

## 5 Antimikrobielle Chemotherapie

### 5.1 Allgemeine antimikrobielle Chemotherapie

Mit der antimikrobiellen Chemotherapie wird in die Auseinandersetzung zwischen Wirt und Infektionserreger eingegriffen. Ihr Ziel ist die selektive Beeinträchtigung des Erregers, so dass der Makroorganismus diesen unschädlich machen oder sogar eliminieren kann.

Sie wird mit antimikrobiellen Chemotherapeutika durchgeführt: Antibiotika (gegen Bakterien), Virostatika (gegen Viren), Antimykotika (gegen Pilze), Antiprotozoenmittel (gegen Protozoen) und Antihelminthika (gegen Würmer).

Die Prinzipien der antimikrobiellen Chemotherapeutika werden am Beispiel der Antibiotika besonders deutlich. Antibiotika hemmen die Vermehrung von Bakterien oder töten sie ab.

#### 5.1.1 Wirkungsweise antimikrobieller Chemotherapeutika

**Bakteriostase.** Dies ist die Eigenschaft von Antibiotika, Bakterien an der Vermehrung zu hindern. Nach Entfernung des bakteriostatischen Mittels läßt sich die Vermehrungsfähigkeit wieder herstellen.

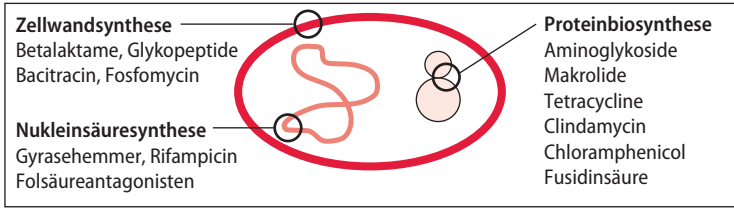
Bakteriostatische Mittel sind Erythromycin, Clindamycin, Tetracycline, Sulfonamide, Trimethoprim, Chloramphenicol, Ethambutol.

**Bakterizidie.** Dies ist die Eigenschaft eines Antibiotikums, Bakterien abzutöten. Definitionsgemäß liegt eine Bakterizidie vor, wenn innerhalb von 6 h nach Einwirkungsbeginn mindestens 99,9 % der Bakterien in der Kultur abgetötet sind. Bei primärer Bakterizidie werden ruhende und proliferierende Bakterien abgetötet, bei sekundärer Bakterizidie nur die proliferierenden.

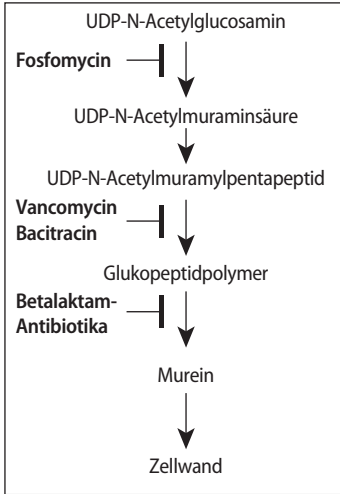
Primär bakterizide Mittel sind Desinfektionsmittel und Polymyxine. Sekundär bakterizide Mittel sind Betaaktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Aztreonam), Glykopeptide, Aminoglykoside, INH, Rifampicin, Chinolone.

**Minimale Hemmkonzentration (MHK).** Die MHK ist die niedrigste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die (unter definierten Bedingungen) die Vermehrung eines Bakterienstammes verhindert. Sie kann von Stamm zu Stamm und von Spezies zu Spezies unterschiedlich sein. Zur Charakterisierung der In-vitro-Wirksamkeit einer Substanz wird die MHK, die 50 % oder 90 % der (untersuchten) Stämme einer Spezies hemmt, angegeben (MHK<sub>50</sub>, MHK<sub>90</sub>). Die MHK wird in Reihenverdünnungstests (Agar- oder Bouillonverdünnung) bestimmt.

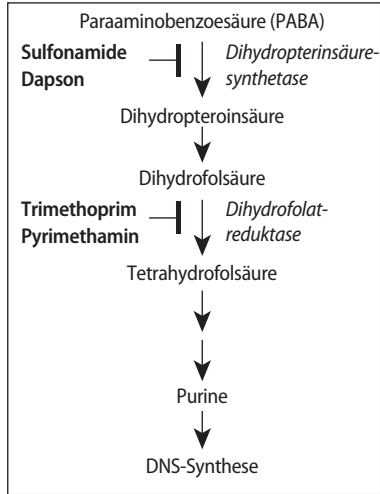
**Minimale bakterizide Konzentration (MBK).** Die MBK ist die niedrigste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die einen Bakterienstamm



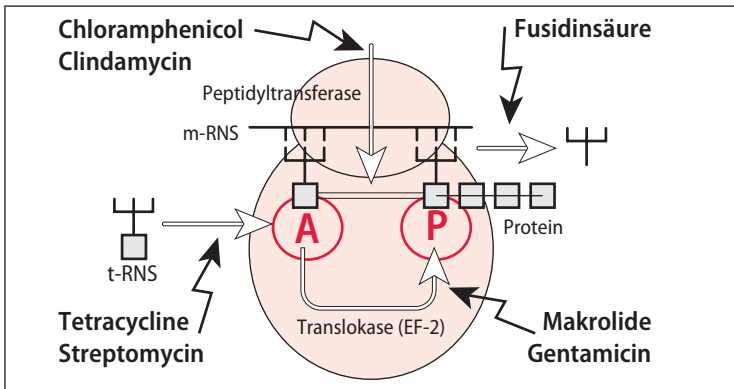
Antibiotika: Angriffspunkte



Hemmung der Zellwandsynthese



Hemmung der Folsäuresynthese



Hemmung der Proteinbiosynthese

[99,9 % der Population unter definierten Bedingungen, nach einer Einwirkzeit von 6 h (DIN) bzw. 24 h (NCCLS)] abtötet. Sie wird, ausgehend von der MHK-Bestimmung, durch Überimpfung von nicht bewachsenen Proben des Reihentests auf antibiotikafreie Kulturmedien und anschließende Inkubation mit Überprüfung auf Vermehrung (Koloniebildung) bestimmt.

**Wirkungsmechanismen.** Für die schädigende Wirkung stehen verschiedene Angriffspunkte zur Verfügung: die Zellwandsynthese, die Zytoplasmamembran, die Proteinbiosynthese, der Nucleinsäurestoffwechsel und der Intermediärstoffwechsel. Dabei wird versucht, die Unterschiede zwischen der Bakterienzelle und den menschlichen Zellen soweit wie möglich auszunutzen. In manchen Fällen wirkt die Bakterienhemmung noch nach, auch nachdem das Antibiotikum aus der Umgebung der Bakterien entfernt worden ist: postantibiotischer Effekt (Aminoglykoside, Carbapeneme, Fluorochinolone).

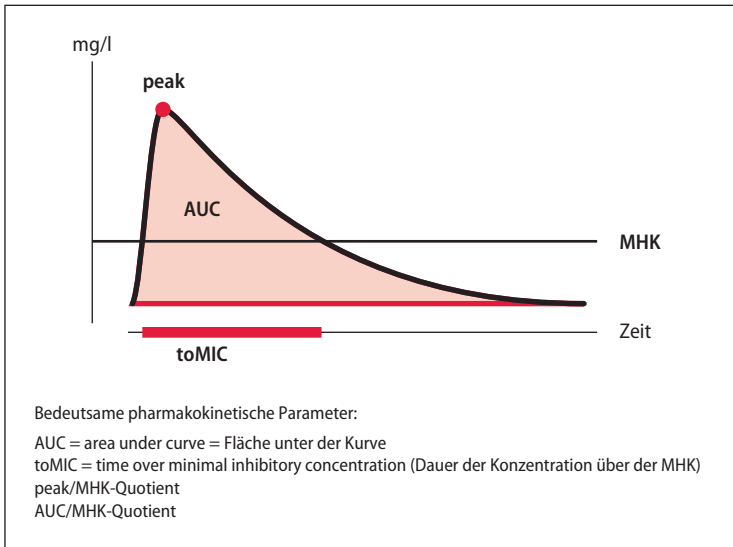
- An der **Zellwandsynthese** greifen an: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Aztreonam, Glykopeptide, Bacitracin, Fosfomycin und Cycloserin.
- An der **Zellmembran** greifen an: Polymyxin B, Colistin.
- An der **Proteinbiosynthese** greifen an: Tetracycline, Chloramphenicol, Clindamycin, Aminoglykoside, Makrolide, Ketolide, Fusidinsäure, Oxazolidinone, Streptogramine (Pristinamycine).
- Am **Nucleinsäurestoffwechsel** greifen an: Rifampicin, Gyrasehemmer.
- Am **Intermediärstoffwechsel** greifen an: Folsäureantagonisten, INH.

**Wirkungsspektrum.** Die von einem antimikrobiellen Chemotherapeutikum gehemmten Mikroorganismen ergeben das Wirkungsspektrum. Wichtig ist die Kenntnis über die Lücken im Wirkungsspektrum. Bedeutsam sind die Listerien-, Legionellen-, Enterokokken-, Mykoplasmen- und die Chlamydien-Lücke der Cephalosporine, d. h. wenn sie zur kalkulierten Therapie von Meningitiden und Pneumonien eingesetzt werden, müssen die »Lücken-Erreger« durch zusätzliche Substanzen erfasst werden.

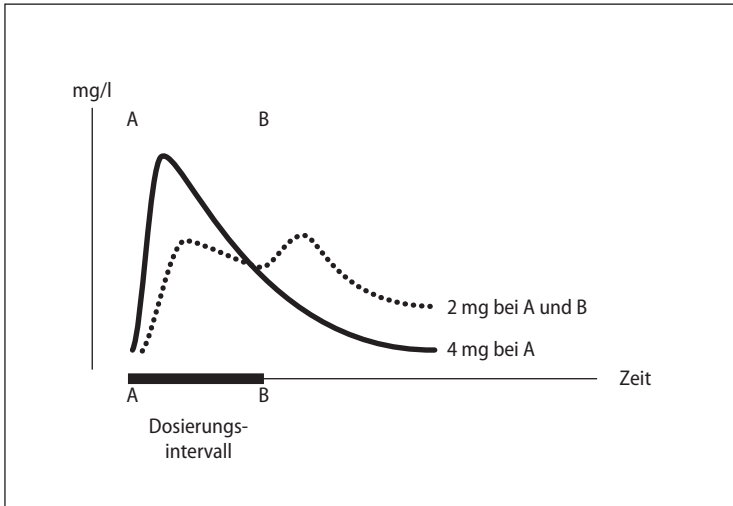
**Pharmakokinetik.** Die Pharmakokinetik beschreibt die zeitliche Änderung der Konzentration eines Antibiotikums in den Körperkompartimenten. Bedeutsam sind Resorption, Kompartimentierung, Metabolisierung und Elimination.

**Resorption** bezeichnet die Aufnahme über innere oder äußere Körperoberflächen; praktisch relevant ist es, ob eine Substanz ausreichend über den Darm resorbiert wird, also oral gegeben werden kann, oder ob sie parenteral verabreicht werden muß.

Die Verteilung in den verschiedenen Körperregionen (Kompartimente; z. B. auch Plasmaeweiß), also die **Kompartimentierung**, ist von Belang, da die Substanz an ihren Wirkort gelangen muß. Cephalosporine der zweiten Generation (z. B. Cefotiam) gelangen auch bei Meningitis nicht ausreichend in den Liquor und sind daher bei Meningitis nicht indiziert, selbst wenn der Erreger *in vitro* durch die Substanz in niedriger Konzentration gehemmt wird. An tibiotikadie



Pharmakokinetik: Konzentrations-Zeit-Verlauf des Antibiotikums im Organismus



Pharmakokinetik: Kinetikkurven (A und B: Zeitpunkte der Antibiotikagabe)

gegen Chlamydien wirken sollen, müssen durch die Lipiddoppelmembran in die Wirtszelle gelangen, um den intrazellulären Erreger zu erreichen: Großmolekulare Substanzen wie Makrolide und Tetracycline gelingt dies, den prolären, schwachen Säuren der Beta-laktam-Antibiotika nicht.

Die *Metabolisierung* findet in unterschiedlichem Ausmaß statt und kann zur Inaktivierung oder aber auch zur Aktivierung von pro-drugs führen (pro-drugs: Substanzen, die erst im Körper durch Metabolisierung in die aktive Form überführt werden). Besonders zu berücksichtigen ist ein first-pass-Effekt in der Leber nach oraler Aufnahme, also die hepatische Metabolisierung, bevor die Substanz in den großen Kreislauf gelangt.

Die *Elimination* erfolgt vorwiegend durch die Nieren; einige Antibiotika, z. B. Rifampicin und Ceftriaxon, werden in erster Linie durch die Galle und die Fäzes ausgeschieden, wobei es zu einer Rückresorption im Darm kommen kann. Die Eliminationswege müssen bei Nieren- oder Leberinsuffizienz bedacht werden, ggf. ist eine Dosisanpassung erforderlich, um eine Akkumulation zu vermeiden.

**Empfindlichkeit.** Mikroorganismen sind empfindlich gegen eine antimikrobielle Substanz, wenn bei therapeutisch üblicher Dosierung am Ort der gewünschten Wirkung die Konzentration mindestens die MHK erreicht.

### 5.1.2 Resistenz der Mikroorganismen

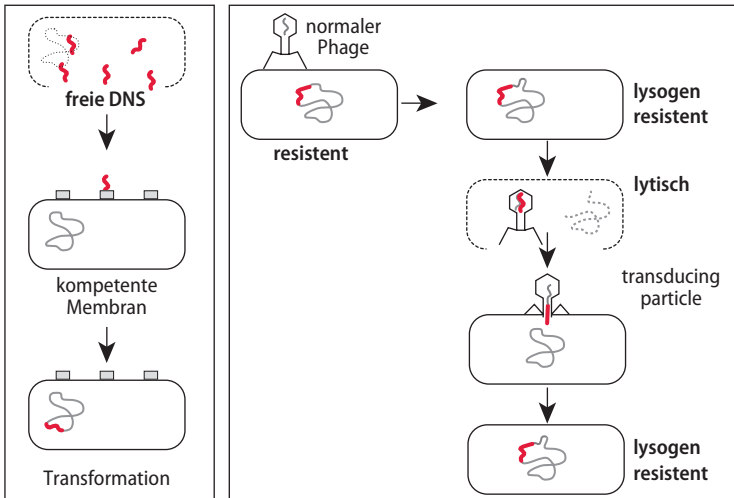
Gegen die schädigende Wirkung antimikrobieller Substanzen setzt sich der Erreger zur Wehr.

**Resistenz.** Mikroorganismen sind resistent gegen eine antimikrobielle Substanz, wenn sie bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen weiterhin vermehrungsfähig sind.

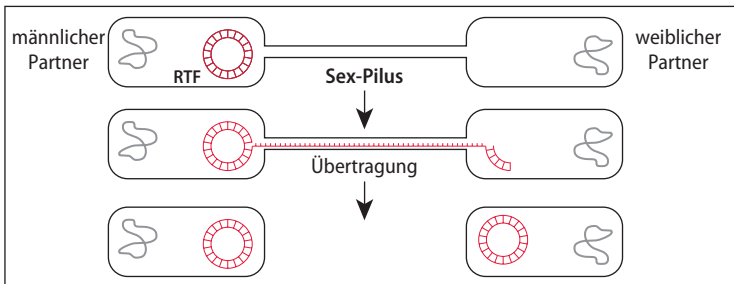
Die *natürliche Resistenz* ist die stets vorhandene chromosomal kodierte Unempfindlichkeit, z. B. die Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Penicillin G.

Die *Mutationsresistenz* ist durch Mutationen bedingt: In einer Bakterienpopulation finden sich mit einer Häufigkeit von  $10^{-6}$  bis  $10^{-9}$  spontane Chromosomenmutationen, die zur Resistenz gegen eine oder mehrere antimikrobielle Substanzen führen. Die antimikrobielle Chemotherapie führt zur Selektion resistenter Populationsmitglieder, die sich auch in Gegenwart des Antibiotikums vermehren. Es lassen sich eine schnelle (Einschrittresistenz: Streptomycin-Typ, etwas länger bei Erythromycin und Fusidinsäure) und eine langsame Resistenzentwicklung (Mehrschrittresistenz: Penicillin-Typ) unterscheiden.

Die *übertragene Resistenz* entsteht durch die Übertragung von Resistenzfaktoren (RTF; Plasmide) auf andere Bakterien. Sie kann innerhalb einer Spezies und auch speziesübergreifend erfolgen. Auf diese Weise können Mehrfachresistenzen entstehen. Die Übertragung von Resistenz erfolgt



Resistenz: Transformation      Resistenz: Transduktion (rot = Resistenzfaktor)



Resistenz: Konjugation

	Enzymatische Inaktivierung	Verändertes Zielmolekül	Permeabilitäts-hemmung	Verstärkte Ausschleusung	Überproduktion des Zielmoleküls
Betalaktame	P, C	C	C	=	(+)
Glykopeptide	=	P, C	C	=	=
Tetracycline	=	P, C	P, C	P, C	=
Lincosamine	=	P, C	=	C	=
Makrolide	P	P, C	=	C	=
Aminoglykoside	P, C	C	C	=	=
Folsäureantagonisten	=	P, C	C	=	C
Chinolone	=	C	=	C	=

P: plasmid-kodiert, C: chromosomal kodiert, =: bisher nicht beschrieben, (+): Einzelfälle

Genetik der Antibiotikaresistenzmechanismen

durch Konjugation (Übertragung von Bakterium auf Bakterium via Sexpili), Transformation (Aufnahme von DNS aus dem Medium) oder Transduktion (Übertragung durch Bakteriophagen). Die Transduktion findet sich häufig bei grampositiven, die Konjugation bei gramnegativen Bakterien. Größte klinische Bedeutung hat die Übertragung von Plasmiden. Transposons können von einem Plasmid auf ein anderes Plasmid oder aufs Chromosom übertragen werden.

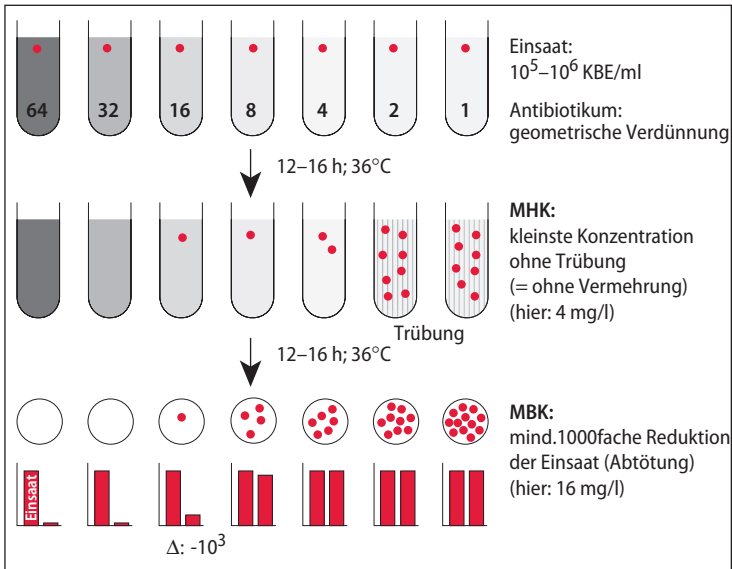
**Merke! Resistente Stämme werden umso schneller selektioniert, je länger/öfter eine Substanz verabreicht wird.**

**Resistenzmechanismen.** Der Antibiotikawirkung kann sich der Erreger entziehen durch *inaktivierende Enzyme* (β-Laktamasen, Aminoglykosid-modifizierende Enzyme: Acetylase, Phosphorylasen, Adenylase), *veränderte Permeabilität der Zellhülle* (Aminoglykosidresistenz von Streptokokken und Enterokokken), *veränderte Zielmoleküle* (Oxacillinresistenz bei Staphylokokken, Penicillinresistenz von Pneumokokken), *Überproduktion der Zielmoleküle, verstärkte Ausschleusung* aus der Zelle (Tetracyclinresistenz bei Enterobakterien) oder *Umgehungswege* (Resistenz gegen Sulfonamide).

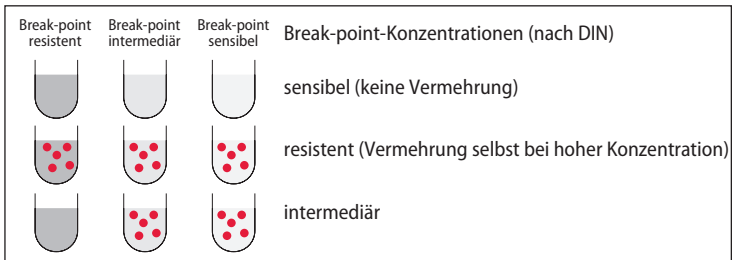
**Methoden der Resistenztestung (Empfindlichkeitsbestimmung).** Ob ein Erreger empfindlich oder resistent gegen ein antimikrobielles Chemotherapeutikum ist, kann in vitro geprüft werden, indem der Erreger verschiedenen Konzentrationen der Substanz ausgesetzt wird. Es gibt Dilutionsmethoden (Agar- und Bouillondilutionsmethoden) und Agardiffusionsmethoden.

Bei den *Dilutionsmethoden* wird eine Verdünnungsreihe des Antikums in festen oder flüssigen Kulturmedien hergestellt und das Wachstum eines Bakterienstammes bei den unterschiedlichen Konzentrationen bestimmt (s. MHK-Bestimmung). Für praktische Zwecke reicht eine verkürzte Verdünnungsreihe (3 Stufen) mit kleinen Mengen Kulturmedium (*Mikrobouillondilution*). Dabei werden die Konzentrationen der antimikrobiellen Substanz sorgfältig ausgewählt, dass eine Unterscheidung zwischen empfindlichen und resistenten Stämmen möglich ist (*Break-point-Methode*).

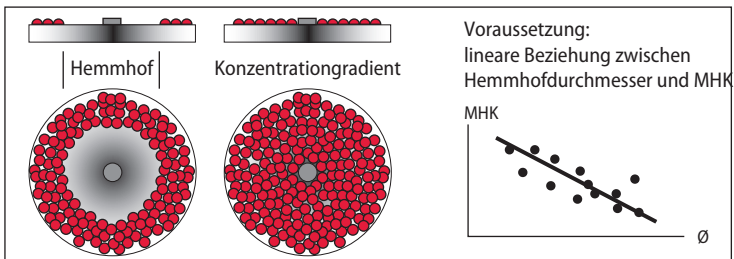
Bei der *Agardiffusionsmethode* werden die Hemmhofdurchmesser um antitibiotische Plättchen bestimmt. Das Antibiotikum diffundiert aus dem Plättchen in den Agar; es entsteht ein Konzentrationsgradient (höchste Konzentration am Plättchen). In dem Bereich um das Plättchen, in dem die Konzentration mindestens die MHK erreicht, wird die Vermehrung des Teststamms gehemmt. Der entstehende Hemmhof ist umso größer, je kleiner die MHK des Stamms ist (je empfindlicher der Stamm gegen das Mittel ist). Damit die Methode in repräsentative Ergebnisse liefern kann, muß eine (nahezu) lineare Korrelation zwischen den Hemmhofdurchmessern und der minimalen Hemmkonzentration bestehen. Für die Reproduzierbarkeit ist die Konstanzhaltung der Testbedingungen unerlässlich. Wesentliche Kriterien sind die Zusammensetzung des Kulturmediums, die eingesetzte Bakterienkonzentration



Resistenztestung: MHK und MBK



Resistenztestung: Mikrobouillondilution (Break-point-Testung)



Resistenztestung: Agardiffusionstest