

Makrolide, Ketolide, Lincosamide, Streptogramine

20.11.2019

Kornél Király

Makrolide (Proteinsynthese - 50S)

- **Erythromycin**
 - **Clarithromycin**
 - **Roxithromycin**
 - **Josamycin**
 - **Azithromycin**
 - **Dirithromycin**
 - **Spiramycin**
-
- reversible Bindung an die 50S Untereinheiten der Ribosomen, Hemmung der Elongationsphase durch Hemmung der Translokation (Blockade der Verschiebung der an tRNA gebundenen Peptidkette von der Akzeptor an die Donorposition)
 - bakterio-statische (bakterizide) Wirkung

Makrolide

- **Wirkungsspektrum**

- therapeutisch wichtigste empfindliche Bakterien:

- zellwandlose, intrazelluläre Bakterien (Mykoplasmen, Ureaplasmen, Chlamydien, Legionellen) (Rickettsia – NICHT)

- grampositive Kokken (Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken)

- weitere empfindliche Bakterien: einige gramnegative B. (Campylobacter, Helicobacter, Neisseria, Haemophilus (azithromycin besser), Bordetella, Treponema, Corynebakterien, Listerien, Borelien (Wirkungsspektrum?), atypische Mycobakterien

- **Resistenz**

- Efflux, erschwerte Permeabilität

- veränderte Bindungsstelle (MLS_B)

- **klinische Anwendung**

- Atemwegsinfektionen oder andere Inf. mit intrazellulären, zellwandlosen Bakt. (z.B. Pneumonie mit intrazellulären Bakt. – erste Wahl)

- Penicillin-Alternativen (grampositiv - Atemweg)

- STD (NGU, Lymphogranuloma, Granuloma ing., Ulcus molle)

- Helicobacter-Eradikation (clarithromycin), Campylobacter-Enteritis, Diphtheria, Pertussis, Listeriosis, atypische Mycobakt. Inf.

- **Spiramycin** – spezielle Spektrum und Anwendung: Toxoplasmose in der Schwangerschaft

Makrolide

- **Pharmakokinetik**

- **Erythromycin**

- säureinstabil (oralen Gabe nur in geschützter oder veresterter Form)
 - gute Verteilung (Ausnahme: ZNS)
 - kurze HWZ (4x/Tag) (Leber-Galle)

- **neuere Substanzen**

- säurestabil, längere HWZ (1-2x/Tag)
 - hohe Konz. (Aufnahme) in Leukozyten, Macrophagen – stärkere Wirkung, kürzere Therapie (PAE) – Azithromycin: 3-Tages Therapie

- **NW-en**

- **Gastrointestinal:** Schmerzen, Brechreiz, erbrechen, Appetitlosigkeit – bes. Erythromycin – Motilin-Wirkung (neuere Makrolide – weniger GI Störungen)
 - selten Allergie, Leberproblemen oder QT-Verlängerung,
 - **Mögliche Teratogenität (Clarithromycin)**

- **Interaktionen**

- **CYP Hemmung (14-gliedriger Ring – erythromycin, clarithromycin)**
 - erhöhte Spiegel von Theophyllin, Warfarin, einige Antihistaminika, Statine
 - **Azithromycin und Dirithromycin – keine Enzymhemmung (15-gliedriger Ring)**

Ketolide (Proteinsynthese - 50S)

Telithromycin – wie Makrolide

- Vorteile: höhere Säurestabilität, stärkere antibakt. Wirkung
- kann gegen Makrolid-Resistente Bakterien wirken (Efflux-Resistenz ist weniger, MLS-Resistenz kann auch weniger sein, wenn induzierbar z.B. Pneumokokken)
 - besser Wirkung gegen
 - *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*
 - Staphylokokken (aber nicht, wenn MLS_B-Resistenz ist der Fall)
 - *H. influenzae*
 - intrazelluläre Bakterien – ähnlich wie Makrolide
- Anwendung: Pneumonie
- NW-en
 - Gastrointestinale Strörungen (Diarrhö >10%), QT Verlängerung, Sehstörungen
 - selten **tödliche Leberproblemen**
- Interaktionen: CYP-Hemmung

Lincosamide (Proteinsynthese - 50S)

Clindamycin

- Bindung an 50S Untereinheit, Hemmung der Proteinsynthese, bakteriostat.
- Spektrum
 - grampositive Kokken
 - Anaerob Bakt. (Ausnahme. *Cl. difficile*)
- Resistenz: veränderte Bindungsstelle (MLS_B)
- Pharmakokinetik
 - 80-90% Resorption, gute Verteilung (Ausnahme: ZNS), hohe Konz. in Abszesse, Knochen und Weichteile
 - Elimination: Leber – Gall/Harn, 3x/Tag
- Anwendung (im Zahnarztpraxis auch relativ häufig!)
 - grampositive Kokken (z.B. Staphylokokken- Osteomyelitis, Erysipel, toxisches Shocksyndrom)
 - gemischte oder anaerob Inf.
- NW-en
 - mögliche schwere Dysbacteriose, (inkl. *C. difficile* – pseudomembr. Colitis)

Streptogramine (Proteinsynthese - 50S)

Streptogramin B:A (Quinupristin/Dalfopristin) 30:70% Gemisch

- **synergistische Wirkung – Hemmung der Proteinsynthese (50S - Elongation) – schnelle bakterizide Wirkung (E. faecium – langsamer getötet), postantibiotische Wirkung**
- **wichtiger Teil der Spektrum**
 - **grampositive Kokken, inkl. multiresistente Bakterien (z.B. MRS, VRS), E. faecium, aber nicht E. faecalis**
 - **weitere empfindliche Bakterien: Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, M. catarrhalis, H. influenzae**
- **Resistenz**
 - **veränderte Quinupristin-Bindungstelle (MLS_B)**
 - **enzymatische Inaktivierung von Dalfopristin oder Efflux**

Streptogramine

- **Pharmakokinetik**

- i.v. Gabe (einstündige Infusion – zentraler Venenkatheter) - 3x/Tag
- kurze HWZ (1 St.), hohe Konz. in Leukozyten
- Elimination - Fäzes – unabhängig von Nierenfunktion

- **Anwendung**

- Reservantibiotikum: wenn andere Antibiotika sind nicht wirksam – vor allem *E. faecium* (aber nicht *E. faecalis*), andere grampositive Kokken (Staphylokokken, Pneumokokken)

- **NW-en**

- Gastrointestinale Problemen (Breachreiz, Erbrechen, Diarrhö),
- Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Gewebeirritation an der Infusionsort
- erhöhte Bilirubin, Allergie

- **Interaktion**

- Hemmung der CYP3A4 – erhöhte Konz. von Benzodiazepine, Ciclosporin, Warfarin, antiretrovirale Substanzen

**Aminoglycosid-Antibiotika,
Chloramphenicol,
Tetracycline und Glycylcycline,
Linezolid**

Aminoglycoside (Proteinsynthese - 30S)

- **Bindung an 30 S Untereinheit**
 - Hemmung, Lesefehler – irreversibel Schädigung – bakterizide Wirkung (Konz.-Abhängig)
 - postantibiotische Wirkung - 3-6 St
 - „first exposure effect“ – vorübergehende Resistenz nach der Gabe
 - einmal Täglich
- **Penetration in die Zelle**
 - zum Teil O₂ -abhängig (hoche Membranpotentielle nötig) → keine Wirkung gegen anaerob Bakterien
- **Resistenzmechanismus**
 - enzymatische Inaktivierung (Adenylierung, Acetylierung, Phosphorylierung)
- **Pharmakokinetik**
 - schlechte Resorption (systemische Behandlung – iv oder im)
 - nicht liquorgängig
 - renale Ausscheidung (unverändert) – Nierenfunktion!

Aminoglycoside

- **schmale therap. Breite, potentiell schwere toxische Wirkungen**
 - **Nephrotoxizität**
 - **settbare Transport in die Zellen der proximalen Tubuli**
 - **in der Regel reversibel**
 - **höheres Risiko bei Komb. mit nephrotoxischer Substanzen (z.B. Vancomycin)**
 - **Ototoxizität**
 - **vestibuläre oder Hörstörungen**
 - **Neuromusc. Blockade**
 - **bei schneller i.v. Gabe**
 - **Allergie - selten**

Aminoglycoside

- **Spectrum: Gram negative Stäbchen - Hauptindikation**
- **Gram positive**
 - empfindlich: **S. aureus, coagulase-negative Staph., A-Strept.**
 - weniger empfindlich: B-Strept., Enterokokken, andere gram-positive Bakt.
- **Mycobakteria**
- **Anaerob und intrazell. Bakt. – Resistent**

Klinische Anwendung

- **neuere (standard systemische) Aminoglycoside – wichtige Antibiotika bei schweren Infektionen (in der Regel in Komb. – mit β -Lactam oder GP AB; Harnweginf: Monotherapie)**
- **alte Aminoglycoside – spez. Ind oder lokal**
- **einmal täglich**
- **Nierenfunktion! (wenn nötig – Monitoring)**

Aminoglycoside

alte Aminoglycoside

Streptomycin

- zu viel Resistenz, zu starke Ototoxizität
- Indikation: Tuberkulose, Zoonosen (Pest, Tularemie, Brucellose – in Komb. mit Doxycyclin)

Neomycin, Kanamycin

- zu toxisch
- lokal (Kreme, Gelkenke, Pleura, Augentropfen Neomycin – auch oral in Darm)
- Kanamycin – Mycobacterielle Infektionen (TBC: es kann bei Streptomycin Res. wirken und atypisch)

Aminoglycoside

Neuere (standard syst.) Aminoglycoside

Gentamicin – standard

- parenteral - schwere akut lebensbedrohliche Inf. In Komb. mit β -lactam AB (in getrennten Lösungen – pot. Inaktivierung)
 - Sepsis, Pneumonia, Endocarditis (z.B. Pseudomonas, Enterobacter, Serratia, Proteus, Acinetobacter, Klebsiella)
- lokal auch („Perlenkette“ ins Intraossealraum)
- resistenz - möglich (Pseudomonas, Strepto., Enterok.)

Tobramycin – ähnlich, etwas weniger Resistenz (auch Lokal als Augentropfen)

Netilmicin – ähnlich, etwas weniger Resistenz und Toxizität

Amikacin

- am wenigsten Resistenz (aber weniger potent, höhere Dosen nötig)
- reserve – Krankenhaus (auch bei Mycobakteria)

- **Spectinomycin** – kein Aminoglykosid, ähnliche Struktur
 - kein Lesefehler, nur bakteriostatisch
 - Ind.: Gonorrhoea, (reserv)
 - i.m.
 - NW
 - Schmerzen (Injektionsort), Fieber, Brechreiz
 - selten nephrotoxisch oder Anemia
- **Capreomycin** – es wirkt wahrscheinlich ähnlich als Aminoglykoside
 - 2. Wahl Antituberculoikum

Chloramphenicol (Proteinsynthese - 50S)

- ursprünglich breites Spektrum; aber schwere NW-en (und auch Resistenz) – kaum mehr verwendet
 - Hemmung der Peptidyl-transferase (bakteriostatisch)
 - Pharmacokinetik – sehr gut
 - gute Res., Verteilung (ZNS, Abscess, Plazenta)
 - Elimination: Leber (Glucuronid-Konj.) - Harn
- NW-en
 - Knochenmarksuppression
 - dosis-abhängig, reversibel oder
 - idiosyncratisch irreversibel (aplastische Anaemie)
 - graue Baby Syndr.
 - gastroint. Störungen (dysbakt., cand.)
- Wechselwirkungen – Enzym-Hemmung (z.B. Phenytoin, Warfarin, Methotrexat)
- Anwendung – selten (Gehirnabszess, schwere Rickettsiose – Schwangere!, schwere Meningitis – wenn es keine Alternative gibt)

Tetrazykline (Proteinsynthese - 30S)

- **Tetracyclin**
- **Oxytetracyclin**
- **Chlortetracyclin**
- **Doxycyclin**
- **Minocyclin**

- **Hemmung der Bindung von Aminoacyl-tRNA**
- **bakteriostatisch**
- **ursprünglich breites Spektr. (ausser Pseudomonas und Proteus) – aber sehr fortgeschrittene Resistenzentwicklung (Efflux)**

Tetrazykline

- **Pharmakokinetik**
 - **alte Subst.**
 - **70% Resorption, 4x/Tag (Dysbakteriose!)**
 - **Leber - Niere**
 - **Doxycyclin**
 - **vollständige Res.**
 - **Elimination – auch Galle**
 - **1x/Tag**
 - **zweiwertige Kationen! - Komplexbildung**
 - **gute Verteilung periphär (ZNS nicht)**

Tetrazykline

- **Anwendung – nur gezielte Bereiche**
 - **Zoonosen**
 - **Brucellosis, Tularemia, Pest – in Komb. mit Aminoglycoside**
 - **Rickettsiosen**
 - **Lyme, Leptospirose**
 - **alternative Möglichkeit gegen intrazell. Bakt. (Mycoplasma, Chlamydia)**
 - **Helicobacter-Eradication, Campylobacter-Enteritis, Cholera, atypische Mykobakt., Acne, Syphilis?**
 - **gemischte aerobe-anaerobe Inf (Endopelvititis)**
- **NW**
 - **gestörte Knochen und Zähne-Entwicklung – kontraindiziert für Kinder!**
 - **Dysbakt., Candidiasis**
 - **Photosensitivität**
 - **Oesophageal Ulzerationen – viel Wasser bei Einnahme**
 - **Verälterte Doxycyclin ist nierentoxisch!!**

Glycylzykline (Proteinsynthese - 30S)

Tigecyclin – ähnlich zu Tetracycline, aber

- kein Efflux-Resistenz (ausser Pseudomonas und Proteus)
 - breites Spektrum
 - reserv-Antibiotikum für
 - gram positive Kokken (inkl. MRSA, VRSA)
 - gram positive Stäbchen
 - intrazell.
 - gram negative (ausser: Pseudomonas, Proteus)
 - und anaerob Inf.
- i.v. 2x/Tag (Elimination mit Galle – nicht wirksam in Harnwegsinfektionen)
(bakteriostatische Wirkung ist nicht optimal bei schweren Inf.)

Eravacyclin

- Neue Derivate. Spektrum ist ähnlich zu Tigecyclin. Es ist bei komplizierte Intraabdominale Infektionen indiziert

Oxazolidinone (Proteinsynthese – spez.)

Linezolid

- spezielle Bindungsstelle (50S) – kein Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika
- **Spektrum**
 - therapeutisch wichtig - gram-positive Erreger
 - Strepto., Staphylo., Entero. (inkl. MRSA, VRSA, VISA, VRE)
 - gram-positive anaerobe Kokken, gram-positive Stäbchen
 - bacteriostatisch (Streptokokken - bacterizid)
- **Pharmakokinetik**
 - gute Resorption - oral, 2x/Tag, (i.v. auch möglich)
 - gute Verteilung (inkl. ZNS)
 - zum Teil unverändert, zum Teil umgewandelt – zum Teil Harn, zum Teil Galle
- **Anwendung**
 - schwere Pneumonie, schwere Haut und andere Staph. oder Strept. Inf. (reserv-Antibiot.)

Oxazolidinone

- **NW-en**

- **Myelosuppression – nicht schwer, wöchentlich Blutkontr.**
- **gastrointestinale Störungen (Durchfall, Brechreiz, Erbrechen)**
- **Laktatazidose**
- **Kopfschmerzen, Allergie, erhöhte Leberenzyme**
- **gestörte männliche Fertilität**
- **Käse-Reaktion (Diät!) – MAO-Inhibitor Abbauprodukt**

Tedizolid phosphat

- **Tedizolid-Vorstufe (iv. oder po.)**
- **stärker gegen Staph.**
- **es scheint weniger toxisch als Linezolid**
- **1x/Tag**

Fusidinsäure

- Proteinsynthese Hemmer. Ribosome untereinheit?
- Spektrum: Gr+ Kokken (besonders Staphylokokken, nicht gegen Enterokokken), Corynebacteria, Clostridia
- Kein Kreuzresistenz, aber relativ schnelle Primerresistenz
- Heute nur als Creme oder Augentropfen erreichbar (früher auch Tablette und Infusion)
- NW: Leberfunktionsstörung (Systemisch)

Mupirocin

- Es hemmt die Einbau von Ile in Proteine
- Wirkt gegen Gr+ Bakteria
- Es wird als Nasencreme benutzt für Eradikation von MRSA Kolonisation bei Ärzten o. Krankenschwestern