

## Antibiotika

*Vicki Wätzig*

- 32.1 **Grundlagen** 599
- 32.2 **Hemmung der Zellwandsynthese** 602
- 32.3 **Störung der Integrität der Zytoplasmamembran** 609
- 32.4 **Hemmung der Folsäuresynthese** 610
- 32.5 **Die bakterielle DNA als Angriffspunkt für Antibiotika** 611
- 32.6 **Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese** 614
- 32.7 **Antituberkulotika** 620
- 32.8 **Pharmakologie in der Praxis: Antibiotika** 622

# Unruhige Nacht

## Eingeschlafen ...

„Sie schläft ...“, flüstert Alexander seiner Frau Emma zu, als er die Tür zum Kinderzimmer schließt. Ihre 2-jährige Tochter Charlotte war den ganzen Tag über müde und schwach. Sie schlief sehr schnell ein. Die vor dem Zubettgehen gemessene Körpertemperatur lag zwischen 38,3 °C und 38,8 °C. Emma und Alexander können ausnahmsweise noch gemeinsam fernsehen, legen sich aber auch bald ins Bett. Der Tag war für beide anstrengend genug.

## Schmerzen im Ohr

„Auaaaa, auaaaa“, im Halbschlaf hört Alexander die Stimme seiner Tochter aus dem Kinderzimmer rufen. Ein Blick auf die Nachttischuhr verrät: Es ist fünf Uhr morgens. Als Alexander ins Kinderzimmer herbeieilt kommt, sieht er Charlotte vor Schmerz weinend im Bett liegen. Die Kleine fasst sich an das linke Ohr. Ihr Kopf ist überwärmst und gerötet und sie macht insgesamt einen sehr kranken Eindruck. Alexander nimmt Charlotte auf den Arm, geht in die Küche und misst ihr die Temperatur. Das Thermometer zeigt 39 °C. Die jungen Eltern sind beunruhigt. Sie packen Charlotte in warme Kleider ein und fahren mit ihr in die kinderärztliche Notfallpraxis.



## Herausforderung:

### Das richtige Antibiotikum

Als Frau Dr. M. in das Untersuchungszimmer tritt, hat sich die kleine Charlotte bereits beruhigt. Die Ärztin versteht auch sofort, warum: Sie stellt bei dem Mädchen eitrige Sekretion aus dem linken Ohrkanal fest; das entzündete Trommelfell ist inzwischen perforiert. Dadurch haben die heftigen Ohrenschmerzen nachgelassen.

Die Kinderärztin gibt der kleinen Patientin Amoxicillin. Dieses Aminopenicilllin berücksichtigt das vermutete Erreger-spektrum der Streptokokken und Staphylokokken sowie der grammnegativen Bakterien wie *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*. Außerdem ist das Präparat gut verträglich und wird bei oraler Applikation gut resorbiert. Emma und Alexander können ihre Tochter beruhigt wieder mit nach Hause nehmen.

## Unerwartete Reaktion

Drei Tage nach Beginn der Therapie geht es Charlotte plötzlich wieder schlechter. Über Nacht bekommt sie einen roten Ausschlag am ganzen Körper und hat außerdem Durchfälle. Wieder geht Emma mit ihrer Tochter in die kinderärztliche Notfallpraxis. Dr. M. vermutete eine verzögerte allergische Reaktion auf Amoxicillin. Leitliniengerecht ersetzt die Pädiaterin das Aminopenicilllin durch ein Makrolid, in diesem Falle Azithromycin.

## 32.1 Grundlagen



### Key Point

Trotz Einführung wirksamer antibiotischer Therapien, stringenter Hygienestandards und Impfungen gehören bakterielle Infektionen zu den weltweit häufigsten Todesursachen. Außerdem sorgt die Ausbreitung resisternter Erreger dafür, dass die Bekämpfung pathogener Keime weiterhin zu den wichtigsten medizinischen Aufgaben gehört.

### 32.1.1 Mikrobiologische Grundbegriffe

Bakterien sind einzellig und zählen zu den Prokaryonten, d.h., sie besitzen keinen Zellkern, sondern ihre DNA liegt frei im Zytoplasma. Verschiedene zelluläre Strukturen dienen als Angriffspunkte für eine antibiotische Therapie: die Zellwand, die Zytoplasmamembran, die Synthese der DNA-Vorstufen, die Enzyme für Replikation und Transkription sowie die Translation an den 70S-Ribosomen.

Antibiotika wirken entweder **bakteriostatisch** (= Hemmung der Keimvermehrung) oder **bakterizid** (Abtötung der Erreger). Die bakterizide Wirkung ist konzentrations- oder zeitabhängig (Abb. 32.1).

#### MERKE

Antibiotika wirken entweder bakteriostatisch oder bakterizid.

Das **Wirkspektrum** beschreibt diejenigen Erreger, gegen die Antibiotika in zugelassener Konzentration

eine bakteriostatische oder bakterizide Wirksamkeit besitzen. Ein Antibiotikum mit schmalem Wirkspektrum erfasst nur wenige Bakterien, ein Breitspektrumpräparat richtet sich gegen viele Erreger.

Die **minimale Hemmkonzentration (MHK)** bzw. **minimale bakterizide Konzentration (MBK)** gibt Auskunft über die Wirkstärke eines Antibiotikums. Darunter versteht man die in vitro gemessene geringste Konzentration, die das Keimwachstum hemmt bzw. 99,9 % der Keime abtötet.

Der postantibiotische Effekt ist ein Sonderfall, hier wirkt ein Antibiotikum auch nach Absinken unter seine minimale Hemmkonzentration noch antibakteriell.

**Bakterielle Resistzenzen.** Eine Resistenz liegt vor, wenn die MHK höher ist als die höchste in vivo erreichbare und verträgliche Serum- bzw. Gewebekonzentration. Resistzenzen entstehen durch Mutationen in der bakteriellen DNA oder werden über **Plasmide** (= übertragbare extrachromosomal DNA-Segmente) vermittelt. Außerdem können Bakterien über post-transkriptionale Modifikationen (z.B. Methylierungen) Zielstrukturen verändern und damit Resistzenzen hervorrufen. Insgesamt können Resistzenzen

- die Aufnahme des Antibiotikums vermindern,
- dessen Ausschleusung verstärken,
- die entsprechende therapeutische Zielstruktur des Antibiotikums verändern und damit die Affinität des Wirkstoffes vermindern und/oder
- die Expression von antibiotikainaktivierenden Enzymen induzieren.

#### Hemmung der Zellwandsynthese

Penicilline  
Cephalosporine  
Glykopptide  
Fosfomycin

#### Veränderungen an der DNA

Nitroimidazole  
Nitrofurane

#### Hemmung der DNA-Replikation (DNA-Gyrase)

Chinolone

#### Inhibition der Initiation

Oxazolidinone

Ribosomen  
50    50    50

#### Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase

Rifampicin

#### Proteinsynthese 30S-Inhibition

Tetrazykline  
Aminoglykoside

#### Proteinsynthese 50S-Inhibition

Chloramphenicol  
Makrolide  
Lincosamide  
Streptogramine

#### Hemmung des Folsäure-Metabolismus kompetitive Antagonisten der p-Aminobenzoësäure

Sulfonamide  
Trimethoprim

#### Schädigung der Zytoplasmamembran

Polymyxine  
Lipopeptide

Abb. 32.1 Angriffspunkte für Antibiotika. PABS = Aminobenzoësäure; THFS = Tetrahydrofolsäure. (Quelle: Hof H, Schlüter D. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Thieme; 2022)

Hierbei sind folgende Begriffe zu unterscheiden:

- **primäre Resistenz:** Die Keime sind schon vor Behandlungsbeginn gegen ein Antiinfektivum unempfindlich.
- **sekundäre Resistenz:** entwickelt sich während der Therapie
- **Kreuzresistenz:** Hier sind unterschiedliche Wirkstoffgruppen, die chemisch miteinander verwandt sind bzw. den gleichen Wirkmechanismus besitzen, gleichermaßen von einer Resistenz betroffen. Gerade bei **nosokomialen**, also im Krankenhaus erworbenen **Infektionen**, ist häufig mit resistenten, teilweise sogar mit multiresistenten Bakterienstämmen zu rechnen. In solchen Fällen kommen **Reserveantibiotika** zum Einsatz (z.B. Vancomycin, Teicoplanin).

Manchmal überleben jedoch auch nicht resistente Erreger eine normalerweise bakterizide Antibiotikagabe. Dieses Phänomen der **Persistenz** ist teilweise auf ungünstige lokale Bedingungen zurückzuführen, z.B. schlecht durchblutete, anaerobe Herde oder Veränderungen des pH-Wertes. Persistenz kann auch an ruhenden Bakterienzellen bei Gabe von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika auftreten. **Tolerante** Bakterien werden unter therapeutischen Antibiotikakonzentrationen nur gehemmt, aber nicht getötet.

### 32.1.2 Charakteristika von Infektionen

**Infektion.** Unter einer **Infektion** versteht man das Eindringen und die Vermehrung eines Erregers in einen Makroorganismus, der darauf mit einer Abwehrreaktion reagiert. Allerdings führt eine Infektion nicht immer zur Krankheit. Man unterscheidet mehrere **Infektionsphasen**:

- **Kolonisation:** Adhäsion an Haut oder Schleimhaut
- **Invasion:** Eindringen in den Wirt
- **Etablierung:** Abschwächung des Immunsystems und Vermehrung des Erregers
- **Schädigung:** intrazelluläre Vermehrung, Bildung von Toxinen und Induktion von Entzündungsreaktionen im Wirtsorganismus

### Infektionstypen.

- **Lokalinfektion:** Bei einer Lokalinfektion bleibt der Erreger an der Eintrittsstelle und ruft dort eine Infektion hervor. Durch die Produktion von Toxinen können allerdings auch bei einer Lokalinfektion toxische Fernwirkungen auftreten.
- **generalisierte Infektion** (zyklische Allgemeininfektion): Eine generalisierte Infektion (Infektion im engeren Sinne) verläuft in meistens in 3 aufeinanderfolgenden Stadien. Die für die Erkrankung charakteristischen klinischen Symptome treten i.d.R. erst im letzten Stadium der Organmanifestation auf (**Tab. 32.1**).
- **Sepsis** bzw. **Septikämie**: Von einer **Sepsis** bzw. Septikämie spricht man, wenn aus einem lokal begrenzten Infektionsherd pathogene Keime konstant oder kurzzeitig periodisch in den Blutkreislauf übertreten und sich in anderen Organen absiedeln.

#### MERKE

Der Einsatz von Antiinfektiva dient dazu, die Pathogene in ihrer Vermehrung zu hemmen oder abzutöten und damit die Entwicklung einer für den Wirtsorganismus gefährlichen Situation zu unterbinden.

### 32.1.3 Pharmakologische Grundbegriffe der Antibiotikatherapie

Grundsätzlich gibt es bei der Antibiotikatherapie 2 Strategien:

- **gezielte Antibiotikatherapie:** Beim **gezielten Einsatz** von Antibiotika werden Wirkstoffe eingesetzt, für die der jeweilige Erreger sensibel ist. Dazu sollten allerdings die infektionsauslösenden **Erreger** bekannt bzw. **nachgewiesen** sein.
- **kalkulierte Antibiotikatherapie:** Im Gegensatz dazu steht eine **kalkulierte Therapie** meist am Beginn einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion. Sie deckt ein **möglichst breites Bakterienspektrum** ab und verhindert zunächst eine Ausweitung der Infektion. Ist der Erreger isoliert, folgt dann die gezielte Therapie.

Tab. 32.1

#### Infektionsstadien bei der generalisierten Infektion

Stadium	Bezeichnung	Vorgang	Symptome
1	Inkubation	Vermehrung in den lokalen Lymphknoten	keine
2	Generalisation	Ausbreitung im Körper über die Lymphbahnen	unspezifische „Prodromalsymptome“: Fieber, Gliederschmerzen, Müdigkeit
3	Organmanifestation	Erreichen der Zielorgane	organspezifische klinische Symptome

**MERKE**

Schwere Infektionen erfordern eine sofortige kalkulierte Therapie. Andernfalls sollte eine Antibiotikaanwendung möglichst gezielt sein.

Wichtig für die Behandlung mit Antibiotika sind eine **ausreichend hohe Konzentration** des Wirkstoffs und eine ausreichend lange **Therapedauer**. Eine zu niedrige Dosierung und eine zu kurze Behandlung können leicht zur **Bildung von Resistzenzen** führen, während bei einer zu hohen Konzentration und einer zu langen Behandlung die **Gefahr von verstärkten Nebenwirkungen** besteht.

**Antibiotikakombinationen** sind oft bei **Mischinfektionen** und im Rahmen einer Interventionstherapie notwendig. Mit ihrer Hilfe können Wirklücken geschlossen werden. Außerdem kann durch synergistische Effekte eine potenzierte Wirkung erzielt werden. Ein gutes Beispiel ist die Kombination eines  $\beta$ -Laktam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid: Das  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum schädigt die Zellwand, sodass das Aminoglykosid anschließend besser in die Bakterienzelle eindringen kann.

Weitere Situationen, in denen die Kombination mehrerer Wirkstoffe sinnvoll ist, sind Infektionen mit Bakterien, die über eine schnelle Resistenzinduktion verfügen, oder Wirkstoffe, bei denen die Gefahr einer sekundären Resistenzentwicklung während der Therapie besonders hoch ist. Möglichkeiten einer Kombination sind:

- Doppelblockade eines metabolischen Systems (z. B. Trimethoprim mit Sulfamethoxazol)
- Blockade eines inaktivierenden Enzyms (z. B. zusätzliche Gabe von Penicillase-Inhibitoren)
- unterschiedliche Angriffspunkte innerhalb der Bakterienzelle (z. B.  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und Aminoglykoside)

### 32.1.4 Merkmale von antibiotischen Wirkstoffen

Beim Einsatz von Antibiotika ist nicht nur auf das passende Erregerspektrum, sondern auch auf **Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen** zu achten. Günstig sind Wirkstoffe, die gut verträglich sind und mit nur wenigen Substanzen interagieren. **Tab. 32.2** fasst typische Nebenwirkungen zusammen.

Die meisten antibiotischen Wirkstoffe interagieren mit anderen Substanzen, beeinflussen jedoch nur in wenigen Fällen das CYP450-System (S.673) direkt. Die wichtigsten Beispiele dafür sind **Rifampicin** als Enzyminduktor und

**Makrolide** als Inhibitoren des CYP450-Systems. Ansonsten gibt es zahlreiche für viele Antibiotikagruppen charakteristische Effekte (**Tab. 32.3**).

Tab. 32.2

**Typische Nebenwirkungen von Antibiotika**

Nebenwirkungen	Wirkstoff(-gruppe)
ZNS (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfälle)	Fluorchinolone, Nitroimidazole, Linezolid, Makrolide, Isoniazid, Ethambutol, Nitrofurane
Haut (z. B. Exanthem, Phototoxizität)	Aminopenicilline, Tetrazykline, Sulfonamide, Makrolide, Fluorchinolone, Isoniazid
Blutbildung	Folsäureantagonisten, Chloramphenicol, Linezolid, Clindamycin, Antituberkulotika
Herz	Makrolide, Fluorchinolone
Leber	Ansamycine, Isoniazid, Nitrofurane, Makrolide
Niere	Aminoglykoside, Glykopeptide
Magen-Darm-Trakt	alle systemisch wirksamen Antibiotika
Knorpel und Knochen (z. B. Zahn-, Knorpel- und Knochenschädigungen, Tendopathien)	Fluorchinolone, Tetrazykline
Allergien	$\beta$ -Laktame, Nitrofurane

32

Tab. 32.3

**Typische Interaktionen**

Wirkstoff	Interaktion	Effekt	Antibiotika
Cumarin-Derivate	verstärkte Hemmung der Vitamin-K-Synthese	verstärkte Blutungsneigung	Penicilline, Cephalosporine, Folsäureantagonisten, Fluorchinolone, Nitroimidazole, Linezolid, Tetrazykline
Methotrexat	verminderte Elimination	verstärkte Toxizität von Methotrexat	Penicilline, Chloramphenicol, Makrolide, Sulfonamide, Fluorchinolone
Sulfonylharnstoffe	Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung	Hypoglykämie	Sulfonamide, Fluorchinolone, Tetrazykline, Chloramphenicol
mineralische Antazida	Veränderung des Magensaure-pH-Wertes	verminderte Antibiotikaresorption	Fluorchinolone, Tetrazykline
orale Kontrazeptiva	verminderte Resorption oder verstärkte Verstoffwechselung	abgeschwächte Kontraktion	z. B. Penicilline, Tetrazykline, Ansamycine

## 32.2 Hemmung der Zellwandsynthese



### Key Point

**Der Zellwandaufbau unterscheidet sich bei grampositiven und grammnegativen Bakterien. Die Synthese des Peptidglykangrundgerüstes ist jedoch einheitlich und bietet verschiedene Angriffspunkte für eine Antibiotikatherapie.**

32

Bakterien werden von einer Zellwand umgeben, die als Exoskelett dient und sich bei **grampositiven** und **gramnegativen** Bakterien in ihrem Aufbau unterscheidet (Abb. 32.2). Die molekulare Zusammensetzung und die Synthese der **Peptidglykanhülle** sind bei beiden Bakterienarten jedoch gleich. Das Peptidglykan oder **Murein** ist der wesentliche Baustein dieser äußeren Hülle und bildet ein netzwerkartig angelegtes Riesenmolekül, in dem Stränge aus Aminozuckern durch Peptid-Seitenketten quervernetzt sind. Die Zuckerketten enthalten als Grundeinheiten alternierend N-Acetylglucosamin und N-Acetylmuraminsäure, an die fünf Aminosäuren gebunden sind.

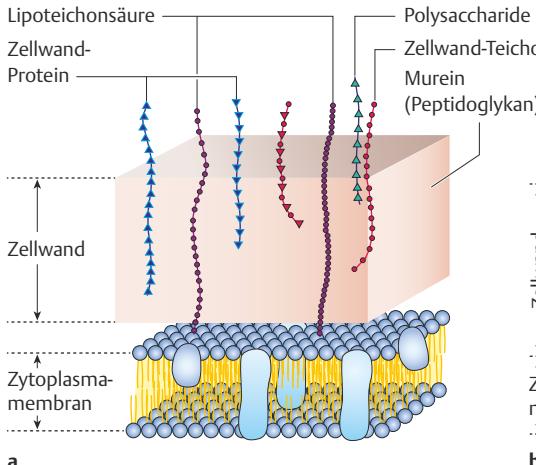
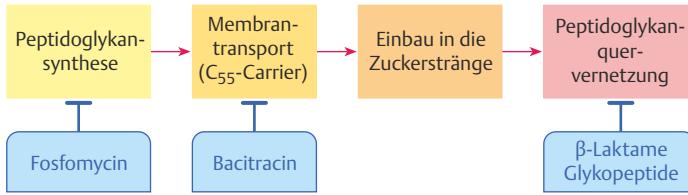


Abb. 32.2 Bakterienzellwand.

a Zellwand grampositiver Bakterien.

b Zellwand grammnegativer Bakterien. (Quelle: Graefe K, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme; 2016)



Die Grundbausteine werden innerhalb der Bakterienzelle synthetisiert und mithilfe eines Carriers ( $C_{55}$ -Lipid) an die Außenseite der Plasmamembran transportiert (Abb. 32.3). Dort werden die substituierten Disaccharide in eine Zuckerkette eingebaut. Transpeptidasen verknüpfen benachbarte Zuckerketten über die gebundenen Oligopeptide und sorgen damit für die endgültige Stabilisierung.

Diese Peptidglykanhülle ist bei grampositiven Bakterien vielschichtig, bei grammnegativen Bakterien hingegen einschichtig. Über Lipoproteine ist sie mit einer äußeren Membran verbunden, die auf ihrer Außenseite Lipopolysaccharide (LPS) als typischen Bestandteil trägt und oftmals eine **wesentliche Penetrationsbarriere für Antibiotika** darstellt.

Wird die Zellwandsynthese gestört, verliert die Zellwand ihre Stützfunktion und die Zellen platzen aufgrund des osmotischen Flüssigkeitseinstroms. Die Hemmstoffe der Zellwandsynthese wirken demnach auf proliferierende Bakterien **bakterizid**. Die Angriffspunkte der zellwandinhibierenden Substanzen sind unterschiedlich (Abb. 32.3).

### MERKE

Zellwandsynthesehemmer haben eine bakterizide Wirkung.

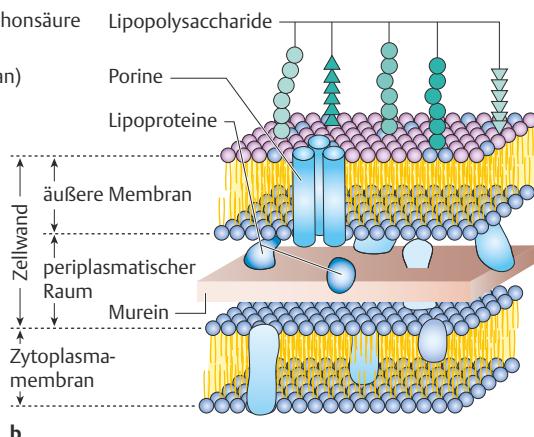


Abb. 32.3 Angriffspunkte für zellwand-inhibierende Antibiotika. Fosfomycin verhindert bereits die Entstehung des Peptidglykan-Grundbausteins. Das Lantanolitobiotikum Bacitracin blockiert den Carrier, und die  $\beta$ -Laktam-Antibiotika sowie die Glykopeptidantibiotika stören die Quervernetzung.

### 32.2.1 β-Laktam-Antibiotika



#### Key Point

Die β-Laktam-Antibiotika umfassen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame. Die namensgebende Struktur ist der 4-gliedrige β-Laktam-Ring, der in allen Grundstrukturen enthalten ist (Abb. 32.4). Viele β-Laktam-Antibiotika haben eine große therapeutische Breite und sind gut verträglich.

Antibiotikum	Grundgerüst
Penicilline	
Cephalosporine	
Carbapeneme	
Monobactame	

Abb. 32.4 Grundstruktur der β-Laktam-Antibiotika.

#### Überblick

**Wirkmechanismus.** β-Laktam-Antibiotika inhibieren irreversibel die Transpeptidasen, die für die Quervernetzung der Peptidoglykanseitenstränge verantwortlich sind. Ihre bakterizide Wirkung ist zeitabhängig, d. h., für einen guten klinischen Effekt sollte die Konzentration des Antibiotikums möglichst während des gesamten Applikationsintervalls oberhalb der MHK des Erregers liegen. Außerdem sind nur diejenigen Bakterien betroffen, die sich gerade teilen (sekundäre Bakterizidie).

Es gibt mindestens 7 verschiedene Typen von Transpeptidasen, die auch als **penicillinbindende Proteine (PBP)** bezeichnet werden. Ihre Expression ist spezifisch für die einzelnen Bakterienarten. Die unterschiedliche Affinität der zahlreichen β-Laktam-Antibiotika zu den PBP erklärt ihre individuellen Wirkspektren. Deshalb kann auch die Kombination von zwei β-Laktam-Antibiotika zu einer Effektverbesserung führen.

**Einteilung.** Tab. 32.4 gibt eine Übersicht über die β-Laktam-Antibiotika.

**Resistenzmechanismen.** Diese sind für alle β-Laktam-Antibiotika ähnlich:

- Bildung von inaktivierenden Enzymen (β-Laktamasen)
- verminderte Affinität zu den PBP infolge einer strukturellen Veränderung (Mutation)

Tab. 32.4

#### β-Laktam-Antibiotika (Übersicht)

Gruppe	Untergruppe	Wirkstoffe	Wirkspektrum
Penicilline	Oralpenicilline	Penicillin V	eher grampositive Bakterien
	Benzylpenicilline	Penicillin G, Depotpenicilline	eher grampositive Bakterien
	Isoxazolypenicilline	Flucloxacillin	Staphylokokken
	Aminopenicilline	Ampicillin, Amoxicillin	grampositive, wenige gramnegative Bakterien
	Amidinopenicilline	Pivmecillinam	gramnegative Bakterien
	Carboxypenicilline	Temocillin	gramnegative Bakterien
	Acylaminopenicilline	Piperacillin	grampositive (wenige) und gramnegative Bakterien
Cephalosporine	parenteral Gruppe 1	Cefazolin	eher grampositive Bakterien
	parenteral Gruppe 2	Cefuroxim	grampositive, wenige gramnegative Bakterien
	parenteral Gruppe 3a	Cefotaxim, Ceftriaxon	grampositive und gramnegative Bakterien
	parenteral Gruppe 3b	Ceftazidim	gramnegative Bakterien
	parenterale Gruppe 3c	Ceftolozan	hauptsächlich gramnegative, nur wenige grampositive Bakterien
	parenteral Gruppe 4	Cefepim	grampositive und (bes.) gramnegative Bakterien
	parenteral Gruppe 5	Ceftarolin, Ceftobiprol	hochresistente grampositive, wenige gramnegative Bakterien
	oral Gruppe 1	Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil	eher grampositive Bakterien
	oral Gruppe 2	Cefuroxim-Axetil	grampositive und gramnegative Bakterien
Carbapeneme	oral Gruppe 3	Cefpodoxim-Proxetil, Cefixim	eingeschränkt grampositive, verstärkt gram-negative Bakterien
Monobactame		Aztreonam	gramnegative Bakterien

- verminderte Aufnahme in die Zelle durch Membranveränderungen.

Die größte klinische Relevanz hat die **Bildung der β-Laktamasen**. β-Laktamasen spalten die β-Laktam-Antibiotika, bevor diese ihren Wirkungsort erreicht haben. Es gibt 5 Klassen mit unterschiedlicher Substratspezifität. Grob kann man sie in die sog. Penicillinasen, Cefalosporinasen und Breitspektrum-β-Laktamasen unterteilen. Insgesamt sind primäre Resistenzten starken regionalen Schwankungen unterworfen.

### Penicilline

Die verschiedenen Penicilline entstehen durch das Anhängen unterschiedlicher Derivate an die Aminogruppe. Einen Überblick zeigt **Tab. 32.5**.



### Praxistipp

**Die einzelnen Penicilline werden in Gruppen eingeteilt, die sich nach der Modifikation des Grundgerüsts richten und jeweils ein bestimmtes Bakterienspektrum umfassen.**

### Pharmakokinetik

Die **pharmakokinetischen Eigenschaften** der verschiedenen Penicilline sind ähnlich. Grundsätzlich können Penicilline nicht in die Zelle penetrieren, weisen aber eine **gute Gewebsverteilung** (bis auf die Isoxazolylpenicilline) und eine **schlechte Liquorgängigkeit** auf. Die Halbwertszeiten sind kurz. Penicilline werden meist **unverändert renal** eliminiert. Mit Ausnahme der Isoxazolylpenicilline ist keiner der Wirkstoffe β-laktamasefest. Bei einer Penicillinallergie ist ihr Einsatz **kontraindiziert**.

### Arzneimittelinteraktionen

Bei den Penicillinen ist eine Reihe von **AMI** zu beachten:

- erhöhte Penicillinspiegel durch saure Pharmaka aufgrund der verminderten tubulären Sekretion (z.B. Probenecid, Indometacin, Salicylate, Phenylbutazon)
- verminderte Penicillinspiegel durch Diuretika
- verminderte Elimination von Methotrexat durch Penicilline
- verstärkter Effekt von cumarinartigen Antikoagulanzen, Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmern durch Penicilline.

### Wirkstoffe

**Oralpenicilline.** Aufgrund seiner Säurefestigkeit kann **Penicillin V** (Infectocillin) auch oral verabreicht werden. Die Hauptindikationen sind Infektionen der oberen Luftwege, Scharlach(-prophylaxe), Erysipel (**Abb. 32.5**) und leichte Zahninfektionen.



**Abb. 32.5 Erysipel.** Erysipel am rechten Fuß mit lymphogener Ausbreitung zur Wade hin. Erreger sind β-hämolsierende Streptokokken der Gruppe A. (Quelle: Moll I. Duale Reihe Dermatologie. Thieme; 2024)

**Benzylpenicilline (Penicillin G).** Penicillin G ist nicht säurestabil und kann daher nur intravenös oder intramuskulär appliziert werden. Bei oraler Gabe würde es von der Magensäure zerstört werden. Penicillin G ist als leicht wasserlösliches Natriumsalz (i. v.) oder als schwer lösliches Depotpenicillin (Benzathin-Penicillin G, i.m.) im Handel. Um Elektrolytstörungen zu vermeiden, ist Penicillin G in den meisten hoch dosierten Präparaten mit Natrium und Kalium in einem physiologischen Verhältnis gemischt.

Penicillin G hat ein **schmales Wirkspektrum**, das sich v.a. auf grampositive Kokken und Stäbchen, die gramnegativen Kokken sowie Spirochäten beschränkt (**Tab. 32.5**). Klassische Indikationen für Penicillin G sind Angina tonsillaris, Scharlach, Erysipel sowie Diphtherie (zusätzlich zum Antitoxin), Menigitis, Gonorrhö, Syphilis und Borreliose. Das Depotpenicillin kommt als Langzeittherapeutikum bei Syphilis und in der Prophylaxe des rheumatischen Fiebers zum Einsatz.

### MERKE

Staphylokokken sind nur dann penicillinemäßiglich, wenn sie keine Penicillasen bzw. Transpeptidasen mit verminderter Affinität bilden.

### Isoxazolylpenicilline (Staphylokokken-Penicilline).

Das Isoxazolylpenicillin **Flucloxacillin** (Staphylex) ist penicillinasefest und kann bei nachgewiesener Empfindlichkeit gegen nicht lebensbedrohliche Staphylokokken-Infektionen eingesetzt werden. Aufgrund der Säurestabilität ist der Einsatz sowohl oral als auch i. v. möglich.

**Aminopenicilline.** Die Aminopenicilline **Ampicillin** (Ampicillin-ratiopharm; oral, i.v.) und **Amoxicillin**

Tab. 32.5

Verschiedene Eigenschaften der Penicilline			
Gruppe	Wirkstoffe	Wirkspktrum	Nebenwirkung*
<b>Oralpenicilline</b> (säurestabil)	Penicillin V	– grampositive Kokken (Streptokokken, Pneumokokken und nicht penicillina-sebildende Staphylokokken)	gastrointestinale Störungen
<b>Benzylpenicilline</b> (nicht säurestabil)	Penicillin G Benzathin-Penicillin G	– grampositive Stäbchen: Corynebakte-rien und Clostridien – gramnegative Kokken: Meningokok-ken und Gonokokken – gramnegative Stäbchen: Spirochäten ( <i>Treponema pallidum</i> und <i>Borrelia</i> ) – einige Anaerobier	seltene neurotoxische Reak-tionen
<b>Isoxazolypenicilline</b>	Flucloxacillin	Staphylokokken	Hepatotoxizität
<b>Aminopenicilline</b>	Ampicillin Amoxicillin	grampositive Bakterien (auch Listerien, Enterokokken) erweitertes Erregerspektrum (im gram-negativen Bereich z.B. <i>Haemophilus in-fluenzae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> )	Exantheme, pseudomembra-nöse Kolitis
<b>Amidinopenicilline</b>	Pivmecillinam	gramnegative Bakterien (z. B. <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i> )	vulvovaginale Pilzinfektionen
<b>Carboxypenicilline</b>	Temocillin	aerobe gramnegative Bakterien (außer <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Acinetobacter</i> )	Phlebitis oder Thrombophle-bitis bei i.v.-Applikation
<b>Acylaminopenicilline</b>	Piperacillin	grampositive und gramnegative Bak-te-rien, besonders Enterobakterien, Pseu-domonaden (bes. Piperacillin)	gastrointestinale Störungen, Leberenzymverhöhung

\* Alle Penicilline können allergische Reaktionen hervorrufen.

(Amoxicillin Heumann; oral) haben ein **erweitertes Erregerspektrum** (Tab. 32.5). Dementsprechend ist auch ihr Indikationsspektrum sehr breit. So werden sie beispielsweise – je nach Empfindlichkeit der Erreger – bei Atemwegsinfektionen wie Sinusitis, Otitis media, Bronchitis, bei Infektionen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich, Haut- und Weichgewebe-Infektionen, intraabdominalen und urogenitalen Infektionen eingesetzt. Amoxicillin wird häufig zur Endokarditisprophylaxe verwendet und kann Teil der Kombinationstherapie bei der Eradikation von *Helicobacter pylori* sein (S.242). Um das Erregerspektrum noch weiter zu fassen, werden Ampicillin und Amoxicillin häufig mit einem β-Laktamase-Inhibitor kombiniert (s.u.). Auch wenn beide Aminopenicilline säurestabil sind, wird in der oralen Therapie v.a. Amoxicillin eingesetzt, weil Ampicillin nur zu etwa 50 % resorbiert wird und dadurch häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

**Amidinopenicilline.** Das Amidinopenicillin **Pivmecillinam** (X-SYSTO; oral) ist gegen gramnegative Bakterien wirksam und wird bei Erwachsenen zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis eingesetzt. Es ist ein Prodrug und wird im Körper nach oraler Gabe zum aktiven Wirkstoff Mecillinam hydrolysiert.

**Carboxypenicilline.** **Temocillin** (Temopen; i.v. oder i.m.), der einzige Vertreter der Carboxypenicilline,

kann gegen aerobe gramnegative Bakterien einge-setzt werden. Nicht im Spektrum enthalten sind *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter*. Anwendung findet es bei Kindern und Erwachsenen im Rahmen von komplizierten Harnwegsinfektionen, einer Bakterämie, Wundinfektionen oder Infekti-onen der unteren Atemwege.

**Acylaminopenicilline.** Das Wirkspktrum des Acylaminopenicillins **Piperacillin** (Piperacillin Fresenius) ist noch breiter als das der Aminopenicilline (Tab. 32.5). Da die Substanz säurestabil ist, kann sie nur intravenös appliziert werden. Piperacillin wird bei unterschiedlichen schweren Mischinfektionen eingesetzt, wie z.B. Infektionen der Atemwege, des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereichs, von Haut und Weichgewebe, des Urogenitaltrakts sowie bei intraabdominalen Infektionen. Auch bei Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* kann es verwendet werden.

### β-Laktamase-Inhibitoren

**β-Laktamase-Inhibitoren** binden z.T. irreversibel an β-Laktamasen und verhindern dadurch die Inaktivie- rung der β-Laktam-Antibiotika. Sie besitzen **keine ei-gene antibiotische Aktivität**. Von den 6 β-Laktama-se-Inhibitoren **Sulbactam** (Combactam), **Tazobactam**, **Clavulansäure**, **Avibactam**, **Relebactam** und **Vabor-bactam** kann nur Sulbactam nach Bedarf kombiniert

werden, die anderen werden in fixen Kombinationspräparaten verwendet:

- Sulbactam/Ampicillin (Unacid; oral, i. v.)
- Clavulansäure/Amoxicillin (Augmentan; oral, i. v.)
- Tazobactam/Piperacillin (Tazobac; i. v.), Tazobactam/Ceftolozan (Zerbaxa; i. v.)
- Avibactam/Ceftazidim (Zavicefta; i. v.)
- Relebactam/Imipenem und Cilastin (Recarbrio)
- Vaborbactam/Meropenem (Vabomere)

Durch die Kombination mit einem **β-Laktamase-Inhibitor** wird das Spektrum der Wirkung der β-Laktam-Antibiotika gegenüber Staphylokokken und gramnegativen Erregern verbreitert. Allerdings bleiben einige Bakterien trotz β-Laktamase-Inhibitor gegen Penicilline unempfindlich, wie z.B. methicillinresistente Staphylokokken. Außer den **Nebenwirkungen** der kombinierten Penicilline sollte man auf eine Erhöhung der Leberenzyme und allergische Reaktionen achten. Toxische Effekte sind eher selten. Bei Lebererkrankungen und Schwangeren besteht eine strenge Indikationsstellung.

## Cephalosporine

Die einzelnen Cephalosporine unterscheiden sich in Bezug auf ihre **Applikationsform** (parenteral vs. oral) und ihr **Wirkspektrum**. Innerhalb der Gruppe der **parenteral bzw. oral applizierbaren Cephalosporine** werden die einzelnen Substanzen nach ihrem **Wirkspektrum (Tab. 32.6)** in 5 (parenteral) bzw. 3 Gruppen (oral) unterteilt. **Primär resistant** sind intrazelluläre Erreger. Die genannten Wirkstoffe beziehen sich ausdrücklich auf den Gebrauch in Deutschland; weltweit sind weitere Substanzen verfügbar.

## Pharmakokinetik

Die **Pharmakokinetik** der Cephalosporine ist recht **einheitlich**. Sie weisen eine **gute Gewebsverteilung** und eine **schlechte Liquorgängigkeit** (Ausnahme: Ceftriaxon) auf. Ihre Halbwertszeit ist kurz (bis auf Ceftriaxon mit 7–8 h). Die meisten Cephalosporine werden kaum in der Leber metabolisiert und renal ausgeschieden. Cefotaxim wird hauptsächlich biliär, Ceftriaxon nach Metabolisierung in der Leber renal eliminiert. Bis auf die Oralcephalosporine werden sie parenteral verabreicht.

Tab. 32.6

Cephalosporine			
<i>parenteral applizierbare Cephalosporine</i>			
Gruppe	Wirkstoff	Wirkspektrum	Indikation
1	Cefazolin	v. a. grampositive Bakterien	Staphylokokkeninfektionen, perioperative Prophylaxe, leichtere Wundinfektionen
2	Cefuroxim	grampositive Erreger, zusätzlich gramnegative Keime wie <i>Haemophilus influenzae</i> , Gonokokken, Meningokokken und Enterobakterien	perioperative Prophylaxe, leichtere Organinfektionen, <i>Haemophilus</i> -Infektionen
3a	Cefotaxim Ceftriaxon	gramnegative Keime (aber nicht: Enterobacter und <i>Pseudomonas</i> )	kalkulierte Initialtherapie, schwere Infektionen, Einmalbehandlung der Gonorrhö
3b	Ceftazidim	gramnegative Keime inklusive Problemkeimen wie Enterobacter und <i>Pseudomonas</i>	Infektionen mit <i>P. aeruginosa</i> , Enterobakterien, meist in Kombination
3c	Ceftolozan	gramnegative Keime wie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und Enterobakterien (z. B. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> ); wenig grampositive Keime	komplizierte intraabdominelle und Harnwegsinfektionen, akute Pyelonephritis
4	Cefepim	gramnegative Keime, zusätzlich grampositive Bakterien wie Staphylokokken	schwere Mischinfektionen wie Pneumonie, Infektionen des Bauchraums, der Gallen- und Harnwege usw.
5	Ceftarolin Ceftobiprol	grampositive Keime einschließlich MRSA sowie gramnegative Keime wie <i>E. coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ceftarolin: komplizierte Haut- und Weichgewebe-infektionen, ambulant erworbene Pneumonie; Ceftobiprol: ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonie
<i>Oralcephalosporine</i>			
1	Cefaclor Cefalexin Cefadroxil	grampositive Keime; Cefaclor (Infectocef) besitzt auch eine eingeschränkte Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger wie <i>H. influenzae</i>	leichte bis mittelschwere Atem-, Haut- und Harnwegsinfektionen
2	Cefuroxim-Axetil	grampositive und gramnegative Keime	leichte bis mittelschwere Atem-, Haut- und Harnwegsinfektionen
3	Cefpodoxim-Proxetil Cefixim	v. a. grammegative Keime; Cefpodoxim zusätzlich mittlere Aktivität gegen Staphylokokken	leichte bis mittelschwere Atem-, Haut- und Harnwegsinfektionen

## Wirkstoffe

### Parenteral applizierbare Cephalosporine.

- **Gruppe 1:** **Cefazolin** (Cefazolin Hexal) hat einen bakteriziden Effekt auf zahlreiche grampositive Bakterien. Die größte praktische Bedeutung hat die Wirkung auf Staphylokokken, auch auf die penicillinasebildenden. Cefazolin kann daher als Alternative zu Penicillin G verwendet werden.
- **Gruppe 2:** **Cefuroxim** (Cefuroxim-ratiopharm) ist weitgehend  $\beta$ -laktamastabil. Sein Wirkspektrum liegt im grampositiven Bereich, umfasst aber auch Haemophilus influenzae, Gonokokken, Meningokokken und Enterobakterien.
- **Gruppe 3a:** Das Wirkspektrum von **Ceftriaxon** (Rocephin) und **Cefotaxim** (Claforan) ist im gramnegativen Bereich noch breiter (außer Enterobacter und Pseudomonas). Beide Antibiotika werden für die kalkulierte Therapie verschiedener Mischinfektionen verwendet. Da Ceftriaxon eine relativ lange HWZ besitzt und gut liquorgängig ist, wird es bei Meningitis und Neuroborreliose eingesetzt.
- **Gruppe 3b, Gruppe 3c und Gruppe 4:** **Ceftazidim** (Ceftazidim Kabi), **Ceftolozan** (Zerbaxa) und **Cefepim** (Maxipime) haben eine starke Wirkung auf gramnegative Keime, auch gegen problematische Bakterien wie Pseudomonas aeruginosa und Enterobakterien. Cefepim kann darüber hinaus auch gegen grampositive Bakterien wie Staphylokokken verwendet werden.
- **Gruppe 5:** **Ceftarolin** (Zinforo) ist bei komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen sowie bei der ambulant erworbenen Pneumonie zugelassen worden. **Ceftobiprol** (Zeftera) kann bei ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonie verwendet werden. Beide besitzen ein breites Wirkspektrum und wirken im grampositiven Bereich gegen hochresistente Keime wie MRSA.

**Cefiderocol** (Fetcroja; i.v.) kann ausschließlich gegen aerobe gramnegative Bakterien eingesetzt werden. Es handelt sich um ein **Siderophor-Cephalosporin**, das aktiv über das Eisentransportsystem der gramnegativen Keime aufgenommen wird. Damit kann Cefiderocol Resistzenzen umgehen, die auf einer Veränderung der Membran beruhen und damit die Aufnahme von Antibiotika erschweren. Strukturell besitzt es eine große Ähnlichkeit zu Ceftazidim und Cefepim, ist bislang jedoch noch keiner Gruppe eindeutig zugeordnet worden. Da Cefiderocol außerdem eine hohe Stabilität gegen ein breites Spektrum von  $\beta$ -Laktamasen aufweist, kann es auch bei Carbapenem-resistenten Enterobakterien verwendet werden.

### Oralcephalosporine.

- **Gruppe 1:** **Cefadroxil** (Grüncef) und **Cefalexin** (Cephalexin-ratiopharm) besitzen eine gute antibiotische Aktivität im grampositiven Bereich. Ihre Wirkung im gramnegativen Bereich ist nur unzureichend. **Cefaclor** (Infectocef) besitzt immerhin eine eingeschränkte Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger wie H. influenzae und könnte ebenso in die zweite Gruppe der Oralcephalosporine gehören.
- **Gruppe 2:** **Cefuroxim-Axetil** (Cefurax) hat eine erhöhte  $\beta$ -Laktamase-Stabilität und wirkt sowohl im grampositiven als auch im unkomplizierten gramnegativen Bereich.
- **Gruppe 3:** Die Oralcephalosporine **Cefixim** (Cefixim Stada) und **Cefpodoxim-Proxetil** (Cefpodoxim AL) haben eine höhere Aktivität und ein breiteres Spektrum im gramnegativen Bereich mit eingeschränkter Wirksamkeit im grampositiven Bereich. Ausschließlich Cefpodoxim besitzt eine mittlere Aktivität gegen Staphylokokken.

### MERKE

Ceftriaxon erreicht länger anhaltende und höhere Lipatkonzentrationen als die anderen Cephalosporine.

32

## Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelinteraktionen

Während der Therapie können allergische Reaktionen, allergische Neutrozytopenien und gastrointestinale Störungen auftreten. Bei Cephalosporin-Allergie ist der Einsatz kontraindiziert. Ceftriaxon und Cefotaxim sollten nicht ikterischen Neu- und Frühgeborenen sowie Patient\*innen mit akuter Hepatitis gegeben werden. Bei der gemeinsamen Gabe von Cephalosporinen und Aminoglykosiden oder Schleifen-Diuretika sollte auf **nephrotoxische Effekte** geachtet werden.

Insbesondere parenterale Cephalosporine der Gruppe 3 gelten als Risikofaktor für die Besiedlung und Infektion mit hochresistenten Keimen wie ESBL-bildenden Bakterien, MRSA, VRE oder von carbapenemase bildenden Bakterien. Außerdem ist die Gefahr erhöht, dass es zu Clostridium-difficile-Infektionen kommt.

### Carbapeneme

**Wirkspektrum.** Carbapeneme besitzen unter den  $\beta$ -Laktam-Antibiotika das **breiteste Wirkspektrum**. Sie wirken gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Anaerobier und haben auch auf **problematische Erreger** einen starken antimikrobiellen Effekt. Carbapeneme sind weitgehend unempfindlich gegen  $\beta$ -Laktamasen. **Unwirksam** sind sie gegen methicillinresistente Staphylokokken, Clostridium difficile und intrazelluläre Erreger.