



Grit Ackermann

Antibiotika und Antimykotika

Substanzen – Krankheitsbilder –
Erregerspezifische Therapie

4. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Ackermann

Antibiotika und Antimykotika

Substanzen, Krankheitsbilder,
Erregerspezifische Therapie

Herausgegeben von
Grit Ackermann, Delitzsch

4., überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 31 Abbildungen und 265 Tabellen

Medizinisch-pharmakologisches Kompendium
Band 8

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschriften

Die Herausgeberin

PD Dr. med. Grit Ackermann
αΩ Labor
Laboratoriumsmedizin und Medizinische Mikrobiologie
Bitterfelder Str. 23
04509 Delitzsch

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autorinnen und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

4., überarbeitete und erweiterte Auflage 2014

ISBN 978-3-8047-2940-7

© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler, Notzingen
Druck und Bindung: AZ Druck- und Datentechnik GmbH, Berlin
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin
unter Verwendung eines Fotos von Grit Ackermann

Vorwort zur 4. Auflage

Seit dem Erscheinen der 3., völlig neu bearbeiteten Auflage des Buches „Antibiotika und Antimykotika“ haben Themen wie „Multiresistenz“ und damit im Zusammenhang stehend Diskussionen zum sinnvollen Einsatz antimikrobieller Substanzen sowie die Überarbeitung von Hygienestandards eine außerordentliche Bedeutung erlangt.

In der 4. Auflage finden Sie deshalb ein Kapitel zu multiresistenten Keimen, außerdem wurden einige weitere Kapitel komplett neu erstellt (Dermatomykosen, Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien, Infektionen im Alter, perioperative Antibiotika-Prophylaxe sowie Infektionen assoziiert mit Haustieren und Tierbissen).

Die Autoren danken dem Verlag für die Möglichkeit, nach relativ kurzer Zeit eine neue Auflage mitzutragen.

Den Verfassern der verschiedenen Rezensionen und von Leserbriefen danken die Autoren ausdrücklich. Die Hinweise waren für uns wertvoll und haben beim Erarbeiten der neuen Auflage geholfen.

Auch für die verbesserte neue Auflage bitten wir Sie um Ihre Meinung und Anmerkungen.

Grit Ackermann

Leipzig, im Frühjahr 2013

Vorwort zur 3. Auflage

Infektionskrankheiten werden in nahezu allen medizinischen Disziplinen diagnostiziert und behandelt. Neben unspezifischen und symptomatischen therapeutischen Maßnahmen kommt der spezifischen antimikrobiellen Therapie eine besondere Bedeutung zu. Der korrekte empirische und gezielte Einsatz von Substanzen mit antimikrobieller Aktivität ist ein wesentlicher Faktor für den Heilungsprozess, die Entwicklung von Komplikationen und einer evtl. vorliegenden Grundkrankheit sowie die resultierenden wirtschaftlichen Komponenten.

In der Reihe „Medizinisch-pharmakologisches Kompendium“ war 1995 die 2. Auflage des Buches „Antibiotika und Chemotherapeutika“ erschienen. Aufgrund der inzwischen erfolgten grundlegenden Veränderungen auf dem Gebiet der antimikrobiellen Chemotherapie kam nur die Entscheidung für ein völlig neu konzipiertes Werk infrage.

Das vorliegende Buch soll Ärzten und Apothekern die Orientierung in der immer umfangreicher werdenden Zahl antimikrobieller Wirkstoffe erleichtern. Die Zusammenstellung enthält Angaben zu in Deutschland, Österreich und der Schweiz verfügbaren antibakteriellen und antimykotischen Substanzen. Auf die Besprechung von Therapeutika zur Behandlung von Infektionen durch Parasiten und Viren wurde verzichtet, und es wird auf diesbezügliche Spezialliteratur verwiesen.

Im Teil I unseres Buches werden die einzelnen Substanzen ausführlich besprochen. Teil II geht auf die erregerspezifische Behandlung ein. Klinik- bzw. Organbezogen wird die antiinfektiöse Therapie in Teil III behandelt. Verschiedene Tabellen zu bestimmten Themen sollen den raschen Zugriff auf wichtige Informationen erleichtern helfen.

Experten verschiedener Fachdisziplinen (Medizinische Mikrobiologie, Mykologie, Pädiatrie, Pulmologie, Dermatologie, Pharmazie) konnten für die Mitarbeit an diesem Buch gewonnen werden. Dadurch wurde die für den Anspruch, den eine solche Zusammenstellung verfolgt, notwendige interdisziplinäre Erarbeitung erlangt. Mein besonderer Dank gilt den Autoren des Buches für ihre hervorragende Arbeit. Darüber hinaus danke ich Frau Milek sowie den Herren Muth und Kersebohm von der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart für ihre Unterstützung, Geduld und Beratung.

Wir sind gespannt auf Reaktionen zu dieser Auflage und sind für kritische Kommentare, Anregungen und Hinweise für die Weiterentwicklung dieses Buches dankbar.

Grit Ackermann

Leipzig, im Herbst 2008

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 4. Auflage	V
Vorwort zur 3. Auflage	VI
Autorenverzeichnis	XV
Abkürzungsverzeichnis	XVI

TEIL A Grundlagen

1	Definitionen	3
2	Pharmakokinetik	8
2.1	Resorption	8
2.2	Verteilung	9
2.3	Metabolismus	12
2.4	Elimination/Exkretion	13
3	Pharmakodynamik	15
3.1	Einteilung der Chemotherapeutika nach Wirkort	15
3.2	Einteilung der Chemotherapeutika nach Wirkungstyp, PK/PD-Modelle	19
4	Hinweise zum rationellen Einsatz von Antibiotika	24
4.1	Grundlagen	24
4.2	Antibiotika-Sequenz-Therapie (Übergang von parenteraler zu oraler Gabe)	28
4.3	Ambulante parenterale Antibiotika-Therapie	28

TEIL B Antibiotika inklusive Antituberkulotika und Antimykotika

5	Penicilline	33
5.1	Allgemeine Hinweise zu Penicillinen	33
5.2	Wirkstoffgruppen	36
6	Betalactamase-Inhibitoren	49
6.1	Allgemeine Hinweise zu den Betalactamase-Inhibitoren	49
6.2	Betalactamase-Inhibitoren in der Therapie	51
7	Cephalosporine	57
7.1	Allgemeine Hinweise zu den Cephalosporinen	57
7.2	Oral-Cephalosporine in der Therapie	60
7.3	Parenterale Cephalosporine in der Therapie	66

8	Carbapeneme und Monobactame	80
8.1	Allgemeine Hinweise zu Carbapenemen	80
8.2	Carbapeneme in der Therapie	81
8.3	Allgemeine Hinweise zu Monobactamen	84
8.4	Monobactame in der Therapie	84
9	Aminoglykoside	87
9.1	Allgemeine Hinweise zu Aminoglykosiden	87
9.2	Aminoglykoside zur parenteralen Anwendung	89
10	Makrolide, Azalide, Ketolide und Fidaxomicin	94
10.1	Allgemeine Hinweise zu Makroliden, Azaliden, Ketoliden und Fidaxomicin	94
10.2	Makrolide in der Therapie	98
10.3	Azalide in der Therapie	102
10.4	Ketolide in der Therapie	103
10.5	Fidaxomicin in der Therapie	105
11	Lincosamide	108
11.1	Allgemeine Hinweise zu Lincosamiden	108
11.2	Lincosamide in der Therapie	109
12	Chinolone	113
12.1	Allgemeine Hinweise zu Chinolonen	113
12.2	Chinolone in der Therapie	117
13	Glykopeptide	128
13.1	Allgemeine Hinweise zu Glykopeptiden	128
13.2	Glykopeptide in der Therapie	131
13.3	Neue Glykopeptide	137
14	Tetracycline und Glycylcycline	141
14.1	Allgemeine Hinweise zu Tetracyclinen und Glycylcyclinen	141
14.2	Tetracycline in der Therapie	143
14.3	Glycylcycline in der Therapie	146
15	Linezolid	149
16	Fosfomycin	152
16.1	Allgemeine Hinweise zu Fosfomycin	152
16.2	Fosfomycin in der Therapie	153
17	Daptomycin	158
17.1	Allgemeine Hinweise zu Daptomycin	158
17.2	Daptomycin in der Therapie	159
18	Rifamycine	162
18.1	Allgemeine Hinweise zu den Rifamycinen	162
18.2	Rifampicin in der Therapie	163
18.3	Rifaximin in der Therapie	165

19	Polymyxine	168
19.1	Allgemeine Hinweise zu Polymyxinen	168
19.2	Polymyxine in der Therapie	169
20	Nitroimidazole	172
20.1	Allgemeine Hinweise zu Nitroimidazolen, insbesondere zu Metronidazol	172
20.2	Nitroimidazole in der Therapie	173
21	Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination	177
21.1	Allgemeine Hinweise zur Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination	177
21.2	Trimethoprim-Sulfonamid-Kombination in der Therapie	179
22	Antituberkulotika	183
22.1	Allgemeine Hinweise zur Therapie mit Tuberkulostatika	183
22.2	Tuberkulostatika in der Therapie	184
23	Antimykotika	210
23.1	Azole	210
23.2	Polyene	234
23.3	Echinocandine	242
23.4	Flucytosin	254
23.5	Griseofulvin	257
23.6	Terbinafin	262
24	Nitrofurantoin	277
25	Topisch anwendbare Antibiotika und Antimykotika	280
25.1	Topisch anwendbare Antibiotika	280
25.2	Topisch anwendbare Antimykotika	286
26	Spektrum von Antiseptika	290
27	Diffusion antimikrobieller Substanzen ins ZNS	299

TEIL C Erregerspezifische Therapie

28	Staphylokokken-Infektionen	309
29	Infektionen durch Streptokokken und Enterokokken	315
30	Infektionen durch Meningokokken und Gonokokken	321
30.1	Infektionen durch Neisseria meningitidis	321
30.2	Infektionen durch Neisseria gonorrhoeae	322
31	Infektionen durch Enterobakterien	325
31.1	Infektionen durch E. coli	325
31.2	Infektionen durch Klebsiella spp.	330

31.3	Infektionen durch <i>Enterobacter</i> spp.	330
31.4	Infektionen durch <i>Citrobacter</i> spp.	331
31.5	Infektionen durch <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella</i> spp.	331
31.6	Infektionen durch <i>Serratia</i> spp.	332
31.7	Infektionen durch Enteritis-Salmonellen	332
31.8	Infektionen durch <i>Salmonella Typhi</i> und <i>Salmonella Paratyphi</i>	333
31.9	Infektionen durch Yersinien	335
31.10	Infektionen durch Shigellen	336
32	Infektionen durch Nonfermenter	340
32.1	Infektionen durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	340
32.2	Infektionen durch <i>Burkholderia cepacia</i>	341
32.3	Infektionen durch <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	342
32.4	Infektionen durch <i>Acinetobacter</i> spp.	343
33	Infektionen durch <i>Campylobacter</i> spp.	345
33.1	Infektionen durch <i>Campylobacter jejuni</i>	345
33.2	Infektionen durch <i>Campylobacter fetus</i>	346
34	Infektionen durch <i>Helicobacter pylori</i>	347
35	Infektionen durch Corynebakterien	350
36	Infektionen durch Chlamydien	354
36.1	Infektionen durch <i>Chlamydia trachomatis</i>	355
36.2	Infektionen durch <i>Chlamydia psittaci</i>	358
36.3	Infektionen durch <i>Chlamydia pneumoniae</i>	359
37	Infektionen durch Mykoplasmen und Ureaplasmen	361
37.1	Infektionen durch <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	361
37.2	Infektionen durch <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>M. genitalium</i> und <i>Ureaplasma</i> spp.	363
38	Infektionen durch Bordetellen	364
38.1	Infektionen durch <i>Bordetella pertussis</i>	364
39	Infektionen durch Legionellen	368
40	Infektionen durch Brucellen	370
40.1	Infektionen durch <i>Brucella melitensis</i> oder durch <i>Brucella abortus</i>	370
41	Infektionen durch Coxiella	373
41.1	Infektionen durch <i>Coxiella burnetii</i> , Q-Fieber	373
42	Infektionen durch Rickettsia und Orientia	376
42.1	Infektionen durch <i>Rickettsia prowazekii</i>	377

43	Infektionen durch Bartonellen	379
43.1	Infektionen durch <i>Bartonella henselae</i>	380
43.2	Infektionen durch <i>Bartonella quintana</i>	380
44	Infektionen durch Listerien	382
45	Infektionen durch Borrelien	384
46	Infektionen durch <i>Treponema pallidum</i>	387
46.1	Syphilis	387
46.2	Koninatale Syphilis	389
47	Infektionen durch Aktinomyzeten	391
48	Infektionen durch obligate Anaerobier	394
49	Infektionen durch Mykobakterien	397
49.1	Infektionen durch <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	397
49.2	Primäre und postprimäre Tuberkulose	403
49.3	Pulmonale Tuberkulose	404
49.4	Extrapulmonale Tuberkulose	405
49.5	Tuberkulose bei Immunsuppression	407
49.6	Latente Tuberkulose-Infektion	408
49.7	Therapie der Tuberkulose	408
49.8	Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien	414
50	Infektionen durch Sprosspilze	423
50.1	<i>Candida</i> -Infektionen	423
50.2	<i>Cryptococcus neoformans</i> -Infektionen	426
50.3	<i>Malassezia</i> -Infektionen	427
50.4	<i>Trichosporon</i> -Infektionen	427
50.5	<i>Geotrichum</i> -Infektionen	428
50.6	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> -Infektionen	428
50.7	<i>Pichia anomala</i> -Infektionen	428
50.8	Therapie invasiver Mykosen	429
51	Infektionen durch Fadenpilze	436
51.1	Schimmelpilze	436
51.2	Therapie	443
52	Infektionen durch Dermatophyten	449
52.1	<i>Tinea pedis</i>	449
52.2	<i>Tinea corporis</i>	450
52.3	<i>Tinea faciei</i>	451
52.4	<i>Tinea capitis</i>	451
52.5	Onychomykose	451
52.6	Behandlung der Dermatophytosen	453

TEIL D Therapie der Sepsis und spezieller Erkrankungen

53	Sepsis	463
54	Infektionen des Herzens	467
54.1	Endokarditis an nativen Herzklappen	467
54.2	Infizierte implantierte Herzklappen	471
54.3	Bakterielle Perikarditis	472
54.4	Myokarditis im Rahmen bakterieller Infektionen.....	474
54.5	Pilz-Endokarditis	474
55	Bakterielle Infektionen des Respirationstrakts und der Ohren	476
55.1	Tonsillopharyngitis	476
55.2	Pertussis (Keuchhusten)	478
55.3	Sinusitis	479
55.4	Akute Bronchitis	480
55.5	Akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Bronchitis	481
55.6	Ambulant erworbene Pneumonie	484
55.7	Nosokomiale Pneumonie	487
55.8	Pleuraempyem und Lungenabszess	490
55.9	Otitis media acuta	491
55.10	Otitis externa	492
56	Infektionen der Mundhöhle und des Gastrointestinaltrakts	494
56.1	Infektionen der Mundhöhle.....	494
56.2	Infektionen von Magen und Duodenum	496
56.3	Peritonitis.....	496
56.4	Hepatitis	498
56.5	Gallenblasen- und Gallenwegeinfektionen.....	499
56.6	Pankreatitis	500
56.7	Infektiöse Diarrhö	500
57	Infektionen des Urogenitaltrakts	509
57.1	Harnwegsinfektionen.....	509
57.2	Genitaltrakt-Infektionen des Mannes.....	514
57.3	Genitaltrakt-Infektionen der Frau.....	516
58	Infektiöse Lymphadenitis (außer Virusinfektionen)	520
58.1	Akute bakterielle zervikale Lymphadenitis	520
58.2	Zervikofaziale Lymphadenitis durch nichttuberkulöse Mykobakterien	521
58.3	Zervikale Lymphadenitis durch Mycobacterium tuberculosis.....	522
58.4	Lymphadenitis bei Katzenkratzkrankheit	522
58.5	Lymphadenitis bei Tularämie (Hasenpest)	523
58.6	Lymphadenitis toxoplasmotica	523

59	Infektionen von Haut, Weichgeweben und Muskulatur....	526
59.1	Häufige oberflächliche bakterielle Hautinfektionen.....	526
59.2	Tiefe bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen.....	528
59.3	Erregerspezifische bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen	530
59.4	Diabetisches Fußsyndrom.....	530
59.5	Diagnostik von Haut-, Weichgewebe- und Muskulaturinfektionen .	531
59.6	Therapie von Haut-, Weichgewebe- und Muskulaturinfektionen....	532
60	Infektionen der Knochen und Gelenke, inkl. Gelenken- doprothesen	537
60.1	Osteomyelitis.....	537
60.2	Bakterielle Arthritis.....	543
60.3	Infizierte Gelenkimplantate.....	545
61	Infektionen assoziiert zu Kathetern, Shuntanlagen und anderen Implantaten	551
62	Bakterielle und Pilzinfektionen des Auges	555
62.1	Bakterielle Konjunktivitis.....	555
62.2	Bakterielle Keratitis.....	557
62.3	Cellulitis, Blepharitis.....	558
62.4	Kanalikulitis, Dakryozystitis.....	559
62.5	Bakterielle Endophthalmitis.....	561
62.6	Pilzinfektionen des Auges.....	563
63	Bakterielle Infektionen des ZNS.....	566
63.1	Meningitis.....	566
63.2	Hirnabszess.....	569
64	Problemkeime, Resistenzen, Resistenzentwicklung	572
64.1	Grampositive multiresistente Erreger.....	572
64.2	Gramnegative multiresistente Erreger.....	574

TEIL E Antimikrobielle Therapie spezieller Patientengruppen

65	Bakterielle Infektionen bei Früh- und Neugeborenen	579
66	Besonderheiten der Antibiotika-Therapie bei Kindern und Jugendlichen	585
67	Antibiotika in Schwangerschaft und Stillperiode.....	586
67.1	Antibiotika in der Schwangerschaft.....	586
67.2	Antibiotika in der Stillperiode.....	588

68	Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	591
68.1	Einleitung	591
68.2	Niere und Immunabwehr	592
68.3	Nierenschädigung durch Antiinfektiva	592
68.4	Quantifizierung der Nierenfunktion	594
68.5	Definition von ANV und CKD	596
68.6	Epidemiologie	596
68.7	Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz	597
68.8	Dialyseverfahren im Überblick	600
68.9	Supplementärdosis bei HD und HF	600
68.10	PD-assoziierte Peritonitis	603
68.11	Antibiotikalisten	604
69	Infektionen im Alter	619
69.1	Allgemeines	619
69.2	Spezielle Krankheitsbilder	620
70	Perioperative Prophylaxe	622
70.1	Definition	622
70.2	Indikation	622
70.3	Durchführung	624
70.4	Auswahl der Antibiotika-Prophylaxe	624
70.5	Zusammenfassung	631
70.6	Orale (SOD) und intestinale (SDD) Dekontamination in der Intensivmedizin	631
71	Infektionen durch Haustiere	633
72	Infektionen durch Tierbissverletzungen	636

TEIL F Anhang

Fertigarzneimittel-Register	641
Sachregister	649
Die Herausgeberin	660

Autorenverzeichnis

PD Dr. med. Grit Ackermann

αΩ Labor
Laboratoriumsmedizin und Medizinische
Mikrobiologie
Bitterfelder Str. 23
04509 Delitzsch

Dipl. Pharm. Axel Dürrbeck

Apotheke des Universitätsklinikums
Leipzig AöR
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Dr. med. Claudia Friedrichs

Medizinisches Labor Ostsachsen
Mikrobiologie Görlitz
Alfred-Fehler-Str. 18
02827 Görlitz

Dr. med. Michael Gerber

Medizinisches Labor Dresden/Elsterwerda
Wurzener Straße 5
01127 Dresden

Prof. Dr. med. Werner Handrick

Facharzt für Pädiatrie, Facharzt für
Medizinische Mikrobiologie
Institut für Medizinische Diagnostik Oderland
Am Kleistpark 1
15230 Frankfurt/Oder

Dr. med. Roger Hillert

Medizinisches Labor Ostsachsen
Mikrobiologie Görlitz
Alfred-Fehler-Str. 18
02827 Görlitz

Prof. Dr. med. Gerhard Hoheisel

Facharzt für Innere Medizin/Pulmologie
August-Bebel-Str. 69
04275 Leipzig

Dr. med. Constanze Krüger

Labor für medizinische Mikrobiologie
Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro Nenoff &
Dr. med. Constanze Krüger
Straße des Friedens 8
04579 Mölbis

Dr. med. Sabine Kurpanik

Fachärztin für Innere Medizin/Nephrologie
Barnabasstr. 3
81669 München

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff

Facharzt für Laboratoriumsmedizin,
Facharzt für Dermatologie
Labor für medizinische Mikrobiologie
Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro Nenoff &
Dr. med. Constanze Krüger
Straße des Friedens 8
04579 Mölbis

Prof. Dr. med. Friedrich-Bernhard Spencker

Scheffelstr. 31a
04277 Leipzig

Prof. Dr. med. Ina Sterker

Fachärztin für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Liebigstr. 10–14
04103 Leipzig

Abkürzungsverzeichnis

A

ABS	Antibiotic Stewardship
AECB	Akut exazerbierte chronische Bronchitis (acute exacerbation of chronic bronchitis)
AECOPD	Akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease)
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
Ak	Antikörper
AKI	Acute Kidney Injury
AMG	Arzneimittelgesetz
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARF	Acute Renal Failure
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve

B

BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BB	Blutbild
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
BfP	Bündelförmige Pili
BKS	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
BLI	Betalactamase-Inhibitor
BSR	Blutsenkungsreaktion
BTS	British Thoracic Society

C

CA-MRSA	Community Acquired MRSA
CAP	Community Acquired Pneumonia
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CAVH	Kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration
CDAD	<i>Clostridium-difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
CF	Cystische Fibrose
CFP	Culture Filtrate Proteine
CFU	Colony Forming Units
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
Cl _{Krea}	Kreatinin-Clearance
C _{max}	Maximale Konzentration in einem bestimmten Kompartiment (z. B. Plasma oder Serum)
CMT	Cardiolipin-Mikroflokkungstest
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRMO	Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein

CSF	Cerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
CT	Computer-Tomographie
CVVH	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CYP	Cytochrom P

D

d	Tag(e)
DAEC	Diffus-aggregative <i>Escherichia coli</i>
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DNA	Desoxyribonucleic Acid (= DNS)
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose

E

ED	Einzeldosis (-dosen)
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EAEC	Enteroadhäsive <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropathogene <i>Escherichia coli</i>
ELF	Epithelial Lining Fluid
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EMB	Ethambutol
ESAT	Early Secreted Antigen Target
ESBL	Extended Spectrum Betalactamase (Betalactamase mit erweitertem Spektrum)
ESRD	End Stage Renal Disease (akutes Nierenversagen)
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
ETEC	Enterotoxinbildende <i>Escherichia coli</i>
EUCAST	Europäisches Komitee für antimikrobielle Empfindlichkeitstestung (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

F

5-FC	5-Flucytosin
FDA	US Food and Drug Administration
FFP	Filtering-Face-Piece(-Masken)
FUO	Fever of Unknown Origin

G

GAS	Gruppe A Streptokokken
GBS	Gruppe B Streptokokken
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIM	German Imipenemase
GISA	Glykopeptid-intermediäre <i>Staphylococcus aureus</i>
GvHD	Graft versus Host Disease

H

h	hora (Stunde/n)
HAART	Highly Active Anti-retroviral Therapy
HACEK	<i>Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella</i>
HA-MRSA	Hospital Acquired MRSA
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
Hib	<i>H. influenzae</i> Typ B
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLR	High-Level-Resistenz
HSV	Herpes-simplex-Virus
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
hVISA	Heteroresistenter-VISA
HWI	Harnwegsinfektion
HWZ	Halbwertszeit

I

ICU	Intensive Care Unit
i. m.	intramuskulär
i. p.	intraperitoneal
i. S.	im Serum
IUP	Intrauterinpeppar
i. v.	intravenös
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay (Interferon- γ -Freisetzungstest)
IKZ	Inkubationszeit
INF- γ	Interferon- γ
INH	Isoniazid
ITS	Intensivstation

K

k. A.	keine Angaben
KG	Körpergewicht
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
KPC	<i>Klebsiella-pneumoniae</i> -Carbapenemase

L

LA-MRSA	Livestock Associated MRSA
LGV	Lymphogranuloma venereum
LKS	Lymphknotenschwellung
LTBI	Latente Tuberkuloseinfektion

M

MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
Mb.	Morbus
MBK	Minimale bakterizide Konzentration
MBL	Metallo-Betalactamase
MDR	multi-drug resistant
MDR-TB	TB durch mehrfach resistente Erreger (multi-drug resistant tuberculosis)
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
min	Minuten
Mio.	Millionen
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MTB	Mycobacterium-Tuberculosis-Komplex

N

NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstest (z. B. PCR)
NDM	New-Delhi Metallo-Betalactamase
NGU	Nichtgonorrhöische Urethritis
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NTM	Nichttuberkulöse Mykobakterien

O

omp	Outer Membrane Protein
OPSI	Overwhelming Post Splenectomy Infection Syndrome

P

PBP	Penicillin-Bindeprotein
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (polymerase chain reaction)
PCT	Procalcitonin
PD	Peritonealdialyse
PDP	Peritonealdialyse-assoziierte Peritonitis
PDR	pandrug resistant
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
p. i.	post infectionem
PID	Pelvic Inflammatory Disease
p. n.	post natum
p. o.	per os
PPD	Purified Protein Derivate
PVL	Panton-Valentin-Leukozidin
PZA	Pyrazinamid

R

RDS	Respiratory Distress Syndrome
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Rifampicin
RNA	Ribonucleic Acid (= Ribonukleinsäure, RNS)
RSV	Respiratory Syncytial Virus

S

SBP	Spontane bakterielle Peritonitis
SCID	Severe Combined Immune Deficiency
SDD	Selektive intestinale Darmdekontamination
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLEDD	Slow Low Efficient Daily Dialysis
SM	Streptomycin
SOD	Selektive orale Dekontamination
SSSS	Staphylococcal Scalded Skin-Syndrome
STSS	Staphylococcal Toxic Shock Syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche

T

TB	Tuberkulose
tgl.	täglich
THT	Tuberkulinhauttest
Tir	Translocated Intimin Receptor
TM	Trimethoprim
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TPHA	<i>Treponema-pallidum</i> -Hämagglutinationsassay
TSS	Toxic-Shock-Syndrom
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

U

US	Ultraschall
----	-------------

V

VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VISA	Vancomycin-intermediär-empfindlicher <i>S. aureus</i>
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
VZV	Varicella-zoster-Virus

W

WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR	extensive drug resistant
XDR-TB	Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

Z

ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Teil A Grundlagen

A

B

C

D

E

F



1 Definitionen

Friedrich-Bernhard Spencker

Additive Wirkung

Bei der Anwendung von zwei (oder mehreren) Antibiotika entspricht die Wirkung der Summe der Wirkungen der Einzelsubstanzen.

Antagonismus

Bei der gleichzeitigen Anwendung von zwei (oder mehreren) Antibiotika werden die antibakteriellen Aktivitäten ganz oder teilweise aufgehoben. Nicht immer sind allerdings in vitro beobachtete Effekte auch in vivo relevant.

Antibiose

Dieser Begriff hat sich (allerdings nur im deutschen Sprachraum!) als Kurzbezeichnung für die Anwendung von Antibiotika in Klinik und Praxis eingebürgert. Ursprünglich versteht man jedoch darunter die Entwicklungsbehinderung von Organismen durch in geringer Konzentration ausgeschiedene Stoffe, z. B. Hemmung oder Abtötung von Bakterien in Gegenwart bestimmter Pilze. Gegensatz: Symbiose.

Antibiotika

Als Antibiotika bezeichnet man Stoffe, die von Bakterien, Pilzen, aber auch voll synthetisch, erzeugt werden und die in geringen Konzentrationen das Wachstum von Mikroorganismen (Bakterien) hemmen (Bakteriostase) oder diese abtöten (Bakterizidie). Mittel gegen pathogene Pilze heißen Antimykotika, gegen humanpathogene Viren Virustatika, gegen Parasiten Antiparasitika, gegen Würmer Anthelminthika. Neuerdings findet man als übergreifende Bezeichnung den Begriff: Antiinfektiva.

Antibiotika-Prophylaxe

Es handelt sich um die Anwendung von Antibiotika zur Verhütung einer Infektion, z. B. perioperative Prophylaxe (Verhütung von Komplikationen und von postoperativen Wundinfektionen), Prophylaxe nach Kontakt mit einem Patienten mit einer Infektionskrankheit (z. B. Keuchhusten, Meningokokken-Meningitis, Scharlach), Reinfektionsprophylaxe (z. B. bei Neigung zu Harnwegsinfektionen), Gabe bei neutropenischen Patienten (hier wird auch der Begriff „präemptive Therapie“ verwendet).

Antibiotika-Therapie

Beim Einsatz von Antibiotika unterscheidet man unterschiedliche Vorgehensweisen:

- **Kalkulierte Therapie:** Die Dauer zwischen Entnahme von Material zur mikrobiologischen Untersuchung und Erhalt des Befundes beträgt 48–72 h. Da die Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum meist unverzüglich beginnen muss, sind die Mittel nach bestimmten Regeln auszuwählen:
 - Klinisches Bild, einschließlich rasch verfügbarer Laborparameter: BSR, Leukozytenzahl und Differenzialblutbild, CRP, PCT etc.
 - Anamnese: ambulant erworben? Nosokomial? Akut? Chronisch-exazerbiert?
 - Vermutlicher Ort der Infektion bzw. Eintrittspforte, physiologische/pathologische Standortflora?
 - Vermutliches Keimspektrum.
 - Daten zur örtlichen/überregionalen Resistenzlage.
 - Pharmakodynamik, Pharmakokinetik.
 - Pharmaökonomie, **Gesamttherapiekosten**.
- **Definitive bzw. gezielte Therapie:** Nach Kenntnis der mikrobiologischen Befunde und der Antibiogramme Modifikation durch gezielte Therapie mit Mitteln hoher Effektivität, z. B. Wechsel von Breitspektrum/Engspektrum, z. B. bei Staphylokokken.
- **Omnispektrum-Therapie:** auch als „lückenlose Breitspektrumtherapie“ bezeichnet, meint ein Konzept, bei dem durch eine Kombination geeigneter Antibiotika alle möglichen Erreger einer Infektion erfasst werden sollen. Eine solche Vorgehensweise ist für die kalkulierte Therapie in kritischen Situationen gerechtfertigt, auch wenn ein wirklich lückenloses Erfassen aller möglichen Infektionserreger selten erreichbar sein dürfte.
- **Sequenz-Therapie:** Hierbei wird eine parenterale Therapie unter bestimmten Umständen oral fortgeführt. Dabei kann es sich um den gleichen Wirkstoff handeln. Aber auch ähnliche Wirkstoffe oder auch geeignete Mittel mit anderen Eigenschaften und Wirkprinzipien können eingesetzt werden. Hierbei spielt die zu erreichende Kostenreduktion durch oral zu verabreichende Medikamente (geringerer Pflegetaufwand, geringere Kosten der oralen Präparate) eine nicht zu vernachlässigende Rolle.

Bakteriostase

Unter Einwirkung des Antibiotikums kommt es zur Hemmung der Bakterienvermehrung, die Bakterienzahl bleibt konstant (in vitro) oder wird durch körpereigene Abwehr des Patienten reduziert (in vivo, Ausnahmen bei schwer beeinträchtigter Immunabwehr).

Bakterizidie

Unter Einwirkung des Antibiotikums werden die Bakterien abgetötet; den zeitlichen Verlauf dieser Abtötung beschreibt die Bakterizidie-Kinetik. Manche Wirkstoffe wirken gegen ruhende Keime (z. B. Aminoglykoside), andere töten nur proliferierende Bakterien ab (z. B. Betalactam-Antibiotika).

Empfindlichkeitsprüfung

Hierbei handelt es sich um die In-vitro-Prüfung der Wirkung eines Antibiotikums auf einen Bakterienstamm. In der Praxis wird je nach angezüchteter Bakterienart und klinischen Hinweisen eine Auswahl mehrerer Antibiotika geprüft. Das Ergebnis bezeichnet man als **Antibiogramm**.

Die Methoden dieser Untersuchungen sind durch nationale bzw. internationale Gremien standardisiert (in Europa durch EUCAST [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing], in den USA durch das CLSI [Clinical and Laboratory Standards Institute]).

Reihenverdünnungstests

Reihenverdünnungstests werden auch als **Dilutionstests** bezeichnet. Es können quantitative Angaben gemacht werden (Grenzwerte, s. unten).

Bouillondilutionstest: Es wird eine Verdünnungsreihe des Wirkstoffes in Mueller-Hinton-Bouillon mit dem Faktor 2 hergestellt. Davon werden Mikrotiterplatten beschickt.

Agardilutionstest: Es werden Testplatten mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen verwendet, in der Regel in Verdünnungsstufen mit dem Faktor 2. Auf diese werden punktförmig die zu prüfenden Bakterienstämme aufgebracht.

Bewertung: Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffes, bei der die Vermehrung der Erreger unter definierten Bedingungen verhindert wird. Die Angaben zu den MHK erfolgen quantitativ, d. h. in mg/l.

Beurteilung: Die Bakterienstämme können hinsichtlich der Wirkung des getesteten Antibiotikums wie folgt eingestuft werden:

- **Sensibel (S):** Ein Bakterienstamm wird als sensibel bezeichnet, wenn die für ein entsprechendes Antibiotikum ermittelte minimale Hemmkonzentration (MHK) so gering ist (kleiner oder gleich einer gewählten Grenzkonzentration), dass bei einer Therapie mit der üblichen Dosierung und bei geeigneter Indikation im Allgemeinen ein Therapieerfolg zu erwarten ist.
- **Intermediär (I):** Ein Bakterienstamm wird als intermediär eingestuft, wenn die für ein entsprechendes Antibiotikum ermittelte MHK in einem Bereich liegt (zwischen zwei Grenzkonzentrationen), für den ohne Berücksichtigung weiterer Kriterien keine Beurteilung hinsichtlich des zu erwartenden Therapieerfolges möglich ist.
- **Resistent (R):** Ein Bakterienstamm wird als resistent bezeichnet, wenn die für ein entsprechendes Antibiotikum ermittelte MHK so hoch ist (über einer Grenzkonzentration liegt), dass auch bei Verwendung der zugelassenen Höchstdosierung ein therapeutischer Erfolg nicht zu erwarten ist.

Festlegung der Grenzwerte: Als Grundlagen werden herangezogen:

- Rein mikrobiologische Aspekte, z. B. Verteilung der Anteile innerhalb eines Stammkollektivs einer Spezies. Grenzwerte sollen möglichst die Anteile ohne bzw. die mit Resistenzmechanismen nicht schneiden.
- Pharmakokinetische Daten: C_{\max} , AUC, Halbwertszeit $t_{1/2}$.
- Proteinbindung usw.
- Ergebnisse klinischer Studien.

Agardiffusionstest

Beim Agardiffusionstest werden Filterpapierblättchen, die mit einer definierten Menge des zu prüfenden Antibiotikums beschickt wurden, auf eine mit dem Bakterienstamm gleichmäßig beimpften Agarplatte aufgelegt. In Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren diffundiert das Antibiotikum in den Agar hinein und hemmt das Wachstum des Bakterienstammes in einem Umkreis (Hemmhof), dessen Durchmesser vom Grad der Empfindlichkeit des Bakterienstammes gegenüber dem Antibiotikum abhängt.

Beurteilung: Durch Korrelationsanalysen werden den Grenzwerten der MHK für sensibel, intermediär und resistent die entsprechenden Hemmhofdurchmesser zugeordnet. Es sind nur qualitative Angaben zulässig, d. h. sensibel, intermediär, resistent.

Hinweis: Nicht standardisiert wurden bisher der sog. E-Test und automatisierte Methoden mittels bestimmter Geräte (z. B. VITEK[®], Phoenix[®] u. a.).

ESBL-Bildner

Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBL) sind die Ursache breiter Resistenzspektren bei gramnegativen Bakterien. Es handelt sich um Betalactamasen, die durch Punktmutationen in ihren kodierenden Gensequenzen in der Lage sind, die meisten Betalactam-Antibiotika, wie die häufig eingesetzten Cephalosporine, zu hydrolysieren und deren Wirkung damit aufzuheben.

MRSA

Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) verfügen über eine signifikant geringere Affinität zu Betalactam-Antibiotika, welche auf einem veränderten Penicillin-Bindeprotein (PBP_{2a}) beruht. Die durch das *mecA*-Gen in Staphylokokken kodierte Resistenz betrifft alle Betalactam-Antibiotika, ungeachtet möglicher In-vitro-Wirksamkeit.

Resistenzarten

Natürliche Resistenz: Generelle Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegen ein bestimmtes Antibiotikum; z. B. *Pseudomonas aeruginosa* – Penicillin.

Erworbene Resistenz: Primär empfindliche Bakterien sind gegen ein Antibiotikum resistent geworden. Auch eine Mehrfachresistenz (Multiresistenz, s. unten) gegenüber mehreren Antibiotika ist möglich.

Die erworbene Resistenz kann entstehen durch:

- Mutation/Selektion,
- Erwerb von R-Genen.

Resistenzmechanismen

Es können folgende Arten auftreten:

- Die Penetration des Antibiotikums in die Bakterienzelle ist vermindert.
- Die Zielmoleküle sind verändert, z. B. Penicillin-Binde-Proteine (PBP).
- Enzyme werden produziert, die das Antibiotikum zerstören, z. B. Betalactamasen.
- Es werden alternative Stoffwechselwege entwickelt, welche die Blockierung durch das Antibiotikum umgehen.
- Die Fähigkeit zur Bildung von „Pumpen“ wird erworben, die das Antibiotikum rasch aus der Bakterienzelle entfernen.

Multiresistenz

Eine allgemein akzeptierte Definition für diesen Begriff gibt es bislang nicht. In der Literatur und in Fachdiskussionen verwendet Begriffe sind folgende:

- **Multiresistenz** bedeutet erworbene Nicht-Empfindlichkeit gegenüber mindestens einem Wirkstoff in drei oder mehreren Wirkstoffklassen (multi-drug resistant, MDR).

- **Extensive Resistenz** bedeutet erworbene Unempfindlichkeit gegenüber mindestens einem Wirkstoff in allen außer zwei oder weniger Wirkstoffklassen (extensive drug resistant, XDR).
- **Panresistenz** bedeutet erworbene Unempfindlichkeit gegenüber allen Wirkstoffen in allen Wirkstoffklassen. D. h., hier gibt es keinen für die Therapie zugelassenen Wirkstoff, der gegen derartige Erregerstämme wirkt (pandrug resistant, PDR).

Für die Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) in Anlehnung an den Vorschlag einer internationalen Arbeitsgruppe eigene Definitionen entwickelt. Auf Basis phänotypischer Resistenzeigenschaften werden die Gruppen

- 3MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) und
- 4MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen) unterschieden.

Die berücksichtigten Antibiotikagruppen unterscheiden sich je nach Spezies und Leitsubstanz für jede Gruppe.

Synergismus

Bei gleichzeitiger Anwendung von zwei oder mehreren Antibiotika ist die Wirkung der Kombination größer als die Summe der Wirkungen der Einzelsubstanzen.

VRE

Vancomycin resistente Enterokokken-Stämme (VRE) besitzen eine Modifikation des Angriffsortes der Glykopeptid-Antibiotika, wodurch das Bindungsvermögen dieser Mittel stark reduziert wird und diese dadurch klinisch unwirksam werden und auch in den Empfindlichkeitstesten als resistent erscheinen.

Wirkungsspektrum

Unter dem Wirkungsspektrum versteht man die Gesamtheit der Bakterienarten, gegen die ein Antibiotikum therapeutisch wirksam ist. Bakterien, gegen die das Antibiotikum nicht wirksam ist, verfügen gegenüber diesem über eine natürliche Resistenz (s. oben).

Literatur

- Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, et al. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18(3): 268–281
- Von Baum, H., M. Kaase, R. Schaumann (2011). Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 36: 337–339

2 Pharmakokinetik

Axel Dürrbeck

Die Wirksamkeit von Chemotherapeutika wird (neben ihrer eigentlichen antimikrobiellen Aktivität) von den pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen einerseits sowie den Prinzipien der vorherrschenden Gewebepenetration am Ort der Infektion bestimmt. Ziel einer antimikrobiellen Therapie muss es sein, wirksame Arzneistoffkonzentrationen am Infektionsort zu erreichen bei weitgehender Vermeidung von Toxizität.

Die Pharmakokinetik bestimmende Faktoren sind:

- Resorption,
- Distribution,
- Biotransformation (Metabolismus),
- Elimination.

Aus ihnen resultieren die aktuellen erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen und deren zeitlicher Verlauf im Organismus.

Besonderheiten der Pharmakokinetik bestehen bei speziellen Patientenkollektiven, z. B. Kindern, Schwangeren/Stillenden oder Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Diese finden an anderer Stelle Berücksichtigung (►Kap. 65, ►Kap. 66, ►Kap. 67, ►Kap. 68).

2.1 Resorption

Die gesonderte Betrachtung der Resorption ist nur dann notwendig, wenn ein Arzneistoff nicht intravasal appliziert wird.

Nach oraler Gabe wird der Arzneistoff überwiegend von der gastrointestinalen Schleimhaut resorbiert und gelangt über die Pfortader in die Leber, bevor er über das Herz im Körperkreislauf verteilt wird. Bereits bei dieser ersten Leberpassage ist eine große Stoffinaktivierung möglich, die zu einer erheblichen Verringerung der Bioverfügbarkeit führt. Man spricht dann von Arzneistoffen mit einem First-pass-Effekt. Beispiele für Chemotherapeutika mit ausgeprägtem First-Pass-Effekt sind Isoniazid und Terbinafin.

Weitere, die Resorption beeinflussende Faktoren sind neben der Galenik der Zubereitung der Füllungs Zustand des Magens sowie die Motilität und Durchblutung des Gastrointestinaltrakts.

Die Resorption kann pH-Wert abhängig (Beispiel: Azol-Antimykotika) und damit von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme und Medikamenten wie Protonenpumpen-Inhibitoren und H₂-Blockern beeinflusst werden. Zudem kann das Ausmaß der Resorption von Chemotherapeutika als Substraten von P-Glykoprotein (PGP) durch PGP-Induktoren und -Inhibitoren vermindert oder erhöht sein. Ebenso können Chemotherapeutika selbst als PGP-Induktoren (z. B. Rifampicin) oder -Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Clarithromycin und Azol-Antimykotika) die Resorption anderer Arzneistoffe beeinflussen.

2.2 Verteilung

Der Übertritt des Arzneistoffes aus der Blutbahn in das Gewebe bzw. die Körperflüssigkeiten hängt von zwei Kriterien ab: den organismusabhängigen Faktoren sowie den Stoffeigenschaften.

Die Verteilung der Arzneistoffe im Gewebe erfolgt durch passiven und/oder aktiven Transport.

Im Wesentlichen werden die Chemotherapeutika aufgrund der geringen Molekülgröße durch passive Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen Gefäßsystem und Gewebe-/Körperflüssigkeiten verteilt. Das Ausmaß der Penetration steigt deshalb proportional mit der Rate an freier Substanz in Plasma und Extrazellulärflüssigkeit.

Dabei kann der Transport mittels Massenfluss durch interzelluläre Poren, Diffusion durch Poren oder Membranpermeation erfolgen, wobei häufig mehr als ein Mechanismus am Stofftransport beteiligt ist.

Beim aktiven Transport wird eine Substanz entgegen dem Konzentrationsgefälle unter Energieverbrauch transportiert. Dafür sind spezielle Membranproteine (sog. Carrier) verantwortlich, die selektiv bestimmte chemische Strukturen der Arzneistoffe erkennen und diese durch die Membran schleusen. Ein solcher Transportmechanismus lässt sich z. B. bei Betalactamen während der Aufnahme in das ZNS und in die Cerebrospinalflüssigkeit oder das Kammerwasser des Auges beobachten.

2.2.1 Organismusabhängige Faktoren

Die Arzneistoffdiffusion ist von der Durchblutung abhängig und verändert sich bei Gewebezündung bzw. -verletzung. Dabei ist initial eine Exsudation von Blutkomponenten und Flüssigkeit am Infektionsort zu beobachten, die zum Anstieg der Arzneistoffkonzentration führt. Im weiteren Verlauf finden Reabsorptionsprozesse statt und die Gewebespiegel sinken, der Gewebeaufbau verändert sich. Die Arzneistoffe können durch die Enzyme vor Ort metabolisiert werden bzw. können von Gewebekomponenten gebunden werden.

Eine verminderte vaskuläre Versorgung liegt z. B. auch in Abszess-Höhlen vor, in denen zusätzlich nicht selten anaerobe Bedingungen herrschen. Es resultieren verringerte Gewebespiegel der Chemotherapeutika.

2.2.2 Stoffeigenschaften

Bei den Stoffeigenschaften müssen hauptsächlich die Molekülgröße, die Fettlöslichkeit (Lipophilie) und der Ionisierungsgrad (Polarität) sowie die Plasmaproteinbindung betrachtet werden.

Molekülgröße

Die Kapillargefäße der meisten Gewebe enthalten Poren, die groß genug sind, um Moleküle bis zu einer Größe von 1000 Dalton passieren zu lassen. Die meisten Chemotherapeutika haben geringere Molekülgrößen.

Fettlöslichkeit und Ionisierungsgrad

Die Diffusion der Arzneistoffe ist in entscheidendem Maße von der pH-Differenz zwischen Gewebe und Substanz abhängig.

Generell können sich nicht ionisiert vorliegende fettlösliche Substanzen leichter im Gewebe und in der extravaskulären Flüssigkeit verteilen und anreichern. Lipidunlösliche Verbindungen, die Membranen nur schlecht durchdringen, sind hinsichtlich ihrer Verteilung und damit auch ihrer potenziellen Wirkorte eingeschränkt.

Die lipophilen Eigenschaften eines Arzneistoffes werden u. a. von den Dissoziationskonstanten mitbestimmt und bedingen aufgrund der Akkumulation im Fettgewebe eine möglicherweise höhere Gewebekonzentration als erwartet.

Penicilline und Cephalosporine liegen bei physiologischen pH-Werten ionisiert vor und haben eine geringe Fettlöslichkeit. Deshalb verteilen sie sich vorwiegend in der Extrazellulärflüssigkeit. Ähnlich verhält es sich mit den Aminoglykosiden, die bei sauren pH-Werten ebenfalls dissoziiert vorliegen.

Die Fluorchinolone besitzen dagegen eine hohe Lipidlöslichkeit, ihr Grad der Ionisation ist vom pH-Wert der Körperflüssigkeiten abhängig. Sie können hohe Gewebekonzentrationen erreichen.

Die Tetracycline (Doxycyclin und Minocyclin im Besonderen) sowie die Makrolide, Rifampicin und Trimethoprim besitzen ebenfalls eine sehr hohe Lipidlöslichkeit.

Plasmaproteinbindung

Viele Arzneistoffe werden im Plasma in mehr oder weniger großem Umfang an Proteine (hauptsächlich Albumin) gebunden. Die Bindung eines Chemotherapeutikums an Plasmaproteine begrenzt seine Konzentration im Gewebe und an seinem Wirkort, da nur die ungebundene freie Substanz über die Membranbarrieren hinweg mit den Gewebespiegeln im Gleichgewicht steht. Für Arzneistoffe mit hoher Plasmaproteinbindung resultiert eine geringere Penetration ins Gewebe mit u. U. langsamerer Metabolisierung und Elimination.

Beispielsweise bewirkt die hohe Plasmaproteinbindung von Ceftriaxon eine für Cephalosporine ungewohnt lange Halbwertszeit, die eine einmal tägliche Gabe gestattet. Bei Hypalbuminämie ist die Halbwertszeit dieses Chemotherapeutikums jedoch signifikant erniedrigt.

In diesem Zusammenhang sollte aber beachtet werden, dass letztendlich die Wirkstoffkonzentration am Infektionsort für die Wirksamkeit einer Substanz ausschlaggebend ist und nicht das Penetrationsverhalten aufgrund der Plasmaproteinbindung.

2.2.3 Bestimmung von Arzneistoffkonzentrationen im Gewebe und in Körperflüssigkeiten

Die Gewinnung von Körperflüssigkeiten- und Gewebeproben zur Bestimmung der Arzneistoffkonzentration ist im Allgemeinen schwieriger als die Gewinnung von Blut. Die Bestimmung von Arzneistoffkonzentrationen am Ort der Infektion gestaltet sich häufig allerdings noch schwieriger.

Bei den Probenahmen sind Vermischungen mit Blut zu verhindern. Da die Proben gewöhnlich vor der Untersuchung homogenisiert werden, ist das Ausmaß der Blutung bzw. der Gewebedurchblutung kaum bestimmbar.

Beispielsweise enthalten Prostataflüssigkeitsproben häufig Beimischungen von Urin, in dem meist höhere Arzneistoffkonzentrationen vorliegen. Dazu kommt, dass die Verteilung der Arzneistoffe in den gewonnenen Geweben nicht homogen ist.

Die Arzneistoffpenetration kann sich außerdem in Abhängigkeit vom physiologischen Funktionszustand des Organismus verändern (z. B. bei Verletzung/Entzündung). Penicillin G ist z. B. während einer Meningitis besser liquorgängig als bei nicht entzündlich veränderten Meningen, da die Blut-Liquor-Schranke der entzündeten Meningen stärker permeabel ist.

Andererseits kann die Ausscheidung eines Chemotherapeutikums in die Galle bei Verschlussikterus herabgesetzt sein.

Für die Bestimmung der Gewebekonzentrationen ist die Kenntnis notwendig, ob ein Arzneistoff in freier oder gebundener Form im Gewebe vorliegt bzw. welcher Anteil bei der jeweiligen Methode bestimmt wird. Ergänzend soll erwähnt werden, dass der Zeitpunkt der Probenahme von großer Bedeutung bei der Interpretation der gemessenen Konzentrationen ist.

2.2.4 Verteilungsprofile der Chemotherapeutika in Körperflüssigkeiten und -sekreten

Sogenannte tiefe Kompartimente, wie der Liquorraum, Herzklappen, Glaskörper des Auges, Knochen und Knochenmark, Prostata sowie Abszesse werden von Chemotherapeutika üblicherweise schwer erreicht und benötigen andere Dosisregime.

Liquor cerebrospinalis/ZNS

Aussagekräftige Daten über die Diffusion von Arzneistoffen in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) und den Extrazellularraum des ZNS sind begrenzt und ihre Interpretation aufgrund der schwierigen Probengewinnung sehr unsicher. Die meisten Studien können deshalb nur das Serum-/CSF-Spiegel-Verhältnis zu einem bestimmten Probenahmezeitpunkt beschreiben. Der Verlauf der Spiegel und des Anteils, der oberhalb der MHK der Mikroorganismen liegt, bleibt häufig unklar (► Kap. 27).

Bronchialsekret

Arzneistoffe mit hoher Lipidlöslichkeit und geringerer Dissoziation bei physiologischen pH-Werten können das Bronchialsekret und -gewebe besser durchdringen.

Betalactame und Aminoglykoside erreichen deshalb keine hohen Anteile. Aminoglykoside erreichen z. B. nur 5–40 % der Serumspiegel und müssen bei der Behandlung von Patienten mit Pneumonie höher dosiert werden.

Die Makrolide, Fluorchinolone und Trimethoprim zeigen hingegen ein gutes Penetrationsverhalten.