

Antiinfektiva - Antibiotika

Pharmakologie und Toxikologie für Studierende der Zahnheilkunde
WS2023/2024

Dr. Sabine Rebs
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Würzburg

Disclaimer für Vorlesungen/Präsentationen

Dringender Hinweis

Vorlesungsinhalte und deren Abfolge genießen urheberrechtlichen Schutz (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 UrhG).

Abbildungen von Patientinnen und Patienten inkl. Röntgenbilder sowie auch **Fotos/Film- und Audioaufnahmen mit den Dozierenden** unterliegen dem Persönlichkeitsrecht (§ 823 Abs.1 BGB, Art. 2 Abs.1 GG und § 22 KUG).

Eine **Vervielfältigung, Weitergabe an Dritte oder Veröffentlichungen** jeglicher Art, insbesondere im Internet, ohne vorherige Einwilligung des Urhebers, sind **verboten** und können rechtliche Ansprüche (Unterlassungs- und Schadensersatzansprüche) oder strafrechtliche Konsequenzen nach sich ziehen.

Inhalt Antiinfektiva

1. Antibiotika

- β -lactam AB
- Aminoglykoside
- Tetrazykline
- Makrolide
- Lincosamide
- Chinolone
- Nitroimidazole

2. Antimykotika

- Echinocandine
- Polyen-AM
- Allylamine
- Azole
- Flucytosin

3. Virostatika

- Herpesviren
- Nucleosid Analogika

Verordnungstärkste Indikationsgruppen 2018

■ **Tabelle 1.2** Umsatzstärkste Arzneimittelgruppen 2018

Rang	Arzneimittelgruppe	Nettokosten		Verordnungen		DDD	
		Mio.	% Änd.	Mio.	% Änd.	Mio.	% Änd.
1	Onkologika	8.206,43	13,7	7,45	1,6	247,76	3,4
2	Immunsuppressiva	5.623,61	7,5	3,19	3,3	153,21	6,1
3	Antithrombotika	2.638,05	10,0	24,35	2,7	1.896,99	3,7
4	Antidiabetika	2.604,85	5,2	30,83	1,8	2.335,56	2,3
5	Dermatika	1.934,00	13,5	24,64	0,0	750,45	2,3
6	Antiasthmatika	1.915,71	5,9	26,30	1,1	1.386,43	2,2
7	Psychopharmaka	1.776,85	3,1	48,92	1,0	2.368,30	2,2
8	Analgetika	1.734,07	2,8	50,88	3,1	714,41	2,4
9	Angiotensinhemmer	1.605,69	3,8	63,50	2,5	9.974,23	5,0
10	Ophthalmika	1.274,90	5,4	18,74	2,9	839,42	2,6
11	Virostatika	1.203,44	-12,4	1,78	-0,9	49,49	2,1
12	Immunstimulanzien	979,02	-6,8	0,56	-5,5	19,88	-4,4
13	Lipidsenker	737,35	0,7	25,15	5,9	2.741,80	8,9
14	Antiepileptika	705,50	-0,7	12,68	4,7	467,13	4,0
15	Antibiotika	639,71	-4,8	33,55	-6,2	302,99	-5,2
16	Ulkuetherapeutika	628,61	-3,2	31,23	-1,8	3.715,91	-1,2

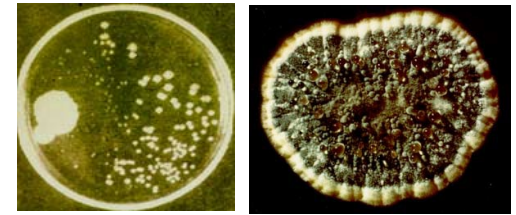
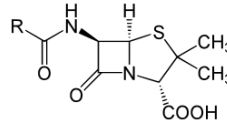
- **Lokale Infektionen mit Zeichen einer Generalisierung**
- **Endokarditis Prophylaxe**
- **Eingeschränkte Infektabwehr**
- **Verletzungen im Kiefer-Gesichtsbereich**

(ursprüngliche) Definitionen

➤ Antibiotika

biosynthetisch gewonnene, antibakteriell wirksame Naturstoffe

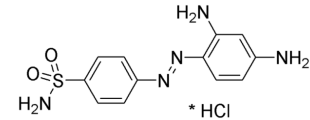
z.B. Penicillin aus *Penicillium*-Kulturen



➤ Chemotherapeutika

chemisch-synthetisch hergestellte, antibakteriell wirksame Substanzen

z.B. Sulfonamide



➤ -zid (bakterizid, fungizid, viruzid)

Abtötung/ Zelltod

➤ -statisch (bakteriostatisch, ...)

Hemmen das Wachstum bzw die Vermehrung

Entdeckung antibakteriell wirksamer Verbindungen



Paul Ehrlich

*1854, † 1915

(Deutschland)

erkannte 1909 die Heilwirkung
des **Salvarsans** gegenüber den
Erregern der Syphilis



Sir Alexander Fleming

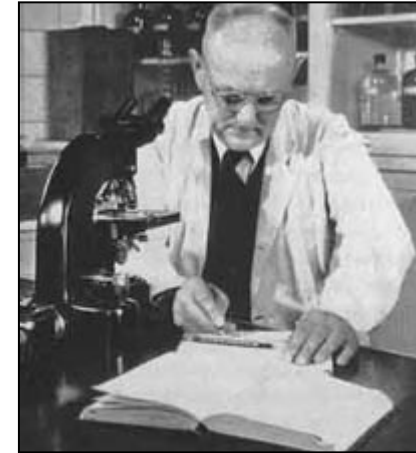
*1881, † 1955

(Großbritannien)

Nobelpreis für Medizin 1945

*"Für die Entdeckung des **Penizillins** und
seiner Heilwirkung bei verschiedenen
Infektionskrankheiten"*

*(gemeinsam mit [Ernst Boris Chain](#)
und [Sir Howard Walter Florey](#))*



Gerhard Domagk

*1895, † 1964

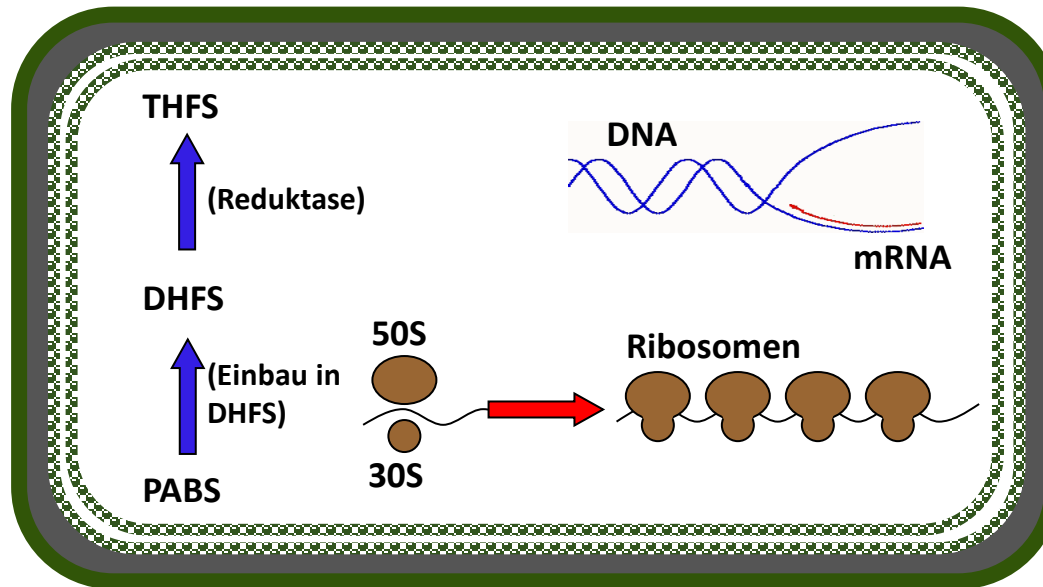
(Deutschland)

Nobelpreis für Medizin 1939

*"Für die Entdeckung der antibakteriellen
Wirkung des **Prontosil**"*

Pharmakodynamik - Angriffspunkte von Antibiotika

Vergleich humaner Zelle:
Keine Zellwand
Kein Folsäuremetabolismus
60s-40s Ribosomen
Zellkern



Pharmakodynamik - Angriffspunkte von Antibiotika

Zellwandsynthese

*β-Lactam-Antibiotika
Glykopeptide*

Struktur und Funktion der DNA

*Chinolone
Nitroimidazole*

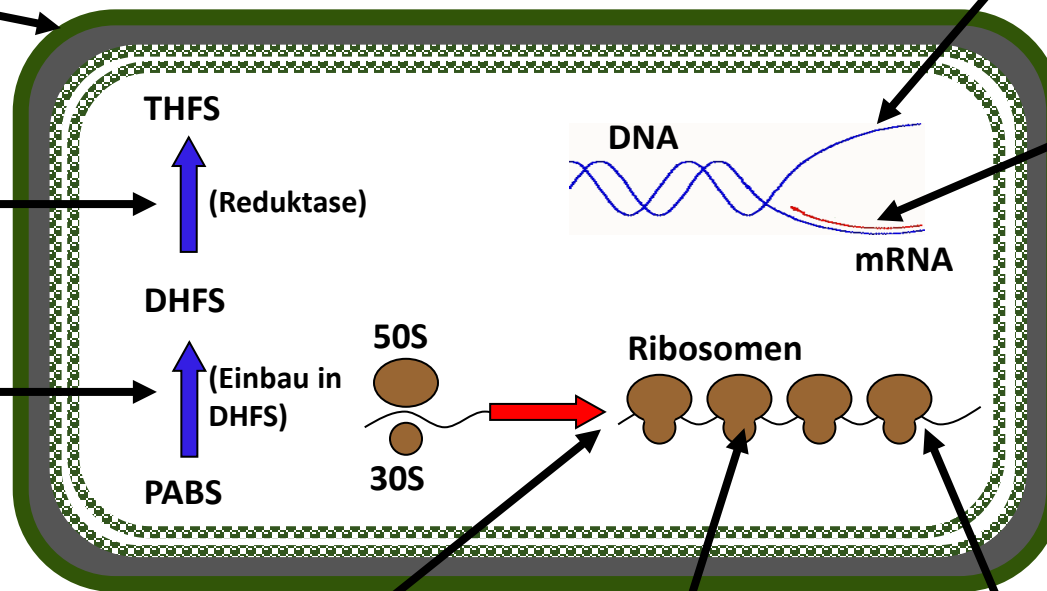
Folsäure- Metabolismus

Trimethoprim

Sulfonamide

DNA-abhängige RNA-Polymerase

Rifampicin



Proteinsynthese

• Fehlsteuerung der
Synthese
Aminoglykoside

Proteinsynthese

• Blockade der 30S-Unter-
einheit (Akzeptorposition)
Tetracycline

Proteinsynthese

• Blockade der 50S-Untereinheit;
Hemmung der Translokation
Makrolide, Lincosamide

Leitregeln der Antibiotika-Therapie

- **Unnötige Antibiotika-Therapie vermeiden!**
 - Resistenzentwicklung (MRSA, MRGN, ...)
 - UAWs: Risiko-Nutzen-Abwägung

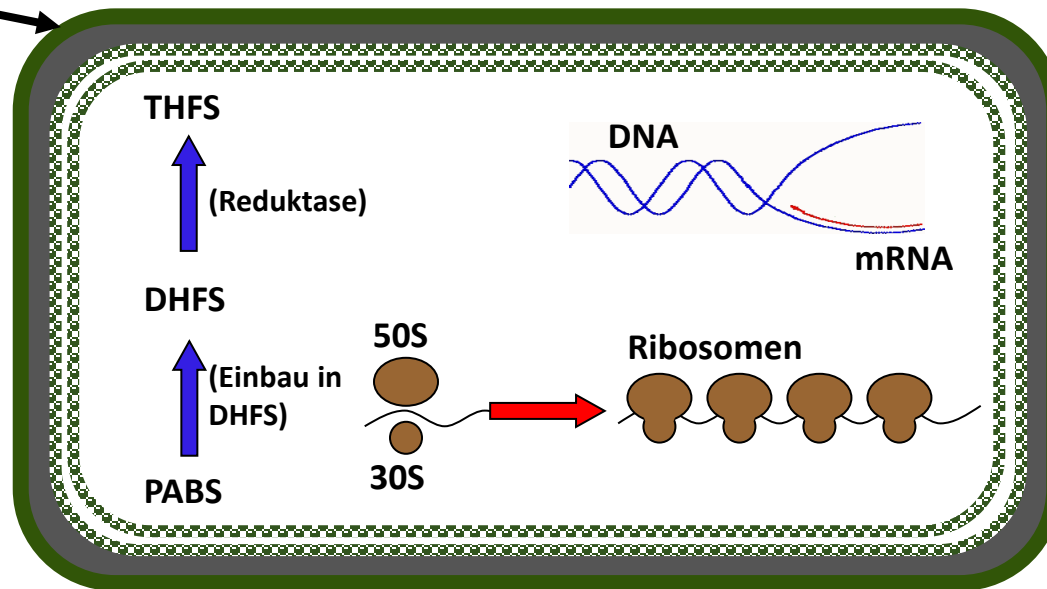
- **Gezielte Therapie!**
 - Schmalspektrum vs. Breitspektrum-Antibiotika

- **Antibiotika Einnahme durchgängig bis zum Schluss**

- **Prophylaxe nur in Ausnahmefällen, z.B.**
 - Infektionsprophylaxe z.B. *Malaria*
 - Perioperative Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen
 - Endokarditisprophylaxe bei Patienten mit Herzfehlern

Pharmakodynamik - Angriffspunkte von Antibiotika

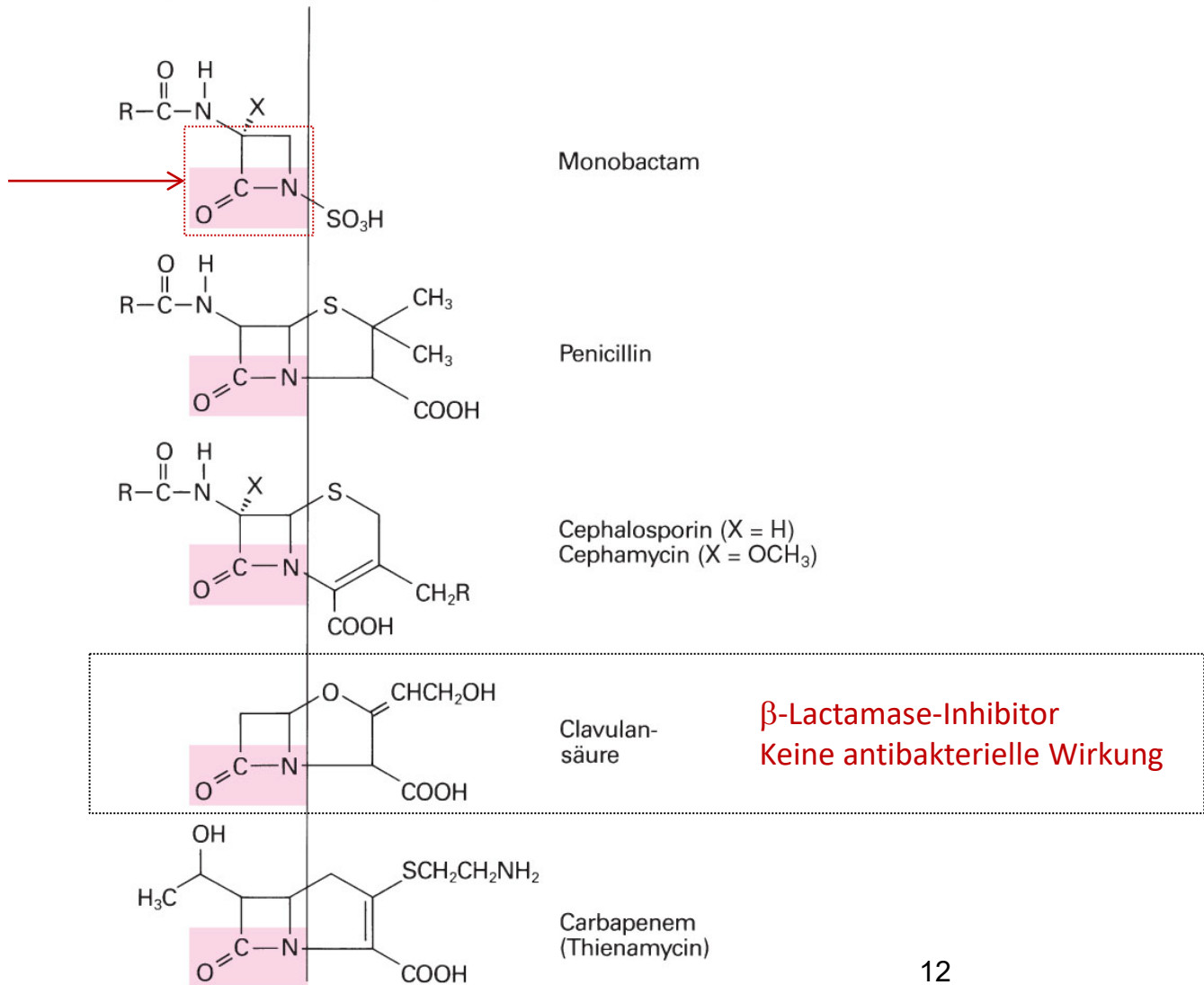
Zellwandsynthese
 β -Lactam-Antibiotika



β-Lactam-Antibiotika Struktur

β-Lactam-Ring
verantwortlich für
antibakterielle Wirkung

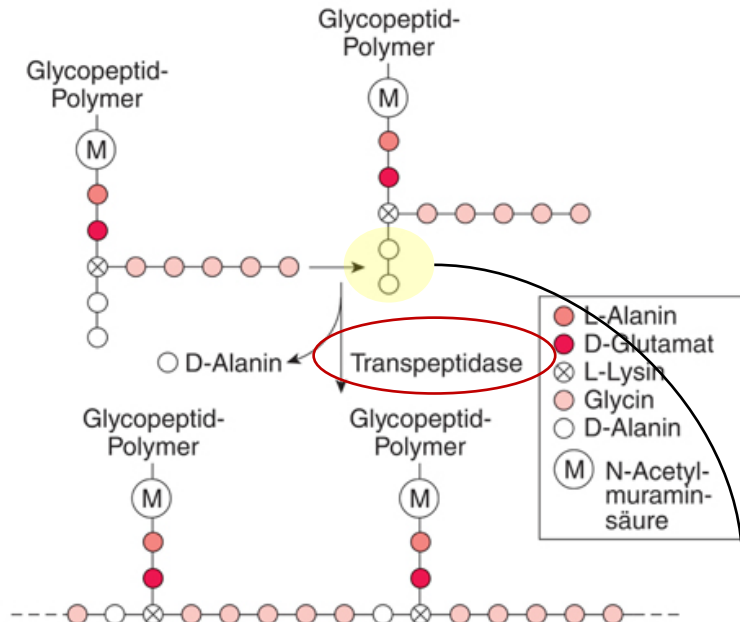
β-Lactam-Grundstrukturen



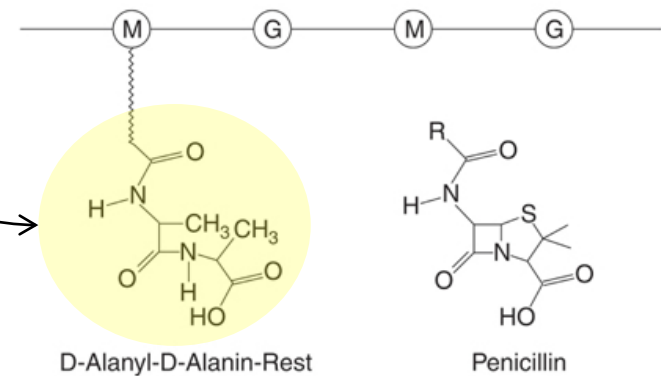
β-Lactamase-Inhibitor
Keine antibakterielle Wirkung

β-Lactam-Antibiotika

Molekularer Angriffspunkt



- Angriffspunkt der β-Lactam-AB sind bakterielle Peptidoglykansynthetasen (Mureinsynthetasen)
- Quervernetzung von Glykansträngen durch Peptidketten (Transpeptidasen)
- Strukturelle Ähnlichkeit der β-Lactame mit D-Alanyl-D-Alanin-Rest
- Kovalente Bindung des β-Lactams an Enzym: Irreversible Hemmung
- Defekte der Zellwand: Ruptur der Zellmembran durch hohen osmotischen Druck (Bakterizidie)



B

M = N-Acetylmuraminsäure
G = N-Acetylglucosamin

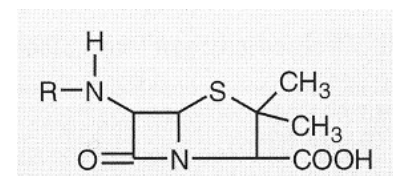
β -Lactam-Antibiotika

Wirkspektrum, Wirktyp

- **bakterizide Wirkung**, aber nur auf proliferierende Keime (nur da findet Mureinsynthese statt!)

- **Wirkspektrum umfasst sowohl grampositive als auch gramnegative Erreger**
starke Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen (Schmalspektrum – Breitspektrum)
abhängig von:
 - **Penetrationsgeschwindigkeit**
 - **Wirkortaffinität:** *Mureinsynthetasen (Penicillin bindende Proteine, PBP) sind eine heterogene Gruppe von Enzymen, AB, die an essentielle PBP binden: hohe antibakterielle Potenz*
 - **β -Lactamase-Stabilität:** *häufigste Resistenz durch hydrolytische Spaltung des β -Lactams durch β -Lactamasen*

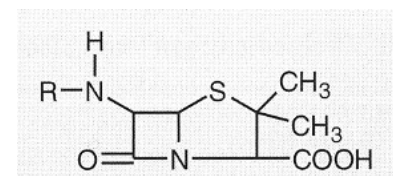
- **Grundsätzlich nicht wirksam bei**
 - **zellwandlosen Bakterien** (z.B. Mykoplasmen)
 - **intrazellulär wachsenden Bakterien** (Chlamydien, Legionellen)
 - **langsam wachsenden Bakterien** (z.B. Mykobakterien)



	Penicillin G	Oralpenicilline
Substanz, z.B.	Penicillin G	Penicillin V
Struktur (-R)		
Orale Resorption	- (Magensäure-labil)	60 %
Wirkenspektrum	überwiegend grampositive Bak	
Penicillinase-fest	-	-
Indikation	schwere Infektionen (z.B. Sepsis, akute Endokarditis, Syphilis, Tetanus od. Diphtherie)	leichte bis mittelschwere Infektionen (Streptokokken-Angina, Otitis, Sinusitis, Bronchitis)
Resistenz		

*Penicillinase = β -lactamasen

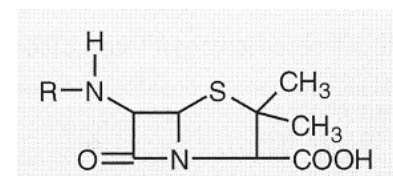
Penicilline



	Penicillin G	Oralpenicilline	Isoxazoly- penicilline
Substanz, z.B.	Penicillin G	Penicillin V	Dicloxacillin Flucloxacillin
Struktur (-R)			
Orale Resorption	- (Magensäure-labil)	60 %	50 %
Wirkenspektrum	überwiegend grampositive Bakterien		
Penicillinase-fest	-	-	+
Indikation	schwere Infektionen (z.B. Sepsis, akute Endokarditis, Syphilis, Tetanus od. Diphtherie)	leichte bis mittelschwere Infektionen (Streptokokken- Angina, Otitis, Sinusitis, Bronchitis)	leichtere Infektionen durch Penicillinase- bildende Staphylokokken
Resistenz			Veränderung PBP: MRSA (Methicillin- oder Multi-resistente S. aureus)

*Penicillinase = β -lactamasen

Penicilline



	Penicillin G	Oralpenicilline	Isoxazoly- penicilline	Aminopenicilline	Acylamino- penicilline
Substanz, z.B.	Penicillin G	Penicillin V	Dicloxacillin Flucloxacillin	Ampicillin Amoxicillin	Mezlocillin Piperacillin
Struktur (-R)					
Orale Resorption	- (Magensäure-labil)	60 %	50 %	30 % (Ampicillin) 75 % (Amoxicillin)	-
Wirkenspektrum	überwiegend grampositive Bakterien			grampositive / gramnegative Bakterien	
Penicillinase-fest	-	-	+	-	-
Indikation	schwere Infektionen (z.B. Sepsis, akute Endokarditis, Syphilis, Tetanus od. Diphtherie)	leichte bis mittelschwere Infektionen (Streptokokken- Angina, Otitis, Sinusitis, Bronchitis)	leichtere Infektionen durch Penicillinase- bildende Staphylokokken	leichte bis mittelschwere Infektionen HNO, Atemwege, Endokarditis- prophylaxe	schwere Infektionen (Pneumonien, infizierte Verbrennungen, Endokarditis, Sepsis)
Resistenz			Veränderung PBP: MRSA (Methicillin- oder Multi-resistente S. aureus)		

Vergleich: Wirkungsschwerpunkte Penicilline: +++ sehr gut; ++ gut, + mittel, +/- schwach o. Resistenz; - keine

Substanz	Streptokokken	Pneumokokken (gram +)	S. Aureus (gram +)	Haem. Influenzae (gram -)	E.Coli (gram -)	Enterokokken (gram +)	Proteus (gram -)	Pseudo. Aerug. (gram-)	B. Fragilis (gram -)
Pen G Derivate („Oralpenicilline“; nicht Penicillinase-fest)									
Pen G, V	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-
Isoxazolpen. (penicillase-fest)									
Flucloxa-cillin	++	+	+++	-	-	-	-	-	-
Aminopen. (nicht penicillinase-fest; erweitertes WS gegen gram -)									
Ampicillin (nur parenteral)	+++	+++	-	++	+/-	++	-	-	-
Amoxicillin	+++	+++	-	++	+/-	++	-	-	-
Amoxi + Clavulansre	+++	+++	+++	+++	++	++	+/-	-	++
Acylamino-pens (nur parenteral) nicht penicillinase-fest; erweitertes WS gegen gram -									
Mezlocillin	+++	+++	-	+++	+	++	+/-	-	+
Piperacillin	+++	+++	-	+++	+	+	+/-	++	+

Quelle: verändert und ergänzt von: Aktories, Flockerzi, Förstermann, Hoffmann: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie * 13. Auflage

Cephalosporine

Cephalosporine zur oralen Anwendung

Gruppe 1

Cefalexin, Cefaclor

- Wirkspektrum: Streptokokken und Staphylokokken
- stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken

Gruppe 2

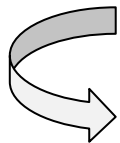
Cefuroxim-Axetil

- auch gegen gramnegative Bakterien
- ± stabil gegenüber β -Lactamasen gramnegativer Bakterien
- Orale Bioverfügbarkeit \uparrow

Gruppe 3

Cefpodoxim-Proxetil, Cefixim

- besser wirksam gegen gramnegative Bakterien (stabil gegenüber β -Lactamasen)
- schwächer wirksam gegen grampositive Bakterien



- **Atemwegsinfekte**
- **Harnwegsinfekte**
- **Haut- und. Weichteil-Infektionen**

Grundgerüst

Freiname	R ¹	R ²	R ³
Gruppe 1			
Cefalexin		-CH ₃	-H
Cefaclor		-Cl	-H
Cefadroxil		-CH ₃	-H
Gruppe 2			
Cefuroxim-axetil		-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂	-CH(O-CH ₃)-C(=O)-CH ₃
Gruppe 3			
Cefpodoxim-proxetil		-CH ₂ -O-CH ₃	-CH(O-CH ₃)-O-C(=O)-O-C(=O)-CH ₃
Cefixim		-CH=CH ₂	-H
Ceftibuten		-H	-H

β-Lactam-Antibiotika (Pen. und Cephalo.) UAWs

geringe Toxizität, große therapeutische Breite, Tagesdosen bis zu 20 g/Tag

➤ Gastrointestinale Störungen

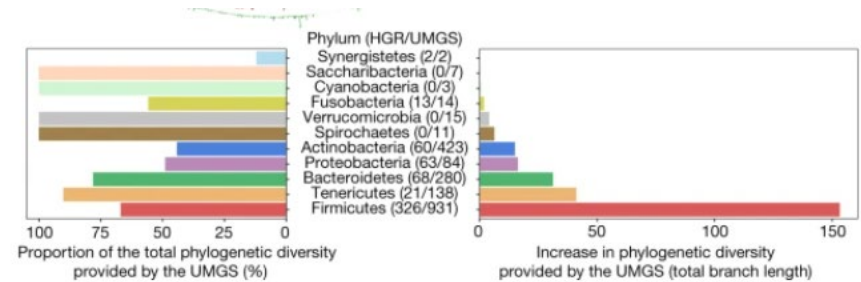
- durch Veränderung der Darmflora
- Selten aber schwerwiegend: Colitis durch Toxine von Clostr. difficile

➤ Allergien, pseudoallergische Reaktionen

➤ Neurotoxizität (z.B. Krämpfe) bei Gabe sehr hoher Dosen

➤ Hämostase-Störungen mit Blutungsneigung

- Störung des Vitamin K-Haushalts durch Beeinträchtigung der Vitamin K-produzierenden Darmflora



Almada et al., Nature 568 (499-504) 2019



ABB. 3 Exanthem am Unterarm einer 29-jährigen Frau nach 6 Tagen Therapie mit 3 x 1000 mg Amoxicillin pro Tag aufgrund einer Otitis media.

Pharm. Unserer Zeit 5 | 2006 (35)

Interaktionen: östrogenhaltige Kontrazeptiva!!

Antibiotika unterbrechen durch Schädigung der Darmflora den enterohepatischen Kreislauf der Estrogene

1. Penetration

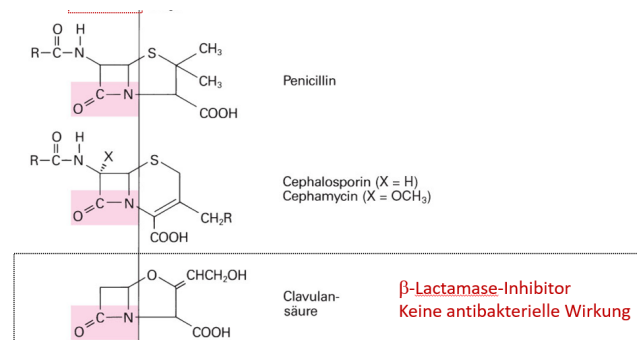
- AB müssen die bakterielle Zellwand überwinden
- Durchlässigkeit gram - ist veränderlich

2. Wirkaffinität / PBP (Penicillin-Bindende-Proteine)

- PBP sind die Enzyme die für die Wirkung verantwortlich sind: Enzyme mit Transpeptidase Aktivität (= Mureinsynthetasen) sind PBP
- Mutationen in PBP (chromosomal): strukturell verändert = Affinität der AB zu PBP sinkt
- Bsp: MRSA: mut. PBP + verringerte Zellwandpenetration

3. β -lactamase Stabilität (am häufigsten)

- Resistenzmechanismus: Produktion von β -lactamasen
- Enzyme die β -Lactam bindung hydrolytisch spalten = Inaktivierung
- Strategie: β -Lactamase Inhibitoren mit dem AB kombinieren (**z.B.: Clavulansäure (Kombipräparat)** oder Sulbactam (Monopräparat))



Exkurs: Resistenzentwicklung wachsendes globales Problem

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

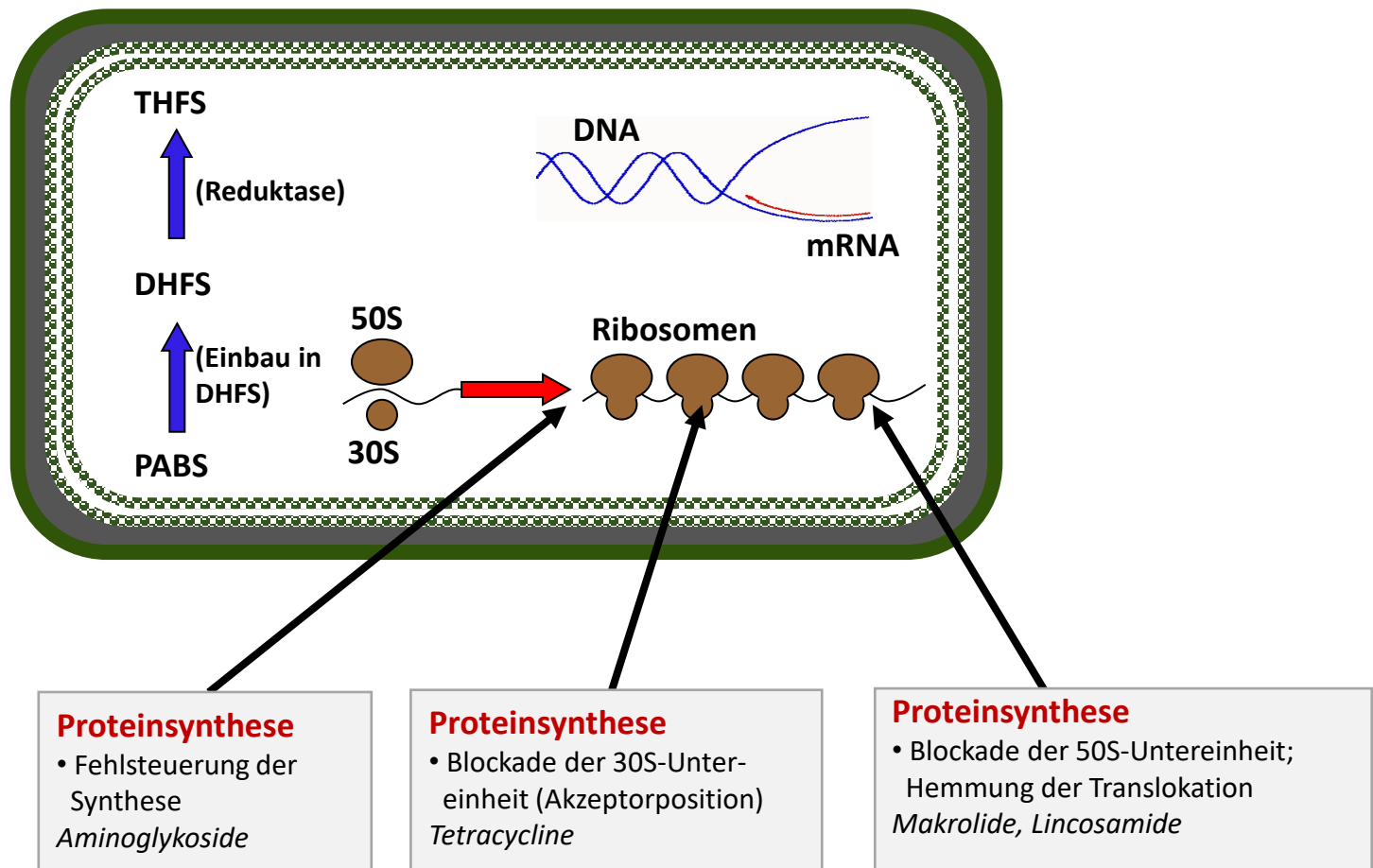
- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

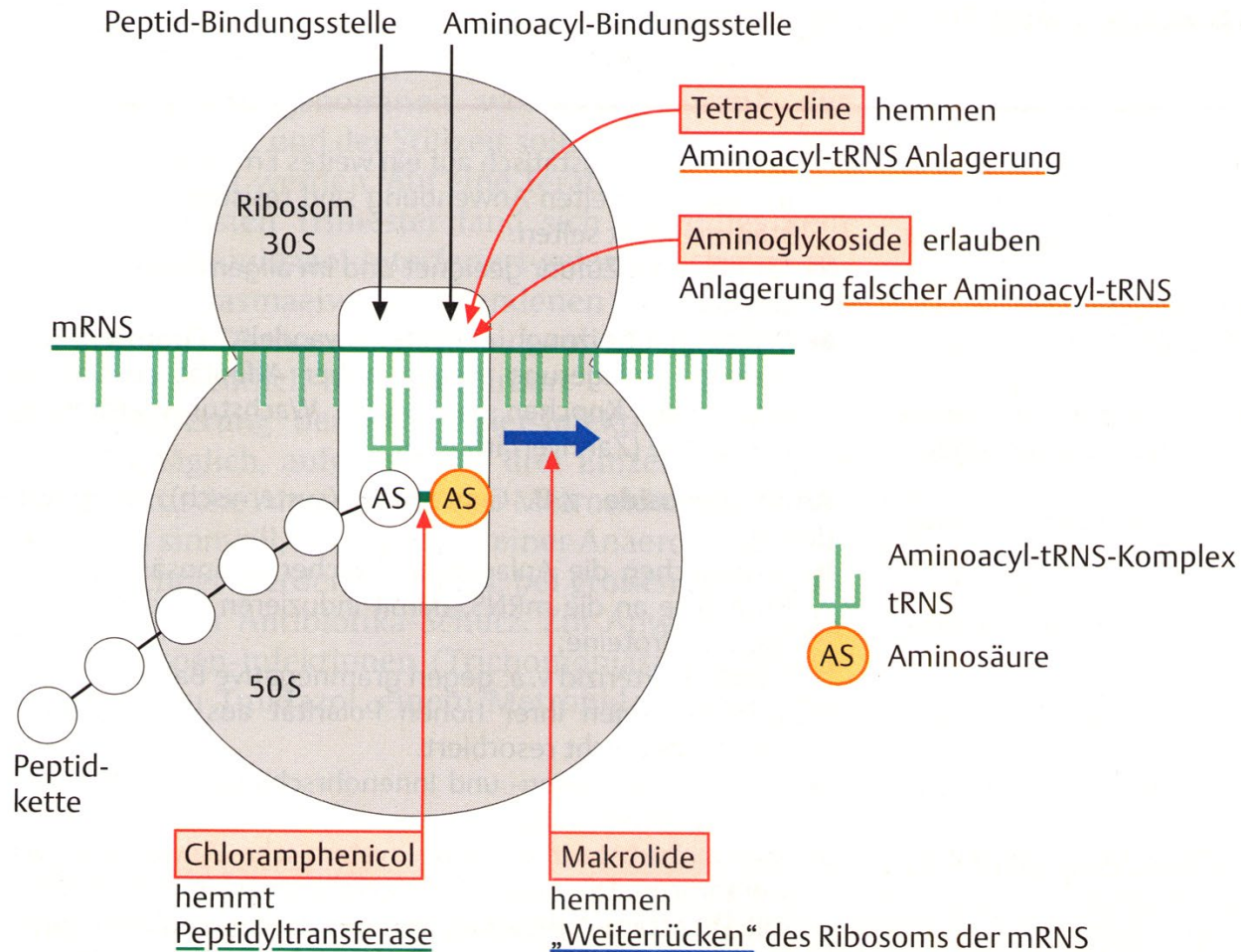
- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
 - *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
 - *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant
-

[WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed](#)

Pharmakodynamik - Angriffspunkte von Antibiotika



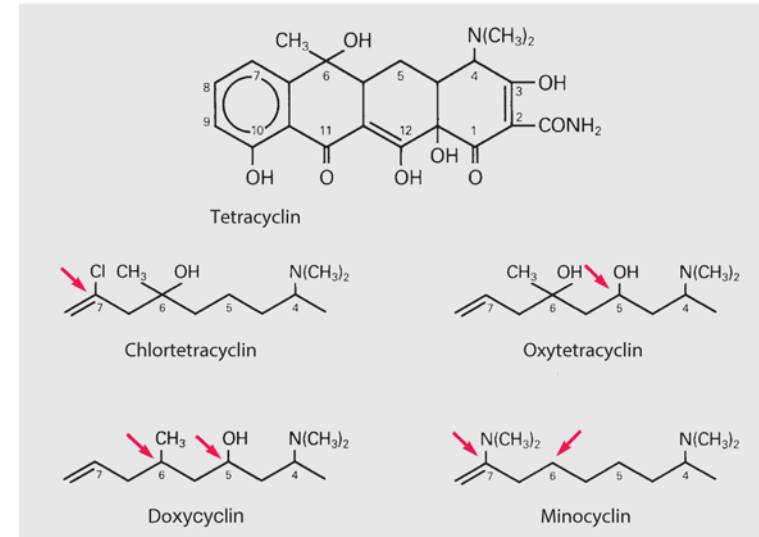
Hemmstoffe der Proteinsynthese



Tetrazykline

Struktur, Wirkung, Indikation

- **isoliert aus Streptomyces-Arten**
- **Blockade der Anlagerung der Aminoacyl- tRNA an ribosomale Akzeptorstelle: Bakteriostase**
- **breites Wirkspektrum**
 - grampositive Erreger
 - gramnegative Bakterien
 - Zellwandlose (z.B. Mykoplasmen)
 - intrazellulär lokalisierte Erreger (z.B. Chlamydien)
 - einige Protozoen
- **Indikationen**
 - Atemwegsinfektionen
 - Harnwegsinfektionen
 - Akne
 - Lyme-Borreliose
 - Cholera / Pest
 - Malaria (Chloroquin-resistente Plasmodien)
 - **Tetracyclinfaden bei Paradontitis**



Tetrazykline

UAWs, Interaktionen, KI

➤ UAWs

- Knochen- und Zahnschädigung
- Phototoxizität
- Leberschäden
- Gastrointestinale Störungen
- Allergien



➤ Interaktionen

- Komplexbildung mit Metallionen → verminderte Resorption bei gleichzeitiger Einnahme von Antacida, Eisen-Präparate, Milch!

➤ Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Kinder < 9 Jahre

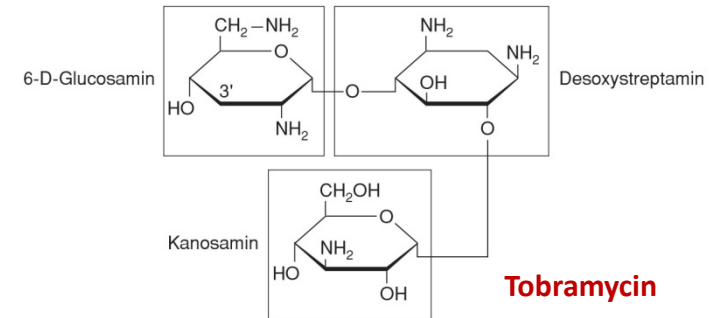
Aminoglykoside Struktur, Mechanismus

➤ **Gentamicin, Amikacin, Tobramycin, (Streptomycin)**

➤ **Bindung an 30S-Untereinheit der Ribosomen:
Bildung von Nonsense-Proteinen** (Bakterizid!)

➤ **breites Wirkspektrum** (unter aeroben Bedingungen):

- Staphylokokken
- A-Streptokokken
- **gramnegative Bakterien**

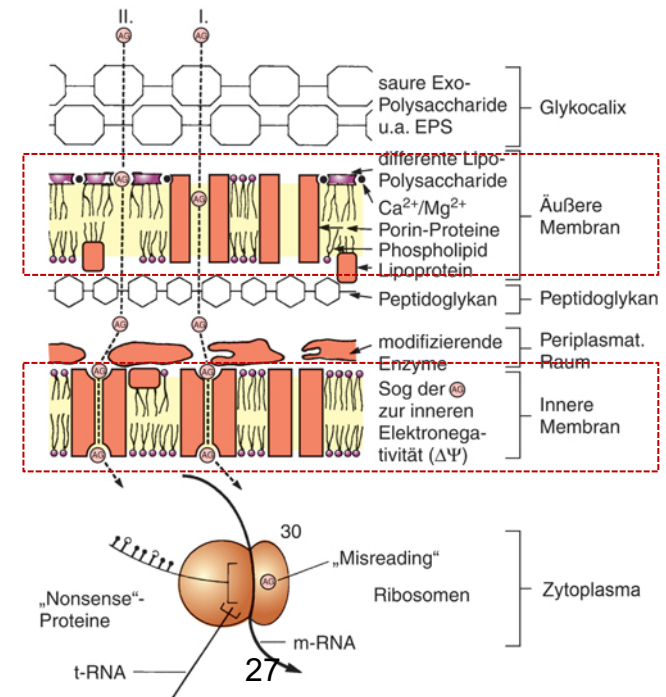


Wichtig: Wirksamkeit ist pH-abhängig:

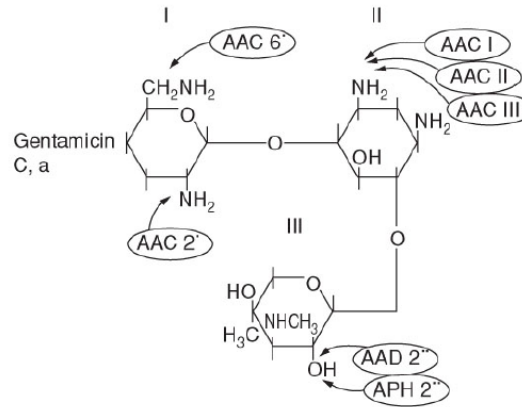
Penetration durch Verdrängung von $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ im neutralen/basischen Milieu (→ keine orale Gabe)

Penetration nach Aufnahme von H^+ (nur bei oxidativer Energiegewinnung!) → unwirksam gegen alle Anaerobier

Unwirksam in saurem und/oder anaeroben Milieu
(z.B. Sanierung Sepsisherd!)



Aminoglykoside Resistenz



➤ **Plasmid-vermittelte Resistenz**

- **Bildung von Acetyltransferasen, Adenyltransferasen, Phosphotransferasen**
- **Modifikation von NH_2 -/ OH -Gruppen**
- **Aminoglykoside können keine positive Ladung mehr annehmen (keine Aufnahme in Bakterien)**

Aminoglykoside

Indikation, UAWs

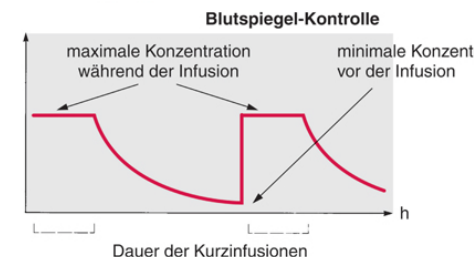
- **keine Resorption nach oraler Gabe**
- **systemisch (i.v. Kurzinfusion, i.m.)**
 - bei akut lebensbedrohlichen Infekten, Sepsis (meist in Kombination mit β -Lactamen)
 - Endocarditis
 - Infektionen durch Pseudomonas, Mykobakterien
 - (bei Tuberkulose: Streptomycin in Kombination mit anderen Antituberkulotika)
- **lokal (Augentropfen, Salben)**
- **in Knochenzementen** (Gentamicin)
- **UAWs**
 - **Nephrotoxizität**
 - **Ototoxizität**
- **Einmal-täglich Dosierung**
 - Konzentrationsabhängige Bakterizidie, post-antibiotischer Effekt
 - Einmalig hohe Konzentrationen weniger toxisch als langanhaltende Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen
- **Kontraindikation**
 - Schwangerschaft
 - Vorschädigung des Innenohrs
 - fortgeschrittene Niereninsuffizienz



initial + repetitiv
otologische Untersuchung
inkl.: Frenzel-Brille
Audiogramm



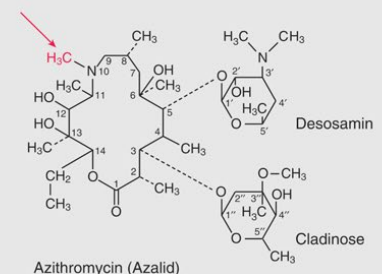
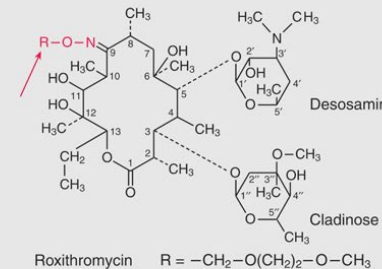
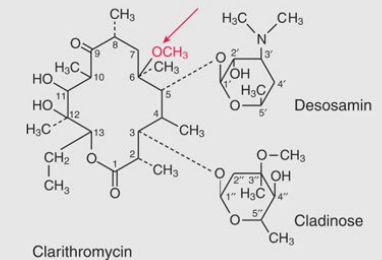
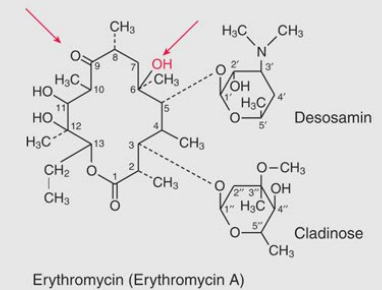
Dosierung nach
endogener Kreatinin-Clearance (nicht nur Serumkreatinin!)



Makrolid-Antibiotika

Struktur, Wirkung, Indikation

- **isoliert aus Streptomyces-Arten**
- **Blockade der Translokation der Peptidyl- tRNA von Akzeptorstelle zur Donorstelle: Bakteriostase**
- **breites Wirkspektrum**
 - grampositive Erreger
 - gramnegative Bakterien
 - Anaerobier (z.B. Bacteroides)
 - Zellwandlose (z.B. Mykoplasmen)
 - Schraubenförmige (z.B. Borellien)
 - Intrazellulär lokalisierte Erreger (z.B. Chlamydien)
- **Indikation**
 - Atemwegsinfektionen (Bronchitis, Pneumonie, Otitis media, Sinusitis)
 - Scharlach, Prophylaxe des rheuma. Fiebers (hämolyisierende A-Streptokokken)
 - Sexuell übertragbare Infektionen
 - äußerlich gegen Akne
 - u.v.m.



Makrolid-Antibiotika

Derivate, UAWs, Interaktionen

- **Erythromycin**
 - oral oder i.v.
 - Base ist magensäure-labil → geringe Bioverfügbarkeit
 - Pro-drugs: Esterverbindung (Stearat, Succinat)

- **Clarithromycin** (Klacid®)

- **Roxithromycin** (Rulid®)

- **Azithromycin** (Zithromax®)
 - lange Halbwertszeit (10-40h) + Anreicherung im Gewebe
 - 3-Tage Therapie (bessere Compliance)

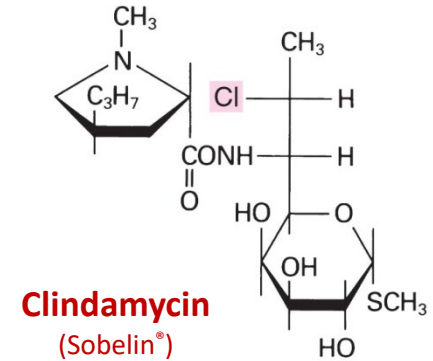
- **UAWs**
 - sehr gute Verträglichkeit
 - UAWs selten (gastrointestinale Störungen, QT-Verlängerung)

- **CAVE: Interaktionen mit anderen Medikamenten durch Hemmung von CYP 3A4!!**

Lincosamide

Struktur, Mechanismus, Wirkspektrum

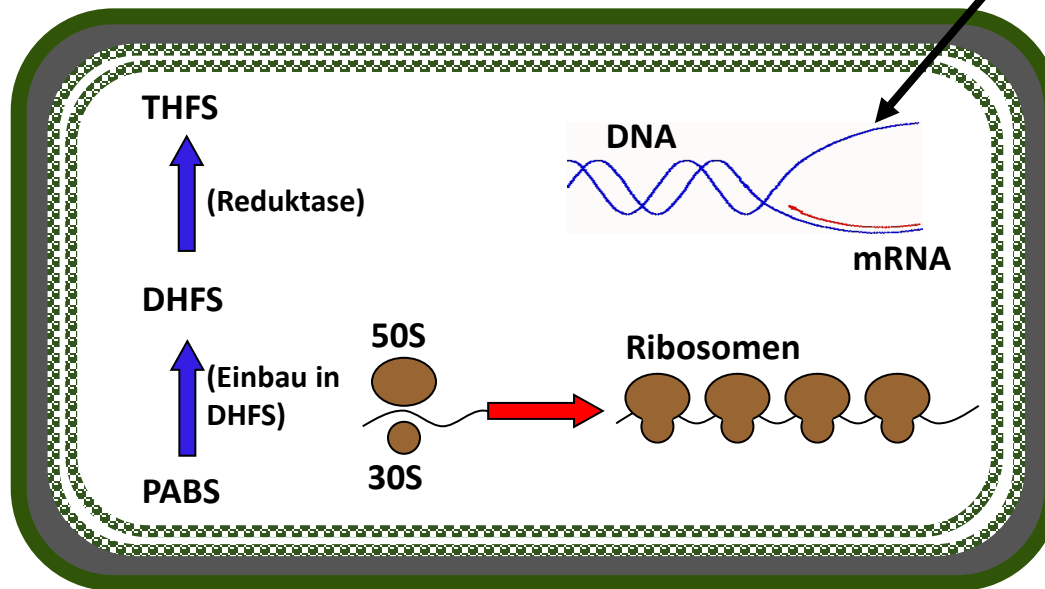
- **isoliert aus Streptomyces-Arten**
- **bakteriostatisch**
- **Wirkmechanismus wie Makrolide: Bakterio­stase**
- **Wirkspektrum**
 - grampositive Erreger (Staphylokokken)
 - anaerob wachsende gramnegative Stäbchen (z.B. Bacterioides fragilis)
- **Indikation**
 - akute Infektionen mit Anaerobierbeteiligung (z.B. Peritonitis, Leberabszess...)
 - gute Penetration in Weichteil- und Knochengewebe, daher Einsatz bei Osteomyelitis, Furunkeln, Abszessen, Tonsillitis (v.a. bei Penicillin-Allergie)
 - Endokarditis-Prophylaxe
- **UAWs**
 - Diarrhö, pseudomembranöse Enterokolitis (C. difficile)



Pharmakodynamik - Angriffspunkte von Antibiotika

Struktur und Funktion der DNA

Chinolone
Nitroimidazole



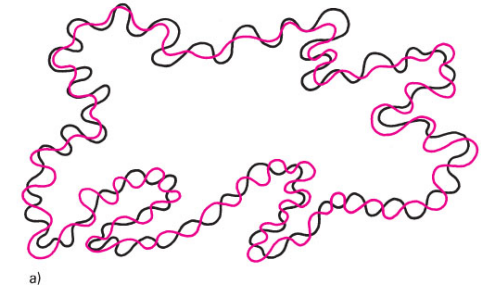
Fluorchinolone Struktur, Mechanismus

➤ Hemmung bakterieller Topoisomerasen

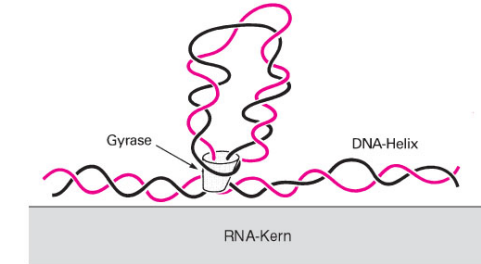
- Topoisomerase II = Gyrase („Gyrase-Hemmer“!)
- Topoisomerase IV (Trennung von zwei verbundenen DNA-Molekülen nach Replikation)

1000 µm langes Chromosom in 1 µm große Bakterienzelle

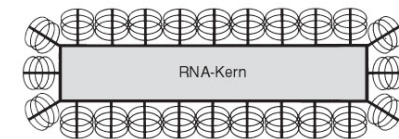
➤ Konzentrationsabhängige Bakterizidie



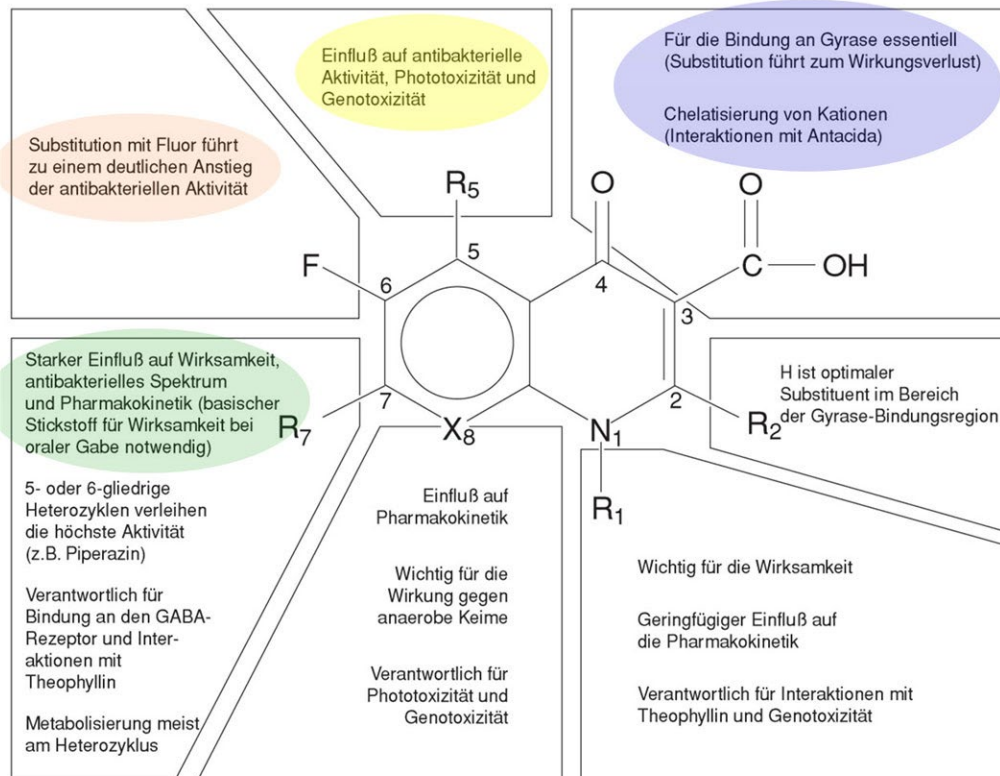
a)



b)



c)



Fluorchinolone

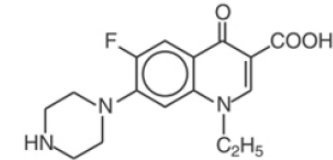
Wirkspektrum, Indikation

Gruppe I

➤ **Norfloxacin**

- oral v.a. bei
- Harnwegsinfekten

v.a. gramnegative Erreger



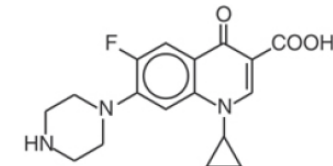
Norfloxacin

Gruppe II

➤ **Ciprofloxacin** (Ciprobay®)

- oral, i.v.
- Harnwegsinfekte
 - Atemwegsinfekte
 - Haut-, Weichteil- und Knocheninfekte
 - systemische Infektionen, Sepsis

Gramnegative und einige grampositive Keime



Ciprofloxacin

➤ **Ofloxacin** (Tarivid®) (= Racemat)

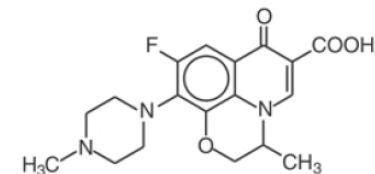
- oral, i.v.
- Anwendung wie Ciprofloxacin

Gruppe III

➤ **Levofloxacin** (Tavanic®)

- (=linksdrehendes Enantiomer des Ofloxacin)
oral, i.v.
- Anwendung wie Ciprofloxacin, zusätzlich bei Pneumokokken

Wie Gruppe II, auch Pneumokokken



Ofloxacin/Levofloxacin

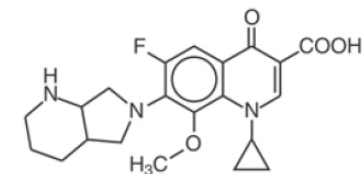
Gruppe IV

➤ **Moxifloxacin** (Avalox®)

- oral, i.v.
- Atemwegsinfekte
 - komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen

verbesserte Aktivität gegenüber

- grampositiven Erregern
- Atypischen Erregern (Chlamydien, Mykoplasmen)
- Anaerobier



Moxifloxacin

Fluorchinolone

UAWs, Kontraindikationen, Interaktionen

z.B. Norfloxacin, Ciprofloxazin, Levofloxacin, Moxifloxacin

➤ **UAWs**

- Magen-Darm Störungen
- Störungen des Nervensystems (Erregbarkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe)
- Phototoxizität (Sonnenbaden vermeiden!!)
- Knorpelzellschäden (Sehnenscheidenentzündung, Sehnenrisse)
- Lebertoxizität, Kardiotoxizität (QT-Zeit Verlängerung)

➤ **Kontraindikation**

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Wachstumsalter (< 16 Jahre)

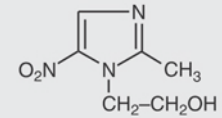
➤ **Interaktionen**

- Chelatbildung mit zwei- oder dreiwertigen Metallionen (Fe, Zn, Ca, Mg, Al)
- Interaktion mit anderen Medikamenten durch Hemmung der CYP1A2

Nitroimidazole

Struktur, Mechanismus

Nitroimidazole, z.B. Metronidazol (Clont®)



➤ **Wirkmechanismus (Bakterizid)**

- Reduktion der Nitro-Gruppe zu reaktiven Zwischenprodukten
- DNA-Schädigung durch Adduktbildung bzw. DNA-Strangbrüche
- Nitro-Reduktion erfolgt unter anaeroben Bedingungen, menschliche Zellen durch oxidativen Stoffwechsel weitgehend geschützt

➤ **mutagene und kanzerogene Wirkung: Anwendungsbeschränkung (Dauer, Dosis)**

➤ **Indikation**

- Anaerobier-Infektionen
- Triple-Therapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori*
- Protozoen: Trichomonaden, Lamblien, Amöben
- *Clostridium difficile* assoziierte Colitis (obligat anerobes grampositives Stäbchenbakterium)

➤ **Wechselwirkung mit Alkohol!**

- Hemmt die Alkoholdehydrogenase = Abbau von Acetaldehyd wird gehemmt (führt zu Alkoholunverträglichkeit)

Zahnärztliche Antibiotika-Verordnungen

2009

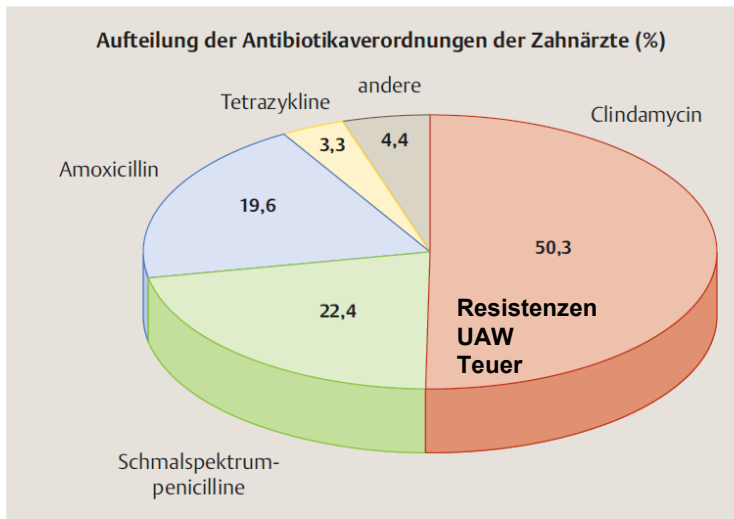


Abb. 5 Struktur der zahnärztliche Antibiotikaverordnungen in Deutschland innerhalb eines Jahres (Sept. 2008 – Aug. 2009; 3,3 Mio. Verordnungen = 100%) [14].

2019

Gesunken auf 27.7% zahnärztliche
Clindamycinverschreibungen

Aber: Der Verordnungsanteil an Clindamycin ist im der Zahnmedizin immernoch anteilig sehr hoch: Von allen Clindamycinverordnungen stammen davon 53.5% von Zahnärzt*Innen

Antiinfektiva – Antimykotika

Pharmakologie und Toxikologie für Studierende der Zahnheilkunde
WS2023

Dr. Sabine Rebs
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Würzburg

Antimykotika

Mykosen sind durch Pilze ausgelöste Infektionskrankheiten.

Häufige Erreger:

- Dermatophyten (=Fadenpilze, z.B. Trichophyton)
- Hefen (= Sprosspilze, z.B. Candida)
- Schimmelpilze (z.B. Aspergillen)

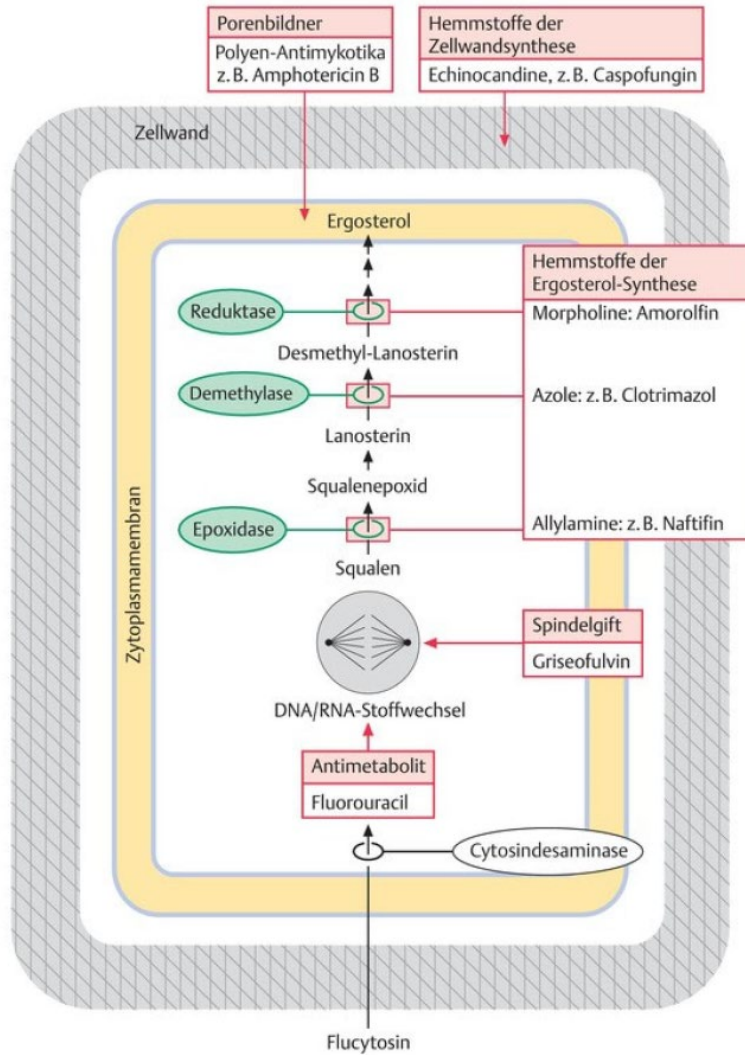
Oberflächliche Mykosen

- Mykosen der Haut, Haare oder Nägel (meist von Dermatophyten verursacht)
- Mykosen der Schleimhäute (meist durch Pilze der Gattung Candida verursacht)

Systemische Mykosen

- Aspergillus, Candida, Kryptokokken

Antimykotika-Wirkprinzipien



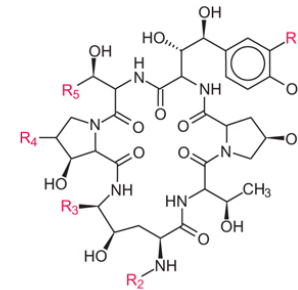
Beide eukaryontisch
Vergleich humaner Zelle:
Keine Zellwand
Cholesterol statt Ergosterol

Echinocandine

Mechanismus, Indikation, UAWs

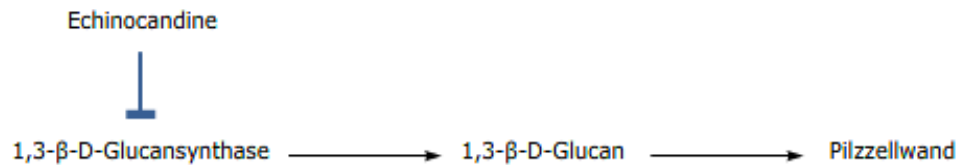
Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Caspofungin	-H		-NH-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	-H	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Anidulafungin	-H		-OH	-CH ₃	-CH ₃
Micafungin	-SO ₄ H		-OH	-CH ₃	-CH ₂ -CO-NH ₂



Mechanismus

- Hemmung der β -(1,3)-D-Glucan-Synthase
- Hemmung der Bildung von β -(1,3)-D-Glucan (Essentieller Bestandteil der **Zellwand** von Pilzen)



Indikation: (bei Systemmykosen)

- i.v. bei invasiver Candidiasis
- i.v. Reserve bei Aspergillose

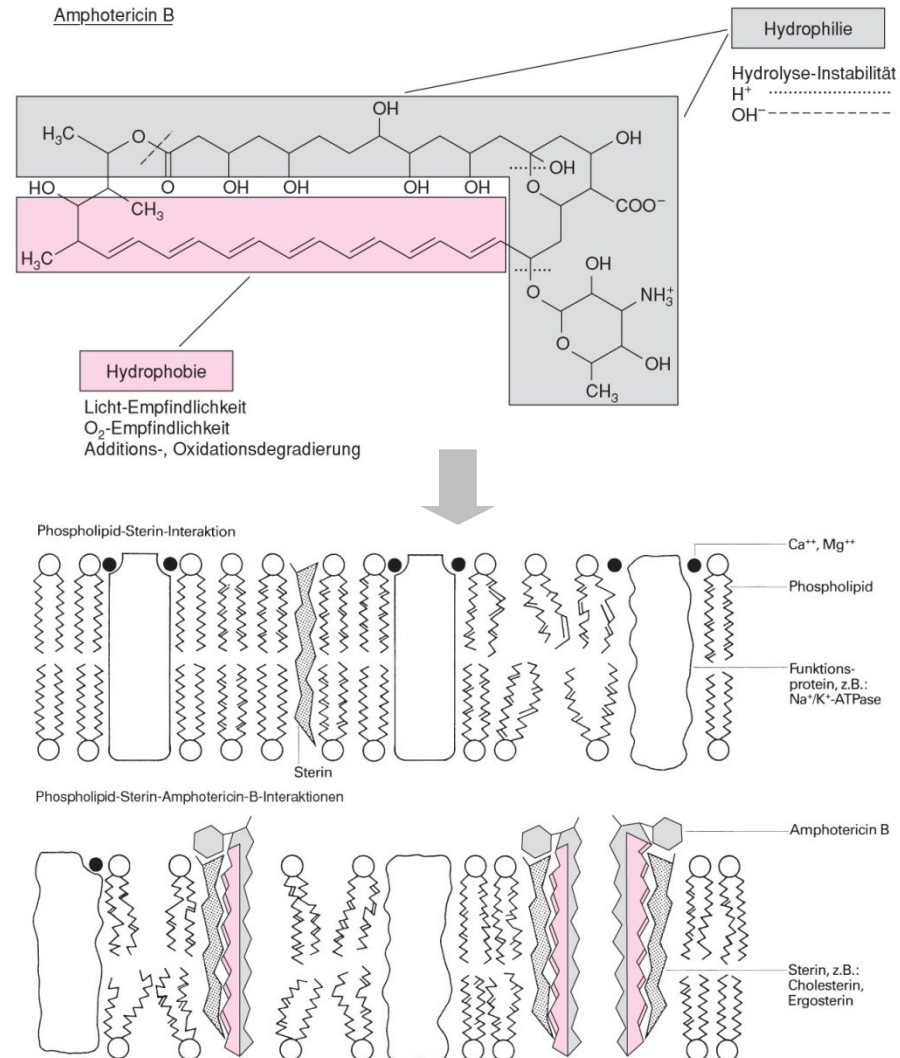
UAWs

- Überwiegend unspezifisch (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Haut, Herzrasen, ...)

Polyen-Antimykotika Struktur, Mechanismus

Amphotericin B, Nystatin, Natamycin

- Anlagerung an Ergosterin in der Zellmembran der Pilze aufgrund hydrophober Wechselwirkungen
- Bildung von **Poren** in der Zellmembran
- Efflux von Elektrolyten und cytoplasmatischen Stoffen
- **fungistatisch bis fungizid**



Polyen-Antimykotika

Wirkspektrum, Indikation, UAWs

➤ **Wirkspektrum**

- **alle Erreger tiefer Organmykosen** (z.B. Candida, Cryptococcen, Aspergillus)
- Einige Protozoen
- Keine Resistenz (bisher)

➤ **Kinetik**

- keine Resorption bei oraler Applikation
- Infusion, meist als liposomales Amphotericin B
- Nystatin und Natamycin als kutane Anwendung

➤ **Indikation**

- systemisch bei Organmykosen (Amphotericin B[®] pro infusione, AmBiosome[®])
- bei lokalen Candida albicans Infektionen (Nystatin-Lederle[®], Candio-Hermal[®], Ampho-Moronal[®])

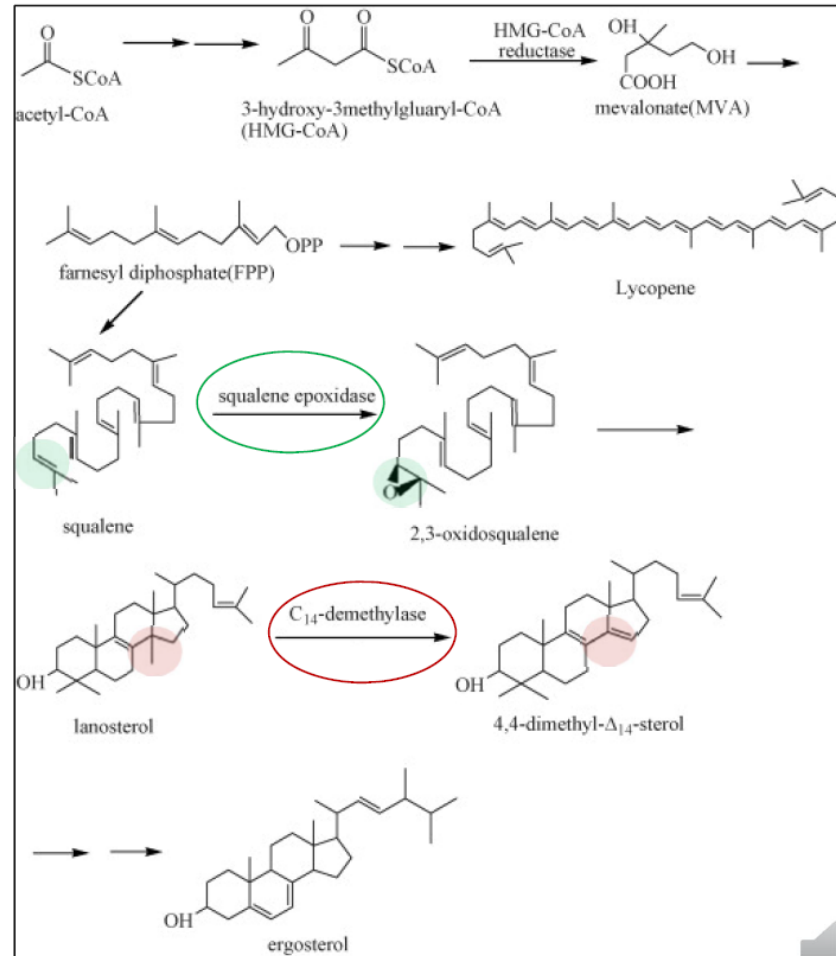
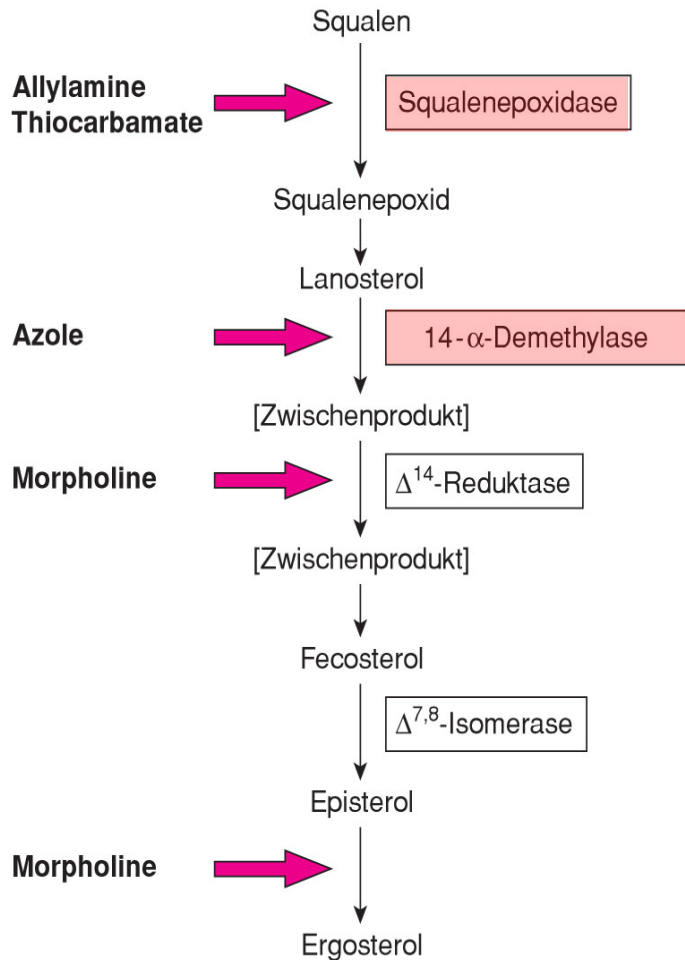
➤ **UAWs**

- **Unverträglichkeitsreaktionen** (50-80% aller Patienten): Fieber, Kopfschmerz, Übelkeit, Blutbildveränderungen
- **Nephrotoxizität**
- Leberfunktionsstörungen

➤ **Kontraindikation**

- Schwere Leber- und Niereninsuffizienz

Hemmstoffe der Ergosterolsynthese

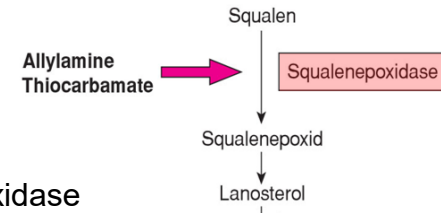


Bildquelle: Sun et al., Process Biochemistry, Volume 42, Issue 10, October 2007, Pages 1460-1464

Allylamine: Mechanismus, Indikation

Mechanismus

- Hemmung der Ergosterol-Synthese der Pilze durch Hemmung der Squalenepoxidase



Wirkspektrum

- Dermatophyten
- (Aspergillus)
- **Nicht** wirksam gegen Candida (Resistenz)

Präparate, Indikation

- **Naftifin** (Exoderil ®) ausschließlich topische Anwendung (da hoher first-pass effect); bei Nagel- und Hautmykosen
- **Terbinafin** (Lamisil ®) Systemische Behandlung therapieresistenter Nagel- und Hautmykosen

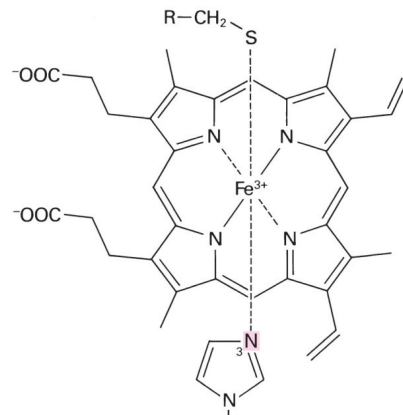
UAW

- Steve-Johnson Syndrome bzw toxisch epidermale Nekrolyse

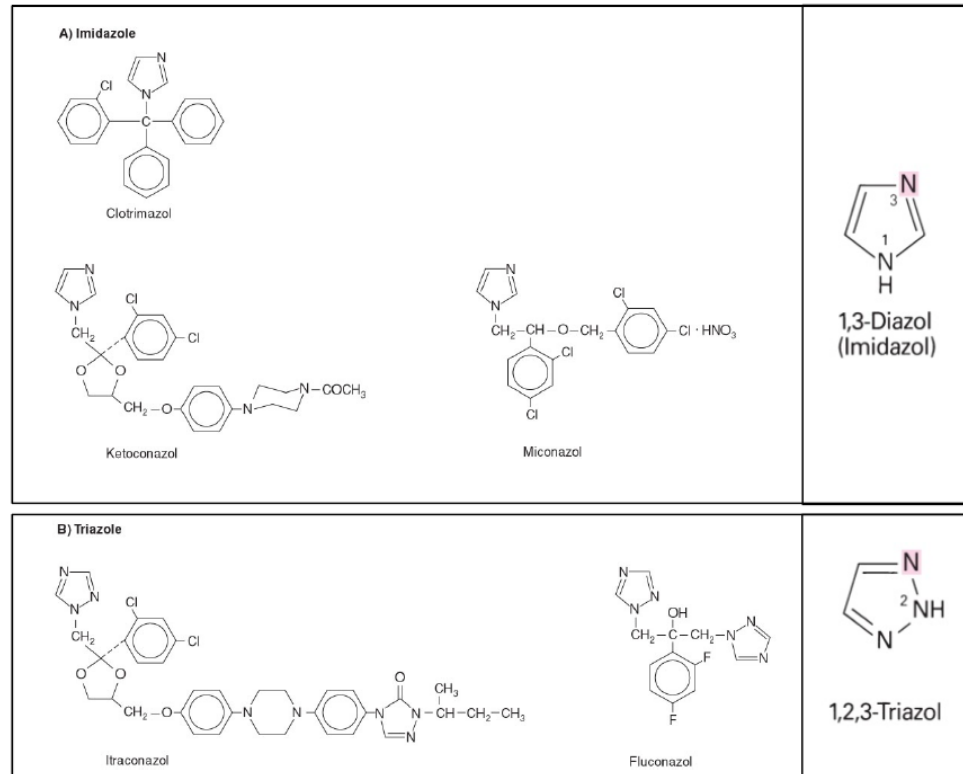
Azol-Antimykotika

Mechanismus, Interaktionen

Hemmung der Ergosterol-Synthese durch Hemmung von 14 α -Demethylase
(pilzspezifisches Cytochrom-P450-Isoenzym, CYP51A1)



Azol-Eisen-Protoporphyrin-Komplex



CAVE: Arzneimittelinteraktionen durch Enzymhemmung bei gleichzeitiger Einnahme von Azolen und Arzneimitteln, die durch CYP-Isoenzyme metabolisiert werden (z.B. Ciclosporin, Digoxin, Warfarin); humanes CYP450 wird gehemmt

Azol-Antimykotika

Wirkspektrum, Indikation

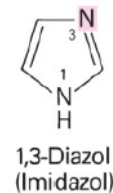
➤ **breites Wirkspektrum** (Sprosspilze, Fadenpilze, Dermatophyten)

➤ **Anwendung der verschiedenen Azole richtet sich nach**

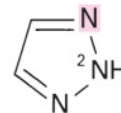
- physiko-chemischen Eigenschaften
- Pharmakokinetik
- Pharmakologisch-toxikologischen Wirkungen

➤ **Präparate, Indikation**

- **Clotrimazol:** lokale Therapie von Pilzinfektionen (Vaginalcandidosen, Fußpilz, Windelsoor)
- **Miconazol:** lokale Therapie von Pilzinfektionen der Haut und Schleimhäute
- **Ketoconazol:** lokale Therapie von Pilzinfektionen (Schuppen-Shampoos)



- **Itraconazol:** oberflächliche Mykosen; **Systemmykosen** (Candidose, Aspergillose, Kryptokokkose)
- **Fluconazol:** oberflächliche Mykosen; **Systemmykosen** (Candidose, Kryptokokkose) v.a. bei AIDS, NICHT gegen Aspergillosen
- **Voriconazol :** Bei lebensbedrohlichen Systemmykosen



1,2,3-Triazol

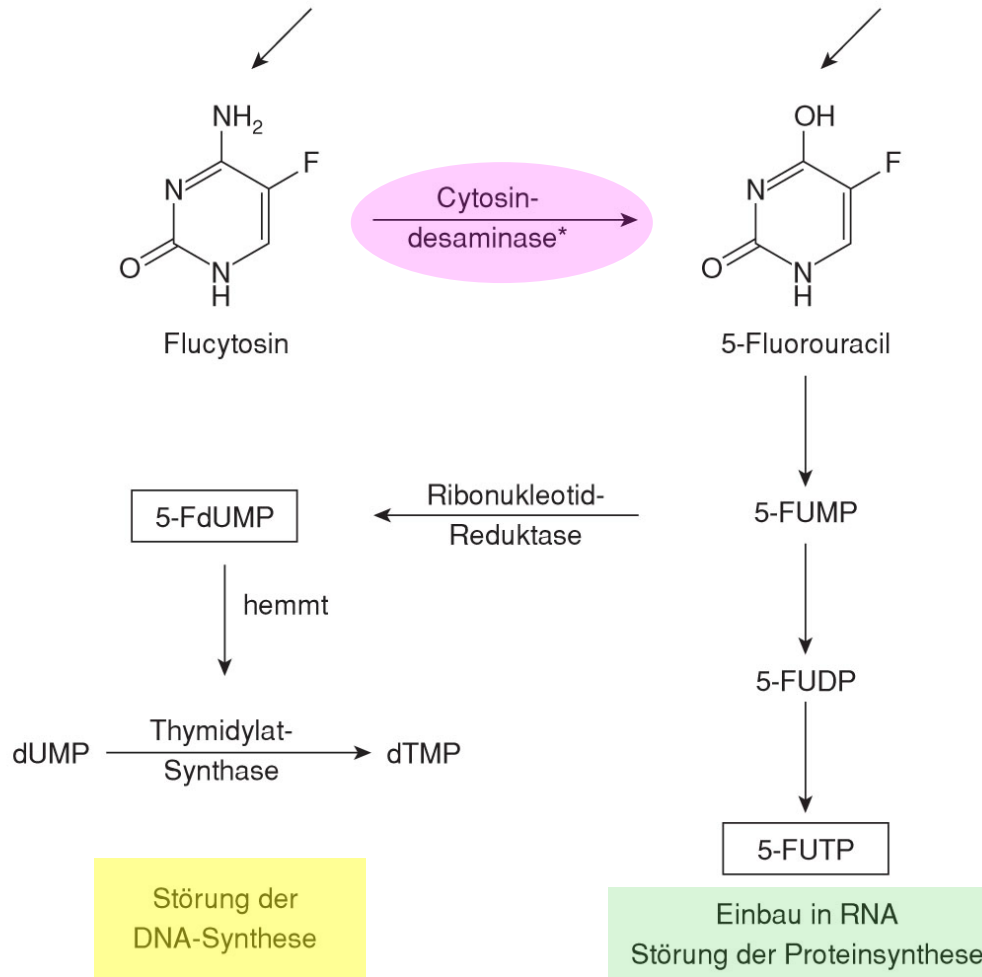
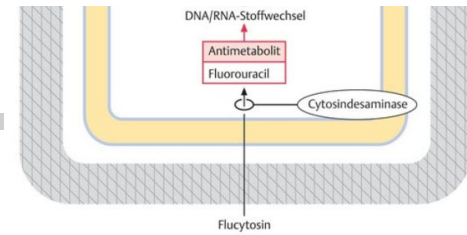
UAWs (bei systemische Anwendung)

- Gastrointestinale Störungen
- Zentralnervöse Störungen
- Allergische Reaktionen
- Leberfunktionsstörungen
- Sehstörungen (v.a. bei Voriconazol)
- Endokrine Störungen (Gynäkomastie, Oligospermie, Menstruationsstörungen) durch IA mit CYPs

Kontraindikationen

- Schwangerschaft (teratogenes Potenzial)
- Stillzeit

Flucytosin Mechanismus



- Biotransformation zum wirksamen Metaboliten 5-FU findet selektiv in Pilzzellen statt
- keine Cytosin-Desaminase beim Menschen!



**fungistatisch
bis fungizid**

Flucytosin

Wirkspektrum, Indikation, UAWs

➤ **Wirkspektrum**

- **Candida** (Primärresistenz 5-10%) → daher Kombination mit AmphoB
- **Kryptokokken**
- Aspergillen (Primärresistenz 40%)
- **Sekundärresistenzen unter Therapie häufig!**

➤ **Kinetik**

- Gute orale Bioverfügbarkeit, aber obsolet (siehe UAWs)
- Gute Verteilung im Gewebe (auch Liquor)
- Überwiegend renale Ausscheidung (unverändert, 90-95 % der Dosis)

➤ **Indikation**

- **Schwere Organmykosen** (z.B. durch Kryptokokken, Candida) meist i.v. in Kombination mit Amphotericin B

➤ **UAWs**

- gastrointestinale Störungen (**bakterielle Darmflora kann 5-FC in 5-FU umwandeln**)
- Lebertoxizität
- hämatologische Störungen (schwere Knochenmarksdepression → Blutbildkontrollen!!)

➤ **Kontraindikation**

- Schwangerschaft

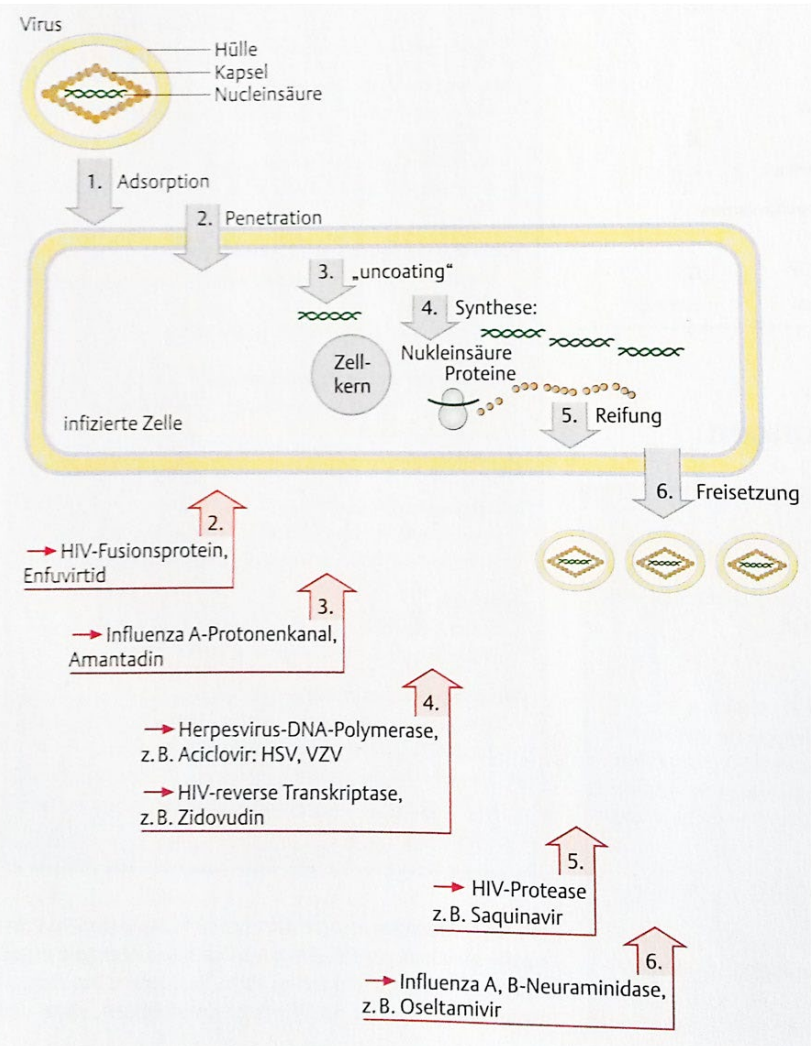
Antiinfektiva – Virustatika

Pharmakologie und Toxikologie für Studierende der Zahnheilkunde
WS2023

Dr. Sabine Rebs
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Würzburg

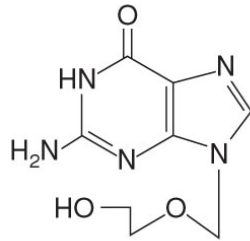
Viren

- infektiöse Partikel, die aus Nucleinsäuren (DNA oder RNA), Proteinen und ggf. einer Virushülle bestehen
- besitzen keinen eigenen Stoffwechselapparat und sind zur Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen
- verursachen Krankheiten
 - Coronaviren - Gastroenteritis, SARS, COVID
 - Hepadnaviren/Flaviviren – Hepatitis B u. C
 - **Herpesviren - u.a. Herpes simplex und labialis/genitalis**, Windpocken
 - Inflenzaviren - Grippe, Vogelgrippe
 - Papillomaviren - Verrucae vulgares, Zervixkarzinom
 - Paramyxoviren - Masern, Mumps, Krupp
 - Picornaviren - Polio (Kinderlähmung)
 - Rabiesviren – Tollwut
 - Retroviren - AIDS, Leukämie
 - Rhinoviren, Adenoviren - Schnupfen, Erkältungen

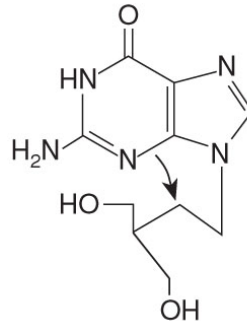


Virustatika zur Behandlung von Herpesinfektionen

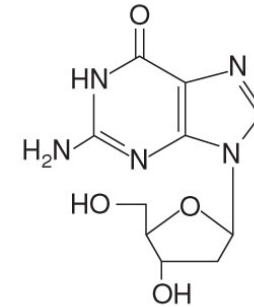
Nucleosid-Analoga



Aciclovir



Penciclovir



Desoxyguanosin
(physiologisches Nucleosid)

Aciclovir (Zovirax®)

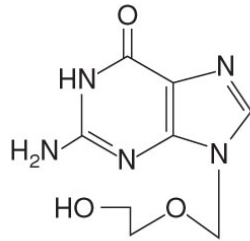
- Spezifisch wirksam gegen
 - Herpes simplex Virus
 - Variezella zoster Virus
- **Indikation**
 - Herpes simplex und Herpes zoster Infektionen (insbesondere bei immunsupprimierten Patienten)
- **UAWs**
 - Nephrotoxizität (Kristalle in Tubuli)
 - Neurologische + gastrointestinale Störungen



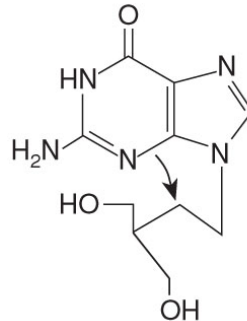
Bildquelle: U. Steger • UKW

Virustatika zur Behandlung von Herpesinfektionen

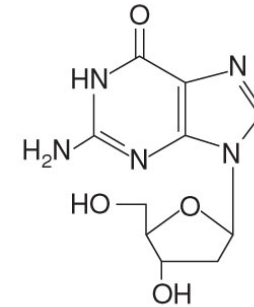
Nucleosid-Analoga



Aciclovir



Penciclovir



Desoxyguanosin
(physiologisches Nucleosid)

Aciclovir (Zovirax®)

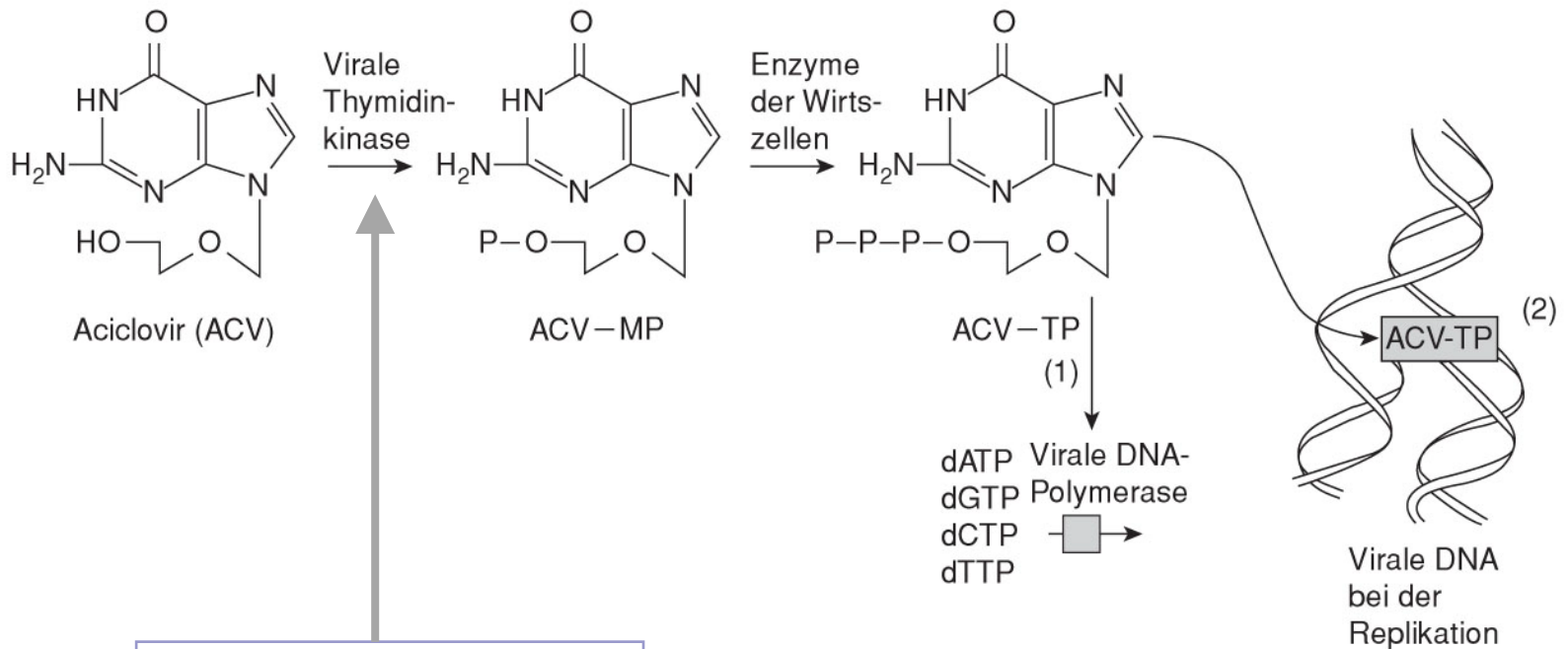
- Spezifisch wirksam gegen
 - Herpes simplex Virus
 - Variezella zoster Virus
- **Indikation**
 - Herpes simplex und Herpes zoster Infektionen (insbesondere bei immunsupprimierten Patienten)
- **UAWs**
 - Nephrotoxizität (Kristalle in Tubuli)
 - Neurologische + gastrointestinale Störungen

Penciclovir bzw. Famciclovir (prodrug)

- wirksam gegen
 - Herpes simplex Virus
 - Variezella zoster Virus
- **Indikation**
 - Herpes labialis (Penciclovir, topisch)
 - Herpes zoster und Herpes genitalis Infektionen (Famciclovir, oral)
- **UAWs**
 - Neurologische + gastrointestinale Störungen

Virustatika zur Behandlung von Herpesinfektionen

Wirkmechanismus



- Epstein-Barr-Virus
- Cytomegalie-Virus
- keine Thymidinkinase
- Keine Wirkung gegen EBV- und CMV-Infektionen