

## Doxycyclin – das vergessene Antibiotikum

Tom Ziegler<sup>1</sup>, Christina Winkler<sup>2</sup>, Kerstin Wege<sup>2</sup>, Harald Schmechel<sup>1</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Doxycyclin ist ein gut wirksames Breitspektrumantibiotikum, das für die Therapie ambulant erworbener respiratorischer Infektionen sowie Harnwegsinfektionen eine kostengünstige Alternative darstellt, in den letzten Jahren jedoch stark vermindert in der klinischen Praxis eingesetzt wird.

□ **Pharmakologie:** Nebenwirkungsrate und Therapieversagen bei kalkulierter antibiotischer Therapie liegen nicht höher als bei Chinolonen oder Makrolidantibiotika. Gastrointestinale und phototoxische Nebenwirkungen sind zu beachten. Nach oraler Gabe wird Doxycyclin zu 75% resorbiert und überwiegend hepatisch und intestinal ausgeschieden. Kontraindikationen für Doxycyclin sind schwere Leberfunktionsstörungen; bei Patienten im Kindesalter sollte es ebenfalls nicht eingesetzt werden.

□ **Klinische Indikationen:** Die Resistenzsituation in Deutschland zeigt für Doxycyclin nur geringe Empfindlichkeitsverluste. Ein Therapieerfolg bei Atemwegs- und Harnwegsinfektionen kann in etwa 80% erwartet werden. Bei Erkrankungen durch Rickettsien, Borrelia, Ehrlichia, aber auch Plasmodium falciparum (in Kombination) ist Doxycyclin als Therapeutikum der ersten Wahl anzusehen. Die Tagestherapiekosten sind mit DM 0,80 für die orale und DM 22,- für die intravenöse Applikation vergleichsweise niedrig.

□ **Schlussfolgerung:** Neben den neuen Antibiotika hat Doxycyclin einen festen Platz in der Behandlung verschiedener Infektionskrankheiten.

**Schlüsselwörter:** Doxycyclin · Antimikrobielle Aktivität · Therapieresistenz · Epidemiologie · Therapiekosten

*Med Klin 2000;95:629–31.*

### ABSTRACT

#### Doxycycline – the Forgotten Antimicrobial Drug

□ **Background:** Doxycycline is an broad-spectrum antimicrobial agent, it remains an inexpensive alternative for the treatment of community-acquired respiratory infections and urinary tract infections. Despite these clinical data the use of doxycycline has decreased during the last years.

□ **Pharmacology:** Adverse effects and resistance to therapy are infrequent and not different to fluoroquinolones and macrolide antibiotics. Gastrointestinal and phototoxic side effects are of importance. After oral administration 75% will be absorbed and largely eliminated by the hepatic and intestinal way. Contraindications are severe liver dysfunction and treatment in childhood.

□ **Clinical Indications:** Bacterial resistance to doxycycline has a low incidence in Germany. A therapeutic success can be expected in respiratory and urinary tract infections in about 80%. Doxycycline is the drug of choice for treating infections caused by Rickettsia, Borrelia, Ehrlichia. It shows good activity against

Seit etwa 50 Jahren werden Tetracycline in der antibiotischen Therapie verwendet. Ihre bakteriostatische Aktivität richtet sich gegen eine Vielzahl häufiger Erreger respiratorischer Infektionen. Trotz weit verbreiteten Einsatzes in den letzten Jahren sind bisher nur geringe Resistenzen nachgewiesen worden. Aus der Gruppe der Tetracycline wird heute meist das Doxycyclin verwendet. Begründet durch seine Effektivität, die geringe Rate an Nebenwirkungen sowie die niedrigen Therapiekosten kann es in der kalkulierten antibiotischen Therapie respiratorischer Infektionen eingesetzt werden. Besonders geeignet erscheint Doxycyclin in der Therapie atypischer Pneumonien durch Legionellen, Chlamydien oder Mykoplasmen sowie zur Behandlung von Erkrankungen durch Rickettsien oder Borrelien.

Der Einsatz von Tetracyclinen ist in Deutschland in den letzten Jahren deutlich rückläufig. Neue Antibiotika, wie Fluorchinolone, Cephalosporine oder verbesserte Makrolide, sind auf dem Markt und werden stark von der Industrie beworben. Eine entsprechende Marketingstrategie und der ausgelaufene Patentschutz des Doxycyclins scheinen für diesen Trend verantwortlich zu sein.

### GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG

1944 entdeckte B. M. Duggar das von Streptomyces aureofaciens produzierte Aureomycin (Chlortetracyclinhydrochlorid) und identifizierte seine antimikrobielle Wirksamkeit [6].

In den Folgejahren wurden durch chemische Modifizierung klinisch einsetzbare Präparate entwickelt, das Oxytetracyclin (OTC) 1950 und das Tetracyclin 1953. Der breite klinische Einsatz der Tetracycline begann mit der semisynthetischen Herstellung des Doxycyclins 1967 sowie des Minocyclins 1972. Beide Substanzen weisen bessere pharmakokinetische und -dynamische

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin I, Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar,

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock.

## ÜBERSICHT

mische Eigenschaften sowie eine geringere Toxizität als das Tetracyclin auf. In Deutschland sind Tetracycline seit Mitte der 50er Jahre, das Doxycyclin seit 1975 verfügbar. Die Hepatotoxizität des Tetracyclins, die Beeinflussung der gastrointestinalen Flora mit Diarrhö sowie die Phototoxizität des Doxycyclins schränkten die Nutzung dieser Antibiotika in Deutschland seit Mitte der 80er Jahre und seit der Entwicklung neuer Wirkstoffgruppen (Makrolide, Chinolone) ein. 1995 wurde Doxycyclin in Deutschland zur kalkulierten Antibiotikatherapie respiratorischer Infektionen nicht mehr empfohlen [19]. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie nahm Doxycyclin in die Empfehlungen zur Therapie ambulant erworbener Atemwegsinfektionen noch auf. Diese Entwicklung geht nicht mit der Bewertung des Doxycyclins in den USA konform: Aktuelle Arbeiten [1, 12] belegen Wirksamkeit und Effizienz.

PHARMAKOLOGISCHE  
EIGENSCHAFTEN

Tetracycline sind Derivate des Naphthacens. Die heute in der Klinik angewendeten Substanzen werden nach oraler Applikation fast vollständig im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert, Doxycyclin zu 75%, Minocyclin zu 100%. Nach Applikation einer Einzeldosis Doxycyclin (100 bis 200 mg) ist die Wirksubstanz bereits innerhalb von 15 Minuten im Blut nachweisbar und erreicht nach zwei bis drei Stunden wirksame Blutspiegel um 4 mg/l [14, 16]. Die Resorption wird kaum durch Nahrungsbestandteile beeinflusst.

Minocyclin wird zu 75%, Doxycyclin zu 80 bis 90% an Proteine gebunden. Die genannten Tetracycline besitzen eine starke Lipophilie und somit eine gute Gewebepenetration. Die Liquorspiegel sind jedoch auch bei entzündeten Meningen unzureichend. Die Halbwertszeiten liegen für Doxycyclin bei 15 bis 24 Stunden, für Minocyclin bei zwölf bis 16 Stunden, sodass eine zweimal tägliche Applikation ausreichend ist.

Tetracycline werden zu etwa 30% in unwirksame Metaboliten biotransformiert. Die Elimination erfolgt zu 30% renal, der überwiegende Teil wird hepatisch und intestinal ausgeschieden. Bei renaler Insuffizienz wird kompensatorisch die extrarenale Eliminationsrate

*Plasmodium falciparum* as one part in a combination therapy. Daily costs of therapy are low, in oral administration DM 0,80 per day, in i. v. administration DM 22,- per day.

□ **Conclusion:** Despite competition from new antibiotics, doxycycline can retain an important place in the treatment of many infectious diseases.

**Key Words:** Doxycycline · Antimicrobial activity · Resistance to therapy · Epidemiology · Costs of treatment

*Med Klin 2000;95:629–31.*

erhöht. Dadurch wird die Therapie bei eingeschränkter Kreatininclearance ermöglicht [9]. Dosisanpassungen bei Patienten unter Hämö- oder Peritonealdialyse sind nicht erforderlich.

Tetracycline sind wenig toxisch. Shwachman et al. [17] beschrieben 1958 eine gelbliche Verfärbung der Zähne nach Tetracyclintherapie. Die Einlagerung der Substanzen in die Zähne und Knochen begründet die Kontraindikation der Tetracyclintherapie bei Kindern unter acht Jahren und bei Schwangeren. Gastrointestinale Nebenwirkungen bis zu Erosionen am Ösophagus [13] und eine Beeinflussung der intestinalen Flora sind beschrieben worden. Bei gleichzeitiger adäquater Flüssigkeitszufuhr zur Einnahme des Präparats können diese vermindert werden. Die Nebenwirkung des Doxycyclins auf die intestinale Mikroflora ist jedoch gering im Vergleich zur Therapie mit Penicillinen oder Metronidazol [4]. Phototoxizität mit Erythem- und Ödembildung nach Doxycyclingabe wurde beschrieben. Vestibuläre Störungen, Übelkeit oder Ataxie unter Minocyclintherapie sind selten [2]. Des Weiteren wurden Pigmentationsstörungen der Mundschleimhäute unter Langzeittherapie (über ein Jahr) mit Minocyclin in 10 bis 20% beobachtet [7]. Intrakranielle Drucksteigerungen unter Tetracyclintherapie sowie eine erhöhte Inzidenz von Pseudotumor cerebri bei gleichzeitiger Gabe von Minocyclin und Isotretinoin sind belegt.

Im Gegensatz zu Fluorchinolonen und Makroliden verursacht Doxycyclin nur wenige pharmakologische Interaktionen mit anderen Wirksubstanzen. Bei gleichzeitiger Gabe von Phenprocoumon kann ein erhöhtes Blutungsrisiko resultieren. Die Wirksamkeit von Doxycyclin kann bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren (Antiepileptika) gemindert sein.

Schwere Leberfunktionsstörungen sind als Kontraindikation für eine Behandlung mit Tetracyclinen anzusehen.

## ANTIMIKROBIELLE WIRKSAMKEIT

Tetracycline wirken über die Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese. Sie hemmen die Bindung von Aminoacyl-t-RNA an die 30-S-Untereinheit der Ribosomen und verhindern somit die Verlängerung der Peptidketten. Ihre biologische Wirkung ist von der intrazellulären Präsenz der Substanz abhängig.

Doxycyclin ist ein bakteriostatisch wirkendes Breitspektrumantibiotikum. Es besitzt Wirksamkeit gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien, Mykoplasmen, Chlamydien, Rickettsien, Spirochäten und einige Protozoen (Tabelle 1).

## □ Antimikrobielle Wirksamkeit von Minocyclin

Wie oben, zusätzlich methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*.

## AKTUELLE RESISTENZLAGE

## □ Atemwegsinfektionen

Atemwegsinfektionen, meist ambulant erworben, stellen eine der wichtigsten Infektionsgruppen dar. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Staphylokokken und *Moraxella catarrhalis* sind die am häufigsten zu erwartenden bakteriellen Erreger. In der Gruppe der atypischen Pneumonien dominieren Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen.

Die prozentuale Häufigkeit bei nachweisbarem Keim verhält sich, wie in Tabelle 2 dargestellt [15, 18].

Für Deutschland lässt sich derzeit folgende Resistenzlage gegenüber Doxycyclin erwarten:

- Streptococcus pneumoniae: 11% Resistenz.
- Haemophilus pneumoniae: 0% Resistenz.
- Moraxella catarrhalis: 0% Resistenz.

Eine Untersuchung aus Norddeutschland [8] bestätigt die Situation bei Streptococcus pneumoniae, weist aber eine intermediäre Empfindlichkeit von 46% bei Haemophilus influenzae nach.

Bezüglich atypischer Erreger liegen nur Einzelfallberichte vor. Bisher scheint keine relevante Resistenzsituation gegenüber Doxycyclin vorzuliegen.

#### □ Harnwegsinfektionen

In über 80% der Harnwegsinfekte wird Escherichia coli als Erreger identifiziert. Resistenzraten unter 15% gegen Doxycyclin sind in wenigen Untersuchungen beschrieben worden. Wird ohne Erregernachweis therapiert, so kann in 75% der Fälle eine Heilung erreicht werden [10]. Die nicht gonorrhöische Urethritis wird in ca. 30% durch Chlamydia trachomatis und in ca. 20% durch Ureaplasma urealyticum hervorgerufen. Beide Erreger besitzen bis heute eine hohe Empfindlichkeit für Doxycyclin, sodass dieses Medikament die Therapie der ersten Wahl darstellen kann [5]. In der empirischen antibiotischen Therapie von Infektionen des unteren Genitaltrakts der Frau zeigt Doxycyclin (90,4%) im Vergleich zu Ofloxacin (88,1%) oder Erythromycin (50,2%) die beste Wirksamkeit [11].

#### □ Sonstige Infektionen

Erreger der Gattungen Rickettsia (Zeckenbissfieber/Fleckfieber) und Borrelia (Lyme-Krankheit ohne zerebrale Manifestation, Rückfallfieber), aber auch Ehrlichia (humane Ehrlichiose) sind hervorragend auf Doxycyclin empfindlich. Doxycyclin ist als Therapeutikum der ersten Wahl etabliert. Bedeutende Resistenzen sind bisher nicht bekannt.

Plasmodium falciparum, der Erreger der Malaria tropica, ist ebenfalls auf Doxycyclin empfindlich. Zur Therapie der komplizierten Malaria tropica wird es in Kombination mit Chinin intra-

Tabelle 1. Antimikrobielle Wirksamkeit von Doxycyclin.

#### Antimikrobielle Wirksamkeit von Doxycyclin

##### Grampositive Bakterien

Staphylococcus aureus  
Streptococcus pyogenes  
Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus viridans  
Streptococcus faecalis

##### Andere

Mycoplasma pneumoniae  
Chlamydia pneumoniae  
Legionella pneumophila  
Rickettsia spec.  
Borrelia spec.

##### Gramnegative Bakterien

Escherichia coli  
Enterobacter  
Klebsiellen  
Serratia  
Proteus mirabilis  
Neisseria gonorrhoeae  
Haemophilus influenzae  
Shigella  
Pseudomonas aeruginosa

##### Protozoen

Plasmodium falciparum  
Plasmodium vivax/ovale  
Plasmodium malariae

#### Bakterielle Erreger 75%

Streptococcus pneumoniae: 30 bis 70%  
Haemophilus influenzae: 26 bis 56%  
Moraxella catarrhalis: 4 bis 17%

#### atypische Erreger 25%

Chlamydia pneumoniae: 10 bis 15%  
Mycoplasma pneum.: 10 bis 20%  
Legionella pneumoph.: 7 bis 14%

Tabelle 2. Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen.

venös appliziert. In der medikamentösen Malariaphylaxe ist Doxycyclin wirksam, in Deutschland aber bisher nicht zugelassen.

Zur Therapie von Infektionen mit vancomycinresistenten Enterokokken (Enterococcus faecium) kann Doxycyclin mit Erfolg eingesetzt werden.

#### THERAPIEKOSTEN

Vergleichende Angaben der Hersteller ergeben Tagestherapiekosten von DM 0,80 für die orale Behandlung mit zweimal 100 mg Doxycyclin und von DM 22,- für die intravenöse Behandlung mit einmal 200 mg pro Tag [3].

#### LITERATUR

1. Ailina R, Agastya G, Ailini R, et al. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999;159:266–70.
2. Allen J. Minocycline. Ann Intern Med 1976;85:482–7.
3. Antibiotika/Antiinfektiva in Rote Liste 1999; 09064–10457. Aulendorf: Editio Cantor, 1999.
4. Bjørnkleth A, Midtvedt T. Influence of three antimicrobial agents – penicillin, metronidazole, and doxycyclin – on the intestinal microflora of healthy humans. Scand J Gastroenterol 1981;16:473–80.
5. Drugs for sexually transmitted diseases. Med Lett Drugs Ther 1995;37:117–21.
6. Duggar B. Aureomycin: product of continuing search for new antibiotics. Ann NY Acad Sci 1948;5:117.
7. Eisen D. Minocycline-induced oral hyperpigmentation. JAMA 1997;277:295–6.
8. Fierek O, Hinniger P, Panzig B. Antibiotikaempfindlichkeit wichtiger Erreger bakterieller Atemwegsinfektionen im Nordosten Deutschlands. Med Klin 1998;93:656–61.

9. Houin G, Brunner F, Nebout T. The effects of chronic renal insufficiency on the pharmacokinetics of doxycycline in man. Br J Clin Pharmacol 1983;16:245–52.
10. Johnson J, Stamm W. Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1987;1:773–91.
11. Joly-Guillou M, Judlin P, Lefevre J, et al. Bacteria isolated in 1994–1995 in female upper genitalia infections and in male urethritis. Distribution and sensitivity to antibiotics. Presse Med 1996;8:342–8.
12. Joshi N, Miller D. Doxycycline revisited. Arch Intern Med 1997;157:1421–7.
13. Lanza F. Esophageal ulceration produced by doxycycline. Curr Ther Res Clin Exp 1988;44:475–84.
14. Malmberg A. Bioavailability of doxycycline monohydrate: a comparison with equivalent doses of doxycycline hydrochloride. Chemotherapy 1984;30:76–80.
15. Marre R, Trautmann M. Ambulant erworbene Atemwegsinfektionen. Med Klin 1999;94:609–13.
16. Saux M, Mosser J, Pontagnier H, et al. Pharmacokinetics of doxycycline pyrophosphate (PPD), hydrochloride (CHD) and base (BD). Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1981;6:3–10.
17. Shwachman H, Fekete E, Kulczyk L, et al. The effect of long-term antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Antibiot Annu 1958;59:692.
18. Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, et al. Chlamydia pneumoniae as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 1996;22:958–64.
19. Vogel F, Stille W, Tauchnitz C, et al. Positionspapier zur Antibiotikatherapie in der Klinik. Chemother J 1996;1:23–7.

#### Korrespondenzanschrift:

Dr. Tom Ziegler,  
Sophien- und Hufeland-Klinikum,  
Postfach 2017,  
D-99401 Weimar,

Telefon (+49/3643) 571-151,  
Fax -102,

E-Mail: t.ziegler@klinikum-weimar.de