

15.2 Allgemeine Charakteristika von Antibiotika und Begriffsbestimmungen

15.2.1 Pharmakodynamik

■ Wirktyp (Wirkungstyp)

Durch Angriff an bestimmten bakteriellen Strukturen wirken Antibiotika

1. **bakterizid** (**Bakterizidie** = irreversible Schädigung und Abtötung einer Bakterienpopulation) oder
2. **bakteriostatisch** (**Bakteriostase** = reversible Hemmung des Wachstums bzw. der Vermehrung einer Bakterienpopulation).

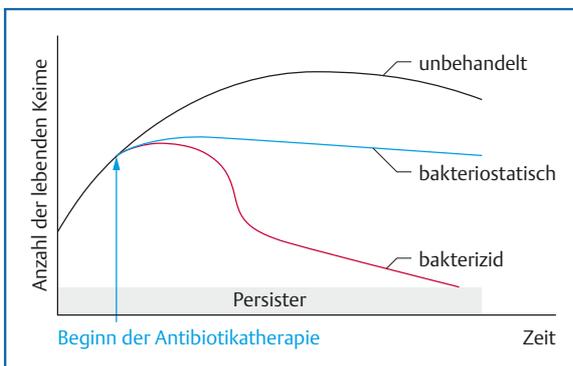


Abb. 15.2 Einfluss von Antibiotika auf die Zahl der überlebenden Bakterien (Ordinate) in Abhängigkeit von der Zeit, die ein Antibiotikum in effektiven Konzentrationen einwirkt (Abszisse). Ohne Behandlung nimmt die Zahl der überlebenden Bakterien zu (schwarze Linie), während sie durch ein bakterizid wirkendes Antibiotikum schnell abnimmt (rote Linie). Durch eine bakteriostatisch wirkende Substanz kommt es in Verbindung mit der körpereigenen Immunabwehr zu einer langsameren Abnahme der Zahl (blaue Linie). Sogenannte Persister („nicht oder langsam wachsende Keime“) werden unabhängig vom Wirktyp nicht durch ein Antibiotikum erfasst. Persister sind Bakterien, die unter Antibiotikaeinfluss weder sterben noch – wie im Falle von Resistenzen – wachsen.

Dieses als **Wirktyp** oder Wirkungstyp (Tab. 15.1) bezeichnete Charakteristikum eines Antibiotikums stellt ein wichtiges Auswahlkriterium dar. Wie in **Abb. 15.2** dargestellt, bewirken bakterizid wirkende Antibiotika durch Abtötung der Bakterien eine schnelle Reduktion der Bakterienpopulation. Bei einer Bakteriostase hängt die Abnahme hingegen stärker von der körpereigenen Immunabwehr ab. Daher ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum bei Immundefiziten bzw. bei gleichzeitiger Gabe immunsuppressiver Arzneimittel zu bevorzugen. Nachteile des durch Bakteriostase bedingten raschen Anstiegs von toten Keimen bzw. Bakterienbestandteilen können allerdings darin bestehen, dass die damit gebildeten entzündungsauslösenden Substanzen vom Wirtsorganismus nicht entsprechend schnell beseitigt werden. Werden sowohl ruhende als auch proliferierende Keime von einem Antibiotikum abgetötet, spricht man von einer **primär bakteriziden** Wirkung (Aminoglykoside, Fluorchinolone), während eine Abtötung von ausschließlich proliferierenden Bakterien als **sekundär bakterizide Wirkung** (z. B. β -Lactam-Antibiotika) bezeichnet wird. Entsprechend erfolgt auch eine Unterscheidung in **konzentrationsabhängige und zeitabhängige Bakterizidie** (S.409).

■ Wirkungsmechanismen

Hauptangriffspunkte bei **bakteriziden Wirkungen** sind die Zellwand, Zellmembran und die Nucleinsäuren der Bakterien (**Abb. 15.3**). An der Zellwand greifen β -Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) in die Synthese des Peptidoglykangerüsts (Murein) ein, das in der Säugertierzelle nicht existiert. Eine Störung der Zellwandsynthese führt zum Platzen und zur Lysis der Bakterienzelle (**bakteriolytisch**). Die in der Humanmedizin verwendeten Glykopeptidantibiotika interferieren auf einer anderen Stufe mit der Mureinsynthese. Zur Lysis der Bakterienzelle führen auch Substanzen, die eine direkte (Polymyxine) oder indirekte (Aminoglykoside) Schädigung der bakteriellen Zellmembran bewirken. Ebenfalls bakterizid wirken die sog. Gyrasehemmer (Fluorchinolone), indem sie die bakterielle

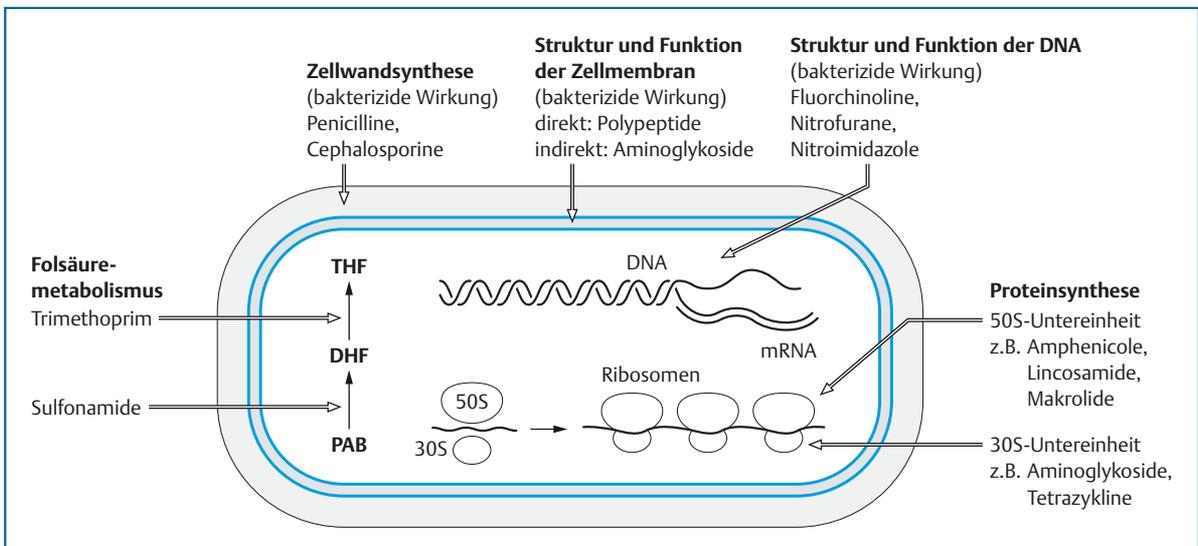


Abb. 15.3 Angriffsorte von Antibiotika in Bakterien; PAP = p-Aminobenzoat, DHF = Dihydrofolat, THF = Tetrahydrofolat.

Tab. 15.1 Wichtige Charakteristika der tiermedizinisch relevanten Antibiotika. Vereinfachte Übersicht: Besonderheiten bei einzelnen Tierarten sowie zu bestimmten Wirkstoffen (z. B. Verträglichkeit, erweitertes Spektrum, pharmakokinetische Besonderheiten) sind nicht berücksichtigt.

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	Wirktyp/ Wirkungsmechanismus	Wirkungsspektrum	therapeutische Breite ¹	Nebenwirkungen*	Gewebegängigkeit (V _d) ²
Aminoglykoside	Apramycin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Spectinomycin, Streptomycin, Dihydrostreptomycin	primär bakterizid (konzentrationsabhängig) Bildung von „Nonsense-Proteinen“, Störung der Zellmembran-Permeabilität	gramnegativ, z. T. grampositiv	gering (systemisch) bis mittel (oral/lokal)	Neurotoxizität, Ototoxizität, Nephrotoxizität	gering
Amphenicole (Fenicole)	Chloramphenicol, Florfenicol	bakteriostatisch Hemmung der Proteinsynthese	breit: grampositiv und gramnegativ	mittel/groß	Knochenmarksuppression	groß (auch Blut-Hirnschranke)
β-Lactame: Penicilline	Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxicillin)	sekundär bakterizid (zeitabhängig) Hemmung der Zellwandsynthese	breit: grampositiv und gramnegativ	groß	Allergiepotezial, Kreuzallergie möglich zwischen β-Lactamen	mittel
	Amoxicillin + Clavulansäure	sekundär bakterizid (zeitabhängig) Hemmung der Zellwandsynthese	auch β-Lactamasebildner	groß	Allergiepotezial, Kreuzallergie möglich zwischen β-Lactamen	mittel
	Benzylpenicillin	sekundär bakterizid (zeitabhängig) Hemmung der Zellwandsynthese	grampositiv (Pasteurellen)	groß	Allergiepotezial, Kreuzallergie möglich zwischen β-Lactamen	mittel
	Cloxacillin, Oxacillin	sekundär bakterizid (zeitabhängig) Hemmung der Zellwandsynthese	grampositiv	groß	Allergiepotezial, Kreuzallergie möglich zwischen β-Lactamen	mittel
β-Lactame: Cephalosporine	frühe Generationen: z. B. Cefalexin	sekundär bakterizid (zeitabhängig) Hemmung der Zellwandsynthese	grampositiv, z. T. gramnegativ	groß	Allergiepotezial, Kreuzallergie möglich zwischen β-Lactamen	mittel
	neuere Generation: z. B. Cefoperazon, Cefovecin, Ceftiofur, Cefquinom	sekundär bakterizid (zeitabhängig) Hemmung der Zellwandsynthese	breit: grampositiv und gramnegativ, β-Lactamasebildner	groß	Allergiepotezial, Kreuzallergie möglich zwischen β-Lactamen	mittel
Fluorchinolone	Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin, Ibofloxacin, Marbofloxacin, Orbifloxacin, Pradofloxacin	primär bakterizid (konzentrationsabhängig) Gyrasehemmung	breit: grampositiv und gramnegativ, Mykoplasmen	groß	gelenkschädigend beim Jungtier	groß
Fusidane	Fusidinsäure	bakteriostatisch Hemmung der Proteinbiosynthese	grampositive Kokken	groß	lokal Reizung	groß

Tab. 15.1 Fortsetzung

Wirkstoff- klasse	Wirkstoffe	Wirktyp/ Wirkungsmechanismus	Wirkungs- spektrum	therapeu- tische Breite ¹	Neben- wirkungen*	Gewebe- gängigkeit (V _d) ²
Linco- samide	Clindamycin, Lincomycin, Pirlimycin	bakteriostatisch Hemmung der Protein- biosynthese	grampositiv, Mykoplas- men, Pasteu- rellaceae	mittel	gastrointestinale Störungen	groß
Makrolide	Erythromycin, Gamithromy- cin, Spiramycin, Tildipirosin, Tilmicosin, Tulathromycin, Tylosin, Tylvalosin	bakteriostatisch Hemmung der Protein- biosynthese	grampositiv, Mykoplas- men, Pasteu- rellaceae	mittel bis groß	gastrointestinale Störungen	groß
Pleuro- mutiline	Tiamulin, Valnemulin	bakteriostatisch Hemmung der Protein- biosynthese	grampositiv, Mykoplas- men, Pasteu- rellaceae	groß	Unverträglichkeit mit Ionophoren	groß
Polypep- tide	Colistin	bakterizid (konzentrationsabhängig?) Störung der Zellmembran- Permeabilität	gramnegativ	groß (oral/lokal) bis gering (systemisch)	Neurotoxizität	gering
	Polymyxin B	bakterizid (konzentrationsabhängig?) Störung der Zellmembran-Per- meabilität	gramnegativ	groß (oral/ lokal) bis gering (systemisch)	Neurotoxizität	gering
	Bacitracin	bakterizid Hemmung der Zellwand- synthese	grampositiv (<i>Clostridium perfringens</i>)	groß (oral)	– (lokal)	gering
Sulfon- amide	Sulfadiazin, Sulfadoxin, Sulfadimidin u. a.	bakteriostatisch Hemmung der Folsäure- synthese	breit: grampositiv und gram- negativ, Protozoen	mittel	potenziell nephro- toxisch, Schock- gefahr bei i. v. Anwendung	mittel
	Kombination mit Trimethoprim	bakterizid im günstigen Dosisverhältnis (zeitabhängig) Hemmung der Folsäure- synthese	breit: grampositiv und gram- negativ, Pro- tozoen	mittel	potenziell nephro- toxisch, Schock- gefahr bei i. v. Anwendung	mittel
Tetra- cycline	Chlortetra- cyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Doxycyclin	bakteriostatisch Hemmung der Proteinbiosyn- these	breit: grampositiv und gram- negativ, Myko- plasmen, Chlamydien	mittel	Störungen der Odontogenese, des Knochen- wachstums	groß

¹ Therapeutische Breite: Klassifizierung erfolgt für Nebenwirkung bei Überdosierung in groß (> 3), mittel (3–2) und gering (< 2). Nebenwirkungen sind nur beispielhaft genannt.

² Gewebegängigkeit: Einteilung erfolgt nach dem scheinbaren Verteilungsvolumen V_d (l/kg) als gering (V_d < 0,25, keine/kaum Gewebeverteilung), mittel (V_d < 0,6, Gewebespiegel max. wie Blutspiegel), groß (V_d ≥ 0,6, gute Gewebepenetration); einzelne Wirkstoffe können sich durch Anreicherung in bestimmten Geweben auszeichnen (z. B. bestimmte Makrolide im infizierten Lungengewebe; gute Knochengängigkeit von Lincosamiden).

* Beachte tierartliche Besonderheiten oder Vorerkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz).

Topoisomerase hemmen. Topoisomerasen sind im Zellkern lokalisiert und für das „DNA-Supercoiling“ sowie für die DNA-Synthese wichtig. Zur Bakterizidie führen auch direkte Schädigungen der DNA über die Bildung von reaktiven Metaboliten, wie dies durch reduktive Prozesse bei Nitrofuranen und Nitroimidazolen hervorgerufen wird. Die Hemmung der Transkription über die Beeinflussung von DNA- und RNA-abhängigen Polymerasen durch Ansamycine hat ebenfalls bakterizide Effekte.

Bakteriostatische Wirkungen entfalten sich durch Störungen der Proteinsynthese an den Ribosomen oder durch Eingriff in die Folsäuresynthese. Zur Proteinsynthese werden die in der mRNA enthaltenen genetischen Informationen an den Ribosomen in eine korrespondierende Peptidkette übersetzt (Translation). Die dazu benötigten aktivierten Aminosäuren werden von der tRNA zu den Codons der mRNA transportiert, wo das Enzym Peptidylsynthase die Quervernetzung der Aminosäuren katalysiert. Antibiotika wirken dabei an 30S- oder 50S-Untereinheiten von Ribosomen, die im Gegensatz zu eukaryontischen Zellen für Bakterien zur Proteinsynthese essenziell sind. Angriffspunkt der Tetracycline ist die 30S-Untereinheit des Ribosoms. Sie hemmen dort das Andocken des tRNA-Aminosäure-Komplexes. Aminoglykoside interagieren ebenfalls mit dieser Untereinheit, wobei sie Ablesefehler an der mRNA induzieren. Durch Einbau falscher Aminosäuren werden „Nonsense“-Proteine gebildet und u.a. in die Bakterienmembran inkorporiert (indirekte Membranschädigung), worüber die bakterizide Wirkung erklärt wird. Amphenicole interferieren mit der Peptidyltransferase und ihren Substraten durch Hemmung der Bildung der Peptidbindungen, sodass die Elongation der Peptidketten gestört wird. Auch Makrolide, Lincosamide und weitere Antibiotikaklassen greifen an 50S-Ribosomen an und verhindern dort die Translokation eines neugebildeten Aminosäure-t-RNA-Komplexes. Sulfonamide und Diaminopyrimidine, wie z.B. Trimethoprim, beeinflussen hingegen den Bakterienstoffwechsel durch Störung der Folsäuresynthese, die für viele Bakterien essenziell ist, während eukaryontische Zellen exogene Folsäure aufnehmen können. Sulfonamide sind kompetitive Antagonisten der p-Aminobenzoensäure, die als Vorstufe der bakteriellen Folsäuresynthese dient. Diaminopyrimidine hemmen einige Syntheseschritte später die Bildung von Tetrahydrofolat. Dadurch wird die Synthese von Purinbasen und von Desoxy-Thymidinmonophosphat, die für die DNS-Replikation notwendig sind, gehemmt.

Die Wirkungsmechanismen wichtiger Antibiotika sind in Tab. 15.1 aufgeführt.

■ Wirkungspotenz (MHK) und Wirkungsspektrum

Die antibakterielle **Wirkungspotenz** eines Antibiotikums wird durch die In-vitro-Empfindlichkeit als **minimale Hemmkonzentration (MHK)** angegeben. Die MHK ist die geringste Konzentration eines Antibiotikums, durch die bestimmte Bakterien in vitro im Wachstum gehemmt bzw. abgetötet werden. Damit ein Antibiotikum überhaupt wirksam werden kann, muss bei dem ursächlichen Erreger der

Angriffsort des Wirkstoffs vorhanden und erreichbar sein. Relevant sind hierfür unter anderem die äußeren Strukturen der Bakterien. **Grampositive Bakterien** weisen eine starke, aus Proteoglykanen bestehende Mureinschicht auf, die für die Stabilität gegenüber einem hohen osmotischen Druck eine wichtige Rolle spielt. **Gramnegative Bakterien** besitzen eine zusätzliche äußere Membran mit selektiver Permeabilität, aber eine nur dünne Mureinschicht (siehe Lehrbücher zur Mikrobiologie). Wenn in einem Bakterium die Zielstruktur für ein Antibiotikum nicht vorhanden ist, besitzt es eine sogenannte intrinsische (Syn.: natürliche oder primäre) Resistenz. Wie im Kapitel zu den Antibiotikaresistenzen (S.410) näher beschrieben, existiert sie bereits vor einem Kontakt mit dem Antibiotikum (z.B. *E. coli* gegen Benzylpenicillin). Diese primär resistenten Keime fallen folglich nicht in das Wirkungsspektrum eines Antibiotikums. Daher ist die Erregeridentifizierung (S.410) für die Auswahl eines Antibiotikums von großem Wert. Bei den sogenannten **Persistern** handelt es sich zwar um Keime einer Bakterienspezies, bei denen der Angriffsort vorhanden ist, die sich aber in einer Phase geringen oder fehlenden Wachstums befinden und daher nicht vom Antibiotikum erfasst werden bzw. durch andere Faktoren, wie Biofilme, vor dem Angriff eines Antibiotikums geschützt sind.

Das **Wirkungsspektrum** gibt an, welche Erregerarten unter Einbeziehung der MHK von einem Antibiotikum erfasst werden. Zu beachten sind hierbei aber auch die pharmakokinetischen Eigenschaften (Tab. 15.1) des Wirkstoffs (wird die MHK am Infektionsort erreicht?) und toxikologische Aspekte (sind Dosierungen, die zum Erreichen der MHK am Infektionsort führen, für den Wirtsorganismus noch verträglich?). Bei der Auswahl der Wirkstoffklasse muss sichergestellt sein, dass mit dem gewählten Wirkstoff die an der Infektion beteiligten Erreger sicher gehemmt bzw. abgetötet werden. **Breitspektrum-Antibiotika** zeichnen sich durch eine Wirksamkeit sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterien aus. Ihr Einsatz ist vor allem bei Mischinfektionen oder bei der sogenannten „kalkulierten Therapie“ gerechtfertigt, d.h. bei schweren Erkrankungen, die einer sofortigen Behandlung bedürfen, sodass zu diesem Zeitpunkt noch keine Befunde einer bakteriellen Diagnostik vorliegen können. Dabei ist allerdings zu beachten, dass unabhängig von erworbenen Resistenzen (S.410) auch bei Breitband-Antibiotika ganz entscheidende Lücken im Wirkungsspektrum bestehen können. **Schmalspektrum-Antibiotika** zeichnen sich hingegen durch eine hohe Wirkungspotenz gegen bestimmte Krankheitserreger aus (z.B. Oxacillin: sehr niedrige MHK gegen *S. aureus*). Ihr Vorteil besteht oftmals auch darin, dass sie die physiologische Keimflora in geringerem Maße beeinträchtigen als Breitspektrum-Antibiotika. Dies kann für die Verträglichkeit günstig sein und bringt geringere Risiken der Resistenzselektion bei kommensalen Keimen mit sich. Daher sind Schmalspektrum-Antibiotika bei der Auswahl möglichst zu bevorzugen.

KLINISCHER BEZUG Sowohl bei Breitspektrum- als auch bei Schmalspektrum-Antibiotika können die MHK-Werte in unterschiedlichen Bakterienpopulationen bei einzelnen Tierarten variieren. Zu beachten ist, dass die klinische Wirksamkeit eines Antibiotikums, die auch maßgeblich von der Pharmakokinetik abhängt, nur bei den Tierarten und Indikationen (Erreger, Infektionsherd) geprüft wurde, für die ein entsprechendes Arzneimittel bestimmt ist.

■ Nebenwirkungen, Toxizität, Kontraindikationen

Durch spezifische Angriffsorte in Bakterienzellen kann zwar eine **selektive Toxizität** gegen die Krankheitserreger erzielt werden, aber durch Störung der natürlichen Keimflora des Wirtsorganismus werden häufig Nebenwirkungen hervorgerufen, wie Durchfall, immunsuppressive Wirkungen und Begünstigung von Pilzinfektionen. Die in Tab. 15.1 genannte **therapeutische Breite** berücksichtigt nicht diese gängigen Nebenwirkungen sowie **spezies-, ras-spezifische und altersabhängige Besonderheiten** sowie bestehende **Vorerkrankungen**. Die sehr gut verträglichen Penicilline haben beispielsweise zwar allgemein eine sehr große therapeutische Breite, d. h. bei vielfacher Überdosierung ist nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen, bei Kleinnagern wie Meerschweinchen können jedoch bereits therapeutische Dosierungen zu tödlichen enteralen Dysbakterien führen. Auch die Applikationsart kann entscheidenden Einfluss auf die Verträglichkeit nehmen. So werden Wirkstoffe mit einer in Tab. 15.1 bezeichneten geringen therapeutischen Breite bevorzugt lokal bzw. bei fehlender enteraler Resorption auch oral angewendet (z. B. Neomycin). Allerdings sind auch Vorerkrankungen zu berücksichtigen. So ist die lokale Anwendung von Aminoglykosiden in den äußeren Gehörgang bei einem perforierten Trommelfell aufgrund des erhöhten ototoxischen Risikos kontraindiziert. Bei einer bestehenden Dehydratation werden nephrotoxische Effekte (z. B. der Sulfonamide) verstärkt. Fluorchinolone sind für erwachsene Tiere zwar in der Regel gut verträglich, bei Jungtieren (insbesondere bei Hunden im Alter von <1 Jahr) können sie hingegen schwerwiegende Gelenknorpelschäden hervorrufen. Besteht eine Niereninsuffizienz, sind potenziell nephrotoxische Antibiotika wie Aminoglykoside, Sulfonamide und ältere Cephalosporine kontraindiziert. Auch zur perioperativen Prophylaxe sind solche Antibiotika nicht Mittel der 1. Wahl. Bei anderen renal eliminierten Wirkstoffen sind u. U. Dosisanpassungen erforderlich, um eine Kumulation zu vermeiden (z. B. Tetracycline). Für einige Antibiotika ist die Verträglichkeit durch bestehende Lebererkrankungen deutlich herabgesetzt, weil sie nicht mehr effizient konjugiert werden, somit durch eine verzögerte Elimination kumulieren (z. B. für Chloramphenicol, Gyrasehemmer und Sulfonamide). Vorsicht ist auch bei überwiegend biliär eliminierten Stoffen (z. B. Erythromycin) geboten.

■ Wechselwirkungen: Kombinationen von Antibiotika

Bestimmte Kombinationen von antibakteriell wirksamen Stoffen können als sinnvoll erachtet werden:

1. Sulfonamide und Diaminopyridine (z. B. Trimethoprim) aufgrund der Sequenzialeffekte in der Folsäuresynthese (die Dosierung beider Wirkstoffe muss dabei auf speziesspezifische pharmakokinetische Unterschiede angepasst sein)
2. β -Lactam-Antibiotika und Aminoglykoside durch die erhöhte Membranpenetration der Aminoglykoside und Erweiterung des Spektrums

β -Lactamase-Inhibitoren (z. B. Clavulansäure) wirken zwar selbst nicht ausreichend antibakteriell, erhöhen jedoch die Wirksamkeit von β -Lactam-Antibiotika (z. B. Amoxicillin plus Clavulansäure) gegenüber Bakterien, die bestimmte β -Lactamasen bilden.

In vielen Fällen muss hingegen mit **unerwünschten** physikochemischen, pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Interaktionen gerechnet werden, mit der Folge, dass:

- die antibakterielle Wirksamkeit der Einzelkomponenten abnimmt oder entfällt und Resistenzselektionen begünstigt werden. Dies ist z. B. bei der Kombination von bakteriostatisch mit bakterizid wirkenden Antibiotika der Fall. Die bakterizide Wirkung auf proliferierende Keime entfällt (z. B. eines Penicillins), weil die Vermehrung durch einen bakteriostatisch wirksamen Stoff gehemmt wird (z. B. Tetracyclin). Grundregeln hierzu sind in Abb. 15.4 dargestellt. Bei den vorteilhaften bzw. möglichen Kombinationen hängt die Sinnhaftigkeit von speziellen Faktoren ab, wie dem ursächlichen Erreger;

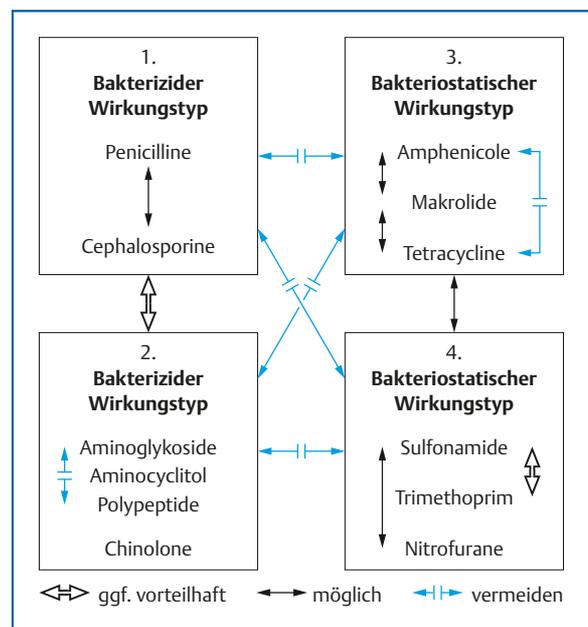


Abb. 15.4 Grundregeln zur Kombination von Antibiotika in Abhängigkeit vom Wirkungstyp. Nur wenige Kombinationen von Antibiotika bieten generelle Vorteile (Sulfonamide + Diaminopyrimidine). In Abhängigkeit von weiteren Faktoren, wie Erreger und Infektionsort, kann im Einzelfall die Kombination sinnvoll sein. Bestimmte Kombinationen sind prinzipiell zu vermeiden.

- sich die Nebenwirkungen verstärken;
 - neue unerwartete Wirkungsqualitäten auftreten.
- Einige Arzneimittel enthalten neben einem Antibiotikum auch symptomatisch wirksame Stoffe, wie antiphlogistisch wirksame Glucocorticoide. Zu beachten ist hierbei die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide (S.347). Daher sind sie mit bakterizid wirkenden Antibiotika zu kombinieren.

15.2.2 Bedeutung der Pharmakokinetik für die Wirksamkeit von Antibiotika

Die pharmakokinetischen Eigenschaften (Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen bzw. Gewebegängigkeit, Eliminationswege und -geschwindigkeit) eines Antibiotikums sind entscheidende Auswahlkriterien, damit die MHK des Wirkstoffs am Infektionsort ausreichend lange erreicht wird.

Das Ausmaß der Resorption (**Bioverfügbarkeit**) und die Resorptionsgeschwindigkeit hängen nicht nur von der Applikationsart ab, sondern teils auch erheblich von der Salzform eines Antibiotikums (z. B. wird Tylosin als Phosphat-salz kaum enteral resorbiert) und den galenischen Formulierungen (entscheidend für die Freisetzung des Antibiotikums aus der Arzneiform). Für die Auswahl der Applikationsart und der Darreichungsform ist auch der Zustand des Patienten zu bedenken. Die Bioverfügbarkeit kann durch eine gleichzeitige Futtergabe (z. B. Tetracycline durch Kalzium-reiches Futter) deutlich reduziert sein, ebenso wie durch gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel (z. B. orale Gabe bestimmter Antidiarrhoika beeinträchtigt nachweislich die Resorption von Aminopenicillinen).

Da die **Gewebepenetration** eines Antibiotikums sowohl von dessen chemisch-physikalischen Eigenschaften als auch den Verhältnissen im Gewebe (u. a. pH-Wert, Durchblutungsrate, Kapillartyp, Protein-, Fettgehalt) bestimmt wird, können sich durch das Krankheitsgeschehen Änderungen in der Verteilung ergeben. Ein Antibiotikum mit einem großem **Verteilungsvolumen (Vd)** ist auszuwählen (Tab. 15.1), wenn Infektionen in schwer zugänglichen Geweben (Knochen-, Knorpelgewebe, Zentralnervensystem) vorliegen. Dies gilt auch für intrazellulär lokalisierte Erreger, wozu Chlamydien gehören. Trotz eines hohen Verteilungsvolumens werden nicht in allen Geweben gleichermaßen hohe Konzentrationen erreicht. Dies ist einer der Gründe, weshalb die Beachtung der angegebenen Indikationen nach Organsystemen für die verschiedenen Antibiotika wichtig ist. Ist der Infektionsort mangelhaft durchblutet oder durch Abszesse abgekapselt, können die MHK auch bei einem Wirkstoff mit einem hohen Verteilungsvolumen meist nicht erreicht werden. Chirurgische Maßnahmen haben in solchen Fällen im Vordergrund zu stehen.

Die MHK-Werte müssen für eine gewisse Zeitdauer am Infektionsort erreicht werden, um eine antibakterielle Wirksamkeit zu erzielen. Daran gemessen, ist nicht nur die **Eliminationsgeschwindigkeit** des Wirkstoffs, sondern auch die Formulierung (z. B. wässrige vs. ölige Injektionslösungen) für die Wahl der Einzeldosis, der Dosierungsintervalle und Behandlungsdauer entscheidend. Welche Spitzenkon-

zentrationen erforderlich sind und über welchen Zeitraum die MHK-Werte überschritten werden müssen, hängt außerdem vom Wirktyp ab. Danach werden sogenannte **zeitabhängige Antibiotika** (Regelfall) oder **konzentrationsabhängige Antibiotika** (die primär bakterizid wirksamen Aminoglykoside, Fluorchinolone, Streptogramine) unterschieden.

Die meisten Antibiotika wirken zeitabhängig, d. h. für ihre Wirksamkeit ist die Zeitspanne entscheidend, innerhalb der die Wirkstoffkonzentration im Zielgewebe oberhalb der MHK liegt (Abb. 15.5). Bei zeitabhängigen Antibiotika müssen somit die Dosishöhe und das Applikationsintervall so gewählt werden, dass die MHK über den gesamten Behandlungszeitraum möglichst nicht unterschritten wird. Für die Wirksamkeit ist die Fläche unter der MHK-Zeit-Kurve (area under the curve, **AUC**) bzw. die „Zeit oberhalb der MHK“ entscheidend. Vor allem bei den bakteriostatisch wirkenden Antibiotika und immuninsuffizienten (neutropenischen) Patienten kommt es andernfalls zu Rückschlägen im Therapieerfolg und zur Förderung von Resistenzen.

Bei den konzentrationsabhängigen Antibiotika ist die Wirksamkeit stärker vom Erreichen einer ausreichend hohen Spitzenkonzentration (**C_{max}**) abhängig (Abb. 15.5). Nach kurzfristiger Einwirkung hoher Wirkstoffspiegel (ein Mehrfaches der MHK) folgt bei diesen Wirkstoffen ein relativ **langer postantibiotischer Effekt**, d. h., die noch nicht abgetötete Bakterienpopulation (grampositive und gramnegative) ist nach Einwirkung einer hohen Aminoglykosid- oder Fluorchinolon-Spitzenkonzentration für einige Stunden nicht vermehrungsfähig, obwohl die MHK-Werte unterschritten werden. Daher reicht bei den konzentrationsabhängigen Antibiotika meist eine nur einmal tägliche Verabreichung bei mehrtägiger Behandlung.

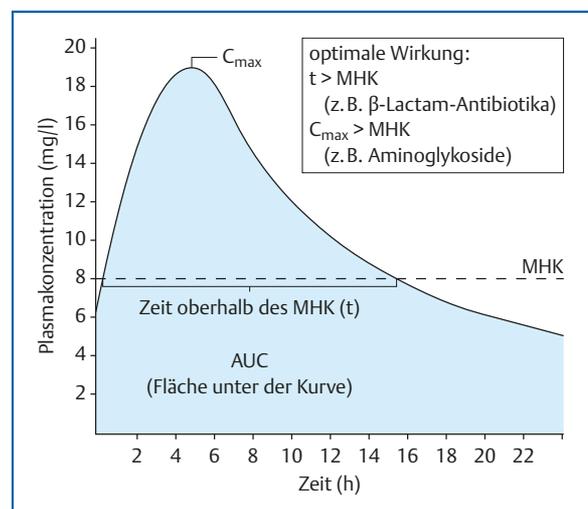


Abb. 15.5 Zeitabhängige (Regelfall) und konzentrationsabhängige Bakterizidie (z. B. Aminoglykoside).

FAZIT WAHL DES ANTIBIOTIKUMS



Auswahlkriterien für ein Antibiotikum sind:

- Wirktyp (bakterizide Wirkung v. a. bei Immunschwäche bevorzugen)
- hohe Wirkungspotenz gegen den ursächlichen Erreger (niedriger MHK-Wert)
- wenn möglich, sind „Schmalspektrum-Antibiotika“ zu bevorzugen
- pharmakokinetische Eigenschaften (Bioverfügbarkeit, Verteilung, Elimination), die ausreichend hohe Konzentrationen über einen gewissen Zeitraum im infizierten Gewebe gewährleisten
- gute Verträglichkeit; keine Gegenanzeigen bezüglich Tierart, Alter, Grunderkrankung
- Vermeidung unsinniger Wirkstoffkombinationen

15.3 Grundlagen der Antibiotika-Resistenzen

Das Wesen der Antibiotikaresistenz besteht darin, dass sich Bakterien in therapeutisch erreichbaren Konzentrationen noch vermehren. Resistenz, d. h. die Unempfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika, ist in vitro quantitativ messbar durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) und variiert in Abhängigkeit vom Wirkstoff, den zu untersuchenden Bakterien (Stämme, Isolate) und den jeweils vorliegenden Resistenzmechanismen und unterliegt bezüglich erworbener Resistenzen regionalen Schwankungen. Resistenzen können ohne vorherigen Kontakt mit einem Antibiotikum bei allen Stämmen einer Keimspezies als sogenannte **intrinsische (natürliche, primäre) Resistenz** existieren, weil der Angriffspunkt des Antibiotikums in der Bakterienzelle fehlt bzw. durch Penetrationsbarrieren (z. B. äußere Membran gramnegativer Keime) für ein Antibiotikum nicht erreicht werden kann. Während diese Resistenzen im Wirkungsspektrum eines Antibiotikums von vornherein einkalkuliert werden können, stellen die **erworbenen Resistenzen**, die zum Verlust der Wirksamkeit eines oder diverser Antibiotika gegen ursprünglich empfindliche Keime führen, ein erhebliches Problem dar. Die erworbenen Resistenzen können auf Veränderungen eines bakteriellen Genoms (Mutation) oder auf Erwerb eines Resistenzgens (übertragbare Resistenz) basieren. Solch ein „Genpool der Resistenzen“ in Subpopulationen stellt für die Bakterien allgemein eine Überlebensstrategie dar. Erst unter Einsatz des entsprechenden Antibiotikums erhalten diese genetisch veränderten Bakterien nun einen entscheidenden Selektionsvorteil gegenüber empfindlichen Keimen der Population.

KLINISCHER BEZUG Zu den Faktoren, die die Resistenzselektion begünstigen, gehören:

- Menge des Einsatzes (z. B. unnötiger, falscher Einsatz)
- Art des Antibiotikums (z. B. Resistenzmechanismus)
- zu niedrige Dosen (nur empfindliche Subpopulationen sterben, Vorteil für resistente Keime)
- zu lange Dosisintervalle
- zu kurze Behandlungsdauer

Die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung variiert bei verschiedenen Wirkstoffen auch in Abhängigkeit von den Resistenzmechanismen.

Resistenzmechanismen bei Bakterien lassen sich in **drei Hauptgruppen** einteilen:

- enzymatische Inaktivierung der Wirkstoffe
- Veränderungen an den zellulären Angriffsstellen der Wirkstoffe
- verminderte intrazelluläre Akkumulation der Wirkstoffe

Die **enzymatische Inaktivierung** durch eine hydrolytische Spaltung spielt bei den β -Lactam-Antibiotika eine wichtige Rolle. Bakterien, die durch genetische Veränderungen zur Bildung von β -Lactamasen befähigt sind, weisen Resistenzen gegenüber dieser Wirkstoffklasse auf. Über 100 verschiedene β -Lactamasen mit unterschiedlichem Substratspektrum sind bekannt, darunter einige, die sich nicht durch Clavulansäure inaktivieren lassen. Eine andere Weise der enzymatischen Inaktivierung besteht in chemischen Modifikationen (Bsp. Chloramphenicol-Acetyltransferasen).

Bakterielle **Modifikationen ihrer zellulären Angriffsstelle** für Wirkstoffe können z. B. durch Methylierung der Zielstruktur an den Ribosomen (z. B. bei der gleichzeitig bestehenden Resistenz gegenüber Makroliden und Lincosamiden) oder durch anderweitigen Schutz der Angriffsstellen (z. B. bei der Tetracyclinresistenz) zustande kommen. Auch ein **Ersatz von Zielstrukturen** durch funktionell analoge, unempfindliche Zielstrukturen führt zu Resistenzen (z. B. bei Sulfonamiden).

Verminderte Konzentrationen von Antibiotika in den Bakterien basieren entweder auf einem gesteigerten Transport der Substanzen aus der Bakterienzelle, also vermehrter Ausschleusung durch Bildung von Effluxproteinen (z. B. Tetracycline) oder auf einer verminderten Aufnahme der Wirkstoffe in die Bakterienzelle durch Bildung von Permeabilitätsbarrieren (Penicilline).

Für die Resistenz gegenüber einer bestimmten Wirkstoffklasse können verschiedene Resistenzmechanismen verantwortlich sein (z. B. Penicilline). Meistens bringen die genetischen Veränderungen eine gleichzeitige Resistenz gegen mehrere Vertreter einer Antibiotikaklasse mit sich, weil sie chemisch verwandt sind und einen vergleichbaren Angriffsort aufweisen. Auch wenn Antibiotika unterschiedlicher Wirkstoffklassen an die gleiche Zielstruktur in der Bakterienzelle binden, können Kreuzresistenzen auftreten (z. B. Makrolide und Lincosamide). Solche gleichzeitigen Resistenzen gegenüber chemisch ähnlichen Antibiotika werden als **Kreuzresistenz** bezeichnet. Kreuzresistenzen können innerhalb einer Wirkstoffklasse **komplett** sein (z. B. alle Sulfonamide) oder in selteneren Fällen **partiell** bestehen (z. B. gegen Streptomycin, aber nicht gegen andere Aminoglykoside).

Die Resistenzmechanismen können durch Spontanmutationen, als sogenannte **chromosomale Resistenzen**, auch ohne Kontakt mit einem Antibiotikum in einer Bakterienpopulation entstehen. Erst in Anwesenheit des Antibiotikums, gegen das eine Resistenz erworben wurde, erhält die resistente Subpopulation einen Selektionsvorteil und vermehrt sich stärker als sensible Keime. **Besonders rasche**

Verbreitungen finden die sogenannten **übertragbaren (extrachromosomalen) Resistenzen**, bei denen die Resistenzgene unabhängig von der Zellteilung von einem Bakterium auf ein zweites Bakterium derselben oder einer anderen Spezies und anderer Genera („horizontaler Gentransfer“) übertragen werden. Sie beruht auf dem Erwerb zusätzlicher „extrachromosomaler Erbinformationen“, die als **mobile genetische Elemente** bezeichnet werden (z. B. Plasmide, Transposons, Gene für den Transferprozess). Neben einem „horizontalen“ Transfer können die mobilen genetischen Elemente bei der Zellteilung eines Bakteriums auch „vertikal“ an die Tochterzellen weitergegeben werden. Die **Transferprozesse** erfolgen z. B. über Konjugation (Austausch von Resistenzen über direkten Zellkontakt) oder Transduktion (Übertragung mittels Bakteriophagen). **Plasmide** sind extrachromosomale, doppelsträngige, meist ringförmige DNA-Moleküle unterschiedlicher Größe, die sich unabhängig von der Teilung des Bakteriums vermehren können, sodass in einem Bakterium diverse Plasmide vorhanden sein können. Wie in **Abb. 15.6** dargestellt, spielt für den Transfer vor allem die Konjugation eine wichtige Rolle. **Transposons** („springende Gene“), die ebenfalls aus doppelsträngiger DNA bestehen und prinzipiell zum Ortswechsel (Transposition) befähigt sind, können sich nicht eigenständig replizieren, sondern müssen sich dazu in vermehrungsfähige Plasmide oder in das Bakteriengenom integrieren.

Plasmide und Transposons spielen eine große Rolle für die Verbreitung von Multiresistenzen (= **Mehrfachresistenzen**) bzw. Parallelresistenzen. Unter einer **Multiresistenz** versteht man, wenn Bakterien gleichzeitig gegen drei oder mehr Antibiotikaklassen resistent sind, also auch gegen diverse Antibiotika, die sich im Gegensatz zur Kreuzresistenz nicht strukturell und in ihren Wirkungsmechanismen ähneln. Der Begriff **Parallelresistenz** präzisiert dabei, dass mehrere unterschiedliche Resistenzgene auf dem gleichen mobilen genetischen Element co-lokalisiert sind und über Co-Transfer ein Bakterium ad hoc gegen diverse Antibiotika unempfindlich wird. Ein Transfer kann prinzipiell auch von apathogenen (kommensalen) auf pathogene Keime erfolgen. Durch die Anwendung eines antimikrobiellen Wirkstoffs kommt es folglich zur Co-Selektion, d. h., nicht nur die Resistenzrate gegenüber des angewendeten Wirkstoffs, sondern auch gegenüber solchen, die nicht zum Einsatz kommen, wird erhöht.

Der Transfer von resistenten Keimen und von Resistenzgenen ist zwischen Tier und Mensch möglich. Dies kann nicht nur über direkten Kontakt, sondern über verschiedene Wege (Lebensmittel, Umwelt) erfolgen. Die globale Zunahme von multiresistenten Keimen gibt Anlass zur Sorge auf eine „Panresistenz“ zuzusteuern, d. h., dass auch **Reserveantibiotika** mit derzeit noch geringen Resistenzraten (z. B. Fluorchinolone) am Ende ihre Wirksamkeit verlieren und somit keine Möglichkeiten mehr zur erfolgreichen Bekämpfung bestimmter bakterieller Erkrankungen bestehen. Um der Verbreitung von multiresistenten Keimen, wie **MRSA (Methicillin-resistente Staph. aureus)** und **Enterobacteriaceae**, die als sogenannte ESBL-Bildner (S.413) Breitspektrum- β -Lactamasen bilden, nicht Vorschub zu

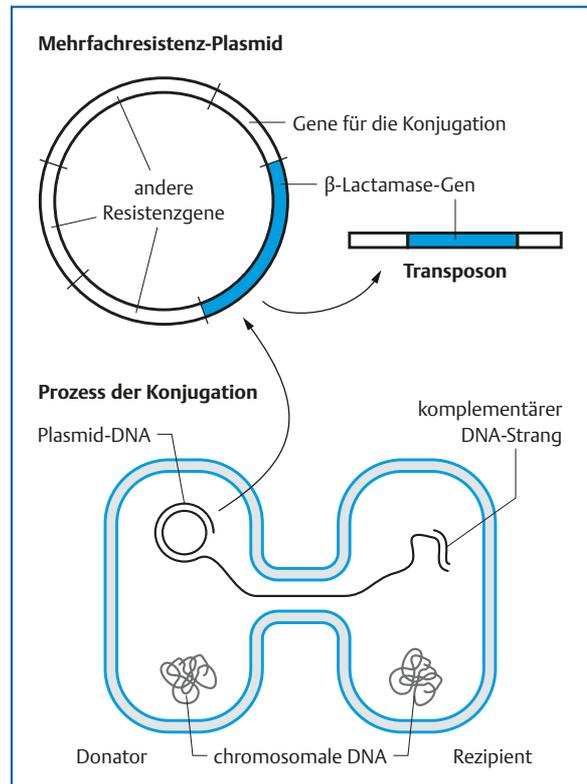


Abb. 15.6 Transfer von Resistenzinformationen über direkten Zellkontakt und Einbau in Plasmide (Konjugation) und Weitergabe von Resistenzgenen (β -Lactamase-Gen) über bewegliche DNA-Stücke (Transposons) an Rezipienten [2].

leisten, sind Tierärzte zum verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika verpflichtet. Als Reserveantibiotika (engl.: antibiotics of last resort) werden Wirkstoffe bezeichnet, die nicht für einen Einsatz ohne strenge Indikation vorgesehen sind und die insbesondere der Therapie gegen Problemkeime, wie multiresistente Erreger, vorbehalten sein sollten. Die Zuordnung der Antibiotikaklassen in die „Reserve-“ versus „Standard-Antibiotika“ ist dabei sehr umstritten. Die World Health Organisation (WHO) stuft zum Beispiel neben den Fluorchinolonen, den Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und den Glykopeptiden auch Makrolide als „critically important antimicrobials“ ein. Andererseits können Wirkstoffe wie die Polypeptide (Colistin), die lange Zeit in der Humanmedizin aufgrund ihrer schlechten Verträglichkeit eine untergeordnete Rolle spielten, durch die Zunahme von Multiresistenzen gegenüber besser verträglichen Antibiotika eine zentrale Bedeutung bekommen.

15.4 Grundregeln der Antibiotikatherapie

GRUNDREGELN DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

Zur Vermeidung von Resistenzselektionen und Therapieversagen sind Leitregeln für den Antibiotikaeinsatz zu beachten [6]. Dazu gehören insbesondere:

1. Vermeidung eines unnötigen Antibiotikaeinsatzes
2. korrekte Anwendung
 1. Verabreichung therapeutischer Dosierungen
 2. Einhaltung der Dosisintervalle
 3. Einhaltung einer angemessenen Therapiedauer
3. Auswahl geeigneter Antibiotika und Präparate, keine unsinnigen Kombinationen (S. 408)

Jede Therapie und Metaphylaxe setzt eine medizinische Notwendigkeit voraus. Um festzustellen, ob eine Erkrankung überhaupt bakteriell bedingt ist (zumindest mit großer Wahrscheinlichkeit), bedarf es immer angemessener **klinischer Untersuchungen**. Da die Symptome alleine noch keinen Aufschluss über die Art und Resistenzlage eines Erregers geben, sollte möglichst vor Beginn der antibiotischen Behandlung eine **bakteriologische Diagnostik** mit Erregeridentifizierung und Empfindlichkeitsprüfungen/Antibiogramm (Methoden siehe Lehrbücher zur Mikrobiologie) eingeleitet werden.

KLINISCHER BEZUG Die Ergebnisse der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien (wie MHK) müssen hinsichtlich der Aussicht auf Therapieerfolg (in vivo) interpretiert werden. Über die sogenannten **klinischen Grenzwerte** (breakpoints) erfolgt eine Unterscheidung in sensibel, intermediär und resistent. Hierfür sind viele Aspekte zu berücksichtigen, wie Dosierung, Applikationsart und -form und pharmakokinetische Parameter in der jeweiligen Tierart sowie der Infektionsort. Zur Einschätzung ziehen Bakteriologen nach Möglichkeit bestimmte Standards heran. Die Aussage **sensibel** impliziert, dass eine durch diesen Erreger verursachte Erkrankung unter Einhaltung der Dosierungsanweisungen mit dem entsprechenden Wirkstoff höchstwahrscheinlich erfolgreich behandelt werden kann. Die Einordnung **intermediär** besagt, dass die Therapie erfolgreich sein kann, sofern sich der Wirkstoff am Infektionsort anreichert oder wenn eine Überdosierung vorgenommen wird, was eine ausreichende Verträglichkeit des Wirkstoffs voraussetzt. Der Befund **resistent** besagt, dass die am Infektionsort erreichbare Wirkstoffkonzentration wahrscheinlich nicht ausreicht, um den Erreger effizient in seinem Wachstum zu hemmen bzw. abzutöten. Klinische Grenzwerte bieten dem Tierarzt folglich eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Auswahl des am besten geeigneten Antibiotikums. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass trotz der Aussage „sensibel“ eine eingeschränkte Wirksamkeit durch besondere Bedingungen am Infektionsort (z. B. abgekapselte Prozesse, anaerobe Bedingungen) oder durch Persistenz bestehen kann.

Durch bakteriologische Untersuchungen wird die gezielte Auswahl eines Antibiotikums mit einem schmalen Wirkungsspektrum und hoher Wirkungspotenz (niedrigen MHK-Werten) gegen den/die ursächlichen Erreger möglich. Da die bakteriologischen Ergebnisse in der Regel erst nach einigen Tagen vorliegen, muss in Fällen schwerer Erkrankungen, die einer sofortigen Behandlung bedürfen (z. B. bakteriell bedingte Pneumonien), allein auf Grundlage der klinischen Diagnostik eine Antibiose ggf. mit einem Breitspektrum-Antibiotikum eingeleitet werden („kalkulierte Therapie“). Auch für diese sogenannte kalkulierte Therapie (empirisch gegen unbekannte Erreger) sind die oben genannten Auswahlkriterien, wie pharmakokinetische Eigenschaften eines Antibiotikums, sowie epidemiologische Kenntnisse (häufig beteiligte Keime, allgemeine Resistenzsituation) zu berücksichtigen. Probenmaterial für die bakteriologische Diagnostik sollte jedoch möglichst vor dem Einsatz eines Antibiotikums gewonnen werden.

Gerade wenn größere Tiergruppen therapeutisch oder metaphylaktisch (S. 403) behandelt werden, ist die bakteriologische Diagnostik nicht zu vernachlässigen. Nur durch die zwischenzeitlich vorliegenden Ergebnisse kann im Falle eines Therapieversagens auf ein wahrscheinlicher wirksames Antibiotikum gewechselt werden. Ein **Therapieversagen**, das unter anderem auf Resistenzen beruhen kann (andere Gründe sind z. B. Fehldiagnosen, falsche Auswahl oder Anwendung, besondere Bedingungen am Infektionsort), lässt sich im Allgemeinen nach 2–3-tägiger Behandlung beurteilen, denn meistens sollten die klinischen Symptome unter der Therapie nach 1–3 Tagen abklingen.

Um Rezidive und Resistenzselektionen zu vermeiden, muss eine Antibiotikagabe immer einige Tage über das Abklingen der Symptome hinaus fortgesetzt werden. Darauf sind die Tierhalter auch explizit hinzuweisen. In der Regel reicht eine 3–7-tägige Behandlung aus, einige Erkrankungen (z. B. Schweinedysenterien durch *Brachyspira hyodysenteriae*) bedürfen aber auch einer längeren Therapie. Therapeutische Dosierungen und Dosierungsintervalle, die auf der Grundlage der Erregerempfindlichkeit und der pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums festgelegt sind, müssen eingehalten werden, um Therapieversagen zu vermeiden und den weniger empfindlichen bzw. resistenten Bakterien keinen Selektionsvorteil zu verschaffen. Die Verabreichung von Antibiotika in Form von oral anzuwendenden Pulvern über das Futter oder Trinkwasser in Tierbeständen ist zwar praktikabel, aber mit einigen Problemen behaftet, wie Schwierigkeiten bezüglich der korrekten Dosierung und Kontaminationen von Stallböden und Stalleinrichtungen (z. B. Rohrleitungen) mit antibakteriell wirksamen Stoffen. Um die Problematik zu minimieren, sind Leitregeln zu beachten, wie der Einsatz von geeigneten Dosiergeräten und ausreichende Spülungen der Rohrleitungen am Ende der Behandlung. Weitere Informationen hierzu siehe Leitfaden „Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Wasser“.

15.5 Wirkstoffklassen und Vertreter

15.5.1 β -Lactam-Antibiotika

STECKBRIEF β -LACTAM-ANTIBIOTIKA

Zu den β -Lactam-Antibiotika gehören die

- **Penicilline**,
- **Cephalosporine**
- und die humanmedizinisch angewendeten Carbapeneme (z. B. Imipenem) und Monobactame (Aztreonam).

Die Bezeichnung dieser Antibiotikagruppe beruht darauf, dass alle Wirkstoffe einen viergliedrigen **β -Lactam-Ring** in ihrer Struktur aufweisen (Abb. 15.7), der für die antibakterielle Wirkung essenziell ist. Die Zerstörung des β -Lactam-Rings durch Magensäure oder die enzymatische Spaltung durch bakterielle β -Lactamasen hat einen Verlust der antibakteriellen Wirksamkeit zur Folge.

ZUM WEITERLESEN Der erste Vertreter der β -Lactam-Antibiotika war Penicillin (Benzylpenicillin), das von dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* gebildet wird. Die Entdeckung des Penicillins geht auf eine Zufallsbeobachtung durch Alexander Fleming im Jahr 1928 zurück. Auf einer verschimmelten Kultur war das Wachstum von Staphylokokken ausgeblieben. Alexander Fleming zog daraus die richtige Schlussfolgerung und postulierte, dass der Pilz eine antibakteriell wirksame Substanz bildet. Über zehn Jahre vergingen bis Florey und Chain die klinische Wirksamkeit erforschten und schließlich eine Optimierung der Gewinnung aus *Penicillium chrysogenum* den breiten therapeutischen Einsatz im 2. Weltkrieg ermöglichte.

Der Ausgangswirkstoff Benzylpenicillin ist zwar auch heute noch für viele Indikationen Mittel der ersten Wahl, jedoch wurden über 50 Substanzen der β -Lactam-Gruppe entwickelt. Die Synthese von **Penicillinen** baut dabei auf der fermentativ hergestellten **6-Aminopenicillansäure** auf (Abb. 15.7). Mit der Zielsetzung das Wirkungsspektrum zu erweitern, die Stabilität gegen bakterielle β -Lactamasen zu erhöhen und die pharmakokinetischen Eigenschaften, wie orale Bioverfügbarkeit und Wirkungsdauer, zu verbessern, wurden weitere Penicilline entwickelt. Die **Cephalosporine** als zweite große Gruppe der β -Lactame leiten sich aus der **7-Aminocephalosporansäure** ab (Abb. 15.7). Cephalosporine unterscheiden sich ebenfalls in ihrem Spektrum und in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Die in der Humanmedizin eingesetzten **Carbapeneme** und **Monobactame** als weitere Strukturen der β -Lactame stehen nicht als

Tierarzneimittel zur Verfügung und werden daher nachfolgend nicht berücksichtigt.

Clavulansäure besitzt ebenfalls einen β -Lactam-Ring. Sie hat zwar nur eine sehr geringe antibakterielle Aktivität, hemmt jedoch bestimmte bakterielle β -Lactamasen, sodass die Wirksamkeit von Penicillinen gegenüber β -Lactamase-bildenden Bakterien verbessert wird.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind sowohl für Penicilline als auch für Cephalosporine gut charakterisiert. Substitutionen an der 6-Aminopenicillansäure bzw. an der 7-Aminocephalosporansäure haben einen entscheidenden Einfluss auf das Wirkungsspektrum gegen verschiedene Bakterien sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften, wie nachfolgend bei den einzelnen Wirkstoffen besprochen. Allgemein weisen die β -Lactam-Antibiotika ein Molekulargewicht zwischen 300 und 500 Da auf. Sie sind besonders im leicht sauren pH-Bereich gut wasserlöslich und nicht sehr stabil gegen Licht und hohe Temperaturen, was bei der Lagerung dringend zu beachten ist.

Pharmakodynamik Die β -Lactam-Antibiotika wirken sekundär **bakterizid**. Sie greifen hemmend in die Zellwandsynthese ein, indem sie das Endstadium der Peptidoglykan-Synthese bei proliferierenden Bakterien inhibieren (Abb. 15.8). Das **Peptidoglykangerüst** der bakteriellen Zellwand wird auch als **Murein** bezeichnet. Diese Struktur ist für die physikalische Stabilität der Bakterienzelle wichtig und kommt in der Säugetierzellmembran nicht vor, was die selektive Toxizität gegen Bakterien erklärt. β -Lactam-Antibiotika binden sich mit mittlerer bis hoher Affinität über ihren β -Lactam-Ring irreversibel an die sogenannten **Penicillin-bindenden Proteine (PBP)** wie die **Mureinsynthase**, die als **Transpeptidasen** die Glykanstränge über kurze Peptidketten quervernetzen und damit das Peptidoglykanskelett aufbauen und stabil halten. Die Hemmung der Mureinsynthese durch die β -Lactam-Antibiotika hat einen Bruch in der Bakterienzellwand zur Folge. Dadurch werden Autolysine aktiviert, die eine weitere Schädigung der Zellwand hervorrufen. Infolge des osmotischen Gradienten schwillt die Bakterienzelle an und lysiert.

Wie in Abb. 15.9 schematisch dargestellt, sind die PBP an der inneren (zytoplasmatischen) Membran der Bakterien lokalisiert. Um diesen Angriffsort zu erreichen, muss ein β -Lactam-Antibiotikum folglich zunächst äußere bakterielle Barrieren überwinden. Die bei grampositiven Bakterien vorhandene dicke Mureinschicht wird durch β -

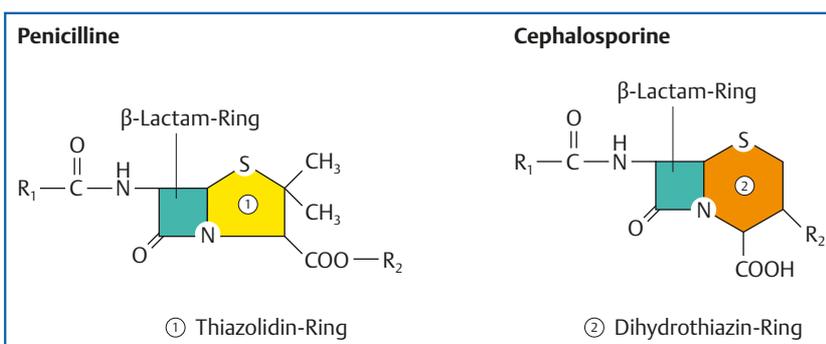


Abb. 15.7 Grundstrukturen von β -Lactamen.