

4 Wenn es doch einmal passiert ist – Antiinfektiva



4.1 Antibiotika ■ 63

- 4.1.1 Bakterizide und bakteriostatische Antibiotika ■ 63
- 4.1.2 Antibiotikatherapie – was ist zu bedenken? ■ 66

4.2 Antimykotika, Virustatika, Antiseptika und Mittel gegen Parasiten ■ 70

- 4.2.1 Antimykotika ■ 70
- 4.2.2 Virustatika ■ 70

4.2.3 Antiseptika ■ 71

- 4.2.4 Mittel gegen Parasiten ■ 71

X Examenswissen

Definition Antibiotikum (S. 63), Langzeitgabe von Antibiotika, Gefahren (S. 69), Definition Antimykotikum (S. 70), Definition Virustatikum (S. 70)

Ist es den Erregern gelungen, die Barrieren der körpereigenen Abwehr zu überwinden, nennt man dies eine *Infektion*. Nicht jede Infektion bedarf einer Behandlung mit Antiinfektiva. Jeder Einsatz eines Antiinfektivums greift in den natürlichen Abwehrprozess ein. Eine sorgfältige Überlegung vor der Anwendung (Indikationsstellung) ist daher unerlässlich. Wenn eine medikamentöse Therapie erforderlich ist, z. B. bei Infektionen von Früh- und

Neugeborenen und Patienten in fortgeschrittenem Alter oder bei lebensbedrohlichen Verläufen, soll entschlossen gehandelt werden.

D Unter dem Oberbegriff *Antiinfektiva* (Einzahl: *Antiinfektivum*) werden verschiedene Präparatengruppen verstanden, die Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten bekämpfen. Man spricht auch von einer antimikrobiellen Wirkung dieser Präparate.

4.1 Antibiotika



Ein Medikament, das eine antibakterielle Wirkung hat, wird als Antibiotikum bezeichnet (Mehrzahl: Antibiotika). In der älteren Literatur taucht hierzu auch noch der Begriff Chemotherapeutikum

auf, in der Praxis jedoch wird dieser Begriff heute eher für Mittel gegen Krebszellen verwendet. Antibiotische Wirkstoffe können aus der Natur stammen, so z. B. das von Pilzen produzierte *Penicillin*. Es kann sich aber auch um chemische Stoffe han-

deln, die in der Natur nicht vorkommen, sondern von Menschenhand synthetisiert wurden. Ein Beispiel hierfür ist die Antibiotikagruppe der **Sulfonamide**.

Tuberkulostatika. Eine Untergruppe der Antibiotika sind die Tuberkulostatika. Diese Antibiotika werden überwiegend und in Kombination zur Bekämpfung der Tuberkulose eingesetzt. Wie der Name schon sagt, gelingt es ihnen nicht die Tuberkuloseerreger vollständig abzutöten. Aber sie hemmen die Vermehrung und die körpereigene Abwehr kann die restlichen Keime beherrschen (s. Kap. 9, S. 129).

4.1.1 ■ Bakterizide und bakterio- statische Antibiotika

Bei den Antibiotika werden bakterizide und bakterio-
statische Antibiotika unterschieden.

D Als bakterizid werden Antibiotika bezeichnet, die vorhandene Erreger abtöten. Als bakterio-
statisch gelten Antibiotika, die vorhandene Erreger zwar nicht abtöten können, dafür aber an der Vermehrung hindern.

Hemmkonzentration und bakterizide Konzentration

Minimale Hemm- und minimale bakterizide Konzentration

Bei ein und demselben Antibiotikum kann unter bestimmten Umständen und je nach Dosis eine bakterizide oder eine bakterio-
statische Wirkung eintreten. Aus diesem Grund werden in der medizinischen Mikrobiologie die minimale Hemmkonzentration (MHK) und die minimale bakterizide Konzentration (MBK) bei Antibiotika bestimmt.

Zur Bestimmung dieser Werte wird eine Verdünnungsreihe pipettiert. Das heißt, im ersten Röhrchen befinden sich beispielsweise 0,5 g/l Antibiotikum,

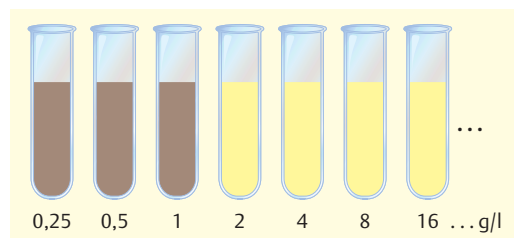


Abb. 4.1 ■ Überprüfung einer minimalen Hemmkonzentration. Die Röhrchen bis 1 Gramm pro Liter sind trübe, hier konnten sich die Bakterien rasant vermehren. Das Röhrchen 2 ist klar geblieben, das bedeutet, dass hier die Bakterien in ihrer Vermehrung gehemmt wurden. Dies gilt auch für alle höheren Konzentrationen.

im zweiten 1 g/l, im dritten 2 g/l, im vierten 4 g/l usw. Anschließend werden die Röhrchen mit einer Bakterien suspension beimpft und bebrütet. Das erste Röhrchen, das nach der Bebrütung klar bleibt, also nicht durch Bakterienwachstum getrübt ist, wird abgelesen (**Abb. 4.1**). Beispielsweise ist es das Röhrchen mit 2 mg/l Antibiotikakonzentration. Dieser Wert wird nun als minimale Hemmkonzentration notiert, denn hier konnten die Bakterien sich nicht mehr vermehren, waren also im Wachstum gehemmt.

Allerdings sagt das noch nichts darüber aus, ob sie auch abgetötet wurden. Deswegen wird nun aus allen klaren Röhrchen eine definierte Menge, z. B. 1 ml Bouillon entnommen und auf Festnährböden ausgestrichen (**Abb. 4.2**). Diejenige Konzentration, bei der der Nährboden völlig leer bleibt, also kein Bakterienwachstum aufweist, wird als minimale bakterizide Konzentration abgelesen, z. B. 8 g/l desselben Antibiotikums.

Wie man aus diesem Beispiel ersehen kann, entspricht die MHK nicht immer der MBK. Jedoch hängt der Abstand der beiden Werte sowohl von der Art des eingesetzten Antibiotikums wie auch von dem jeweiligen Bakterienstamm ab und beide Werte können durchaus auch identisch sein. Dieses Verfahren ist jedoch für die routinemäßige Bestimmung aller Antibiogramme zu teuer und zu aufwendig.

Agardiffusionstest

Viele Labors führen noch den sog. Agardiffusionstest durch. Dieser wird immer dann eingesetzt, wenn in der Testbouillon der automatischen Antibiogrammerstellung aus irgendwelchen Gründen die Bakte-

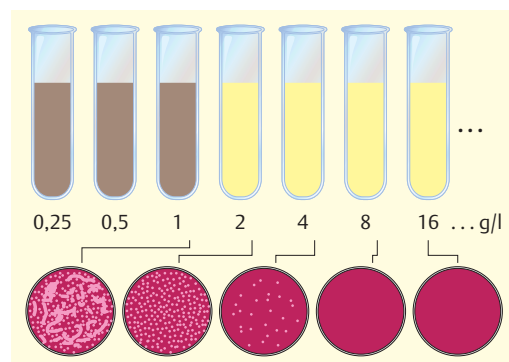


Abb. 4.2 ■ Bestimmung einer minimalen bakteriziden Konzentration. Aus den nicht eingetrübten Röhrchen aus **Abb. 4.1** wurde etwas Flüssigkeit auf Festnährböden ausgestrichen. Die Bakterien sind erst ab 8 g/l völlig abgetötet. Die minimale bakterizide Konzentration für dieses Antibiotikum bei dem Testkeim liegt also bei 8 g/l.

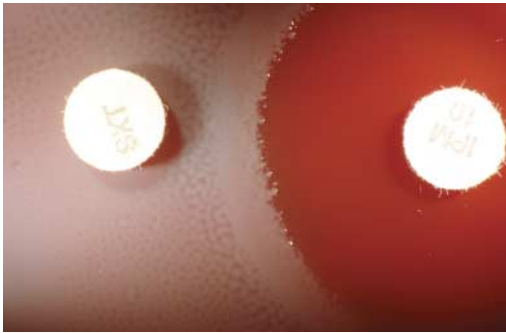


Abb. 4.3 ■ Agardiffusionstest. Während das Bakterium gegen das linke Antibiotikum (Cotrimoxacol, SXD) resistent ist, ist gegen das rechte Antibiotikum (Imipenem, ipm) eine deutliche Sensibilität vorhanden. Dies erkennt man an dem Hemmhof, den Bereich um das Antibiotikablättchen, den die Bakterien nicht bewachsen konnten.

rien nicht wachsen. Bakterien werden beim Agardiffusionstest auf Nährböden gebracht. Anschließend werden Papierblättchen, die mit Antibiotika behandelt sind, auf diese Nährböden samt den Bakterien aufgelegt. Nach der Bebrütung kann man die sog. Hemmhöfe feststellen.

W Beim Agardiffusionstest werden angezüchtete Bakterienkolonien einer Art in eine spezielle Nährbouillon gesetzt und für etwa 4 Stunden bebrütet. Mit einem sterilen Tupfer wird diese Bakteriensuspension auf dem Nährboden gitternetzförmig ausgestrichen. Anschließend werden Antibiotikablättchen auf die bakterienbeschichteten Festnährböden aufgebracht. Die Nährböden wandern nun in den Brutschrank.

Die Antibiotikablättchen sind Papierblättchen, die mit einer bestimmten Menge des Testantibiotikums beschickt sind. Ein Aufdruck verrät, welches Antibiotikum sich in welcher Menge in dem Blättchen befindet (**Abb. 4.3**). Durch die Feuchtigkeit des Nährbodens wird das Antibiotikum aus dem Papierblättchen herausgelöst und wandert nun in den Nährboden ein.

Die Größe des Hemmhofs ist von zwei Faktoren abhängig:

1. von der Größe des Moleküls des Antibiotikums, was die Diffusionsgeschwindigkeit und damit die Diffusionsweite bedingt,
2. von der Empfindlichkeit der getesteten Bakterien.

Mikrobiologen haben dies mit unzähligen Bakterienstämmen und verschiedenen Antibiotikakonzentrationen ausprobiert, so dass heute Referenzwerte zur Verfügung stehen, die die Einteilung des Verhaltens der Bakterien gegenüber den einzelnen Antibiotika mit entsprechender Sicherheit erlauben. Wenn also die Hemmhöfe im Labor vermessen werden, kann schon ziemlich genau gesagt werden, ob

die betreffenden Bakterien gegenüber dem Testantibiotikum *sensibel* (empfindlich), *weniger sensibel* (intermediär) oder *resistent* (unempfindlich) sind.

Die ermittelten Werte werden protokolliert und den behandelnden Ärzten in Form des sog. „Antibiogramms“ oder „Resistogramms“ mitgeteilt (s. Kap. 7, S. 108).

4.1.2 ■ Antibiotikatherapie – was ist zu bedenken?



M Wie alle Arzneimittel müssen auch Antibiotika gezielt eingesetzt werden. In der Vergangenheit wurde leider häufig gegen diesen Grundsatz verstoßen, was zu einer enormen Zunahme der resistenten und multiresistenten Keime geführt hat.

Pharmakologische Aspekte

Wirkpektrum

Kein Antibiotikum wirkt gegen alle Bakterien. Welche Bakterien von einem Antibiotikum bakteriostatisch oder bakterizid getroffen werden, hängt von der Wirkungsweise des entsprechenden Wirkstoffs ab.

Ganz allgemein gibt man das Spektrum von Antibiotika mit dem Gramverhalten der Bakterien an: z. B. wirkt das Antibiotikum Vancomycin nur auf grampositive Keime. Ein Einsatz gegen gramnegative Keime, wie *Pseudomonas* oder *Escherichia coli*, ist von vornherein aussichtslos. Das hängt damit zusammen, dass Vancomycin den Wandaufbau der Bakterien beeinflusst. Da dieser bei den Gramnegativen viel unkomplizierter ist als bei den Grampositiven, kann es hier seine Wirkung nicht entfalten.

Ältere Chinolone, wie z. B. Ciprofloxacin, wirken dagegen im gramnegativen Bereich deutlich besser als im grampositiven. Daher muss bei der Auswahl eines Antibiotikums immer auch das zu erwartende Keimspektrum Berücksichtigung finden.

Kompartimente

Antibiotika wirken nicht auf alle Keime. Und auch nicht an allen Körperstellen gleichermaßen. Der Körper ist aus pharmakologischer Sicht in sog. Kompartimente unterteilt, das heißt in Bereiche, in denen unterschiedliche Antibiotikawirkspiegel erreicht werden. Das bekannteste Kompartiment ist das Gehirn. Nicht alle Antibiotika, die in die Blutbahn gelangen, können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und den Liquorraum erreichen. Andere Kompartimente sind z. B. das Knochenmark und das Auge (Kammerwasser). Auch zu Organen, die

schlecht durchblutet sind, wie das Knochen- und Knorpelgewebe, gelangen nur wenige Antibiotika.

Ebenso können Durchblutungsstörungen die Erreichbarkeit von Keimen für Antibiotika deutlich verschlechtern. Ein Beispiel hierfür sind chronische Wunden. Zur Durchblutungsstörung bei chronischen Wunden kommt es aufgrund der veränderten Verhältnisse in den kleinsten Blutgefäßen, den Kapillaren, aber auch den Lymphgefäßen.

Das Verhalten der Kompartimente kann sich allerdings während einer Infektion verändern. So wird z. B. bei einer akuten Meningitis die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Antibiotika im Laufe der Erkrankung besser.

Halbwertszeit

D Die Halbwertszeit ist diejenige Zeit, in der eine Antibiotikadosis im Körper um die Hälfte abgesunken ist.

Die Halbwertszeit eines Antibiotikums hängt von der Verstoffwechslung, der Ausscheidung und der sog. Plasma-Eiweiß-Bindung im Körper ab. Sie kann wenige Stunden oder mehrere Tage betragen. Da die meisten Antibiotika über die Niere ausgeschieden werden, ist bei Dialysepatienten oder Niereninsuffizienten in solchen Fällen mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen.

Bioverfügbarkeit

Bei den Antibiotika gilt, wie für die meisten Arzneimittel, dass die Dosis, die geschluckt wird, nicht die Dosis ist, die auch im Blutkreislauf ankommt und an den Orten der Bakterienvermehrung wirksam werden kann. Die Bioverfügbarkeit hängt vom Resorptionsgrad und der Plasma-Eiweiß-Bindung ab.

Therapeutische Aspekte

Interventionstherapie

Geht es einem gefährdeten, infizierten Patienten sehr schlecht, bleibt oft nichts anderes übrig, als Antibiotika zu geben, ohne den mikrobiologischen Befund abzuwarten. Dieses Vorgehen bezeichnet man als Interventionstherapie oder kalkulierte Antibiotikatherapie.

Antibiotika für die Interventionstherapie haben ein sehr breites Spektrum, um möglichst alle in Frage kommenden Keime zu treffen. Nach Eintreffen der Antibiogramme sollte die Therapie auf die vorgefundenen Keime zugeschnitten werden.

Sequenztherapie

Die i.v.-Gabe von Antibiotika ist relativ teuer und oft lästig für die Patienten. Bei Patienten, denen es wieder besser geht, spricht also nichts dagegen,

nach erfolgreicher i.v.-Therapie auf eine orale Therapie umzusteigen. Dieses Vorgehen wird als Sequenztherapie bezeichnet. Dabei kann die Sequenztherapie mit demselben Wirkstoff (z. B. Ciprofloxacin i.v. und anschließend oral) oder aber mit einem anderen Wirkstoff, gegenüber dem der betreffende Keim ebenfalls empfindlich ist, durchgeführt werden.

Ambulante parenterale Antibiotikatherapie (APAT).

Mit der zunehmend verkürzten Verweildauer der Patienten in den Krankenhäusern wird der Einsatz der APAT zunehmen. Bei der APAT erhält der Patient in der Arztpraxis oder in einer Pflegeeinrichtung die verordneten Antibiotikakurzinfusionen. Hier werden bevorzugt Antibiotika mit möglichst langer Halbwertszeit gewählt, also Antibiotika, die lange hohe Wirkspiegel im Körper haben und deswegen nicht täglich, sondern vielleicht ein- oder zweimal pro Woche gegeben werden müssen.

P Hygiene. Weil Antibiotikallösungen nie gegen alle Keime wirksam sind, können sie auch selbst kontaminiert werden. Hygienisches Arbeiten ist daher auch bei der Zubereitung von Antibiotikallösungen für Infusionen und Injektionen erforderlich. Antibiotikallösungen sind genauso sorgfältig zuzubereiten wie alle anderen Medikamente auch.



Kombinationstherapie

Wird nicht nur eines, sondern werden mehrere Antibiotika gegeben, spricht man von einer Kombinationstherapie. Für eine Kombination kann es zwei Gründe geben:

den Synergismus und
die Spektrumerweiterung.

Synergismus. Von Synergismus wird gesprochen, wenn zwei Antibiotika zusammen verabreicht eine viel stärkere Wirkung haben als aufgrund der jeweiligen Wirkung der Einzelantibiotika zu erwarten wäre. Ein Beispiel für diesen Synergismus ist die Kombination aus Cephalosporinen und Aminoglykosiden. Diese Kombination wird in der Klinik am häufigsten eingesetzt (**Abb. 4.4**).

Bei der Therapie der Tuberkulose und einiger Virusinfektionen dienen die Kombinationen der Vermeidung von Resistenzen. Die eingesetzten Präparate greifen den bakteriellen Stoffwechsel bzw. die Virusreplikation an verschiedenen Stellen gleichzeitig an und verhindern so, dass bereits aufgrund von Mutationen an einer einzelnen Stelle des Bakteriengenoms resistente Keime entstehen.

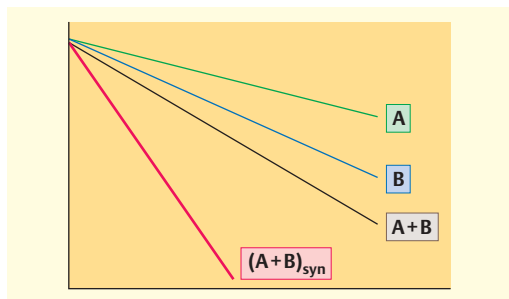


Abb. 4.4 ■ Synergismus. Antibiotikum A wirkt relativ schwach auf den Testkeim, Antibiotikum B schon etwas besser. A und B gemeinsam gegeben, wirken wegen möglicherweise verschiedener Ansatzpunkte schon besser als A oder B alleine. A und B mit synergistischer Wirkung $(A+B)_{syn}$ erreichen dagegen eine abtötende Wirkung, die weit über das erwartete Maß hinaus geht.

Spektrumerweiterung. Bei der Spektrumerweiterung werden Antibiotika kombiniert, weil man möglichst viele verschiedene Keime erreichen will. Dies kann erforderlich sein, wenn auf der Intensivstation ein Patient ein infektionsbedingtes Fieber bekommt, man aber noch nicht weiß, welcher Erreger die Ursache ist. Verschiedene Probenmaterialien werden genommen und anschließend die Breitspektrumtherapie eingeleitet. Ein Beispiel ist die Kombination aus Cephalosporinen und Metronidazol, um eine gute Wirkung im grampositiven und gramnegativen Bereich (Cephalosporin) und besonders auf Anaerobier (Metronidazol) zu haben. Auch die Kombination aus Antibiotikum und Antimykotikum dient der Spektrumerweiterung, um auch Pilze zu erfassen.

Langzeitgabe von Antibiotika

Wird eine Antibiotikatherapie angesetzt, so ist im Falle der Wirksamkeit mit einer ersten klinischen Besserung innerhalb von 24–48 Stunden zu rechnen. Die Therapie muss – je nach Angaben des Herstellers – jedoch über mehrere Tage fortgesetzt werden, in der Regel auch ein paar Tage über die Symp-

tomfreiheit hinaus, um ein erneutes Aufflackern der Infektion durch wenige überlebende Erreger zu vermeiden. Nur bei Harnwegsinfektionen ist gelegentlich eine sog. „Single-Shot“-Therapie möglich. „Single-Shot“ heißt, dass nur eine einzige Dosis eines wirksamen Antibiotikums verabreicht wird.

Bei wenigen Krankheitsbildern wird eine Antibiotikatherapie über viele Wochen und Monate fortgesetzt. Beispiele hierfür sind die bakterielle Endokarditis und die Tuberkulose.

Antibiotikaprophylaxe

D Unter Antibiotikaprophylaxe wird die Gabe eines Antibiotikums, z. B. kurz vor einer Operation, verstanden. Sinn der Maßnahme ist es, während der Operation evtl. in den Körper eindringenden Keimen einen Wirkspiegel des Antibiotikums entgegenzusetzen.

Meistens wird zur Prophylaxe ein Antibiotikum in einer Einmaldosis gegeben. Bei sehr langen Operationen kann eine mehrfache Dosierung erforderlich sein und die Prophylaxe über mehrere Tage fortgesetzt werden.

Eine Prophylaxe kann natürlich auch durchgeführt werden, wenn eine Exposition mit einem gefährlichen Erreger stattgefunden hat. Solche Prophylaxen werden eingesetzt, wenn gegen die betreffenden Erreger keine passiven oder aktiven Impfungen zur Verfügung stehen und der Kontakt relativ intensiv war. Beispiele hierfür sind Meningokokken und die Tuberkuloseerreger.

M Ob eine Antibiotikatherapie gegen Krankheitserreger erfolgreich ist, hängt nicht nur von der Resistenz bzw. Sensibilität des Erregers ab. Pharmakologische Faktoren, wie Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und Kompartimente, sind ebenfalls zu beachten. Je nach Situation wird der Arzt eine geeignete Therapieform, z. B. Kombinationstherapie, auswählen. Eine Sequenztherapie hilft Kosten sparen, wenn nach erfolgreicher i.v.-Gabe noch eine Zeit lang oral weiter therapiert wird. Von einer perioperativen Prophylaxe wird gesprochen, wenn kurz vor einer Operation ein Antibiotikum verabreicht wird. Ziel ist es, während der Operation eindringende Keime in Schach zu halten.

4.2 ■ Antimykotika, Virustatika, Antiseptika und Mittel gegen Parasiten

4.2.1 ■ Antimykotika



D Antimykotika sind Präparate, die v. a. Pilze bekämpfen. Dies können Hefepilze, Haut-, Nagel- und Haarpilze (Dermatophyten) oder auch Schimmelpilze sein.

Antimykotika wirken normalerweise nicht oder nur sehr wenig auf Bakterien. Umgekehrt wirken die gegen Bakterien wirksamen Antibiotika – wenn überhaupt – nur minimal auf Pilze. Die vom Wirkmechanismus abhängigen Gruppen heißen hier fungizid und fungistatisch. Mehr hierzu s. Kap. 13, S. 162.

4.2.2 Virustatika



Viren sind naturgemäß besonders schwer zu treffen, da sie keinen eigenen Stoffwechsel haben. Viruswirksame Medikamente müssen daher in der Wirtszelle, also in unseren Körperzellen, wirken. Logischerweise sollen sie dabei unseren eigenen Stoffwechsel so wenig wie möglich beeinträchtigen. Moderne Virustatika greifen in den Vermehrungszyklus der Viren ein und bieten hierbei z. B. falsche Bausteine für das Viruserbgut an, hemmen das Eindringen der Viren in die Zelle oder die Freisetzung und Reifung der viralen Erreger. Mehr dazu s. Kap. 11, S. 147.

4.2.3 Antiseptika

Antiseptika sind von ihrer Wirkung her völlig andere Präparate als die oben genannten. Sie entsprechen eher Desinfektionsmitteln. Anders als die bisher genannten Präparate sind sie nicht darauf angewiesen, dass der Zielorganismus einen Stoffwechsel

betreibt oder im Zellstoffwechsel angegriffen werden kann. Ihre Wirkungsweise besteht in der Zerstörung der Zellwand von Mikroorganismen oder aber der Zerstörung von Oberflächenstrukturen, die z. B. Viren benötigen, um sich an zukünftige Wirtszellen anzuheften.

Antiseptika werden nicht wie Medikamente eingenommen, sondern in der modernen Wundversorgung eingesetzt. Typische Vertreter der Antiseptika sind Jod, Octenidin und Polihexanid.

4.2.4 Mittel gegen Parasiten

Da es eine Vielzahl unterschiedlicher Parasiten gibt, gehören auch die antiparasitär wirksamen Mittel den unterschiedlichsten Wirkstoffgruppen an. Gegen Amöben und andere Einzeller z. B. wirkt Metronidazol, das auch als Antibiotikum gegen Anaerobier wirksam ist. Die sog. Antihelminthika dagegen sind Mittel gegen höher organisierte Würmer und taugen nicht zur Bekämpfung anderer Mikroorganismen. Mehr hierzu s. Kap. 14, S. 172.