



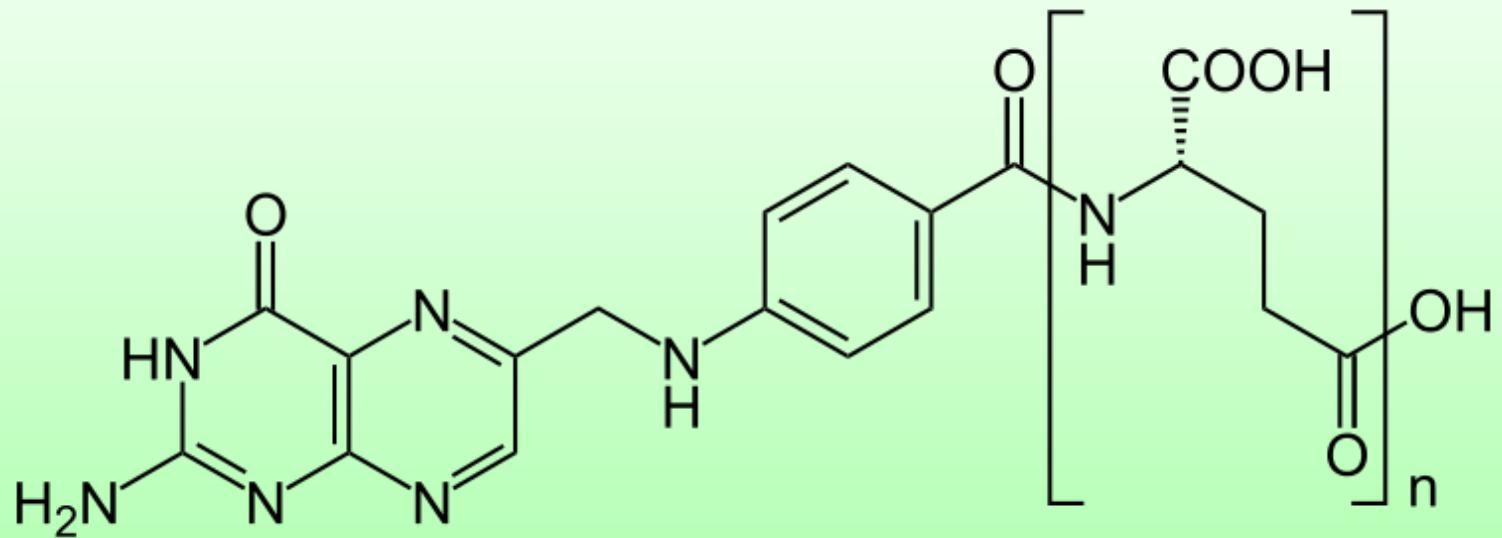
“Alte“ Antibiotika gegen Gram-positive Erreger

1. Folsäureantagonisten
2. Fusidinsäure
3. Clindamycin
4. Fosfomycin



“Neu“ ... Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin
Teicoplanin, Vancomycin,
β-Laktame

Folsäure



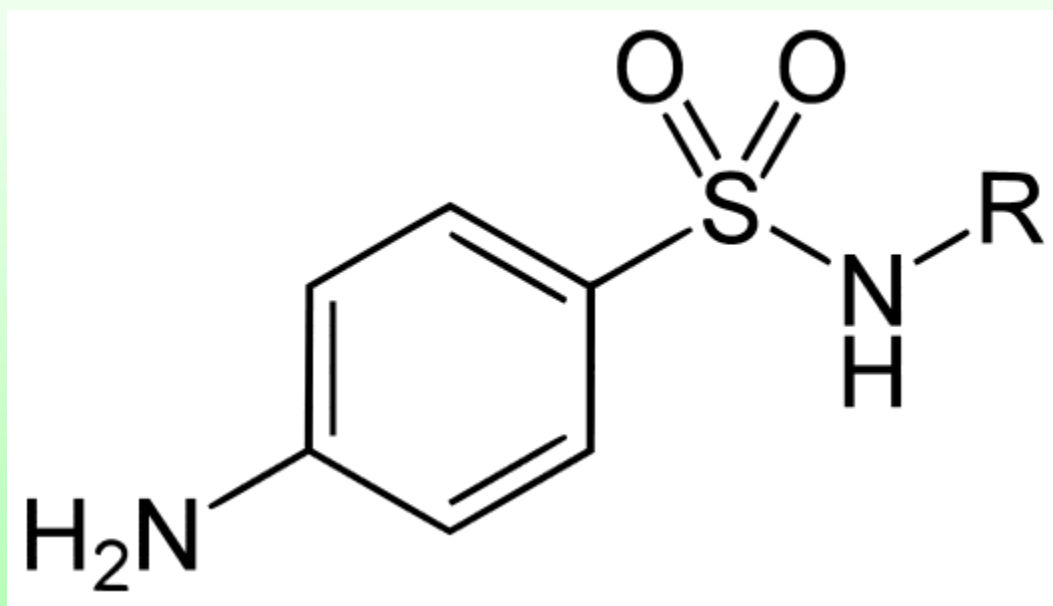
Folsäure Antagonisten

- Sulfonamide
- Trimethoprin
- Iclaprim
- Methotrexat
- Dapson
- Proguanil

Sulfonamide

- korrekter Ausdruck: Sulfonilsäureamide
 - 1908 Gelmo
 - 1932 Domagk: Prontosil
 - 1939 Nobelpreis an Domagk
- Einteilung nach Halbwertszeit
 - Kurzzeitsulfonamide: Sulfadiazin
 - Mittelzeitsulfonamide: Sulfmethoxazol
Sulfametrol
 - Langzeitsulfonamide: obsolet

Sulfonamide



Wirkungsspektrum der Sulfonamide

Streptokokken

Salmonellen

Aktinomyzeten

Pneumokokken

Nocardien

Meningokokken

Chlamydien

Streptokokken

Pneumozystis

E. coli

Toxoplasma

•

Plasmodien

•

Isospora

S. aureus?

Nebenwirkungen der Sulfonamide

- Allergische Reaktionen 1 – 3 %
- Nierenschädigung durch Auskristallisation
- Gastrointestinale Beschwerden
- Hyperbilirubinämie
- Cholestase

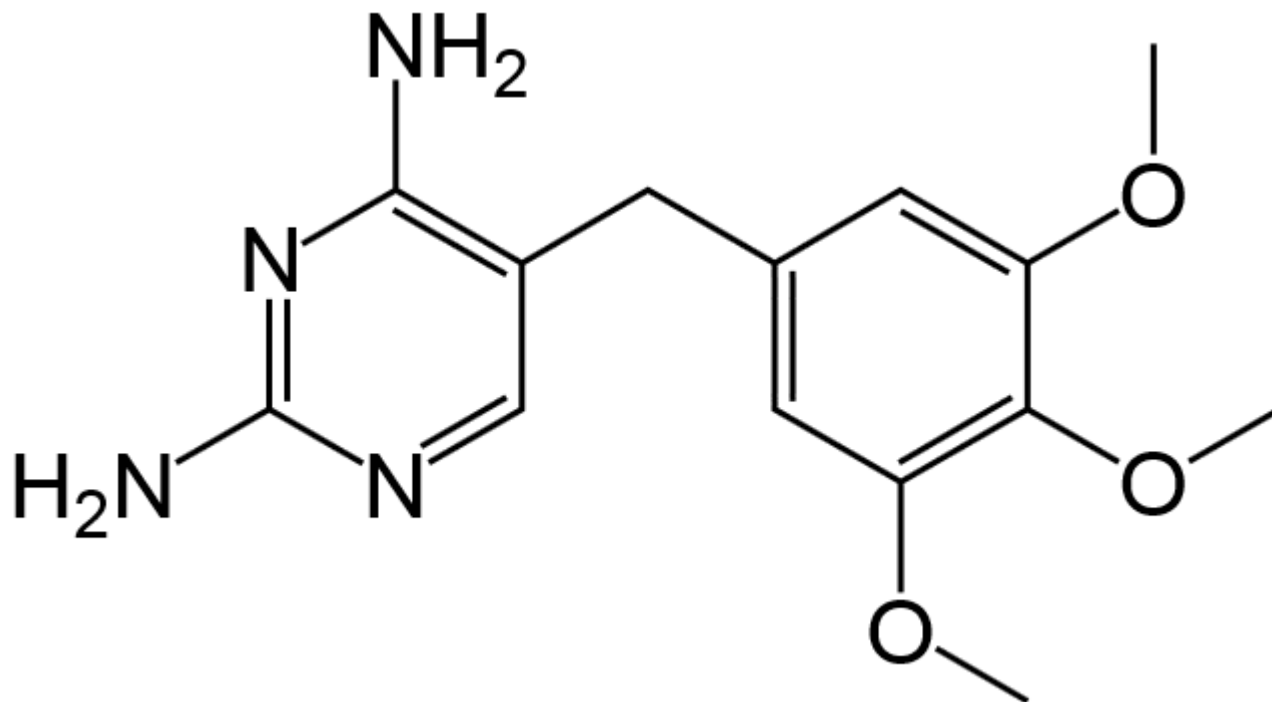
Sulfonamide – Ursachen für ihren Untergang

- Schwangerschaft / Frühgeborene
- Hämatologie (G-6PD Mangel)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Haut)
- Resistenzentwicklung, (Harnwegsinfektionen)
- Nephrotoxizität

Kombination mit Trimethoprim

- Synergistischer Effekt (?)
- Geringere Resistenzentwicklung (?)
- Bessere Verträglichkeit (?)
- Patientrechtliche Ansprüche

Trimethoprim



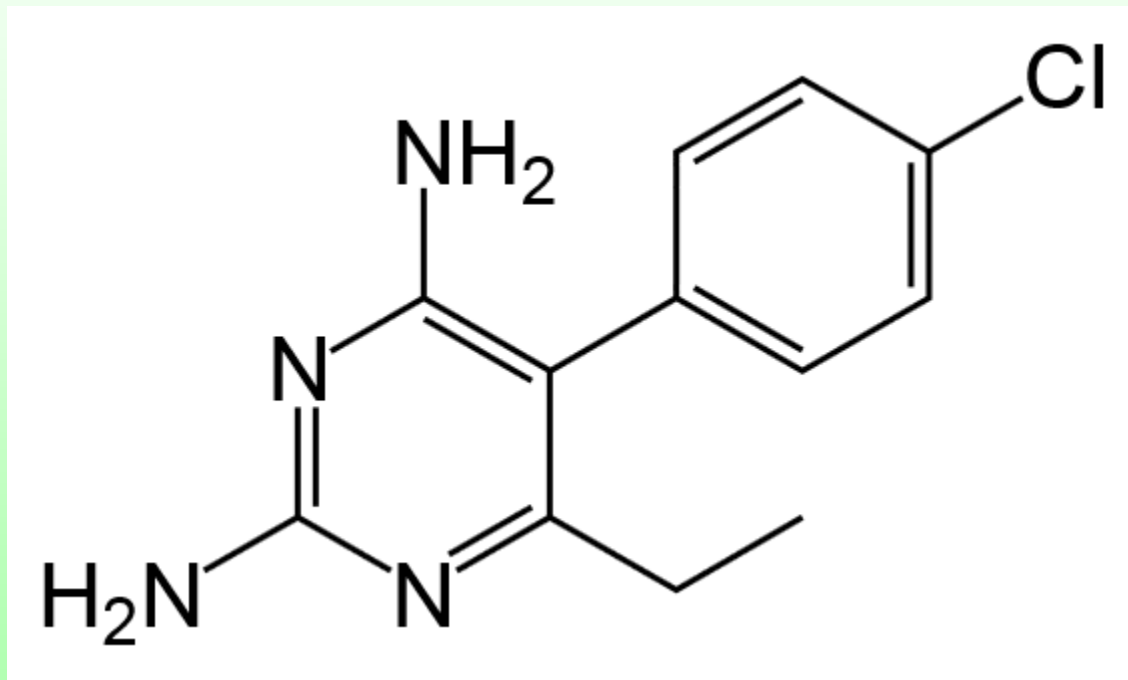
Cotrimoxazol – doppelte Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese

- Bakterizidie? Kommerz?
- Verbreitung des antimikrobiellen Spektrums?
- Burkholderia/Stenotrophomonas/Nocardia
Pneumozystis/Toxoplasmosa/Plasmodien/
Isospora
- Gute Resorption, gute Gewebekonzentration
- M. Wegener
- Salmonellen, Shigellen, E. coli
- Hämatotoxizität, ZNS-Störungen, Haut...

Warum Sulfametrol/Trimethoprim **i.v.**

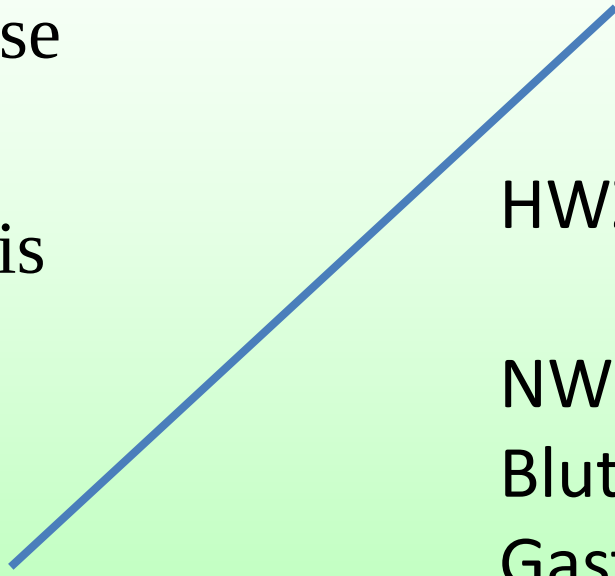
- Verbesserte Löslichkeit von Sulfametrol (kein Lösungsvermittler) im Vergleich zu Sulfmethoxazol (Groke 1994)
- Wertigkeit bei Pneumonie durch *P. jiroveci*
bei intrakraniellen Infektionen z.B. Nokardiose
bei Infektionen durch *S. aureus*
- Bessere Verträglichkeit als Trimethoprim /Sulfmethoxazol

Pyrimethamin



Pyrimethamin – wer braucht das heute noch?

- Toxoplasmose
- Malaria
- Pneumozystis
- Isosporiasis



HWZ 80 – 90 h

NW:

Blutbildungsstörungen

Gastrointest. Störungen

ZNS-Störungen

Dermatitis

ERSATZ DURCH TRIMETHOPRIM

Kombinationen von Folsäureantagonisten

Trimethoprim / Sulfmethoxazol

Trimethoprim / Sulfametrol

Pyrimethanin / Sulfadoxin

Pyrimethanin / Sulfadiazin

Iclaprim

- Nachfolger von Trimethoprim
- Gute Wirksamkeit gegen MSSA, MRSA, Streptokokken, Pneumozystis
+ Spektrum wie Trimethoprim
- Oral und parenteral
- Proteinbindung 93 %, HWZ 2,5 h
- Metabolisierung über CYP 3A4 und CYP 2 C19, QT-Verlängerung
- Kombination mit Sulfonamiden?





Patient mit MRSA in TEP möchte sich nicht mehr operieren lassen!

- Vor 5 Jahren dritte TEP, immer wieder Infektion mit MRSA
- Patient geht nach Hause mit 2x2 TMP/SMT forte
- Kommt nach 6 Jahren zum Arzt wegen BPH, ist so merkwürdig blass

Blutbild: Ery 2.8 T/l/ MCV 110



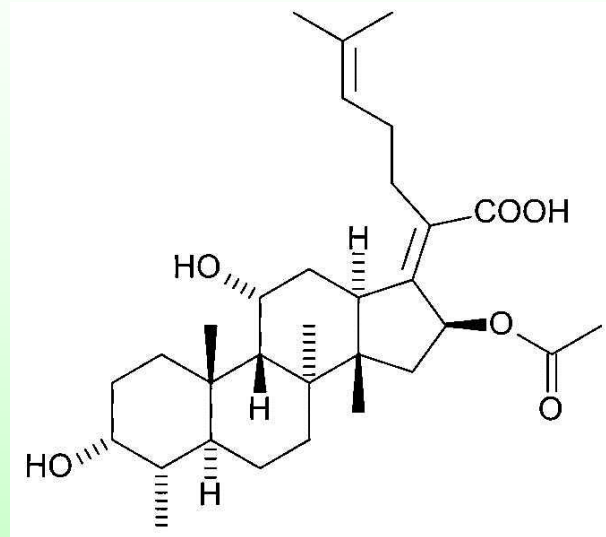
Zusammenfassung/Folsäureantagonisten

- Als MTX Standardtherapie bei LE und RA
- Sulfonamide waren die ersten Antibiotika
- Als Sulfsalazin Standard bei BID
- Nebenwirkungen: ZNS, Haut, Blut, Leber, $k^+ \uparrow$
- Renaissance durch die Kombination mit Trimethoprim und Pyrimethamin
- Sulfonamide und Trimethoprim als Standardantibiotika z.B. bei Typhus überholt (?)

Zusammenfassung/Folsäureantagonisten

- Zu billig → Absturz
- Topische Anwendung?
- Unverzichtbar bei Infektionen durch Pneumozystis jiroveci und Toxoplasmose
- Unverzichtbar bei Infektionen durch Stenotrophomonas, Burkholderia und Elisabethkingia
- Bessere Verträglichkeit von Sulfametrol verglichen mit Sulfmethoxazol
- Mittel der letzten Wahl bei MRSA

Fusidinsäure



Steroid-Antibiotikum, MG: 516,7 g/Mol

Herkunft: *Fusidium coccineum*

(Vorkommen ferner in *Mucor ramannianus* and *Isaria kogana*)

In den 1960'ern entwickelt von den Leo-Laboratorien in Dänemark

Fusidinsäure

Wirkmechanismus:

Hemmung der Proteinsynthese durch Bindung an den Elongationsfaktor G (Ef-G) am Ribosom

Wirkpektrum:

- grampos.: Staphylokokken, Corynebakterien, best. Clostridien
- gramneg.: Neisseria, Moraxella, Legionella pneumophila, Bacteroides fragilis
- Nocardien, Mycobacterium leprae.

Unwirksam oder unzureichend wirksam gegen Enterokokken, Streptokokken, Pneumokokken, zahlr. gramnegative Keime

Kaum wirksam gegen M. tuberculosis

Fusidinsäure

Darreichungsformen:

- Salbe / Creme (fast weltweit)
- Tabletten zu 250 mg (Österreich, Kanada, Rußland)

Indikationen für die systemische Gabe:

- Kanada (und USA):
Infektionen von Haut, Weichteilen, Knochen, Gelenken
- Österreich, Dänemark, Großbritannien:
 1. Infektionen durch *Staphylococcus aureus*: Osteomyelitis; traumatische und chirurgische Wundinfektionen; Haut- und Weichteilinfektionen (Abszesse, Furunkulose, Phlegmone, Pyodermien, Verbrennungen); Pneumonie; Sepsis, Leber- und Milzabszesse; Mastitis.
 2. Antibiotikaassoziierte **Colitis** durch *Clostridium difficile*.

satinf.com/fusidic-acid-oral-injection-6fs und
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0010418/?report=details

Fusidinsäure

Dosierung bei systemischer Gabe:

3x tgl. 500 mg (Österreich: 4x500 mg bei KG >70 kg)

Pharmakokinetik:

- Orale Bioverfügbarkeit: 91%
- HWZ: 8-13 h
- C-max nach 2h: 11 (250 mg) bzw. 30 mg/l (500 mg)
- Serumkonz. n. 3 Tagen (3x tgl. 500 mg) ca. 80 mg/l
- Hepatische Metabolisation (wahrsch. *CYP-3A4*)
- prakt. keine renale Ausscheidung, nicht dialysierbar
- Einnahme mit Nahrung: AUC um 19% reduziert

Fusidinsäure

Drei Resistenzmechanismen:

- chromosomal vermittelt (fusA-Gen):
Veränd. Elongationsfaktors -> Bindung erschwert
- Plasmid-vermittelt (fusB- und fusC-Gen):
Reduktion der Membranpermeabilität
- enzymatischer Abbau

Keine Kreuzresistenzen m. Betalaktamen (z.B. MRSA)

Grenzwert nach EUCAST für *Staph. aureus*

MHK < 1 mg/l: Sensibel; MHK > 1 mg/l: Resistent

(Quelle: Österreichische Fachinformation, Stand Januar 2012)
Großbritannien: < 0,5 mg/l = sensibel; > 2,0 mg/l = resistent)

Fusidinsäure

Weitere Eigenschaften:

- Sehr gute Weichteil-Penetration
- Verdrängung and. Substanzen aus Albuminbindung

Interaktionen:

- Statine absetzen: Vermehrt Rhabdomyolyse
- HIV-Proteasen-Inhibitoren (CYP-3A4):
- Hepatotoxizität
- Alkalisierende Substanzen und Antacida vermeiden
- Vitamin-K-Antagonisten: Verstärk. d. Antikoagulation
- Cyclosporin-Plasmakonzentration erhöht

Fusidinsäure

Anwendungshinweis:

Möglichst mit anderen AB *kombinieren*, da wahrscheinlich bereits eine einzelne Mutation zur Resistenz führen kann (?)

Synergistische oder additive Wirkung:

- Rifampicin
- Penicilline, Cephalosporine
- Erythromycin
- Clindamycin

Antagonismus: Chinolone

Fusidinsäure

Potentielles Einsatzgebiet:

- MSSA
- MRSA
- Cl. difficile

Mangels *vergleichender* Studien keine Empfehlungen zur Anwendung von Fusidinsäure bei MRSA möglich.

Nathwali et al., Clinical Evidence (Online) 2010

Staphylokokken und Fusidinsäure

Resistenz-Situation in Europa 2008

% d. Isolate mit MHK >2 mg/l

	Staph. aur.	KNS
Deutschland	2,9	32,9
Belgien	6,5	42,9
Frankreich	6,5	49,4
Griechenland	42,2	25,0
Großbritannien	11,8	47,6
Irland	19,9	50,0
Israel	2,9	28,0
Italien	2,7	21,9
Polen	1,5	12,5
Spanien	1,4	25,0
Schweden	3,1	37,5
Schweiz	6,8	47,4
Türkei	6,3	32,0

Staphylokokken und Fusidinsäure: Resistenz-Situation in Europa 2008

% d. Isolate mit MHK >2 mg/l

	Staph. aur.	KNS
USA	0,3	7,3
Kanada	7,0	20,0
Australien	7,0	10,8

Anm.: Fusidinsäure in den USA bisher kaum verwendet

Orale Fusidinsäure als Monotherapie für MRSA-Eradikation ungeeignet

MRSA Besiedlung auf Intensivstation in Taipei / Taiwan:

6 Patienten: orale Fusidinsäure: 2 eradiziert, davon 1 Rezidiv

10 Patienten: ø Therapie: 5 verloren MRSA innerh. v. 1-8 Wo.

Initial: alle MRSA-Stämme sensibel auf Fusidinsäure

Fusidinsäure: 2 Stämme wurden hochresistent (MHK 64 und 256 mg/l).

Konsequenz: Keine (systemische) Monotherapie mit Fusidinsäure zur Eradikation einer Besiedlung.

Fusidinsäure vs. Linezolid

198 Erwachsene mit “Cellulitis” oder Wundinfektionen

(Anm.: Der englische Ausdruck “Cellulitis” entspricht in erster Linie dem deutschen Wort „Erysipel” und kann in zweiter Linie auch „Phlegmone” bedeuten.)

Fusidinsäure: 1. Tag 2x 1500 mg, dann 2x 500 mg tgl.

Linezolid: 600 mg 2x tgl.

Therapiedauer: jeweils 10-14 Tage

Fusidinsäure vs. Linezolid **nicht** unterlegen.

Fusidinsäure

Kombinationswirkungen *in vitro*:

Synergismus:

- Makrolide
- Aminoglykoside

Indifferenz:

- Betalaktame
- Rifampicin

Antagonismus:

- Chinolone

(Collignon & Turnidge, International Journal of Antimicrobial Agents 1999)

Clindamycin

- Halbsynthetisches Derivat des Lincomycins
- Aktivität gegen Staphylokokken (MSSA)
 Streptokokken
 Bacteroides fragilis
 Gardnerella
 Plasmodien
 Toxoplasma

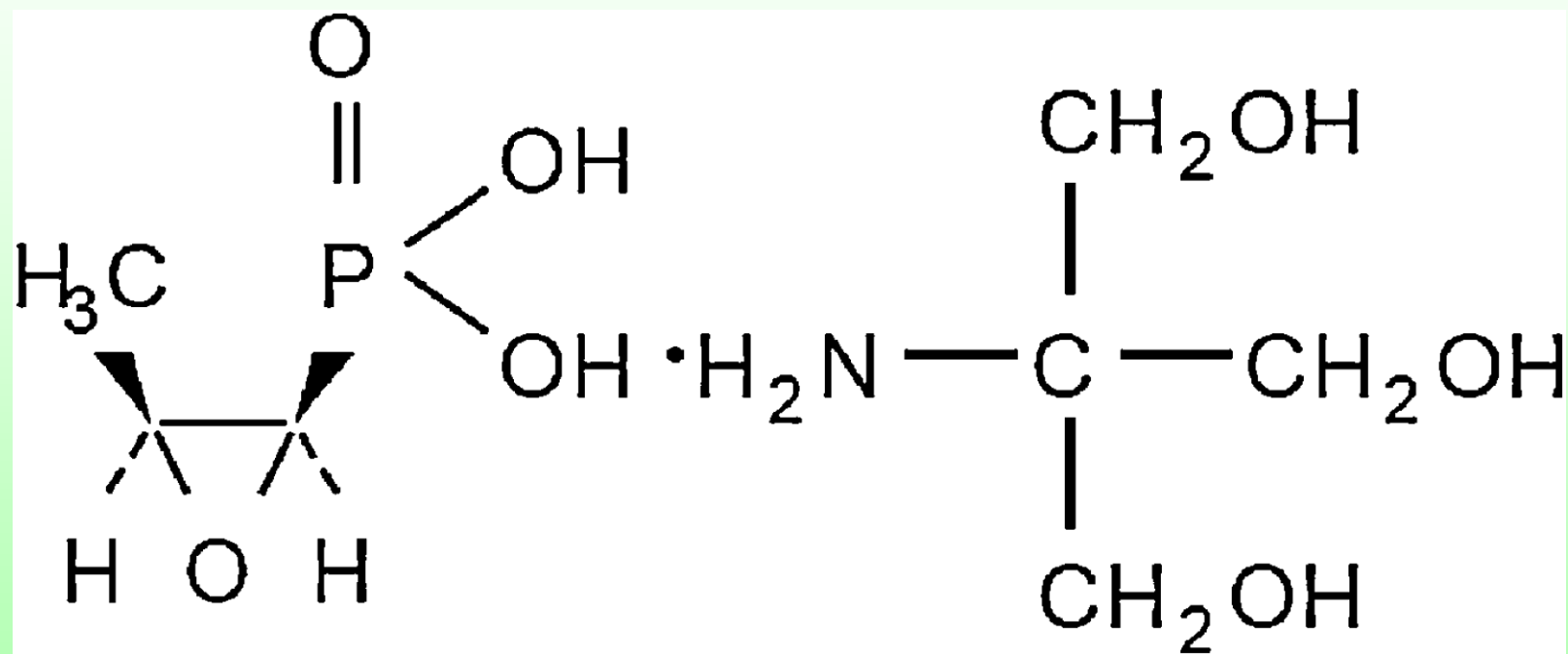
Clindamycin

- Resistenzen bei MRSA
Streptokokken
Bacteroides fragilis
Clostridien
- Selektion von C. difficile
‘pseudomembranöse Enterokolitis‘
- Allergische Reaktionen selten

Clindamycin - Indikationen

- Osteomyelitis
- Abszesse
- Peritonitis
- Zahninfektionen
- Erysipel – Fasziiitis
- Malaria, Babesiose
- Toxoplasmose

Fosfomicin



Fosfomycin

- 1969 als Fosfonomycin aus *Streptomyces fradiae* entdeckt
- natürliches Antibiotikum mit Epoxidstruktur
- Molekulargewicht 138, keine Eiweißbindung
- lokal als Nasen- und Ohrentropfen
- systemisch als orale und parenterale Applikation
- immunstimulierend und nephroprotektiv

Fosfomycin – An antibiotic we administer via inhalation

...cystic fibrosis...

...ventilator associated pneumonia...

DK-2970 SERENDEX Pharmaceuticals 2014

Fosfomycin

- Irreversibler Inhibitor des Enzyms Mur A → Interferenz mit der Mureinbiosynthese
- Angeblich schnelle Resistenzentwicklung bei Monotherapie (klinische Studien?)
- Kleines Molekül, hohe Na-Belastung
- Maximale Dosis 20g Fosfomycin/Tag

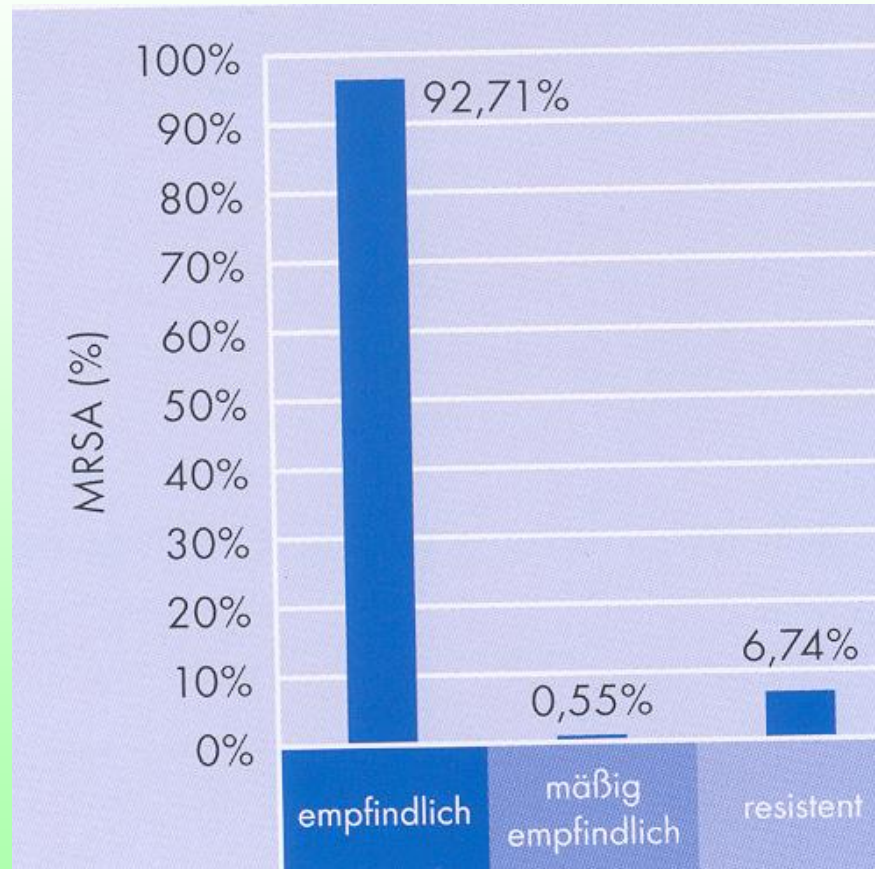
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Fosfomycin

- **Hypernatriämie**
- Übelkeit
- Hepatitis
- Neutropenie
- Phlebitis
- Exanthem

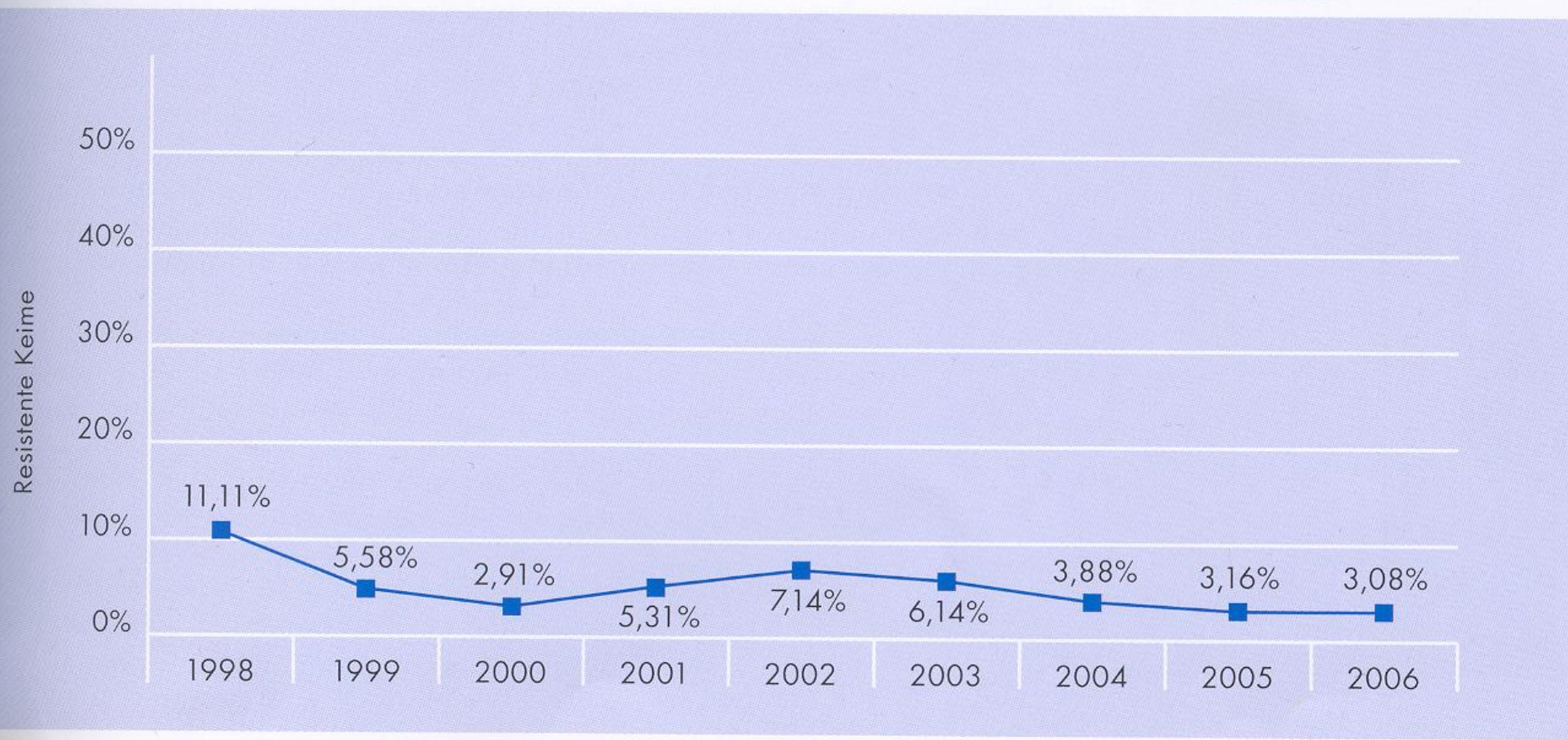
Wirkmechanismus von Fosfomycin

- Epoxyd-Antibiotikum, irreversibler Hemmstoff des Enzyms Mur A (UDP-N-Acetylglucosamin-enophyruvyl-transferase)
- Mur A katalysiert den ersten Schritt der Mureinbiosynthese...
- Synergistische Effekte mit Betalaktamen?

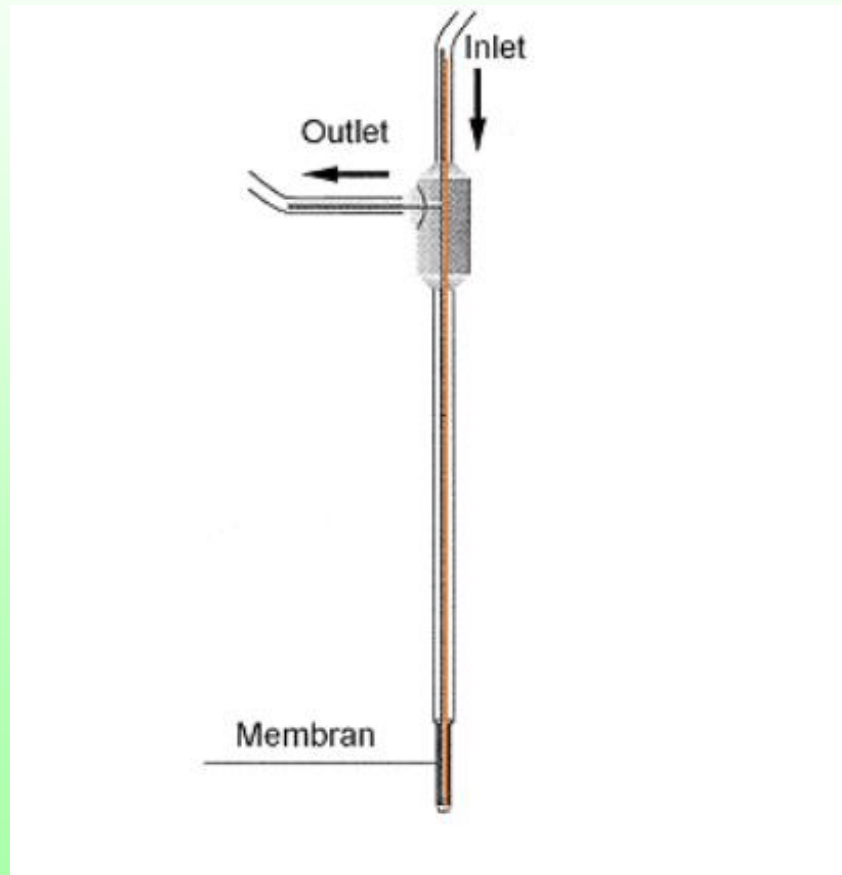
MRSA - Fosfomycin



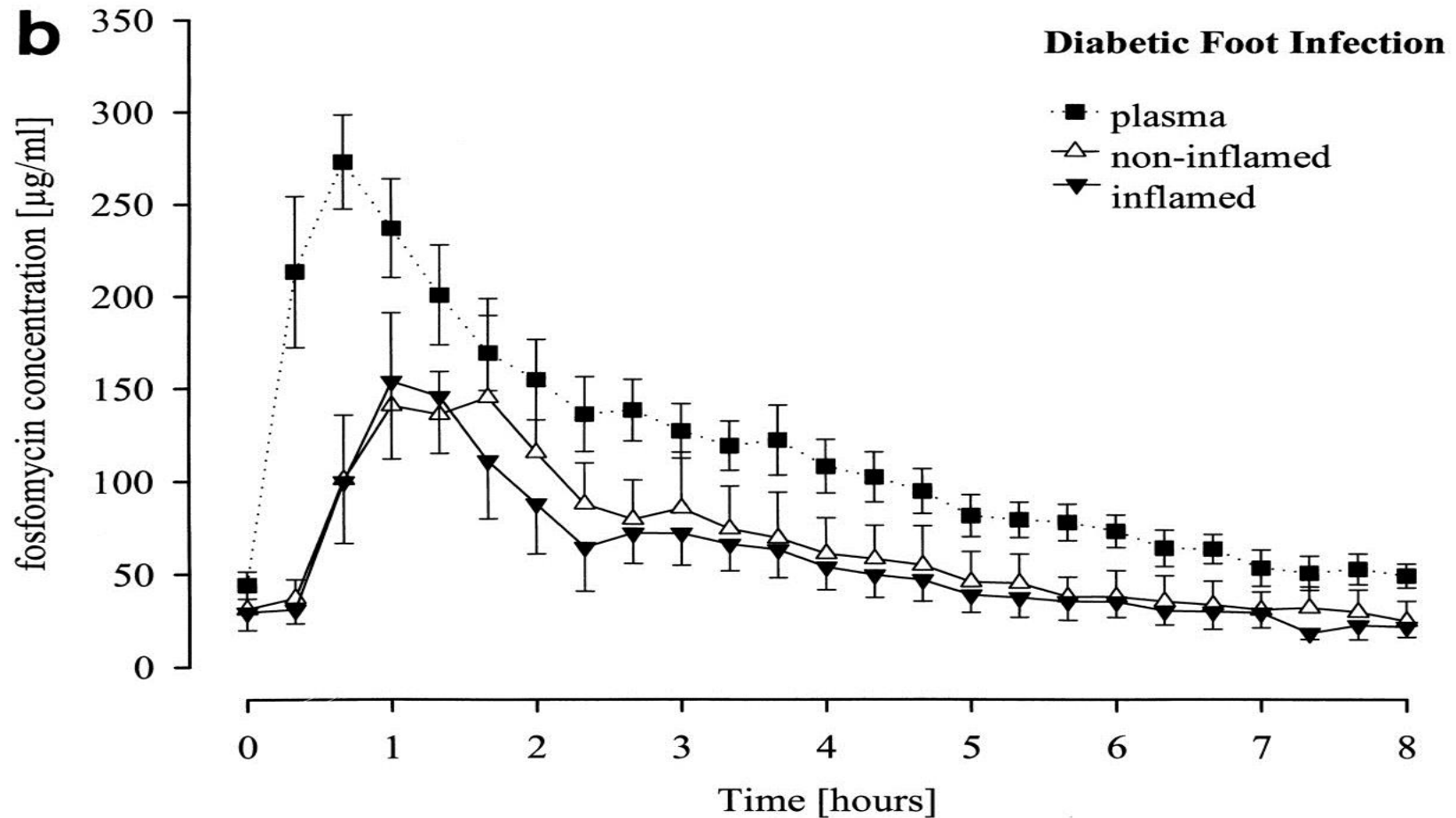
Resistenzen gegen Fosfomycin - MRSA (n=2425) im Zeitverlauf (1998-2006/Okt) AKH Wien



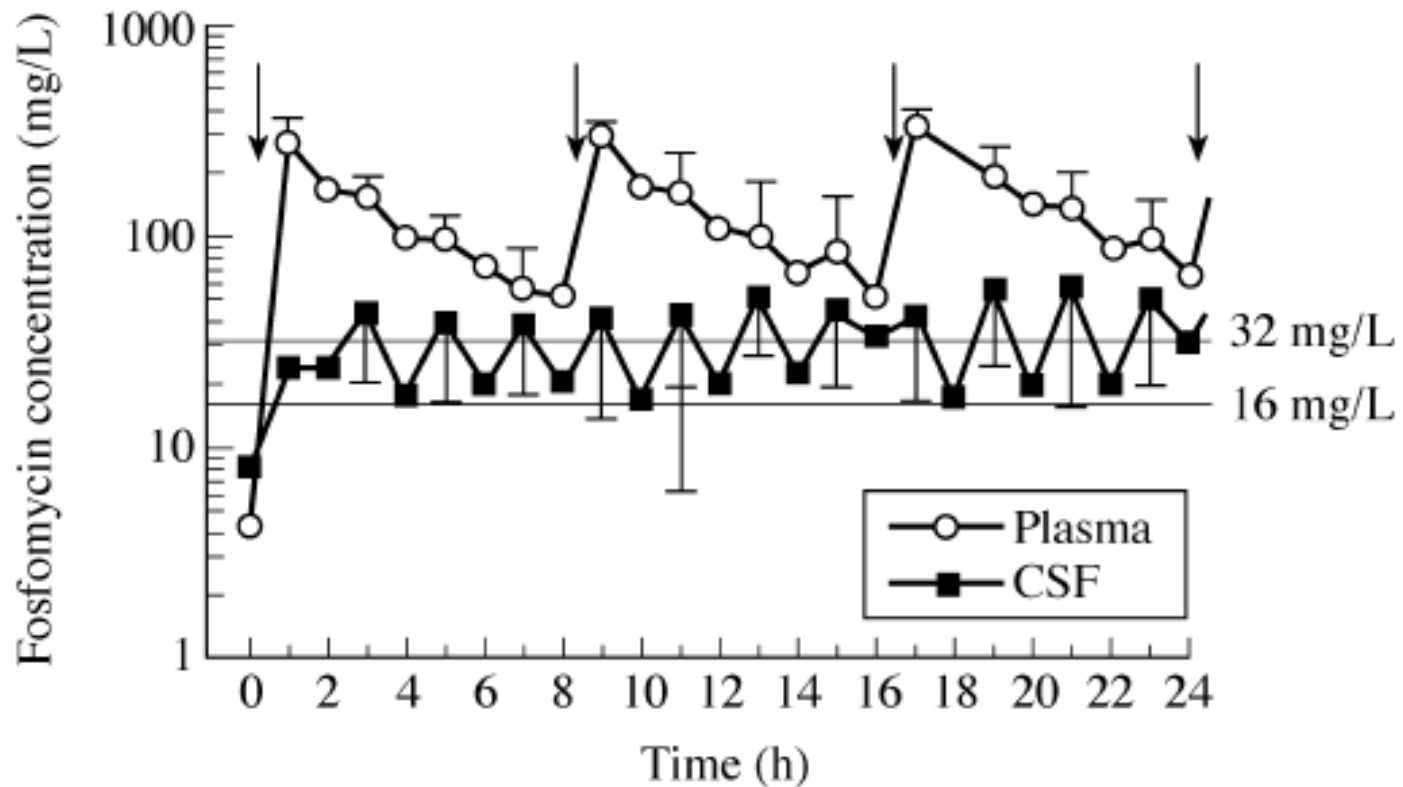
Mikrodialyse



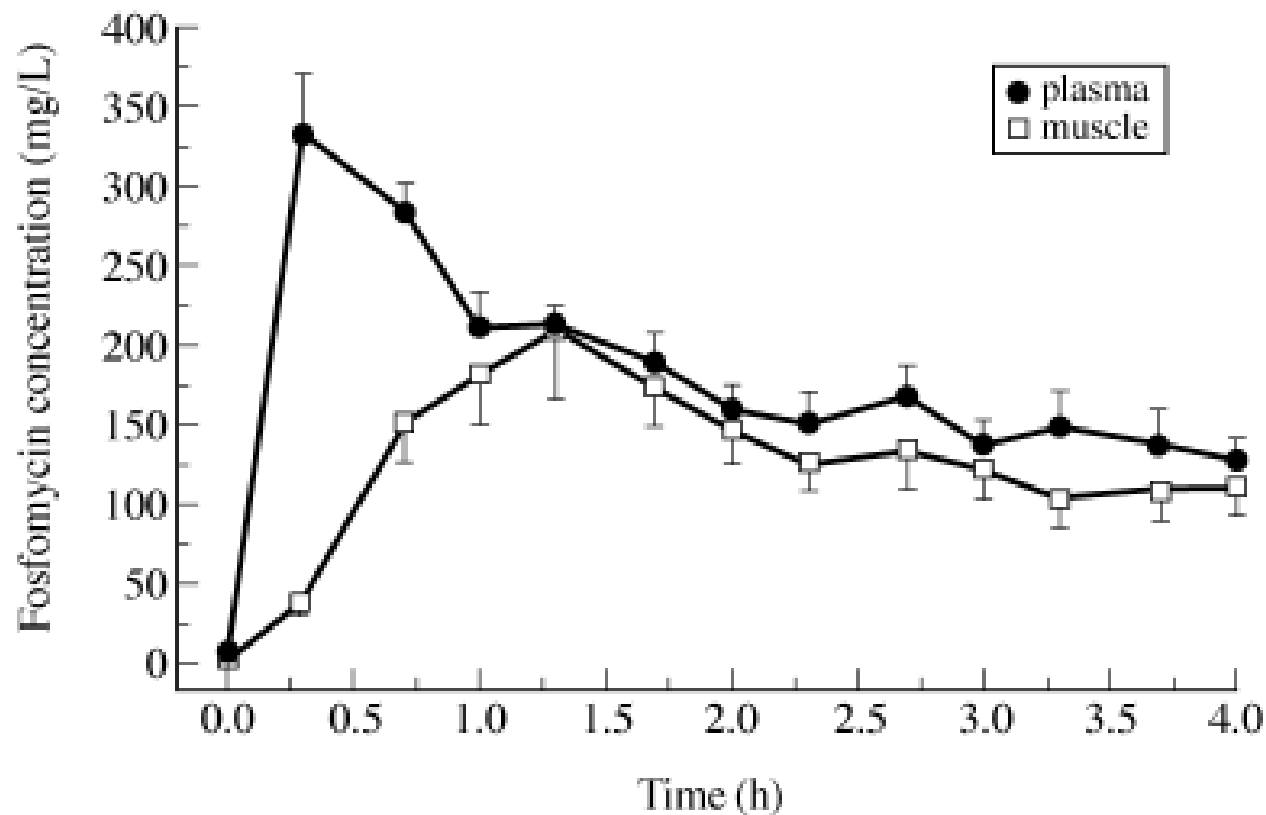
Fosfomycin Interstitial Space Concentrations after 5 g intravenously



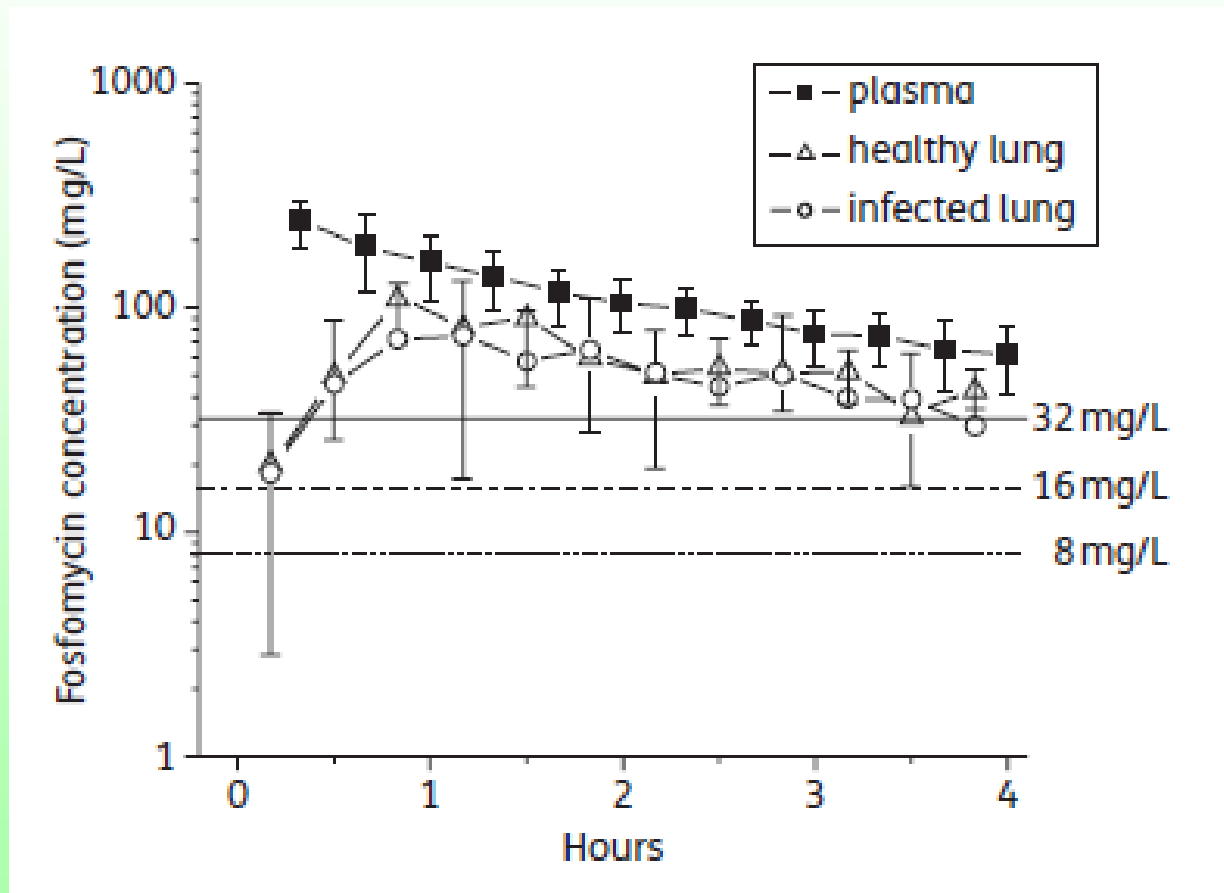
Fosfomycin / Liquor



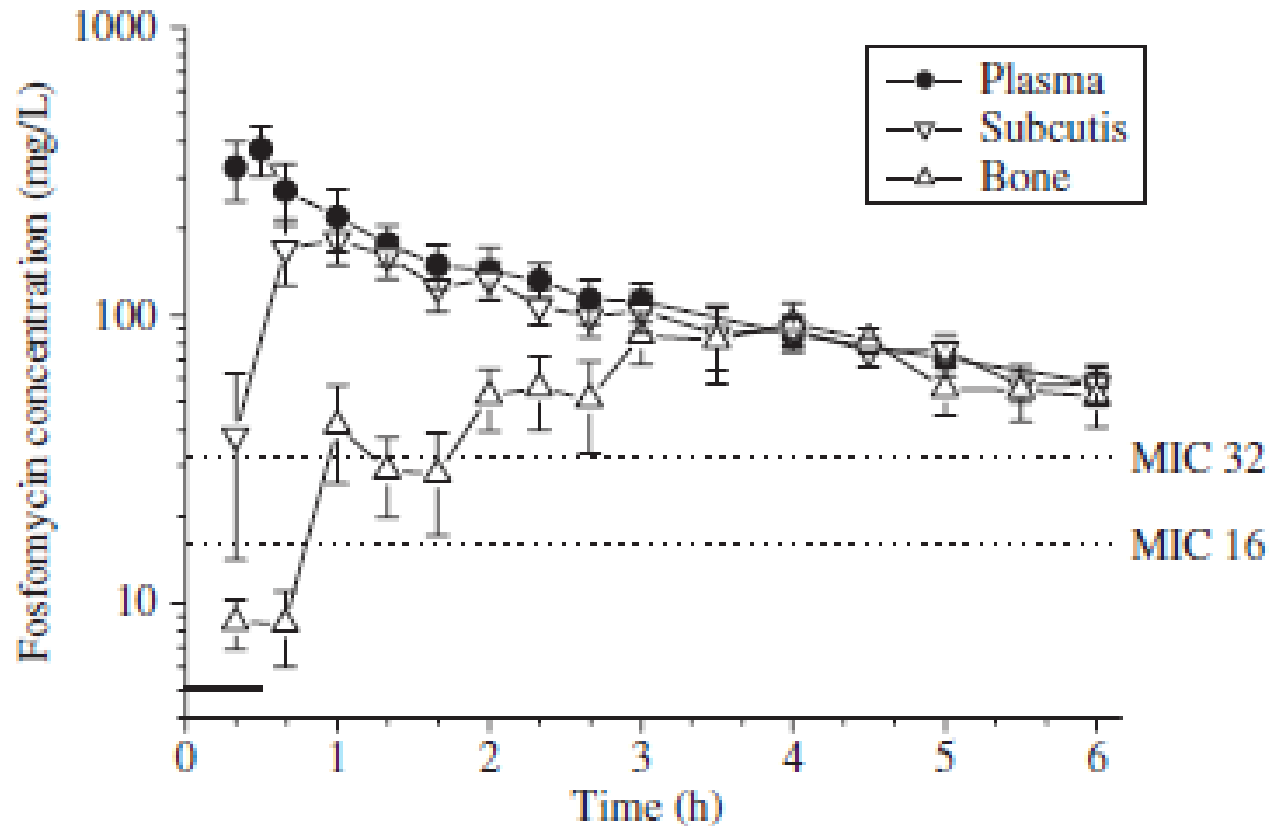
Fosfomycin / Muskel



Fosfomycin / Lunge



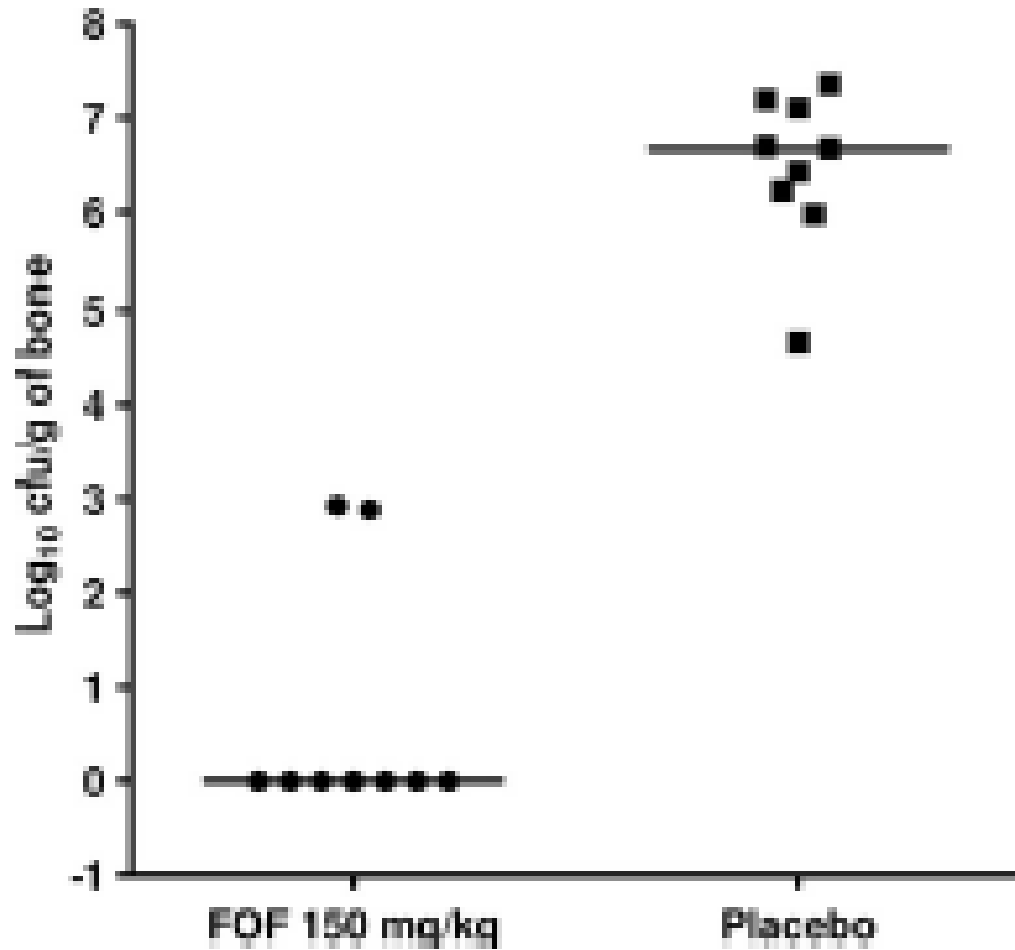
Fosfomycin / Knochen



Indikationen für Fosfomycin

- Osteomyelitis
- Meningitis
- Infektionen Haut und Weiteilgewebe
 Gallenwege
 Atemwege
- Bei Sepsis
 Endokarditis
 Verbrennungen
- HWI

Fosfomycin / Osteomyelitis



A scatter plot showing the distribution of bacterial load ($\text{Log}_{10} \text{cfu/g}$) in bone tissue across four treatment groups: Placebo, DAP, FOF, and DAP/FOF. The y-axis represents the logarithm of colony-forming units per gram, ranging from -1 to 8. Each group has a horizontal bar indicating the mean value.

Treatment Group	Mean $\text{Log}_{10} \text{cfu/g}$	Range (approx.)
Placebo	6.7	4.6 – 7.4
DAP	5.1	3.3 – 6.0
FOF	-0.1	-0.2 – 0.1
DAP/FOF	0.0	-0.1 – 0.1

Poepppl AAC 2011

Fosfomycin - Zusammenfassung

- Orale Einmal-Gabe (3 g) bei HWI etabliert auch bei ESBL-Erregern
- Parenterale Gabe 2 – 3 x 5-8 g um MHK von 32 mg/l zu erreichen
- Gute Studien zur Pharmakokinetik mittels Mikrodialyse
- Risiko der Hypernatriämie
- Synergistische Wirkung in vitro! – in vivo??
- **Keine** relevanten klinischen Studien
- Prophylaktische parenterale Gabe??

Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections

Matthew E. Falagas,^{1,2} Konstantina P. Giannopoulou,¹ George N. Kokolakis,¹ and Petros I. Rafailidis¹

¹Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece; and ²Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

The revival of fosfomycin

Argyris S. Michalopoulos *, Ioannis G. Livaditis, Vassilios Gougoutas

Intensive Care Unit, Henry Dunant Hospital, 107 Mesogeion Ave, 11526 Athens, Greece

Molecular Mechanisms and Clinical Impact of Acquired and Intrinsic Fosfomycin Resistance

Alfredo Castañeda-García ^{1,*}, Jesús Blázquez ^{2,*} and Alexandro Rodríguez-Rojas ^{3,*}

Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria

Antonia C. Kastoris • Petros I. Rafailidis •
Evridiki K. Vouloumanou • Ioannis D. Gkegkes •
Matthew E. Falagas

Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia

Céline Pulcini¹, Karen Bush², William A. Craig³, Niels Frimodt-Møller⁴,
M. Lindsay Grayson⁵, Johan W. Mouton⁶, John Turnidge⁷, Stephan Harbarth⁸,

FOSFOMYCIN: A REVIEW

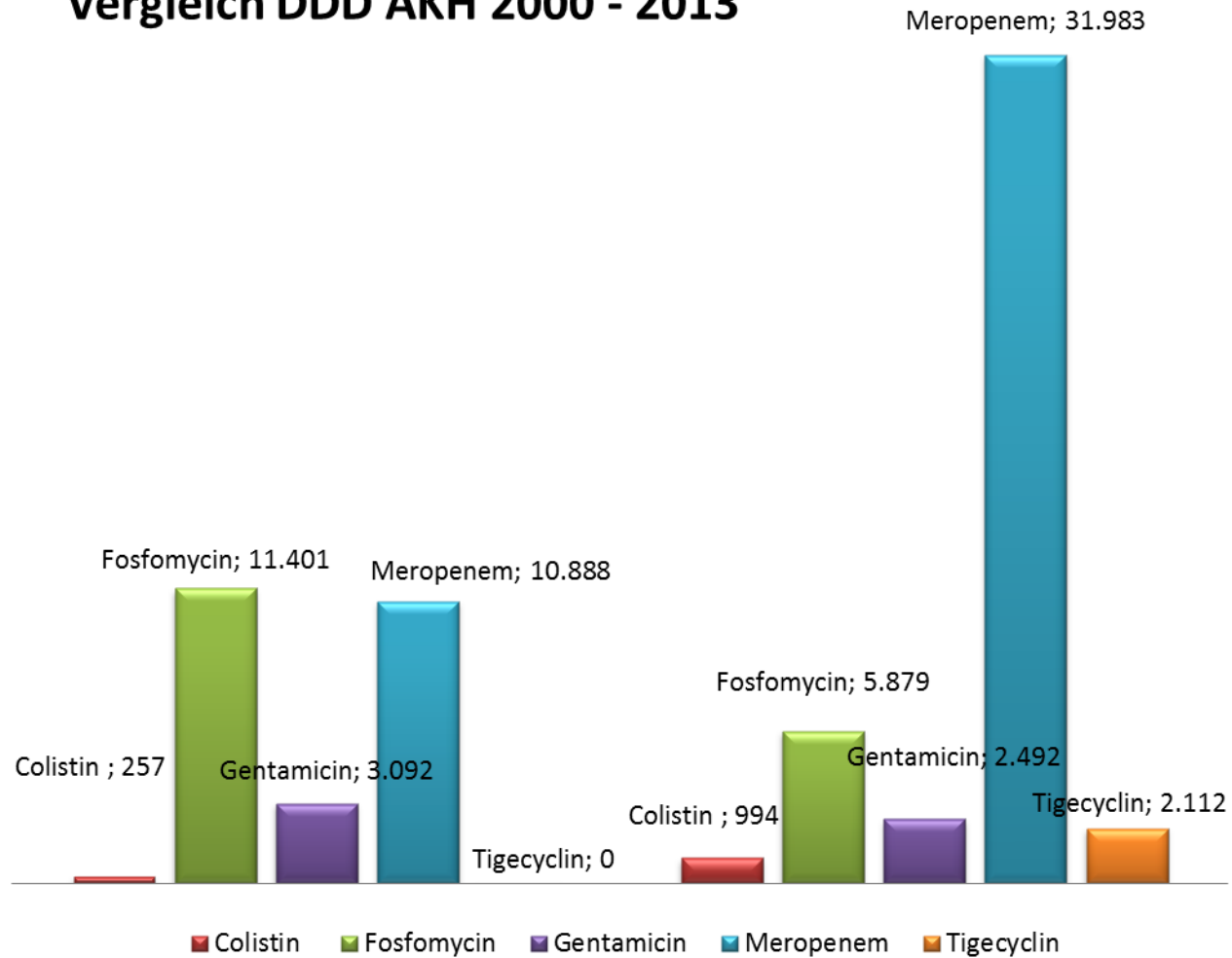
Nabin K. Shrestha and J. Walton Tomford

Fosfomycin

Oral:	1 x 3 g Fosfomycintrometamol
Parenteral:	2 x 8 g Fosfomycin
	1 x 2 g Fosfomycin prophylaktisch

Kombination mit anderen AB empfohlen (warum?)

Vergleich DDD AKH 2000 - 2013



Mikrobiologie AKH Wien 2004 - 2013

