

# „Vergessene Antibiotika“ zur Therapie multiresistenter Erreger?

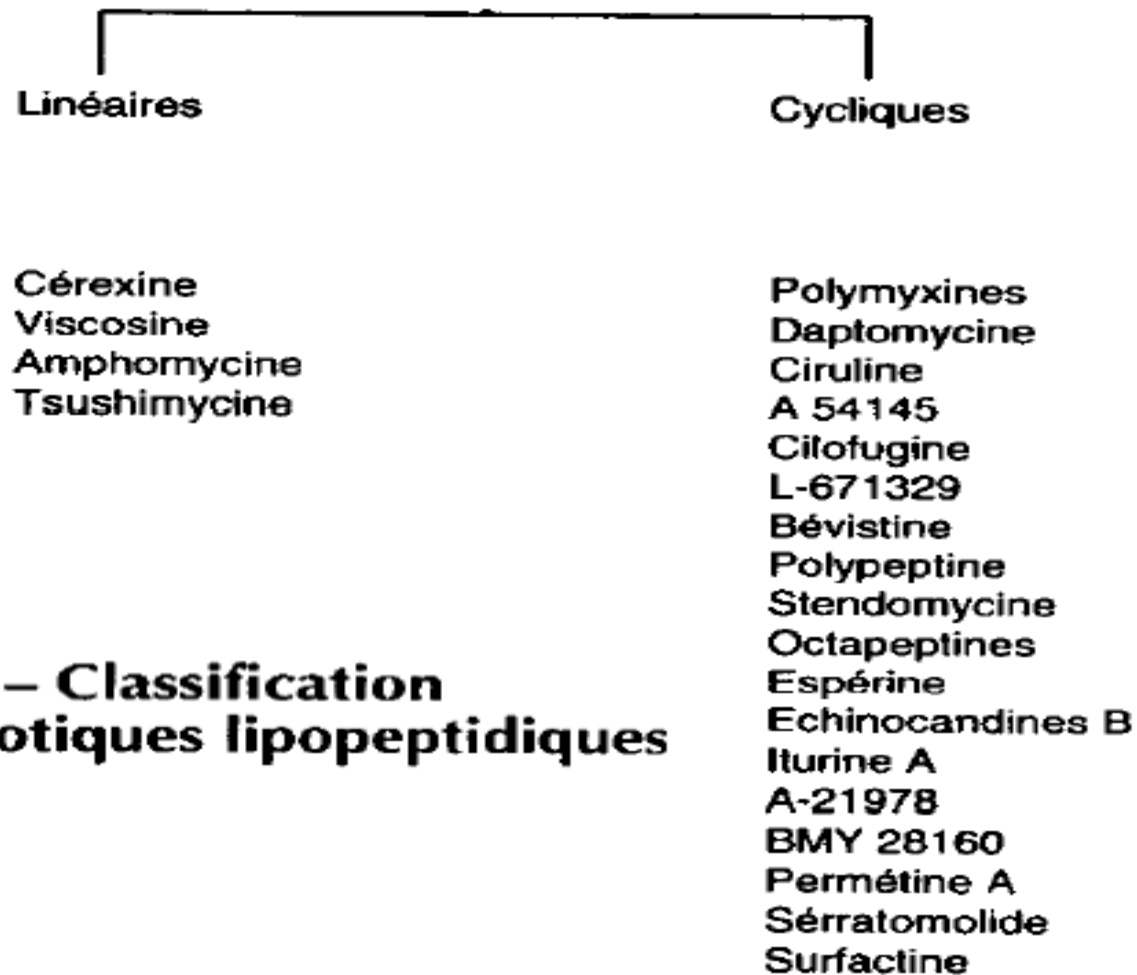
P. M. Shah

20. Jahrestagung der  
Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V.  
2006

# Vergessene Antibiotika

- Polymyxine / Colistin
- Chloramphenicol / Thiamphenicol
- Nitrofurantoin

## Lipopeptides (antibiotique)



**Figure 39 – Classification des antibiotiques lipopeptidiques**

# Polymyxin B (Pfizer)

- Produktion der parenteralen Form 1999 eingestellt
- Produktion der oralen Form 2002 eingestellt
- Januar 2005  
parenterales Polymyxin B nur in Argentinien, Japan und Uruguay im Vertrieb

# Polymyxine

- **Basische zyklische Lipopeptidantibiotika**  
weitere Peptidantibiotika sind Bacitracin, Thyrothricin, Daptomycin
  - **Stoffwechselprodukt aus**  
*Bacillus polymyxa* = Polymyxin\*  
*Bacillus colistinus* = Colistin
- \*ein Komplex von Polymyxin A-E und M
- **Klinisch relevant ist**  
Colistin = Polymyxin E  
Polymyxin B (nicht mehr im Handel)

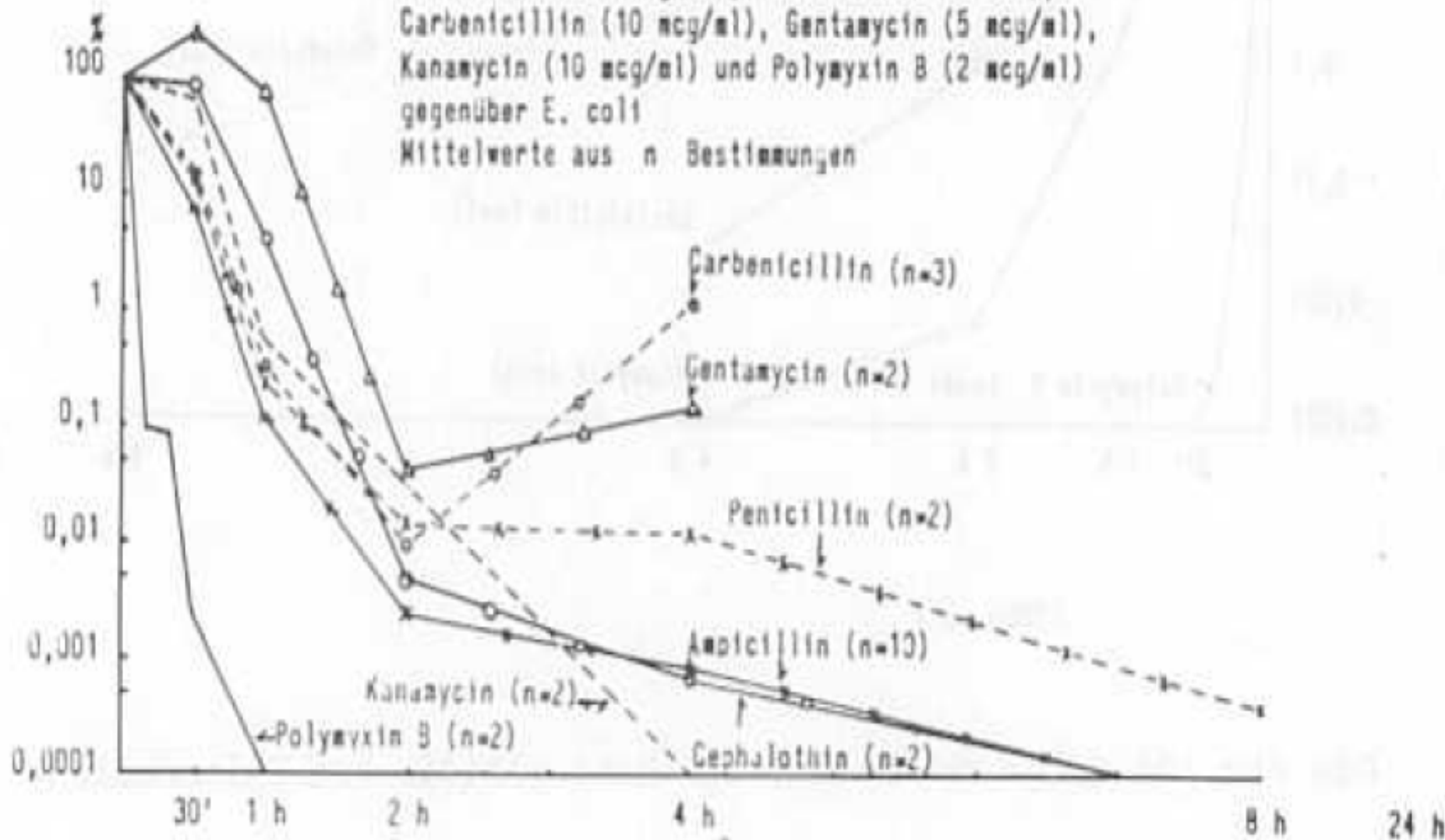
# Colistin - Wirkmechanismus

- Verändert die Permeabilität durch Reaktion mit Phospholipid-Komponenten der Zytoplasmamembran
- Bakterizid (MBK = 1 x bis 2 x MHK) auch auf nicht proliferierende Keime
- Wirksam nur gegen extrazelluläre Keime (klinisch nicht wirksam bei Brucellose oder Typhus, trotz guter In-vitro-Aktivität)

# Colistin

- Starke Abhängigkeit von Inokulum  
Einsaat- Erhöhung von  $10^3$  auf  $10^7$  →  
MHK-Erhöhung um 8 bis 10fach
- Keine nennenswerte Resistenzsteigerung in-vitro
- Komplette Parallel-Resistenz zwischen Colistin und Polymyxin B
- Na-Polymetholsulfonat (Liquoid) antagonisiert die Wirkung
- Post-antibiotische Wirkung: 2 – 3 h

Kinetik der Bakterizidie von Ampicillin (10 µg/ml),  
 Cephalothin (10 µg/ml), Penicillin (100 E/ml),  
 Carbenicillin (10 µg/ml), Gentamycin (5 µg/ml),  
 Kanamycin (10 µg/ml) und Polymyxin B (2 µg/ml)  
 gegenüber E. coli  
 Mittelwerte aus n Bestimmungen

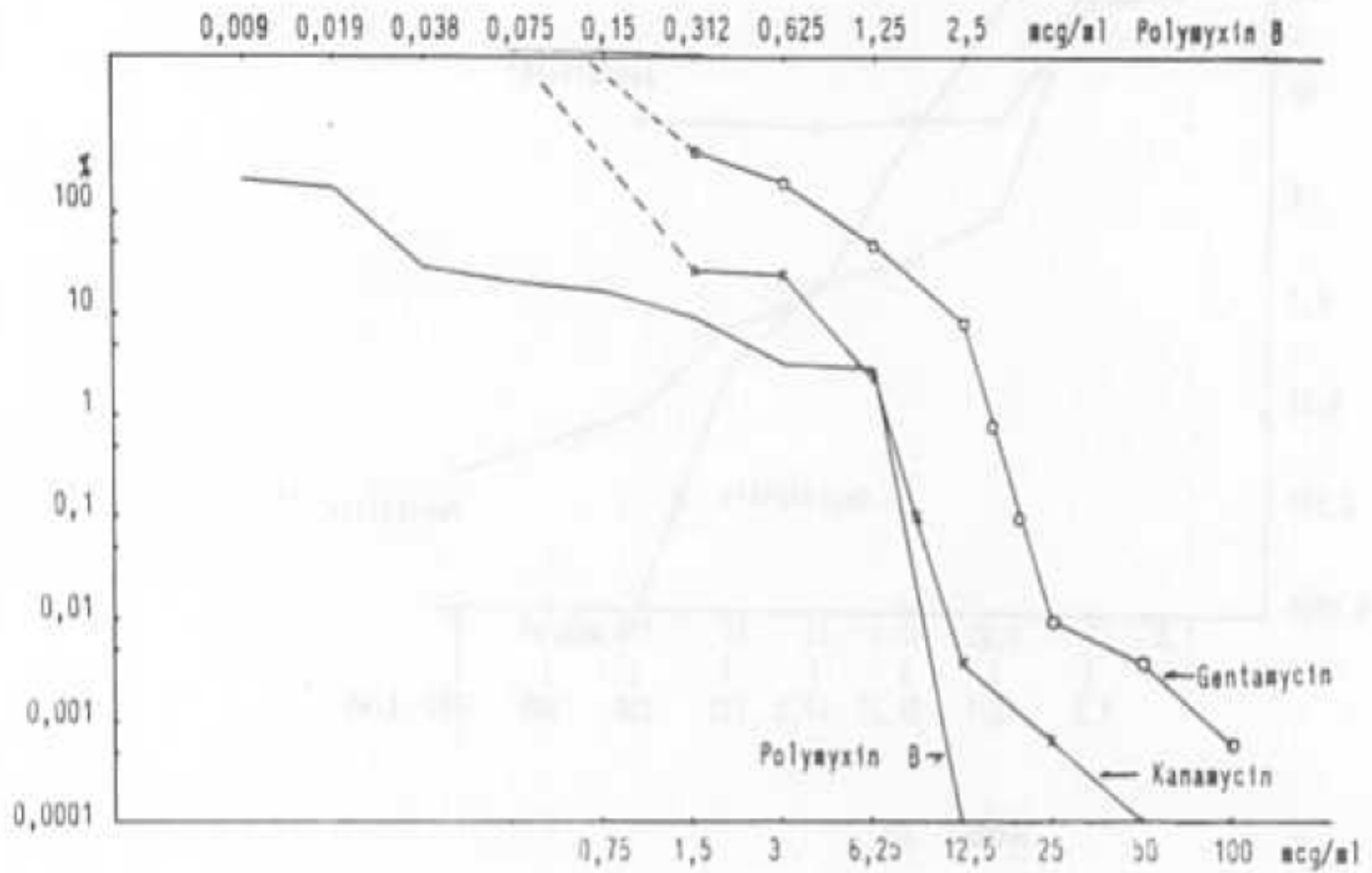


# T-99% in Minuten

Antibiotikum	E. coli	Klebsiella
Cephalothin	73	56
Gentamycin	95	64
Polymyxin B	6	9

Gewählte Konzentration = 2 x MHK

Dosis-Wirkungsrelation der Bakterizidie von Gentamycin (exp. 1 h), Kanamycin (exp. 1 h)<sup>24</sup> und Polymyxin B (exp. 20 min.) gegenüber E. coli 4102 Medium: ABM 3



# Colistin In-vitro Vergleich

## % Empfindlich

Erreger	CAZ	CIP	IMI	COL
Acinetobacter	56	28	33	100
E. coli	31	23	100	100
Klebsiella	19	13	94	94
P. aeruginosa	27	27	39	67
S. maltophilia	k.a.	k.a.	0	0

# Colistin In-vitro Resistenz

- Proteus spezies
- Serratia marcescens
- Burkholderia cepacia
- Vibrio cholerae El Tor  
*Andere Vibrionen sind empfindlich!*
- Bacteroides fragilis  
*Andere Bacteroides und Fusobakterien sind empfindlich*
- Neisseria spezies
- Gram positive Erreger

# Colistin

- Colistin-Sulfat (oral):  
Keine Resorption nach oraler Gabe  
(Ausnahme Neu- und Frühgeborene, Säuglinge)
- Parenterale Formen:  
~~Polymyxin B – Sulfat (Pfizer)~~  
Colistimethat-Natrium (Grünenthal)  
(Zugelassen zur Inhalation)  
Colistimethat-Na oder  
Colistin-Methan-Sulfonat (International)
- Eiweißbindung gering (<20%)

mcg/mL

Urine and serum values in adults following Parenteral (IM or IV) administration of Coly-Mycin M Parenteral

colistin base activity

IV  
IM

Urine

Serum

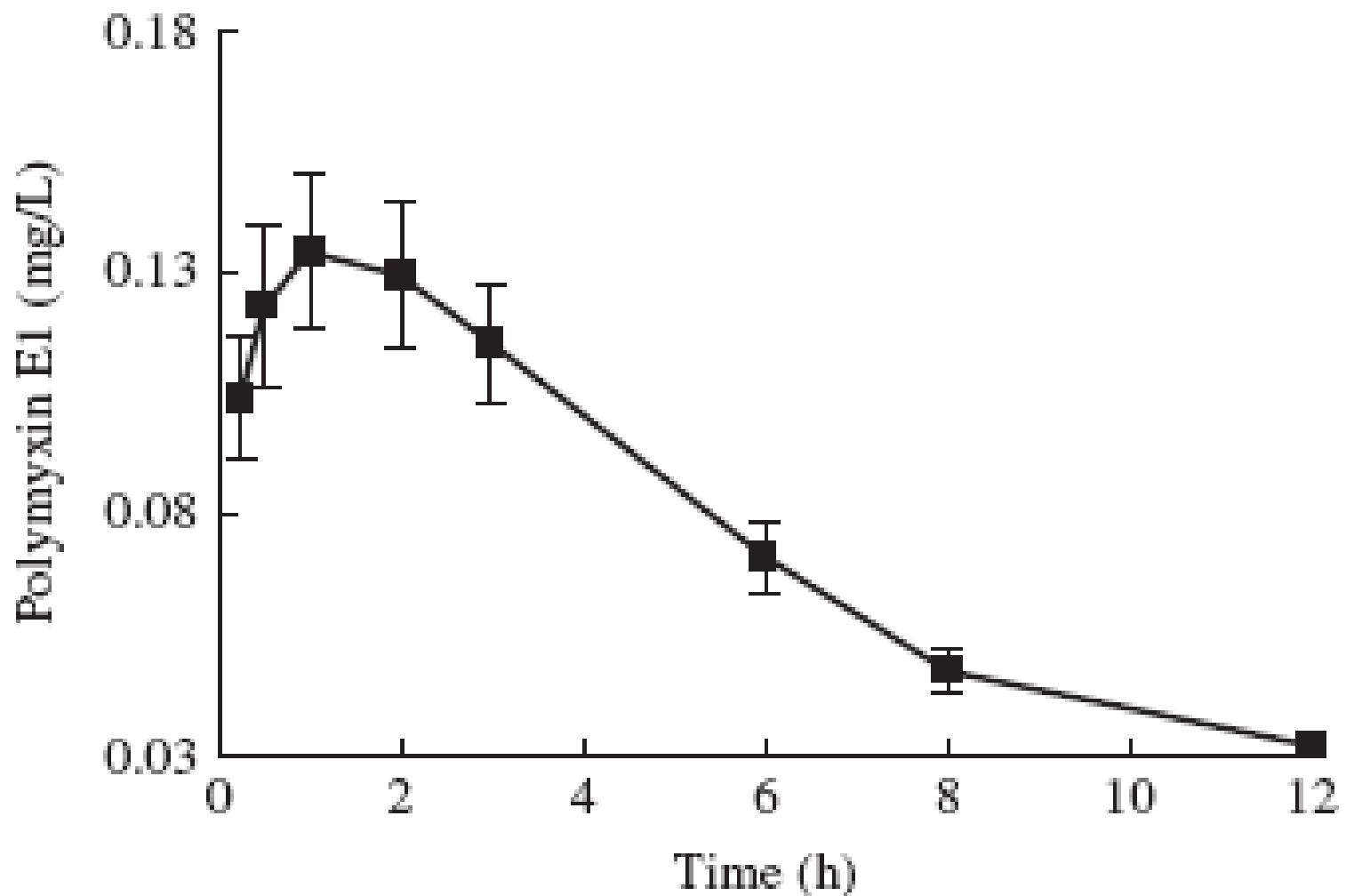
Hours



# Colistin - Pharmakokinetik

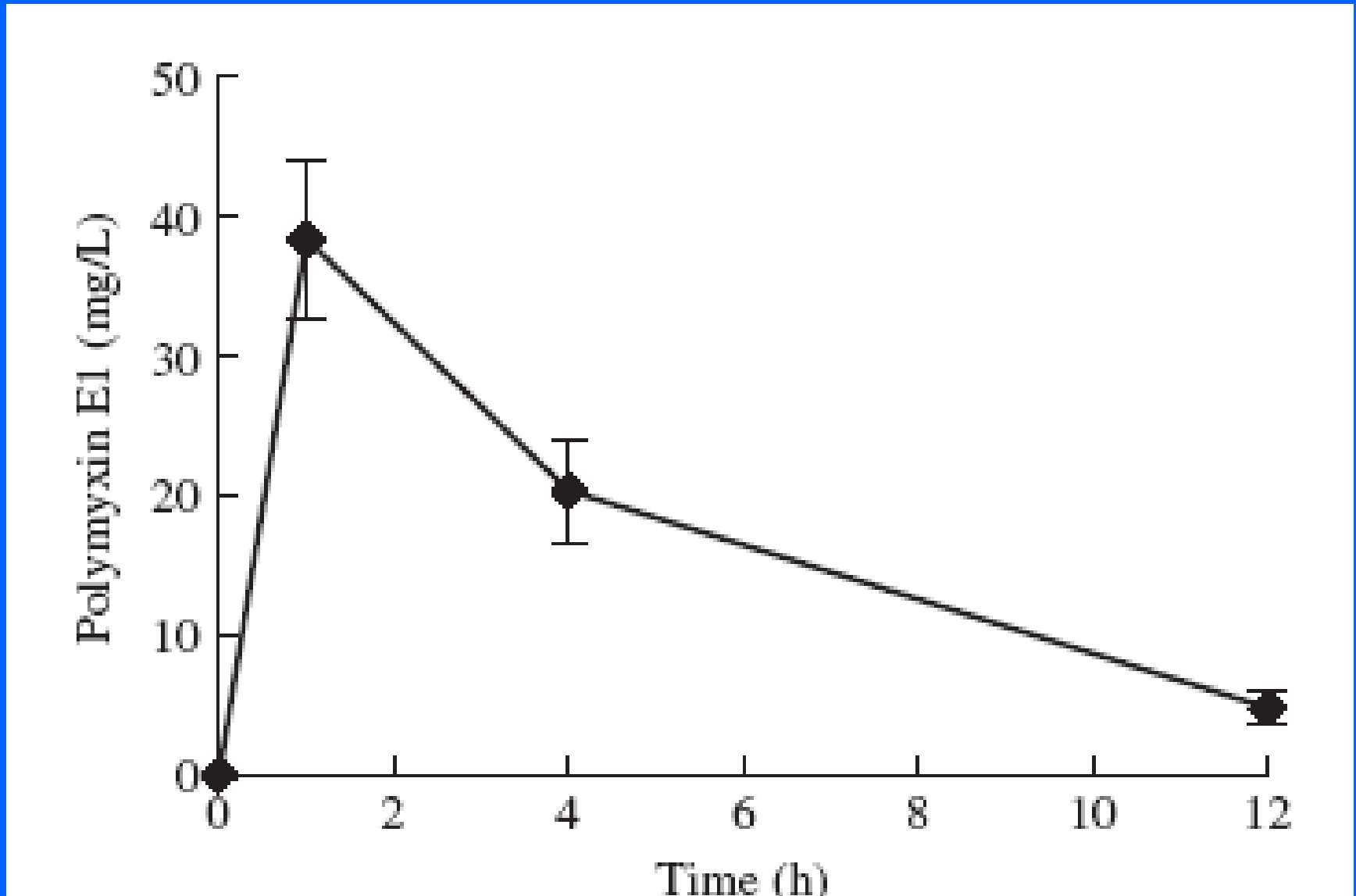
Parameter	Wert
Gesamt-Clearance	$2,01 \pm 0,46$ ml/min/kg
Verteilungsvolumen	$340 \pm 95$ ml/kg
$t_{1/2}$	$4,2 \pm 1,3$ Stunden

# Serum-Konzentrationen nach Inhalation mit Colistin\*



Ratjen et al Essen 2006: \* 2 Mill Einheiten

# Sputum-Konzentrationen nach Inhalation mit Colistin\*



*Ratjen et al Essen 2006: \* 2 Mill Einheiten*

# Colistin UAW

- **Neurotoxizität**  
Parästhesien, Kopfschmerzen
- **Nephrotoxizität**  
vor allem bei bestehender Vorschädigung
- **Allergische Reaktionen**  
Urtikaria, Exanthem
- **Neuromuskuläre Blockade**  
bei intraperitonealer Gabe  
bei intrathekaler Gabe von mehr als 5mg Krämpfe

# Colistin – Dosierung

- bei normaler Nierenfunktion:  
37.500 – 75.000 E/kg alle 12 Stunden i.v.  
Maximal 10 Mega E pro Tag  
  
(Maximale Dosierung 14,5 Mega E pro Tag berichtet)
- Substanz wird in 0,9% NaCl  
oder 5% Glukose langsam  
infundiert
- 1 Flasche = 79 mg Colistimethat-Natrium  
= 33,3 mg Colistin-Base = 1 Mega E

# Colistin – Dosierung

- bei Niereninsuffizienz alle 12 Stunden\*:  
Clearance

40 – 70%            37.500 – 57.000 E/kg

25 – 40%            37.500 E/kg

10 – 25%            24.000 E/kg

\* oder Dosierungsintervall verlängern

- Colistin wird durch CV-VHDF eliminiert  
(Clearance 11,9 ml/min)

# Colistin Zusammenfassung

- Zur topischen Administration als Inhalation zugelassen
- Die für Inhalation zugelassene Form kann parenteral gegeben werden.
- Dosis-Steigerung bei Dialyseverfahren vermutlich erforderlich
- Kombination mit Rifampicin häufig synergistisch
- 10 Flaschen à 79 mg kosten € 182,49

# Thiamphenicol

- Analogon von Chloramphenicol
- Erheblich geringer aktiv als CHL
- Stärkere Hämatotoxizität als CHL
- 1968 in BRD eingeführt
- Nicht mehr im Handel

# Chloramphenicol

- Zunahme der Empfindlichkeit von z.B. *E. coli* und *Salmonella* spp.
- 53% der ESBL-bildenden Stämme empfindlich (*Rickerts et al Frankfurt 2006*)
- Keine Kreuz-Allergie mit den anderen häufig eingesetzten Substanzen
- Als Reserve-Antibiotikum weiterhin wichtig

# Escherichia coli

**Table 1.** Proportions (%) of resistant isolates from each collection (data for 1991 and 1999 taken from Enne *et al.*<sup>2</sup>)

Antibiotic	Percentage of resistant isolates			$\chi^2$ for trend
	1991 ( <i>n</i> = 360)	1999 ( <i>n</i> = 359)	2004 ( <i>n</i> = 391)	
Ampicillin	46.9	59.9	51.9	NS
Chloramphenicol <sup>a</sup>	20.2	15.3	7.9	<i>P</i> < 0.01
Gentamicin	6.7	2.8	0.5	<i>P</i> < 0.01
Kanamycin <sup>a</sup>	8.1	5.6	1.8	<i>P</i> < 0.01
Streptomycin <sup>a</sup>	33.9	34.3	41.2	<i>P</i> < 0.05
Sulphonamide <sup>a</sup>	39.7	46.0	45.5	NS
Tetracycline	36.9	40.9	30.7	NS
Trimethoprim	33.3	39.3	35.6	NS

TABLE 1. Antimicrobial resistance pattern of *Salmonella enterica* serotype Typhi, Kolkata, India<sup>a</sup>

Antimicrobial	No. of resistant strains/total no. tested (%)		
	1991 to 1992 <sup>b</sup>	1998 to 1999 <sup>c</sup>	2003 to 2004 <sup>d</sup>
Chloramphenicol	221/221 (100)	13/26 (50)	17/132 (13) <sup>e</sup>
Ampicillin	221/221 (100)	15/26 (58)	17/132 (13) <sup>e</sup>
Amoxicillin-clavulanic acid	ND	ND	0/132 (0)
Cotrimoxazole	221/221 (100)	17/26 (65)	19/130 (15) <sup>e</sup>
Ciprofloxacin	0/221 (0)	0/26 (0)	13/131 (10) <sup>f</sup>
Ofloxacin	ND	ND	2/132 (2) <sup>g</sup>
Ceftriaxone	ND	0/26 (0)	0/129 (0)

# Chloramphenicol

- Sehr breites Wirkspektrum
- Bakteriostatisch gegen fast alle Gram negative und positive aerobe und anaerobe Bakterien, Brucella, Treponema, Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma, Vibrio
- Natürliche Resistenz bei P. aeruginosa, Mycobacteria, Nocardia

# Chloramphenicol

- Handelsname: Paraxin pro injectione
- Nach oraler Gabe 90% Resorption  
Keine orale Form in D zugelassen
- Eiweißbindung: 50%
- Halbwertzeit: 3 Stunden
- Sehr gute Penetration in fast alle Organe  
(inkl. ZNS!)
- Renale Ausscheidung (75%) überwiegend  
als Glukuronid

# Chloramphenicol - UAW

- Irreversible Panzytopenie oder aplastische Anämie  
(1 Fall pro 20.000 – 60.000 / Letalität: 50%)  
Kann innerhalb von 3 Wochen bis 4 Monate nach  
Behandlungsende auftreten
- Reversible Depression der Erythrozytopoese  
Dosis-abhängig / sehr selten / Cave: G-6PD-Mangel
- Grey-Syndrom  
bei Neu- und Frühgeborenen wegen Leberinsuffizienz
- Neuritis nervi optici (reversibel)  
Bei Langzeitgabe

# Chloramphenicol

- Dosierung:  
3 x 0,5 – 1 g als langsame Injektion **nicht als Infusion**
- Gesamtdosis:  
25 – 30 g bei Erwachsenen  
700 mg/kg bei Kindern  
d.h. Therapie-Dauer 10-14 Tage!
- 10 Flaschen à 1,0 g kosten €41,93

# Nitrofurane

- 1943/1944 entdeckt
- 1944 topisch zur Wundbehandlung
- Im Handel 2006:  
Nitrofurantoin / Nitrofurantoin / Nitrofurantoin
- *Weitere nitroheterozyklische Substanzen*  
*Nitroimidazole (z.B. Metronidazol),*  
*Nitrothiazole (z.B. Niridazol)*

# Nitrofurantoin

- Muss durch bakterielle Nitroreduktasen in aktive Form übergeführt werden
- Bindet an bakterielle Ribosomen und verhindert Proteinsynthese
- Bakteriostatisch bei niedriger Konz.  
Bakterizid bei hoher Konzentration
- Post-antibiotischer Effekt bei *E. coli* von ca. 1 Stunde nach Exposition zu 2 x MHK

# Nitrofurantoin

- Aktiv gegen fast alle HWI-Erreger  
Ausnahme *P. mirabilis* und *P. aeruginosa*
- Resistenzentwicklung unter Therapie sehr selten
- Keine Kreuzresistenz zu anderen Chemotherapeutika

# % Nitrofurantoin empfindlich

Erreger	2004		2003	
	E. coli	96,4	87,9*	96,3
Klebsiella	86	82*	89,7	78,2*
MRSA	88,6	-	97,2	-

\* Cefpodoxim resistente Stämme  
*Rosenthal, Wiesbaden*

# Nitrofurantoin

Erreger	Merkmal	Empfindlich
S. aureus	OXA = S	99,3
S. aureus	OXA = R	98,1
E. faecalis	Vanco = S	98,7
E. faecalis	Vanco = R	97,0
E. faecium	Vanco = S	35,9
E. faecium	Vanco = R	40,8

# Nitrofurantoin

- Rasche, vollständige Resorption im Dünndarm
- Makrokristallines NFT wird langsamer resorbiert
- Bioverfügbarkeit durch Einnahme zu den Mahlzeiten höher
- In den tieferen Darmabschnitten Abbau durch Darmbakterien (2% im Stuhl nachweisbar)

# Nitrofurantoin

- Eiweißbindung: 60-77-90%
- Rasche Verteilung in intra- und extra-zelluläre Kompartimente
- Verteilungsvolumen: 5 x Blutvolumen
- Im Serum kaum messbare Konzentrationen
- Hohe Konzentrationen im Urin (50-250 mg/l)  
*(bei Hunden ca. 20% auch in der Galle)*
- Elimination renal (40% unverändert im Urin)
- Metabolisierung hauptsächlich in der Leber
- Metabolite sind inaktiv

# Nitrofurantoin - UAW

- **Gastrointestinaltrakt**  
Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- **Polyneuropathien und Parästhesien**  
bei Langzeiteinnahme, Niereninsuffizienz, Diabetes
- **Lungenreaktionen**  
akute „allergische“ Form (Lungenödem)  
chronische interstielle Pneumonie / Lungenfibrose\*
- **Hepatopathie**  
Cholestase, chronisch aktive Hepatitis\*

\* Bei Langzeitanwendung

# Nitrofurantoin

- Harnwegstherapeutikum
- Aktiv auch gegen Cefpodoxim resistente *E. coli* / Klebsiellen und MRSA und Vancomycin resistente *E. faecalis*
- Akute HWI:  
2-3 x 100 mg (retard) für 6-7 Tage
- Chronische HWI (rez. Prophylaxe):  
1-2 x 100 mg (retard) über Monate
- 20 Kaps. à 100 mg (retard) kosten  
€11,74

