



# PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

## Bakterien und Antibiotika

– Teil 2 –

Antibiotika richten sich gegen bakterielle Infektionen. Penicillin war das erste Antibiotikum und wurde 1928 von Alexander Fleming entdeckt. Seitdem sind viele weitere Substanzen entwickelt worden.

Rezepte, auf denen Antibiotika verordnet sind, gehören zum Alltag jeder Apotheke. Vor allem in der kalten Jahreszeit werden sie zur Bekämpfung von Atemwegsinfekten eingesetzt. Sie kommen aber auch das ganze Jahr über bei vielerlei Erkrankungen zur Anwendung, die von Bakterien verursacht werden. Nicht jedes Antibiotikum eignet sich bei jedem bakteriellen Infekt. Die eingesetzte antibiotische Substanz muss auf den jeweiligen Erreger abgestimmt werden. Aber noch weitere Aspekte gilt es zu berücksichtigen.

**Wirkungstyp und Wirkungsspektrum** Bei der Wahl eines adäquaten Antibiotikums spielen die Wirkeigenschaften der Substanz eine Rolle. Prinzipiell wird nach ihrem Wirkungstyp in bakteriostatische (wachstumshemmende, z. B. Tetracycline, Makrolide) und bakterizide (bakterienabtötende, z. B. Penicilline, Cephalosporine) Wirkstoffe un-

terschieden. Da die endgültige Erregerabwehr bei den bakteriostatisch wirkenden Antibiotika durch das körpereigene Immunsystem erfolgt, muss dieses für eine wirksame Erregerbekämpfung intakt sein. Funktioniert die wirtseigene Abwehr nicht einwandfrei (z. B. bei Autoimmunerkrankungen, unter Chemotherapie), werden zur Sicherung des Therapieerfolges bakterizid wirkende Stoffe gewählt. Sie werden auch bei Infektionen vorrangig eingesetzt, die für das Abwehrsystem schwer zugänglich sind (z. B. Herzklappenentzündung (Endokarditis), Entzündung des Knochens und des Knochenmarks (Osteomyelitis), Blutvergiftung (Sepsis)). Dabei sind die meisten bakteriziden Antibiotika nur gegen sich teilende (proliferierende) Bakterien wirksam. Ruhende Keime werden von nur wenigen Wirkstoffen erreicht.

Die Antibiotikaauswahl erfolgt zudem entweder gezielt nach einer Erregerbestimmung, beispielsweise aus dem Urin oder einem Abstrich, oder kalkuliert aufgrund von Erfahrungswerten die von Fachgesellschaften herausgegeben werden. Ist der eingesetzte Wirkstoff nur gegen wenige Erreger wirksam sind, spricht man von einem Schmalspektrum-Antibiotikum, wie Penicillin V oder Erythromycin. Diese sollten für die Behandlung von Infektionen mit bekannten Erregern ausgewählt werden. Ist der Keim nicht bekannt, kommen Breitspektrum-Antibiotika (Synonym: Breitband-Antibiotika) wie Amoxicillin zur Anwendung, die ein größeres Erregerspektrum abdecken. Das Wirkspektrum kann sich auf grampositive (z. B. Streptokokken) oder gramnegative Erreger (z. B. E. coli) beziehen. Einige Antibiotika wirken auch gegen beide Bakterienarten. Zudem können Antibiotika bei Aerobieren wie Staphylococcus aureus oder Anaerobiern, zum Beispiel Clostridium difficile, ihre Wirkung entfalten.

**Wirksamkeit und Wirkmechanismus** Eine Orientierungshilfe für die Wahl eines wirksamen Antibiotikums liefert zudem die minimale Hemmkonzentration (MHK), die mithilfe der Agardiffusionsmethode (in vitro Plattendiffusionstest) eine Aussage über die Wirkstärke oder Wirksamkeit eines Antibiotikums macht. Die Größe der wachstumsfreien Zone bestimmt, ob das Bakterium als sensibel, also empfindlich, intermediär, das heißt nur mäßig empfindlich, oder gar resistent gegenüber dem Antibiotikum einzuschätzen ist. Bei der Resistenzlage gilt es aber nicht nur die allgemeine Resistenz der vorkommenden Bakterien, sondern auch die individuelle Resistenzlage des Patienten zu berücksichtigen.

Antibiotika greifen an den Strukturen der Bakterien an, die beim Wirtsorganismus nicht vorhanden oder grundlegend anders gestaltet sind. Demnach werden heute vier grundlegende Wirkmechanismen unterschieden: Hemmung der Zellwandsynthese, Störung der Struktur und Funktion der Zytoplasmamembran, Blockade der ribosomalen Proteinsynthese und Unterdrückung der Nucleinsäuresynthese. Nachfolgend werden wichtige Vertreter dieser Antibiotikagruppen vorgestellt.

**Hemmung der Zellwandsynthese** Gemeinsames Kennzeichen der Betalactam-Antibiotika, zu denen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame zählen, ist ein viergliedriger Beta-Lactam-Ring. Unter Öffnung der Ringstruktur greifen sie an die verschiedenen Transpeptidasen der Bakterien an, die für den Aufbau des Mureingestübes der Zellwand verantwortlich sind. Durch irreversible Bindung an die aktive Stelle der Enzyme inaktivieren sie diese, was zu Defekten der Zellwand und schließlich zur Bakteriolyse führt. Betalactam-Antibiotika wirken dabei sekundär bakterizid, das heißt, es werden nur die Bakterien getötet, die sich im Zustand der Vermehrung befinden. Da sich die verschiedenen Betalactam-Antibiotika in ihrer Affinität zu den verschiedenen Transpeptidasen unterscheiden,

zeichnen sie sich durch voneinander abweichende Wirkspektren aus.

Man unterscheidet verschiedene Penicilline. Während Penicillin G (Benzylpenicillin) lediglich intravenös einsetzbar ist, kann Penicillin V oral gegeben werden. Ebenso sind die Aminopenicilline unterschiedlich bioverfügbar. Während Ampicillin in der Regel nur intravenös zur Anwendung kommt, wird Amoxicillin auch oral gut resorbiert. Aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegen die von den Bakterien gebildeten Beta-Lactamasen werden die Aminopenicilline mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Sulbactam (Ampicillin) und dem Inhibitor Clavulansäure (Amoxicillin) kombiniert, die diese Enzyme hemmen. Haupteinsatzgebiete der Penicilline sind verschiedene Infektionen der oberen und unteren Atemwege (z. B. Mittelohr-, Lungenentzündung, Scharlach), Haut- und Weichteilinfektionen, Hirnhautentzündung, Geschlechtskrankheiten (z. B. Syphilis). Alle Penicilline können allergische Reaktionen hervorrufen (Penicillin-Allergie), die von leichten Hauterscheinungen bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen. Typisch sind auch gastrointestinale Probleme wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle.

Weniger allergen ist die große Gruppe der Cephalosporine. Aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften werden fünf Gruppen von Cephalosporinen unterschieden, wobei in der Apotheke vor allem die oral applizierbaren Wirkstoffe aus den Gruppen 1 bis 3 vorkommen. Cefaclor (Gruppe 1) wirkt vor allem gegen grampositive Bakterien (z. B. Staphylo- und Streptokokken) und ist Mittel der Wahl bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie in der Kinderheilkunde bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Auch Cefuroxim (Gruppe 2) kommt bei diesen Indikationen zur Anwendung, da es eine gute Aktivität im grampositiven Bereich aufweist und zusätzlich gegen gramnegative Keime (z. B. Haemophilus influenzae) wirkt. Zudem wird es bei Harnwegsinfektionen verwendet. Gleiche Anwendungsgebiete weisen Cefixim, Cefpodoxim und Cefibuten auf. Wobei diese Gruppe-3-Wirkstoffe sich durch eine besonders ausgeprägte Wirksamkeit im gramnegativen und weniger im grampositiven Bereich auszeichnen. Parenteral applizierbare Cephalosporine – vor allem aus den Gruppen 3 bis 5 – sind der Klinik vorbehaltene Substanzen, die bei lebensgefährlichen Infektionen wie Meningitis, Sepsis oder Endokarditis zum Einsatz kommen.

Carbapeneme, dazu gehören Imipenem, Meropenem und Ertapenem, weisen ein besonders breites Wirkspektrum auf, das die meisten grampositiven und gramnegativen Keime sowie Anaerobier umfasst. Sie bleiben schweren bakteriellen Infektionen und Mischinfektionen vorbehalten. Auch wird Aztreonam als derzeit einziges Monobactam, das gegen fast alle gramnegativen Stämme, jedoch nicht gegen grampositive Bakterien und Anaerobier, wirkt, nur selten beispielsweise bei komplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt. Zudem wirken Substanzen wie das Epoxidantibiotikum Fosfomycin und das Glykopeptid Vancomycin hemmend auf den Zellaufbau der Bakterien, allerdings auf eine an-

dere Art und Weise. Während Vancomycin nur bei schweren Infektionen mit *Clostridium difficile* (oral) oder als Reserve-Antibiotikum bei Infektionen mit resistenten Bakterien wie methicillin- und oxacillinresistente *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA, ORSA) parenteral zur Anwendung kommt, ist Fosfomycin ein Mittel der ersten Wahl bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau. Parenteral stellt es auch ein Reserveantibiotikum dar, das bei Staphylokokken-Infektionen wie der Osteomyelitis Verwendung findet.

## ÜBERSICHT ANTIBIOTIKA

### 1. Hemmung der Zellwandsynthese:

#### Betalactam-Antibiotika

Penicilline, z. B. Penicillin V, Amoxicillin  
Cephalosporine, z. B. Cefaclor, Cefuroxim,  
Cefpodoxim

Carbapeneme, z. B. Imipenem

Monobactame, z. B. Azetronam

**Glykopeptide**, z. B. Vancomycin

Epoxidantibiotikum Fosfomycin

### 2. Störung der Struktur und Funktion der Plasmamembran:

**Polypeptide**, z. B. Colistin, Polymyxin B

### 3. Blockade der ribosomalen Proteinsynthese:

**Tetrazycline**, z. B. Doxycyclin, Minocyclin

**Aminoglykoside**, z. B. Streptomycin, Tobramycin,  
Neomycin, Kanamycin, Gentamycin

**Makrolide**, z. B. Erythromycin, Clarithromycin,  
Roxithromycin, Azithromycin

**Lincosamid** Clindamycin

### 4. Unterdrückung der Nucleinsäuresynthese:

**Fluorchinolone (Gyrasehemmer)**, z. B. Norfloxacin,  
Enoxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin,  
Moxifloxacin

#### Folsäureantagonisten

Sulfonamide, z. B. Sulfamethoxazol

Trimethoprim

Co-Trimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)

**Nitroverbindungen**, z. B. Metronidazol

**Störung der Zytoplasmamembran** Die Gruppe der Substanzen, die auf die Plasmamembran der Bakterien negativ einwirken, ist nur klein. Dazu zählen die bakterizid wirksamen Polypeptide Colistin und Polymyxin B, die die Plasmamembran gramnegativer Keime schädigen und inhalativ bei der Mukoviszidose, peroral zur Darm-Dekontamination sowie örtlich bei Hautinfektionen eingesetzt werden. Weiterer Vertreter ist Tyrothricin, das nur lokal bei oberflächlichen Infektionen angewendet wird.

**Blockade der ribosomalen Proteinsynthese** Antibiotika, die den Eiweißaufbau behindern, lagern sich an verschiedenen Stellen der Ribosom-Untereinheiten an und

hemmen auf unterschiedliche Art und Weise die Proteinsynthese. Sie lassen sich entsprechend ihrer Struktur in mehrere Untergruppen einteilen, von denen die Tetrazycline, Aminoglykoside, Makrolide, Lincosamide sowie die Fusidinsäure die in der Apotheke gebräuchlichsten Vertreter darstellen.

Von den Tetrazyklinen haben heute nur noch Doxycyclin und Minocyclin klinische Bedeutung. Die Substanzen blockieren reversibel die 30s-Untereinheit der Bakterienribosomen. Sie sind breit wirksam und bekämpfen bakteriostatisch grampositive und zahlreiche gramnegative Bakterien. Typische Anwendungsgebiete sind Atemwegs- und Harnwegsinfektionen sowie Hauterkrankungen. Irreversible Veränderungen der Zähne verbieten ihren Gebrauch in der Schwangerschaft und bei Kindern bis zum 8. Lebensjahr. Unerwünscht sind zudem Fotosensibilisierungsreaktionen an UV-belichteten Körperstellen und Interaktionen mit mehrwertigen Metallionen wie Calcium, Magnesium, Eisen. Aminoglykoside wirken ebenfalls an der 30s-Untereinheit der Ribosomen. Einige der Substanzen (z. B. Streptomycin, Tobramycin) können systemisch (intravenös) angewendet werden. Andere wie Neomycin und Kanamycin stehen ausschließlich lokal zum Beispiel am Auge zur Verfügung. Gentamicin kann parenteral und lokal appliziert werden. Aminoglykoside wirken gegen aerobe Bakterien und sind bakterizid. Typische Nebenwirkungen sind ihre nierenschädigenden Eigenschaften (nephrotoxisch) sowie Gleichgewichtsstörungen und Hörverlust (ototoxisch).

Makrolide, zu denen Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin gehören, wirken an der 50s-Untereinheit der Ribosomen. Sie sind oral applizierbar und wirken bakteriostatisch auf aerobe und anaerobe grampositive sowie einige gramnegative Keime. Daneben richten sie sich gegen zellwandlose Bakterien (Listerien, Mykoplasmen, Chlamydien). Makrolide sind eine Alternative bei einer Penicillin-Allergie und kommen vor allem bei Atemwegsinfektionen zum Einsatz, insbesondere bei Pneumonien, die durch Mykoplasmen und Legionellen ausgelöst werden. Die neueren Substanzen Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin ermöglichen höhere Wirkstoffkonzentrationen, so dass sie nur ein- bis zweimal täglich appliziert werden müssen. Zudem gehen sie in geringem Umfang mit gastrointestinalen Störungen einher als Erythromycin. ■

Gode Chlond,  
Apothekerin



### Lesen Sie über

Antibiotika, die die Nucleinsäuresynthese unterdrücken,  
**online weiter!**

Das Lincosamid Clindamycin ist nicht mit den Makroliden strukturverwandt, sein Wirkmechanismus entspricht ihnen aber. Es ist ein Reserveantibiotikum bei Anaerobier- und Staphylokokken-Infektionen, bei denen Penicilline und Makrolide nicht angewandt werden können.

Fusidinsäure wirkt insbesondere auf Staphylokokken bakteriostatisch. Das Antibiotikum ist in der Apotheke vor allem durch seine topischen Darreichungsformen bei Hautinfektionen bekannt. Es kann aber auch oral gegeben werden, wobei Fusidinsäure bei Staphylokokken-Infektionen indiziert ist, deren Behandlung mit anderen Antibiotika nicht möglich ist.

**Unterdrückung der Nucleinsäuresynthese** Zu den Antibiotika mit Wirkung auf Nucleinsäuren zählen die Fluorchinolone, ehemals als Gyrasehemmer bezeichnet, Folsäureantagonisten und Metronidazol. Fluorchinolone greifen in die bakterielle DNA-Synthese ein, indem sie die Topoisomerasen II und IV (Gyrasen), also die Enzyme hemmen, die die DNA vor der Teilung des Bakteriums entdrillen. Dadurch können sich die Bakterien nicht mehr richtig teilen und sterben ab. Damit wirken die Fluorchinolone ausgeprägt bakterizid. Je nach Wirkspektrum, Pharmakokinetik und Indikation werden sie in vier Gruppen eingeteilt. Von den verschiedenen Substanzen sind vor allem Norfloxacin, Enoxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin von Bedeutung. Norfloxacin wirkt gegen gramnegative Keime und wird oral hauptsächlich bei Harnwegsinfektionen appliziert. Auch das Wirkspektrum von Ofloxacin, Ciprofloxacin und Levofloxacin (auch als Standardchinolone bezeichnet) richtet sich auch gegen gramnegative Bakterien, sie sind aber breiter und stärker wirksam. Sie werden nicht nur als Harnwegtherapeutika eingesetzt, sondern sind auch bei Infektionen der Atemwege, des Darmtrakts sowie der Haut und Weichteile indiziert. Aufgrund ihrer potentiell schweren und langanhaltenden Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem zu denen Sehnerupturen und Depressionen gehören, rät das BfArM aber, ihren Gebrauch möglichst einzuschränken.

Zu den Folsäureantagonisten zählen Trimethoprim und die Sulfonamide. Da Bakterien Tetrahydrofolsäure als Coenzym für die Biosynthese der DNA-Bausteine benötigen, wirkt sich ein Eingriff in die Folsäuresynthese hemmend auf die Zellteilung und das Zellwachstum aus. Beide Substanzen sind oral wirksam. Aufgrund steigender Resistenzen werden Sulfonamide nur noch eingeschränkt eingesetzt. Sulfamethoxazol kommt heute vor allem mit Trimethoprim kombiniert bei Atemwegs- und Harnwegsinfektionen zur Anwendung. Vorteil der Kombinationstherapie ist ihr synergistischer Effekt. Mit Trimethoprim ist auch eine Monotherapie bei unkomplizierten Harnwegsinfekten möglich. Gastrointestinale Störungen werden von den Sulfonamiden häufiger als von Trimethoprim ausgelöst. Trimethoprim ist vereinzelt für Exantheme und bei längerer Anwendung für Blutbildveränderungen verantwortlich.

Das Nitroimidazol Metronidazol ist bei Anerobieren sowie Protozoen wirksam, zu denen Lamblien, Amöben und Trichomonaden gehören. Es hat eine bakterizide Wirkung, indem Metronidazolradikale DNA-Strangbrüche auslösen. Die aktiven Metaboliten werden auch für mutagene Effekte verantwortlich gemacht. Unerwünscht sind zudem gastrointestinale Störungen und eine metallische Geschmackempfindung. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol ist zu vermeiden, da das alkoholabbauende Enzym gehemmt wird. ■

*Gode Chlond,  
Apothekerin*