

# Die Grundlagen der Antibiotikatherapie

Dr. Zita Sulyok

Semmelweis Universität III. Klinik für Innere Medizin

Lehrstuhlgruppe für Infektiologie

IV. Jahrgang, Medizinische Fakultät  
2018/2019. Studienjahr II. Semester



Antibiotika wird von allen  
verschrieben.

# Was man überlegen soll...

- Welcher Erreger kommt in die Frage?
- Hat drauf eine Wirkung was ich geben will?
- Kommt der Wirkstoff an den gewünschten Ziel an?
- Wechselwirkung?

# Verwendung

- Therapie
  - Präemptive
- Profilaxe

# Art der Behandlung

- Gezielte Therapie

Der Erreger ist nachgewiesen.

# Empirische Therapie

- therapy begun on the basis of a clinical "educated guess" in the absence of complete or perfect information

- Mit lokalen Resistenzdaten

Das Beginn der Behandlung kann bis zum Infektionsnachweis nicht warten, wegen des Zustands des Patienten

z. B. Sepsis, Neutropenie und Fieber

A monitor rendszerben 2017. évben vizelet mintákból jelentett *Escherichia coli* izolátumok antibiotikum érzékenysége

Antibiotikum	Ampicillin	Amoxicillin/ clav.sav	Piperacillin/ Tazobactam	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Cefuroxim	Cefixim	Cefotaxim	Ceftriaxon	Ceftazidim	Cefepim	Ciprofloxacín	Norfloxacin	Nitrofurantoin	Gentamicin	Tobramycin	Amikacin	Sumetrolim
--------------	------------	--------------------------	-----------------------------	----------	-----------	-----------	-----------	---------	-----------	------------	------------	---------	---------------	-------------	----------------	------------	------------	----------	------------

Járóbeteg mintákból izolált törzsek

Érzékeny (%)	51,0	78,4	74,5	100,0	100,0	99,9	89,5	89,7	89,3	90,6	90,0	84,1	76,5	76,3	96,3	94,1	88,9	87,0	73,0
Mérsékelt (%)	0,0	-	9,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,5	2,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,8	7,9	0,0
Rezisztens (%)	49,0	21,6	16,2	0,0	0,0	0,0	10,5	10,3	10,6	9,4	9,5	13,8	23,3	23,5	3,6	5,7	10,3	5,1	26,0
Törzs (beteg)	31181	32745	6120	9576	9263	22636	32051	23793	17287	26685	26248	5782	32024	24676	29267	31668	6186	3982	32360

Antibiotikum	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
Amoxicillin	35202	40.6	6945	8.0	44458	51.3	86605
Amoxicillin/Clavulansäure	33077	29.0	21156	18.6	59706	52.4	113939
Ampicillin	87785	41.7	56353	26.8	66415	31.5	210553
Ampicillin/Sulbactam	68095	30.7	61786	27.8	92147	41.5	222028
Piperacillin	66814	41.1	6218	3.8	89701	55.1	162733
Piperacillin/Tazobactam	15288	7.5	9639	4.7	179268	87.8	204195
Cefepim	1393	5.8	525	2.1	22745	92.2	24663
Cefotaxim	11735	7.8	185	0.1	138587	92.1	150507
Ceftazidim	12556	5.7	4591	2.1	203896	92.2	221043
Cefuroxim	25728	11.5	80796	36.3	116249	52.2	222773
Ertapenem	22	0.1	2	0.0	43101	99.9	43125
Imipenem	22	0.0	23	0.0	209302	100.0	209347
Meropenem	14	0.0	12	0.0	224109	100.0	224135
Ciprofloxacin	41569	15.9	4408	1.7	215933	82.4	261910
Levofloxacin	34566	16.2	7203	3.4	172214	80.5	213983
Amikacin	16	0.2	189	2.9	6223	96.8	6428
Gentamicin	10975	4.6	1065	0.4	225127	94.9	237167
Tobramycin	1006	6.8	186	1.3	13685	92.0	14877
Doxycyclin	6387	33.7	111	0.6	12476	65.8	18974
Tetracyclin	22268	24.8	176	0.2	67169	75.0	89613
Co-Trimoxazol	58131	22.1	182	0.1	204416	77.8	262729
Fosfomycin	1903	0.9	72	0.0	214282	99.1	216257



Am Ende, trotz alle Mühe bleibt die  
Behandlung oft empirisch.

- Prophylaxe – Vorbeugen
- Chirurgisch
- Endocarditis
- Kontakt mit infektiösen Patienten (z. B. Meningococcus, Pest)

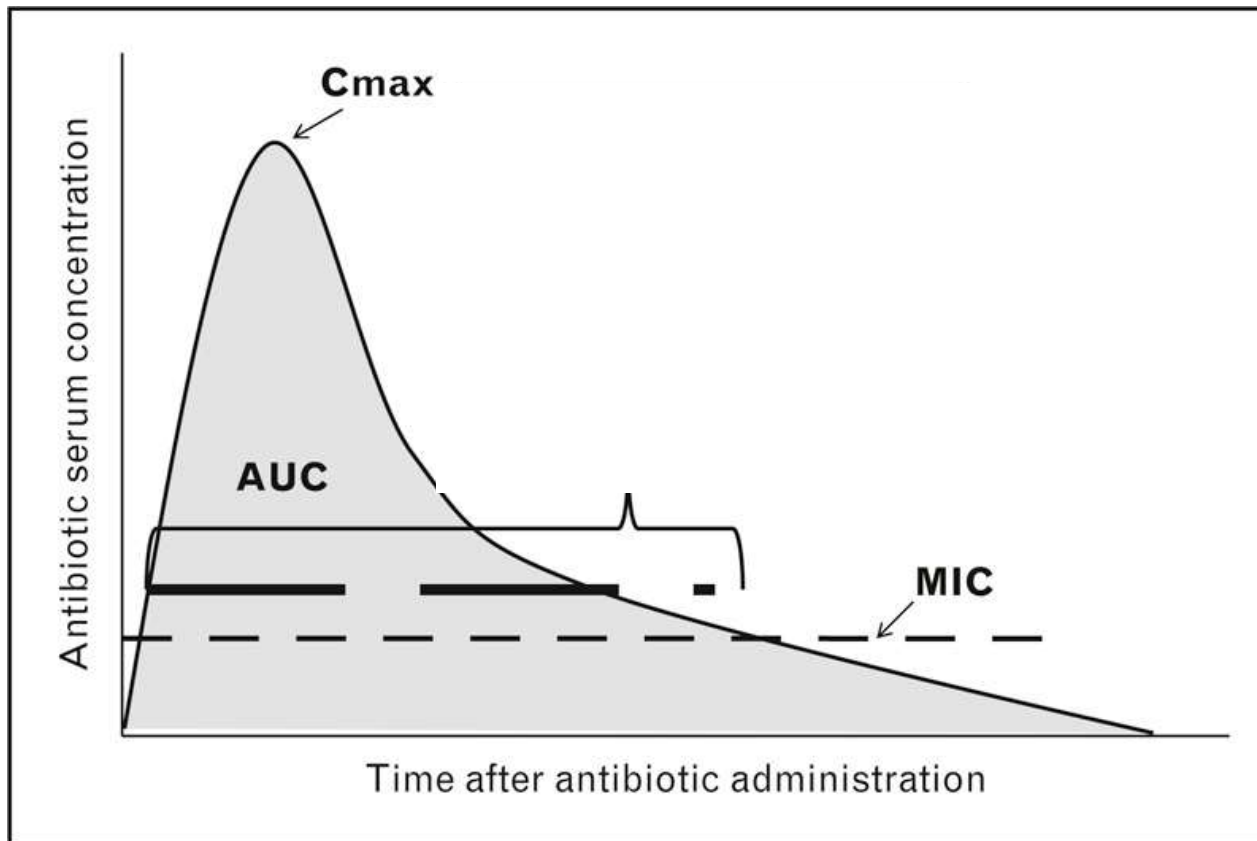
# Farmakokinetik, farmokodynamik

- MIC: minimale Hemm Konzentration

die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffs, bei der die Vermehrung von Bakterien in vitro nicht mehr wahrgenommen werden kann.

- $C_{\max}$ :höchste Konzentration in Serum nach der Eingabe
- $C_{\min}$ :Tiefkonzentration vor der nächste Gabe
- AUC:area under the curve (Total Exposition auf die Mikroben)
- $T_{1/2}$ :half life
- PEA:postantibiotischer Effekt, eine anhaltende Wirkung nach Tiefspiegel (bis die Vermehrung erneut anfängt)

# Farmakokinetik, farmakodynamik



Al-Dorzi et al.:Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. [Curr Opin Infect Dis](#). 2013 Apr; 27(2): 165–173.

# Kombination

- Das Spektrum zu verbreiten
- Die Wirkung zu verstärken
- Resistenz vorzubeugen

- Bakterizid (Bakterien werden abgetötet)
- Bakteriostatisch (Nur die Vermehrung von den Bakterien wird gehindert. Ohne Immunsystem geht die Genesung nicht!!)

# Fallbeispiel

- 10 Monate alter Säugling (Junge)
- Fieberhafter Infekt
- Urinkultur
- $10^4$  Enterococcus sp.
- Behandlung mit Cefixim

# Antibiotikagruppen

- Beta-lactam
- Makrolide (azalide, streptogramine), ketolide
- Lincosamide
- oxazolidine
- Fluorokinolon
- Aminoglikozid
- Glycopeptid
- Tetracyclin, glycyclin
- Sulfonamide
- Imidazole
- Polymyxine
- Rifamicine
- Andere (fusidinsäure, nitrofurantoin, chloramphenicole, mupirocine, fosfomycine)





# Problem-Erreger

- Staphylococcus aureus
- Enterococcus
- Pseudomonas aeruginosa
- Acinetobacter baumannii

# Beta-lactam Antibiotika

- Zellwandsyntese hemmen
- Zeitdependent
- Keine intrazelluläre Wirkung
- Beta laktamase Enzyme von Bakterien
- Bakterizid

# 1. Penicilline

- „**penicillin**“- G+ cocci, G-cocci, anaerob
- Penicillin mit penicillinase rezistenz (Stapylococcen-penicillinase)  
...**oxacillin**- MS Staphylococcus aureus (MSSA)
- Aminopenicilline(**amoxicillin/ampicillin**)  
+ manche G- aerob und Enterobacteriaceae (ohne betalaktamase  
produktion)
- Aminopenicilline+betalaktamse hemmer  
**Amoxicillin+Klavulansäure**  
**Ampicillin+Sulbactam** (gegen Acinetobacter baumannii auch)  
**Piperacillin+Tazobactam** (gegen Pseudomonas auch)

## 2. Cephalosporine

keine Wirkung: anaerob, Enterococccen, Listeria

- 1. Generation

Cefazolin, cefalexin, cefadroxil- G+ cocci

- 2. generation

Cefuroxim, cefprozil, cefamandol- weniger G+cocci , aber G- bacilli dazu

- 3. generation

Ceftriaxon, cefotaxim- breiter G-, inclusive Enterobacteriaceae

Ceftazidime-P-aeruginosa, ceftibuten, cefixime

- 4. generation

Cefepime (P. aeruginosa auch)

- 5. generation

Ceftaroline, ceftobiprole- MRSA auch

## 3. Carbapeneme

- G+, G-, anaerob, Pseudomonas
- Keine: Enterococcus faecium, Stenotrophomonas, Burkholderia
- Meropenem, Imipenem
- Ertapenem- keine Pseudowirkung oder A.baumannii, Enterococci
- Doripenem- gegen Pseudomonas mehr in vitro Aktivität

## 4. Monobactam

- Aztreonam-nur G-

# Aminoglikozide

- 30 S ribosome von Prokaryoten-protein Synthese
- Konzentrationdependent
- G-, aerob (Pseudomonas, Acinetobacter auch), Staphylococcus, Enterococcus
- Keine gastrointestinale Absorption
- Nephro-und ototoxizität
- Synergen mit Zellwand-active AB-Kombinationstherapie
- bakterizid



- Gentamicin
- Amikacin
- Tobramycin
- Streptomycin- M.tuberculosis, Y. pestis
- Paramomycin-Protozoa

# Glikopeptide

- G+
- Zellwandsynthese
- Parenteral, eventuell lokal (z. B. intratecal, per os-keine Absorption)
- Bakterizid (manchmal nur in Kombination)
- AUC/MIC

- Vancomycin

- Teicoplanin

- MRSA, MRSE, Enterokokken, koag. Neg. Staphylokokken

- Pseudomembranosus colitis

# Lipopeptide

- Spektrum ähnlich zu Glikopeptide (G+), aber besseres Resistenzprofil (gegen VRE auch)
- Daptomycin

# Lipoglikopeptid

- Telavancin
- Dalbavancin
- Ornitavancin

# Lineolid (Oxazolidinone)

- G+ cocci, multiresistent auch, G+ bacilli (anaerob auch)
- Keine G- Wirkung außer Pasteurella
- Tedizolide

# Quinolone

- Bakterizid
- DNA synthese hemmend (Gyrase, Topoisomerase hemmend)
- Aerob G- bacilli, Pseudomonas, mit den neusten Gen. immer mehr G+,
- Keine: Enterococcus, anaerob(!)
- Mycobacteria
- Zeit-und Konzentrationdependent (AUC/MIC)

- 1. Generation

Nalidixsäure, Oxolinsäure

- 2. Generation

Ciprofloxacin

- 3. Generation

Levofloxacin G+

Moxifloxacin, G+, keine Pseudo

- 4. Generation

Gemifloxacin (MDR Pneumokokken)



# Tetracycline

- Protein synthese inhibitor (50S)
- Bakteriostatisch
- Intrazelluläre, früher G+ cocci, manche G- bacilli
  
- Tetracycline
- Doxycycline

# Glycycline-

- G+, G- aerob, anaerob, atypische Bakterien
- MRSA, VRE, ESBL
- Keine antiPseudomonas Wirkung
- Tigecycline

# Sulfonamide

- Folat reductase inhibitor
- Bakterizid
- G+ Kokken, G-bacilli (außer Pseudo, anaerobs)
- Bakterizid in combination (1:20)
- **TMP/SMX**

# Makrolide, Ketolide

- Protein synthese inhibitor (50S)
- Bakteriostatisch
- Gegen Enterobacteriaceae und Pseudomonas nicht gut
- G+ cocci, G- cocci, G- aerob, atypische Bakterien, Campylobact., Helicobact.
- Sehr hohe intrazelluläre Konzentration
  
- **Erythromycin** -pertussis, campylobacteriosis
- **Clarithromycin**- G+ Kokken (Strepto, MSSA), G-
- **Azithromycin**- G- besser, wie E und C
  
- **Spiramycin**

# Ketolide

- Wie Makrolide, nur bessere Resistenzprofil
- Telithromycin

# Streptogramine

- G+
- Keine Wirkung gegen E.faecalis, aber gegen VRE(.faecium)
- Quinopristin+dalfopristin
- Pristinamycin

# Lincosamide - Clindamycin

- Bakteriostatisch
- Toxinsynthese hemmend
- Streptokokken, Staphylokokken (eventuell MRSA auch)
- Anaerob (G+ und G-)
- Keine: Enterobacteriaceae, Enterococcus, Haemophilus, N. meningitidis
- Keine ZNS penetration

# Imidazoline

- Anaerob, manche Parasiten
- Bakterizid
- CNS auch
  
- Metronidazol
- Tinidazol



# Rifamicine

Keine Monotherapie wegen schneller Resistenz

- Antistaphylococcal, Tb, Chlamydia, Legionella
- Rifampin, rifabutine
- Rifaximine – keine Absorption!

# Polymyxine

- Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter
- Keine: Proteus, Burkholderia, Serratia
- Keine ZNS
- Colistin

# Sonstige AB 1.

- Monotherapie in unkomplizierten Harnwegsinfekt
- Nitrofurantoin
- Fosfomycin

## Sonstige 2.

- Lokale (antiMRSA) Antibiotika
  - Mupirocin
  - Bacitracin
  - Fusidinsäure

## Sonstige 3.

- fidaxomicin

# Neue Antibiotika

- [Ceftolozane-tazobactam](#) (P. aeruginosa, ESBL, G+ schwach)
- [Ceftazidime-avibactam](#) (P. aeruginosa, ESBL)
- [Meropenem-vaborbactam](#) (Class A carbapenemase Hemmung)