Tetracycline		
- Doxycyclin	➔ ambulant erw. Pneumonie	⊙ 1 x 0.2 g p.o.
- Minocyclin (Minocin®)	➔ Akne vulgaris	⊙ 1 x 0.2 g p.o.
- Oxytetracyclin	➔ Chlamydieninfektion	
- Tetracyclin (Mystecyclin®)	➔ Lymphogranuloma inguinale	
	➔ Adnexitis	
	➔ Brucellose	
	➔ Leptospirose	
	➔ Tularämie	
	➔ Borreliose	
	➔ Rickettsiose	
	➔ Malaria	
	➔ Melioidose	
	➔ Aktinomykose	
■ Glycylcycline		
- Tigecyclin (Tygacil®)	➔ Haut- & Weichteilinfektion	⊙ 1 x 150 mg i.v.
	➔ intraabdominelle Infektionen	

Abb. 13

Glykopeptid – Lipopeptid – Oxazolidinon

■ Glykopeptide		
- Teicoplanin (Targocid®)	➔ MRSA-Infektion	⊙ 1 x 12 mg/kg
- Vancomycin	➔ Enterokokkeninfektion	⊙ 2 x 15 mg/kg
	E. gallinarum & E. casseliflavus Vanco-resistent	
	Van A: Teico- & Vanco-resistent	
	Van B&C: nur Vanco-resistent	
	➔ Antibiotika-assoziierte Colitis	⊙ nur per os !
■ Lipopeptide		
- Daptomycin (Cubicin®)	➔ Haut- & Weichteilinfektion	⊙ 1 x 8 mg/kg
	➔ Endokarditis	
■ Oxazolidinone		
- Linezolid (Zyvoxid®)	➔ Haut- & Weichteilinfektion	⊙ 2 x 0.6 g i.v.

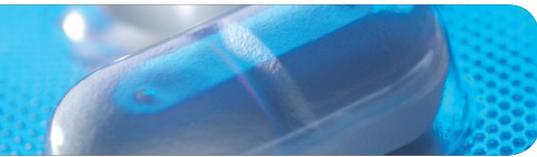
VANCOMYCIN – BYPASS	
Loadingdosis	15 mg/kg KG als KI
Erhaltungsdosis	30 mg/kg KG als BP

TALSPIEGEL	
Teicoplanin	25 – 30 mg/l
Vancomycin	15 – 20 mg/l

Abb. 14

6.2 Daptomycin

Mit der Einführung der Lipopeptide - Daptomycin ist bis dato der einzige Vertreter - wurde eine neue Substanz mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung gestellt. Daptomycin zeichnet sich durch eine rasche, dosisabhängige Bakterizidie aus, hat eine Eiweißbindung von 92 Prozent, penetriert schlecht Abszesse, kann Dosis-abhängig zum Kreatininkinase-Anstieg bis zur Rhabdomyolyse führen (im klinischen Einsatz trotz hoher Dosierungen eine Seltenheit) und wird durch den Surfactant der Lunge zerstört, weshalb die Indikation Pneumonie kontraindiziert ist. Daptomycin kann als Bolus verabreicht werden.



► In Kombination mit Rifampicin wirkt es Biofilm-inhibierend und hat heute seinen Stellenwert in der Therapie von Protheseninfektionen.

6.3 Linezolid

Das Wirkspektrum von Linezolid liegt ausschließlich im Gram-positiven Bereich (Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken); es hat keine Aktivität gegen Enterobakterien. Neben Fosfomycin ist Linezolid zweifellos

das Antibiotikum mit der besten Gewebepenetration. Es hat eine nahezu 100-prozentige Bioverfügbarkeit, sodass die parenterale Gabe der oralen entspricht; es wird über die Leber metabolisiert. Linezolid wirkt bakterio- statisch und kann die Toxinproduktion bei schweren Streptokokkeninfektionen hemmen. Es zählt auch heute noch zu den erfolgreichen Reserve-Antibiotika im Rahmen der Tuberkulose-therapie. Wöchentliche Blutbildkontrollen sind

notwendig, um eine abrupt auftretende Anämie beziehungsweise Thrombopenie rechtzeitig erkennen zu können. Bei einer über die laut Fachinformation erlaubte Therapiedauer von 28 Tagen hinausgehenden Verschreibung muss der Patient regelmäßig betreffend Neuropathien (Periphere Polyneuropathie, Optikusneuropathie) aufgeklärt und untersucht werden.

7. Einzelsubstanzen

7.1.1 Rifaximin

Rifaximin wird nach oraler Gabe nahezu nicht resorbiert, weshalb es auch keine Interaktionen über das Cytochrom P450 gibt, obgleich es ein Rifampicin-Abkömmling ist. In der Monotherapie der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe konnte sich Rifaximin nicht behaupten und sollte nicht zur primären Therapie eingesetzt werden.

7.1.2 Rifampicin

Neben Isoniazid und Pyrazinamid ist Rifampicin das dritte Antibiotikum in der klassischen Kombination bei der Tuberkulose-therapie. Es greift massiv in den Cytochrom P450-Mechanismus ein; Interaktionen mit anderen Substanzen (Azole, Immunsuppressiva) sind an der Tagesordnung. Sowohl als Einzelsubstanz - verstärkt jedoch in Kombination mit Isoniazid - ist es hepatotoxisch, sodass zu Therapiebeginn in den ersten vier Wochen wöchentliche Kontrollen der Leberfunktionsparameter angezeigt sind, anschließend einmal wöchentlich. Die Patienten sollten aufgeklärt werden, dass Rifampicin Harn, Tränen etc. rot verfärbt.

7.2 Fosfomycin

Aufgrund seiner fehlenden Eiweißbindung ist Fosfomycin hervorragend gewebe- gängig und ein ideales Antibiotikum für Abszesse und andere schwere Haut- und Weichteilinfektionen. Es wirkt

Einzelsubstanzen

▪ Rifaximin (Colidimin®)	➔ Reisedurchfall	⊙ 3 x 0,4 g p.o.
	➔ hepatische Enzephalopathie	
	➔ Divertikulose	
▪ Rifampicin (Rifoldin®)	➔ Tuberkulose	⊙ 1 x 0,6 g p.o.
	➔ Protheseninfektion mit <i>S. aureus</i>	⊙ 2 x 0,45 g p.o.
	➔ Meningokokkenmeningitisprophylaxe bei Kindern	
▪ Fosfomycin (Fosfomycin®)	➔ Haut- & Weichteilinfektionen	⊙ 3 x 8,0 g i.v.
	➔ Abszesse	
	➔ Osteomyelitis	
▪ Fusidinsäure (Fucidin®)	➔ Osteomyelitis	⊙ 3 x 0,5 g i.v.
	➔ Haut- & Weichteilinfektionen	⊙ 3 x 0,5 g p.o.
	➔ CDAD	
▪ Nitrofurantoin (Furadantin®)	➔ Harnwegsinfektion	⊙ 3 x 0,1 g p.o.
▪ Metronidazol (Anaerobex®)	➔ Anaerobierinfektionen	⊙ 1 x 1,5 g i.v.
	➔ Amöbenabszess	⊙ 3 x 0,5 g p.o.
	➔ <i>Helicobacter pylori</i>	
	➔ Giardiasis	
	➔ CDAD	

Abb. 15

Wirkspektrum der Chinolone

	durchschnittliche MHK ₅₀ (µg/mL)		
	CIPRO	LEVO	MOXI
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0,5	0,25	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	>32	16	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	1	0,25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1	0,5
Enterokokken	>32	>32	>32
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25 - 128	0,05 - 32	0,25 - 16
<i>Campylobacter</i> spp.	0,12 - 64	0,12 - 32	0,25 - 16
<i>Citrobacter</i> spp.	0,25	0,5	0,25 - 2
<i>Enterobacter</i> spp.	0,5	0,5	2
<i>Escherichia coli</i>	0,25	0,5	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5	0,5	1
<i>Legionella pneumophila</i>	0,06	0,03	0,06
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0,5 - 1	0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	0,5	0,3
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,008	0,008	0,008
<i>Neisseria gonorrhoe</i>	0,001 - 2	<0,008 - 2	0,015 - 1
<i>Proteus mirabilis</i>	0,06	0,12	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5	2	8
<i>Salmonella</i> spp.	0,01	0,03	0,12

Janata, kurz & klar 2006

Abb. 16

sowohl gegen Staphylokokken, Streptokokken als auch gegen Enterobakterien oder Pseudomonaden (Achtung: 50-prozentige Resistenzrate - Austestung dringend mit MHK notwendig!). Fosfomycin darf nie als Monotherapie verabreicht werden, sondern immer nur in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, um die Resistenzbildung hintanzuhalten. Fosfomycin ist sehr Natrium-hältig; die Infusion muss daher mit Aqua ad injectionem hergerichtet werden.

Der Einsatz der oralen Darreichungsform wird auch unter Infektiologen unterschiedlich gesehen; einige setzen es als Alternative zu Chinolonen beziehungsweise Trimethoprim bei Harnwegsinfektionen vermehrt ein.

7.3 Fusidinsäure

Staphylokokken werden von der bakteriostatisch wirkenden Fusidinsäure gut erfasst, jedoch muss das Antibiotikum zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung unter Therapie mit einem weiteren Antibiotikum kombiniert werden. In der Praxis haben sich Chinolone sehr bewährt. Fusidinsäure erfasst auch noch *C. difficile*; es hat jedoch keine ausreichende Wirkung gegen Streptokokken. Als Augen-Gel wirkt es exzellent bei bakterieller Konjunktivitis. Wegen möglicher Magenbeschwerden soll Fusidinsäure nach dem Essen mit viel Flüssigkeit eingenommen werden.

7.4 Nitrofurantoin

Aufgrund seiner zahlreichen Nebenwirkungen (Hemmung der Spermatogenese, Nitrofurantoin-Pneumonie, Lungenfibrose bei Langzeittherapie > sechs Monate, Polyneuropathie) wurde Nitrofurantoin in seiner einzigen zugelassenen Indikation sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe nahezu nicht mehr eingesetzt. Die zunehmende ESBL-Problematik bei Harnwegsinfektionen hat zu einem Revival dieses Antibiotikums geführt.

Folsäureantagonisten

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cotrimoxazol - Cotrimoxazol (Bactrim®) 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Pneumocystis-Pneumonie ➔ Nokardiose ➔ Toxoplasmose ➔ Isospora belli ➔ Brucellose ➔ MRSA-Protheseninfektion 	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ 3 x 960 mg p.o. ⊙ 3 x 960 mg i.v.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trimethoprim - Trimethoprim (Motrim®) 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Harnwegsinfektion ➔ Staphylokokken-Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ 1 x 400 mg p.o.

Abb. 17

7.5 Metronidazol

Typisch ist der Metallgeschmack des gut Gewebe-gängigen Metronidazols aus der Gruppe der Nitroimidazole. Mit seiner breiten Aktivität gegen Anaerobier und Parasiten zählt es zu den Standard-Antibiotika. Es ist Mittel der Wahl bei der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe. Im Regelfall ist die Kombination eines gegen Anaerobier wirksamen Antibiotikums mit Metronidazol nicht notwendig; jedoch bei schweren Infektionen wie Fasciitis obligat.

7.6 Folsäureantagonisten

7.6.1 Cotrimoxazol

Cotrimoxazol ist die Fixkombination eines Sulfonamids mit Trimethoprim; ersteres ist für das gefürchtete Lyell-Syndrom verantwortlich. Da in den vergangenen 50 Jahren ausreichend neue Antibiotika eingeführt wurden, besteht heute keine Notwendigkeit mehr, diese Fixkombination für „Allerweltsinfektionen“ einzusetzen. Die Hauptindikationen im Zeitalter von kontinuierlich steigenden Patientenzahlen mit Immunsuppression sind Prophylaxe beziehungsweise Therapie von Pneumocystis jirovecii-Infektionen. Eine frühzeitige, nicht notwendige Therapie mit Cotrimoxazol kann zur Sensibilisierung des Patienten führen, die bei notwendiger Therapie zu schweren allergischen Reaktionen führen kann. Bei Langzeitgaben kann es zum Auftreten von Blutbildveränderungen (zum Beispiel Anämie) kommen.

7.6.2 Trimethoprim

Bis zu einer Resistenzrate von 20 Prozent bis maximal 30 Prozent ist Trimethoprim Mittel der Wahl bei Harnwegsinfektionen. Auch ohne den Kombinationspartner Sulfonamid hat Trimethoprim eine gute Aktivität gegen Staphylokokken. ◀◀

Literatur beim Verfasser

*) **Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer**,
Universitätsklinik für Innere Medizin I/
Klinische Abteilung für Infektionen und
Tropenmedizin, AKH Wien,
Medizinische Universität Wien;
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien;
Tel.: 01/40 400/4440;
E-Mail:
florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft
für Infektionskrankheiten

Lectureboard:

Univ. Doz. Dr. Petra Apfalter,
Krankenhaus der Elisabethinen Linz/
Institut für Hygiene, Mikrobiologie
und Tropenmedizin

Univ. Prof. Dr. Robert Krause,
Medizinische Universität Graz/
Klinische Abteilung für Pulmologie

Univ. Prof. Dr. Günter Weiss,
Medizinische Universität Innsbruck/
Allgemeine Innere Medizin

