

Cotrimoxazol

Charakterisierung

Trimethoprim

IUPAC (englisch): 5-(3,4,5- trimethoxybenzyl) pyrimidine- 2,4- diamine

Summenformel: C₁₄H₁₈N₄O₃

MG: 290.3 g/mol

Sulfamethoxazol

IUPAC (englisch): 4-amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)-benzenesulfonamide

Summenformel: C₁₀H₁₁N₃O₃S

MG: 253.3 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antibiotikum als feste Kombination aus Trimethoprim (TMP), einem Diaminpyrimidinderivat und Sulfamethoxazol (SMZ), einem Sulfonamidderivat.

Wirkungsweise

Die beiden Wirkstoffe Trimethoprim und Sulfamethoxazol entwickeln als Folsäureantagonisten eine synergistische Aktivität durch die Blockade zweier hintereinander geschalteter Schritte in der Folsäuresynthese der Bakterien (das Fehlen der Tetrahydrofolsäure als Baustein der Purin- bzw. Pyrimidinbasen bewirkt die bakteriostatische Wirkung von Cotrimoxazol) [1].

Als empfindlich werden folgende Keime angegeben:

-Gram positive Erreger: Alle Streptokokken inkl. Pneumokokken (nicht Enterokokken), Staphylokokken

-Gram negative Erreger: *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Salmonella*, *Serratia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia spp.*

-Aufgrund der klinischen Erfahrungen sind folgende Organismen auch als empfindlich zu betrachten: *Brucella*, *Cyclospora cayetanensis*, *Listeria monocytogenes*, *Novocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii* [2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Die Bioverfügbarkeit beträgt sowohl bei Trimethoprim (TMP) als auch bei Sulfamethoxazol (SMZ) nahezu 100%. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe für TMP nach 2 Std., für SMZ nach 4 Std. erreicht. Verteilung: TMP hat ein ca. 5-9-fach grösseres Verteilungsvolumen (1.8 l/kg) als SMZ (0.15-0.36 l/kg). TMP und SMZ werden rasch und nahezu in alle Gewebe und -flüssigkeiten, auch im Vaginalsekret verteilt [2]. **Metabolismus:** 30-50% des TMP und 70-90% des SMZ werden in der Leber zu teilweise aktiven (TMP) bzw. inaktiven (SMZ) Metaboliten umgewandelt. **Elimination:** Zum grössten Teil renal. Die terminalen Halbwertszeiten betragen für TMP 10 Std. und für SMZ 9 Std. Bei einer Niereninsuffizienz sind die Plasmahalbwertszeiten verlängert [3].

Schwangerschaft

Die Pharmakokinetik bei Schwangeren ist vergleichbar mit der bei Nichtschwangeren. Beide Substanzen passieren die Plazentaschranke. TMP verteilt sich ungehindert durch alle Membranen: Im mütterlichen und fetalen Serum, im Fruchtwasser und

im Gewebe (fetale Leber, Lunge und Plazentahomogenat) sind vergleichbare Konzentrationen zu finden. Von SMZ werden in allen Kompartimenten signifikant tiefere Spiegel als im mütterlichen Serum gemessen [4].

Stillzeit

Es existieren kaum Daten zur Stillzeit. Die einzige Kinetikstudie, auf die sich alle Angaben abstützen (und die in pubmed nicht zitiert ist, jedoch tatsächlich existiert), ist eine Untersuchung an 50 stillenden Bantu Frauen: Trimethoprim und Sulfamethoxazol treten in geringen Mengen in die Muttermilch über; nach der Einnahme von TMP/SMX 160/800mg Tabletten 2-3mal täglich über 5 Tage wurden im Durchschnitt über alle Tage Konzentrationen in der Muttermilch von 2 µg/ml (TMP) resp. 4.7 µg/ml (SMX) gemessen [5]. Berechnungen zu Folge erhält der gestillte Säugling dadurch 1 mg TMP und 2.5 mg SMX pro Tag [5].

Anwendung

Allgemein

1. In der Schweiz zugelassene Indikationen:

- Akute und chronische Harnwegsinfektionen
- Infektionen der oberen und unteren Luftwege und des Ohres, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Sinusitis
- Therapie und Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie
- Infektionen des Magen-Darm-Traktes (inkl. Typhus, Paratyphus und Cholera)
- Bei multiresistenten Keimen und nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol
- -Einige Parasiten (*Toxoplasma gondii*, Plasmodien, Protozoen) können ebenfalls mit Cotrimoxazol behandelt werden.

2. Von der FDA zusätzlich zugelassene Indikationen:

- Shigellose
- Therapie der Reisediarrhöe

3. Weitere mögliche Indikationen (z.B. in Deutschland zugelassen) [1]:

- Bakterielle Meningitis
- Morbus Crohn
- Divertikulitis (in Kombination mit einem Anaerobier-wirksamen Antibiotikum)
- Peritonitis
- Prostatitis
- Akutes Q-Fieber (Zoonose, *Coxiella burnetii*) u.a.

Schwangerschaft

Aufgrund des Folsäureantagonismus bestehen Bedenken gegen den Einsatz von Cotrimoxazol v.a. im 1. Trimenon. Ab dem 2. Trimenon bis kurz vor der Geburt kann Cotrimoxazol bei oben genannten Indikationen als Antibiotikum der 2. Wahl eingesetzt werden [6].

Dosierung

Cotrimoxazol wird üblicherweise in einer Dosierung von 160/800mg (TMP/SMZ) i.v. oder p.o. alle 12 Std verabreicht. Die Maximaldosierung beträgt morgens und abends jeweils 240/1200mg i.v. oder p.o.. Zur Langzeitprophylaxe werden in der Regel tiefere Dosierungen eingesetzt (80/400mg/Tag) [1].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Häufig kommen vor: Hyperkaliämie, GI Störungen, Hautausschläge evtl. zusammen mit Fieber, Neutropenie u.a.

Schwangere

Keine bekannt

Embryo/Fetus

1. Trimenon: Weil der Zusammenhang zwischen einem Folsäuremangel und Neuralrohrdefekten als evident betrachtet werden muss, wird ein gewisses teratogenes Risiko von Folsäureantagonisten diskutiert: nach Gabe von Cotrimoxazol war in einer Fall-Kontrollstudie das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen und Harnwegsanomalien erhöht [7]; in einer epidemiologischen Beobachtungsstudie wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen sowie Gesichtsspalten beobachtet, wobei sich dieses bei gleichzeitiger Folsäureeinnahme (Dosen wie sie in Multivitaminpräparaten vorkommen) signifikant reduzieren liess [8]. Ein erhöhtes Risiko für eine Plazentalösung, Wachstumsretention, schwere Präeklampsie sowie intrauterinen Fruchttod fand sich in einer retrospektiven Kohortenstudie mit knapp 15'000 Folsäureantagonisten (inkl. Cotrimoxazol) exponierten Schwangeren [9]. In einer 2016 publ. Studie mit einer Kohorte von 1.2 Mio Geburten (Jahre 2001-2008, USA) konnte bei den Frauen, die Cotrimoxazol konsumiert haben im Vergleich zu solchen mit Cephalosporinen oder keiner Therapie kein erhöhtes Risiko für verschiedene Fehlbildungen (kardiovaskulär, Gesichtsspaltenspalten oder Harnwege) festgestellt werden [10].

2.-3. Trimenon: Im 2.-3. Trimenon kann Cotrimoxazol als Antibiotikum der zweiten Wahl bis kurz vor der Geburt eingesetzt werden. Wegen der Verdrängung von Bilirubin aus der Plasmaeiweissbindung sollte Cotrimoxazol ab der 32 SSW nicht mehr eingesetzt werden, um das Risiko für einen Neugeborenenikterus zu vermeiden. Das Risiko ist v.a. für Frühgeborene oder Neugeborene mit einem Mangel an Glucose-6-Phosphatdehydrogenase erhöht. Bei drohender Frühgeburt sollten deshalb wegen des Risikos einer Bilirubinerhöhung und eines Kernikterus beim Neugeborenen keine Sulfonamide verabreicht werden. Allerdings scheint bei SMZ im Vergleich zu anderen Folsäureantagonisten das Risiko gering zu sein, so dass eine Gabe von Cotrimoxazol bis zur Geburt in gewissen Fällen (z.B. Prophylaxe bei HIV-Infizierten) gerechtfertigt sein kann [11].

Stillzeit/Gestillte Kinder

Gewissen Sulfonamiden wird in älteren Publikation ein erhöhtes Risiko eines Kernikterus beim Neugeborenen zugeschrieben; ein Review aus dem Jahre 2014 schliesst einen solchen bei Cotrimoxazol therapierten 1-Woche alten Neugeborenen aus [12]. Der einzigen Kinetikstudie zur Folge sind die Mengen für das gestillte Kind gering [5]. Es wird aber vorsichtshalber empfohlen, Stillende mit einem Neugeborenen, die an einem G6PD Mangel oder einer Hyperbilirubinämie leiden und unabhängig von Cotrimoxazol einen Kernikterus entwickeln könnten, nicht bzw. nicht in erster Priorität mit Cotrimoxazol zu behandeln [13].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Stillen unter den genannten Vorbehalten möglich [14].

- **American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG)** und **Society of Obstetrics and Gynaecology of Canada (SOGC)**: Zur Therapie einer Listeriose bei Patientinnen mit einer Penicillinallergie wird Cotrimoxazol empfohlen [15,16].
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**: Empfiehlt Cotrimoxazol in der SS nicht einzusetzen, explizit erwähnt wird die Peripartalperiode, in der Cotrimoxazol kontraindiziert ist [17].

Fachorganisationen

- **Embryotox**: Antibiotikum der 2. Wahl in der ganzen Schwangerschaft. In der Stillzeit möglich; Vorsicht bei Neugeborenen, die an einem G6PD Mangel oder einer Hyperbilirubinämie [18].
- **WHO**: Stillen von termingeborenen ≥ 1 Mo alten Säuglingen möglich bzw. bei FG und jüngeren unerwünschte Wirkungen überwachen (Hämolyse, Ikterus) [19].

Nicht verfügbar: RCOG, SGGG

Empfehlung der SAPP

Cotrimoxazol ist im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ein Reserveantibiotikum. Im 1. Trimenon beschränkt sich der Einsatz auf spezielle Indikationen: Die Therapie oder Prophylaxe der Pneumocystis jirovecii Pneumonie (z.B. bei HIV-Infizierten), die Prophylaxe der Toxoplasma gondii Enzephalitis oder die Therapie des Q-Fiebers (Coxiella burnetii). Dabei sollte mit Folsäure substituiert werden.

Literatur

Cochrane Database Review

Nicht existent

Metaanalyse

Nicht existent

Systematic Reviews

[11] Forna F, McConnell M, Kitabire FN, Homsy J, Brooks JT, Mermin J, Weidle PJ. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: implications for resource-limited settings. AIDS Rev 2006;8:24-36.

[12] Thyagarajan B, Deshpande SS. Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: a review Drug Chem Toxicol 2014;37:121-9.

Retrospektive Fall-Kontrollstudien

[7] Czeizel AE, Rockenbauer M, Soerensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: A population based case-control study. Reprod Toxicol 2001;15:637-46.

Epidemiologische Beobachtungsstudie

[8] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000;343:1608-14.

Retrospektive Kohortenstudien

[9] Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. CMAJ 2008;179:1243-4.

[10] Hansen C, Andrade SE, Freiman H, Dublin S, Haffner K, Cooper WO, Cheetham TC, Toh S, Li DK, Raebel MA, Kuntz JL, Perrin N, Rosales AG, Carter S, Pawloski PA, Maloney EM, Graham DJ,

© 2016 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Sahin L, Scott PE, Yap J, Davis R. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:170-8.

Fallbeispiel

Nicht existent

Pharmakokinetik

[3] Patel RB, Welling PG. Clinical pharmacokinetics of Co-trimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole). *Clin Pharmacokin* 1980;5:405-23.

[4] Reid DW, Caille G, Kaufmann NR. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. *Can Med Assoc J* 1975;112:67-72.

[5] Miller RD, Salter AJ. The passage of trimethoprim/sulfamethoxazole into breast milk and its significance. Proceedings of the 8th International Congress of Chemotherapy, Athens. *Hellenic Soc Chemother* 1974;1:687-91.

Reviews

[13] Kaiser J, McPherson V, Kaufman L, Huber T. Clinical inquiries. Which UTI therapies are safe and effective during breastfeeding? *J Fam Pract* 2007;56:225-8.

[6] Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83:574-9.

Fachbuch

[2] Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier; 2015.

Fachinformationen

[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

[18] www.embryotox.de

Empfehlungen

[14] AAP: Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/84/5/>

[15] ACOG: Management of pregnant women with presumptive exposure to listeria monocytogenes Committee opinion 104 (reaffirmed 2016). <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Management-of-Pregnant-Women-With-Presumptive-Exposure-to-Listeria-monocytogenes>

[16] SOCG: Update – Listeria and pregnancy, 2008. http://sogc.org/wp-content/uploads/2012/09/sogc-news-october-2008_e.pdf

[17] DGGG: Harnwegsinfekt der Frau, 2010 (abgelaufen!!). <http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/>

[19] WHO: Breastfeeding and maternal medication (2002). <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62435/1/55732.pdf>

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

<http://www.cebm.net/?o=1025>

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

21.10.2016 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IV, UM