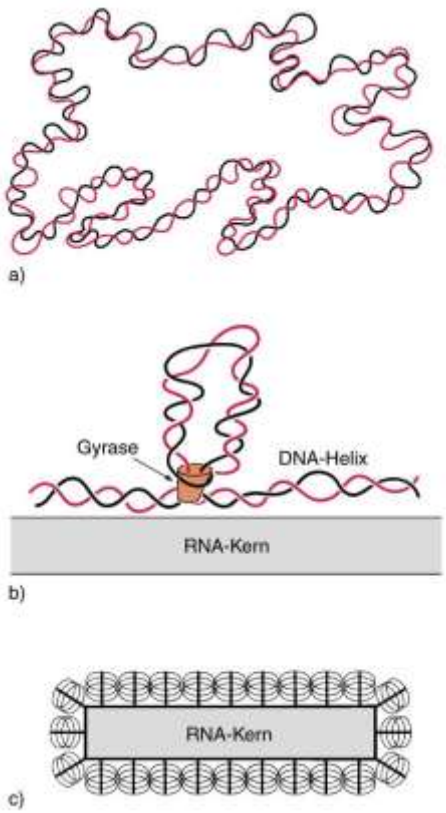
Gyrasehemmer, Folsäureantagonisten, Metronidazol

2018
K. Király
semmelweis.hu/pharmacology

NUKLEINSÄURE-SYNTHESE-HEMMER

Gyrasehemmer



- Wirkungmechanismus
  - Hemmung der Topoisomerase II (DNA-Gyrase)
    - Primärtarget bei gramnegativen Bakterien
    - Gyrase – Aufdrehung, Verdrillung, negatives Supercoiling –„Entwindung“ der DNA (Platzgewinn, bessere Ablesbarkeit der DNA)
      Topoisomerase II in dieser Form (mit dieser Protein-struktur) kommt nur in Bakterien vor
  - Hemmung der Topoisomerase IV
    - Primärtarget? bei Staphylokokken, Streptokokken
    - relaxiert positive Superhelices etwa 20mal schneller als negative und unterstützt Gyrase bei der Entfernung positiver Superhelices, und katalysiert am Ende der Zellteilung die Trennung von Tochterchromosomen
  - Zunächst bakteriostatische dann bakterizide Wirkung
    Zeit und Konzentrationsabhängige Bakterizidie (ständig über MHK (gegen Resistenz), kürzer auch höhere Konz. (Bakterizidie)
  - postantibiotischer Effekt

Chinolone

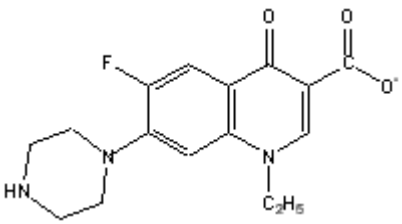
- noch keine Fluorsubstitution
  - Nalidixsäure
    - schwach wirksam
    - zu schnell ausgeschieden (Harn) – systemische Konzentration ist zu niedrig (ausschließlich Harnwegsinfektionen)
    - schmales Spektrum (E. coli, und einige aerobe gramnegative Bakterien)
    - schnelle Risistenzentwicklung
    - bedeutungslos

- Resistenzentwicklung
    - Gyrase mit geringer Empfindlichkeit
    - verminderte Permebilität der Zellmembran
      - Chinolone – häufig, schnell
      - Fluorochinolone – Resistenzentwicklung is langsamer aber möglich (z.B. Str. pneumoniae usw.)

Fluorochinolone

- erhöhte Wirkstärke
- erweiterte Spektrum, weniger Resistenz
- bessere Pharmakokinetik – höhere Plasmaspiegel und Gewebekonz., bessere Penetration in die Bakterienzelle
- Klassifizierung: Gruppen (Generationen)
  - I (Orale Fluorchinolone gegen Harnwegsinfektionen)
    - Norfloxacin
  - II (Systemisch anwendbare Fluorchinolone)
    - Ciprofloxacin, Lomefloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Enoxacin
  - III (Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger)
    - Levofloxacin, Sparfloxacin
  - IV (Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger sowie gegen Anaerobier)
    - Moxifloxacin, Gemifloxacin

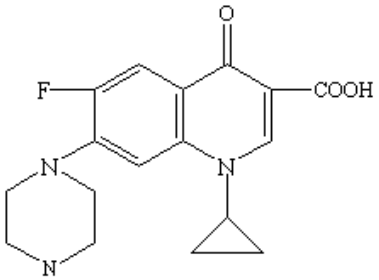
Gruppe (Generation) I.



- **Norfloxacin**
  - Spektrum
    - gute Wirkung gegen der meisten gramnegativen aeroben Bakterien (E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, Shigella, Neisseria, H. influenzae)
    - keine oder geringe Aktivität gegen Pseudomonas, grampositiven Kokken, Anaerobe, intrazellulären oder atypischen Bakterien
  - Pharmakokinetik
    - zu schnelle renale Ausscheidung → hohe Konzentration nur in Darm und Harnwege
      - Resorption ist vermindert durch zweiwertige Kationen!
      - Dosisanpassung bei Niereninsuff.!
  - klinische Anwendung
    - Harnweginfektionen (inkl. Prostatitis) oder Enteritis
    - oral 2x/Tag

Gruppe (Generation) II.

- **Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin**, **Lomefloxacin, Enoxacin**
  - Spektrum
    - vor allem: gute Wirkung gegen gramnegativen aerob Bakterien (z.B. Enterobakteriaceae, Haemophilus, Neisseria Ciprofloxacin (ofloxacin) – auch Pseudomonas und Serratia)
    - Ciprofloxacin – auch B. anthracis, Mykobakterien
    - mäßige Aktivität gegen grampositiven Kokken (klinisch noch nicht relevant)
    - gute Wirkung gegen Legionella, (mögliche Wirkung in hohen Konz. gegen atypische Bakterien - Mycoplasma, Chlamydia – vor allem Ofloxacin)
    - Anaerob Bakterien sind resistent
  - Pharmakokinetik
    - hohe orale Bioverfügbarkeit (70-95%)
      - Resorption ist vermindert durch zweiwertige Kationen!
    - gute Verteilung (peripher) – ZNS nicht therapeutisch wirksam
    - renale Elimination
      - Dosisanpassung bei Niereninsuff.!
      - Ciprofloxacin – zum Teil extrarenal



Gruppe (Generation) II.

- klinische Anwendung (meist Ciprofloxacin; 2x/Tag)
  - Harnweginfektionen (Resistenzentwicklung - nicht mehr die erste Wahl)
  - Ciprofloxacin – oral möglich gegen Pseudomomas! (Mukoviszidose)
  - Darminfektionen (Shigella, Salmonella - Typhus, E. coli, Campylobacter)
  - Anthrax (Ciprofloxacin)
  - andere systemische Inf (Knochen, Gelenke, Haut, Weichteil). mit gramnegativen Bakterien (inkl. auch nosokomiale Inf.)
  - Meningococcus prophylaxe
  - [STDs (kein Gonorrhoe)]
  - Atypische und MDR Mycobacteria
  - Vorsicht:
    - Pneumokokken sind häufig resistent $\rightarrow$ keine empirische Therapie von Pneumonien und Atemweginfektionen

Gruppe (Generation) III.

- **Levofloxacin, Sparfloxacin**
  - Levofloxacin - L-Ofloxacin – verstärkte Aktivität von Ofloxacin
  - Spektrum
    - Ofloxacin-Spektrum +
    - stärkere Wirkung gegen grampositive Bakterien (Str. pneumoniae) und atypische Bakterien (Mycoplasma)
    - weniger wirksam gegen Pseudomonas (im Vergleich mit Ciprofloxacin)
    - anaerob Bakterien sind resistent
  - Pharmakokinetik
    - hohe orale Bioverfügbarkeit (>90%)
      - Resorption ist vermindert durch zweiwertige Kationen!
    - gute Verteilung
    - renale Elimination
      - Dosisanpassung bei Niereninsuff.!
      - Sparfloxacin – zum Teil extrarenale Elimination – aber mögliche kardivaskuläre Nebenwirkungen

Gruppe (Generation) III.

- klinische Anwendung (Levofloxacin; 1-2x/Tag oral/i.v.)
  - Profilwechsel bei dritten Generation:
  - vor allem gegen Atemweg-Infektionen (Pneumonien)
    - erhöhte Aktivität gegen grampositven und atypischen Bakterien (Chlamydia, Mycoplasma, Legionella) die Pneumonie oder andere Atemweginfektionen verursachen können - (in Vergleich mit Gruppe II)
    - etwas weniger wirksam gegen gramnegativen Bakt. als Ciprofloxacin

Gruppe (Generation) IV.

- **Moxifloxacin, Gemifloxacin**
  - Spectrum
    - Gruppe III + (aber: „Pseudomonaslücke!”)
    - noch stärkere Wirkung gegen einigen grampositiven Bakt.
    - Moxifloxacin – mäßige antianaerobe Wirksamkeit
  - Pharmakokinetik
    - orale Gabe (Resorption ist vermindert durch zweiwertige Kationen)
    - gute Verteilung
    - Gemifloxacin zum Teil, Moxifloxacin fast vollständig nicht-renal eliminiert
      - Dosisanpassung bei Niereninsuff. ist nicht nötig, aber schwere Leberproblemen - Kontraindikation
      - Moxifloxacin – lange HWZ – einmal täglich
  - klinische Anwendung
    - Atemweginfektionen (Pneumonie, auch Aspirationspneumonie)., Bauchinfektionen
    - Intraabdominal Infektionen

Unerwünschte Wirkungen der Gyrasehemmer

- in der Regel gut tolerierbar
  - neurologische/psychische: Nervosität, Schlafstörungen, Schwindel, selten Halluzinationen, Konvulsionen, psychotise W. (Wirkung an GABA oder NMDA Rezeptoren?)
  - Photosensibilisierung (bei metabolisierten Stoffen)
  - QT-Verlängerung: Arrhythmiegefahr (vor allem Grepafloxacin – nicht mehr im Handel - und Sparfloxacin, möglich bei Levofloxacin und Moxifloxacin)
    - Kombination mit Klasse Ia oder III Antiarrhythmika, Erythromycin, TCA kann gefährlich sein, Kaliumspiegel ist wichtig
  - Knorpelschädigung (tierexperimenttele Angaben)
    - gefährlich in Kinder (besser nicht unter 18 Jahre, aber wenn es nötig dann kann benutzt werden)
  - Tendinitis in Erwachsenen – bis zum Achillessehnenruptur (bes. Pefloxacin)

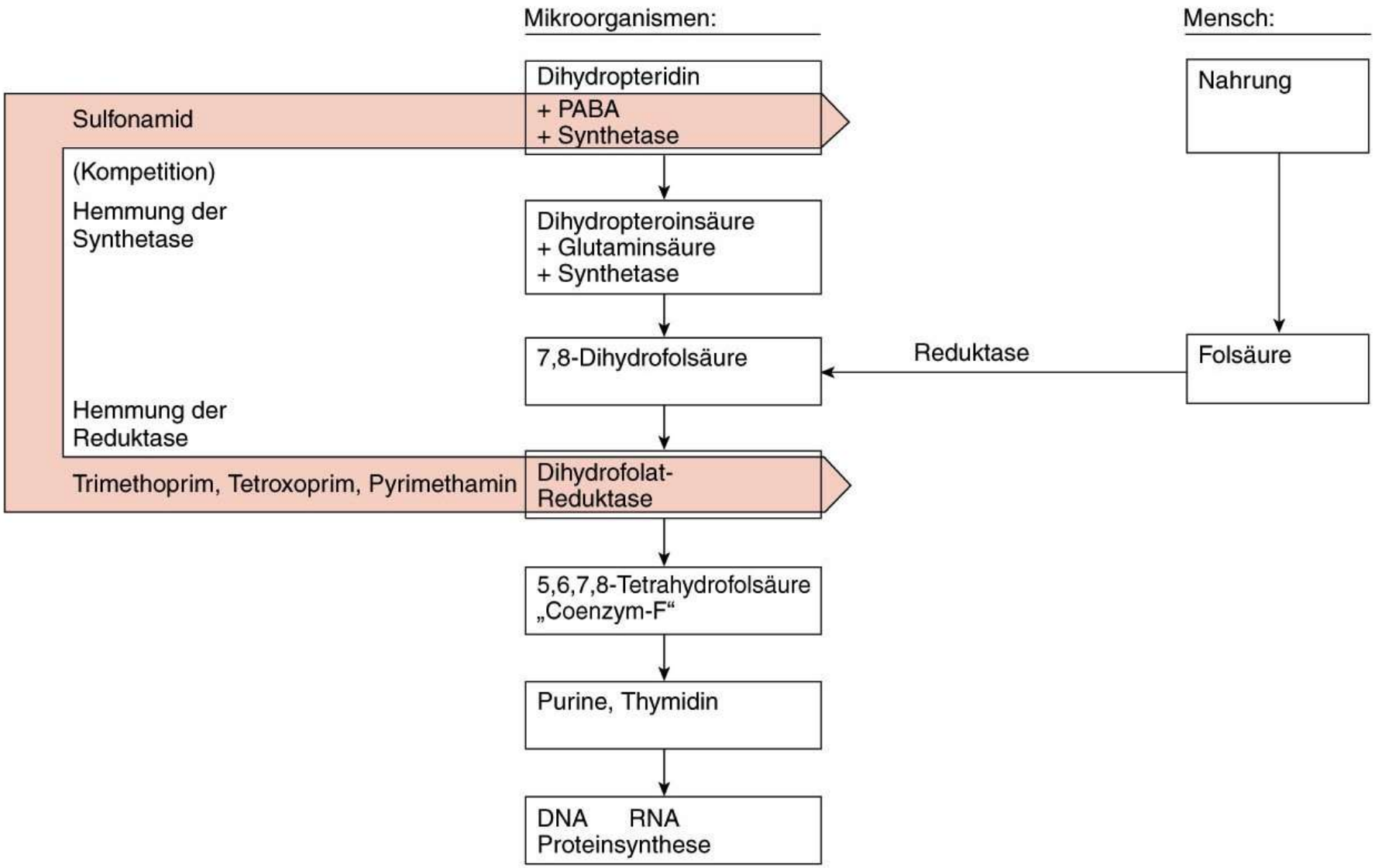
Unerwünschte Wirkungen der Gyrasehemmer

- Hemmung der CYP1A2
  - erhöhte Koffein- und Theophyllin Spiegel (bes. Enoxacin und Ciprofloxacin)
- Bindung an zwei- oder dreiwertigen Kationen (Ca, Al, Mg, Fe, Zn)
  - Antacida, Nahrung kann die Bioverfügbarkeit reduzieren
- Glukokortikoide
  - erhöhte Sehnenruptur und Epilepsie Risiko

Kontraindikationen der Gyrasehemmer

- Schwangerschaft, Stillzeit
- Kinder (bis 18) (relativ)
- ZNS Krankheiten (z.B. Epilepsie)
- Chinolon-Allergie

Folsäureantagonisten



Sulfonamide

- einer der ersten Antibiotika: Domagk – 1932: Prontosil (1939 Nobelpreis)
- erst häufig verwendet → Resistenzentwicklung → an Bedeutung verloren
- 1965 – Trimpethoprim – synergistische Wirkung, verwendet in Kombination, weniger Resistenzentwicklung, wieder mehr bedeutsam

- Wirkungsmechanismus
  - Sulfonamide – PABA-Analoga → kompetitive Hemmung der Dihydrofolsäure-Synthese: bacteriostatische Wirkung
  - Säugetierzellen können Folsäure nicht synthetisieren (müssen aufnehmen) – nicht empfindlich
- Resistenzmechanismen
  - PABA-Überproduktion
  - verminderte Affinität der Folsäure synthetisierende Enzyme für die Sulfonamide
  - verminderte Permeabilität

Pharmakokinetik der Sulfonamide

- **systemische Sulfonamide**
  - gute Resorption aus der Magen-Darm-Trakt
  - gute Verteilung (inkl. Liquor, Plazenta)
  - hohe Plasmaprotein-Bindung
  - Metabolisierung in der Leber (Acetylierung, Glukuronidierung)
  - Ausscheidung mit der Harn (zum Teil unverändert)
    - glomeruläre Filtration, tubuläre Rückresorption
  - abhängig von Plasmaprotein-Bindung und Rückresorption – 3 pharmakokinetische Gruppen
    - Kurzzeitsulfonamide (unwichtig)
    - Mittelzeitsulfonamide (z.B. Sulfamethoxazol, Sulfadiazin – wichtig in Kombination mit Dihydrofolatreduktase-Hemmer)
    - (Ultra)langzeitsulfonamide (z.B. Sulfadoxin – nur in Malaria-Behandlung, unwichtig)

- Weitere PABA Analog Medikamente: DAPSON (bei Lepra) und PAS (2. Wahl Antituberkulotikum)

Dihydrofolat-Reduktase-Hemmer

- Trimethoprim, Tetroxiprim
  - höhere Affinität zur Bakterien-Dihydrofolatreduktase
  - antibakterielle, und Antiprotozoen-Mittel

- Pyrimethamin, Proguanil-Cycloguanil
  - höhere Affinität zur Protozoen-Dihydrofolatreduktase
  - Antiprotozoen-Mittel (Malarie)

Trimethoprim

- Monotherapie – schnelle Resistenzentwicklung
  - selten (nur bei unkomplizierten Harnwegsinfekten)

- Pharmakokinetik
  - ähnlich zu Sulfamethoxazol (HWZ nahzu gleich)
  - noch bessere Liquorgängigkeit, sehr hohe Konz. in der Prostataflüssigkeit und im Scheidensekret (besonders starke antibakterielle Aktiviät)

- unerwünschte Wirkungen
  - hoch doisert - Folgen der Folsäureantagonismus (Megaloblastische Anämie, Leukopenie, Granulozytopänie)
  - (Prophylaxe und Therapie: Folinsäure)

Trimethoprim + Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)

- bakterizid
- klinische Anwendung
  - Harnwegsinfektionen: nicht komplizierte Zystitis (Rezidiva-Prophylaxe) – Wirkung ist unsicher
  - sonst multiresistente Serratia, Stenothrophomonas, Burkholderia cepacia können empfindlich sein
  - Therapie oder Prophylaxe von Pneumocystis jiroveci Infektionen (hochdosiert)
  - Nocardia Infektionen (hochdosiert)
  - Toxoplasmose (aber nicht in Schwangerschaft)
  - systemische Salmonella Infektionen (z.b. bei Ampicillin-Resistenz), akut Typhus abdominalis (erste Wahl: Gyrasehemmer) – aber: resistenz ist immer häufiger
  - Atemweginfektionen nicht mehr
    - M. pneumoniae ist nicht empfindlich, E. coli und Pneumokokken sind häufig resistent

Unerwünschte Wirkungen der Sulfonamide

- Überempfindlichkeitsreaktionen
  - Hautausschläge, Fieber, exfoliative Dermatitis, Steves-Johnson-Sy, Lyell-Syndrom
  - Kreuzallergie unten der Sulfonamide inklusive nicht nur Sulfonamid Antibiotika sondern Carboanhydrase-Hemmer, Thiazide, Furosemid (Diuretika), Sulfanylharnstoff Antidiabetika usw.
- Photosensibilisierung
- gastrointestinale Beschwerden: Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Schmerzen, Diarrhö
- Nierenschädigung (Präzipitation im Harn – Kristallurie, Hämaturie), Prävention: ausreichender Hydrierung der Patienten (mehr als 1 L/Tag),
selten Nephrosis, allergische Nephritis
- hämatologische Störungen (Anamia, Granulozytopenie, Thrombozytopenie) bei G6PDH-Mangel: hämolytische Anämia
- bei Neugeborene – Kompetition mit Bilirubin an Albuminbindung → Gefahr der Kernikterus

SPEZIELLER WIRKMECHANISMUS

Nitroimidazol-Derivate: Metronidazol

- Spektrum
  - obligat anaerobe Bakterien (inkl. B. fragilis und Clostridien) und microaerophile Bakteria (zB. H. pylori)
  - einige Protozoen (Trichomonas, G. lamblia, Entamoeba hyst.)

- Wirkmechanismus
  - zytotoxische Metaboliten (Reduktion der N_2O Gruppe) in Sauerstoffmangel (nicht mit normaler Sauerstoffversorgung)
  - bakterizide Wirkung

- Pharmakokinetik
  - gute Resorption (enteral), vaginal wird nicht resorbiert
  - gute Verteilung (inkl. ZNS, Abszesse)
  - Elimination: Leber/Harn
  - 3x/Tag

Metronidazol

- Indikationen
  - Anaerobierinfektionen (gemischte Anaerob-Aerob: in Kombination z.B. mit Cephalopsorine – 3.Gen)
  - Abdominal Abszeß (Kombination mit β-Laktam und/oder Aminoglykosid), Hirnabszeß
  - pseudomembranöse Kolitis
  - H. pylori-Eradikation
  - perioperative Prophylaxe bei großen gynäkologischen und Dickdarm-OP
  - Trichomoniase (bei Frauen kombiniert lokal+systh.), bakterielle Vaginosen (lokal – vaginal wird nicht resorbiert),
  - Amöbiasis, Giardiase

- unerwünschte Wirkungen
  - gastrointestinale NW-en: Brechreiz, metallischer Geschmack, Diarrhö, Stomatitis
  - neurologische Störungen: Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Paresthesien, periphere Neurpathien
  - Alkohol-Intoleranz

Nitrofurantoin

- WM: Nicht vollständig bekannt. Wahrscheinlich änlich zu Metronidazol, aber nur statisch
- Kinetik: Gut resorbiert aber dann schnell eliminiert durch Niere. Erreicht wirksamme Konzentrazion nur im Harn
- Indikation: Unkomplizierte und rezidive Cystitis (Frauen)
- Nw: Int. Pneumonitis, Allerigie, GI Störungen, ZNS, KM, potentiell Karzinogen und Teratogen

Rifaximin

- WM: Es hemmt die RNA Polymerase (wie Rifampicin). Es hat eine ganz Breite Spektrum (aerobe und anaerobe, Gr+ und Gr-).
- Kinetik: Es ist oral verwendet und wird gar nicht resorbiert von Magendarmtrakt.
- Indikatione: Gastrointestinale Infektione durch nicht penetrierende Keime (erste Indikation war Reisediarrhö). Es wird auch benutzt zu Reduktion von GI Bakteria bei Leberversagen. Verwendung bei C. difficile ist nachfraglich. Es verursach kaum NW (auch keine Dysbakteriose !?!)

Makrocycline (Fidaxomycin)

- WM: Strukturel änelt sich an Makrolide, aber es hemmt RNA Synthese. Es wirkt nur gegen C. difficile.
- Kinetik: Oral wird es verwendet und es wird von GI Trakt kaum resorbiert.
- Indikation: Pseudomembranösen Colitis. (Sehr wirksam und sehr teuer.)