

## Übersicht

### Proteinbindung von Antibiotika – inaktivierende und antibakterielle Wirkungen

„... the concentration of unbound drug determines the level of bacteriostatic activity, the bound drug being apparently inactive.“ (Davis, 1942)<sup>1</sup>

Die Proteinbindung von antibakteriellen Wirkstoffen ist seit den frühen Untersuchungen mit Sulfonamiden vor 75 Jahren bekannt und gehört heute zu den Standardinformationen über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Arzneimittel.<sup>1</sup> Erst einige Jahrzehnte später gelang es, durch Untersuchung einer Reihe von Isoxazolylpenicillinen mit sehr unterschiedlichen Proteinbindungsraten den Einfluss der Proteinbindung auf die therapeutische Wirksamkeit in einem tierexperimentellen Peritonitismodell deutlich zu machen.<sup>2</sup>

### Synergistische Wirkung zwischen Antibiotika und Proteinen

Die inaktivierende Wirkung der Proteine lässt sich durch den prozentualen Anteil des gebundenen Wirkstoffs beschreiben. Die Angabe eines Zahlenwertes charakterisiert jedoch das Phänomen nicht vollständig, denn neben der Inaktivierung ist auch eine intrinsische antibakterielle Wirkung von körpereigenen Proteinen bekannt und synergistische Effekte zwischen Antibiotika und körpereigenen Proteinen sind beschrieben worden.<sup>3</sup> Sie sind offenbar unabhängig von dem Ausmaß der Proteinbindung und haben einen relativ geringen Einfluss auf die minimale Hemmkonzentration (MHK), können aber die Bakterizidie signifikant beeinflussen. Dabei spielen immunologische Vorgänge keine entscheidende Rolle - die Synergismen treten bei Abwesenheit immunrelevanter Zellen und Complement auf.

# Inhalt

# 3-2018

## Übersicht

• Proteinbindungen von Antibiotika Seite 21-24

## Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (20)

• Empfindlichkeitstestung von Pilzen Seite 23

## Neueinführung

• Erste antiretrovirale Zweifachtherapie - JULUCA Seite 24-25

## Bronchiectasen

• Inhalatives Ciprofloxacin nicht erfolgreich Seite 25-26

## Intensivmedizin

• Hydrokortison bei Sepsis? Seite 26-27  
• Colistin versus Colistin plus Meropenem bei Carbapenem-Resistenz Seite 27

## Harnwegsinfektionen

• Nitroxolin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen Seite 27-29  
• Fosfomycin oder Nitrofurantoin? Seite 29

## Antibiotikaverbrauch

• Vergleich der Jahre 2011/2016 in deutschen Akutkrankenhäusern Seite 29-30

## Nebenwirkungen

• Ceftarolin-Langzeittherapie: Neutropenien beachten Seite 30

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Wechselwirkung zwischen Proteinen und antibakteriellen Wirkstoffen - die Ergebnisse sollten aber kritisch interpretiert werden, denn sie sind abhängig von den angewandten Methoden und diversen physikochemischen Einflüssen. Durch Lagerung des Serums kann – vor allem nach mehrfachem Einfrieren und Auftauen – der pH-Wert von 7,4 auf 8,0 oder mehr ansteigen. Ebenso kann die Wärmebehandlung zur Inaktivierung des Complements eine Konformationsänderung und Dimerisierung der Serumproteine verursachen. Veränderungen im pH der Testmedien haben einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität von Makroliden, Chinolonen oder Aminoglykosiden, während  $\beta$ -Laktamantibiotika dadurch nicht beeinflusst werden. Die Proteine des Serums stellen eine sehr

komplexe Mischung dar, von besonderem Interesse hinsichtlich der Interaktion mit antibakteriellen Wirkstoffen sind vor allem vier spezifische Proteine: Immunglobulin G, Albumin, saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein und Surfactant.

### Immunglobulin G – physikochemische und immunologische Grundlagen des Synergismus

IgG interagiert mit Phospholipiden und steigert die Membranfluidität. Dadurch wird die äußere Membran bei gramnegativen Bakterien für Antibiotika durchlässiger und Substanzen, die sonst nicht in die Zelle gelangen, können die Membran überwinden. Oxacillin (nicht im Handel) und Ampicillin (Generika) interagieren mit den Penicillin-bindenden Proteinen, also den Zellwand-syntheti-