**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz

Weiler, S ; Corti, N

Abstract: Background: Many achievements in modern medicine, such as in transplantation medicine, cancer therapy, surgery, and intensive care medicine would have been impossible without effective treatment of bacterial infections. Antibiotic resistance is on the rise; the reasons for this are complex and vary greatly. Objective: Knowledge about the impact of antibiotics and mechanisms of antibiotic resistance, which are the cornerstones of calculated and targeted antibiotic therapy, is imperative. Results: This review describes the pharmacodynamics of relevant antibiotics in emergency and intensive care medicine. Commonly resistant bacteria with clinical relevance and the respective mechanisms of resistance are highlighted. Furthermore, the use of anti-infectives for reserve treatment of severe infections is discussed. Conclusion: Understanding the mechanisms of resistance and effects of antibiotics are fundamental for efficient and successful treatment of bacterial infections and for the reduction of resistant species.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0307-2>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-104332>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Weiler, S; Corti, N (2014). Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 109(3):167-174.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0307-2>

Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz

Stefan Weiler, Natascia Corti

Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Weiler, PhD

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universitätsspital Zürich

CH – 8091 Zürich

E-mail: Stefan.Weiler@gmx.ch

Zusammenfassung

Hintergrund. Viele Fortschritte der modernen Medizin wie beispielsweise auf den Gebieten der Transplantationsmedizin, Onkologie, Chirurgie und Intensivmedizin wären ohne die effiziente Behandlung bakterieller Infektionen nicht möglich gewesen. Andererseits sind multiresistente Erreger weltweit auf dem Vormarsch. Die Gründe dafür sind komplex und vielfältig.

Ziel der Arbeit. Die Vermittlung der Kenntnisse über Wirkung und Resistenzmechanismen von Antibiotika, welche Grundpfeiler der kalkulierten und gezielten antiinfektiven Therapie sind, steht im Vordergrund.

Material und Methode. Der Übersichtsartikel behandelt die Wirkung der gängigen Antibiotika in der Notfall- und Intensivmedizin. Häufige resistente Erreger aus dem klinischen Alltag werden beschrieben sowie deren Resistenzmechanismen dargestellt. Reserveantibiotika, welche bei schwerwiegenden Infektionen eingesetzt werden, werden beleuchtet.

Ergebnisse. Für eine erfolgreiche Antibiotikatherapie sowie zur Reduktion resistenter Erreger sind Kenntnisse über Wirkungsweise und Wirkspektrum der Substanzen integrale Bestandteile.

Schlüsselwörter: Antiinfektiva, Beta-Lactame, Makrolide, Fluorochinolone, Aminoglykoside

Abstract

Background. Many achievements in modern medicine, such as in transplantation medicine, cancer therapy, surgery and intensive care medicine would have been impossible without effective treatment of bacterial infections. Antibiotic resistance is on the rise and causes are complex and various.

Objectives. Knowledge on the effect of antibiotics and the antibiotic resistance as an important fundament of effective treatment of bacterial infections will be updated.

Materials and methods. This review describes the pharmacodynamics of relevant antibiotics in emergency and intensive care medicine. Frequent resistant bacteria with clinical relevance and the respective mechanisms of resistance are highlighted. Furthermore the use of antiinfectives for reserve treatment of severe infections is discussed.

Results. Understanding mechanisms of resistance and effects of antibiotics are fundamental for efficient and successful treatment of bacterial infections and for the reduction of resistant species.

Keywords: antiinfectives, beta-lactams, macrolides, fluorochinolones, aminoglycosides

Einführung

Gerade in der Notfall- und Intensivmedizin spielen Infektionen eine sehr wichtige Rolle. Für die erfolgreiche Therapie von Infektionen sind Kenntnisse der Wirkung der Antiinfektiva und auch der Resistenzen der Erreger ausschlaggebende Faktoren. Jedes Jahr versterben in der EU mindestens 25,000 Menschen an Infektionen durch multiresistente Bakterien [11]. Global gibt es eine Reihe von Maßnahmen und Initiativen, um das wachsende Problem resistenter Keime zu bekämpfen [12-14, 17].

Im Folgenden werden Wirkung, Aktivitätsspektren (Tabelle 1), sowie Resistenzmechanismen diskutiert, um die antibiotische Therapie durch verantwortungsvollen Umgang mit vorhandenen Antibiotika zu optimieren. Exemplarisch werden einzelne gängige Handelsnamen beschrieben. Nach der Wirkungsweise werden bakteriostatische und bakterizide Antibiotika unterschieden, wobei die antibakterielle Wirkung zeit- oder konzentrationsabhängig ist (Tabelle 2).

Wirkung der Antibiotika

Beta-Laktam-Antibiotika

Die chemische Gruppenzuordnung erfolgt auf Grund des strukturellen Beta-Lactam-Ringes. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich stark in ihrem Wirkspektrum, oraler oder parenteraler Verabreichbarkeit und Kinetik. Beta-Laktam-Antibiotika binden an unterschiedliche Penicillin-Bindende-Proteine (PBPs) und hemmen dadurch die Synthese der bakteriellen Zellwand. Sie wirken bakterizid auf proliferierende Bakterien in zeitabhängiger Weise, besitzen jedoch keine intrazelluläre Wirkung.

- Penicilline und Aminopenicilline: z.B. Penicillin G (iv), Ampicillin (Standacillin®; po/iv), Amoxicillin (Clamoxyl®; po/iv) [19]
- Kombination mit B-Laktamase-Inhibitoren: z.B. mit Clavulansäurederivate Amoxicillin+Clavulansäure (Augmentin®; po/iv), Ampicillin+Sulbactam (Unacid®, Unasyn®; po/iv), Piperacillin+Tazobactam (Tazobac®; iv) [19]

Penicilline sind gegen viele gram-positive Keime und Anaerobier wirksam. Aminopenicilline sind weiters gegen Haemophilus influenzae, Enterokokken, B-Laktamase negative E. coli, Proteus-Bakterien, Salmonellen, Shigellen wirksam. Zusätzlich besitzen Substanzen in Kombination mit B-Laktamase-Inhibitoren noch Aktivität gegen B-Laktamase bildende Keime wie Methicillin-sensible Staphylokokken, Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiellen, Proteus-Stämme und Anaerobier, indem sie die Aktivität der plasmid-kodierten Beta-Laktamasen hemmen. Piperacillin+Tazobactam besitzt im Vergleich zu Amoxicillin+Clavulansäure noch zusätzliche Pseudomonas-Aktivität.

- Cephalosporine: z.B. Cefazolin (iv), Cefuroxim (Zinat®, Zinacef®, Curocef®; po/iv), Cefotaxim (Claforan®; iv), Ceftriaxon (Rocephin®; iv), Ceftazidim (Fortum®, Fortam®; iv), Cefepim (Maxipime®; iv), Ceftarolin (Zinforo®; iv) [2, 24]

Die Cephalosporine werden in fünf Gruppen klassifiziert je nach Aktivitätsspektrum gegen gram-negative und gram-positive Bakterien.

Cephalosporine der 1. Generation wie das parenterale Cefazolin besitzen Aktivität gegen die meisten gram-positiven Kokken sowie *E. coli*, *Proteus mirabilis* und *Klebsiella pneumoniae*. Jedoch sind gram-negative Kokken, Pseudomonaden, Enterobakterien resistent. Cephalosporine der 2. Generation besitzen eine reduzierte Wirksamkeit gegen gram-positive Kokken, jedoch ausgeprägtere Aktivität gegenüber gram-negativen Bakterien. Sie sind unwirksam gegen Enterokokken. Cefuroxim besitzt ebenfalls eine verbesserte Aktivität gegen *Haemophilus influenzae*. Cephalosporine der 3. Generation wie Ceftriaxon sind äusserst wirksam gegen gram-negative Erreger. Andererseits büßen sie Aktivität im gram-positiven Bereich ein und sind unwirksam gegen Listerien, Enterokokken und *Acinetobacter*. Ceftriaxon und Cefotaxim sind nur schwach wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, Ceftazidim hingegen ist äusserst wirksam gegen Pseudomonaden. Das Cephalosporin der 4. Generation Cefepim besitzt ein ähnliches Keimspektrum wie die Substanzen der 3. Generation und ist ebenfalls wirksam gegen Pseudomonaden und chromosomale Betalaktamasen-Bildner. Das neue Cephalosporin der 5. Generation Ceftarolin ist ähnlich dem Ceftriaxon, jedoch mit verbesserter Wirksamkeit im gram-positiven Bereich, inkl. MRSA. Es zeigt aber keine ausreichende Aktivität gegen Chlamydien, Legionellen, Mycoplasmen, ESBL-bildende Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*.

ESBL-bildende *Escherichia coli* und *Klebsiella* besitzen typischerweise Resistenz gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 (Ceftazidim, Cefotaxim, Ceftriaxon) und können mit Imipenem oder Meropenem behandelt werden.

- Carbapeneme: Imipenem (Zienam[®], Tienam[®]; iv), Meropenem (Meronem[®], Optinem[®]; iv), Ertapenem (Invanz[®]; iv), Doripenem (Doribax[®]; iv) [2]

Carbapeneme besitzen ein breites Wirkspektrum und sind generell vor Beta-Laktamasen und plasmid-kodierten Enzymsspaltungen geschützt. Sie besitzen Aktivität gegen gram-positive (einschliesslich Enterokokken und Listerien), gram-negative Organismen (inkl. Enterobakterien, Pseudomonaden, *Haemophilus influenzae*) und Anaerobier. Imipenem wird in Kombination mit Cilastatin verabreicht, um eine frühzeitige renale Inaktivierung zu verhindern. Meropenem ist stärker gegen gram-negative und schwächer gegen gram-positive Bakterien aktiv verglichen mit Imipenem. Ertapenem ist stärker gegen Anaerobier wirksam, besitzt jedoch ein schmäleres Wirkspektrum wie die anderen Carbapeneme ohne Wirkung auf *Pseudomonas* und *Acinetobacter* spp. Das neue Doripenem besitzt ein ähnliches Spektrum wie Meropenem mit verbesserter Aktivität gegen *Pseudomonas*.

Bei MRSA besteht eine Methicillin-Resistenz gegen alle Beta-Laktam-Antibiotika und daher können therapeutisch noch z.B. Vancomycin, Teicoplanin oder Linzolid entsprechend Antibiotogramm eingesetzt werden.

- Monobaktame: Aztreonam (Azactam[®]; iv) [2]

Aztreonam hat überwiegend eine gute Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien (inkl. *Pseudomonas*, Enterobakterien) ähnlich den Aminoglykosiden. Gegen gram-positive Organismen und Anaerobier ist es unwirksam. Es dient vorwiegend als Reservemedikament bei nur seltenen Kreuzallergien zu anderen Beta-Laktamantibiotika. Der Resistenzmechanismus der Bakterien ist die klassische Spaltung des B-Laktamrings durch B-Laktamasen.

Glykopeptidantibiotika

Vancomycin (Vancocin[®]; iv), Teicoplanin (Targocid[®]; iv), Telavancin (Vibativ[®]; iv)

Sie wirken bakterizid auf proliferierende Erreger durch Hemmung der Zellwandsynthese. Die Wirkung der Glykopeptide ist zeitabhängig. Ihr Aktivitätsspektrum liegt im grampositiven Bereich (Streptokokken) inkl. Clostridien. Telavancin als neues Lipoglykopeptidantibiotikum wurde 2011 in der EU zugelassen und ist gegen grampositive Bakterien wie MRSA wirksam. Bei Vancomycin resistenten Enterokokken (Enterokokkus faecalis, Enterokokkus faecium) sind Aminopenicilline eine Therapieoption.

Daptomycin (Cubicin[®]; iv) [5]

Es wirkt als zyklisches Lipopeptid bakterizid durch Porenbildung in die Bakterienmembran nur auf grampositive Keime. Die Wirkung umfasst ebenfalls MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken und ist konzentrationsabhängig.

Aminoglykoside [15]

Amikacin (Biklin[®]; iv), Gentamicin (Garamycin[®], Refobacin[®]; iv)

Sie wirken bakterizid auf proliferierende und ruhende Bakterien durch Bindung an 70 S-Ribosomen und Hemmung der Proteinbiosynthese. Die Wirkung ist konzentrationsabhängig. Das Wirkspektrum umfasst vorwiegend gramnegative Stäbchen (Pseudomonas, E. coli, Klebsiellen), sowie grampositive Staphylokokken. Aminoglykoside sind recht stabil was Resistenzentwicklung betrifft, jedoch sind sowohl intrinsische wie akquirierte Resistenzen möglich.

Tetracycline [22]

Doxycyclin (Doxybene[®], Supracyclin[®], Vibramycin[®], Vibravenös[®]; po/iv)

Sie wirken bakteriostatisch durch Bindung an 70 S-Ribosomen und Hemmung der Proteinsynthese, und sind sowohl intra- als auch extrazellulär wirksam. Die Wirkung ist zeitabhängig. Das Wirkspektrum umfasst grampositive, einige gramnegative und vor allem intrazelluläre Erreger wie Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Durch Effluxpumpen werden Tetrazykline inaktiviert.

Tigecyclin (Tygacil[®]; iv) [26]

Tigecyclin als Vertreter der Glycylcycline wirkt bakteriostatisch durch Bindung an 30S-Ribosomen gegen gram-positive und gram-negative Erreger, inkl. MRSA und VRE. Es besitzt jedoch keine Wirksamkeit gegen Pseudomonas und nur reduzierte Aktivität gegen Enterobakterien.

Makrolide [21]

Clarithromycin (Klacid[®]; po/iv), Azithromycin (Zithromax[®]; po/iv)

Makrolide wirken bakteriostatisch durch Hemmung der Proteinsynthese und sind zeitabhängig. Ihr Wirkspektrum umfasst gramnegative (Neisserien, Helicobacter pylori, Legionellen), grampositive (Streptokokkus, Listerien, Clostridien) und auch intrazelluläre Erreger. Es besteht jedoch eine rasche Resistenzentwicklung beim Einsatz von Makroliden.

Clindamycin (Dalacin C[®]; po/iv)

Als Vertreter der Lincosamide wirkt Clindamycin bakteriostatisch durch Hemmung der Proteinbiosynthese. Die Wirkung ist zeitabhängig. Das Aktivitätsspektrum umfasst gram-positive Erreger (inkl. Strepto- und Staphylokokken) sowie Anaerobier. Es dient hier als Reserveantibiotikum bei therapieresistenten Infektionen. Resistenzmechanismen umfassen Modifikation von Targetmolekülen, Inaktivierung oder auch Efflux der Substanz.

Quinupristin/Dalfopristin (Synercid[®]; iv) [1]

Als Vertreter der Streptogramine wirkt es in Kombination der beiden Substanzen bakterizid durch Hemmung der Proteinsynthese v.a. gegen gram-positive Erreger (inkl. MRSA und Vancomycin-resistente Enterococcus faecium). Es ist ein Reserveantibiotikum bei schweren Infektionen durch multi-resistente Keime.

Fluorochinolone (Chinolone, Gyrasehemmer) [10]

Ciprofloxacin (Ciproxin[®]; po/iv), Levofloxacin (Tavanic[®]; po/iv), Moxifloxacin (Avalox[®]; po/iv)

Fluorochinolone wirken bakterizid durch die einzigartige Hemmung der bakteriellen DNA-Synthese (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV). Die Wirkung ist konzentrationsabhängig. Das Spektrum von Ciprofloxacin umfasst vorwiegend gram-negative Organismen (inkl. Enterobakterien, Pseudomonas, Haemophilus influenzae) aber auch atypische Erreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen), mit verbesserter Wirksamkeit bei Levofloxacin im grampositiven Bereich (Staphylokokken, Streptokokken), sowie bei Moxifloxacin ebenfalls gegen Anaerobiern. Die stärkste in vitro Wirksamkeit gegen Pseudomonaden besitzt Ciprofloxacin unter den Chinolonen. Eine rasche Resistenzentwicklung abhängig von der Therapiedauer und Intensität geschieht vorwiegend durch Effluxpumpen oder durch Veränderung der Zielmoleküle. Betroffen sind vor allem Klebsiellen, Enterobakterien und E. coli.

Sulfonamide [8]

Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Bactrim[®], Cotribene[®], Lidaprim[®], Eusaprim[®]; po/iv)

Sulfonamide wirken bakteriostatisch durch Folsäuresynthesehemmung der Bakterien. In Kombination als Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) ist die Wirkung bakterizid auf gram-positive und gram-negative Erreger, inkl. Streptokokken, Staphylokokken, Neisserien und Enterobakterien. Sie besitzen keine Aktivität gegen Pseudomonas, Clostridien oder Bacteroides. Vor allem als Einzelsubstanzen führt die Verabreichung zu rascher Resistenzentwicklung.

Metronidazol (Flagyl[®], Anaerobex[®]; po/iv) [6]

Als Vertreter der Nitroimidazole wirkt Metronidazol bakterizid durch Hemmung der Neukleinsäuresynthese, und besitzt ein Aktivitätsspektrum gegen Anaerobier, wie Clostridium difficile, aber auch Protozoen. Resistenz gegen Metronidazol ist selten unter Anaerobiern.

Linezolid (Zyvoxid[®]; po/iv) [4]

Als Vertreter der Oxazolidinone wirkt Linezolid bakterizid gegen Streptokokken, bakteriostatisch gegen Staphylokokken und Enterokokken (inkl. MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken). Eine Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika ist selten.

Fosfomycin (Monuril[®]; po/iv) [18]

Es wirkt bakterizid durch Hemmung der Mureinbiosynthese der Zellwand, besitzt ein breites Aktivitätsspektrum (inkl. Staphylokokken, Haemophilus influenzae), sollte jedoch auf Grund der schnellen Resistenzentwicklung nur in Kombination (außer bei Zystitis) eingesetzt werden.

Fusidinsäure (Fucidin[®]; po/iv)

Fusidinsäure wirkt bakteriostatisch gegen gram-positive Bakterien durch Blockierung der Proteinbiosynthese und wird als Reservemedikament bei schweren Staphylokokkeninfekten eingesetzt. Hier besteht ebenfalls häufig eine rasche Resistenzentwicklung.

Antimikrobielle Kombinationstherapie

Eine antimikrobielle Kombinationstherapie wird in speziellen klinischen Situationen angewendet [3, 20, 23, 25]. Bei einigen Infektionen wie Tuberkulose, Helicobacter pylori Infektion oder HIV ist eine Kombinationstherapie etabliert. Die Absicht dabei ist, den Erfolg einer empirischen oder auch erreger-gezielten antibiotischen Therapie zu erhöhen entweder durch synergistische Aktivität der Substanzen oder durch eine Verbreiterung des Wirkspektrums. Es sollten dabei Substanzen aus verschiedenen Antibiotikaklassen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden. Mögliche Kombinationen sind Beta-Laktam-Antibiotika mit Aminoglykoside, mit Fluorochinolonen, oder mit Makroliden. Eine Kombinationstherapie kann nicht generell empfohlen werden und ist abhängig von der lokalen Epidemiologie mit lokalen Resistenzmustern, Schweregrad der Infektion [3,

20], Komorbiditäten und Medikamentenallergien des Patienten, sowie Risikofaktoren für resistente Keime. Kombinationstherapien kommen beispielsweise bei einer empirischen Antibiotika-Therapie, zur Therapie schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen (schwere Sepsis z.B. mit *Pseudomonas*, bei Neutropenie, Immunsuppression, zystischer Fibrose, Osteomyelitis, u.a.) oder bei hohem Risiko für Resistenz bzw. Multiresistenz zum Einsatz. Beispiele sind die Therapie von *Pseudomonas*-, von *Acinetobacter*-Infektionen vor antibiogrammgerechter Therapie oder bei Endokarditis. Nach Klinik und Antibiogramm kann im Verlauf eine Deeskalation durchgeführt werden.

Resistenz der Bakterien

Unter primärer Resistenz versteht man die genetische Resistenz von Bakterien, welche bereits vor Beginn der Therapie vorhanden ist. Eine sekundäre Resistenz entsteht während der Therapie mit Antibiotika durch Selektionsdruck. Eine rasche Resistenzentwicklung wird z.B. durch Streptomycin, Rifampicin, Makrolide, oder Lincosamide ausgelöst.

Verschiedene Resistenzmechanismen bei Bakterien sind gut charakterisiert (Abbildung 1) [9]:

1) Verringerte Penetration der Substanzen an den Zielort

Durch Ausbildung von Diffusionsbarrieren wird eine Penetration des Wirkstoffs an den Wirkort verhindert. Die äußere Membran gram-negativer Bakterien bietet zum Beispiel eine effiziente Barriere für Beta-Laktam-Antibiotika, sodass diese nicht bis zu ihrem target – den PBP's - in der bakteriellen Zellmembran vordringen können. Dieser Mechanismus ist beispielsweise bei der Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika ausgeprägt.

2) Effluxsteigerung von Antibiotika

Bei Tetrazyklinen wird die Wirksubstanz wieder aktiv durch Effluxpumpen aus der Zelle ausgeschleust. Dadurch wird die Konzentration der Substanz am Wirkort reduziert.

3) Veränderung des Zielorts, z.B. Penicillin-resistente Pneumokokken, MRSA

Durch Mutationen von Ribosomen können Makrolide oder Clindamycin ineffektiv werden. Eine Veränderung der PBP's führen zu Resistenzen gegenüber diesen Beta-Lactam-Antibiotika. Dieser Mechanismus wird bei Penicillin-resistenten Pneumokokken und Methicillin-resistenten Staphylokokken beobachtet. Bei Fluorochinolonen findet sich ebenfalls eine rasche Resistenzbildung durch Veränderung der targets (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV) bei Klebsiellen, *E. coli* und Enterobakterien.

4) Inaktivierung der Substanz durch Enzyme, z.B. ESBL

Aminoglykoside können durch Transferasen, B-Lactam-Antibiotika durch B-Lactamasen inaktiviert werden. Diese bakteriellen Enzyme können Penicillin (Penicillinasen), Cephalosporine (Cephalosporinasen) oder beides (Beta-Laktamasen) aufspalten und inaktivieren. Beta-Laktamasen können bakteriell chromosomal kodiert – und so für die gesamte Spezies charakteristisch sein – oder auf einem Plasmid oder Transposon kodiert und dann meist für einen bestimmten Stamm charakteristisch sein. Die New Delhi Metallobetalaktamase 1 (NDM-1) von Enterobakterien aus Pakistan und Indien mediert ein sehr breites Resistenzmuster gegenüber

allen Beta-Laktamen (inkl. Carbapenemase) und auch Kreuzresistenzen gegen alle anderen Antibiotika, mit Ausnahme von Colistin und Tigecyclin [16].

Das optimale Antibiotikum – die rationale pharmakologische Antibiotikatherapie

Das optimale Antibiotikum für eine kalkulierte oder gezielte erregbezogene Antibiotikatherapie besitzt eine hohe und schnelle Wirksamkeit (Tabelle 1), beinhaltet das adäquate Aktivitätsspektrum (Tabelle 2), hat so wenig Medikamenteninteraktionspotential wie möglich, eine niedrige Toxizität, eine bekannte Pharmakokinetik beim ausgewählten Patienten (z.B. mit Sepsis, Organersatzverfahren, Nieren- oder Leberinsuffizienz) sowie eine gute Penetration an den Ort der Infektion. Bestimmte Infektionen wie Fremdkörperinfektionen, ausgedehnte Abszesse oder Empyeme bedürfen zusätzlich einer chirurgischen Sanierung. Das optimale Antibiotikum muss jeweils für den einzelnen Patienten gewählt werden.

Praxisrelevante Zusatzinformationen als Infobox – Relevante Links:

- European Medicines Agency: www.ema.europa.eu
- European Centre for Disease Prevention and Control: www.ecdc.europa.eu
- U S Food and Drug Administration: www.fda.gov
- World Health Organization: www.who.org
- Infectious Diseases Society of America: www.idsociety.org
 - Projekt 10x20: www.idsociety.org/10x20
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie: www.dgi-net.de
- Österreichische Gesellschaft für Infektiologie: www.oegit.eu
- Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie: www.sginf.ch
- Centers of Disease Control and Prevention: www.cdc.gov
 - www.cdc.gov/drugresistance
- Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie: www.p-e-g.de
- Robert Koch Institut: www.rki.de

Fazit für die Praxis

Infektionen spielen in der modernen Medizin, insbesondere in der Intensiv- und Notfallmedizin eine wichtige Rolle. Die Entwicklung neuer Substanzen kann derzeit leider nicht mit der Resistenzentwicklung der Erreger mithalten. Der gewissenhafte Einsatz der zugelassenen Substanzen mit Kenntnissen der Wirkung, Wirksamkeit und möglicher Resistenzsituation sind für den Kliniker wichtige Werkzeuge im täglichen Umgang mit Infektionskrankheiten.

Referenzen

1. Allington DR, Rivey MP (2001) Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clin Ther* 23:24
2. Asbel LE, Levison ME (2000) Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin North Am* 14:435
3. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:440
4. Bain KT and Wittbrodt ET (2001) "Linezolid for the Treatment of Resistant Gram-Positive Cocci," *Ann Pharmacother* 35:566-75
5. Cha R, Grucz RG Jr, and Rybak MJ (2003) "Daptomycin Dose-Effect Relationship Against Resistant Gram-Positive Organisms," *Antimicrob Agents Chemother* 47:1598-603
6. Edwards DI (1993) Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *J Antimicrob Chemother* 31:9
7. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM et al (2010) Comparison of Antibacterial Spectra. In: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, S 66-71
8. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW (1981) Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* 1:14
9. Gold HS, Moellering RC Jr (1996) Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 335:1445
10. Hooper DC (1999) Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist Update* 2:38
11. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=444. Zugriffen: 06. Dezember 2013
12. <http://www.ema.europa.eu>. Zugriffen: 24.12.2013
13. <http://www.imi.europa.eu/content/8th-call-2012>. Zugriffen: 06.01.2014
14. Infectious Diseases Society of America (2010) The 10 × '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 50:1081-3
15. Kumana CR, Yuen KY (1994). Parenteral aminoglycoside therapy. Selection, administration and monitoring. *Drugs* 47:902
16. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10:597
17. Leung E, Weil DE, Raviglione M et al (2011) The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization* 89:390-392
18. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM (1997) Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 53:637-56.
19. Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18:657.
20. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668
21. Rapp RP, McCraney SA, Goodman NL et al (1994) New macrolide antibiotics: usefulness in infections caused by mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Pharmacother* 28:1255
22. Roberts MC (2003) Tetracycline therapy: update. *Clin Infect Dis* 36:462
23. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL (2012) Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 25:450
24. Sabath LD (1989) Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) and second-generation (expanded-spectrum) cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 33:407
25. Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4:519
26. Stein GE, Craig WA (2006) Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 43:518

Tabelle 1: Wirkspektrum der Antibiotika [7]

	Penicilline				CS		CP			Fluorochinolone			Makrolide		AG	GP	Diverse							
	Penicillin G	Ampicillin Amoxicillin	Amoxicillin/ Clavulansäure	Piperacillin/ Tazobactam	Ceftriaxon	Cefepim	Imipenem	Meropenem	Aztreonam	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Clarithromycin	Azithromycin	Gentamicin	Vancomycin	Metronidazol	Clindamycin	Cotrimoxazol	Daptomycin	Fusidinsäure	Linezolid	Tigecyclin	
Grampositiv																								
Streptokokken	+	+	+	+	+	+	+	+	0	±	+	+	±	±	0	+	0	+	+ ²	+	±	+	+	
Enterococ. faecalis	+	+	+	+	0	0	+	±	0		+	+	0	0	K	+	0	0	+ ²	+	+	+	+	
Enterococ. faecium	±	+	+	±	0	0	±	0	0	0	0	±	0	0	K	±	0	0	0	+		+	+	
Staph. aureus (MSSA)	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	
Staph. aureus (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	0	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	
Listeria monocytogenes	+	+			0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	K	+	0		+	±		+	+	
Gramnegativ																								
Neisseria gonorrhoeae	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	0	0	0	0	±	0	+		+	
N. meningitidis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	0	0	0	0	+	0	+	0		

H. influenzae	0	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		0	0	±	0		±	+
E. coli	0	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	±	0	0	0	+
Klebsiella spp.	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	±	0	0	0	+
ESBL	0	0	0	±	0	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	0	0	±	0	0	0	0
Enterobacter sp.	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0		0	0	0	+
Salmonella sp.	0	±	+	+	+	+	+	+		+	+	+	0	±		0	0	0	±	0	0	0	+
Proteus m.	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	±
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	+	±	+	+	+	+	+	±	±	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Legionella sp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+			0		+	0	±		
Divers																							
Chlamydien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0		0	±			0	+	+
Mycoplasma pneumoniae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0		0	0			0	0	+
Anaerobier																							
Actinomyces	+	+	+		+		+			0		+	+	+	0	+	+	+	0		+	±	
Bacteroides fragilis	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	+	±				±	+
Clostridium diff.	± ¹					0	± ¹	± ¹	0	0	0	0			0	+	+					+	+

Legende Tabelle 1:

0 keine Aktivität, + Aktivität, ± Aktivität möglich, CS Cephalosporin, CP Carbapenem, AG Aminoglykosid, GP Glykopeptid, K Synergismus mit Penicillin/Beta-Laktamantibiotika

¹ keine klinische Wirksamkeit von Penicillinen und Fluorochinolonen bei *C. difficile* Enterokolitis, jedoch Keimsuppression bei intraabdominellen und pelvinen Infektionen

² in vitro aktiv, aber keine klinische Wirksamkeit bei Streptokokken-Pharyngitis oder *E. faecalis*-Infektion

Cave: Beachtung der lokalen Epidemiologie und Resistenzmuster

Tabelle 2: Bakterizide / bakteriostatische Wirkungsweise und pharmakodynamisch relevante Parameter wichtiger Antibiotikagruppen

Bakterizide Antibiotika	Bakteriostatische Antibiotika
- B-Laktamantibiotika ²	- Tetracycline ³
- Aminoglykoside ¹	- Makrolide ³
- Fluorochinolone ¹	- Sulfonamide
- Glykopeptidantibiotika ³	- Chloramphenicol
- Fosfomycin	- Clindamycin ³
- Polymyxine	- Fusidinsäure
- Cotrimoxazol	
- Rifampicin	
- Daptomycin ¹	

Legende Tabelle 2:

¹Konzentrationsabhängiger Effekt: hohe Spitzenspiegel über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) empfohlen

²Zeitabhängiger Effekt: langdauernde Exposition über MHK empfohlen

³Zeitabhängiger Effekt: vermehrte Substanzmenge über MHK empfohlen

Abbildung 1:
Targets der Antibiotika (A-F) und
Resistenzmechanismen (1-4)

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Weiler und N. Corti geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Mag. pharm. Peter Weiler für die Unterstützung bei der Korrektur des Manuskriptes.