

### Kontraindikationen

- bei erwiesener Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Paromomycin. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Aminoglykosiden ist zu beachten.
- bei Früh- und Neugeborenen im Alter < 1 Monat, aufgrund unreifer Nierenfunktion
- bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in den Anwendungsgebieten „Therapie und Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie“ und „präoperative Reduktion der Darmflora“, da keine Daten vorliegen.
- bei einer Vorschädigung des Vestibular- oder Kochleaorgans
- bei Myasthenia gravis, Obstipation und Ileus

Wegen der potenziellen Gefahr oto- und nephrotoxischer Nebenwirkungen darf Paromomycin nicht parenteral verabreicht werden.

### Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Keine Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

### Applikation und Dosierung

- Prophylaxe der portosystemischen Enzephalopathie: Je nach Ausprägung der Symptomatik erhalten Erwachsene eine Tagesdosis von 1–2 g.
- Therapie der portosystemischen Enzephalopathie (z. B. Präkoma und Coma hepaticum): Je nach Schwere des Krankheitsbildes erhalten Erwachsene eine Tagesdosis von 35(–75) mg/kg KG. In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis bei intakter Nierenfunktion auf max. 3 g erhöht werden. Therapiedauer: 2–6 Tage bzw. bis zum Abklingen der Symptomatik. Bei bewusstseinsgetrübten Patienten kann die benötigte Dosis mittels einer Sonde gegeben werden.
- Präoperative Reduktion der Darmflora: Während der letzten 2 präoperativen Tage täglich 4 g. Bei orthograde Darmspülung können 8–10 g etwa 1 h nach Beendigung der Spülung und ca. 12 h vor dem geplanten Eingriff verabreicht werden.
- Therapie des nichtinvasiven Amöbenbefalls des Darmlumens: Erwachsene erhalten eine Tagesdosis von 15–25(–100) mg/kg KG über mindestens 5 Tage oder entsprechend erhöhte Tagesdosen bei kürzerer Behandlungszeit. Säuglinge,

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre erhalten eine Tagesdosis von 25–35 mg/kg KG über mindestens 5 Tage (auf 2–4 ED verteilt, max. 2 g/Tag).

**Handelsformen** Hartkapseln, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

#### 4.4

## Tetracycline und Derivate

Michael Kresken, Werner Solbach

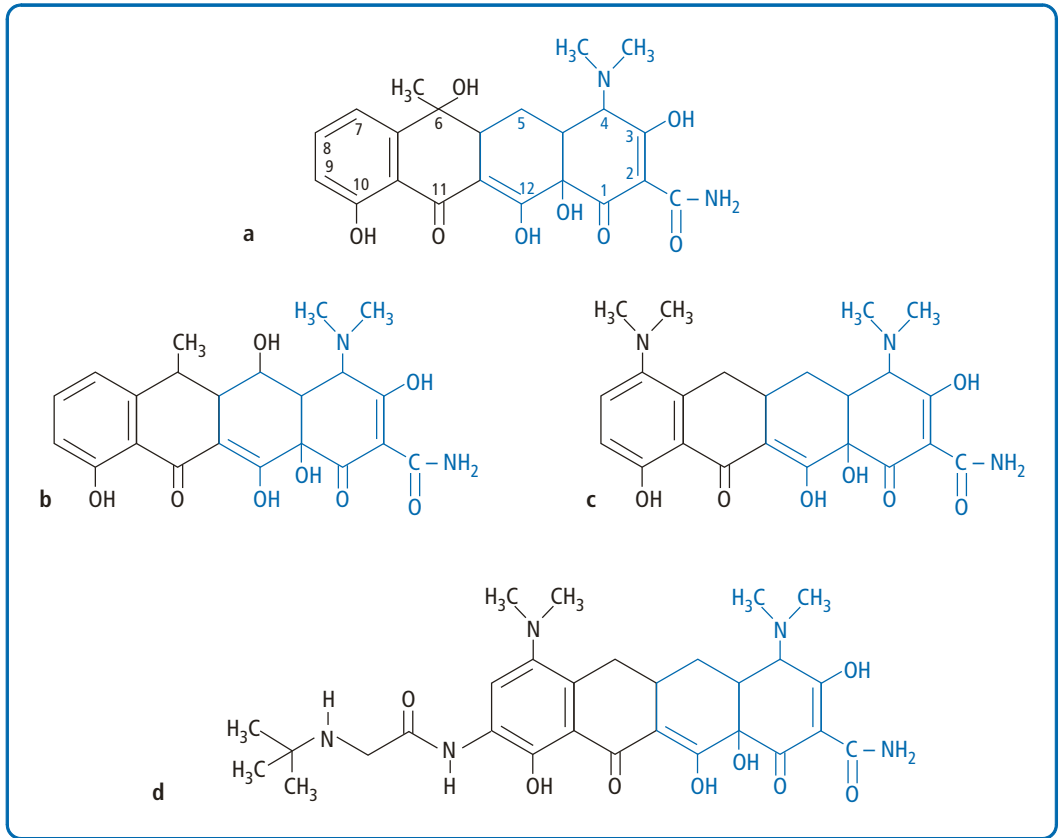
### 4.4.1 Einteilung, Verwendung und Eigenschaften

Die Gruppe der Tetracycline besteht aus untereinander sehr ähnlichen Strukturen mit einem Naphthacen-Ringsystem. Tetracyclin (▶ Abb. 4.22a), Oxytetracyclin und Doxycyclin (▶ Abb. 4.22b) unterscheiden sich zwar in der Zusammensetzung der Seitenketten, haben je doch ein nahezu identisches antibakterielles Wirkungsspektrum, einschließlich Mykoplasmen und Parasiten wie Plasmodien. Die Standardsubstanz ist Doxycyclin, das wie auch Minocyclin (▶ Abb. 4.22c) lipophiler ist und zudem über eine bessere Bioverfügbarkeit als Tetracyclin verfügt.

Zu den Tetracyclinen gehören auch die Glycylcyclyne, deren Erforschung Ende der 1990er Jahre mit zwei N,N-Dimethylglyclamido-Derivaten begann, nachdem sich gezeigt hatte, dass das Hinzufügen einer modifizierten Glyclamino-Gruppe in vitro sowohl eine Efflux- als auch die ribosomal bedingte Resistenz überwinden kann.

Die älteren Derivate, wie Tetracyclin und Oxytetracyclin, haben wegen ihrer vergleichsweise geringen Resorption heute eher historische Bedeutung. Sie sind nach wie vor in vielen Präparaten zur topischen Behandlung enthalten, sollten aber aus Resistenzgründen nur noch bei bestimmten Indikationen (z. B. Akne, Rosazea, Haemophilus-Konjunktivitis) verwendet werden. Minocyclin hat interessante Sondereigenschaften und ein etwas breiteres Wirkungsspektrum als Doxycyclin.

Die **bakteriostatische Wirkung** der Tetracycline beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNA an der 30S-Untereinheit des Ri-



► **Abb. 4.22** Strukturformeln der Tetracycline sowie des Glycylcyclins Tigecyclin.

- a Tetracyclin.
- b Doxycyclin.
- c Minocyclin.
- d Tigecyclin.

bosoms. Auf diese Weise wird die Umacylierung neu in das Ribosom eintretender Aminosäuren in der wachsenden Peptidkette verhindert. Die Wirkung erstreckt sich auf extra- und intrazellulär lebende Mikroorganismen. Die Wirkung der Tetracycline ist jedoch stark medienabhängig. So gibt es erhebliche Wirkungsverluste in bestimmten Körperflüssigkeiten (z. B. Galle).

Tigecyclin ist das *t*-Butylglycylamino-Derivat von Minocyclin. Mit Tigecyclin (► Abb. 4.22d) steht ein Breitspektrum-Antibiotikum zur Verfügung, das sowohl aerobe als auch anaerobe grampositive und gramnegative Erreger erfasst, einschließlich der multiresistenten Problemkeime MRSA, VRE und bestimmte ESBL-bildender Enterobacterales. Die Aktivität gegen grampositive Erreger ist höher als gegen gramnegative Erreger (► Tab. 4.32).

Tetracycline haben auch eine erhebliche antiinflammatorische, immunsuppressive sowie Anti-Lipase- und Anti-Kollagenase-Wirkung, die in den Anfängen der Rheumatherapie genutzt wurde und heute noch in der **Akne- und Parodontose-Therapie** von Nutzen ist. In jüngster Zeit wird die Wirkung der Tetracycline auch bei entzündlichen neurologischen und neuropsychiatrischen Autoimmunerkrankungen geprüft.

**Merke**  
Doxycyclin ist nach wie vor ein Standard-Antibiotikum.

► **Tab. 4.32** Vergleichende In-vitro-Aktivität von Tigecyclin mit anderen Tetracyclin-Derivaten gegen grampositive und gramnegative Erreger, Anaerobier sowie atypische Erreger.

Bakterienspezies (Phänotyp)	Bereich minimaler Hemmkonzentration MHK <sub>90%</sub>			
	Tigecyclin	Tetracyclin	Doxycyclin	Minocyclin
<b>Grampositive Erreger</b>				
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)	0,12–0,5	1	0,5	0,12
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)	0,25–0,5	32	2	2
Staphylococcus epidermidis (Methicillin-sensibel)	0,5	2	n. u.	0,5
Staphylococcus epidermidis (Methicillin-resistent)	0,5	> 8	n. u.	4
Streptococcus pneumoniae (Penicillin-sensibel)	0,06–0,125	32	8	8
Streptococcus pneumoniae (bei erhöhter Exposition [Dosierung] sensibel gegen Penicillin)	0,06	64	8	16
Streptococcus pneumoniae (Penicillin-resistent)	0,06–0,125	64	8	16
Streptococcus pyogenes	0,06	4	0,5	0,25
Enterococcus faecalis	0,12–0,25	128	16	32
Enterococcus faecium	0,12–0,25	64	16	16
<b>Gramnegative Erreger</b>				
Acinetobacter-baumannii- Gruppe	2	> 32	n. u.	1
Burkholderia cepacia	32	4	n. u.	2
Citrobacter freundii	0,5–2	8	n. u.	8
Enterobacter aerogenes	1	4	n. u.	2
Enterobacter cloacae	0,5–4	> 8	n. u.	> 8
E. coli	0,5	> 8	n. u.	8
Klebsiella pneumoniae	1–2	4	n. u.	4
Moraxella catarrhalis	0,12	0,25	n. u.	0,06
Morganella morganii	4–8	16	n. u.	4
Proteus mirabilis	8	32	n. u.	16
Pseudomonas aeruginosa	16	> 32	n. u.	32
Stenotrophomonas maltophilia	2–4	32	n. u.	1
Serratia marcescens	2	> 8	n. u.	8
Haemophilus influenzae	0,5–1	0,5	n. u.	8
<b>Anaerobier</b>				
Bacteroides fragilis	2–4	32	8	8
Clostridioides difficile	0,125–0,5	0,125	0,125	0,032
Clostridium perfringens	0,25–0,5	8	0,125	0,125
Peptostreptococcus spp.	0,125–0,25	16	4	8

► Tab. 4.32 Fortsetzung

Bakterienspezies (Phänotyp)	Bereich minimaler Hemmkonzentration $MHK_{90\%}$			
	Tigecyclin	Tetracyclin	Doxycyclin	Minocyclin
<b>Atypische Erreger</b>				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,125	n. u.	0,25	n. u.
<i>Legionella pneumophila</i>	n. u.	1–8	4	4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,25	1	1,6	1
<b>Schnell wachsende Mykobakterien</b>				
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	≤ 0,12	32	n. u.	32
<i>Mycobacterium abscessus</i>	0,25	> 128	n. u.	> 64
<i>Mycobacterium chelonae</i>	≤ 0,12	> 128	n. u.	> 64
$MHK_{90\%}$ = Wirkstoffkonzentration (mg/l), bei der mindestens 90 % der Isolate in ihrem Wachstum gehemmt werden; n. u. = nicht untersucht.				

#### 4.4.2 Tetracycline

##### Doxycyclin

**Wirkungsweise und Wirkungsspektrum** Gute bis mittlere Empfindlichkeit zeigen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Listerien, Aktinomyzeten, *Pasteurella multocida*, Yersinien, *Haemophilus*, Brucellen, *Burkholderia mallei* und *pseudomallei*, *Vibrio cholerae* und *Vibrio parahemolyticus*, *Campylobacter jejuni*, *Treponema pallidum*, Leptospiren, Borrelien, *Francisella tularensis* und *Bordetella pertussis*. Außerdem gute Wirkung auf Mykoplasmen, Chlamydien (*Chlamydia pneumoniae*-Infektionen, Ornithose, Trachom, Lymphogranuloma inguinale), Ehrlichia-Arten und Rickettsien (Q-Fieber, Fleckfieber). Doxycyclin wirkt auch auf *Plasmodium falciparum*.

Geringe Empfindlichkeit zeigen Enterokokken, *E. coli*, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter, Salmonellen, Shigellen, Bacteroides-Arten, Clostridien, Corynebakterien, Nocardien, *Bacillus anthracis*.

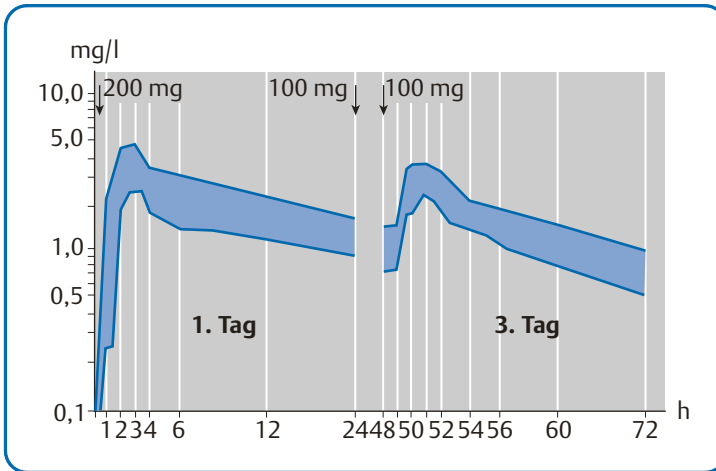
Stets resistent sind *Pseudomonas aeruginosa*, Proteus-Arten, *Serratia marcescens* u. a.

**Resistenz** Die Tendenz zu einer Resistenzentwicklung unter der Therapie ist gering. Nach den Daten der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (PEG) von 2019 beträgt der

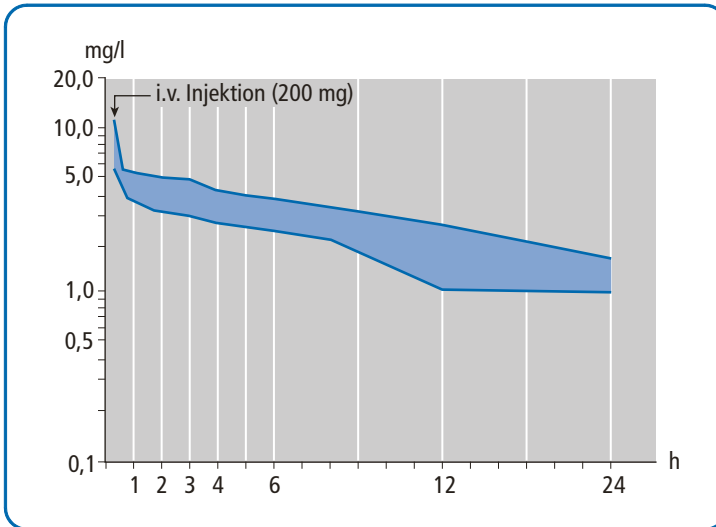
Anteil resistenter Stämme bei *Staphylococcus aureus* weniger als 5 % und bei *Staphylococcus epidermidis* weniger als 10 %. Bei hämolysierenden Streptokokken, Pneumokokken und Gonokokken sowie Clostridien und *Haemophilus influenzae* kommen in geringem Maße resistente Stämme vor (nach Daten der PEG bei A-Streptokokken in 9 %, bei B-Streptokokken 7 %, bei Pneumokokken in 6–7 % und bei *Haemophilus influenzae* in < 1 % der Fälle). Penicillin-G-resistente Gonokokken-Stämme sind meist auch resistent gegen Doxycyclin. Keine Kreuzresistenz gegen Antibiotika anderer Gruppen.

##### Pharmakokinetik

- Resorption nach oraler Gabe > 90 %
- Nach wiederholter Gabe von 1 × tgl. 100 mg Doxycyclin oral wurden am 3. Tag Serumspitzenkonzentrationen von ca. 3 mg/l erreicht (► Abb. 4.23). Bei wiederholter Gabe findet eine geringe, nicht toxisch wirkende Kumulation statt, sodass nach der Initialdosis von 200 mg eine Erhaltungsdosis von 100 mg ausreichend ist.
- Serumspiegel nach einmaliger i.v. Injektion von 200 mg Doxycyclin (► Abb. 4.24). Bei 1-stündiger i.v. Infusion von 200 mg Doxycyclin werden im Serum 3,6 mg/l, von 100 mg 2,5 mg/l erreicht.
- Halbwertszeit: 15–17 h. Die Halbwertszeit von Doxycyclin wird bei gleichzeitiger Gabe von



► **Abb. 4.23** Bereich der bei 8 Erwachsenen gemessenen Serumspiegel nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin am 1. Tag (links) und nach 2 weiteren Dosen von jeweils  $1 \times 100$  mg Doxycyclin alle 24 h am 3. Tag (rechts).



► **Abb. 4.24** Bereich der bei 8 Erwachsenen gemessenen Serumspiegel nach i. v. Injektion von 200 mg Doxycyclin.

- Phenytoin oder einem Barbiturat auf 7 h verkürzt (infolge der Enzyminduktion in der Leber).
- Proteinbindung im Serum: 80–90%.
- Gute Gewebediffusion in Leber, Niere, Milz, Knochen, Lunge, Genitalorgane. Hohe Gallenkonzentrationen. Im Nabelschnurblut 50–75% der mütterlichen Serumkonzentrationen, im Fruchtwasser 20%, in der Muttermilch 30–40%.
- Liquorgängigkeit: gering (1–6, bis 10% der Serumwerte)

- Urin-Recovery: 70% bzw. 40% (nach i. v. bzw. oraler Gabe)
- Bei Niereninsuffizienz findet bei wiederholter Applikation in üblicher Dosierung keine stärkere Kumulation statt.

**Nebenwirkungen** Doxycyclin gehört zu den sehr verträglichen Antibiotika. Übelkeit bei Gabe auf leeren Magen ist jedoch nicht selten. Eine pseudomembranöse Enterokolitis durch Selektion von *Clostridioides difficile* ist sehr selten. Photoderma-

tose (Photosensibilisierung) mit Hauterythem und Ödemen an belichteten Körperstellen. Langsame Rückbildung (nach 2–4 Wochen), evtl. Restpigmentierung und Nagelablösungen.

#### Vorsicht

**Keine Sonnenexposition unter Doxycyclin-Therapie!**

Allergien (Exantheme, anaphylaktischer Schock) sind nur vereinzelt beobachtet worden. Dabei besteht eine Kreuzallergie zwischen allen Tetracyclinen. Lokale Reizerscheinungen sind bei i.v. Gabe möglich. Nach Einnahme von Doxycyclin-Kapseln (nicht Tabletten) wurden als lokal toxischer Effekt Schleimhautulzerationen im Ösophagus beobachtet.

Tetracyclin-Kalzium-Komplexe können irreversibel in Knochen und Zähnen abgelagert werden. Doxycyclin scheint aber im Vergleich zu älteren Tetracyclinen kaum klinisch relevante Zahnverfärbungen zu verursachen.

Unter Tetracyclin-Behandlung kann sehr selten eine reversible intrakranielle Drucksteigerung auftreten, die sich bei Säuglingen durch eine Vorwölbung der großen Fontanelle äußert, bei älteren Kindern und Erwachsenen durch Papillenödem mit Sehstörungen und schweren Kopfschmerzen.

Eine Leberschädigung ist bei erheblicher Überdosierung von Tetracyclinen möglich (meist nach parenteraler Gabe im letzten Schwangerschaftsdrittel). Aus diesem Grund sollte die Dosis von 200 mg (bis 300 mg) Doxycyclin pro Tag nicht überschritten werden. Möglichst keine Kombination mit anderen potenziell lebertoxischen Medikamenten (z.B. Chlorpromazin-, Phenylhydantoin-, Phenylbutazon-Derivate).

Herzrhythmusstörungen können bei digitalisierten Patienten durch den Magnesiumgehalt des Injektionspräparates von Doxycyclin hervorgerufen werden. Sie sind durch Einhaltung der vorgeschriebenen Injektionsdauer (2 min) vermeidbar. Bei Myasthenia gravis ist die i.v. Gabe von Doxycyclin wegen des Magnesiumgehaltes kontraindiziert.

**Interaktionen** Mit Medikamenten/Lösungsmitteln: Da Tetracycline (auch Doxycyclin) die Plasma-Prothrombinaktivität vermindern können,

kann bei einer Antikoagulantientherapie eine Reduktion der Antikoagulantien dosierung erforderlich sein. Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoff-Derivaten (orale Antidiabetika) kann die Blutzuckersenkung verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Doxycyclin und Ciclosporin A kann die toxische Wirkung von Ciclosporin A verstärkt werden. Außerdem gibt es Interaktionen mit Methoxyfluran (verstärkte Nephrotoxizität), mineralischen Antazida (verminderte Doxycyclin-Resorption), Amethopterin (verstärkte Amethopterin-Toxizität) und Digoxin (erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel).

Mit Nahrungs(ergänzungs)mitteln: Die Resorption von Doxycyclin aus dem Magen-Darm-Trakt kann durch 2- oder 3-wertige Kationen wie Kalzium (Milch, Milchprodukte und kalziumhaltige Fruchtsäfte) beeinträchtigt werden.

**Indikationen** Doxycyclin ist nach wie vor ein Mittel der Wahl für intrazelluläre Infektionen, z.B. durch Chlamydien (*Chlamydia pneumoniae*-Pneumonie, Ornithose), sowie die nichtgonorrhöische Urethritis (durch *Chlamydia trachomatis* oder *Ureaplasma urealyticum*). Weitere Indikationen sind Pelveoperitonitis und Salpingitis (Adnexitis) sowie Syphilis, Lymphogranuloma inguinale, Mykoplasmen-Pneumonie, Brucellose, Q-Fieber, Yersinien-Infektionen, Ehrlichiose, Tularämie, Leptospirose, Bartonellen-Infektionen (bazilläre Angiomatose), Lyme-Borreliose, Aktinomykose, Trachom, Cholera, Rickettsiosen (Fleckfieber u.a.), Melioidose (durch *Burkholderia pseudomallei*), Akne und Rosazea, Morbus Whipple, außerdem leichtere Atemwegsinfektionen (vor allem durch *Haemophilus*), akuter Schub einer chronischen Bronchitis, Sinusitis sowie Chloroquin-resistente Malaria – allerdings nur in Kombinationstherapie! Doxycyclin ist auch wichtig zur Prophylaxe einer Zeckenstich-Borreliose. Mit zunehmender Resistenz von *Helicobacter pylori* gegen Makrolide sind Tetracycline auch hier eine Behandlungsoption. Eine neue Indikation für Doxycyclin ist die Therapie der Filariasis; dabei werden Rickettsien-artige Endosymbionten (*Wolbachia*) supprimiert und die Fertilität der Würmer reduziert.

**Falsche Indikationen** Primärtherapie bei klinisch typischen oder nachgewiesenen Infektionen durch Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken.

**Kontraindikationen** Schwangerschaft (außer vitaler Indikation), Kinder bis zu 8 Jahren (wegen möglicher Gelbfärbung der Zähne). Eine Anwendung bei kleinen Kindern kommt nur bei vitaler Indikation und fehlender Therapie-Alternative infrage. Myasthenia gravis (gilt nur für i. v. Präparate, die zusätzlich Magnesium enthalten). Vorsicht bei schweren Lebererkrankungen (besonders bei akuter Hepatitis). Starke Sonnenlichteinwirkung und UV-Licht sind zu meiden.

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit** Doxycyclin ist plazentagängig und gelangt in die Muttermilch. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt etwa 30–40% der mütterlichen Plasmakonzentration.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern bis 8 Jahre sollte Doxycyclin nicht angewendet werden, da bei Feten vom 4. Monat an sowie bei Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 8 Jahren durch die Einlagerungen von Doxycyclin irreversible Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte und eine reversible Verzögerung des Knochenwachstums auftreten können.

Während der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Gefahr von Leberschäden unter Tetracyclin-Einnahme.

**Applikation und Dosierung** Doxycyclin sollte entweder regelmäßig morgens mit dem Frühstück oder gleichzeitig zusammen mit einer anderen Mahlzeit eingenommen werden. Um ösophageale Ulzerationen zu vermeiden, sollten Doxycyclin-Hartkapseln unzerkaut und mit einem Glas Wasser (keine Milch) und nicht unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden. Die Einnahme von Doxycyclin nach oder während einer Mahlzeit kann die Häufigkeit von Magen-Darm-Störungen verringern. Die Resorptionsquote wird dadurch nur unwesentlich beeinträchtigt.

- oral:
  - Kinder: (z.B. bei Rickettsiosen) ab 8 Jahren 1 × tgl. 4 mg/kg KG (Tag 1), dann 1 × tgl. 2 mg/kg KG

- Jugendliche und Erwachsene > 50 kg KG und < 70 kg KG: Am 1. Tag 200 mg (4 mg/kg KG), dann Reduktion auf 100 mg (2 mg/kg KG); in schweren Fällen bzw. bei unklaren Erregern stets Dauerbehandlung mit tgl. 200 mg (4 mg/kg KG) bevorzugen.
- Erwachsene > 70 kg KG: 200 mg regelmäßig
- intravenös:
  - Kinder: 1 × tgl. 4 mg/kg KG (Tag 1), dann 1 × tgl. 2 mg/kg KG
  - Erwachsene: 1 × tgl. 200 mg (Tag 1), dann 1 × tgl. 100 mg (bis 200 mg) (Erhaltungsdosis) als langsame i. v. Injektion

Keine Dosisanpassung bei **Nieren- oder Leberinsuffizienz** erforderlich; nur geringe (< 10%) Elimination durch Hämodialyse.

#### Handelsformen

- Hartkapseln und Tabletten à 100 mg, 200 mg
- Gebrauchsfertige Injektions-/Infusionslösung à 100 mg

#### Abschließende Beurteilung

Standard-Antibiotikum zur Therapie der Borreliose sowie von vielen anderen Infektionen durch intrazellulär lebende Erreger (z. B. Chlamydien, Mykoplasmen). Langzeittherapie möglich. Mittel der 2. Wahl zur Therapie von leichteren Atemwegsinfektionen und der Sinusitis. Doxycyclin intravenös ist Mittel der Wahl u. a. bei der Therapie der Rickettsiose, Pest, Brucellose und des Q-Fiebers.

## Minocyclin

**Eigenschaften** Minocyclin ist ein stark lipophiles Tetracyclin mit speziellen Eigenschaften.

**Wirkungsweise und Wirkungsspektrum** Wie bei Doxycyclin (S.222). Minocyclin wirkt außerdem auf Burkholderia cepacia, Mycobacterium leprae, M. marinum und M. fortuitum und hat möglicherweise auch eine Wirkung auf Toxoplasmen. Die Resistenzsituation entspricht weitgehend der von Doxycyclin (S.222). Es gibt aber Doxycyclin-resistente Erreger, die noch gegen Minocyclin sensibel sind. Gegenüber den gramnegativen Problemkeimen Stenotrophomonas maltophilia und

*Acinetobacter* spp. zeigt Minocyclin zumindest in vitro nicht selten gute Aktivität. Die klinische Wirksamkeit ist aber nicht ausreichend belegt.

Minocyclin hat in experimentellen Studien zudem umfangreiche biologische Wirkungen bei nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen (Dermatitis, Parodontitis, Arteriosklerose, entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis, allergisches Asthma) gezeigt. Minocyclin war auch das Tetracyclin-Derivat mit der stärksten neuroprotektiven Wirkung und kann möglicherweise helfen, neurodegenerative Zustände zu bessern.

**Resistenz** Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz gegen Doxycyclin.

### Pharmakokinetik

- nach oraler Gabe fast vollständige Resorption
- Maximale Serumspiegel nach 200 mg oral 3 mg/l. Nach 1-stündiger i.v. Infusion von 200 mg sinkt der Serumspiegel von 3,5 mg/l (bei Infusionsende) auf zunächst 1 mg/l (nach 12 h) und dann auf 0,6 mg/l (nach 24 h).
- Halbwertszeit: 15 h
- Plasmaproteinbindung: 75 %
- Gute Gewebediffusion aufgrund der starken Lipophilie. Die Liquorkonzentrationen betragen 20–40 % der Serumwerte.
- Urin-Recovery: nach oraler Gabe 5,5 %, nach i.v. Gabe 5,9 %. Ausscheidung mit der Galle zu 35 %.
- Es werden > 40 % im Organismus metabolisiert.
- Bei Niereninsuffizienz erfolgt keine Kumulation.

**Nebenwirkungen** Ähnlich wie bei Doxycyclin (S.222), jedoch keine Herzrhythmusstörungen bei i.v. Gabe. Relativ häufig tritt zu Behandlungsbeginn zentraler Schwindel auf, der manchmal mit Benommenheit und Übelkeit verbunden ist und die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen kann. Bei Langzeittherapie sind Verfärbungen der Zähne, Nägel und Knochen, selten auch andere schwere Nebenwirkungen (z. B. allergische Alveolitis, Lupus erythematodes) möglich.

**Interaktionen** Wie bei Doxycyclin (S.222).

### Indikationen

- Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches:
  - akute Schübe chronischer Bronchitis
  - Sinusitis
  - Otitis media
  - Pneumonien durch Mykoplasmen, Rickettsien und Chlamydien
- Infektionen des Urogenitaltrakts:
  - Urethritis durch Chlamydien und Ureaplasma urealyticum
  - akute Prostatitis
  - unkomplizierte Gonorrhoe (insbesondere bei gleichzeitiger Chlamydien-Infektion)
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane:
  - Syphilis bei Penicillin-Allergie
- Infektionen und andere Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts
  - Cholera
  - Yersinia- und Campylobacter-Infektionen
  - Shigellen bei Nachweis der Empfindlichkeit
  - Malabsorptions-Syndrome wie tropische Sprue und Morbus Whipple
- ambulante Therapie von Gallenwegsinfektionen
- Hauterkrankungen, auch infizierte schwere Formen der Acne vulgaris und Rosazea
- Chlamydien-Konjunktivitis und Trachom
- Borreliosen wie Erythema chronicum migrans und Lyme-Disease
- seltene Infektionen wie Brucellose, Ornithose, Bartonellose, Listeriose, Rickettsiose, Melioidose, Pest, Granuloma inguinale und andere
- Umgebungsprophylaxe von Meningokokken-Meningitiden

Nachgewiesene Infektionen durch Streptokokken und Pneumokokken sollten nicht primär mit Minocyclin behandelt werden. Wirksam auch bei Nocardiose (z. B. von AIDS-Patienten). Minocyclin hat auch einen Platz in der Therapie der rheumatoiden Arthritis, ist in Deutschland für diese Indikation aber nicht zugelassen. Bei invasiven Infektionen mit *Acinetobacter*- oder *Stenotrophomonas*-Spezies ist nach Resistenztestung Minocyclin in der Kombinationstherapie anstelle von Tigecyclin zu erwägen.

**Falsche Indikationen** Infektionen durch Enterobacterales.



**Kontraindikationen** Gravidität und Kinder bis 8 Jahre (wegen möglicher Gelbfärbung der Zähne). Vorsicht bei Lebererkrankungen (besonders bei akuter Hepatitis, Leberzirrhose).

#### Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Wie auch andere Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe kann Minocyclin beim Fetus in der 2. Hälfte der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren zu dauerhaften Zahnschäden (Verfärbung und Verlust des Zahnschmelzes) und zu einer Verzögerung der Knochenbildung führen. Minocyclin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Applikation und Dosierung

- Kinder ab 8 Jahren: initial 4 mg/kg KG, danach alle 12 h 2 mg/kg KG, jeweils oral
- Erwachsene: initial 200 mg, danach alle 12 h 100 mg, jeweils oral

Bei **Akne** gibt man 2 × tgl. 50 mg oral (Jugendliche und Erwachsene)

**Handelsformen** Hartkapseln und Filmtabletten à 50 mg und 100 mg.

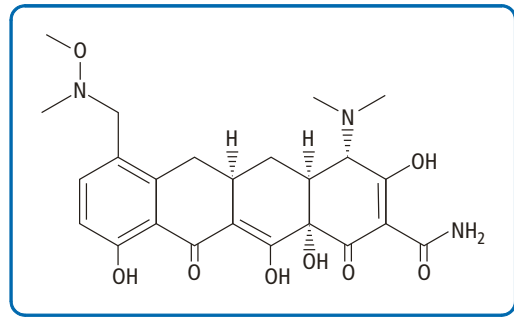
#### Abschließende Beurteilung

Lipophiles Tetracyclin für Sonderindikationen (Akne) mit stärkerer Aktivität als Doxycyclin. Durch Wirkungsspektrum und Empfindlichkeit auch bei sonst hochresistenten Erregern ist Minocyclin ein klinisch wenig geprüfter und dennoch wieder zunehmend interessanter Kombinationspartner zur Behandlung von Krankenhausinfektionen.

### Sarecyclin

**Synonyme** Sarecyclin-Hydrochlorid (P005672; WC-3035).

**Eigenschaften** Sarecyclin ist ein oral applizierbares Schmalspektrum-Tetracyclin (► Abb. 4.25), das speziell für die Behandlung von Akne entwickelt und für die Behandlung entzündlicher Läsionen von nichtnodöser mittelschwerer bis



► Abb. 4.25 Strukturformel von Sarecyclin.

schwerer Acne vulgaris bei Patienten ab 9 Jahren zugelassen wurde.

**Wirkungsweise und Wirkungsspektrum** Sarecyclin besitzt antiinflammatorische Eigenschaften und Aktivität gegen grampositive Bakterien, einschließlich *Cutibacterium acnes*, bei gleichzeitig geringer Aktivität gegen gramnegative Enterobacterales.

**Resistenz** Resistenzentwicklung während der Therapie möglich.

#### Pharmakokinetik

- Plasma-Spitzenkonzentrationen werden nach 1,5–2 h erreicht.
- Plasmaproteinbindung: 62–75 %
- mittleres Verteilungsvolumen im Steady State: ca. 95 l
- mittlere Eliminationshalbwertszeit: 21 h
- Metabolisierungsrate gering (< 15 %)
- Ausscheidung zu etwa gleichen Anteilen über die Fäzes und den Urin

**Nebenwirkungen** Bei Studienpatienten (2 Phase-III-Studien im Vergleich zu Placebo) Übelkeit (bis 4,6%), Erbrechen (bis 2,1%), Kopfschmerzen (bis 2,9%) und Nasopharyngitis (bis 3,1%); die Einnahme über einen Zeitraum von 12 Wochen führte bei max. 2,1% der Patienten zum Abbruch der Behandlung.

**Interaktionen** Mit Medikamenten/Lösungsmitteln: Ähnliche Interaktionen wie bei anderen Tetracyclinen. Minderung der Resorption durch Antazida und Eisenpräparate. Keine gleichzeitige Einnahme mit oralen Retinoiden, Penicillin. Dosierung von Antikoagulanzen muss reduziert werden. Substrat von P-Glykoprotein.

Mit Nahrungs(ergänzungs)mitteln: verminderte Resorption bei gleichzeitiger Einnahme von Milch

**Indikationen** Ausschließlich moderate bis schwere papulopustulöse bis nodöse Akne.

**Falsche Indikationen** Komedonen, andere Formen der Akne, Rosazea.

**Kontraindikationen** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Wirkstoffe der Tetracyclin-Gruppe.

**Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit** Bei Schwangeren nicht empfohlen, da das Risiko für den Fetus größer ist als der Nutzen für die Mutter.

Bei Stillenden nicht empfohlen, da Tetracycline und ihre Metaboliten in die Milch übergehen.

**Applikation und Dosierung** Gewichtsadaptierte Dosierung bei Erwachsenen und Kindern ab 9 Jahre:

- 33–54 kg: 1 × tgl. 60 mg Tablette
- 55–84 kg: 1 × tgl. 100 mg Tablette
- 85–136 kg: 150 mg Tablette

Empfohlene maximale Therapiedauer: 12 Wochen.

Bei mäßiger bis mittelschwer **eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion** keine Veränderungen von Dosis oder Dosierungsfrequenz erforderlich.

**Handelsformen** Tabletten à 60 mg, 100 mg und 150 mg.

### Abschließende Beurteilung

Gegenüber anderen für die Behandlung entsprechend schwerer Akne empfohlenen Tetracyclinen ist Sarecyclin die bisher am besten untersuchte Substanz mit gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen ab dem 9. Lebensjahr – allerdings nur im Vergleich zu Placebo. Wie bei Tetracyclin, Doxycyclin und Minocyclin stehen auch bei Sarecyclin gastrointestinale Nebenwirkungen im Vordergrund. Hinsichtlich der Photo- und Hepatotoxizität als typische Tetracyclin-Wirkungen stehen Langzeitprüfungen jedoch noch aus. Seit Mitte 2018 in den USA, in der EU aber nicht zugelassen.

## 4.4.3 Glycylcycline

### Eigenschaften

Die Glycylcycline sind halbsynthetische Derivate von Minocyclin, die an der 9. Position des D-Rings eine Glycylamido-Gruppe aufweisen. Diese Modifikation bewahrt die antibakterielle Wirkung, sorgt aber zusätzlich für Stabilität gegen die Tetracyclin-Resistenzmechanismen. Glycylcycline besitzen eine starke Aktivität gegen Staphylokokken (auch Methicillin-resistente Stämme) und wirken außerdem gegen Minocyclin- und Doxycyclin-resistente Bakterienstämme. Von besonderem Interesse ist auch die Aktivität gegen Penicillin-G-resistente Pneumokokken, Vancomycin-resistente Enterokokken und *Acinetobacter baumannii*. Die Entwicklung mehrerer Derivate wurde immer wieder wegen ungenügender Verträglichkeit eingestellt.

### Tigecyclin

**Synonyme** GAR 936.

**Eigenschaften** Tigecyclin zeichnet sich durch eine sehr hohe Aktivität (MHK 0,06–1 mg/l) gegen sensible, aber auch multiresistente Pneumokokken, Staphylokokken, Enterokokken, Legionellen, *Haemophilus* und Gonokokken aus. Prinzipiell besteht auch eine gute In-vitro-Wirksamkeit gegen *Acinetobacter*-Spezies. Im Allgemeinen wird der Wirkungstyp als bakteriostatisch erachtet. Jedoch ist für *Legionella pneumophila* und *Streptococcus*

pneumoniae eine bakterizide Aktivität nachgewiesen worden.

**Wirkungsweise und Wirkungsspektrum** Tigecyclin bindet an die 30S-Untereinheit der Bakterienribosomen und hemmt dadurch die Translation bei der bakteriellen Proteinbiosynthese. Die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA-Moleküle an die ribosomale Akzeptorstelle (A-Site) wird blockiert, wodurch der Einbau von Aminosäuren in die wachsende Peptidkette verhindert wird. Glycylcycline binden im Vergleich zu Tetracyclinen mit einer 5-fach höheren Affinität durch Verminderung des Tetracyclin-spezifischen Effluxes und ribosomalen Schutzes der Bakterien. Diese besonderen Wirkungsmechanismen haben eine gute In-vitro-Wirksamkeit gegen Tetracyclin-resistente und andere multiresistente Erreger zur Folge. Organismen mit Effluxpumpen-bedingter Tetracyclin-Resistenz (TetA bis TetE für Enterobacterales- und Acinetobacter-Resistenz sowie TetK für Staphylokokken-Resistenz) können die Wirksamkeit von Tigecyclin nicht beeinträchtigen.

Es konnte ein erregerspezifischer postantibiotischer Effekt nachgewiesen werden.

Das Wirkungsspektrum der Substanz umfasst zahlreiche grampositive Erreger (Staphylokokken, Enterokokken, Streptokokken) und mit Einschränkungen auch gramnegative Erreger (*E. coli* und andere Enterobacterales, *Acinetobacter* spp.). Bedeutsam ist die meist gute In-vitro-Wirksamkeit gegen klassische Problemkeime mit Resistenz gegen vielfach eingesetzte Antibiotika. Dazu gehören Methicillin-resistente oder gegen Vancomycin nur bei erhöhter Exposition (Dosierung) sensible *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA bzw. GISA), die wenigen bisher isolierten Vancomycin-resistenten Stämme von *Staphylococcus aureus* (VRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und multiresistente Enterobacterales (z. B. ESBL-bildende und/oder Fluorchinolon-resistente Klebsiellen und *E. coli*). Tigecyclin besitzt in vielen Fällen auch hohe In-vitro-Aktivität gegen *Acinetobacter*, jedoch bei weltweit zunehmender Resistenzentwicklung. Hierfür sind die auch bei *Pseudomonas*-Spezies und Enterobacterales wirksamen Multi-drug-Effluxpumpen (RND-Typ: AdeABC) verantwortlich, die über einfache Punktmutationen überexprimiert werden können. Nicht erfasst wer-

den deshalb immer Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und *Morganella morganii*. Eine gewisse Aktivität besteht gegen *Stenotrophomonas maltophilia*. Gegen therapeutisch wichtige Anaerobier, wie Clostridium- oder Bacteroides-Arten, besteht eine ausreichende Aktivität. Die zur Hemmung von *Bacteroides fragilis* notwendigen Konzentrationen sind jedoch variabel (MHK<sub>90%</sub>-Werte zwischen 0,25 und 16 mg/l).

Die In-vitro-Aktivität von Tigecyclin gegen *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* und *Chlamydia pneumoniae* ist gut und die gegen *Legionella pneumophila* vermutlich ausreichend. Alle schnell wachsenden Mykobakterien-Isolate, wie z. B. *Mycobacterium abscessus*, *M. chelonae* und die der *Mycobacterium fortuitum*-Gruppe, sind meist hochsensibel gegen Tigecyclin.

**Resistenz** Die ehemals breite Anwendung der Tetracycline führte weltweit in unterschiedlichen Bakterienpopulationen zu einer großen Akkumulation übertragbarer Gene auf Plasmide, die Resistenzen über Effluxpumpen und ribosomale Schutzmechanismen vermittelten. Die über Effluxpumpen vermittelten Resistenzen sind bei Tigecyclin prinzipiell nicht wirksam, jedoch zeigte sich, dass die Überexpression mancher Pumpen doch zu einer verminderten Empfindlichkeit bei *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, Salmonellen und anderen gramnegativen Spezies gegenüber Tigecyclin führt. Gerade bei diesen Erregern kann nicht selten bereits unter Behandlung eine Zunahme der minimalen Hemmkonzentration gemessen werden, vermutlich aufgrund der bakteriostatischen Wirkung von Tigecyclin. Vor einigen Jahren wurden bei gramnegativen Bakterien erstmalig auch Tetracyclin-inaktivierende Enzyme (TetX) beschrieben, die auch eine Resistenz gegen Tigecyclin vermitteln. Weiterhin wurde über Tigecyclin-resistente *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecium* berichtet. In Deutschland wurde ein nosokomiales Cluster von *Enterococcus faecium*-Isolaten beschrieben, die gleichzeitig gegen Tigecyclin und Vancomycin resistent waren. Als Ursache der Tigecyclin-Resistenz wurden eine Deletion innerhalb des ribosomalen Proteingens *rpsJ* sowie eine veränderte Transkriptionsregulation des ribosomalen Schutzproteins TetM identifiziert.

**Vorsicht**

Bei der Bestimmung von Grenzwerten in der Testung der Sensibilität von Enterobacteriales für Tigecyclin gibt es erhebliche Herausforderungen. Nach den Angaben des EUCAST ist Tigecyclin in der zugelassenen Standarddosierung nur gegen Erreger mit MHK-Werten bis einschließlich 0,5 mg/l klinisch ausreichend wirksam.

**Pharmakokinetik** Tigecyclin steht ausschließlich parenteral applizierbar zur Verfügung. Intrazellulär werden schnell oft vielfach höhere Konzentrationen erreicht als in freien Flüssigkeiten. Die In-vivo-Elimination von Erregern hängt sehr stark davon ab, wie lange die Konzentration oberhalb der MHK liegt. Als Zielkriterium gilt hier für Tigecyclin:  $fAUC_{0-24}/MHK > 0,9$ , d. h., das Verhältnis der freien Plasmafläche unter der 24-Stunden-Konzentrations-Zeit-Kurve dividiert durch die MHK sollte mindestens der MHK entsprechen.

- nach oraler Gabe nur sehr geringe Resorption (Bioverfügbarkeit)
- Maximale Serumspiegel nach 100 mg i. v. 0,93 mg/l. Nach 1-stündiger i. v. Infusion von 200 mg sinkt der Serumspiegel von 3,5 mg/l (bei Infusionsende) auf 1 mg/l (nach 12 h) und 0,6 mg/l (nach 24 h) ab.
- Plasmahalbwertszeit (dosisabhängig): von 18 h (50 mg) bis 50 h (300 mg), jedoch mit bisher noch nicht ermittelten individuellen Unterschieden ( $\pm 13$  h Unterschied). Prinzipiell wäre deshalb eine 1 × tägliche Applikation der Gesamtdosis möglich, die aber vor allem wegen Unverträglichkeit auf 2 × täglich aufgeteilt wird.
- Plasmaproteinbindung: 71–89 % (konzentrationsabhängig), mit erheblicher individueller Variabilität infolge einer atypischen, nichtlinearen Proteinbindung!
- Gute Gewebediffusion, am besten in Knochen, Knochenmark, Schilddrüse und Speicheldrüsen, Niere und Milz. Gemessene Anreicherung im Gewebe gegenüber Serum: 38-fach in Gallenblase, 6-fach in der Lunge und 2-fach im Kolon. Die Liquorkonzentrationen betragen 20–40 % der Serumwerte.
- Verteilungsvolumen: 7–9 l/kg – und damit nur geringe Serumkonzentrationen. Starke Lipophilie.

- Die Elimination erfolgt primär unverändert über die Gallenflüssigkeit. Weniger als 10 % des Tigecyclin wird glucuronidiert oder als Epimer metabolisiert ausgeschieden. Nur ein geringer Teil wird über die Niere eliminiert. Bei Niereninsuffizienz erfolgt keine Kumulation. Tigecyclin wird nicht über Hämodialyse eliminiert. Abhängig von der Leberfunktion verzögerte Elimination: Halbwertszeit bei Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B um 23 % und bei Child-Pugh-Stadium C um 43 %) verlängert!

**Nebenwirkungen** Die häufigsten Tigecyclin-Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen mit zum Teil erheblicher Übelkeit und Erbrechen (bis zu 25 % aller Patienten in Studien), die vermehrt während der ersten beiden Therapietage auftreten, im Verlauf leicht bis mittelschwer sind und immer wieder zu Therapieabbrüchen führen können. Diese Beschwerden können zumeist mit Antiemetika wie Metoclopramid oder Prochlorperazin kupiert werden. Gute Venenverträglichkeit bei i. v. Gabe. Es wurden unter Tigecyclin keine klinisch signifikanten Verlängerungen der QT-Zeit beobachtet. Wegen der vorwiegenden biliären Ausscheidung von Tigecyclin sollten Patienten mit ausgeprägter Cholestase besonders überwacht werden. Wegen der Ähnlichkeit mit Minocyclin sollte auf die von Monocyclin bekannten Nebenwirkungen wie Hepatitis, Pankreatitis, Schwindel, und Hörstörungen, Lupus-erythematodes (LE)-ähnliche Syndrome und Hyperpigmentation geachtet werden.

**Interaktionen** Tigecyclin hat nur ein geringes Interaktionspotenzial. Es gibt in vitro keine Hinweise auf relevante Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-System. Aus In-vitro-Studien ist kein Antagonismus mit anderen Antibiotika-Gruppen bekannt. Wie bei allen Antibiotika kann durch Tigecyclin die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva beeinträchtigt werden. Die gleichzeitige Gabe von Tigecyclin und Warfarin (Coumadin) kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von R- und S-Warfarin (AUC-Werte) um 68 % bzw. 29 % führen – jedoch ohne direkte Auswirkung auf die Blutgerinnung. Bei gemeinsamer Gabe von Tigecyclin und vergleichbaren gerinnungshemmenden Sub-