

# Zellwandsynthese Hemmer Antibiotika

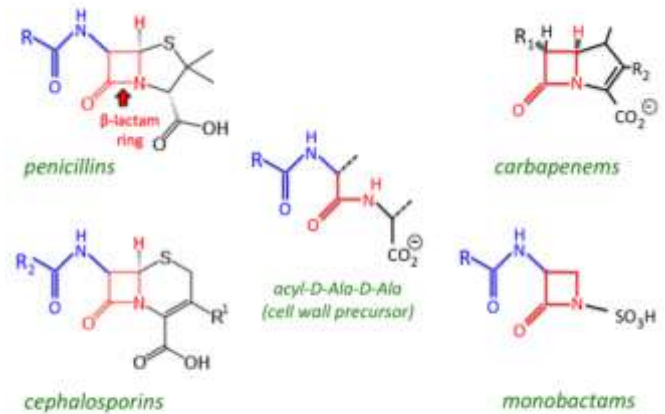
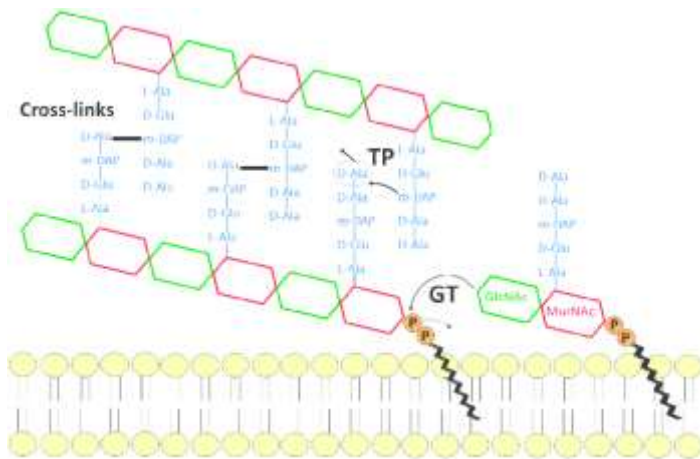
Kornél Király

13.11.2019

# B-Laktam Antibiotika

## Wirkungsmechanismus

- Die sind Hemmer des Transpeptidase-Enzymes (Penicillin Binding Proteine PBP)



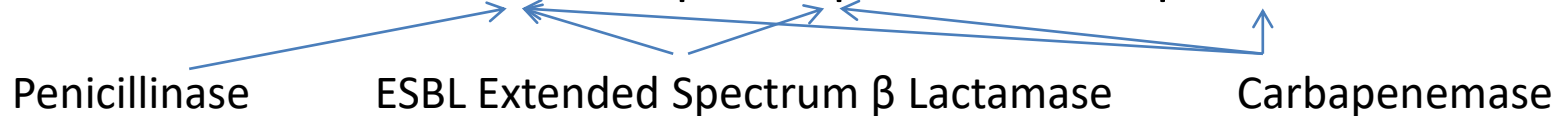
- Das Enzym befindet sich an extrazelluläre Oberfläche der (inneren) Membrane
- Die brauchen Membranporen an äusere Membrane für die Penetration
- Die besitzen zeitabhängige bakterizide Wirkung gegen wachsende Bakteria
- Zellwandlose Bakteria sind natürlich resitent

# B-Laktam Antibiotika

## Wirkungsmechanismus

- Hintergrund des unterschiedliche selektivität
  - Affinität zu der Transpeptidase
  - Penetrationsfähigkeit durch
    - Äußere Membrane
    - Dicke Zellenwand der Gr+ Bakteria
  - Langsamme Wachstum kann die Wirkung verhindern
- Resistenzentwicklung
  - $\beta$ -Lactamase Produktion: die Sensitivität der unterschiedlichen  $\beta$  Laktam Antibiotika ist verschieden

Stabilität: Penicilline < Cephalosporine < Carbapeneme



- Reduktion der Membranporen / Effluxpumpe in äusere M.(Gr-)
- Mutation der Transpeptidase (Gr+ Kokken)
- Die sind mit Aminoglykoside synergistisch

# B-Laktam Antibiotika

## Allgemeine Kinetik, NW

### Kinetik:

- Per os. Verfügbarkeit ist Variabel (die Mehrheit ist parenteral)
- Verteilung ist Extracellular (Intrazelluläre Erreger sind natürlich Resistent)
- ZNS Penetration ohne Entzündung ist gering. Bei Meningitis die Penetration oft genügend, aber variabel
- Generelle Eliminationwege: tubuläre Sekretion in der Niere
- HWZ ist variabel

### Nebenwirkungen:

- Allergie (häufigkeit unterschiedlich)
- Nephrotoxizität (selten)
- Epileptogenisch (bei sehr hohen Dosen möglich)

# Penicilline

- Alle Penicilline
  - Haben kurzes HWZ und sind durch Niere eliminiert
  - sind sehr einfach durch  $\beta$ -Lactamasen abgebaut
  - Die wirken allgemein relativ gut gegen anaerobe Bakteria
  - Häufigkeit von Allergie ist relativ hoch, es kann lebensgefährlich sein

# Basis Penicilline

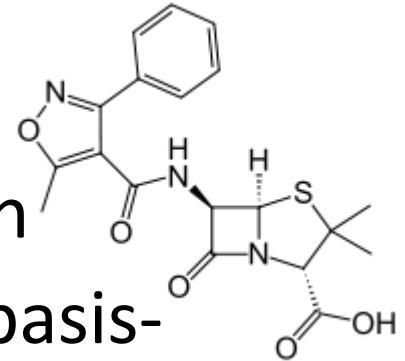
- Penicillin G
  - Es wahr von *Penicillium notatum* (Schimmelpilz) von Alexander Flemming in 1940 hergestellt
  - Es ist nur iv. verwendbar, da es säuerlabil ist
  - Es hat sehr kurze HWZ (0,5St) und daher muss es mindestens 4x/Tag infundiert werden
  - Dessen Menge ist in Millioneinheiten (ME) kalkuliert
  - Dessen Originalspektrum wahr breiter aber sehr viele Bakteria haben Resistenzen entwickelt
  - Heute es ist noch Wirksam und verwendet (nicht verwendet):
    - *S. pyogenes* (bei Weichteilinfektionen)
    - Anaerobe Gr+ Kokken
    - *B. anthracis* (nicht 1. Wahl)
    - Gasbrand Clostridien
    - *C. botulinum* und *tetani* (hier die AB Behandlung nicht die wichtigste)
    - *T. pallidum* (iv. wird nur bei Neurosyphilis gegeben, extrem hohe Dosen sind nötig)
    - *Actinomyces*
    - *P. multocida* (Hund/Katzenbiss Fieber)
    - *B. fragilis*
    - (*Leptospira*, *B. burgdorferi*, Gonokokken – heute schon im mehrheit resitent)

# Basis Penicilline

- Die haben gleiche Wirkungsspektrum wie Penicillin G
- Penicillin V, (Penamecillin)
  - Oral verwendbare Derivate
  - Wichtigste Indikation: nicht lebensgefährliche S. pyogenes Infektionen (Pharyngitis, tonsillitis follicularis, Scharlach)
- Procain-penicillin, Clemizol-penicillin
  - Im. verwendbare Depo Verbindungen HWZ (12/24St)
  - Früher die waren benutzt als Einmalbehandlung von Gonorrhoe
- Benzathin Penicillin
  - Im. verwendbare Depo Verbindung mit ultralangen HWZ (2 Wochen)
  - Heute es ist die 1. Wahl für Behandlung von Syphilis
  - Es ist auch benutzt als Rezidivprophylaxe von Rheumatischem Fieber

# B-Lactamas stabile Penicilline

- Wegen bulkige Seitenkette der Penicillinaseemzme kann nicht zubinden
- Die besitzen eine gleiche Spektrum als basis-Penicilline, aber gegen nicht MRSA (MSSA) Staphylokokken die sind sehr wirksam (gegen andere die sind schlechter als basis-P.)
- Deren einzige Indikation ist ein MSSA Infektion
- Stoffe: Methicillin (nicht mehr im Handel wegen Nephrotoxizität), Oxacillin (iv.), Cloxacillin, Dicloxacillin (iv. po.), Flucloxacillin (iv. po.)





# Breit Spektrum Aminopenicilline

- Spektrum: basis Penicilline +
  - Pneumokokken (Res. möglich)
  - Enterokokken (Res. häufig)
  - S. agalatie
  - Listeria monocitogenes
  - Corynebacterium diphteriae
  - Enterobakteriaceae Familie (Coli, Shigella, Salmonella, Klebsiella usw. – Resistenzen sind variabel)
  - H. influenzae
  - H. pylori
  - B. burgdorferi
  - Weitere anaerobe Bakteria (Mundhöhle!)
- Stoffe:
  - Ampicillin (iv./po., schlechte po. Aufnahme)
  - Amoxicillin (iv./po., bessere po. Aufnahme)
  - Die sind oft mit  $\beta$ -Lactamase H. kombiniert: Amp + Sulbactam, Amox + Klavulansäure
  - Beide haben kurze HWZ, Amox. Ist meist preferiert

# Breit Spektrum Aminopenicilline

- Indikatione:
  - Obere Atemwegsinfektione (Tonsillitis, Sinusitis, Otitis media) 1. Wahl
  - Pneumonie (typische)
  - Zahnentzündungen und weitere Dentale Infektione
  - Nicht nosokomiale Harnwegsinfektione
  - Listeria Inf. (Meningitis, ohne Klavulansäure)
  - S. agalatie Eradikation (Schwangerschaft)
  - Prophylaxis bei Bauchkirurgie
  - Lyme Krankheit (Amox ohne Klavulansäure)
  - H. pylori Eradikation (Amox ohne Klavulansäure) in Kombination
- Extra NW:
  - Dysbakteriose (Diarrhö)
  - Ampicillin rash (mobilliform Exanthemen bei EBV Infektion)

# Erweitertes Spektrum Ureido- und Carboxypenicilline

- Spektrum: Aminopenicilline + nosokomiale Gr- Bakteria (Pseudomonas)
- Stoffe:
  - Ureidopenicilline
    - Azlocillin
    - Mezlocillin
    - Piperacillin (+ Tazobactam) (iv.)
  - Carboxypenicilline
    - Ticarcillin
    - Carbenicillin
    - Temorcillin
- Indikatione: Nosokomiale (gemischte) Infektionen

# Cephalosporine

- Die sind weniger wirksam allgemein gegen Anaerobe erregere als Penicilline (Ausnahmen: Cephameycins) – die verursachen weniger Dysbacteriose
- Allergie gegen Cephalosporine ist deutlich seltener
- Spektrum wechselt während Generationen
- HWZ wird meist länger bei späteren Generationen
- ZNS Penetration wird besser meist bei späteren Generationen
- Auser Europa sind noch viele Cephalosporine im Handel

# I. Generation Cephalosporine

- Spektrum: Gr+ basierten Spektrum – gute Wirkung gegen Gr+ Kokken aber auch gegen einfachere Coliform Bakterien (aber zB. keine Wirkung gegen Haemophilus)
- Kinetik: HWZ ist kurz, ZNS Penetration ist gering, Elimination durch Niere
- Stoffe und Indikationen:
  - Cefalexin, Cefadroxil: po., die können bei Obere Atemwegsinfektionen, einfache UTI eingesetzt werden
  - Cefazolin: iv., es kann als Prophylaxemittel bei Orthopedikchirurgie benutzt werden (gute W. gegen S. aureus)

# II. Generation Cephalosporine

- Spektrum: ähnlich zu Aminopenicilline (mit Lactamasehemmer), aber schwächer gegen Anaerobe und kein W. gegen Listeria
- Kinetik: meist länger WHZ, ZNS Penetration ist meist noch schwach
- Stoffe:
  - Cefuroxim (iv. die typischste Mittel, relativ gut ZNS)
  - Cefamandol (iv. Leber-Galle Elimination, spezielle NWs\*, im DE nicht im Handel)
  - Cefoxitin (iv. Cephameycin, in EU die einzige Ceph. mit guten Anaerob Eff.)
  - Cefaclor (po., es ist zwischen 1. und 2. Gen. In eigenschaften)
  - Cefuroxim-axetil (po. Prodroge)
  - Cefprozil (ähnlich zu Cefuroxim-axetil)
- Indikatione: Die sind bei Atemwegsinfektione und Harnwegsinfektione die erste Alternativen von Aminopenicilline (kein obligate Kreuzresistenz)
- NW: ähnlich zu Aminopenicilline, aber weniger Dysbakteriose
  - \*Alkohol Intoleranz und Geringungstörungen

# III. Generation Cephalosporine

- IV. Wirkstoffe, A Subtyp
  - Spektrum: sehr gute aerobe Wirkungsspektrum gegen die meisten nicht-nosokomiale Gr- Bakteria (Spiroethen auch). Gegen Pneumokokken und S. piogenes gute W (aber nicht gegen Stapylkokken und Enterokokken)
  - Stoffe:
    - Cefotaxim: sehr gute Penetration in ZNS, kurzer HWZ und renale Ausscheidung
    - Ceftriaxon: sehr gute Penetration in ZNS, lange HWZ und Leber-Galle Ausscheidung (Neugeborene können nicht Ausscheiden)
  - Indikatione (meist Ceftriaxon)
    - Nicht nosokomiale Pneumonie
    - Nicht nosokomiale Pyelonephritis
    - Meningitis
    - Gonorrhö
    - Neurolyme
    - Intraabdominale Infektione (mit Metronidazol)
  - Keine spezielle NW (Dysbakteriose, Allergie möglich)

# III. Generation Cephalosporine

- IV. Wirkstoffe, B Subtyp
  - Die besitzen Aktivität gegen nosokomiale Gr- Bakteria (bes. P. aeruginos, aber Resistenz möglich)
  - Stoffe:
    - Ceftazidim (schwächste gegen Gr+, penetriert gut in ZNS)
      - Ceftazidim + Avibactam: kann ESBL Resistenz durchbrechen
    - Cefoperazon (besser gegen Gr+, kein ZNS Penetration, Leber-Galle Ausscheidung, Cefamandol ~ NWS)
  - Indikation: nosokomiale Gr- Infektionen
- Po. Wirkstoffe
  - Die sind etwas besser gegen Gr- (aber nicht gegen nosokomiale) und deutlich schwächer gegen Gr+ Bakteria als II. Gen. orale Cephalosporine
  - Die haben langen HWZ
  - Stoffe:
    - Cefixim
    - Cefibuten
    - Cefpodoxin-proxetil
  - Indikation: Nicht nosokomiale Harn- und Atemwegsinfektionen



# IV. und V. Generation Cephalosporine (iv.)

- IV. Generation
  - Cefepim: es wirkt sehr gut gegen Gr- (auch nosokomiale) aber auch gegen Gr+ (Staphylokokken). Es penetriert auch in ZNS.
  - Ceftolozan (+ tazobactam): die Kombination wirkt besonders gut gegen Gr- Bakterien (Ceftazidim ähnlich). Die Zugabe des Lactamasinhibitors kann die Aktivität noch erweiteren.
  - Die sind bei nosokomialen Gr- Infektionen (Cefepim auch manchmal Gr+) verwendet (UTI, Intraabdom. Inf.)
- V. Generation
  - Die einzige  $\beta$ -Laktam AB, was MRSA Typ Resistenz durchbrechen kann. Seine Indikationen sind nicht nosokomiale Pneumonie und Weichteilinfektionen
  - Ceftarolin-fosamil
  - Ceftobiprol

# Carbapeneme

- Spektrum: sehr breit (Gr+ und G- aerobe und anaerobe Bakteria, auch nosokomiale. Die wirken nicht gegen MRSA und Amp. res. Enterokokken. Gr- können auch Resistenz haben manchmal durch Carbapenemase oder häufiger durch Effluxpumpe. Die besitzen die höchste Stabilität gegen Spaltung.
- Kinetik: alle sind iv. und renal ausgeschieden
- Stoffe:
  - Ertapenem: wenigst effektive, wirkt nie gegen Pseudomonas
  - Imipenem: wirkt etwas besser gegen Gr+. Dehydropeptidase in der Niere baut es schnell ab, deswegen mit cilastatin kombiniert. ZNS penetration ist geringer aber jedoch kann nephrotoxisch sein.
    - Imipenem + Relebactam: Relebactam blockiert Carbapenemase von Enterobacteriaceae (nicht jeder)
  - Meropenem: etwas besser gegen Gr- Bakteria und bessere ZNS Penetration.
    - Meropenem + Vaborbactam: Vaborbactam blockiert Carbapenemase von Enterobacteriaceae (nicht jeder)
  - Doripenem: ähnlich zu Meropenem
- Indikatione: multibakterielle oder nosokomiale Infektionen, Infektionen durch ESBL produzierende Bakteria

# Monobactame - Aztreonam

- Aztreonam wirkt ausschließlich gegen aerobe Gr-Bakterien (auch nosokomiale).
- Es ist iv. verwendbar und renal ausgeschieden. ZNS-gängigkeit ist schlecht. Es kumuliert sich in der Lunge.
- Es gibt keine Kreuzallergie mit Penicillinen und Cephalosporinen.
- In erster Linie (aber selten) wird es bei Gr-Pneumonia verwendet.

# Glycopeptid Antibiotika

- WM: Glycopeptide hemmen Kreuzvernetzung während Zellwandsynthese ( $\sim$   $\beta$ -Laktame) aber die binden an Zellwandmonomere (Zu D-Ala-D-Ala Ende). Transpeptidase Mutation (MRSA, Amp. res Enterokokken) kann deren nicht stören. Resistenz kann entwickeln durch Wechsel von D-Ala zu Laktat (VRE, VRSA). Andere Möglichkeit ist die „verdickte“ Zellenwand, es macht teilresistenz (VISA). Die können nicht durch äußere Membrane penetrieren: nur gegen Gr+ Bakterien (aerobe und anaerobe) wirken.
- Die sind auch synergistisch mit Aminoglykoside
- Kinetik: Glykopeptide sind nicht von GI Trakt resorbiert. Meist die sind iv. gegeben. Deren allgemeine Gewebepenetration ist schlecht, aber die erreichen die ZNS auch. Die werden durch Niere eliminiert aber sind nicht dialysierbar

# Glycopeptid Antibiotika

- Nebenwirkungen: Nephrotoxizität, Ototoxizität. „Red man syndrom“ – direkte Histamin freisetzung
- Stoffe:
  - Vancomycin: natürlichen Wirkst. mit relativ kurzer HWZ (6 St)
  - Teicoplanin: natürlichen Wirkst. Mit langer HWZ (>100 St)
  - Dalbavancin: strukturell Teicoplanin ähnlich halbsynthetisch, wirkt als Dimere. Es ist gegen VISA wirksam, hat noch länger HWZ.
  - Telavancin: halbsynthetisches Vancomycin Derivat mit ähnlicher HWZ. Es wirkt auch gegen VISA.
  - Oritavancin: halbsynthetisches Vancomycin Derivat mit sehr langer HWZ. Es wirkt auch gegen VRE / VRSA
- Indikation:
  - Infektionen mit  $\beta$ -Laktam resistente Gr+ Kokken (MRSA, Amp. R. Enterokokken) – Weichteil, Pneumonia, Sepsis, Endocarditis
  - Wenn der Patient  $\beta$ -Laktam allergisch ist, kann es bei Endocarditis, Sepsis anstatt denen gegeben
  - Corynebacterium Jeikeum (JK) – Ersatz Herzklappen - Endocarditis
  - Per os bei pseudomembranösen colitis (C. difficile)

# Weitere Zellwandsynthesehemmer

## Bacitracin

- Polypeptid AB. Wirkungsmechanismus ist gleich mit Glycopeptide. Es wirkt nur gegen Gr+ Bakteria. Wegen starken Nephrotoxicität nur als Lokalantibiotikum (meist Salbe) verwendbar.

## Fosfomycin

- Analog der Phosphoenolpyruvate. Es wird nur in Glucose-6-Phosphat reichen Milieu in Bakteria aufgenommen. Dort blockiert es Pyruvyltransferase, was nötig für Synthese von Peptidoglycan Monomere (N-acethyl-muraminsäure). In vitro es ist wirksam gegen viele Gr+ (Kokken, auch MRSA) und Gr- (Enterobacteriaceae Stämme, auch ESBL produzierende) Bakteria. Hoche mengen (grammen) nötig
- Es kann po. als Prodroge (Fosfomycin-trometamol) oder iv. (nur ind DE und FR erhältlich) gegeben werden. Es verteilt sich gut (ZNS auch) und meist unveränder renal eliminiert.
- Indikatione:
  - Fosfomycin-trometamol: Einmalbehandlung für unkomplizierte Cystitis (Weiblich) – auch bei ESBL
  - Iv. für unterschiedliche multiresistente Infektionen oder bei Allergie
- NW: po. praktisch nichts, iv. Exanthem, Kopschmerz, Leberenzyme Anstieg

# Zellmembran Beschädigende Antibiotika

# Polymyxine (Polymyxin B, E = Colistin)

- WM: Die sind Polypeptide und binden in Zellmembrane der Bakteria, formen Poren und dadurch führen zu Bakteriolyse. Spektrum: Gr- Bakteria (Multiresistente auch, aber resistenz ist möglich)
- Kinetik: Die waren lange nur lokal (Inhalation, Harnblasespülung, Darmdekontamination usw.) benutzt. Heute Colistin (Colistinmethat-Na Prodroge) wird auch iv. Die Prodroge wird durch Niere Ausgeschieden, die aktive Colistin abgebaut.
- Indikation: Multiresitente nosokomiale Gr- Stäbchen Infektionen (Pseudomonas, Acinetobacter (MACI ist meist nur gegen Colistin sensitive)
- NW: Nieren- und Neurtoxizität



# Lipopeptide (Daptomycin)

- WM: Es wird in der Zellmembran eingebaut und bildet Ionenkanäle. Es wirkt gegen Gr+ Bakterien (auch methicillin- und vancomycin-resistente). Es wirkt in der Lunge nicht, weil Surfactant es inaktiviert.
- Kinetik: Iv. verwendbar und wird durch Niere eliminiert.
- Indikation: multiresistente Staphylo- und Enterokokken Infektion.  
(Kein Pneumonie!)