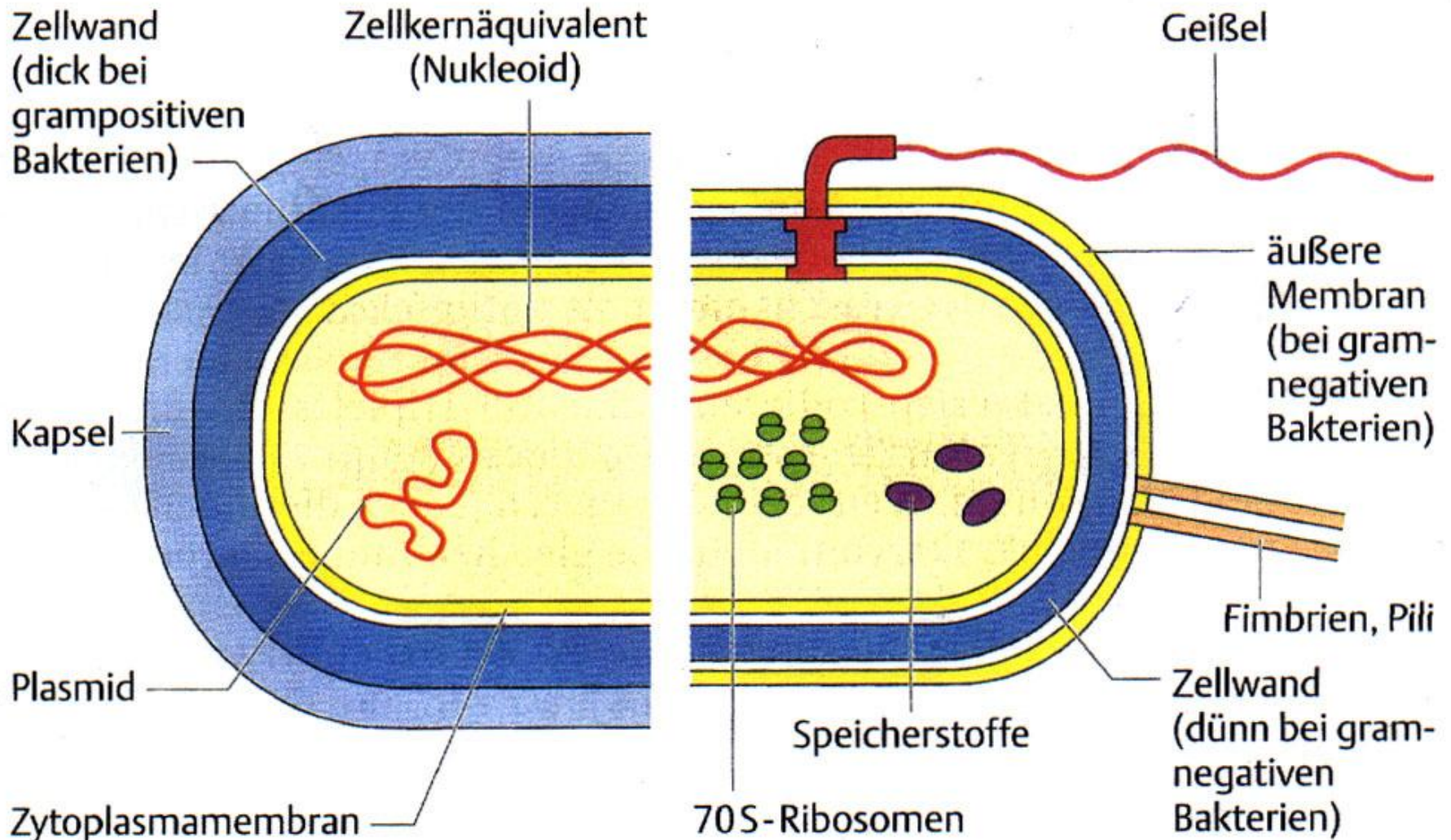


2. Tag – Pharma-Tutorium

- Bitte keinen Schmutz zurücklassen!
- Pizzakartons etc. selbst entsorgen!
- Danke!

Antibiotika, Antimykotika

Schematischer Aufbau von Bakterien



Gram-Positiv

Gram-Negativ

Kokken

Staphylokokken
Streptokokken
Enterokokken

Gonokokken (Neisseria)
Meningokokken
Moraxella

Stäbchen

Corynebakterien
Nocardien
Listerien
Gardnerella

Hämophilus
Enterobakterien
zB. E.coli, Klebsiellen,
Proteus, Salmonellen,
Serratia, Enterobacter
Pseudomonas

Anaerob

Actinomyces
Clostridien
Propionibakterien
Lactobazillen

Bacteroides

Intrazelluläre Erreger: Chlamydien, Rickettsien, Mykoplasmen

Angina tonsillaris/Pharyngitis

Streptokokken

Sinusitis/ Otitis media

Streptococcus pyogenes, pneumoniae, anaerobe Streptokokken,

Moraxella catarrhalis

Hämophilus influenzae

Staphylococcus aureus

Chlamydia pneumoniae

Akute Bronchitis

Hämophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptokokken,

Staphylokokken, Mykoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae

Pneumonie

Pneumokokken, H. influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydien

Meningitis

Streptokokken, Meningokokken, Listerien,

E. coli, H. influenzae

Harnwegsinfekt

Cystitis, Pyelonephritis, Prostatitis:

Unkompliziert: E. coli, Staphylococcus saprophyticus

Kompl.: Klebsiellen, Proteus mirabilis, Enterococcus

Unspezifische Urethritis:

Gonokokken, Chlamydien, Mykoplasmen

Angina tonsillaris = Tonsillitis

- Erreger:
 - *S. pyogenes*
- Klinik:
 - Fieber, Schluckbeschwerden
 - Foetor ex ore
 - Scharlach-Exanthem
- Komplikationen:
 - Akutes rheumatisches Fieber
 - Post-Streptokokken-Glomerulonephritis
- Therapie:
 - Penicillin V – 10d
 - Oral-Cephalosporin – 5d
 - β -Lactam-Allergie: Clarithromycin, Roxithromycin



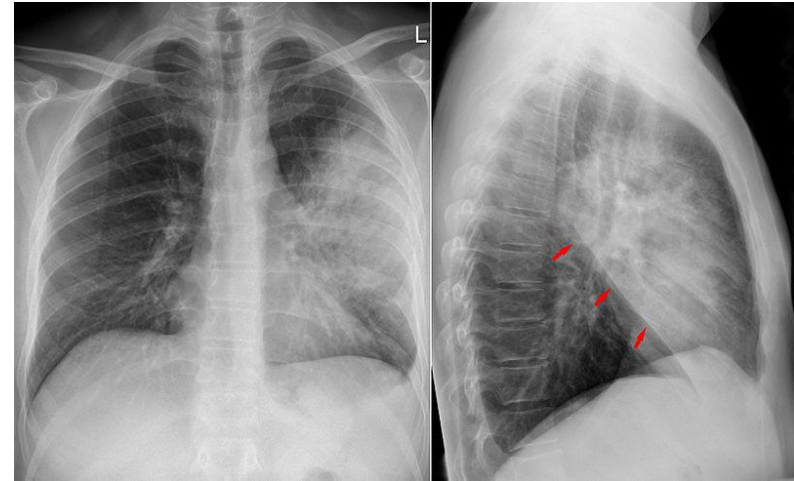
Otitis media

- Erreger:
 - *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*
 - *H. influenzae*, *M. catarrhalis*
- Klinik:
 - Fieber, einseitige Hörminderung
 - Heftige Ohrenschmerzen, Tragusschmerz
- Komplikationen:
 - Mastoiditis, Meningitis
- Therapie:
 - Amoxi/Clav
 - orale Cephalosporine ab 2. Gen.
 - β -Lactam-Allergie: Clarithromycin, Roxithromycin



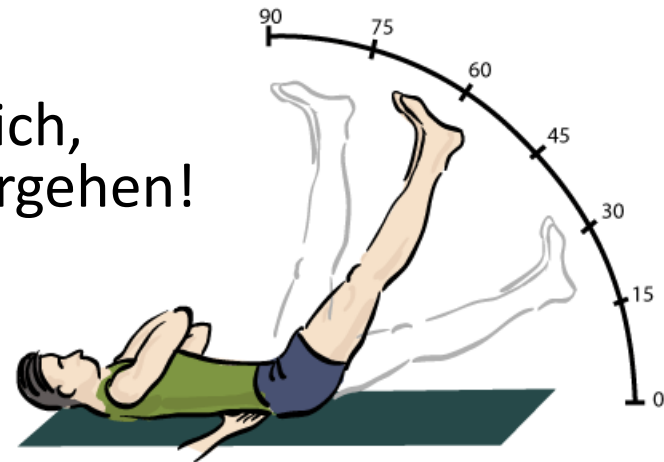
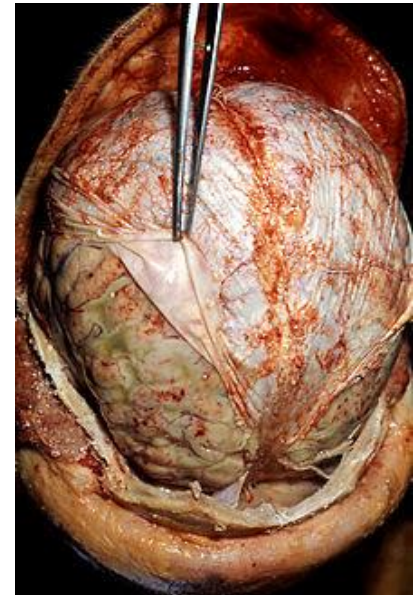
Pneumonie

- Erreger:
 - Typische:
 - Pneumokokken, Staphylokokken
 - Klebsiellen
 - Atypische:
 - Mycoplasmen, Legionellen,
 - Chlamydien, Coxiella burnetti, Rickettsien
- Klinik:
 - Typische:
 - Plötzlicher Beginn
 - Akute Dyspnoe, Fieber, Schmerzen im Brustbereich
 - Atypische:
 - Schleicher Beginn
 - Geringere Ausprägung der Symptome
- Therapie:
 - Je nach Setting unterschiedlich
 - z.B. CAP: Ceftriaxon, Ertapenem, Moxifloxacin
 - Atypische: Doxycyclin, Moxifloxacin



Bakterielle Meningitis

- Erreger:
 - *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*
 - *N. meningitidis*, *H. influenzae*
- Klinik:
 - Fieber, Kopfschmerzen, Lichtscheu
 - reduzierter AZ, positives Laségue-Zeichen,
 - Entzündungszeichen im Liquor
- Therapie:
 - 2g Ceftriaxon i.v. so schnell wie möglich, anschließend nach Antibiotogramm vorgehen!
 - Penicilline: sehr hohe Dosen!
 - z.B. 12g Pen G, 10-20g Ampicillin



Harnwegsinfekt

- Erreger:
 - E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiellen
 - Enterokokken, S. saprophyticus
 - Mycoplasmen, Ureaplasma urealyticum
- Klinik:
 - Algurie, Pyurie, Pollakisurie
- Komplikationen:
 - Pyelonephritis-> Urosepsis
- Therapie:
 - Ciprofloxacin
 - Fosfomycin
 - Nitrofurantoin
 - Amoxicillin, Pivmecillinam



HWI: Leukozyten
und Nitrit im Harn!

Harnwegsinfekt

Erreger bei unkompliziertem HWI 2010

| Keim | Häufigkeit in % |
|------------------------------|-----------------|
| Escherichia coli | 75 |
| Proteus mirabilis | 5 |
| Klebsiella pneumoniae | 2,5 |
| Staphylokokkus saprophyticus | 2,5 |
| Staphylokokkus aureus | 2 |
| Enterokokken | 2,5 |
| Rest = egal | 10,5 |

Resistenzrate von E. coli in Deutschland 2010

| Antibiotikum | Resistent (%) |
|----------------|---------------|
| Ampicillin | 35 |
| Amoxi-Clav | 1,2 |
| Mecillinam | 1,2 |
| Cefuroxim | 0,4 |
| Ciprofloxacin | 4,5 |
| Cotrimoxazol | 26 |
| Fosfomycin | 0,8 |
| Nitrofurantoin | 4,5 |

Urethritis

- Erreger:
 - N. gonorrhoeae
 - Chlamydien, Mycoplasmen
- Klinik:
 - Algurie, Pyurie, Pollakisurie, Juckreiz
- Komplikation:
 - Chlamydien -> Unfruchtbarkeit!
- Therapie:
 - Ceftriaxon one shot (1-2g i.v.)
 - Zusätzlich Doxycyclin für 14 Tage

Einteilung nach dem Wirkmechanismus

Angriffspunkte von Antibiotika und antibakteriellen Chemotherapeutika



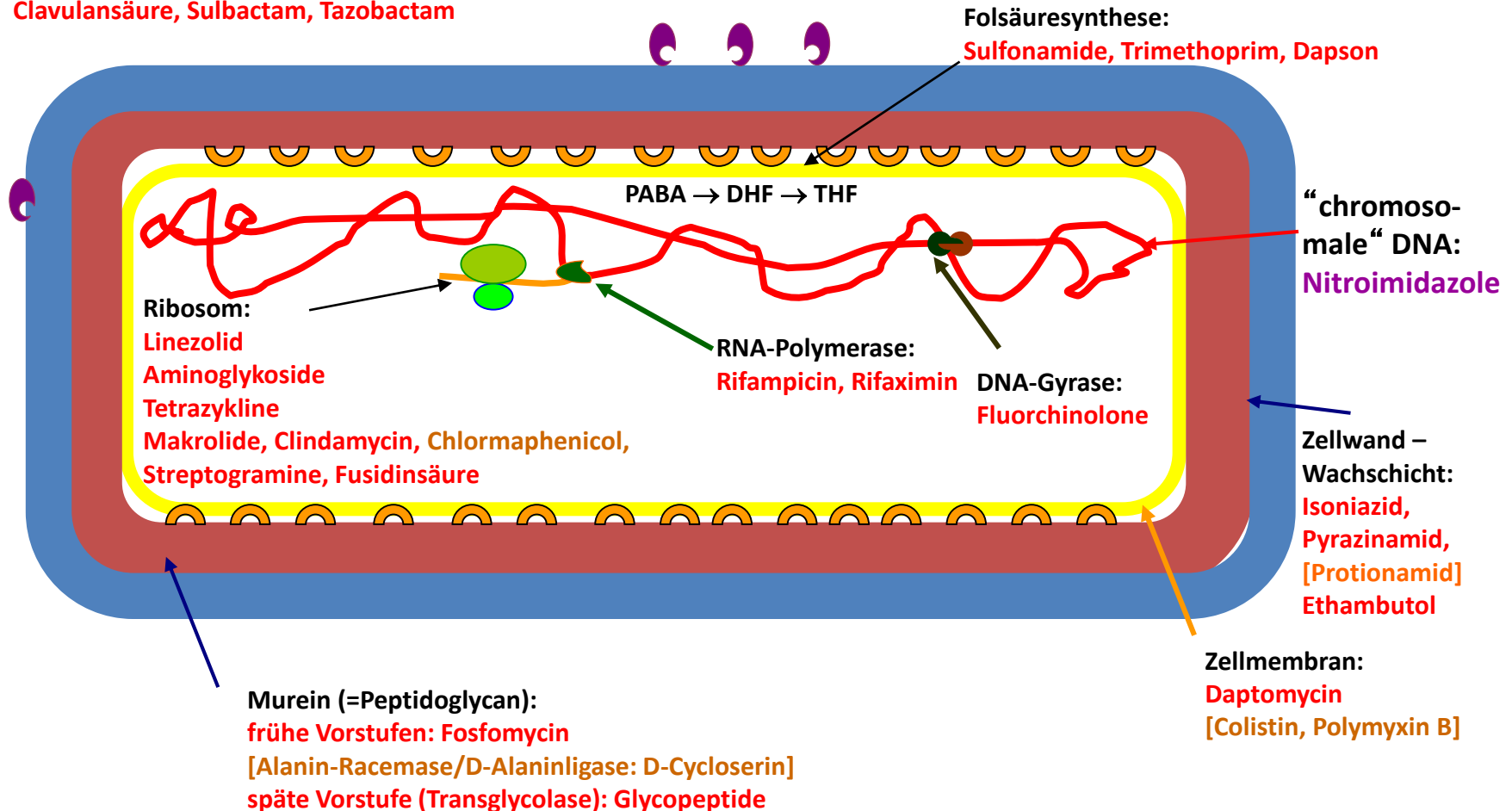
Mureinsynthese = Transpeptidase = PBP:

β-Laktame [Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobaktame]



β-Laktamase:

Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam



Hemmstoffe sind in rot; die in Klammer gesetzten Substanzen sind Reservemittel, die zum Teil in Europa nicht zugelassen sind.

Nitroimidazole erzeugen DNA-Strangbrüche.

Hemmung der Zellwandsynthese

- β -Lactame

- 1) Penicilline:

- a. Penicillin G & V, Procain-Benzylpenicillin
 - b. Isoxazolympenicilline: Oxacillin, Flucloxacillin
 - c. Aminopenicilline: Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Pivmecillinam,
 - d. Acylamino(Ureido)penicilline: Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin

- 2) Cephalosporine:

- I. Generation: Cefazolin, Cefalexin
 - II. Gen.: Cefuroxim, Cefamandol, (Cefaclor)
 - III. Gen.: Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefpodoxim
 - IV. Gen.: Cefepime

- 3) Carbapeneme: Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem

- 4) Monobactame: Aztreonam

- β -Lactamasehemmer: Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam, Avibactam

Penicillin G = Benzylpenicillin

- Kann nur i.v. gegeben werden
- Wirkspektrum:
 - Streptokokken, Corynebakterien, Spirochäten (Treponema, Borrelia), C. tetani, N. gonorrhoeae
- Anwendung:
 - Erysipel, Angina tonsillaris, Diphtherie
 - Als Depotpenicillin (-Procain, -Benzathin):
 - Syphilis, rheumatisches Fieber

Penicillin V = Phenoxymethylpenicillin

- Kann oral gegeben werden (Ospen[®])
 - Weitere Oralpenicilline: Propicillin, Azidocillin
- Wirkspektrum gleicht Penicillin G
- Anwendung:
 - Mittel der Wahl bei Angina tonsillaris, Streptokokken-Infekte

Staphylokokken-Penicilline

- Isoxazolyl-Penicilline = stabil gegen die Penicillinase von *S. aureus*
- Nur bei sensiblen Staphylokokken-Infekten indiziert
- Hepatotoxizität beachten – obsolet?!
- Wenn Staph sein PBP verändert = MRSA

Staphylokokken-Exkurs

- Staphylokokkus aureus bildet sehr oft eine Penicillinase
- Dagegen wirken Isoxazolympenicilline und Cephalosporine, da sie nicht gespalten werden
- Verändert Staph seine Mureinsynthase (=PBP), können alle β -Lactame nicht mehr binden
 - =MRSA
- MRSA kann man mit Vancomycin töten
- Wird MRSA Vancomycin-resistent = VRSA
- Mittel gegen VRSA:
 - Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin, Synercid[®]

Aminopenicilline

- Ampicillin, Bacampicillin, Amoxicillin, Pivmecillinam
 - Ampicillin kann nicht oral gegeben werden
- Wirkspektrum erweitert:
 - E. coli, P. mirabilis, H. influenzae, M. catarrhalis
 - Enterokokken, Listerien
- Können durch β -Lactamase-Inhibitoren verstärkt werden
 - Sulbactam + Ampicillin = Sultamicillin (Unasyn®)
 - Amoxicillin + Clavulansäure = Augmentin®
- Anwendung:
 - Atemwegsinfektionen, Otitis media, HWI
- Besonderheit:
 - Führen bei Epstein-Barr-Virus-Infektion 100%ig zu einem masernartigen Ausschlag

Acylaminopenicilline

- Breitspektrum-Antibiotika: Piperacillin, Mezlocillin, Azlocillin
- Wirkspektrum:
 - Bis *Pseudomonas aeruginosa* erweitert
- Anwendung: Reserve!
 - komplizierte Infektionen, Endokarditis, Sepsis
- Piperacillin + Tazobactam = Pipitaz®

Zusammenfassung – Penicilline

- Hemmen die Zellwandsynthese
- Therapeutische Breite sehr groß
 - Nebenwirkungen: Allergie (1-10%), Durchfall, Neurotoxizität und Elektrolytverschiebungen in hohen Dosen
- Bei Streptokokken-Infekten Mittel der Wahl
- Zeitabhängig Bakterizid
- Kinetik: HWZ = 0,5-1h
- Lücken bei KES: Klebsiella, Enterobacter, Serratia
- Können durch β -Lactamasen gespalten werden – daher gibt es β -Lactamase-Inhibitoren
 - Clavulansäure: selten hepatotoxisch

Cephalosporine – 1. Generation

- i.v.: Cefazolin
- Oral: Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor
- Wirkspektrum:
 - Streptokokken, Staphylokokken, H. influenzae
- Stabil gegenüber Penicillinasen von S. aureus
- Anwendung:
 - Atemwegsinfektionen, perioperative Prophylaxe

Cephalosporine – 2. Generation

- i.v.: Cefuroxim, Cefoxitin, Cefamandol, Cefoperazon
- Oral: Cefuroxim-Axetil, Loracarbef , Cefotetan
- Wirkspektrum:
 - stärker gegen gram-negative Keime: H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Moraxella
- Anwendung:
 - Atemwegsinfektionen, Otitis media
- Besonderheit:
 - Alkoholunverträglichkeit und Vit-K-Antagonismus bei Cefamandol, Cefotetan, Cefoperazon wegen NMTH-Seitenkette

Cephalosporine – 3. Generation

- i.v.: Ceftriaxon, Cefotaxim
- Oral: Cefpodoxim-Proxetil, Cefixim, Ceftibuten
- Wirkspektrum:
 - Stark gegen gram-negative, schwächer gegen gram-positive:
 - H. influenzae, E. coli, Proteus, Klebsiella, Moraxella, Neisseria
- Anwendung: Reserve!
 - Schwere Infektionen, Ceftriaxon zur Meningitis-Prophylaxe (single shot), Gonorrhoe
- Besonderheit:
 - Ceftriaxon -> biliäre Elimination: HWZ 8h!

Cephalosporine – 4. Generation

- Nur i.v.: Cefipim, Ceftazidim
- Wirkspektrum:
 - zusätzlich noch *Pseudomonas aeruginosa*
- Anwendung: Reserve!
 - Intensivstation, Granulozytopenie

Zusammenfassung Cephalosporine

- Breiteres Spektrum als Penicilline
- Kreuzallergie in ca. 5%
- Alle Cephalosporine wirken **nicht** bei Enterokokken!
- HWZ = 0,5-1h, außer Ceftriaxon!
- Zeitabhängig Bakterizid
- Es kann bei manchen Vertretern zu Alkohol-Unverträglichkeit und Vit-K-Abfall kommen

Carbapeneme

- Super-Breit-Spektrum-Reserve-Antibiotika!
- Imipenem, Doripenem, Meropenem, Ertapenem
- Fast alle Keime werden erfasst,
 - auch *Pseudomonas aeruginosa* (Ausnahme Ertapenem)
 - ESBL-bildende Enterobakterien
- Anwendung: Für lebensbedrohliche Infektionen reserviert
- Imipenem:
 - muss mit Cilastatin verabreicht werden, um die Nephrotoxizität zu vermindern
 - ist stärker neurotoxisch als die anderen Peneme -> KI: Meningitis

Carbapeneme

- Absolute Reservemittel!
- Zunehmende Resistenzen durch Expression von Carbapenemasen
- Multiresistente Keime werden gezüchtet:
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*

Monobactame

- Aztreonam
- Wirkspektrum:
 - gram-negative Aerobier:
 - *H. influenzae*, *P. aeruginosa*
- Anwendung: selten (teuer), z.B. bei Mukoviszidose-Patienten
- Keine Kreuzreaktion bei Penicillin-Allergie

Einteilung nach Verträglichkeit

Gute Verträglichkeit

Penicilline

- Penicillinallergie ➡ Hautreaktionen: Ausschlag (höhere Empfindlichkeit bei Atopikern) ➡ Urticaria ➡ Fieber ➡ Bronchospasmus (Asthmatiker) ➡ Spätreaktionen (Vasculitis; Serumkrankheit: Exanthem, Fieber, Arthritis; hämolytische Reaktionen) ➡ Anaphylaxie
Inzidenz aller allergischer NW = 0.7 - 4%, Anaphylaxie 1 : 10⁶
(Ausnahme: Masernartiges Exanthem nach Behandlung von infektiöser Mononukleose mit Ampicillin tritt mit 100% Sicherheit auf)
- Zentrale Krämpfe nach hohen intrathekalen Dosen

Cephalosporine

β-Lactam-typische Allergie; Kreuzreaktivität = 3%

Kontraindiziert: Patienten mit allergischer Sofortreaktion nach Penicillin

Tolerierbar: Patienten mit Ausschlag, der einige Zeit zurückliegt

Cefamandol, Cefoperazon und Cefotetan: Gerinnungsstörung (Vitamin K-Antagonismus) und Alkoholunverträglichkeit

Potentielle Nephrotoxizität (Kombination mit Aminoglykosiden)

Carbapeneme: 3 - 12% Kreuzreaktivität mit Penicillin/Cephalosporinen

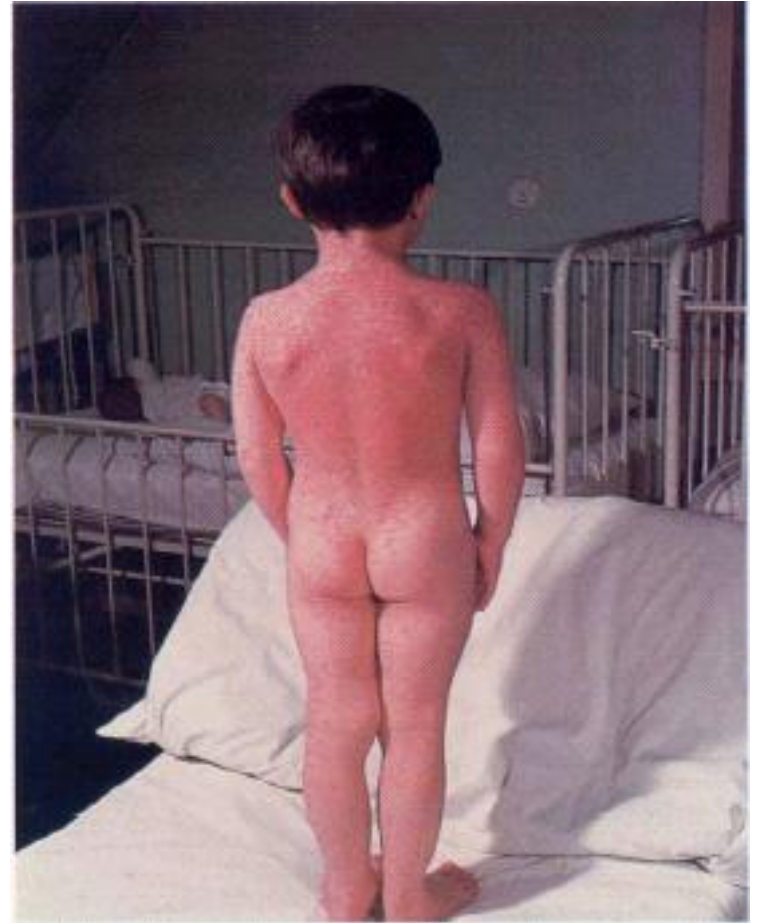
Imipenem: ZNS- (Krämpfe) und Nephrotoxizität (+ **Cilastatin** als Nierenschutz)

Monobactame: keine Kreuzreaktivität, kaum UAW

Exantheme durch:

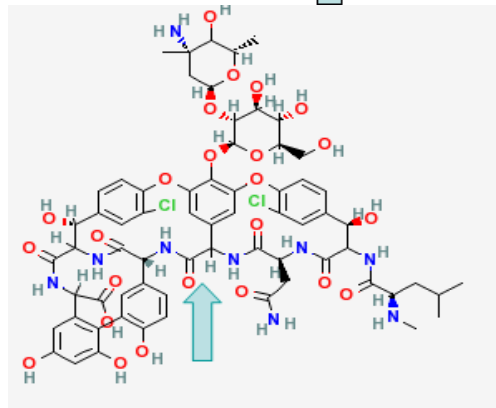
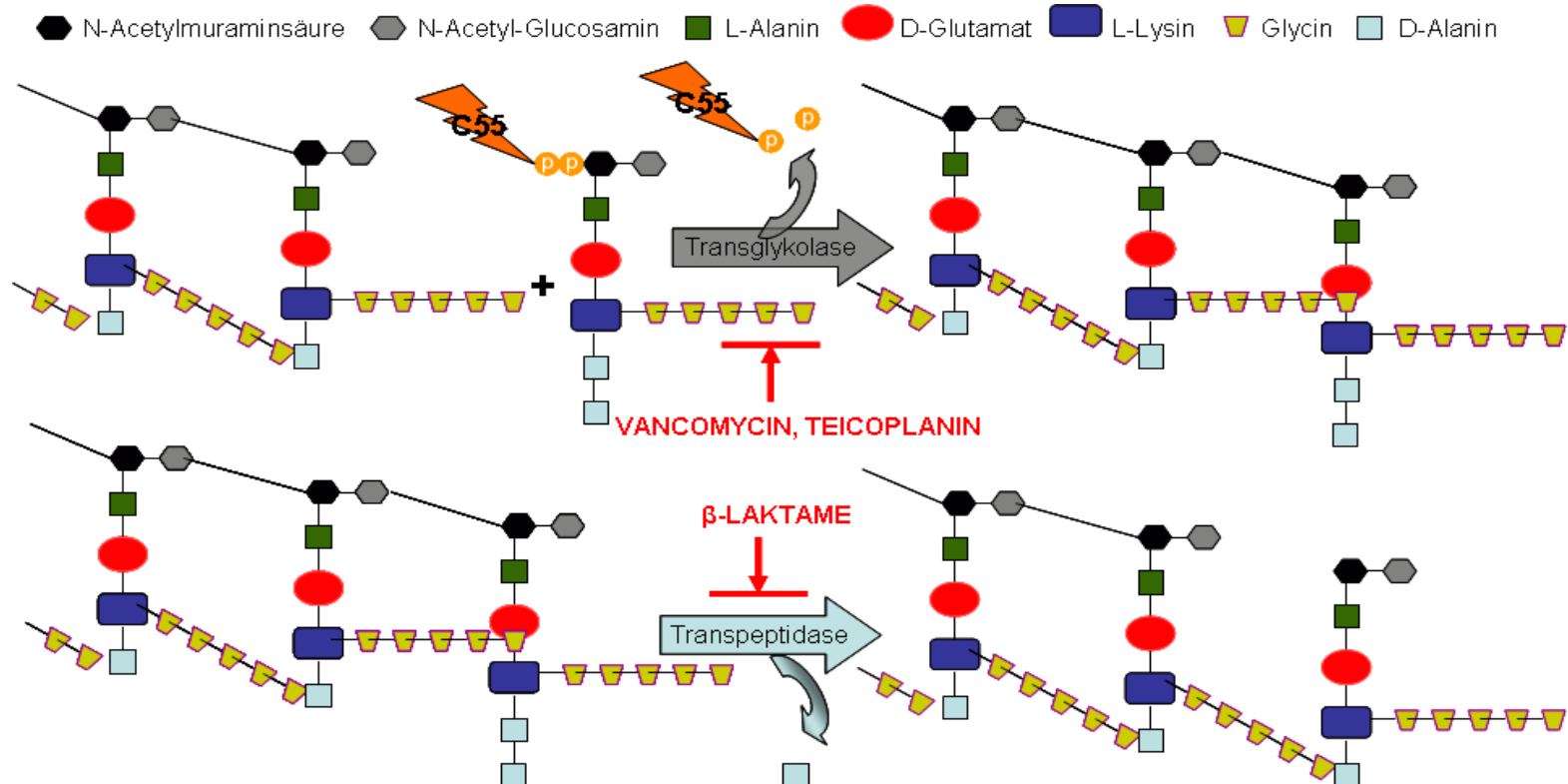


Ampicillin

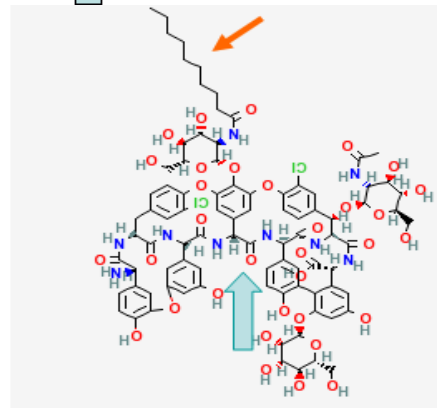


Masern

Hemmung der Zellwandsynthese



Vancomycin (i.v.)



Teicoplanin (i.v., i.m.)

Glykopeptid-Antibiotika

- Vancomycin, Teicoplanin
- Hemmen Zellwandaufbau von gram-positiven Bakterien
 - Komplexierung von D-Alanyl-D-Alanin (Baustein für Murein)
 - Resistenz durch Austausch von Alanin mit Lactat
- Kinetik: orale Bioverfügbarkeit = 0%, HWZ = 3 bzw. 30h → Proteinbindung!
- Wirkspektrum:
 - MRSA, Ampicillin-resistente Enterokokken, Clostridien
- Anwendung: Reserve!
 - MRSA-Infektionen, Enterokokken-Endokarditis, CDAD
- Nebenwirkungen:
 - nephrotoxisch, ototoxisch, red-man-syndrome, lokale Reaktion

2. Tag – Pharma-Tutorium

- Bitte keinen Schmutz zurücklassen!
- Pizzakartons etc. selbst entsorgen!
- Danke!

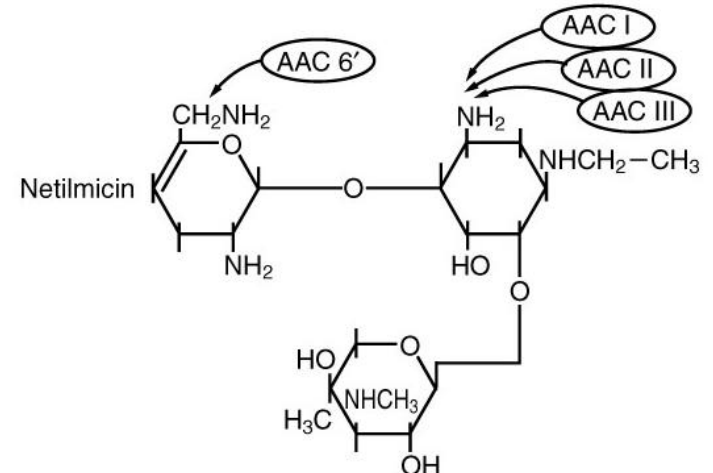
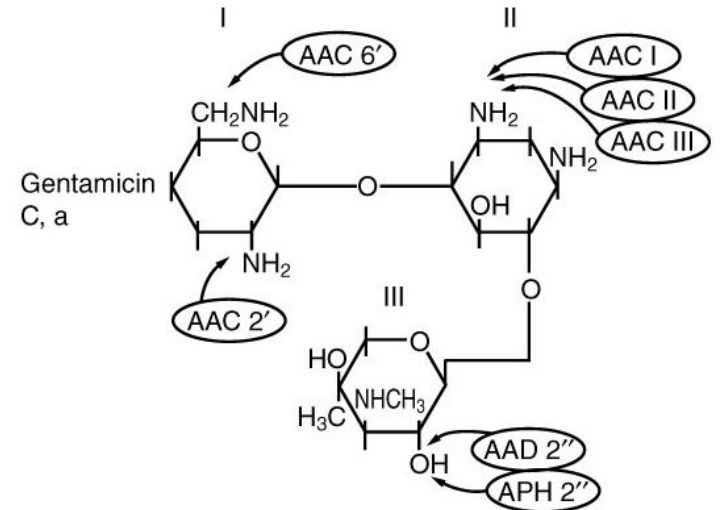
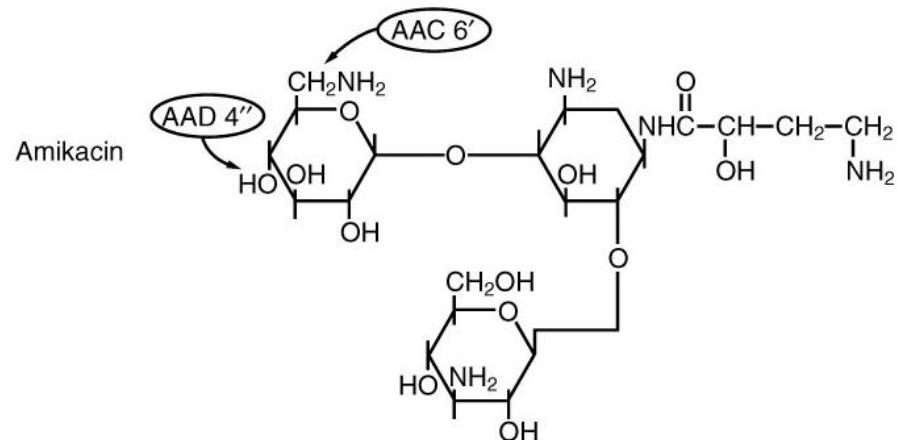
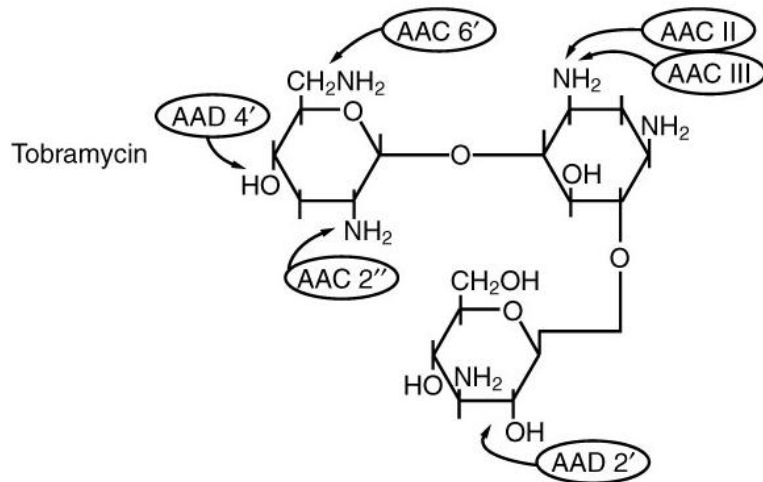
Hemmung der Proteinsynthese

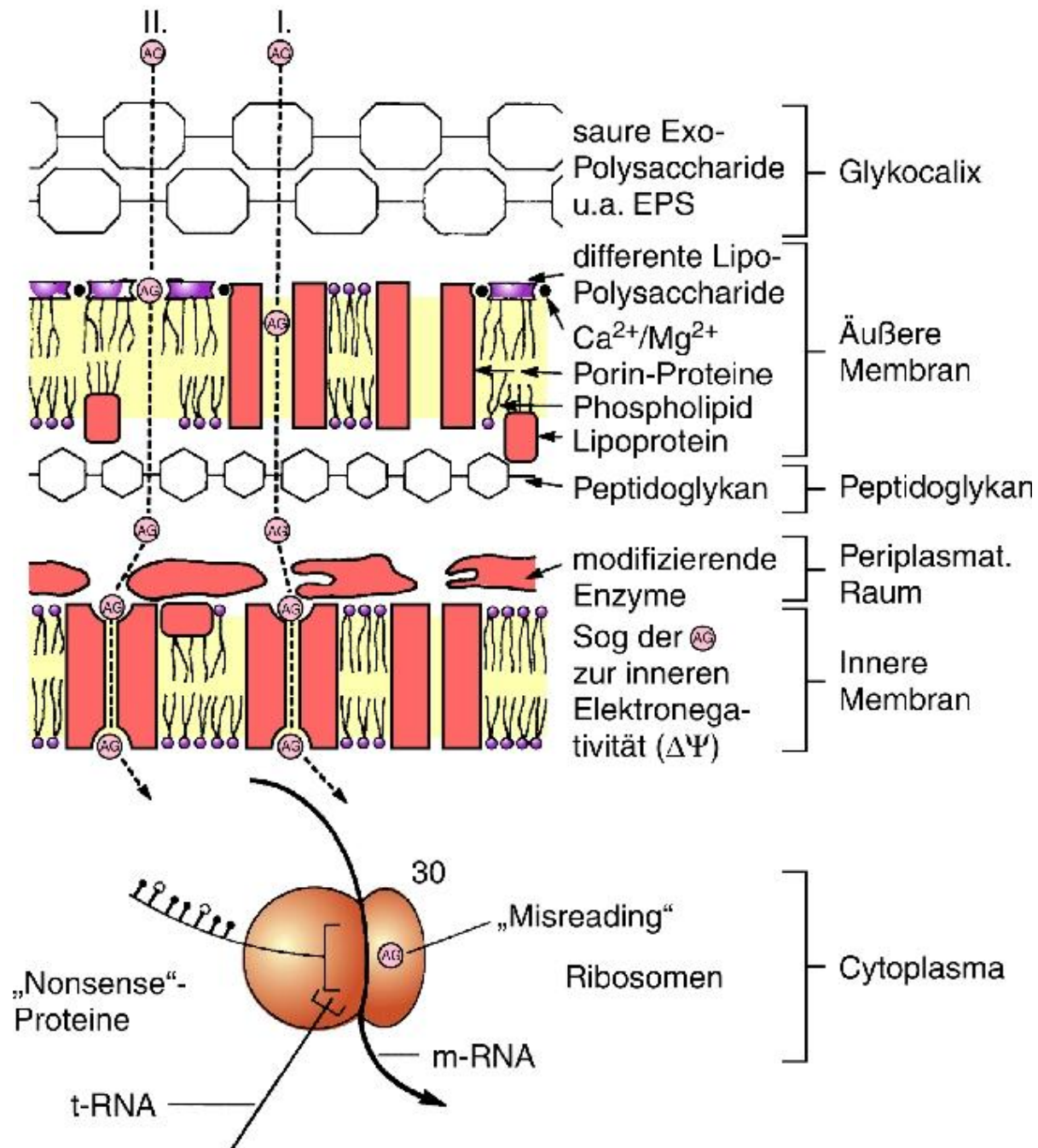
- Aminoglykoside: Streptomycin, Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin
- Makrolide: Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Josamycin; Telithromycin (= ein Ketolid)
- Tetrazykline: Doxycyclin, Minocyclin, Tigecyclin
- [Lincosamide:] Clindamycin
- [Streptogramine:] Dalfopristin + Quinupristin = Synercid®
- [Oxazolidinone:] Linezolid
- Fusidinsäure
- Chloramphenicol (nur lokal - Augensalbe)
- Mupirocin (als Salbe zur MRSA-Eradikation in der Nase zugelassen)

Hemmung der Proteinsynthese

Enzymatische Inaktivierung als Resistenzmechanismus

Aminoglykoside: Streptomycin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin; Amikacin - Sonderstellung





Aminoglykosid-Antibiotika

- Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin, Amikacin, Neomycin, Paromomycin
- Wirkung:
 - Fehlsteuerung der Proteinsynthese
 - Konzentrations-abhängige bakterizide Wirkung
 - Postantibiotischer Effekt -> 1x tägliche Gabe!
- Wirkspektrum:
 - Gram-negative Aerobier inkl. *P. aeruginosa*
 - In Kombination mit β -Lactam-AB wirksam
 - Streptokokken, Enterokokken, Staphylokokken
- Kinetik:
 - 0 Resorption, 0 Metabolisation, 0 PB, nur renale Elimination, HWZ = 1-2h
- Anwendung: Reserve!
 - Sepsis (Kombi, weil Herd anaerob), Endokarditis, Mykobakterien, Tularämie
- Besonderheit:
 - Amikacin ist das Reserve-Aminoglykosid, weil es nicht so leicht inaktiviert wird

Aminoglykosid-Antibiotika

- Nebenwirkungen:
 - Ototoxizität
 - Gen-Polymorphismus in mitochondrialer DNA prädisponiert zur Ototoxizität:
 - A1555G-Mutation im ribosomalen 12S-RNA-Gen
 - Nephrotoxizität
 - Aufnahme durch Megalin-/Cubilin-Rezeptoren
 - Im Harn messbar: Anstieg von β_2 -Mikroglobulin
 - neuromuskuläre Blockade
 - Ca^{++} -Infusion!
- Kontraindikation:
 - Schwangerschaft, Innenohrschäden, Niereninsuffizienz

The diagram illustrates three mechanisms of antibiotic action on protein synthesis:

- Top Mechanism (Inhibition of Translocation):** Shows a ribosome with mRNA and a growing peptide chain. Tetracyclines and Aminoglycosides are shown blocking the translocation of the ribosome along the mRNA, preventing the insertion of the next amino acid.
- Middle Mechanism (Inhibition of Peptide Chain Elongation):** Shows a ribosome with mRNA and a growing peptide chain. Chloramphenicol is shown blocking the peptide synthetase, preventing the addition of the next amino acid to the chain.
- Bottom Mechanism (Inhibition of Ribosome Assembly):** Shows a ribosome with mRNA and a growing peptide chain. Erythromycin is shown blocking the assembly of the ribosome, preventing the formation of the functional protein synthesis machinery.

Chemical structures of the antibiotics are shown on the right:

- Doxycycline:** A tetracycline derivative.
- Tobramycin:** An aminoglycoside.
- Chloramphenicol:** A phenicol derivative.
- Erythromycin:** A macrolide.

Makrolid-Antibiotika

- Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Telithromycin, (Fidaxomicin)
- Wirkung:
 - Hemmung der Proteinsynthese -> Bakteriostase
 - Peptidyl-tRNA kann nicht mehr auf Donorstelle
- Kinetik:
 - Azithromycin hat ein riesiges Verteilungsvolumen (30l/kg KG) und eine lange HWZ (40h), BioV=30,40,50,60%
- Wirkspektrum:
 - grob gesagt -> Penicillin + Intrazelluläre bzw. zellwandlose Keime
 - Streptokokken, Listerien, Staphylokokken, M. catarrhalis, H. influenzae, Neisserien, Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori
 - Intrazelluläre/Zellwandlose: Chlamydien, Mycoplasmen, Rickettsien, Legionellen
 - Spirochäten: Treponema, Borrelia

Makrolid-Antibiotika

- Anwendung:
- Atemwegsinfekte + sexuell übertragbare Krankheiten
 - Streptokokken-Infekte
 - Erysipel, Angina tonsillaris
 - Chlamydien-Infekte
 - Trachom, Urethritis
 - Mycoplasmen-Infekte
 - atypische Pneumonie
 - H. pylori-Eradikation

Makrolid-Antibiotika

- Nebenwirkungen:
 - Gastrointestinal
 - Agonismus an Motilin-Rezeptoren (v.a. Erythromycin)
 - Zentralnervös
 - Kopfschmerzen, Schwindel
 - Venen
 - Thrombophlebitis an Infusionsstelle
 - Herz
 - Verlängerung der QT-Zeit
- Interaktionen:
 - Erythromycin und Clarithromycin hemmen CYP3A4

Tetracycline

- Doxycyclin, Minocyclin, Tigecyclin
- Kinetik:
 - gute orale Resorption, gute Verteilung, HWZ = 12-18h
- Wirkung:
 - Hemmung der Proteinsynthese, bakteriostatisch
 - Verhindern die Bindung von Amino-Acyl-tRNA an 30S
 - Resistenz durch Efflux-Pumpen – nicht bei Tigecyclin!
- Sehr breites Wirkspektrum:
 - Propionibakterien, Brucellen, Yersinien, Francisella tularensis, Vibrio cholerae, Mycoplasmen, Ureaplasmen, Chlamydien, Rickettsien, Coxiella burnetti, Borrelien, (Staphylokokken, Hämophilus, Streptokokken)

Tetracycline

- Anwendung:
 - Urethritis durch Chlamydien, Mycoplasmen, Ureaplasmen – „*Doxy ist Chlamydienmeister*“
 - Atemwegsinfektionen durch sensible Keime
 - Q-Fieber, atypische Pneumonie
 - Akne
 - Borreliose (>9a)
 - Cholera, Yersiniose
 - Leptospirose
 - Pest

Tetracycline

- Nebenwirkungen:
 - Gastrointestinal
 - Lokale Reizung der Schleimhaut – Flüssigkeit bei Einnahme!
 - Phototoxizität
 - Keine Sonnenbäder
 - Irreversible Einlagerungen in Zähne und Knochen (Chelat)
 - Deswegen kontraindiziert bei Schwangerschaft und Kindern <9a
 - ZNS (besonders Minocyclin)
 - Pseudotumor cerebri, v.a. in Kombination mit Vit-A-Präparaten, Ataxie, Schwindel
 - Hepatotoxizität bei Kombi mit anderen hepatotoxischen Pharmaka
 - Pankreatitis
 - Minocyclin: Verfärbung der Nägel, Zunge und Schilddrüsen

Clindamycin

- Wirkung:
 - Hemmung der Proteinsynthese -> Bakteriostase
 - Amino-Acyl-tRNA kann nicht zur Peptidyltransferase
- Wirkspektrum:
 - Staphylokokken, Streptokokken
 - anaerobe gram-negative Bakterien (z.B. Bacteroides fragilis)
- Anwendung:
 - Erysipel, Abszess, Osteomyelitis, Endokarditisprophylaxe
- Nebenwirkungen:
 - Durchfall (5-20%) -> Pseudomembranöse Enterocolitis!
 - Neuromuskuläre Blockaden
 - Allergische Reaktionen
 - Hämatologische Störungen bei Langzeit-Therapie
- KI: Neu-(Früh)geborene, Stillzeit, CED

Pseudomembranöse Enterocolitis

- Durch Antibiotika-Therapie werden Keime eliminiert
- Es bleibt *Clostridium difficile* übrig
- Therapie:
 - momentanes AB absetzen
 - AB gegen *C. difficile*:
 - Metronidazol
 - Vancomycin per os
 - Fidaxomicin
 - Rifaximin
 - Fusidinsäure

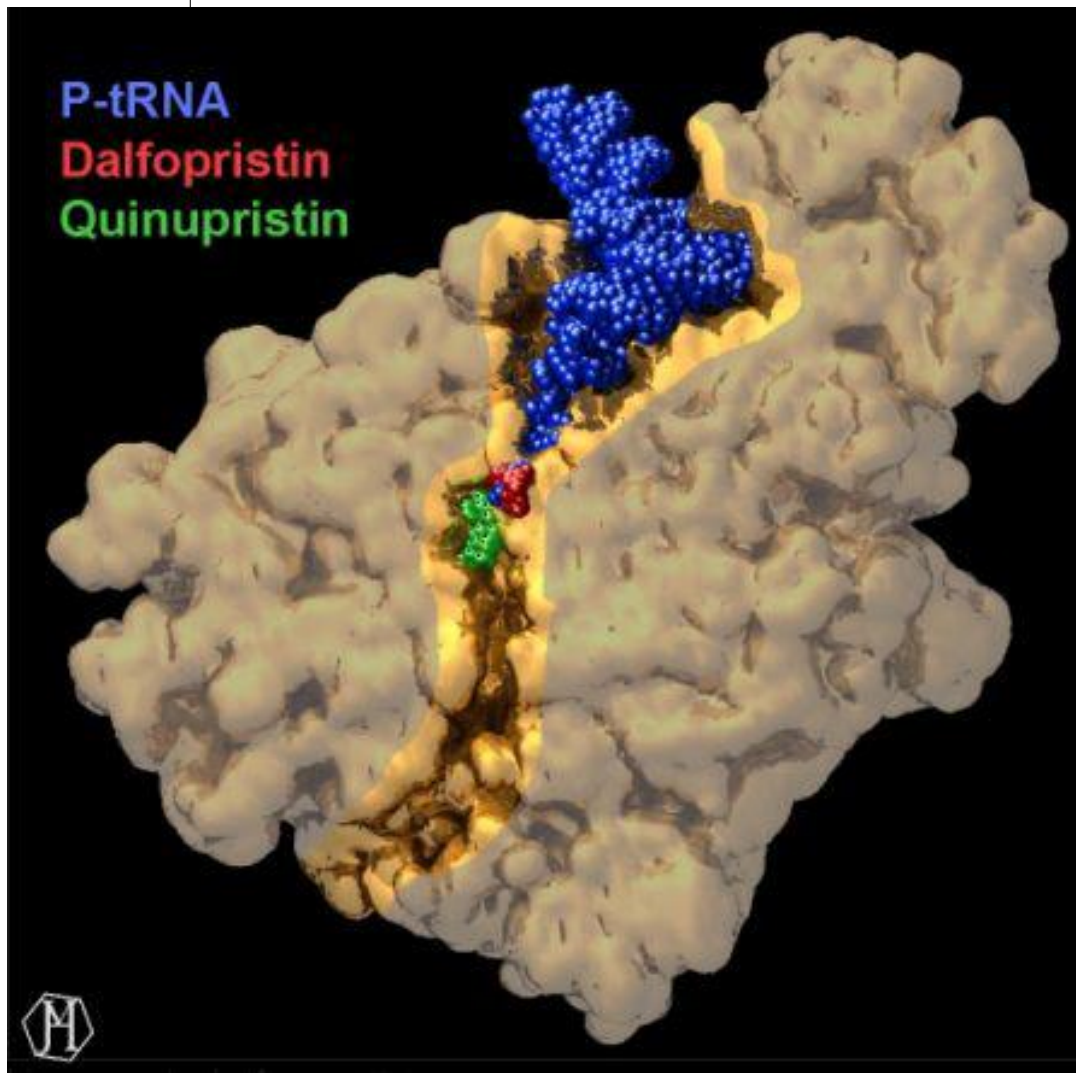
Linezolid

- Wirkung:
 - Hemmung der Proteinsynthese (Hemmung der Initiation, 50S)
- Wirkspektrum:
 - Gram-positive Keime – MRSA, VRE, Streptokokken
- Kinetik:
 - orale Bioverfügbarkeit = 100%, HWZ = 5-7h, keine CYPs, kann auch bei renaler Insuffizienz gegeben werden
- Anwendung: Reserve!
 - Infektionen durch multiresistente Keime
- Nebenwirkungen:
 - MAO-Hemmung – Serotoninsyndrom
 - Medikamenten-Anamnese
 - Gastrointestinal
 - Optische Neuropathie
 - Lactatazidose
 - Myelosuppression -> Blutbild wöchentlich kontrollieren!

Chloramphenicol

- Hemmung der Proteinsynthese
- Wirkspektrum:
 - *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken, Neisserien, Salmonellen
- Anwendung:
 - heute wegen NW nicht mehr in Verwendung
- Nebenwirkungen
 - Hämatotoxizität (bis zur aplastischen Anämie)
 - Neurotoxizität (Visusschäden)
 - Grey-Baby-Syndrom

Dalfopristin + Quinupristin = Synercid®



Oberflächen-Darstellung einer „aufgeschnittenen“ 50S ribosomalen Untereinheit. Der ribosomale Tunnel ist hervorgehoben. Dalfopristin und Quinupristin sind am Eingang und oberen Ende des Tunnels positioniert. Um den Einfluss von Dalfopristin auf die korrekte Bindung der Peptidyl-tRNA (P-tRNA) zu verdeutlichen wurde das Modell einer P-tRNA gedockt und ein Überlappen der Moleküle ist eindeutig erkennbar (somit ist die korrekte (produktive) Bindung der P-tRNA nicht möglich).

Quinupristin + Dalfopristin

- Hemmung der Proteinsynthese
- Wirkspektrum:
 - MRSA, VRE
- Anwendung:
 - Reservemittel bei MRSA, VRE
- Nebenwirkungen:
 - Myopathie
 - Arthralgien
 - CYP3A4-Hemmung

Hemmung des Nukleinsäurestoffwechsel

- Fluorchinolone – Topoisomerase-Hemmung
 - I. Gruppe: Norfloxacin
 - II. Gruppe: Ciprofloxacin, Ofloxacin
 - III. Gruppe: Levofloxacin
 - IV. Gruppe: Moxifloxacin
- Nitroimidazole: Metronidazol; Nitrofurantoin
- mRNA-Polymerase-Hemmung: Rifampicin & Rifabutin
(Tuberkulostatikum - aber auch wirksam gegen viele andere Bakterien)
Rifaximin

Hemmung des Nukleinsäurestoffwechsel

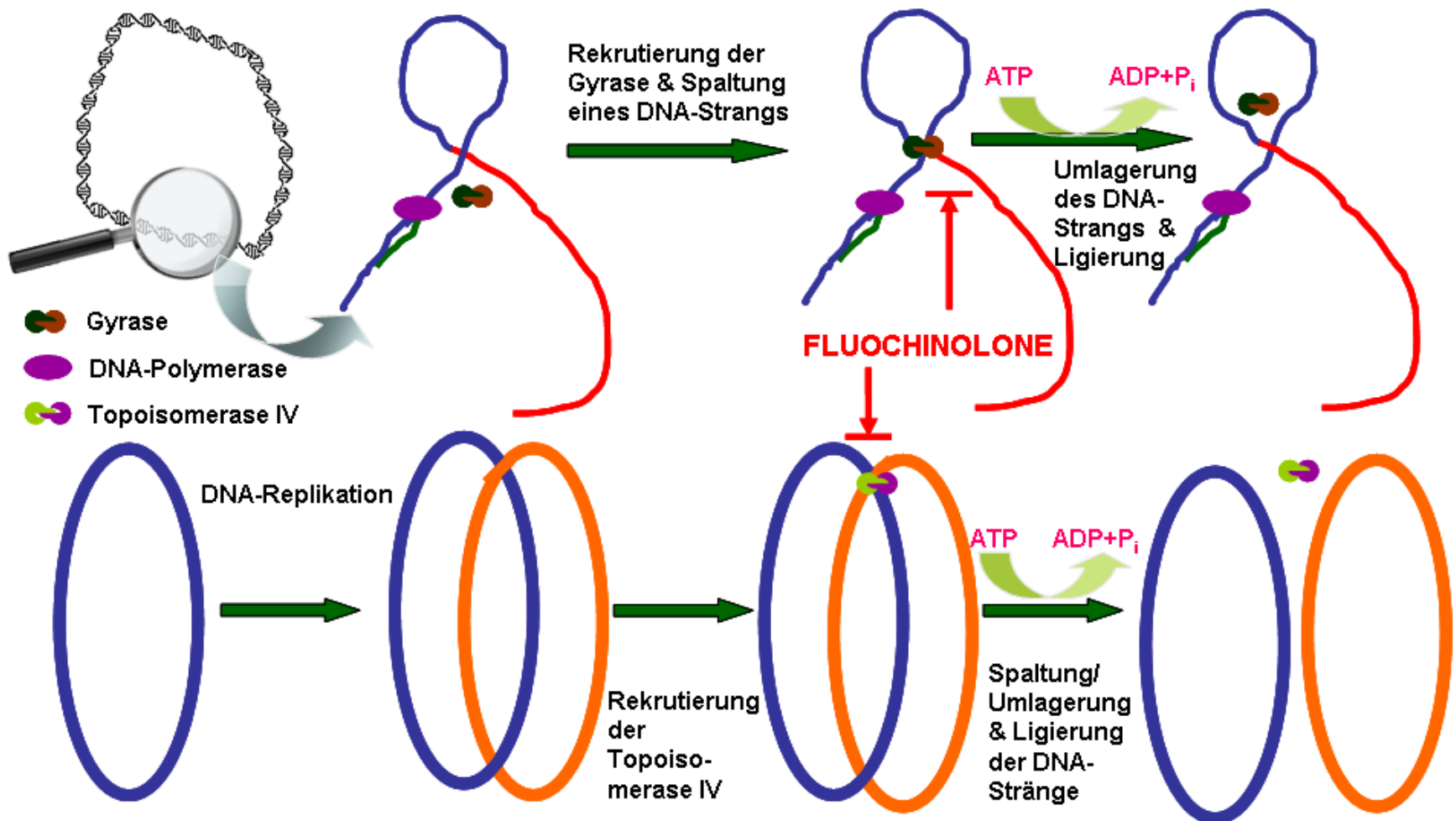
- Fluorchinolone – Topoisomerase-Hemmung

I. Gruppe: **Norfloxacine**

II. Gruppe: **Ciprofloxacine, Ofloxacine**

III. Gruppe: **Levofloxacine**

IV. Gruppe: **Moxifloxacine**



Chinolone der Gruppe I

- Norfloxacin, Prulifloxacin
- Kinetik:
 - erreichen nur im Harn wirksame Konzentrationen
- Wirkspektrum: gram-negative Keime
 - E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Neisseria, Hämophilus
- Anwendung:
 - HWI -> aber 20-30% Resistenzen

Chinolone der Gruppe II

- Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin
- Wirkspektrum:
 - v.a. gram-negative Keime, ein bisschen gram-positive
 - E. coli, Klebsiella, Proteus, Neisserien, Enterobacter, Salmonella, Hämophilus, Legionella, Shigella
 - P. aeruginosa wird von Ciprofloxacin besonders gut erfasst
- Interaktionen:
 - Hemmung von CYP1A2 -> Koffein-Abbau verzögert
- Anwendung: „unter der Gürtellinie“
 - HWI, Pyelonephritis, Typhus, intraabdominelle Infektionen, zystische Fibrose (Pseudomonas), Meningokokken-Prophylaxe

Chinolone der Gruppe III

- Levofloxacin
 - linksdrehendes Enantiomer von Ofloxacin
- Wirkspektrum:
 - Gram-negativ + vermehrt im gram-positiven Bereich wirksam
 - Staphylokokken, Streptokokken, E. coli, Klebsiella, Proteus, Neisserien, Enterobacter, Salmonella, Hämophilus, Legionella, Shigella, Helicobacter pylori, Mykobakterien, Mycoplasma, Chlamydien
- Anwendung
 - Atemwegsinfektionen, Helicobacter pylori, HWI

Chinolone der Gruppe IV

- Moxifloxacin
- Wirkspektrum:
 - Stark im gram-positiven und gram-negativen Bereich wirksam
 - Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Shigella, Neisserien, Bacteroides fragilis, Mykobakterien, Mycoplasmen, Chlamydien, Ureaplasma
- Kinetik:
 - hepatisch eliminiert, keine ausreichenden Konzentrationen im Harn
- Anwendung:
 - Alle Formen der Atemwegsinfektionen

Zusammenfassung – Chinolone

- Gyrase-/Topoisomerase-Hemmer
- Konzentrationsabhängig bakterizid
- Gruppe I + II vor allem im gram-negativen Bereich wirksam
- Gruppe III + IV zusätzlich im gram-positiven Bereich wirksam
- Anwendungen:
 - Gruppe I: HWI
 - Gruppe II: HWI + intraabdominelle Infektionen + Pseudomonas
 - Gruppe III: HWI + Atemwegsinfektionen
 - Gruppe IV: Atemwegsinfektionen

Zusammenfassung – Chinolone

- Nebenwirkungen:
 - GI-Beschwerden
 - Durchfall bis zur CDAD
 - Phototoxizität
 - Wie bei Tetracyclinen – keine Sonnenbäder!
 - Halluzinationen – vor allem bei älteren Patienten
 - Chelat-bildung -> Knochen-, Sehnen- und Knorpelschäden bei Kindern?!
 - Vor allem in Kombination mit Glucocorticoiden!
 - Verlängerung der QT-Zeit
 - CYP1A2-Hemmung

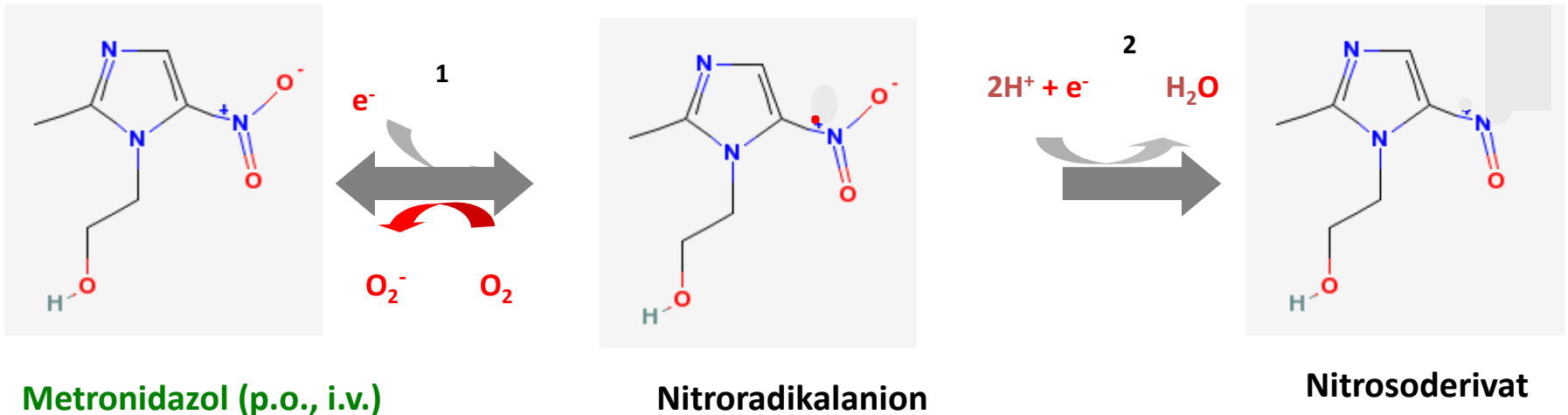
Hemmung des Nukleinsäurestoffwechsel

- Fluorchinolone – Topoismerase-Hemmung

Nitroimidazole: **Metronidazol**; Nitrofurantoin

in Bakterien zu NitrosoVerbindungen reduziert \Rightarrow DNA-Strangbrüche

Aber: kein Hinweis auf Kanzerogenität beim Menschen \Rightarrow durch O_2 -reoxidiert (= wirksam bei Anaerobiern & Protozoen)



Metronidazol

- DNA-Schäden bei anaeroben Keimen
- Wirkspektrum:
 - *Trichomonas vaginalis*
 - *Gardnerella vaginalis*
 - *Entamoeba histolytica* = Amöbenruhr
 - PMEC -> *C. difficile*
- Nebenwirkungen:
 - Metallischer Geschmack, Übelkeit
 - Neuropathien (Parästhesien, Juckreiz)
 - Alkohol-Unverträglichkeit
 - Dunkelfärbung des Harns

Nitrofurantoin

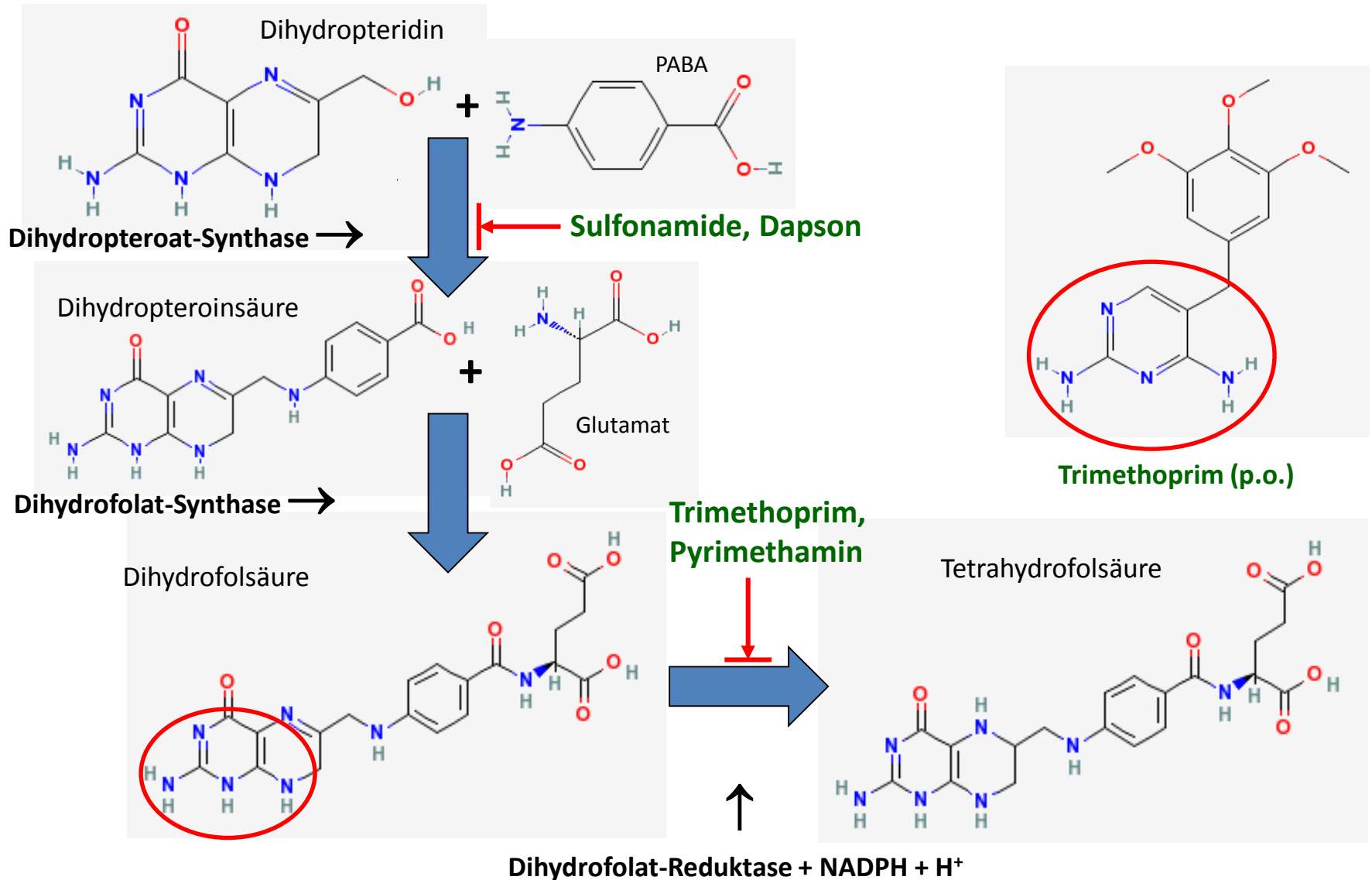
- Wirkmechanismus unbekannt
- Erreicht nur im Harn wirksame Konzentrationen
- Wirkspektrum:
 - Erreger von HWI
- Nebenwirkungen:
 - Nitrofurantoin-Pneumonie -> Lungenfibrose!
 - Allergische Reaktionen:
 - Exantheme, Fieber
 - ZNS:
 - Schwindel, Kopfschmerzen, „burning feet“, Lähmungen
 - Mutagenes Potenzial?!
- Anwendung:
 - HWI -> alle 10 Jahre (wenn Keime gegen andere AB resistent sind) wird es zum MdW erklärt, wegen schlechter Verträglichkeit aber sehr fraglich

Antimetabolite

- Sulfonamide
- Fosfomycin
- Antituberkulotika = “Tuberkulostatika”: Isoniazid (INH), Pyrazinamid (PZA), Ethambutol (EMB)

Antimetabolite

- **Sulfonamide:** Sulfamethoxazol + Trimethoprim = Cotrimoxazol



Sulfonamide

- Sulfamethoxazol, Sulfadiazin
- Hemmung der Folsäure-Synthese
- Wirkspektrum:
 - Nocardien, Chlamydien, Yersinien, atypische Mykobakterien (M. kansasii, M. scrofulaceum), Pneumocystis jirovecii, Plasmodien
- Anwendung: in Kombination mit Trimethoprim

Trimethoprim

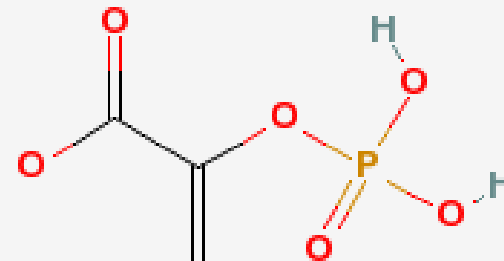
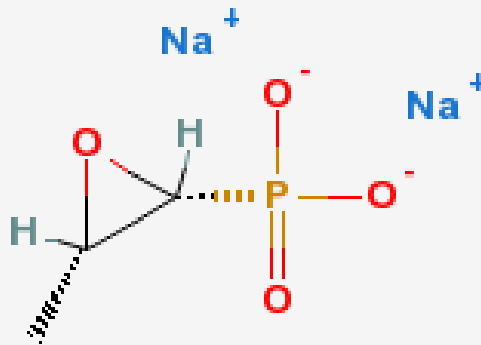
- Hemmt die bakterielle Dihydrofolat-Reduktase
- Erzielt somit synergistische Effekte zu Sulfamethoxazol
- Wirkspektrum:
 - Staphylokokken, Pneumokokken, H. influenzae, Y. enterocolitica, Salmonellen, E. coli, Proteus
- Anwendung:
 - Pyelonephritis, HWI, Pneumocystis-Prophylaxe, Typhus

Zusammenfassung – Folsäure-Antagonisten

- Sulfamethoxazol + Trimethoprim = Cotrimoxazol
- Anwendung:
 - Pyelonephritis, HWI, Pneumocystis-Pneumonie (AIDS)
- Nebenwirkungen:
 - Gastrointestinal-Trakt
 - Allergische Reaktionen gegen Sulfonamide
 - Bis zum Lyell-Syndrom
 - Phototoxizität (auch bei Chinolonen + Tetracyclinen)
 - Hämatotoxizität: Zytopenien
 - Nephrotoxizität:
 - Durch Acetylierung werden Sulfonamide wasser-unlöslich gemacht und können dadurch in der Niere auskristallisieren -> viel trinken!
 - Bilirubin-Verdrängung bei Neugeborenen -> Kernikterus
- Kontraindikationen:
 - Schwangerschaft, Allergie, Hämatologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz

- **Antimetabolite**

- **Fosfomycin**



Phosphoenolpyruvat

**Substratanalogon zu Phosphoenolpyruvat ⇒
Hemmung (einer Pyruvyltransferase in) der Mureinsynthese**

**cave: Permeation in Bakterienzelle setzt Anwesenheit von
Glucose-6-Phosphat (Hämolyse) voraus ⇒ Resistenz!**

Fosfomycin

- Blockiert als falscher Baustein die Zellwandsynthese
 - Wirkt nur in der Umgebung von Glucose-6-Phosphat
- Wirkspektrum:
 - Staphylokokken, E. coli
- NW:
 - Exanthem, TA-Anstieg, Kopfschmerzen, Na⁺-Belastung
- Anwendung:
 - Infektionsherde, die schwer zu erreichen sind
 - Beispiel: Hirn-Ventrikel-Shunt-Infektion, Osteomyelitis,...
 - HWI: Einmal-Therapie mit 3g Fosfomycin

Daptomycin

- Wirkmechanismus:
 - Porenbildung in der bakteriellen Zellmembran -> Bakterizid
- Wirkspektrum:
 - multiresistente Gram-positive Keime
 - MRSA, VRE, Linezolid-resistente Keime
- Anwendung: Reserve!
 - Staphylokokken-Endokarditis
- Nebenwirkungen:
 - Myopathie:
 - CPK-Werte kontrollieren, keine Statine geben!
 - Gastrointestinal-Trakt

Pharmakokinetische Kriterien

Verteilungsvolumen

Klein – intrazelluläre Keime werden schlecht erfasst

- Aminoglykoside (0.25 L/kg)
- Glycopeptidantibiotika (0.4, 0.8 L/kg)
- β -Laktamantibiotika (0.1 – 0.5 L/kg)

Größer – auch intrazelluläre Keime werden erfasst

- Makrolide (0.8 – 3 L/kg)
- Tetracycline (0.8 – 1.5 L/kg)
- Fluorchinolone (1.5 – 2 L/kg)
- Clindamycin (1 L/kg)
- Amphotericin B (4 L/kg)

Erinnerung: Intrazelluläre Keime
sind Chlamydien, Rickettsien,
Legionellen, Salmonellen, Brucellen

riesig

- Azithromycin (30 L/kg)

Pharmakokinetische Kriterien

Kurze Verweildauer – unbeständige Spiegel

- β -Laktamantibiotika ($t_{1/2} = 30 \text{ min}$)
- Aminoglykoside ($t_{1/2} = 2.5 \text{ hr}$)

Lange Verweildauer

- Azithromycin ($t_{1/2} = 70 \text{ hr}$)
- Triazolantimykotika (20 – 30 hr)
- Cotrimoxazol (10 hr)
- Doxy- und Minocyclin (12 – 18 hr)

Pharmakokinetische Kriterien

cave - eingeschränkte Nierenfunktion:

Aminoglykoside

(Bestimmung der Creatinin-Clearance!)

Vancomycin

Cotrimoxazol

Fluorchinolone

β -Laktame (Ausnahme: Staphylokokken-Penicillin und Ceftriaxon)

cave - eingeschränkte Leberfunktion:

Metronidazol

Clindamycin

Tetrazykline

Telithromycin

Makrolide

- Bauchschmerzen, Meteorismus (Motilinrezeptor-Agonismus)
- Reversible Hörstörung

Azithromycin: schlecht resorbierbar

Erythromycin, Clarithromycin: Hemmung von CYP3A4 (Interaktionen!)

Metronidazol

- Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz (Neuropathien)
- Alkoholunverträglichkeit
- Roter Harn und schwarze Haarzunge
- (Teratogen?)



Azol-Antimykotika

Triazole nebenwirkungsärmer

- Übelkeit, Bauchschmerzen
- Cyp-P450 Hemmung – endokrine Störungen (Dysmenorrhö, Gynäkomastie)

Fluorchinolone

- ZNS: bei älteren Patienten
Schwindel, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit,
Wahnideen (bei Kombi mit NSAR) – GABA-Antagonismus?
- Sehnen: bei jüngeren Patienten
Arthralgie, Gelenksschwellung, Achillessehnenabrisse
- Hautexantheme, Phototoxizität

Mäßige Verträglichkeit

Tetrazykline

- GIT: verursachen starke, lokale Schleimhautreizung ➡ Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen ➡ zu den Mahlzeiten einnehmen
Diarrhö (DD Pseudomembranöse Enterocolitis)
- Phototoxizität (Doxycyclin)
- Zahnschäden (Schmelzverfärbung) und Effekte auf Knochenwachstum durch Chelierung von divalenten Kationen ➡ für Kinder unter 8 Jahren verboten
- Lebertoxisch in hohen Dosen



Cotrimoxazol

Sulfonamid-Komponente

- GIT: Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle
- Überempfindlichkeit: Exanthem, Arzneimittelfieber, Lyell-Syndrom
- Phototoxizität, Hämatotoxizität, Nephrotoxisch (Auskristallisieren – Flüssigkeit!)

Teicoplanin, Vancomycin

- **Red-man-Syndrom:** Flush, Urticaria, Kollaps nach rascher Infusion – nicht allergisch (Histaminfreisetzung - Mastzelldegranulation?)
- Oto- und Nephrotoxizität - bei Kombination mit **Aminoglykosiden, Amphotericin B, (Cyclosporin, Cisplatin, Furosemid, Etacrynsäure) !**

- Erythema exsudativum multiforme
- Steven-Johnson Syndrom < 10% der Haut betroffen
- Lyell- Syndrom (TEN) > 30% der Haut betroffen



Schlechte Verträglichkeit

Aminoglykoside

Strenge Korrelation von Nierenfunktion (Creatinin-Clearance) und Plasmaspiegel ➡ Risiko für **Nephro- und Ototoxizität** (!Monitoring!)

- **Ototoxizität:** Innere Haarzellen akkumulieren AG ➡ progressive Destruktion der sensorischen Zellen des Hör- (Tinnitus, Hochtonhören ↓) und Gleichgewichtsapparats (Kinetose, Vertigo)

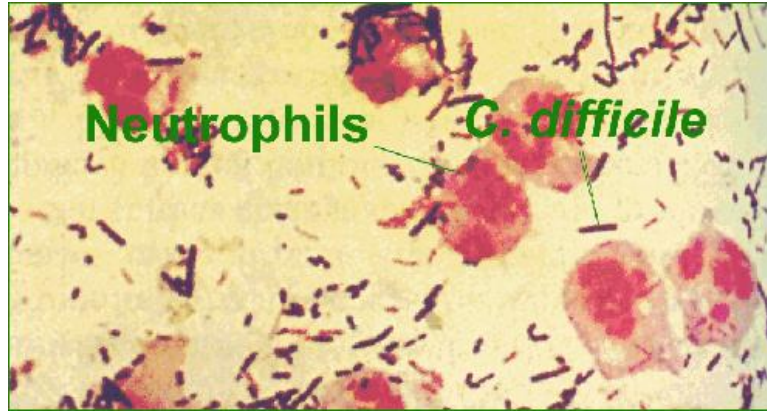
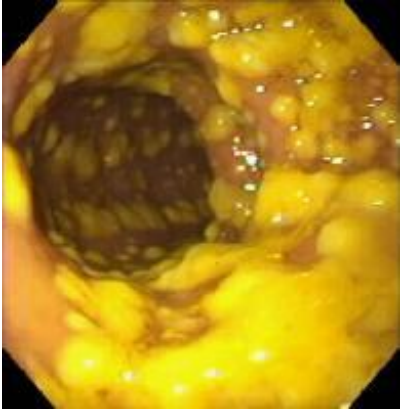
Schlecht = gleichmäßig hohe Spiegel ➡ 1x hohe Dosis

Schlecht = Schleifendiuretika, Hörschäden

- **Nephrotoxizität:** 10-20% der Patienten entwickeln reversible Nierenschäden (Proteinurie, ↓Konzentrationsvermögen)
- Neuromuskuläre Blockade (Hemmung der Transmitterfreisetzung: durch Ca^{2+} -Infusionen antagonisierbar)

Clindamycin

Diarrhö in 2-20 % (**pseudomembranöse Enterokolitis**: schleimig, blutig, weißgelbe Plaques auf der Rektumschleimhaut). *Clostridium difficile*
Gegenmittel: **Metronidazol, Vancomycin, Rifaximin** (Opiate = KI)



Amphotericin B

Regelmäßige UAW (- 80%)

Fieber, Schüttelfrost (Paracetamol, Hydrocortison)

Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

Nephrotoxizität: Abnahme der GFR - Kochsalzzufuhr beugt vor; **K⁺-Verluste!**

Hypochrome, normozytäre Anämie

BB, Elektrolyte und Nierenfunktion 1-2x / Woche !

Meningitis: manchmal intrathekale Verabreichung nötig ➡ sehr toxisch ➡ Dexamethason

5-Flucytosin

Bei Umwandlung zu 5-FU ➡ Proliferationshemmung der Dickdarmschleimhaut (Diarrhö) und des Knochenmarks (Neutropenie, Thrombopenie), Transaminasenanstieg

Nitrofurantoin

Allergische Reaktionen: Exanthem, Fieber, „Nitrofurantoin-Pneumonie“ ➡ Fibrose, **Schock**

Neuropathien: Schwindel, Kopfschmerz, periphere Polyneuritis, psychotische Reaktionen (besonders bei älteren Patienten bzw. Niereninsuffizienz)

Übelkeit, Erbrechen, Alkoholunverträglichkeit, selten Knochenmark- und Leberschäden

Mutagenes und kanzerogenes Potential

Reservemittel nur für komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfekte

Chloramphenicol

Dosisunabhängige **Aplastische Anämie, Agranulozytose**, Thrombozytopenie nach wiederholter Gabe – Suppression des KM (1 : 30.000), evtl. letal ➡

In Österreich nur mehr als Augensalbe und für Tiere erhältlich !

Grey-Baby-Syndrom bei Neu- und Frühgeborenen - hohe Letalität

Neurotoxizität

Reservemittel für Typhus, Hirn- und Leberabszesse, Meningitis

Daptomycin

Reservemittel bei MRSA, Rhabdomyolyse

Grampositive Bakterien

A) β -Lactam-Antibiotika

Penicilline

Penicillin G: grampos. Keime, Gonokokken (nicht: Staphylo-, Enterokokken),
grampos. Anaerobier, Spirochäten, Borrelien

Isoxazolylpenicilline: Staphylokokken

Cephalosporine

1. Generation: Strepto-, Staphylokokken, *E. coli*, Klebsiellen (Penicilline unwirksam!)
2. Generation: zusätzlich *Hämophilus influenzae*

B) Penicillinreservemittel

Makrolide: grampos. Keime (Resistenzen wie Pen), Gonokokken, Spirochäten,
Zellwandlose

Chinolone

Clindamycin: grampos. Keime inkl. *Staph. aureus* (nicht: Enterokokken), Anaerobier

Vancomycin, Teicoplanin: synergistisch mit Aminoglykosiden (wie Pen),
völlig unwirksam gegen gramneg. Keime

Gramnegative Bakterien

Penicilline mit erweitertem Spektrum

Aminopenicilline: *Proteus*, *E. coli* (zunehmende Resistenzen)

Piperacillin: *Pseudomonas*, *Bacteroides*

Resistent sind Klebsiellen, Enterobacter und Serratia

b-Lactamaseinhibitoren (**Clavulansäure**, **Sulbactam**): *S. aureus*, *E.coli*

Cephalosporine

2. Generation: Strepto-, Staphylokokken, *E. coli*, Klebsiellen, Hämophilus

3. Generation: zusätzlich *Serratia*

4. Generation: *Pseudomonas aeruginosa*

Aztreonam (Monobactam): ausschliesslich aerobe, gramneg. Erreger !

Chinolone

Aminoglykoside: gramneg. Keime,

S. aureus, Enterokokken sind empfindlich

nicht empfindlich: anaerobe und intrazelluläre Keime

Anaerobe Bakterien

Metronidazol: auch Protozoenmittel (Trichomonaden, Amöben)

Clindamycin: hohe Aktivität

Penicillin: grampos. Anaerobier

Cephalosporine 3.G.: gramneg. Anaerobier

Carbapeneme

Zellwandlose bzw intrazelluläre Keime

Makrolide

Tetracycline

Chinolone

Chloramphenicol

“Problemkeim“-Therapie nach Antibiotogramm

Pseudomonas: Cephalosporine 4 Gen., Aminoglykoside, Aztreonam, (Ciproxin®)

Enterokokken: Ampicillin, Vancomycin, Synercid®, Linezolid, Rifampicin,
Tigecyclin

Staph. aureus: Oxacillin, Cephalosporine 1 Gen.

MRSA: Vancomycin, Dalfopristin/Quinopistin, Linezolid, Rifampicin,
Tigecyclin, Daptomycin

Clostr. difficile: Metronidazol, Vancomycin, Rifaximin, Fidaxomicin

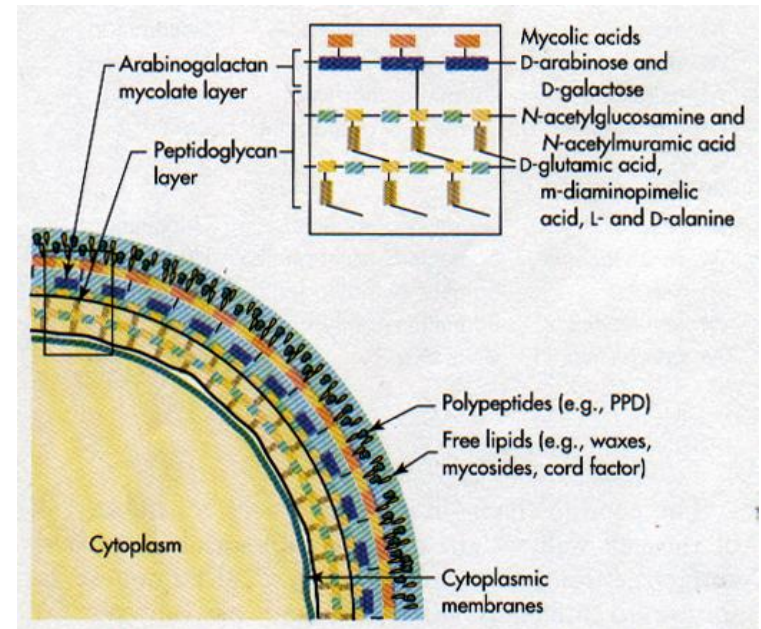
Breitspektrum-Antibiotika

- Kombination Penicilline + Aminoglykoside
- Amino-, Acylaminopenicilline + β -Lactamase Hemmer
- Carbapeneme: breitestes Spektrum – Reservemittel !!!
- Tetracycline: heute unwirksam gegen viele verbreitete Erreger,
aber gutes Reiseantibiotikum (*Vibrio cholerae*, Yersinien, ...)
Glycylcycline (**Tigecyclin**): Strukturänderung ➔ Breitspektrum
- Cotrimoxazol: heute zu viele Resistenzen, nur noch unkomplizierte HWI
- Chloramphenicol: aplastische Anämie

Tuberkulose-Therapie (Kombinationstherapie)

Besonderheiten in der Therapie der Tuberkulose bedingt durch:

- hydrophobe Zellwand
- extrem langsames Wachstum
- Resistenz durch Mutation
- Langzeitpersistenz in Macrophagen



Stufentherapie: 2 Monate: **INH, RMP, EMB, PZA** + 4 Monate: **INH, RMP**
3 Monate: **INH, RMP, EMB** + 6 Monate: **INH, RMP**

Auswahlkriterien:

Verträglichkeit
Resistenzentwicklungen
Wechselwirkungen

Angriffspunkte von Antituberkulotika

Rifampicin, Streptomycin (bzw. Amikacin), Moxifloxacin und Dapson (Folsäuresynthese) wie bei anderen Bakterien

Wirkung von Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol - Hemmung der Mycolsäuresynthese :

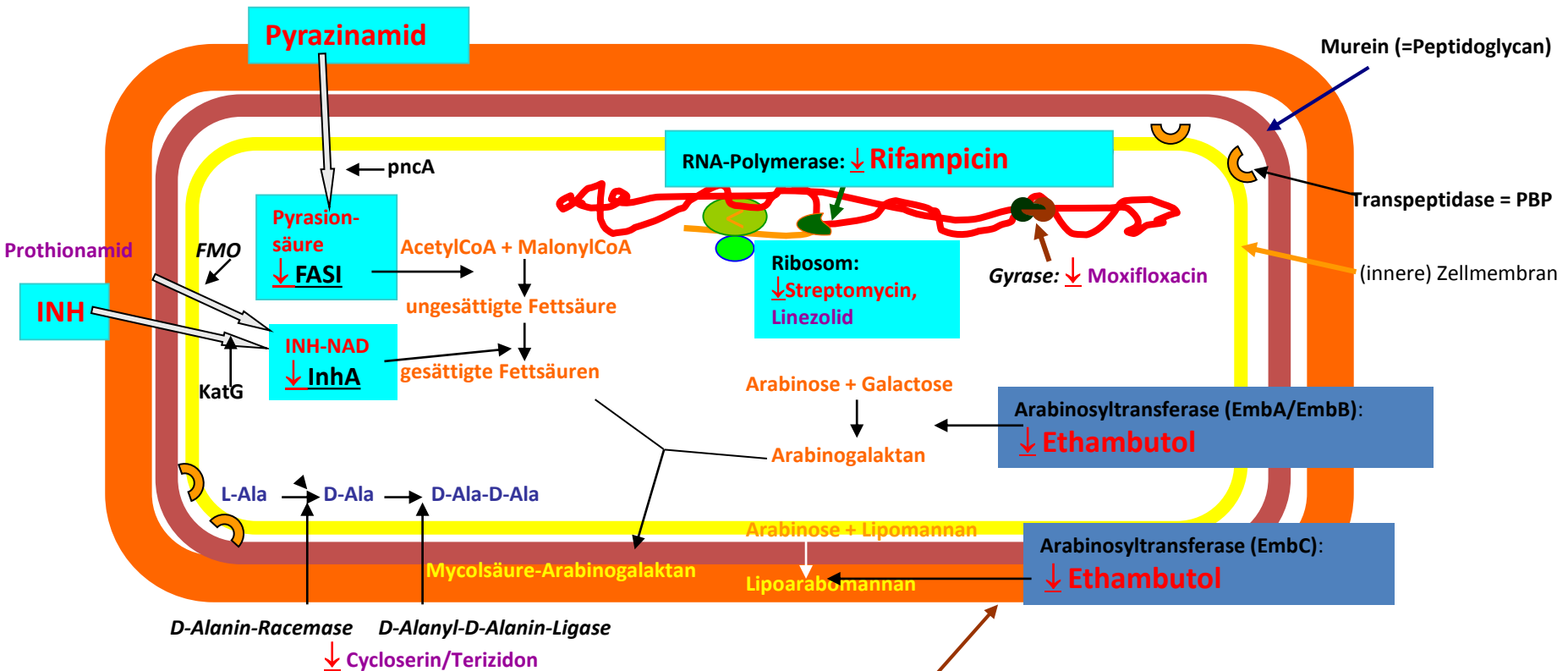
Mittel der ersten Wahl sind rot, Mittel der zweiten Wahl violett.

KatG: Katalase-Peroxidase;

InhA: NADH-abhängige Enoyl-CoA-Acyl-Carrier Protein-Reduktase

pncA: Pyrazinamidase;

FAS I: Fettsäuresynthase I (fatty acid synthase I)



Reservemittel D-Cycloserin bzw. sein Prodrug Terizidon hemmt die Bildung von D-Alanin (D-Ala) aus L-Alanin (L-Ala) und deren Verknüpfung.

Wachsschicht: Mycolsäure mit Arabinogalaktan verestert und Lipiden

Tuberkulose-Therapie (Kombinationstherapie)

Tuberkulo- statikum

Nebenwirkungen

Hinweise

INH

TA↑; Hepatitis
Neuropathie (Risiko)

Azetyliererphänotyp
(Überdosis!)
VitB₆ (Pyridoxin)-Gabe

RMP

TA↑, Hepatitis
Grippeartige Symptome
Nausea
Enzyminduktion

Sekret = rot-orange
Nüchterneinnahme
Alternative = Rifabutin

PZA

Leberbelastung! (TA↑)
Nausea
Hyperurikämie

EMB

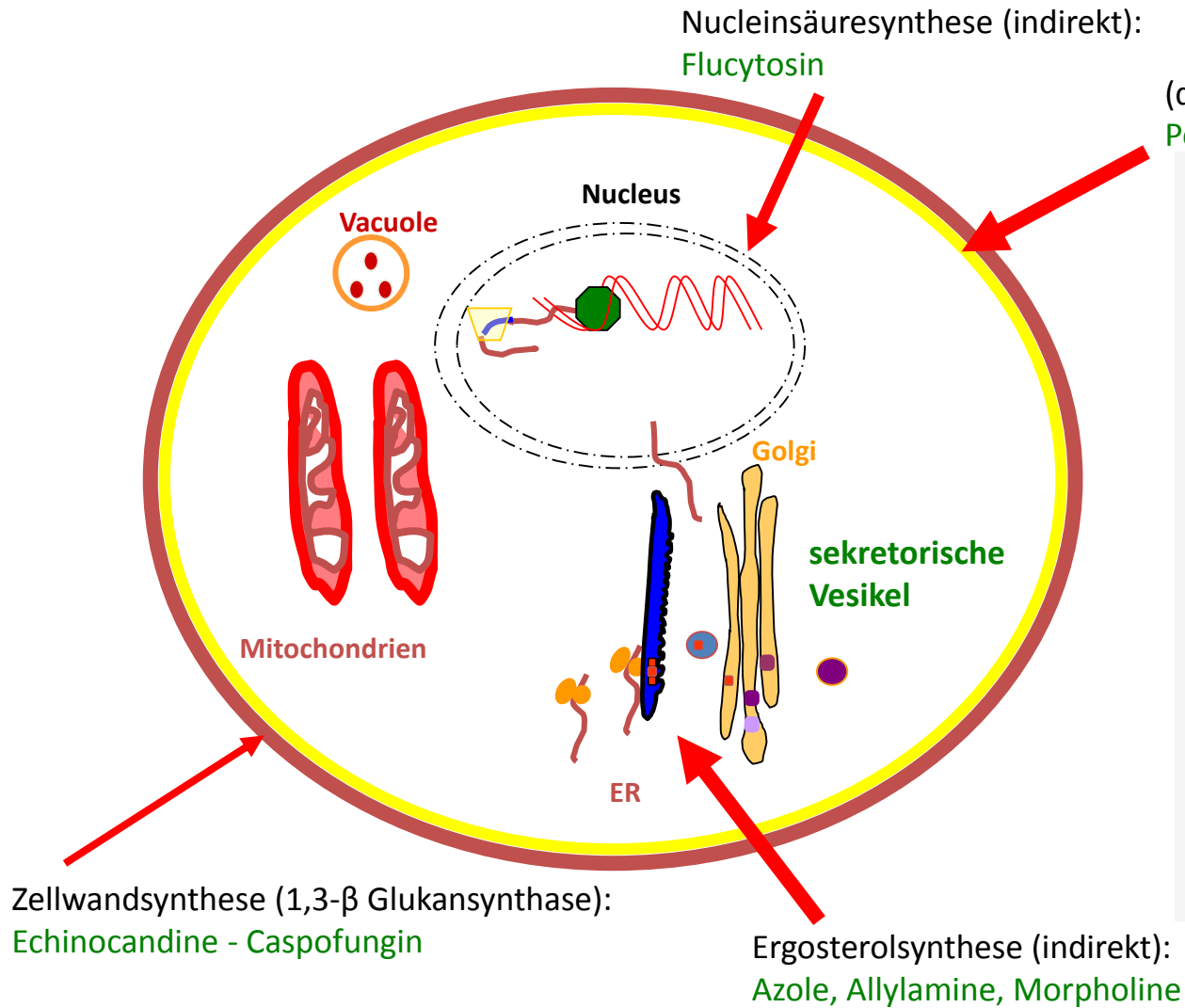
Neuritis N. optici

Rot-Grün-Sehen, Visus
keine Leberbelastung

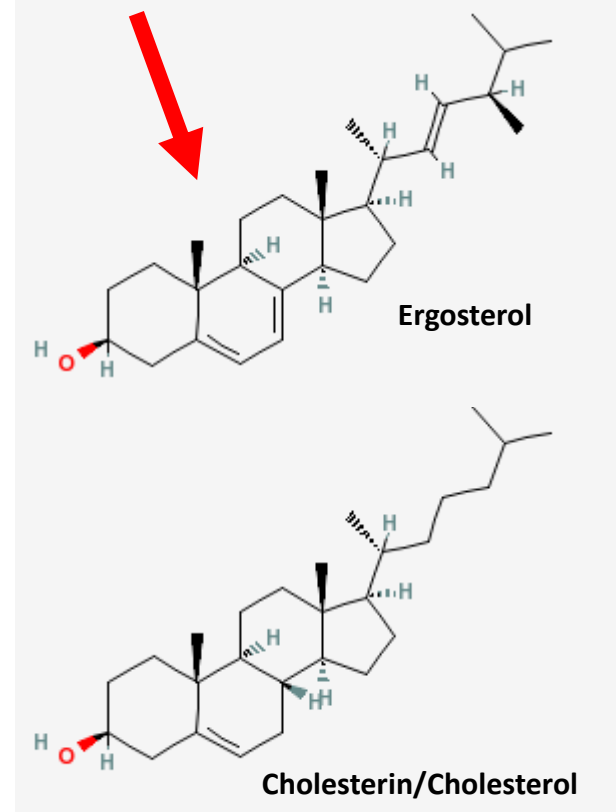
Antimykotika

- Welche Pilze muss man kennen?
- *DHS:*
 - Dermatophyten
 - Hefe-Pilze
 - Schimmelpilze
- Relevante Krankheitsbilder:
 - Tinea, Onychomykose
 - Mundsoor
 - Vaginalmykose
 - Meningitis durch *C. neoformans*
 - Systemische Mykosen durch *Candida* und *Aspergillus*

Antimykotika - Wirkmechanismus

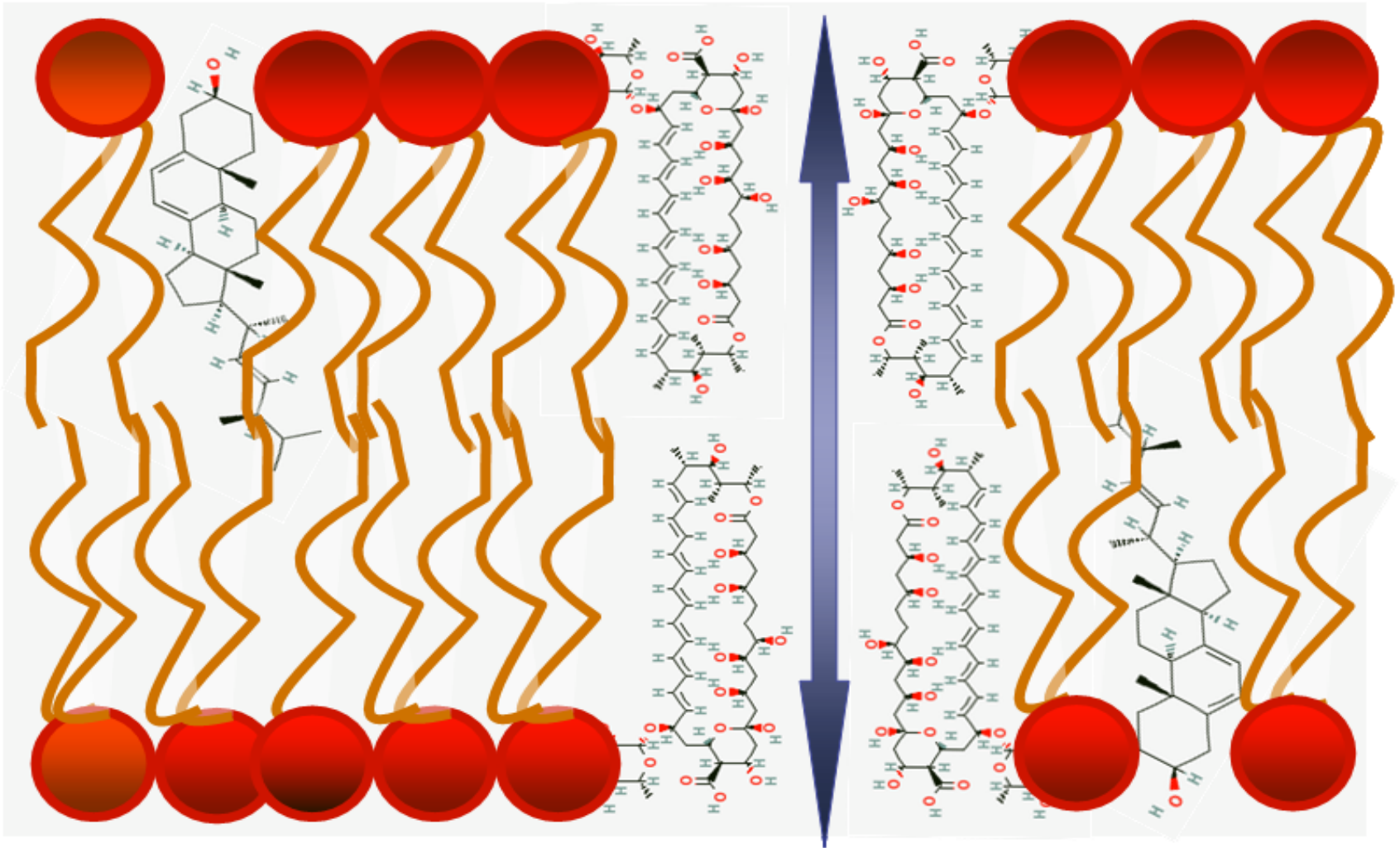


(direkte) Bindung an Ergosterol:
Polyene (Amphotericin B, Nystatin)



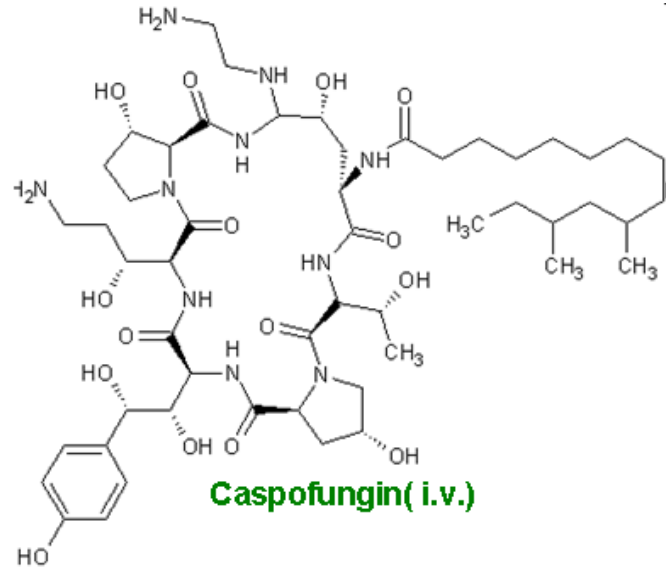
Störung der Integrität der Zellmembran

- Polyen-Antimykotika: *Amphotericin B*, *Nystatin*
- (Peptidantibiotika: *Daptomycin* (Lipopeptid), *Colistin* (Polymyxin E) – Bakterien!)

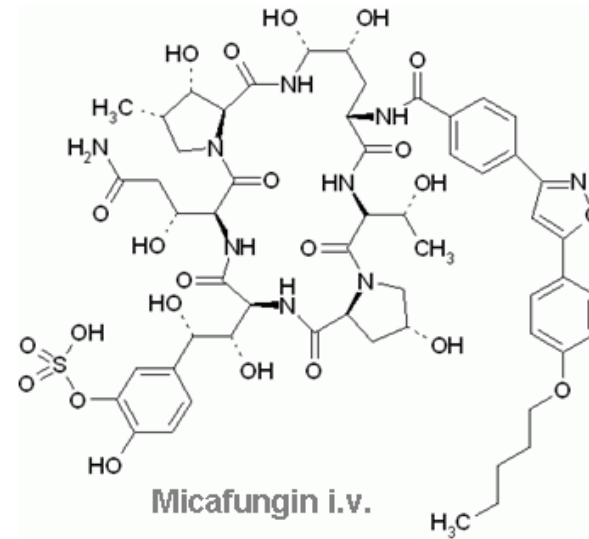


Hemmung der Zellwandsynthese

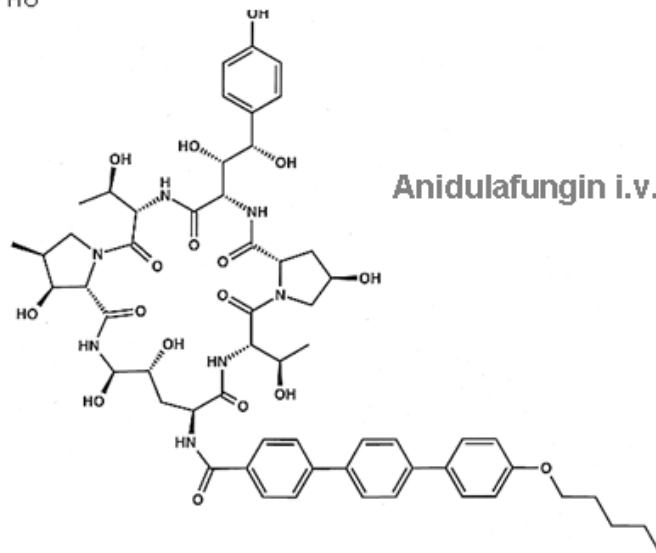
Echinocandine: Reserve bei systemischer *Candida*- bzw *Aspergillus*-Infektion



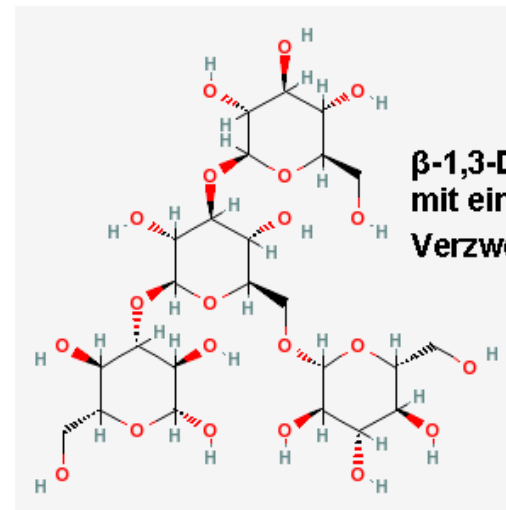
Caspofungin (i.v.)



Micafungin i.v.

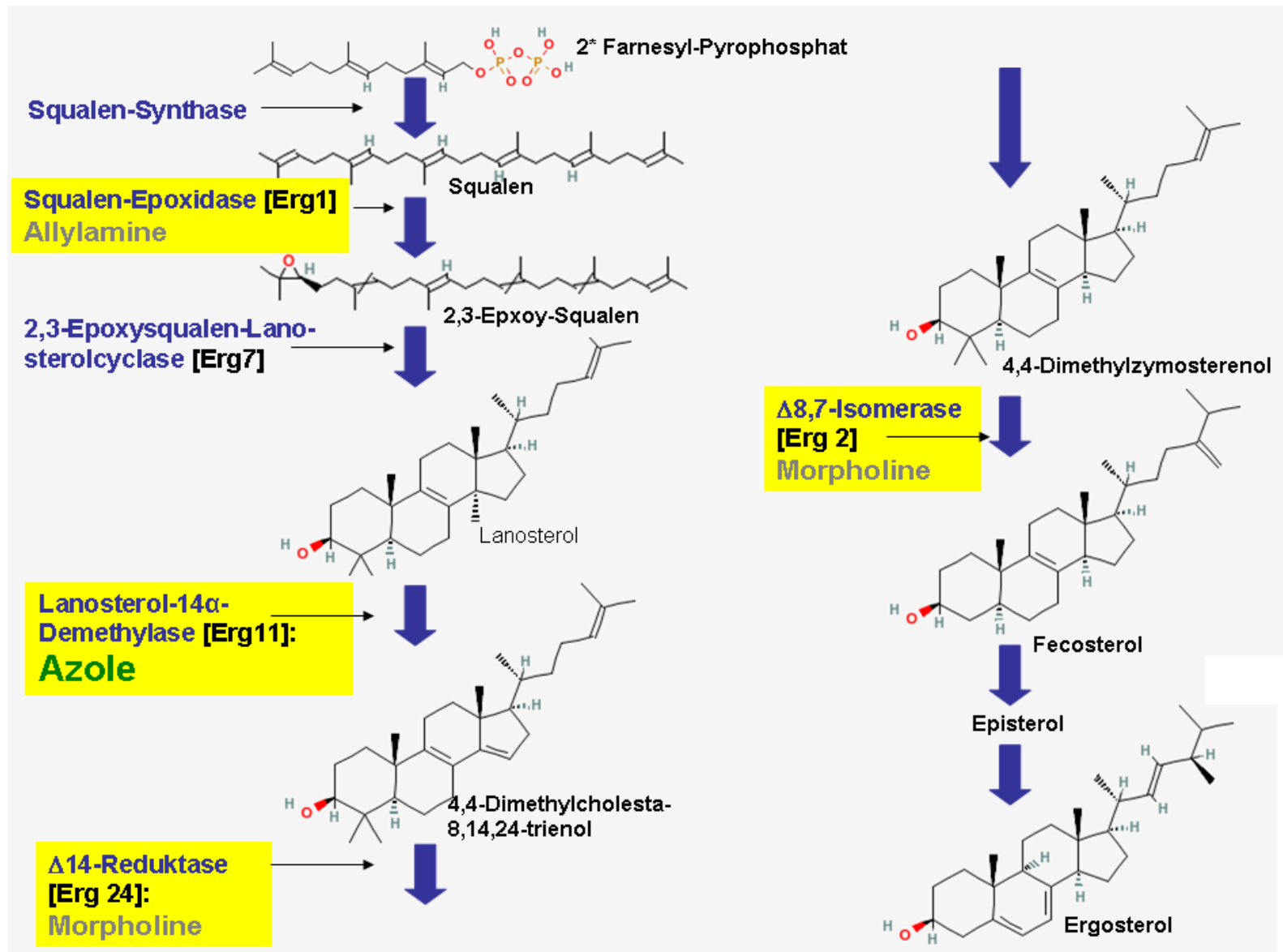


Anidulafungin i.v.



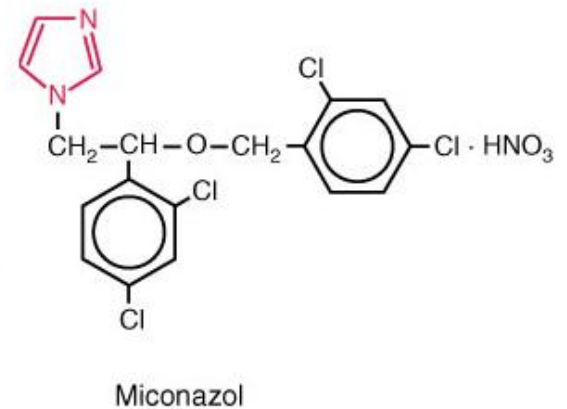
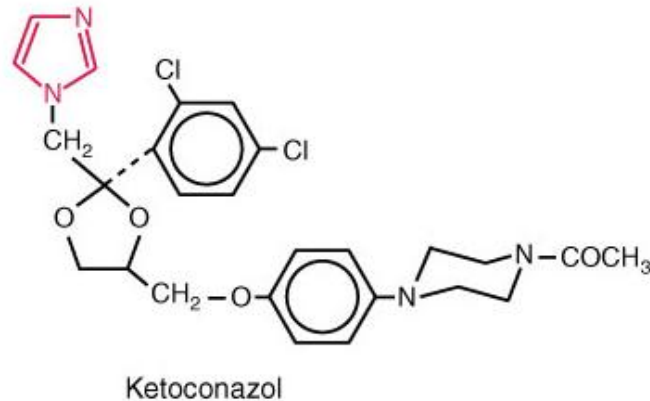
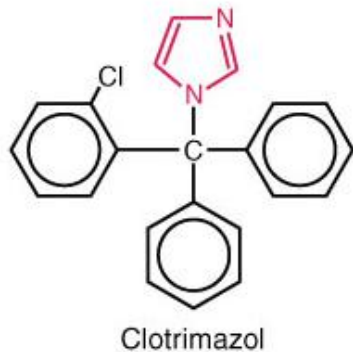
β -1,3-DGlucan
mit einer 1,6-Glucan
Verzweigung

Die Ergosterolsynthese eignet sich gut als Angriffspunkt für Antimykotika (**Azol- Antimykotika**)

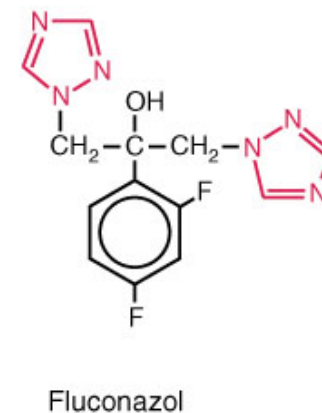
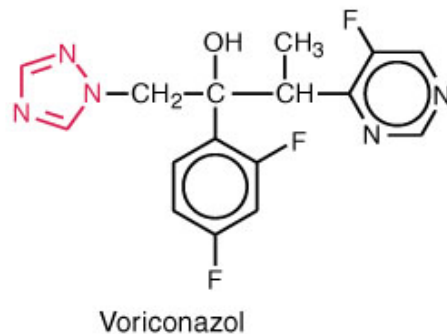
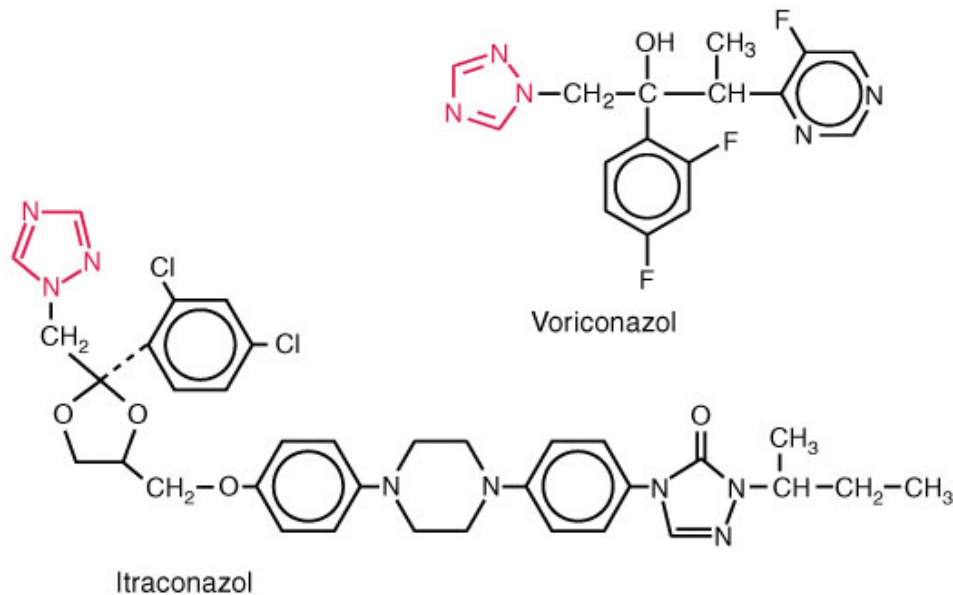


Die Ergosterolsynthese eignet sich gut als Angriffspunkt für Antimykotika (**Azol- Antimykotika**)

A) Imidazole

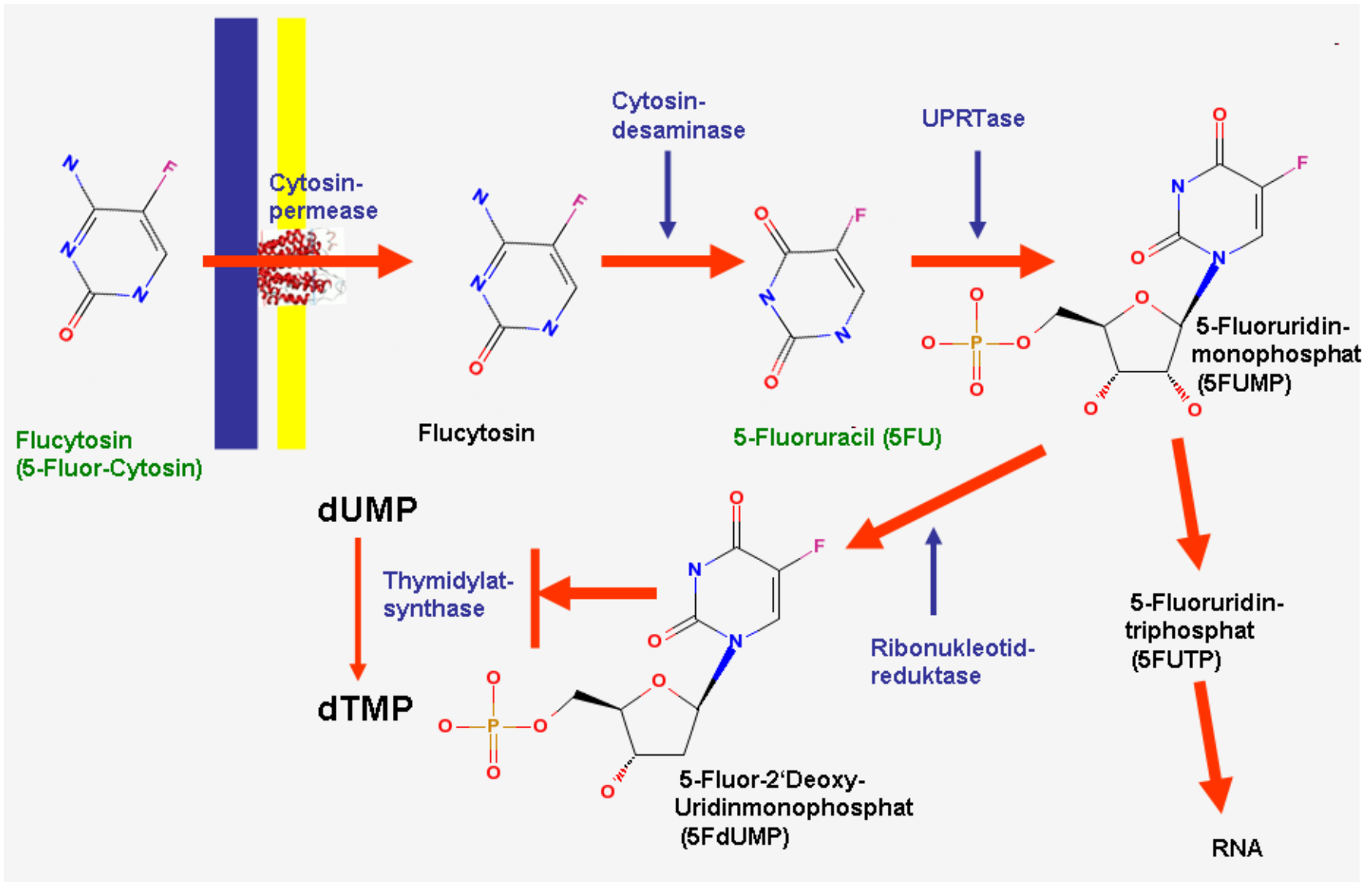


B) Triazole



Hemmung des Nukleinsäurestoffwechsel

Flucytosin (für *Candida albicans* & *Cryptococcus neoformans*)



Azole

Itraconazol, Fluconazol:

Candida-Spezies, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis (und Dermatophyten)

Voriconazol:

+ Aspergillus spp. & Fusaria spp.

Posaconazol:

Pilzprophylaxe bei Knochenmarkstransplantation und bei Verdacht auf Pilzinfektion bei neutropenisch. Pat.

Allylamine:

Terbinafin:

Dermatophyten (& Candida)

Echinocandine:

Caspofungin (Micafungin, Anidulafungin):

Aspergillus & Candida (Voriconazol- oder Fluconazol-Versager)

Flucytosin:

Candida Spp., Cryptococcus neoformans (Chromoblastomykose)

Gute Verträglichkeit:

Azol-Antimykotika: Triazole nebenwirkungsärmer

- Übelkeit, Bauchschmerzen
- CYP Hemmung – endokrine Störungen (Dysmenorrhö, Gynäkomastie)

Allylamin: Terbinafin

(Bauch-, Kopf- und Gliederschmerzen), Hautausschläge mit Juckreiz
Passagärer Transaminasenanstieg (selten Hepatotoxizität)

Mäßige Verträglichkeit:

5-Flucytosin

Bei Umwandlung zu 5-FU ➡ Proliferationshemmung der Dickdarmschleimhaut
(Diarrhö) und des Knochenmarks (Neutropenie, Thrombopenie),
Transaminasenanstieg

Caspofungin etc.

(Übelkeit, Kopfschmerz, Bauchschmerzen)

Venenentzündungen an der Injektionsstelle

Juckreiz, Schwellungen/Urtikaria (Histaminfreisetzung?)

Fieber und Schüttelfrost (5–7%)

Schlechte Verträglichkeit

Amphotericin B

Regelmäßige UAW (- 80%)

Fieber, Schüttelfrost (Paracetamol, Hydrocortison)

Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

Nephrotoxizität: GFR ↓ - Kochsalzzufuhr beugt vor; **K⁺-Verluste!**

Normochrome, normozytäre Anämie

BB, Elektrolyte und Nierenfunktion 1-2x / Woche !

Meningitis: manchmal intrathekale Verabreichung nötig ➡ sehr toxisch ➡

Dexamethason