

# Gyrasehemmer

- Trotz Probleme aktuell -

[www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn/kolleg.htm](http://www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn/kolleg.htm)

Ina Meiners  
Universität Leipzig  
Institut für Pharmazie / IZKF Leipzig  
Tel.: 0341/9715895  
E-mail: [inameiners@gmx.de](mailto:inameiners@gmx.de)

Antiinfektivum...

... Stoff, der im Körper

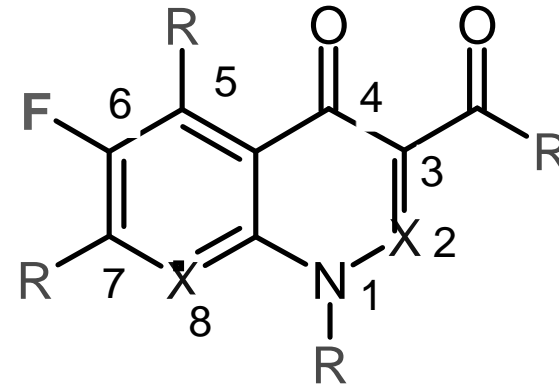
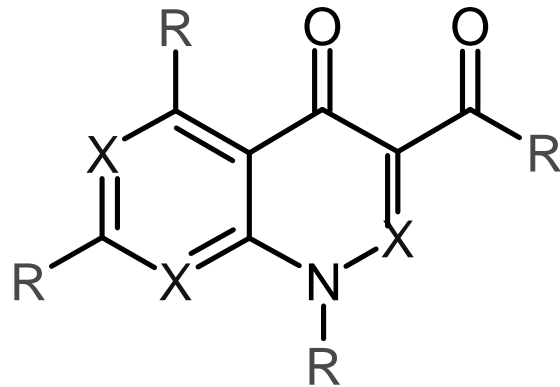
Mikroorganismen schädigt oder abtötet und dessen Wirkung bereits in Konzentrationen einsetzt, die für den Menschen weitgehend untoxisch sind.

## Gliederung:

- Einführung
- Wirkmechanismus
- Resistenzmechanismus
- Wirkspektrum
- Indikationen
- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

# 1. Einleitung – Chinolone verschiedener Generationen

allgemeine Struktur der Chinolone:

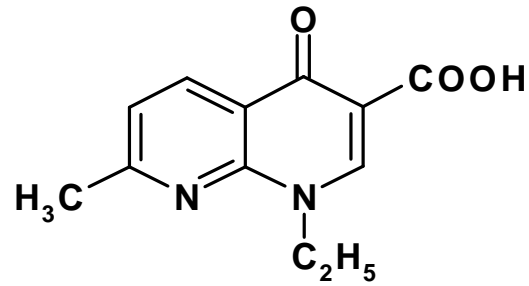


**X = N oder C**

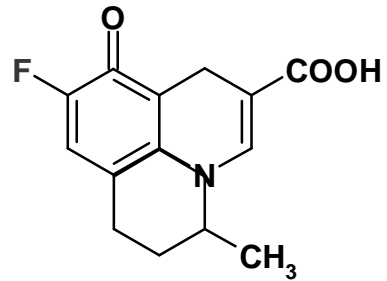
**R = Unterschiedliche Substituenten**

# Einteilung der Gyrasehemmer

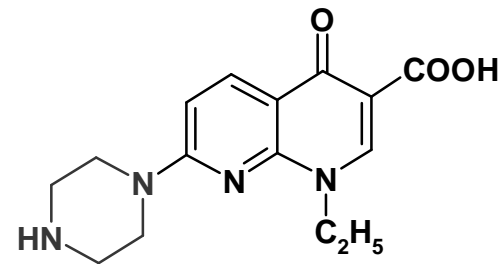
## 1. Generation



**Nalidixinsäure**



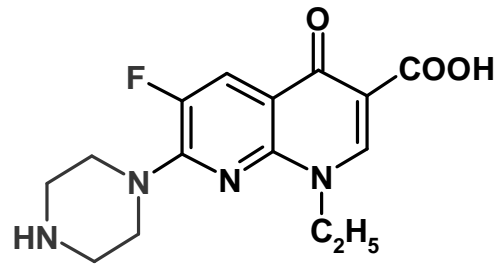
**Flumequin**



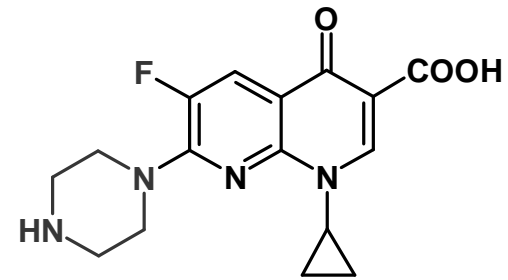
**Pipemidsäure**

# Einteilung der Gyrasehemmer

## 2. Generation

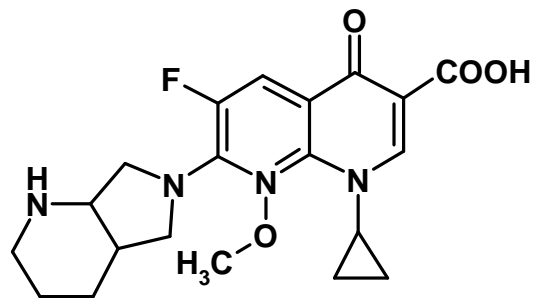


**Norfloxacin**



**Ciprofloxacin**

## 3. Generation

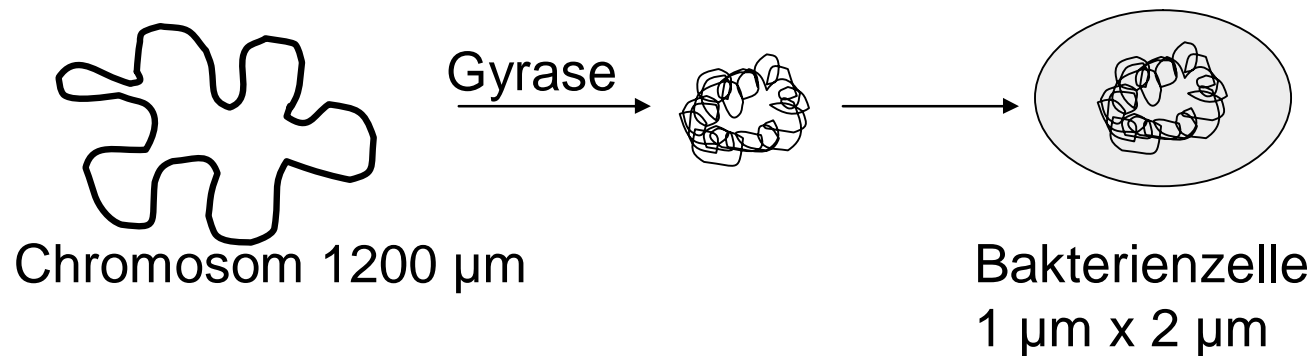


**Moxifloxacin**

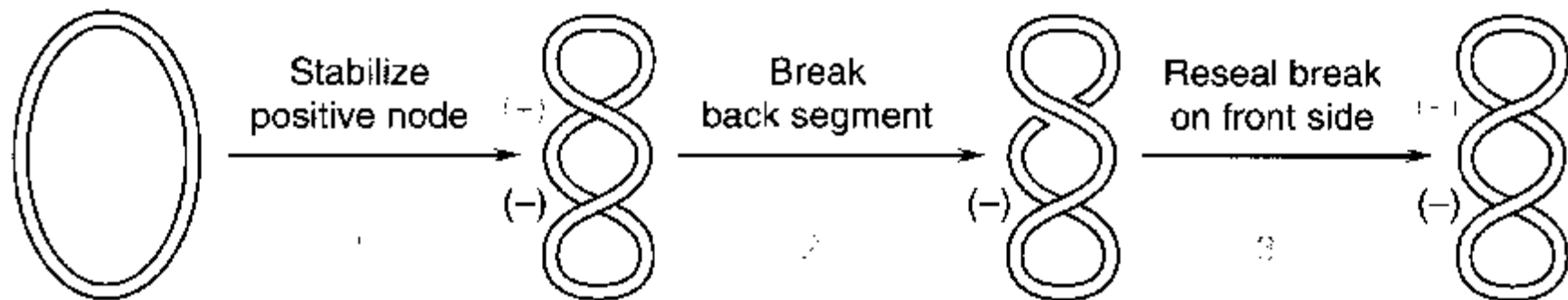
## 2. Wirkmechanismus

- Gyrasehemmer: Hemmung der DNA-Gyrase (Topoisomerase II)
- Topoisomerase I und Topoisomerase II verantwortlich für räumliche Anordnung DNA-Stränge nach der Zellteilung

Verdrillung der DNA – supercoiling:



Verdrillungsmechanismus:



# Wirkungstyp

Bakterizid

## Wirkmechanismus

Fixierung des Gyrase-DNA-Komplexes in dem Schritt, in dem das Enzym kovalent mit der DNA verbunden ist

Reaktionen entlang der DNA kommen zum Erliegen

dauerhafte Induktion der SOS-Antwort

Zelltod

```
graph TD; A[Fixierung des Gyrase-DNA-Komplexes in dem Schritt, in dem das Enzym kovalent mit der DNA verbunden ist] --> B[Reaktionen entlang der DNA kommen zum Erliegen]; A --> C[dauerhafte Induktion der SOS-Antwort]; B --> D[Zelltod]; C --> D;
```

### 3. Resistenzmechanismus

1. Primäre (natürliche) Resistenz
2. Sekundäre (erworbene) Resistenz



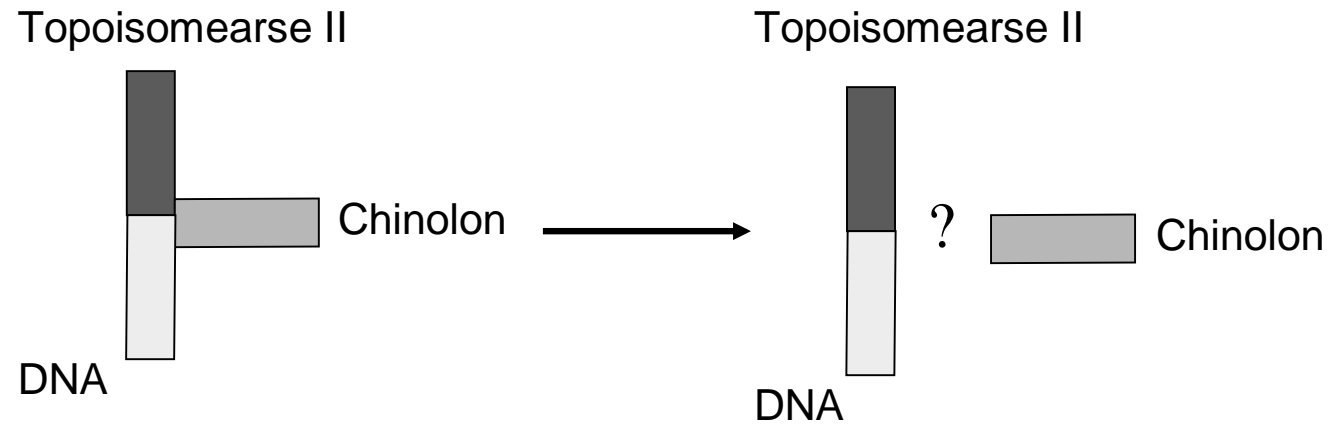
one-step Resistenz:  
z.b. Chinolone der 1. Generation

multi-step Resistenz:  
z.b. Chinolone der 2. Generation

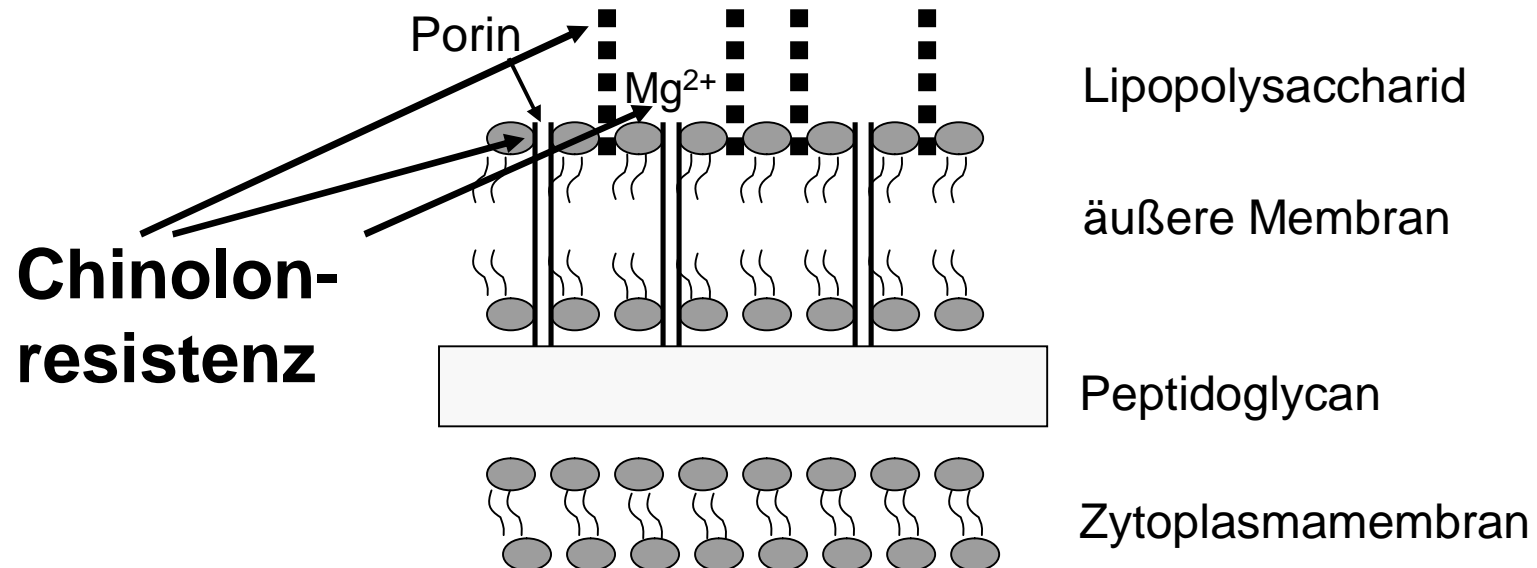
#### Mechanismen der sekundären Resistenz:

1. Veränderung der Zielstruktur → **Chinolone**
2. Verringerung der Antibiotikakonzentration am Wirkort → **Chinolone**
3. Inaktivierung des Antibiotikums

## Veränderung der Zielstruktur



## Verringerte Akkumulation am Wirkort



## 4. Wirkspektrum

Gruppe	Vertreter	Wirkspektrum
0	Nalidixinsäure Pipemidsäure	Enterobacteriaceae
1	Norfloxacin	Gramnegative Stäbchen, Pseudomonas
2	Ciprofloxacin Ofloxacin Enoxacin Fleroxacin	Schwache Aktivität gegen: Enterobakterien, Staphylokokken Pneumokokken, Enterokokken Atypische Erreger: Mycoplasmen, Chlamydien
3	Levofloxacin	Verbesserte Aktivität gegen: Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken u. atypische Erreger
4	Moxifloxacin	Verbesserte Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger und Anaerobier

## 5. Indikation

Gruppe	Vertreter	Indikation
0	Nalidixinsäure Pipemidsäure	Keine Anwendung mehr
1	Norfloxacin	-Harnwegsinfektionen (hohe Urinkonzentration, geringe Gewebsspiegel)
2	Ciprofloxacin (Ciprobay®) Ofloxacin (Tarivid®) Enoxacin Fleroxacin	- Atem-u. Harnwegsinfektionen - Haut-, Weichteil-, Gelenkinfektionen - gastrointestinale Infektionen - systemische Infektionen
3	Levofloxacin (Tavanic®)	- Hauptindikation: Atemwegsinfektionen
4	Moxifloxacin (Avalox®) Nadifloxacin (Nadixa®- Creme)	- Atemwegsinfektionen - Haut- und Weichteilinfektionen - intraabdominale Infektionen (Anaerobier)

## Topische Behandlung der Akne

- Nadixa®-Creme mit Nadifloxacin
- seit 1. Januar 2004 auf dem Markt
- zur topischen Behandlung bei mittelschwerer entzündlicher Form der Akne vulgaris
- breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative Aerobier
- Anwendung bis höchstens 12 Wochen
- morgens und abends auftragen
- NW möglich

# 6. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

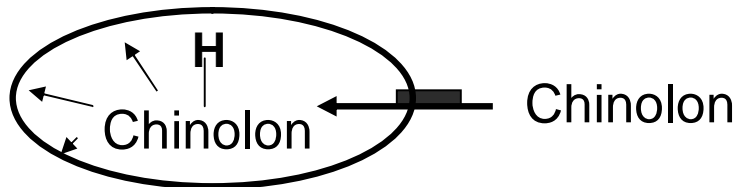
## Dosierung von Chinolonen:

- ältere Chinolone 400-500 mg ein- zweimal täglich
- Moxifloxacin (Avalox ®), Levofloxacin (Tavanic®) in der Regel einmal pro Tag
- parenterale Dosierung von Moxifloxacin (Avalox ® 400 mg/250 ml Infusionslösung) und Ofloxacin (Tavarid ® i.v. 200/400 mg) bis zu 3x400 mg pro Tag

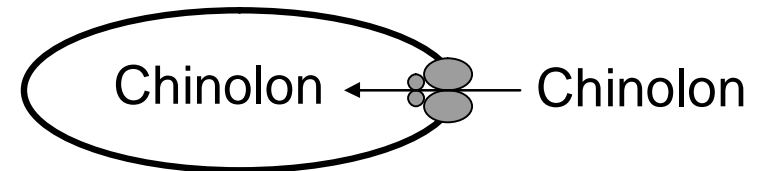
## Verteilung im Körper:

A) Passive Diffusionsprozesse

B) pH-Effekte



C) Transmembranäre Transportsysteme



## Elimination:

- renal und biliär
- Haupteliminationsweg = Niere

## ACHTUNG bei besonderen Patientengruppen!

### 1. Störungen der Nierenfunktion

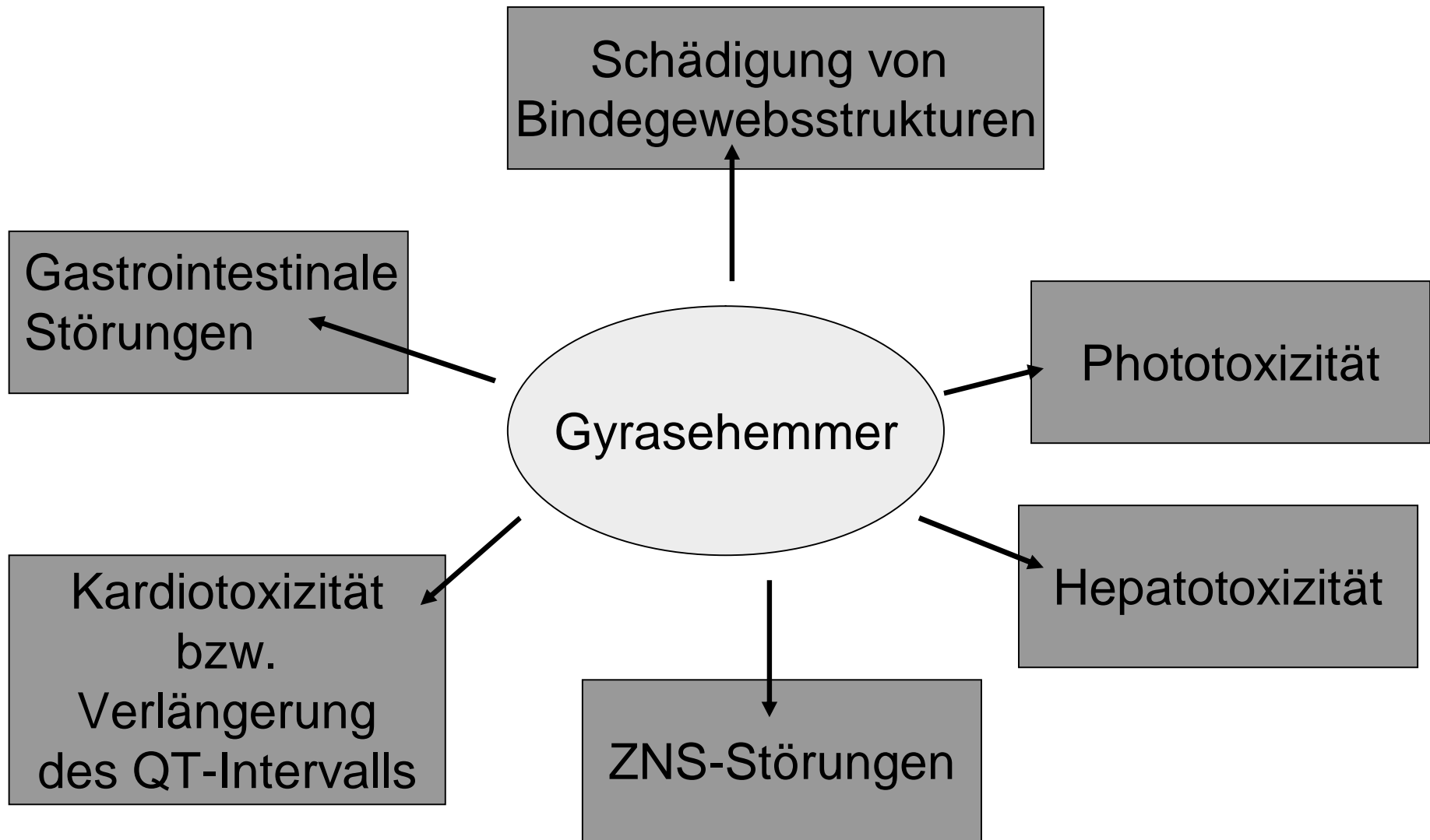
- Dosisanpassung laut Fachinformation!

### 2. Mukoviscidose – Wundermittel CIPROFLOXACIN?

- als einziges Chinolon bei Kindern, im Alter zwischen 5 und 17, einsetzbar
- laut Fachinformation Dosierung von 15-20 mg/kg Körpergewicht

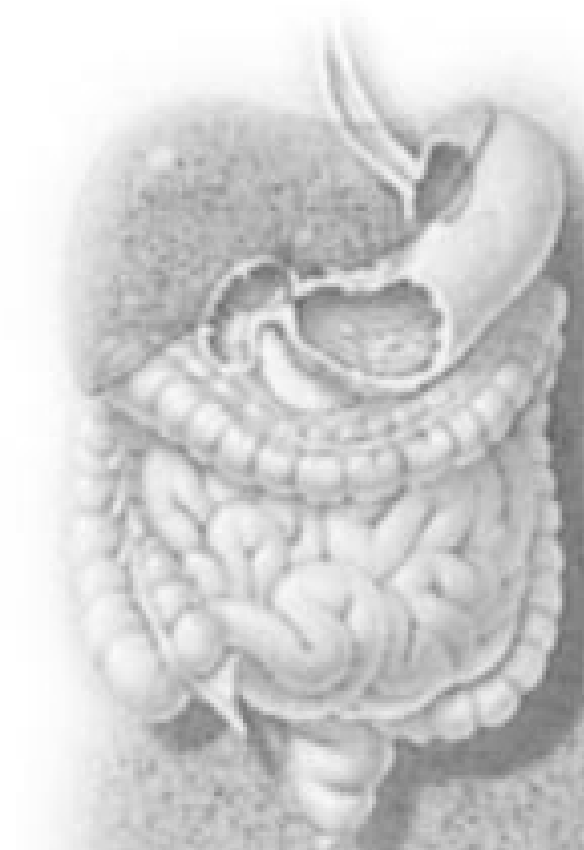
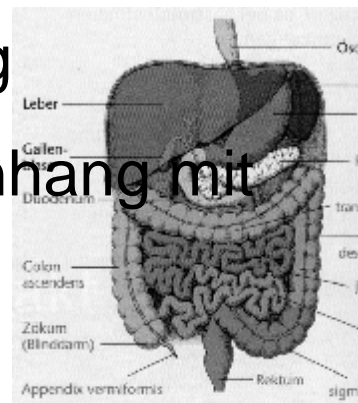
## **7. UAWs – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

... Ein Antibiotikum muss zuverlässig wirksam sein, es sollte einen schnellen Heilungsprozess vermitteln und möglichst nebenwirkungsfrei sein. Des Weiteren sollen Rezidive verhindert werden....



# Gastrointestinale Störungen

- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe  
und andere Reaktionen des GIT
- Diarrhoe im Vergleich zu anderen  
Antibiotika eher niedrig
- vermuteter Zusammenhang mit  
Wirkung auf ZNS



# ZNS-Reaktionen

## 1. Hemmung von GABA

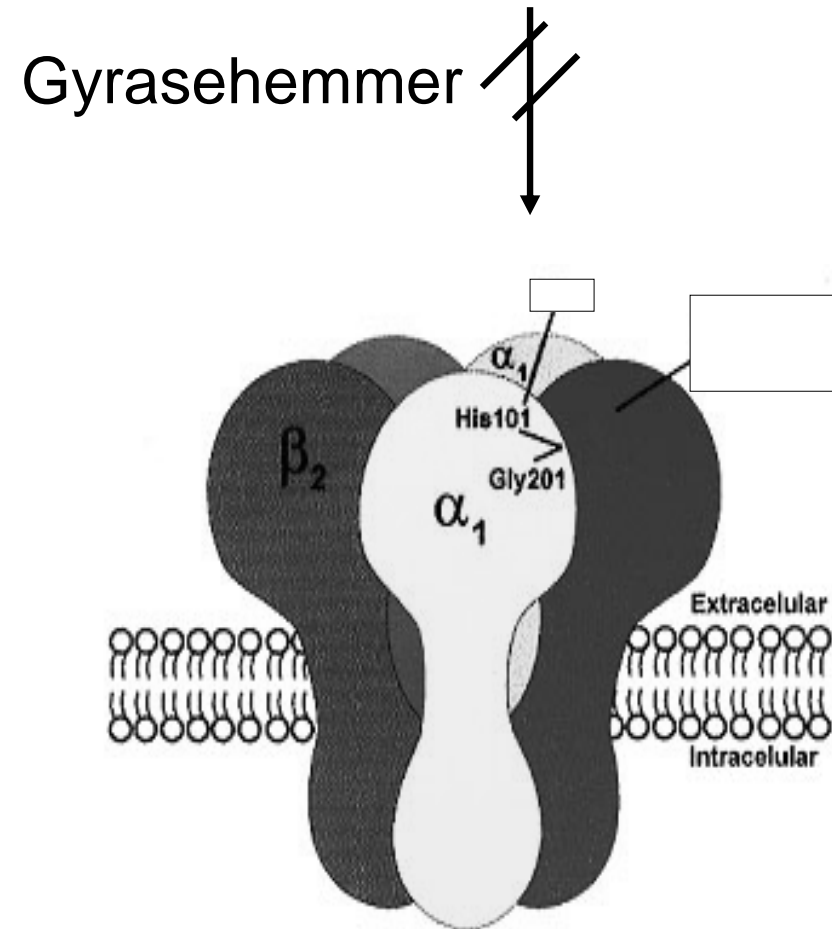
GABA

(gamma-Aminobuttersäure)

Neurotoxisches Potential

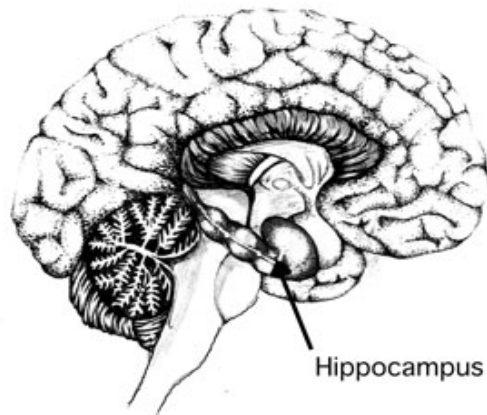
der Chinolone:

- leichte Reaktionen wie  
Kopfschmerz, Schwindel,  
Benommenheit, Müdigkeit,  
Schlaflosigkeit
- psychotische Reaktionen wie  
Halluzinationen, Depressionen

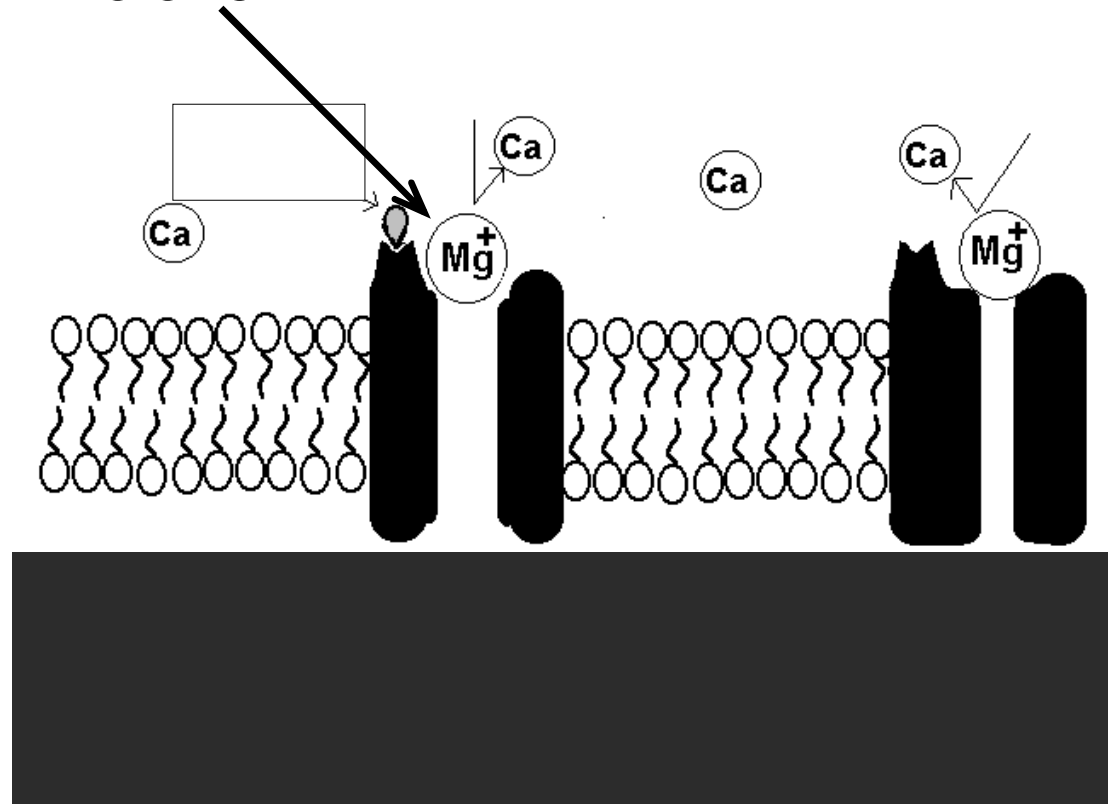


## 2. Wirkung auf NMDA-Rezeptor

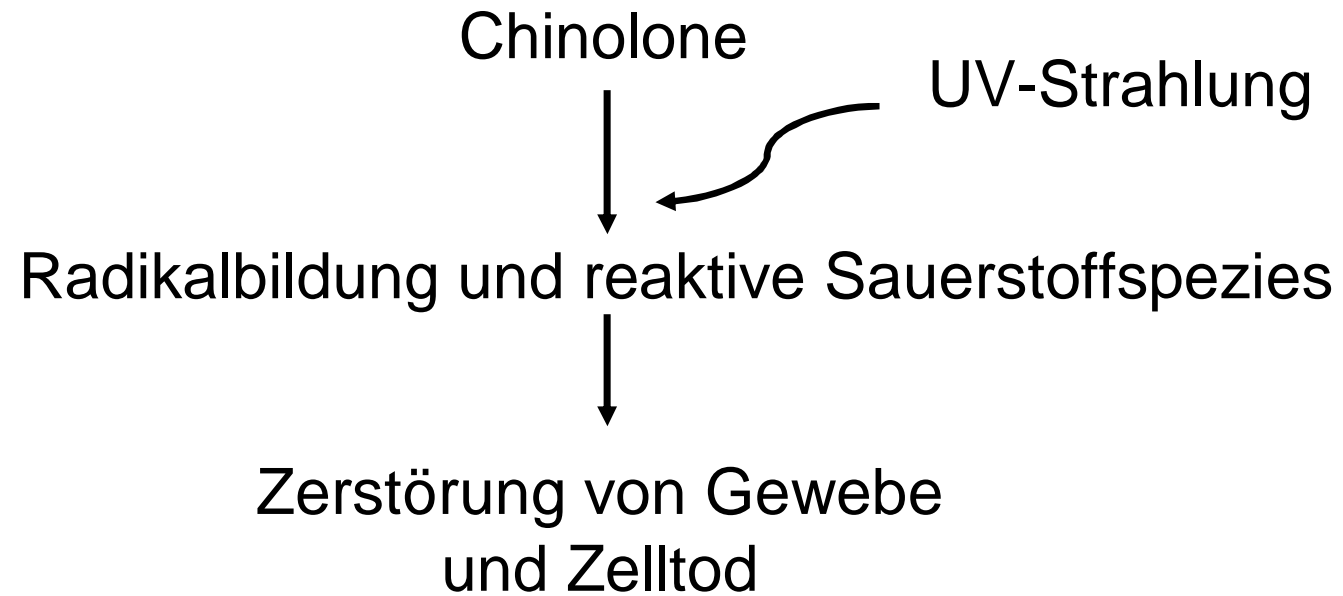
- NMDA-Rezeptor wird durch  $Mg^{2+}$ -Ionen gehemmt
- durch Chelatbildung mit Chinolonen wird die hemmende Wirkung aufgehoben
- $Ca^{2+}$ -Ionen dringen in die Zelle ein
- NMDA-Antagonisten konnten Mg-mangel-induzierte Krämpfe aufheben



### Chinolone



# Phototoxizität



## Wirkung auf Bindegewebsstrukturen

- pathologische Veränderungen von Gelenkstrukturen und Sehnen
- Folgen: Gelenkknorpeldefekte, Veränderungen der Epiphysenfuge mit Wachstumsstörungen, Tendopathien (abakterielle Entzündung der Sehnenscheiden), Sehnenrupturen



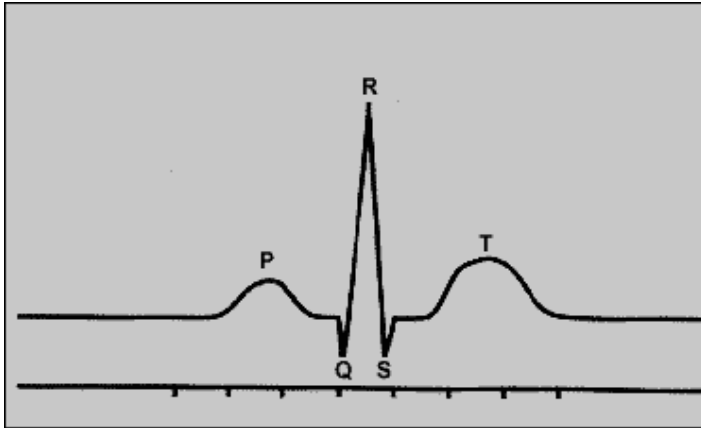
KI: Kinder und Jugendliche

- Vorteil: Veränderungen sind reversibel
- Nachteil: Veränderungen können auch noch 2-6 Monate nach der Chinolonbehandlung auftreten

<b>Chinolon</b>	<b>Tenditis</b>	<b>Ruptur</b>	<b>Gesamt</b>
Pefloxacin	240	47	287
Ofloxacin	60	17	77
Norfloxacin	25	10	35
Ciprofloxacin	15	7	22

Fluorochinolon-verursachte Tendopathien. Insgesamt 421 Fälle auf verschiedene Fluorochinolone in Frankreich

# Verlängerung des QT-Intervalls



normales EKG

Grepafloxacin...

... Marktrücknahme des Gyrasehemmers  
wegen QT-Verlängerungen auf >500 msec.

-QT-Intervall = Zeitspanne zwischen Beginn der Q-Zacke (Depolarisation) und dem Ende der T-Zacke (Repolarisation)

-Normalwerte für Frauen: 470 msec, für Männer: 450 msec

- pathologisch: > 500 msec oder um 60 msec (15%) verlängert

- Einfluss von Chinolonen: QT-Intervallverlängerungen

- Risikoeinschätzung: Moxifloxacin (Avalox ®) – mittel

Ciprofloxacin(Ciprobay ®,...), Levofloxacin (Tavaniv ®) - gering

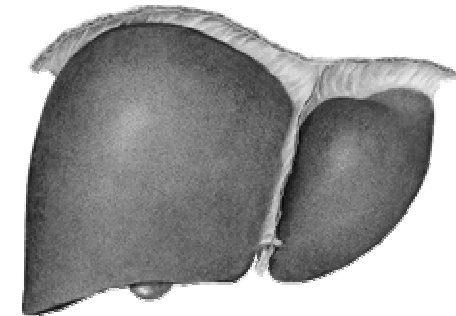
-Kontraindikation: bereits bestehende Antiarrhythmika-Therapie

angeborene QT-Verlängerungen

gestörter Elektrolythaushalt

# Hepatotoxizität

Wirkstoff	Gesamt-berichtzahl	Berichte über Leberreaktionen in %
Ciprofloxacin (Ciprobay ®)	986	21,9
Levofloxacin (Tavanic ®)	603	18,2
Moxifloxacin (Avalox ®)	671	9,2
Norfloxacin (Norfloxacin ®)	100	16
Ofloxacin (Tarivid ®)	1124	10,9
Trovafloxacin	159	100,6 !



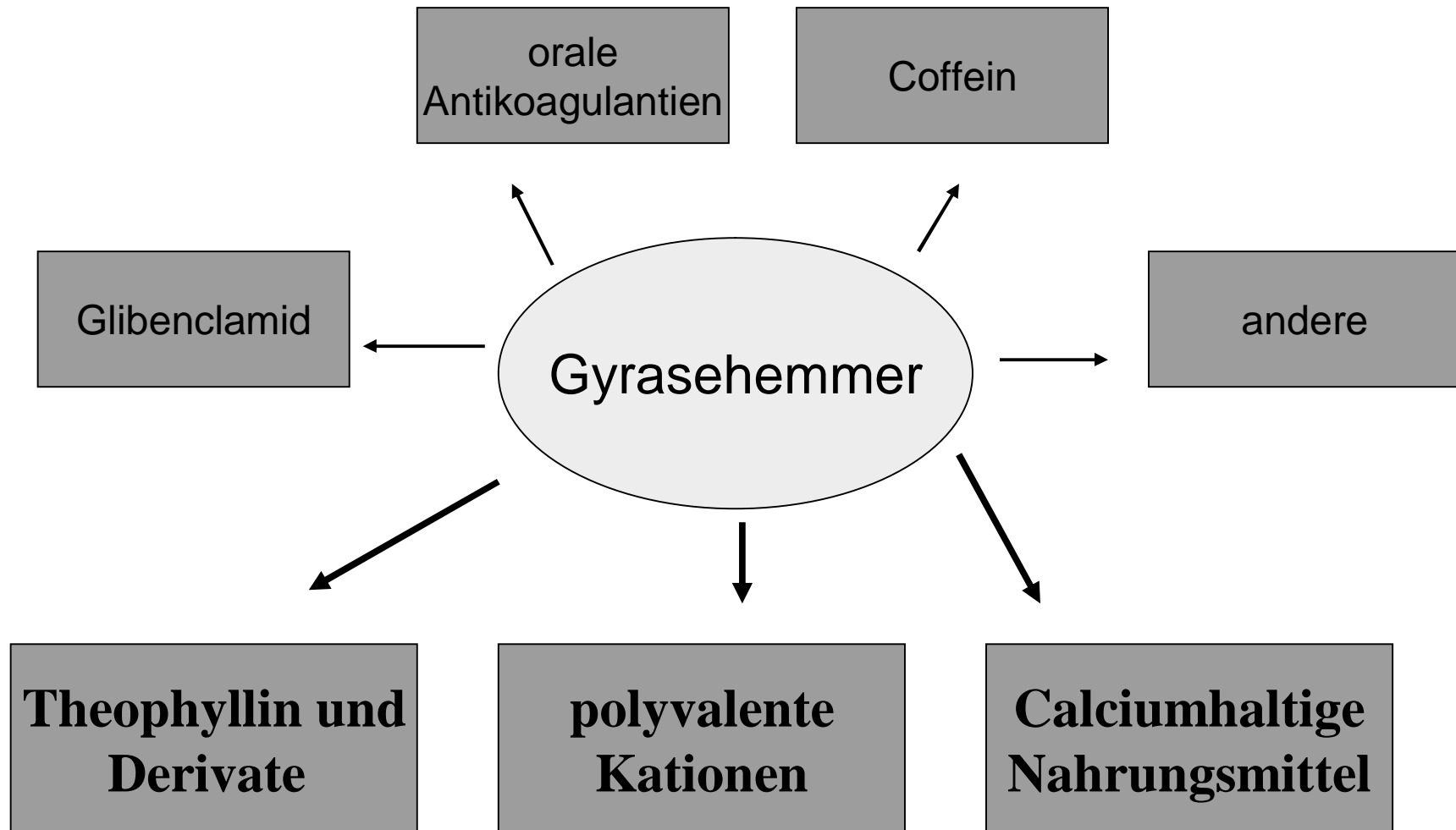
## ACHTUNG:

Bei einer Therapie > 1 Woche, sollte eine Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden

→ Marktrücknahme im Juni 1999

## **8. Wechselwirkung mit anderen Medikamenten**

... Aus einer Arzneimittelinteraktion können Wirkungsabschwächung oder –verluste wie auch Wirkungsverstärkung mit häufigerem Auftreten unerwünschter Wirkungen resultieren...



# 1. Hemmung des hepatischen Metabolismus

## Theophyllin:

Metabolisierungshemmung durch Chinolone



Überdosierung



Herzrasen, Kammerflimmern, cerebrale Anfälle

## Coffein:

- Wechselwirkungen weniger stark

## Warfarin:

- hämorrhagische Komplikationen möglich

- für Phenprocumonderivate keine Hinweise auf Wechselwirkung

- Interaktion hierzulande eher untergeordnete Rolle, da seltener Einsatz

Wirkstoff	Änderung der Theophyllin-Gesamt-Clearance in %
Ciprofloxacin (Ciprobay ®)	-18 bis -37%
Levofloxacin (Tavanic ®)	+3 bis -17%
Moxifloxacin (Avalox ®)	Keine Änderung
Norfloxacin (Norfloxacin ®)	-3 bis -15%
Ofloxacin (Tarivid ®)	-4 bis -12%

## 2. Interaktion bei der renalen und hepatischen Elimination von Chinolonen

### Probenecid:

Hemmung der tubulären Rückresorption der Chinolone

↓  
Renale Clearance ↓

### Cimetidin:

Hemmung des Transportsystems im proximalen Tubulus

↓  
Renale Clearance ↓

Hemmung hepatischer Cytochrom P450-Enzyme

### 3. Weitere

#### Präparate mit polyvalenten Kationen:

- Mg<sup>2+</sup> -, Al<sup>3+</sup> - und Ca<sup>2+</sup> -haltige Antacida / Fe<sup>2+</sup> - haltige Präparate reduzieren enterale Resorption von Chinolonen → Bioverfügbarkeit ↓
- Wirkmechanismus: Chelatbildung

#### Diazepam:

- Verringerung der Clearance
- Mechanismus unbekannt

#### Phenytoin:

- gesteigerte epileptische Anfallsrate
- Phenytoinplasmakonzentration sinkt unter zeitgleicher Behandlung mit Chinolonen

#### Nichtsteroidale Antirheumatika:

- Auftreten häufiger epileptischer Anfälle
- vermutlich dr. verstärkte Interaktion der Chinolone mit GABA-Rezeptor

#### Orale Antidiabetika:

- Auftreten von Hypoglycämien
- ungeklärter Mechanismus

# Zusammenfassung

Die Ära der Gyrasehemmstoffe begann 1962 mit der Nalidixinsäure, die schlecht resorbierbar war und nur ein enges Erregerspektrum erfasste, die Resistenzraten waren hoch.

Der Durchbruch gelang mit der Einführung des Fluoratoms in Position 6 des Chinolon-Gerüsts. Erster Vertreter war 1978 Norfloxacin mit breitem Wirkspektrum und verbesserter Bioverfügbarkeit.

Heute sind Gyrasehemmer oft Mittel der ersten Wahl. In vielen Fällen sollten sie aber als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden, da  $\beta$ -Lactamantibiotika oder die Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol ein breiteres Wirkspektrum bei meist günstigerem Nebenwirkungsspektrum zeigen.