

Antibiotika

Infektionskrankheiten: Eindringen und Vermehrung von Krankheitserregern (Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen oder Parasiten) im menschlichen Körper, sofern die Immunabwehr dagegen nicht ausreichend ist. Viele Infektionskrankheiten heilen von selber aus, eine Reihe ist zur Zeit nicht heilbar und viele benötigen neben der Gabe von Medikamenten ein gewisses Maß an systematischer Unterstützung wie z. B. Bettruhe etc.

Andere Infektionskrankheiten dagegen bedürfen oft einer intensiven und langanhaltenden Behandlung, wie z.B. Aids, Hepatitis, Tuberkulose, Malaria oder Lungenentzündung.

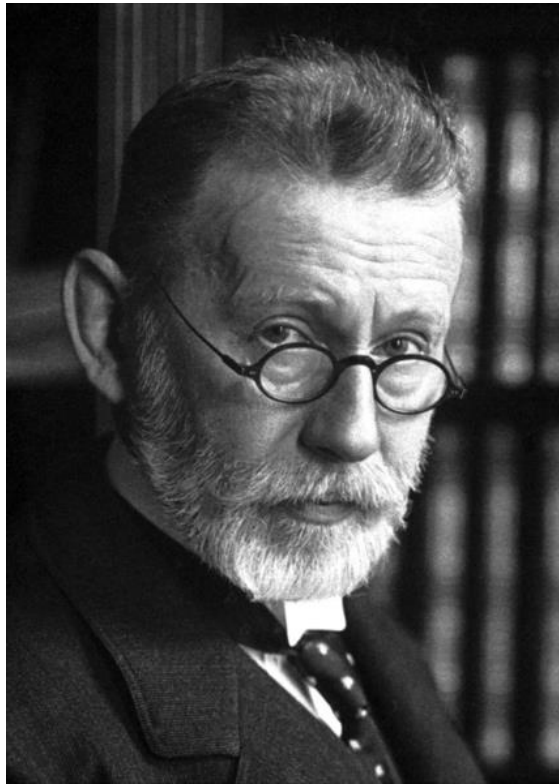
Prinzip der selektiven Toxizität: keine oder nur geringe Toxizität des Wirkstoffes gegenüber dem Wirtsorganismus bei gleichzeitig maximaler Toxizität gegenüber dem Mikroorganismus, Paul Ehrlich: Prinzip der selektiven Bakterienfärbung "Ehrlich färbt am längsten" → ca. 1906 Kopplung des toxischen Arsens an einen Farbstoff, von dem bekannt war, dass er spezifisch an Bakterien bindet → **Salvarsan®**, das erste Antibiotikum, darauf folgte das untoxischere **Neosalvarsan®**. Ermöglichten erstmals in der Geschichte die Behandlung der Syphilis. Siehe auch <http://www.m-ww.de/persoenlichkeiten/ehrlich.html>

ANTIBIOTIKA: anti = gegen bios = Leben

CHEMOTHERAPEUTIKA heute gängigerer Ausdruck

ANGRIFFSPUNKTE ANTIBIOTIKA

- Hemmung der bakteriellen und pilzlichen Zellwand
- Unterbindung der bakteriellen Proteinsynthese (Translation)
- Veränderung der Cytoplasmamembran
- Hemmung der Mitose (Griseofulvin, Reaktion mit Tubulin)
- Hemmung der Transkription (Ansammakrolide, RNA-Polymerase-Hemmer)



Paul Ehrlich (1854-1915)

Salvarsan (1909), Neosalvarsan
Nobelpreis 1908



Sir Alexander Fleming

(1881-1955)

Penicillin (1928, Nobelpreis 1945)

Lysozym

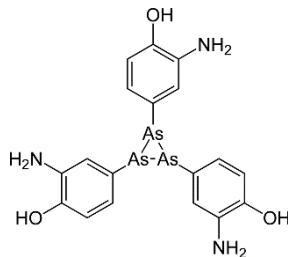


Gerhard Domagk (1895-1964)

Sulfonamide (1932, Nobelpreis 1939)

Tuberkulostatika (1929)

Universität Münster



HERKUNFT UND GEWINNUNG VON ANTIBIOTIKA

Bakterien	Ord. Actinomycetales	ca. 80 %
	Ord. Eubacteriales	ca. 5 %
	Ord. Plectascales	ca. 10 %
Ascomyceten (Schlauchpilze)	Penicillium-, Aspergillus-Arten	
Fungi Imperfecti	Cephalosporium-Arten	ca. 3 %
Lichenes und höhere Pflanzen		ca. 2 %
Synthetische		Tendenz stark steigend

EINSATZBEREICHE VON CHEMOTHERAPEUTIKA

Bakterielle Infektionen	
Pilzliche Infektionen	Mykosen, z.B.Dermatophytosen, Candidosen ...
Virale Infektionen	z.B. Masern, HIV, Herpes, grippaler Infekt
Protozoenerkrankungen	z.B. Malaria, Toxoplasmose

WIRKUNGSSPEKTRUM

Wirkungsspektrum gibt an gegen welche Erreger das Antibiotikum Wirkung zeigt; es gibt Keime, gegen die ein bestimmtes Antibiotikum von Haus aus nicht wirksam ist, aber auch Keime, die im Laufe der Zeit unter Antibiotikadruck gegen dieses Antibiotikum Resistenzmechanismen entwickelt haben

WIRKUNGSTYP

Bakterizid

z.B. bei Zerstörung der Membran und der Zellwand

Bakteriostatisch

nur Hemmung der Vermehrung, aber keine Abtötung; z.B. bei Unterbindung der Proteinsynthese

→ intaktes Immunsystem zur Keimentfernung notwendig

Beispiele zur Nomenklatur:

Bakteriostatika

Bakteriozida

Virustatika

Viruzida

Fungistatika

Fungizida

WIRKSTÄRKE

Muss höher als die MHK (minimale Hemmkonzentration) in dem befallenen Körperkompartiment sein;

Minimale bakterizide Konzentration: Keimzahlreduktion > 99 %, immer höher als MHK;

Achtung: Verteilungscharakteristik der Antibiotika in die verschiedene Gewebe beachten!

RESISTENZ

Defintion: wenn die höchste *in vivo* erreichbare oder verträgliche Konzentration unter der MHK liegt.

primäre Resistenz: Keime schon vor Behandlung nicht angreifbar

sekundäre Resistenz: erworbene Resistenz unter Antibiotika-Therapie, wobei sich durch spontane Mutationen resistente Stämme bilden, die ausselektioniert werden

Einschritt-Resistenz: schnell nach Therapiebeginn (z.B. Streptomycintyp)

Vielschritt-Resistenz: langsam, schleichend (z.B. Penicillintyp)

Resistenzbildung bevorzugt durch falschen Einsatz der Antibiotika:

- zu niedrige Dosierung, zu schnelles Absetzen → unvollständige Erregerausscheidung → die resistenten Keime überleben oder die best angepassten mutieren unter Selektionsdruck “Survival of the fittest” → → Resistenz

Problemkreise, Beispiele: HIV-infizierte Entwicklungsländer, Hospitalismus

PRINZIPIEN ZUR RESISTENZVERMEIDUNG

- nur Antibiotika einsetzen, die nachgewiesenermaßen auch wirken
- Anwendung ausreichend hoch dosiert
- Anwendung ausreichend lang

RESISTENZMECHANISMEN

→ Inaktivierung der Antibiotika durch **Enzyminduktion**

z. B. Chloramphenicol → Acetylierung → unwirksam

z. B. Lactam-Antibiotika → hydrolytische Spaltung durch Lactamase

→ Veränderung der **Durchlässigkeit der Zellmembran** → geringere Aufnahme des Antibiotikums in die Zelle z. B. Cephalosporine: Veränderung der Struktur von Porinen (Kanalproteine), durch die die Antibiotika in die Zelle gelangen

→ gezielte Bildung von **Transportproteinen**, die Antibiotika aus der Zelle herausschaffen (Effluxpumpen, z.B. P-Glycoprotein). Beispiel: Tetracycline

→ Veränderung der **molekularen Zielstrukturen** der Antibiotika

z. B. Aminoglycoside, Makrolide binden nicht mehr an ribosomale Proteine

Resistenzinformationen liegen entweder auf dem chromosomalen Genom oder auch *extrachromosomal*.

Extrachromosomale Systeme, z. B. Resistenzplasmide, also ringartige DNA. Auf diesen Plasmiden ist neben der Resistenzinfo auch noch der Resistenz-Transfer-Faktor codiert, der für die Weiterverbreitung des Plasmids zuständig ist (z. B. durch Konjugation über Pili mit anderen Zellen) → Übertragung auf andere Bakterien und andere Bakterienarten

Auch Übertragung durch *Phagen* → Einbau ins Genom → Übergang des Resistenzgens mit dem Phagengenom in eine andere Zelle → Freisetzung

Auch via *Transposons* (springende Gene) zwischen Plasmiden und Chromosomen

KREUZRESISTENZ

Resistenz gegen verschiedene Chemotherapeutika, die chemisch verwandt sind

z. B. häufig Penicilline – Cephalosporine

z. B. fast immer innerhalb der Gruppe der Tetracycline

ALLGEMEINE NEBENWIRKUNGEN ANTIBIOTIKA

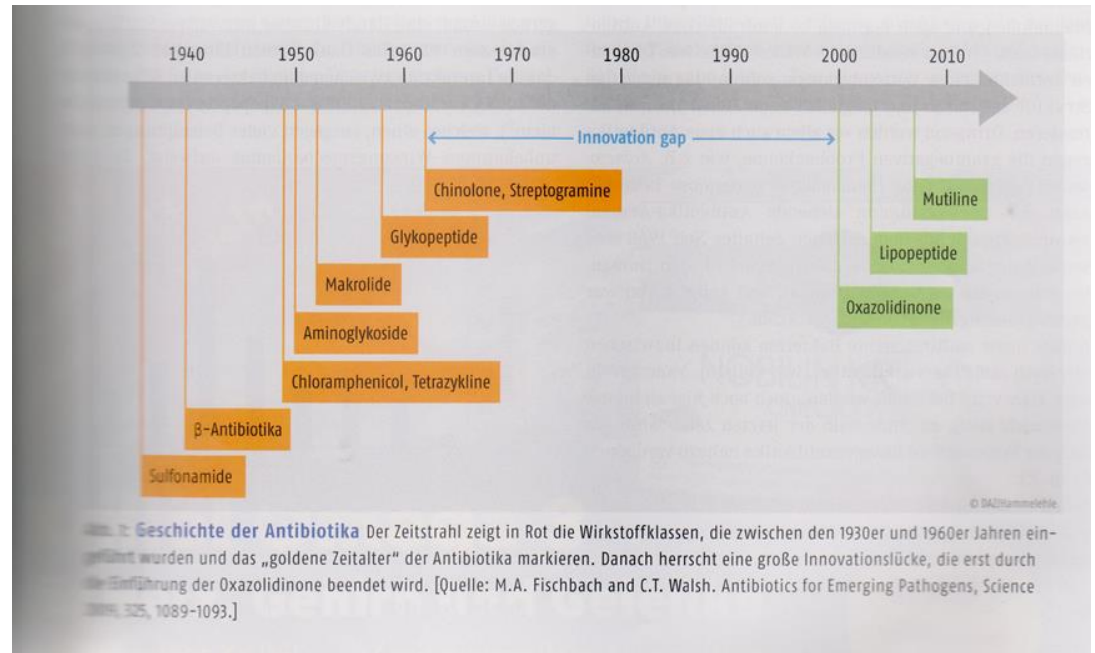
- orale Antibiotika: Zerstörung der Darmflora, Durchfälle, GI-Störungen (→ Zufuhr von Probiotika (z.B. Perenterol®), Joghurt, Quark etc.

- Sehr häufig: Allergien

Probleme bei und durch Antibiotika

Tab. 1: Abgegebene Menge von Antibiotika im Veterinärbereich in Tonnen in Deutschland 2011

Tetrazykline	564 t
Penicilline	528 t
Makrolide	173 t
Sulfonamide	185 t
Polypeptidantibiotika	127 t
Aminoglykoside	47 t
Folsäureantagonisten (TMP)	30 t
Lincosamide	17 t
Pleuromutiline	14 t
Fluorchinolone	8 t
Fenicole	6 t
Cephalosporine (3. + 4. Generation)	4 t
alle weiteren Klassen	< 2 t



Antibiotika mit Wirkung gegenüber der bakteriellen Zellwandbildung

Bakterielle Zellwand

Gram-Färbung

Färbung mit Kristallviolett → Jod/KI



Gram-negativ (entfärbt)

geringere Mureinschicht

→ Entfärbung mit EtOH



Gram-positiv (nicht entf.)

Mureinschicht dicker

Murein: ein Peptidoglycan mit typischer repetitierender Disaccharideinheit

β-D-N-Acetylglucosamin (1 → 4) - β-D-Acetylmuraminsäure

Ala	
Glu	
Gly	Ala
Ala	Gly
Ala	Glu
	Ala

β-D-N-Acetylglucosamin (1 → 4) - β-D-Acetylmuraminsäure

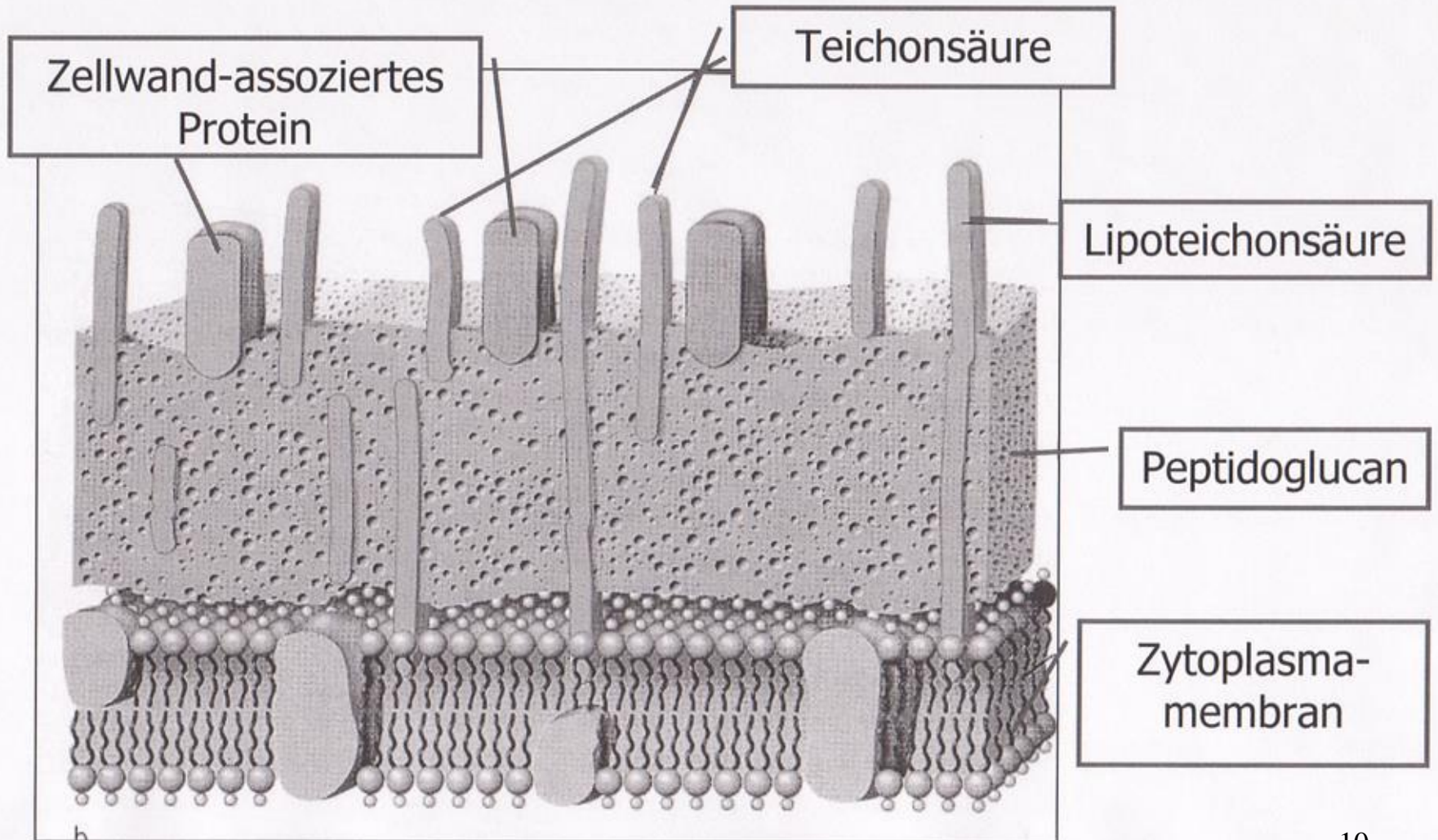
Gram-positive Bakterienzellwand

Mureinschicht dick (40 Schichten), dreidimensional vernetzt,
kovalent vernetzt mit Teichonsäuren, geringer Proteingehalt,
kaum Polysaccharide, LL-Diaminopimelinsäure + Lysin

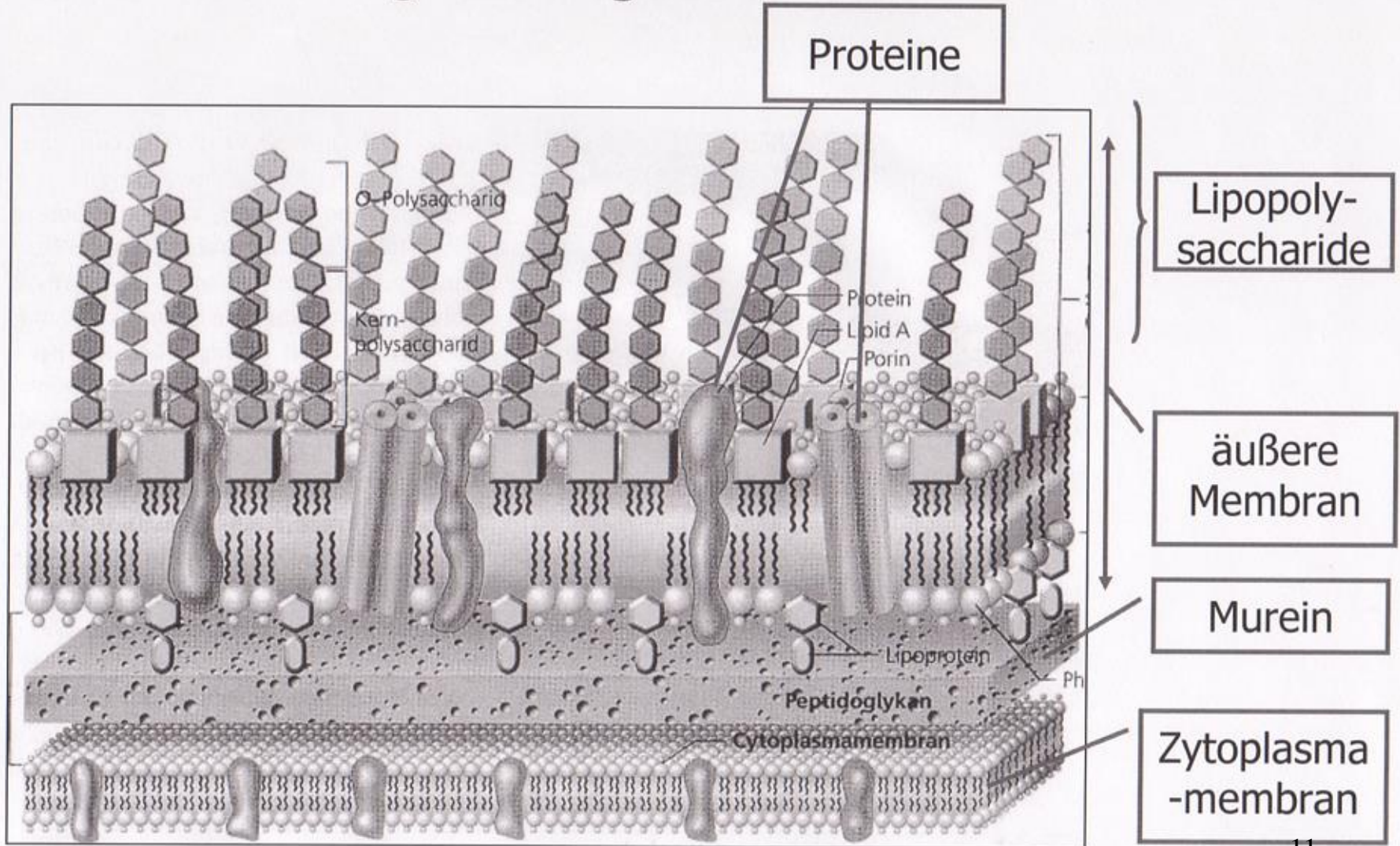
Gram-negative Bakterienzellwand

Mureinschicht dünner (1 Schicht),
äußere Lipidmembran mit hohem Anteil an Lipopolysacchariden (LPS, Endotoxin),
hoher Anteil an Lipoproteinen, keine Teichonsäuren, meso-Diaminopimelinsäure, kein Lysin

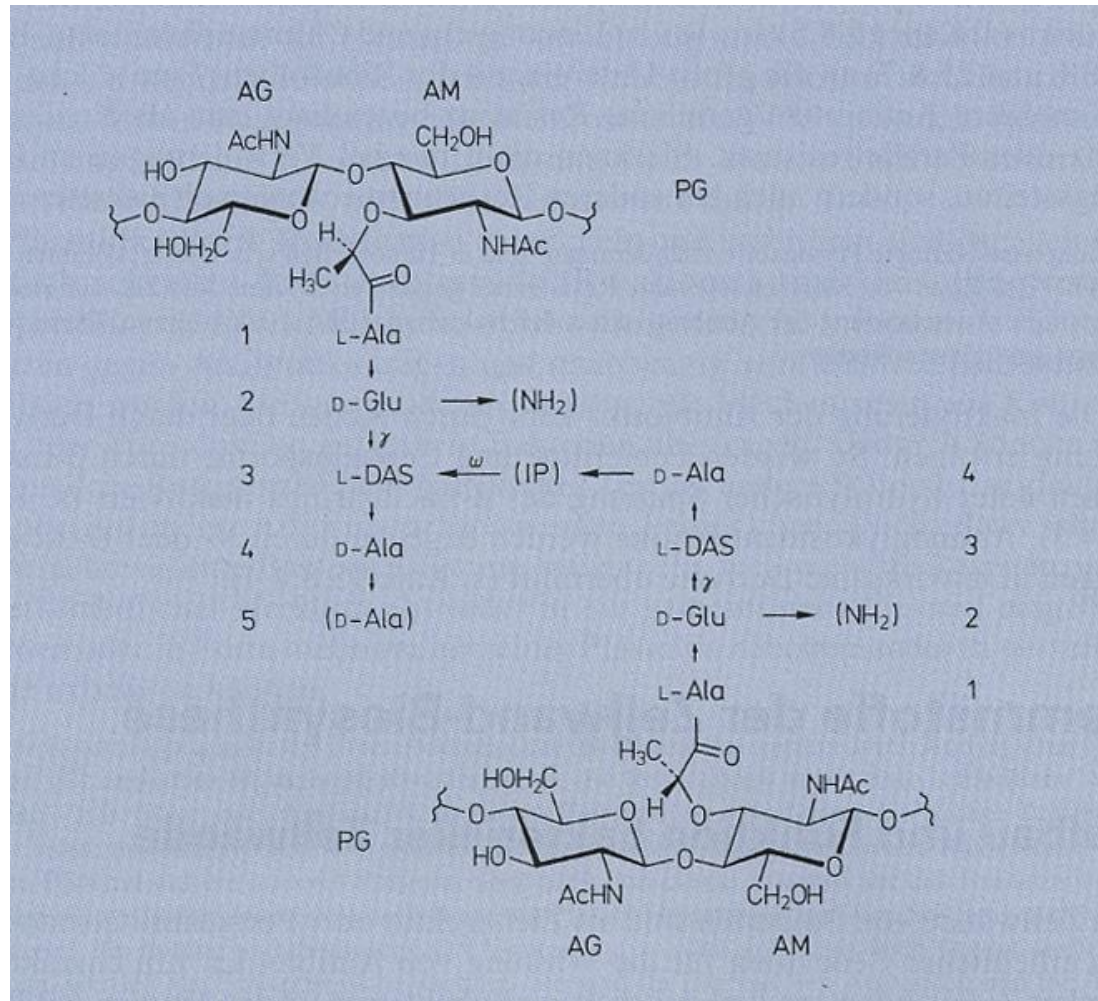
Aufbau der Bakterienzelle –Zellwand gram-positiver Bakterien



Aufbau der Bakterienzelle – Zellwand gram-negativer Bakterien



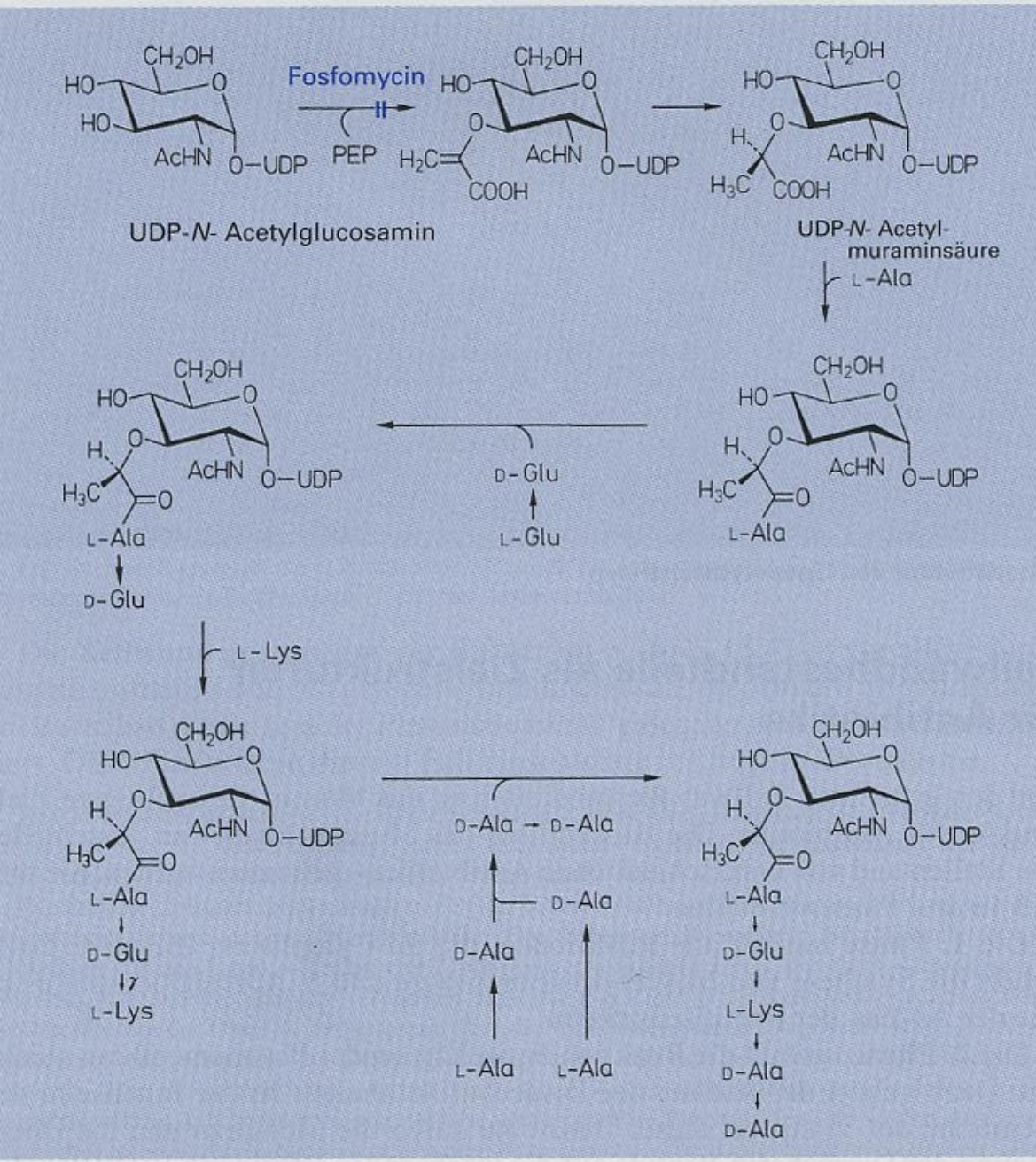
Antibiotika mit Wirkung gegenüber der bakteriellen Zellwandbildung



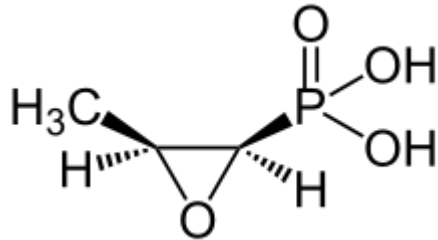
Grundstruktur von Murein

Wiederholungseinheit der Peptidoglykanketten und Prinzip der Quervernetzung

Mureinbiosynthese 1



Fosfomycin (Fosfocin®)



Synthetisch oder biotechnologisch aus *Streptomyces fradiae* (Bodenbewohner, gr. pos.)

Wirkmechanismus:

irreversible Hemmung der Pyruvyltransferase

UDP-NAc-Glucosamin → UDP-NAc-Muraminsäure

Wirkungstyp:

bakterizid

Wirkungsspektrum

Gr.pos. (Staphylokokken, Streptokokken) und Gr.neg. Erreger

Sehr polare Substanz, gelangt passiv nicht in die Zelle, wird aber über aktive Transportsysteme in die Zelle gebracht (gestörter aktiver Einstrom bei resistenten Keimen)

Anwendung:

meist parenteral, aber auch p.o.

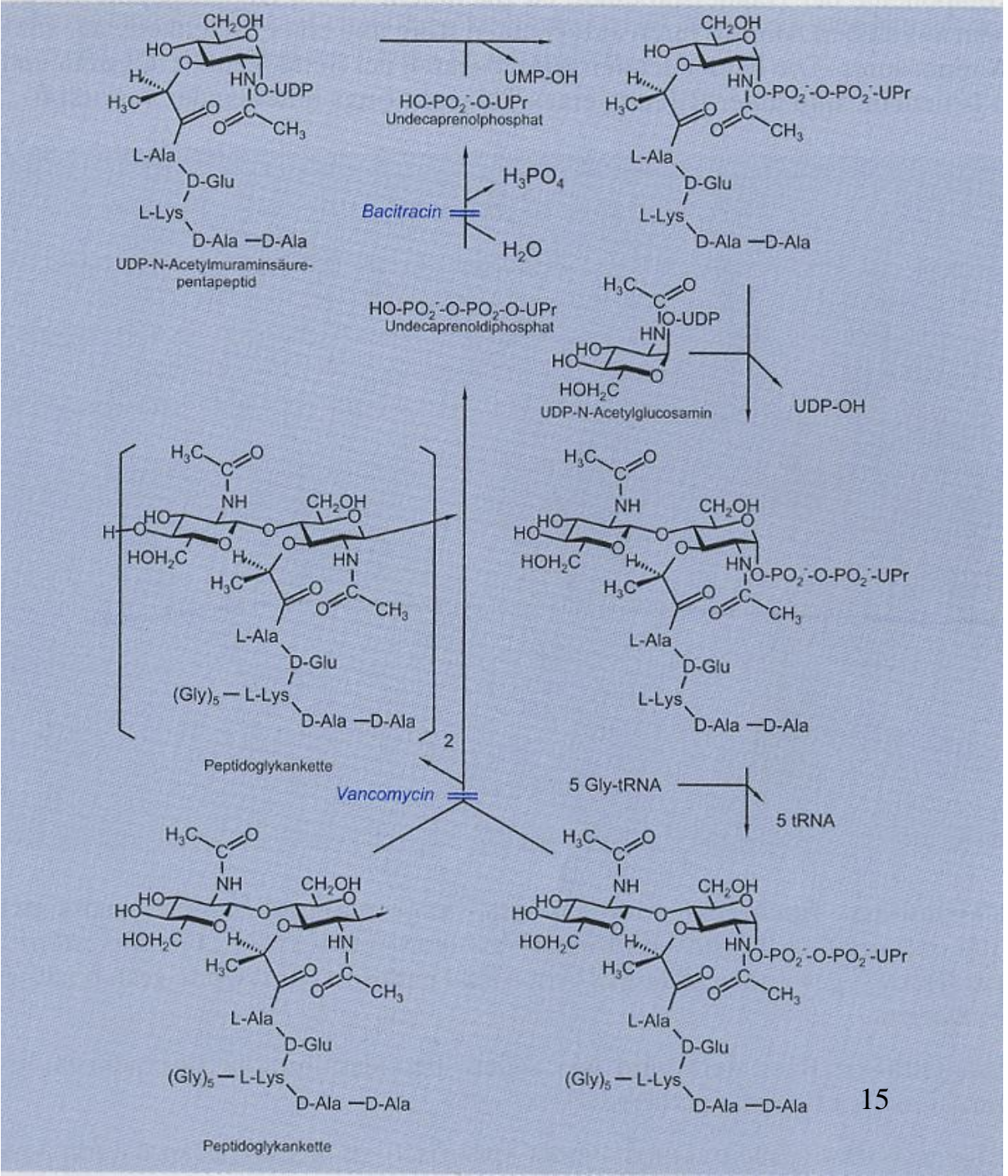
Harnwegsinfekte, Atemwegsinfekte, Operationsinfekte

Mureinbiosynthese 2: Reaktionen, die an der Plasmamembran ablaufen und deren Hemmung durch Antibiotika

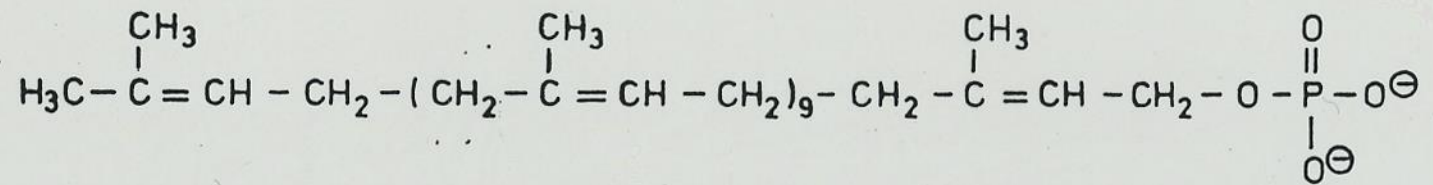
Glu = Glutaminsäure

Gly= Glycin

Lys = Lysin



Polyprenylphosphat



Bacitracin (Nebacetin®)

Monocyclisches Peptidgemisch
Hauptkomponente Bacitracin A (12er-Peptid)

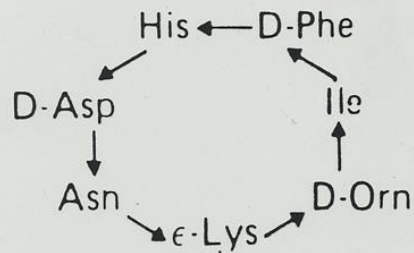
Bacillus licheniformis

Wirkmechanismus: Bindung an C-55-Carrier (Undecaprenoliddiphosphat), Verhinderung der Hydrolyse zum C-55-Monophosphat und somit Verhinderung des Transportes der Peptidoglycanvorstufen zur Plasmamembranaussenseite

bakterizid, gegen Gr. pos. Erreger, nicht Gr. neg. Erreger

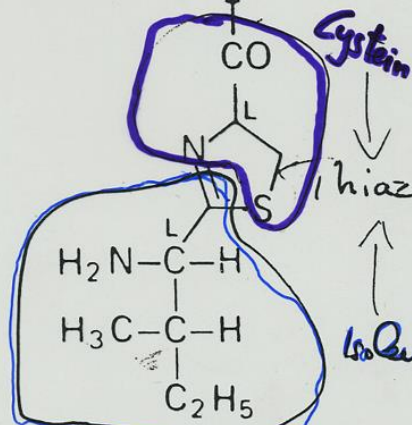
Hohe Toxizität, da auch die eukaryotische Sterolsynthese gehemmt wird (Bindung an Farnesylphosphat) → nur äußerliche Anwendung und in Kombination mit Antibiotika, die auch gegen Gr.-neg. Erreger wirken.

Lokalantibiotikum bei Infektionen der Haut, Schleimhaut



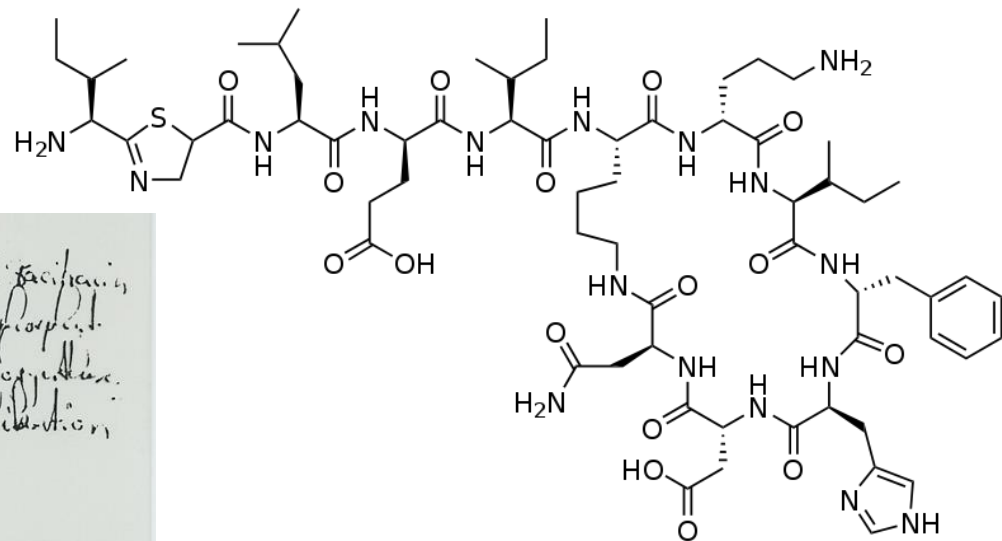
wegen hoher Toxizität: Bacitracin
bindet auch an Membranlipide.
→ Hemmung der Membranfunktion.
nur für lokale Applikation
geeignet.

D-Asp = D-Asparaginsäure
Asn = L-Asparagin
D-Glu = D-Glutaminsäure
Ile = L-Isoleucin
His = L-Histidin
Leu = L-Leucin
Lys = L-Lysin
D-Orn = D-Ornithin
D-Phe = D-Phenylalanin



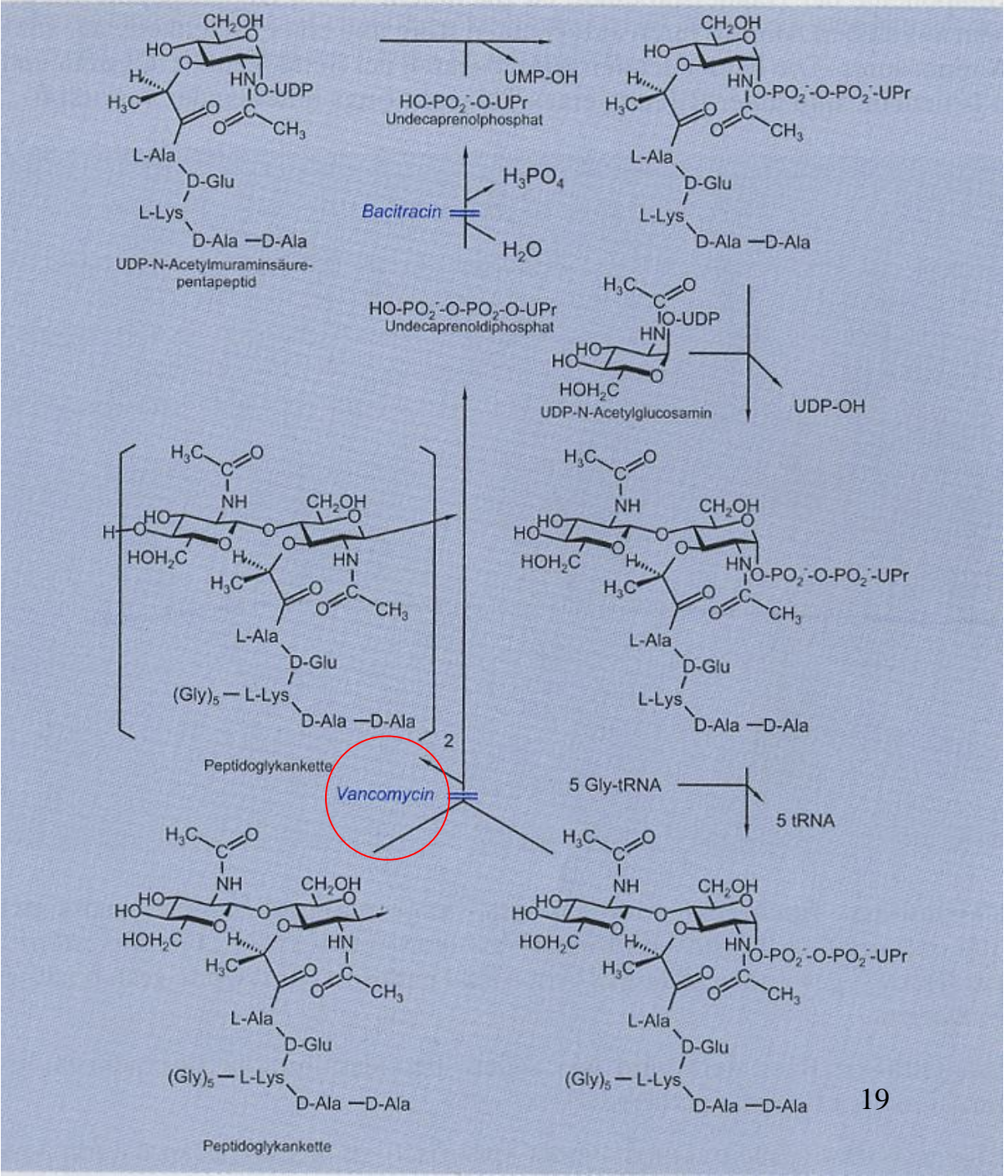
Bacitracin A

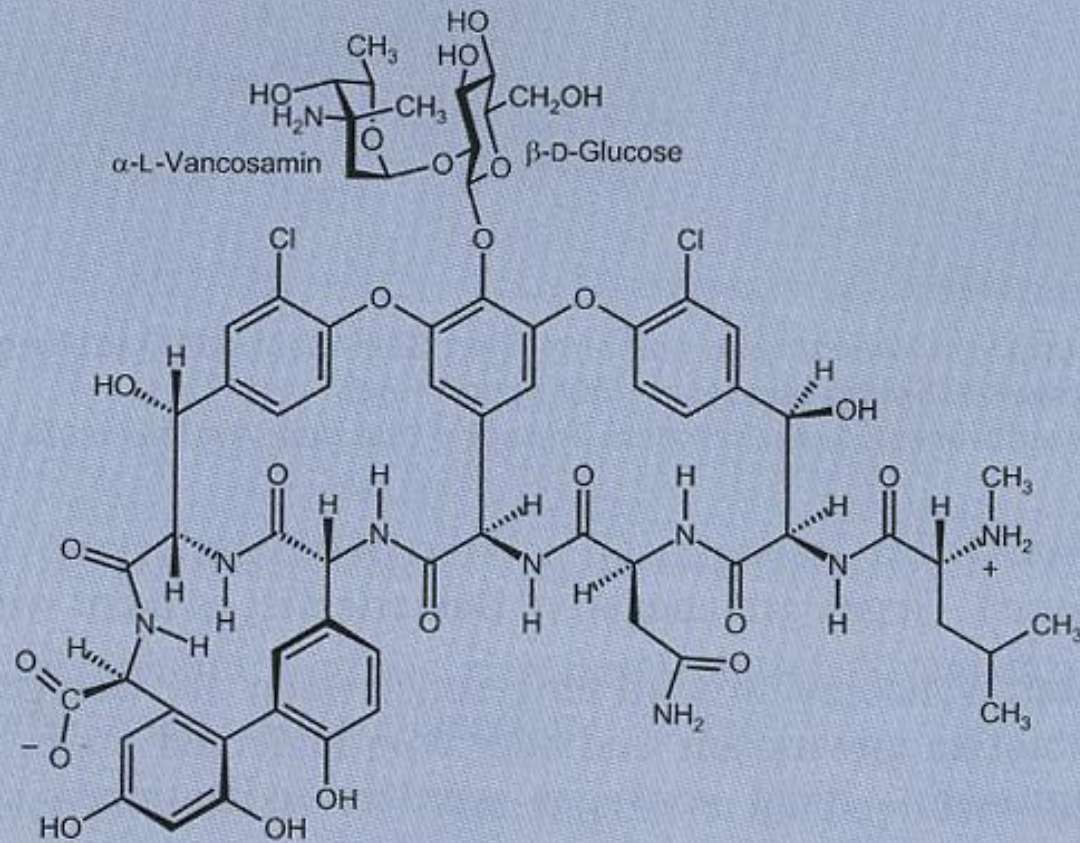
Bacillus licheniformis



Mureinbiosynthese 2: Reaktionen, die an der Plasmamembran ablaufen und deren Hemmung durch Antibiotika

Glu = Glutaminsäure, Gly= Glycin, Lys = Lysin





Vancomycin

Vancomycin

Glycopeptid

Streptomyces orientales (gr. pos.)

Wirkmechanismus: Bindung an die Peptidseitenketten der lipidgebundenen Mureinvorstufen und der Disaccharideinheiten → Hemmung der Vernetzung der Disaccharideinheiten

bakterizid, gegen Gr. pos. aerobe und anaerobe Erreger, speziell gegen Staphylococcus, Enterokokken, *Clostridium difficile*

nicht gegen Gr.neg. Erreger

- keine Resorption p. o., nur parenteral gute Gewebepenetration, $t_{0,5}$ 7 h
- nur bei schweren Staphylokokken- und Enterokokkeninfektionen, wenn keine Alternativen vorliegen (z. B. Lactamantibiotika), oral bei pseudomembranöser Colitis (*C. difficile*)

NW: Ototoxizität; Überwachung der Nierenfunktion unter Therapie notwendig

Teicoplanin (Targocid®)

Gemisch aus 6 Komponenten

Actinoplanes teichomyceticus, Actinoplanaceae

Wirkmechanismus: wie Vancomycin

bakterizid, gegen Gr. pos. Erreger, nicht Gr. neg. Erreger

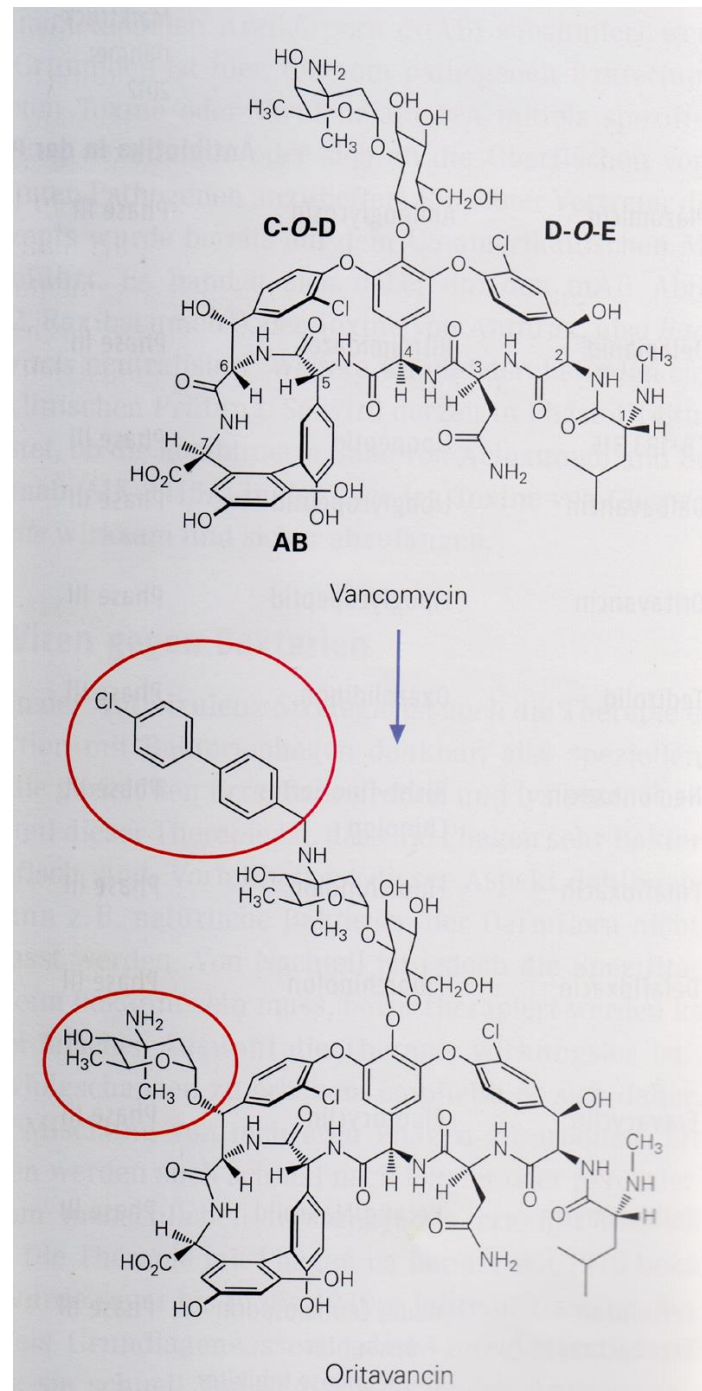
Anwendung: wie Vancomycin, aber: $t_{0,5}$ 70 h

Kreuzresistenzen zu Vancomycin

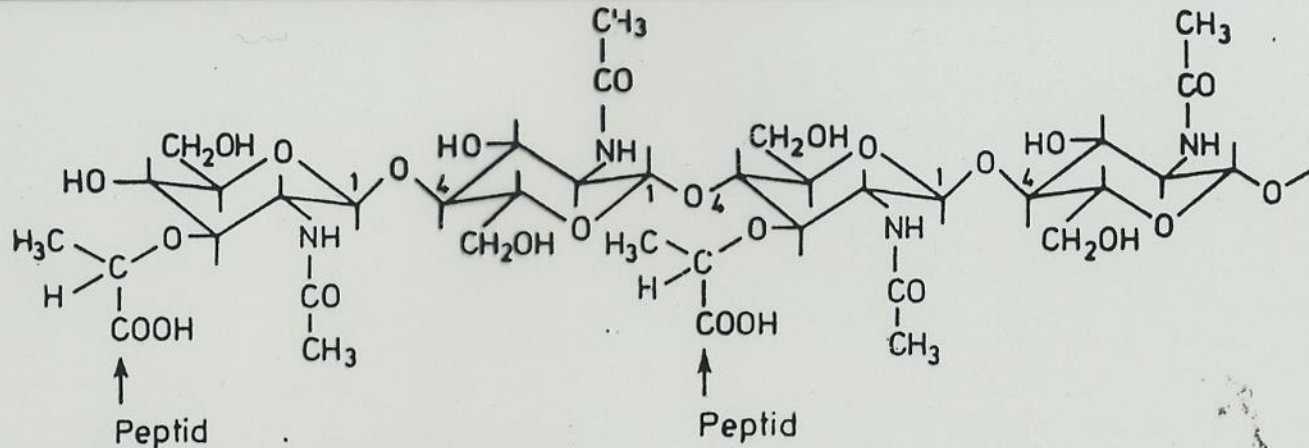
Neue Glycopeptid-Antibiotika durch Molekülvariationen:

Oritavancin stellt ein lipophileres Derivat von Vancomycin dar, mit hoher Aktivität gegen Vancomycin-resistente Bakterien

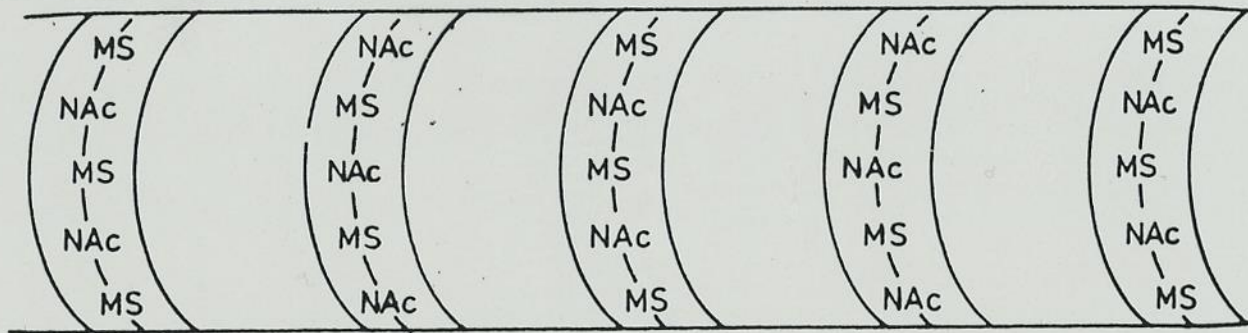
Aus: N. Kirchner (2014) Strategien für die Entwicklung neuer Antibiotika DAZ, 154, 54ff.



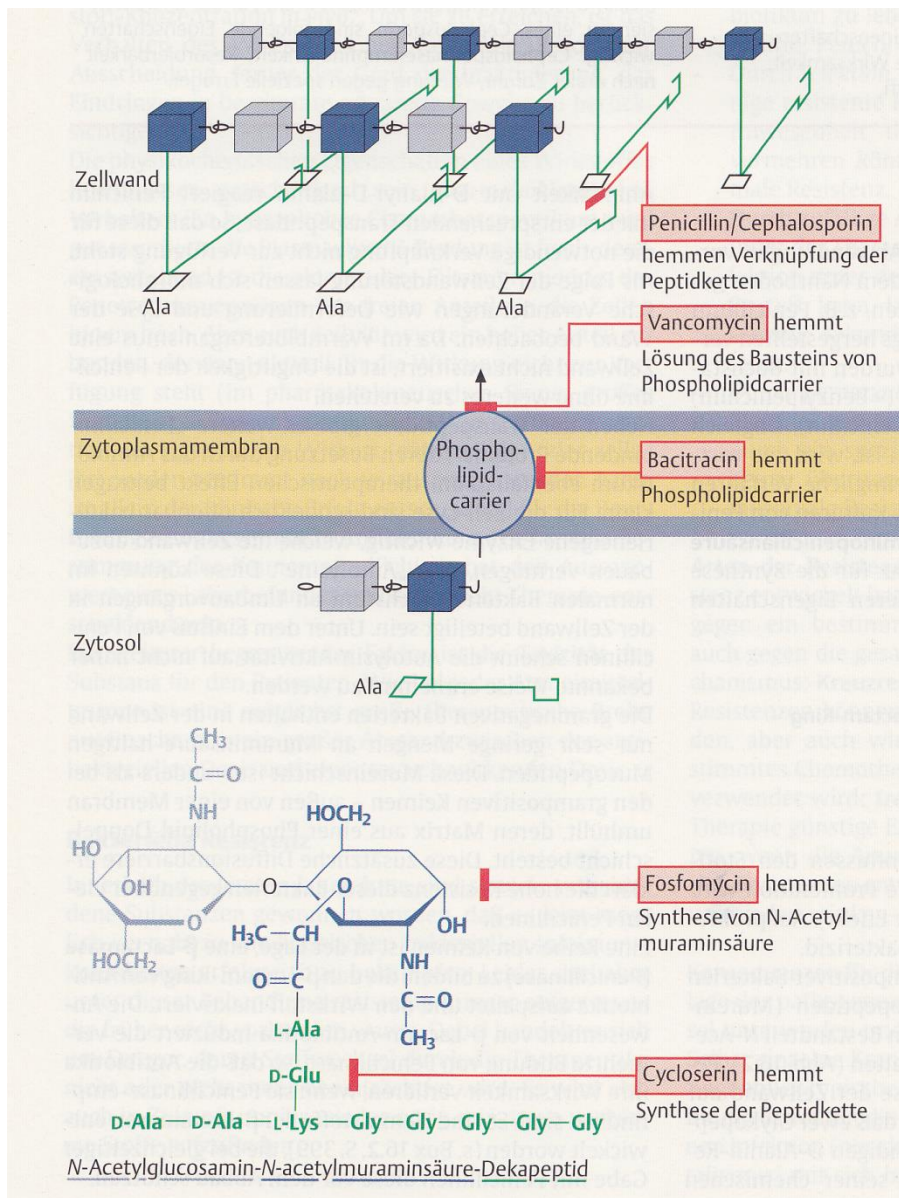
Polysaccharidketten der Mureinschicht



Verknüpfung von Muraminsäure (MS) und N-Acetylglucosamin (NAG) im Murein.



In der Mureinschicht bilden Polysaccharidketten aus N-Acetylglucosamin und Muraminsäure zahlreiche Ringe um die Bakterienzelle (grobschematische Darstellung).

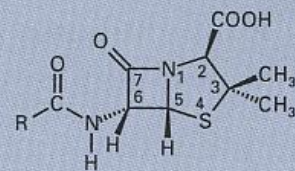


Biosynthese des Mureins: NAc-GluNH₂ → Muraminsäure → + Aminosäuren → Disaccharid-Peptid-Konjugat → Transport über C-55-Carrier durch die Membran auf die Plasmaaußenseite → Polymerisation der Disaccharid-Peptide zu kammartigen Polymeren → Quervernetzung der Kämmen zu dreidimensionalen Polymeren (Transpeptidierung)

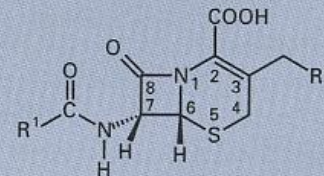
β -Lactam-Antibiotika

β -Lactamring verknüpft:

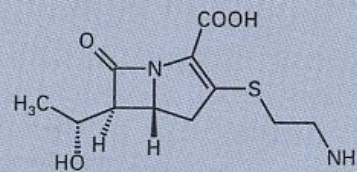
- mit einem Thiazolidinring (Penicilline) (biosynthetische Tripeptide)
- einem Dihydrothiazinring (Cephalosporine und Cephamycine) (biosynthetische Tripeptide)
- einem Pyrrolinring (Carbapeneme)
- der zweite Ring kann aber auch fehlen (Monobactame)



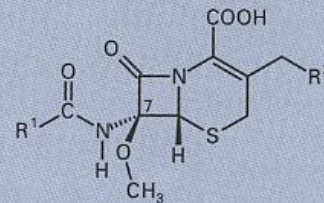
Penicilline



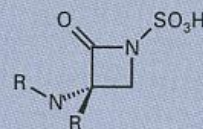
Cephalosporine



Carbapeneme



Cephamycine



Monobactame

**ABB. 1 Alexan-
der Fleming
am Mikroskop.**

1881-1955

1928 Entdeckung
Penicillin

Nobelpreis 1945





ABB. 3 *Fotografie der originalen Kulturschale, auf der Fleming erstmals die Schimmelkolonie Penicillium entdeckte.*

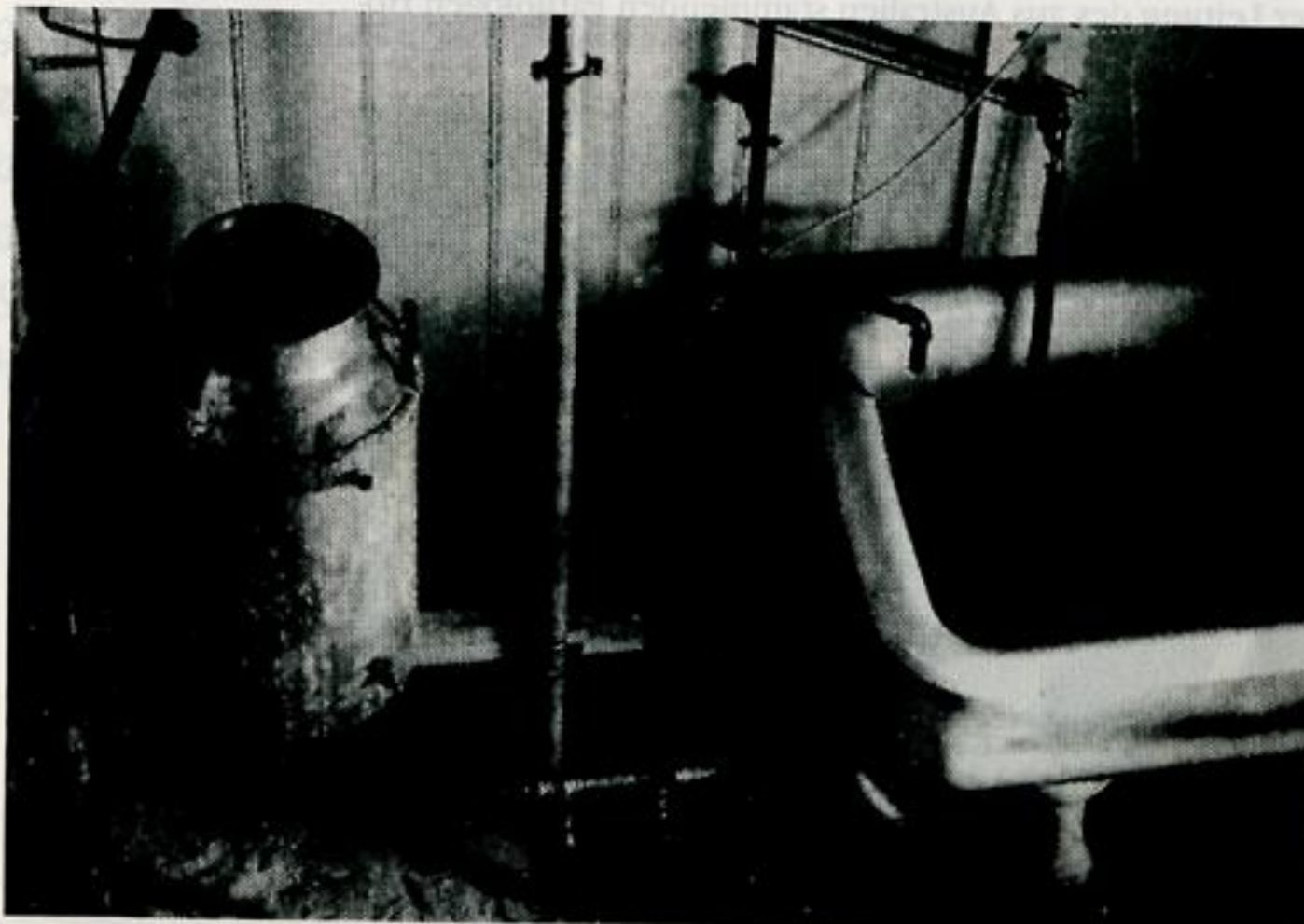


ABB. 5 *Erste Produktion des Penicillins in einer Badewanne in der Dunn School.*

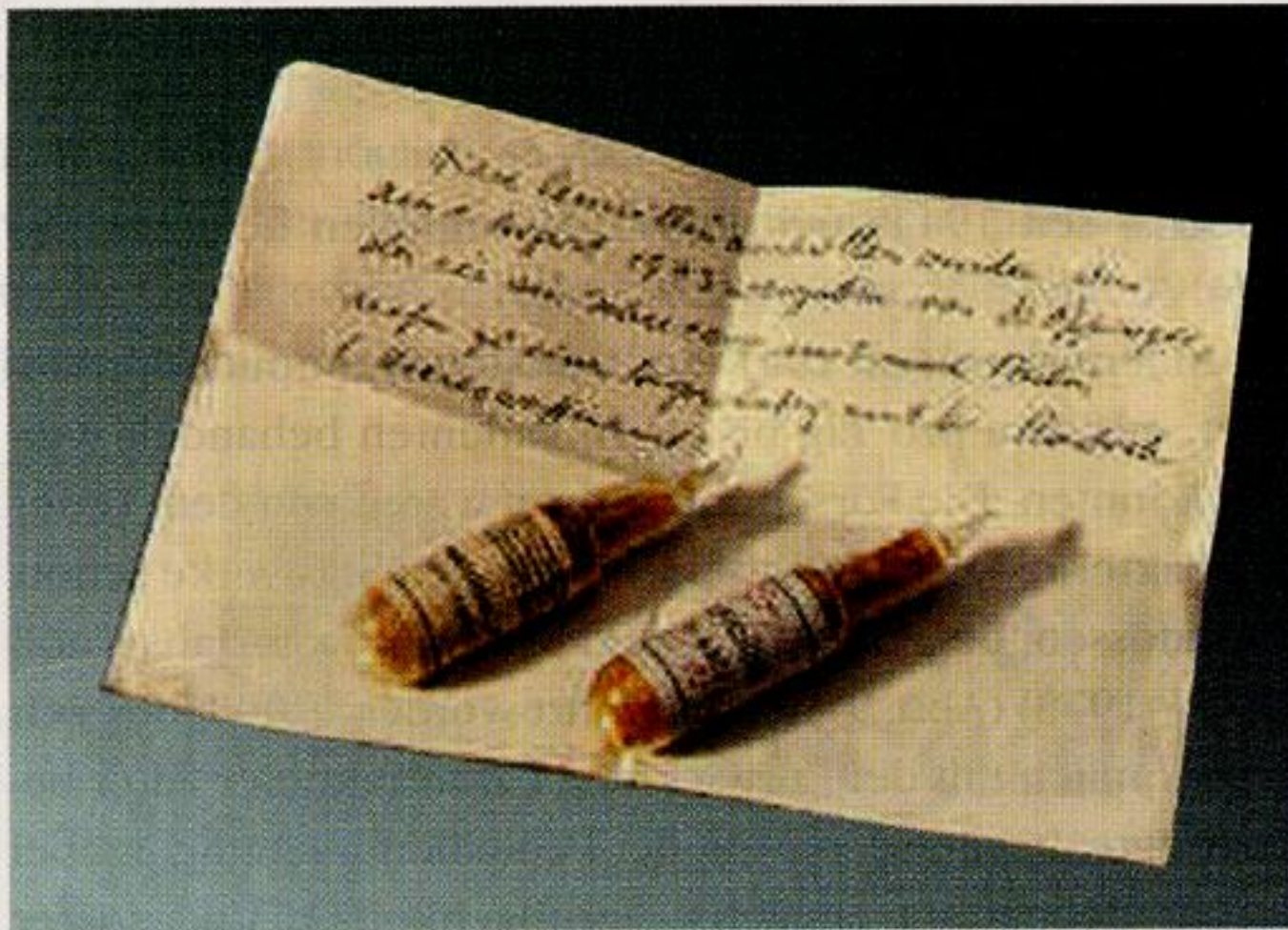
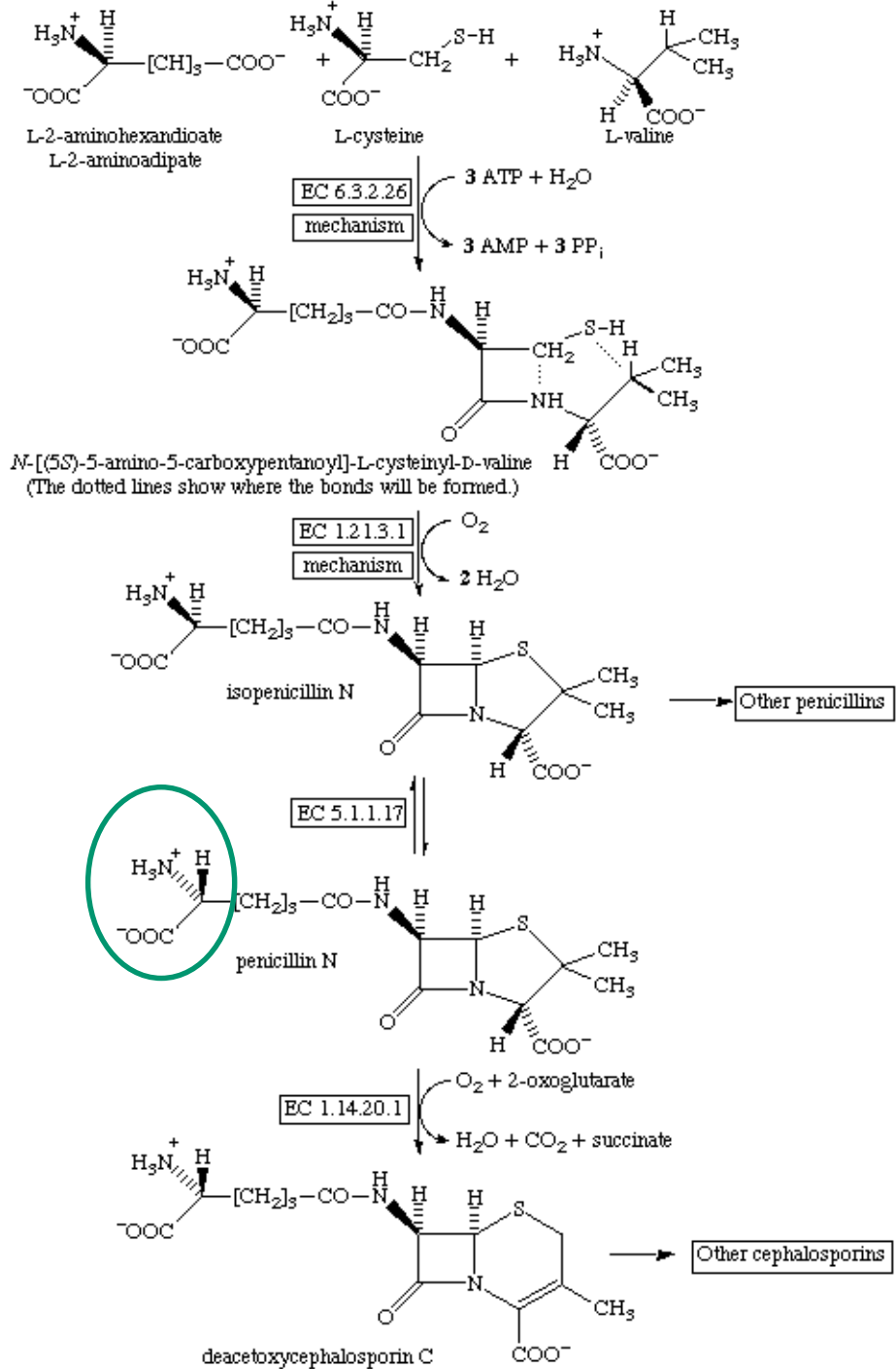
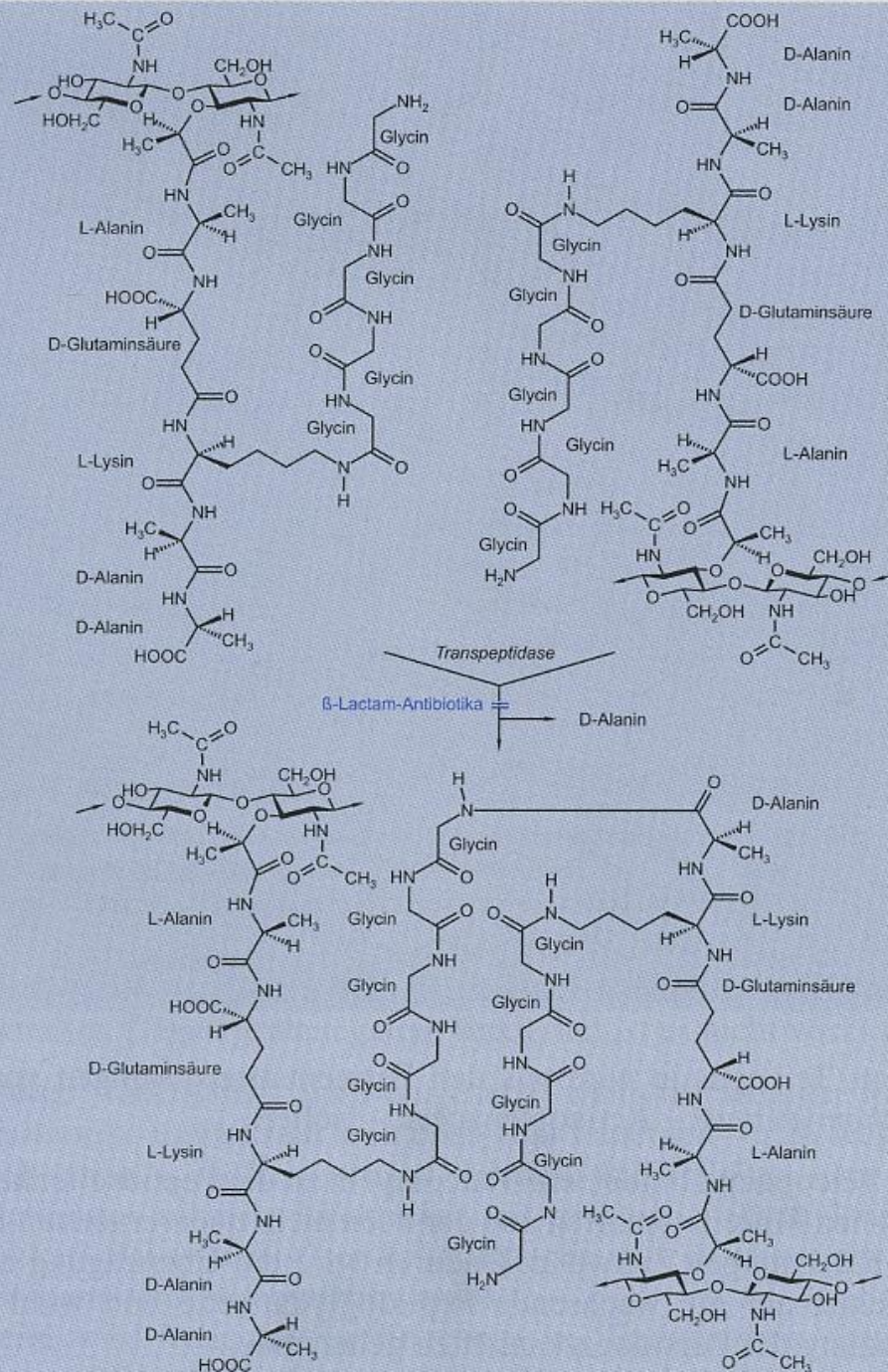


ABB. 8 Penicillinampullen von Hoechst (Abbildung vom HistoCom GmbH/ Industrie-Archiv, D-65926 Frankfurt am Main).

Biosynthetische Bildung des Penicillan-/Cephalosporan-Grundgerüsts

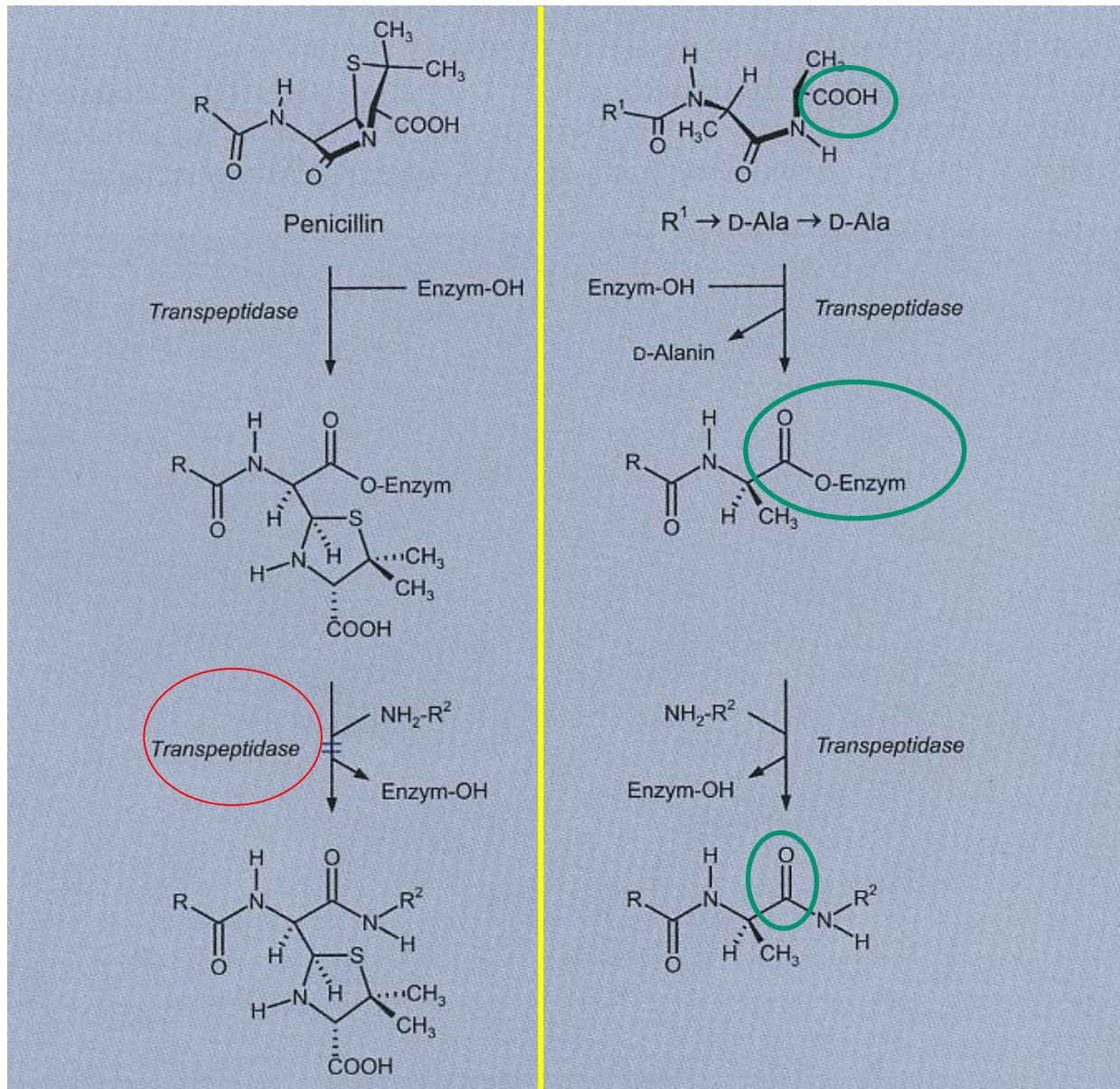
aus 3 Aminosäuren
(Aminoadipinsäure, Valin und Cystein)





Wirkmechanismus: Hemmung der Transpeptidasen (Membranaussenseite)

Transpeptidase: Übertragung der $-\text{COOH}$ -Gruppe eines Alaninrestes auf eine Aminokette einer weiteren Peptidkette (-Alanin) \rightarrow Quervernetzung



β -Lactam-Antibiotika

Strukturähnlichkeit zu D-Ala-D-Ala \rightarrow Acylierung des katalytischen Zentrums der Transpeptidase \rightarrow nur sehr langsame Spaltung des acylierten Enzyms

Lactam-Antibiotika sind *suizid-Substrate*

Bindung von β -Lactam-Antibiotika an penicillinbindende Proteine (PBP), die bifunktionell sind:

Transglycolase-Zentrum: überträgt Disaccharide vom Undecaprenolidphosphat auf die Proteoglycane (nicht Lactamantibiotika-hemmbar)

Transpeptidase-Zentrum: Lactamantibiotika-hemmbar

Andere PBP, die durch bestimmte Lactam-Antibiotika gehemmt werden sind z.B 4 Transpeptidasen, 3 Carboxypeptidasen etc., die in Abhängigkeit von der physikalisch-chemische Eigenschaft von bestimmten Lactamantibiotika mehr oder weniger gehemmt werden. Dies bedingt Unterschiede im Wirkspektrum zwischen den einzelnen Penicillinen

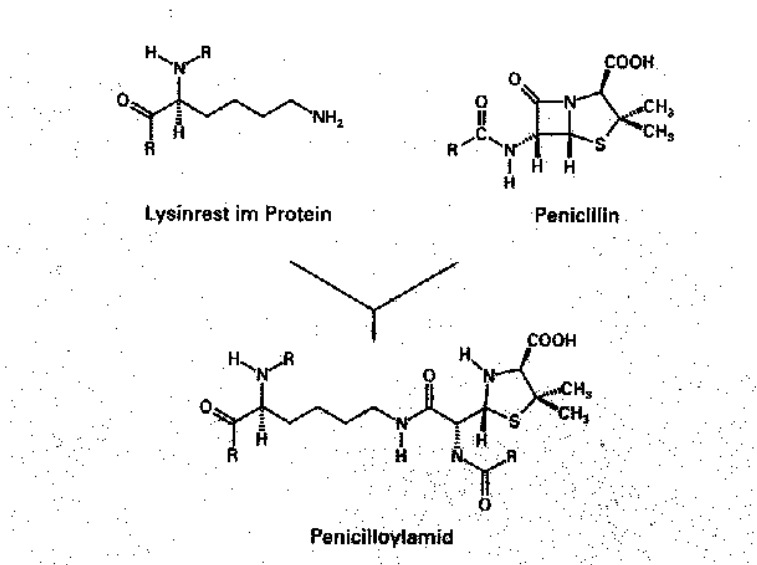
Wirkungstyp: bakterizid, allerdings nur bei proliferierenden Keimen, da nur dort Mureinsynthese; ansonsten eher bakteriostatisch

Wirkungsspektrum: gegen Gr. pos. und Gr. neg. Erreger, aber teilweise grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, da Unterschiede in den Penetrationseigenschaften und der Affinität zu den Penicillin-binding-proteins PBP

Toxizität: sehr gering (keine Mureinbildung/Transpeptidasen) in Eukaryonten

Allgemeine Nebenwirkung: Allergie: Öffnung des Lactamrings → Umamidierung mit Aminogruppen von Körperproteinen → Allergie Typ I (Soforttyp, Anaphylaxie), auch Typ II und III (z.B. Hautreaktionen...)

Reaktion von Penicillinen
mit Lysinresten aus Proteinen:



β-Lactam-Antibiotika: häufige Auslöser von Allergien

Allgemeine Nebenwirkung Allergie, ca. 3 %

Mechanismus: Öffnung des Lactamrings und Bindung an Aminogruppen von Körperproteinen → aus dem niedermolekularen, an sich nicht immunologisch wirksamen Penicillin, wird ein hochmolekulares Vollantigen (Hapten) → Allergie (z.B. Hautreaktionen, Anaphylaxie); sonstige Organtoxizitäten sehr gering

Typ I: Reaktion vom Soforttyp / Anaphylaktische Reaktion

IgE-AK → Bindung an Mastzellen, Sensibilisierung; beim nächsten Kontakt mit AG → sofortige Kreuzvernetzung von IgE-Mastzellen → Degranulierung → Freisetzung von Mediatoren (z.B. Histamin)

Typ II: Antikörperabhängige, zytotoxische Sofortreaktion (IgM, IgG)

Antigene sitzen auf körpereigenen Zellen → Reaktion mit AK → lösliche AK reagieren mit Komplement → Stimulation von Killer-Zellen → komplementvermittelte Zellyse → körpereigene Zellen werden eliminiert

Typ III: Bildung von Immunkomplexen

Resistenzentwicklung gegenüber β -Lactam-Antibiotika

1. über unempfindlichere PBPs

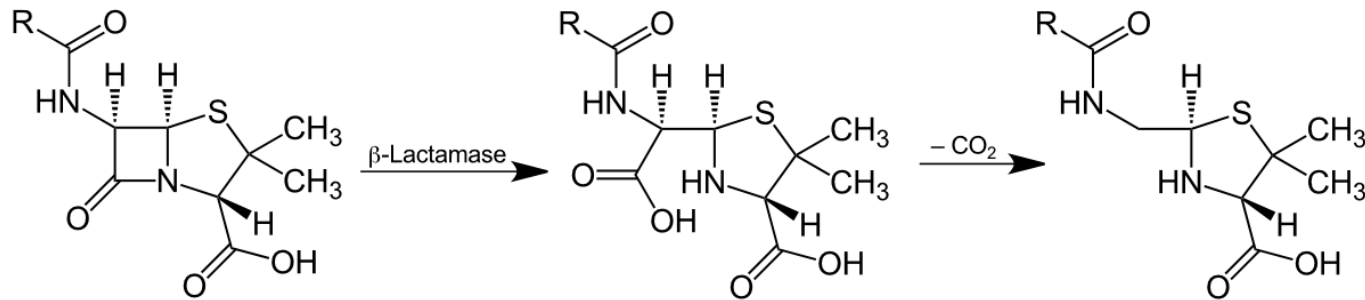
2. Bildung von β -Lactamasen (Penicillinasen, Cephalosporinasen, Breitspektrum-Lactamsen), die die entsprechenden Antibiotika hydrolysieren.

Gr.-pos. Bakt.: Sekretion von β -Lactamase in das extracelluläre Medium

→ Gruppenschutz

Gr.-neg. Bakt.: β -Lactamase intracellulär

→ Individualschutz



Lactamasen teilweise chromosomal-kodiert, teilweise auch R-Plasmid-kodiert

Lactamase-stabile Antibiotika: neuere Lactamantibiotika wurden gezielt so entwickelt, dass die Lactamase nicht angreifen kann (sterische Hinderung, z.B. Oxacillin)

Lactamase-Inhibitoren:

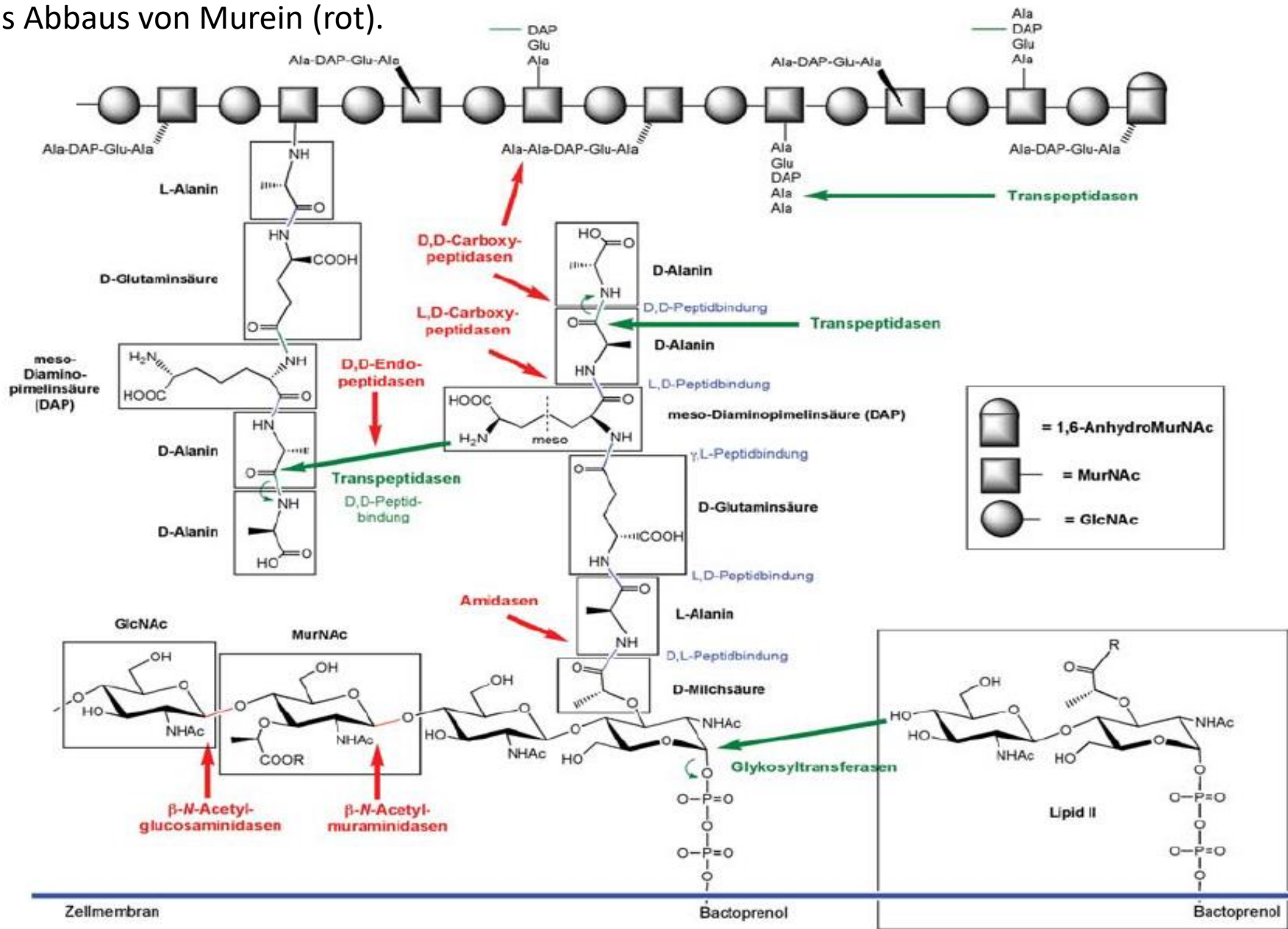
Zusatz von Hemmstoffen der Lactamase zu den Antibiotika

z. B.

Penicillin + Clavulansäure

Penicillin + Sulbactam

Struktur des Mureins aus *E. coli* und Angriffsorte für die Enzyme der Biosynthese (grün) und des Abbaus von Murein (rot).

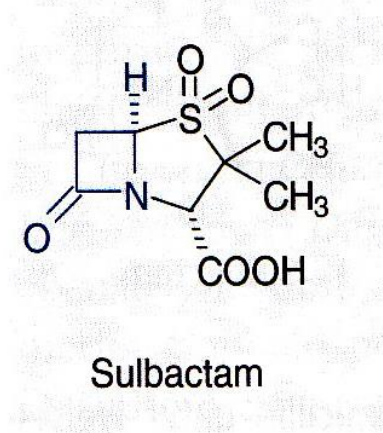
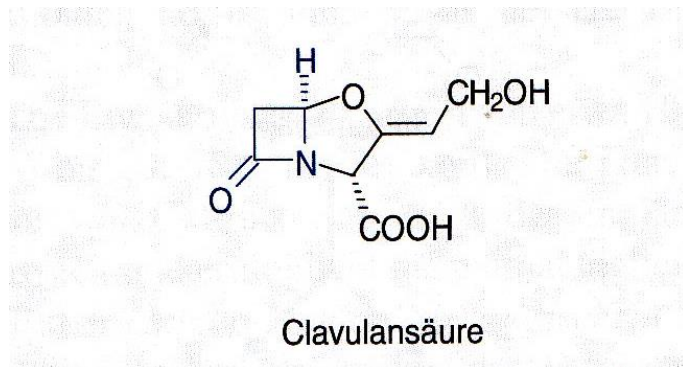


Kombination von Penicillinen mit β -Lactamaseinhibitoren: Clavulansäure, Sulbactam

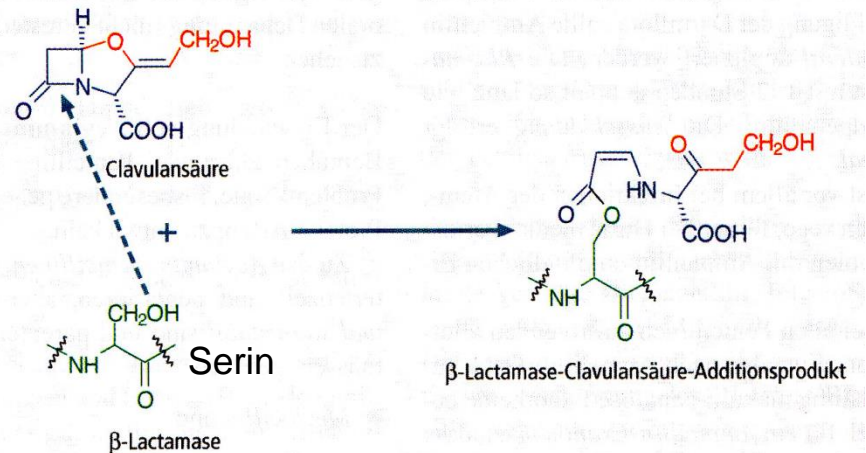
Clavulansäure: aus *Streptomyces clavuligerus* (Streptomycetaceae)

Biosynthetische Kombination aus Glycerol + Ornithin;

Strukturverwandtschaft zu Penicillansäure



Reaktivität der Lactamase gegenüber Clavulansäure
(Suizid-Inhibitor):

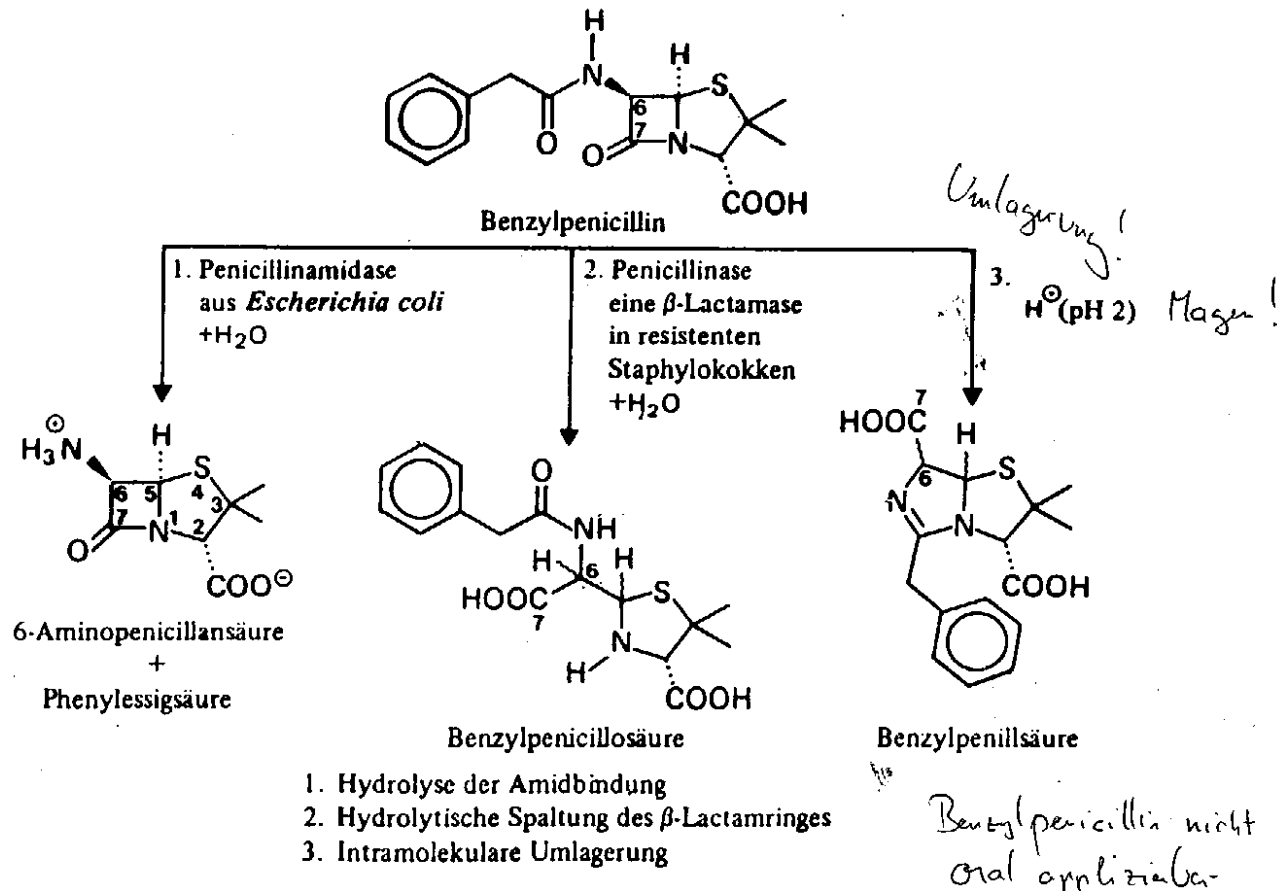


Anwendungen von Lactamase-Inhibitoren: in Kombination mit nicht-lactamasestabilen
Lactamantibiotika

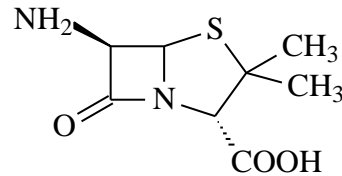
Säurestabilität von β -Lactam-Antibiotika

Pharmakokinetische Probleme der 1. Generation der β -Lactamantibiotika: nicht magensaftstabil \rightarrow Hydrolyse im Magen \rightarrow unwirksam \rightarrow nur parenterale Anwendung möglich.
Heute oral verfügbare Präparate durch sterische Hemmung des H^+ -Angriffs: Prototyp Ampicillin (langsame p.o. Resorption), Amoxicillin (gute Resorption)

Enzymatische und säurekatalysierte Inaktivierungen von Benzylpenicillin



Die Entwicklung der Penicillin-Gruppe



Grundgerüst: 6-Aminopenicillansäure

Grundverbindung **Benzylpenicillin**

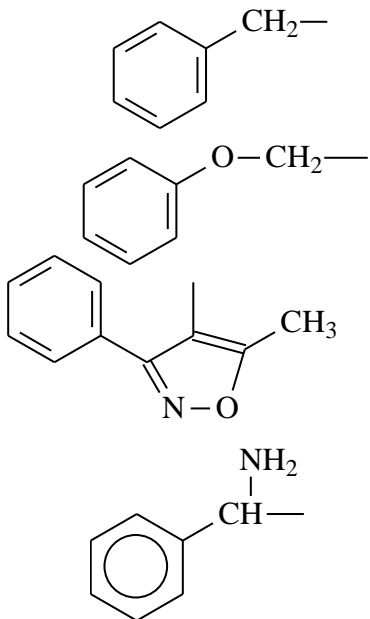
Wirkungsverlängerung durch Salzbildung mit org. Basen (z.B. Benzylpenicillin-Procaïn)

Säurestabile Oralpenicilline (z.B. Phenoxymethylpenicillin, Propicillin)

Penicillinase-stabile Penicilline (z.B. Oxacillin)

Erweitertes Wirkspektrum (z.B. Ampicillin)

verbesserte orale Resorption (z.B. Amoxicillin)

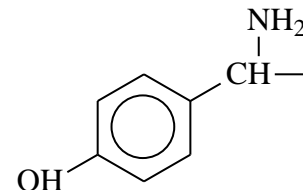
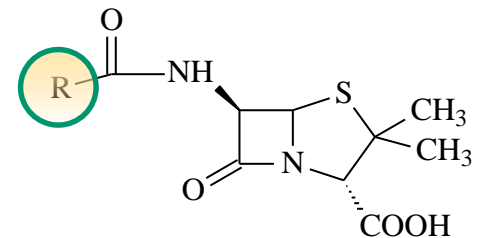


Benzylpenicillin: nur parenteral

Phenoxymethylpenicillin: Oralpenicillin ohne Penicillinase-stabilität

Oxacillin: penicillinase-stabil, da sterische Abschirmung

Ampicillin: erweitertes Wirkspektrum, aber nur ca. 40% BV, GI-Nebenwirkungen



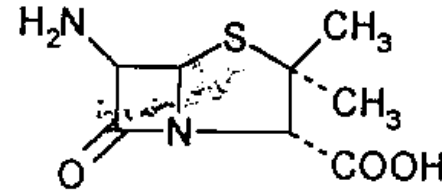
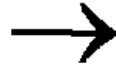
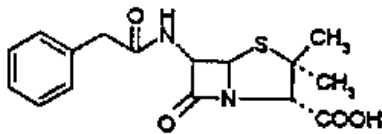
Amoxicillin: erweitertes Wirkspektrum, BV 70-95%, weniger GI₄₀ Nebenwirkungen

Biotechnologisch gewonnene Penicilline

Benzylpenicillin

Penicillium notatum
Penicillium chrysogenum

- lactamase-empfindlich
- bei Streptokokken-, Staphylokokken-, Pneumokokken-Infektionen
- Ausgangsstoff für 6-Aminopenicillansäure (→ semisynthetische Penicilline)

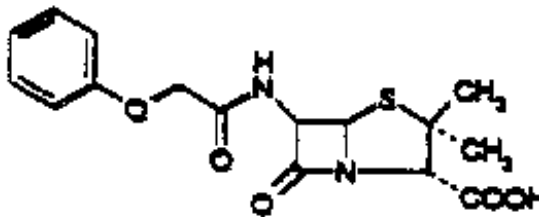


Phenoxymethylpenicillin

Penicillium chrysogenum

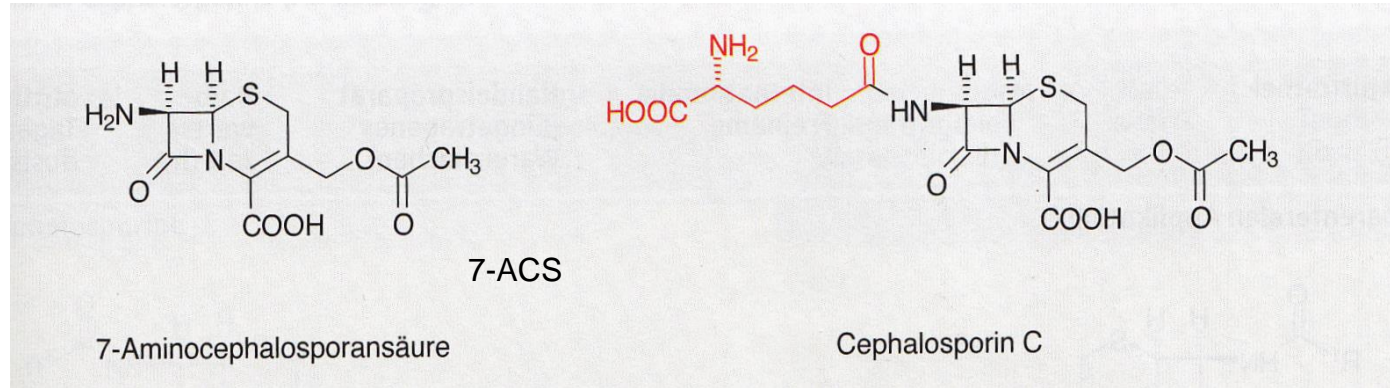
(Precursor:
Phenoxyessigsäure im Fermenteransatz an Stelle von Phenylessigsäure)

- lactamase-empfindlich, säurestabil (Wirkung ca. 50 x Benzylpenicillin)
- bei gr.-pos.-Erreger (Kokken)



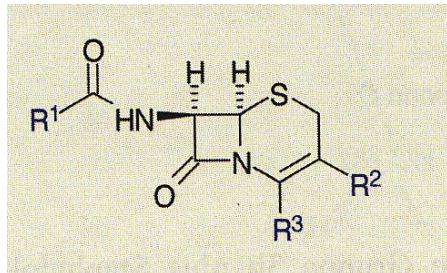
Cephalosporine

Grundstrukturen

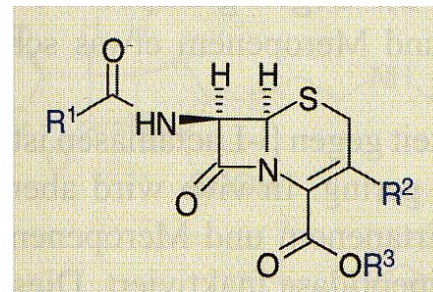


Cephalosporin C (natürlich vorkommend, schwach antimikrobiell → Ausgangsmaterial für 7-ACS und partialsynthetische Derivate aus dem Pilz *Acremonium chrysogenum* (syn. *Cephalosporium acremonium*))

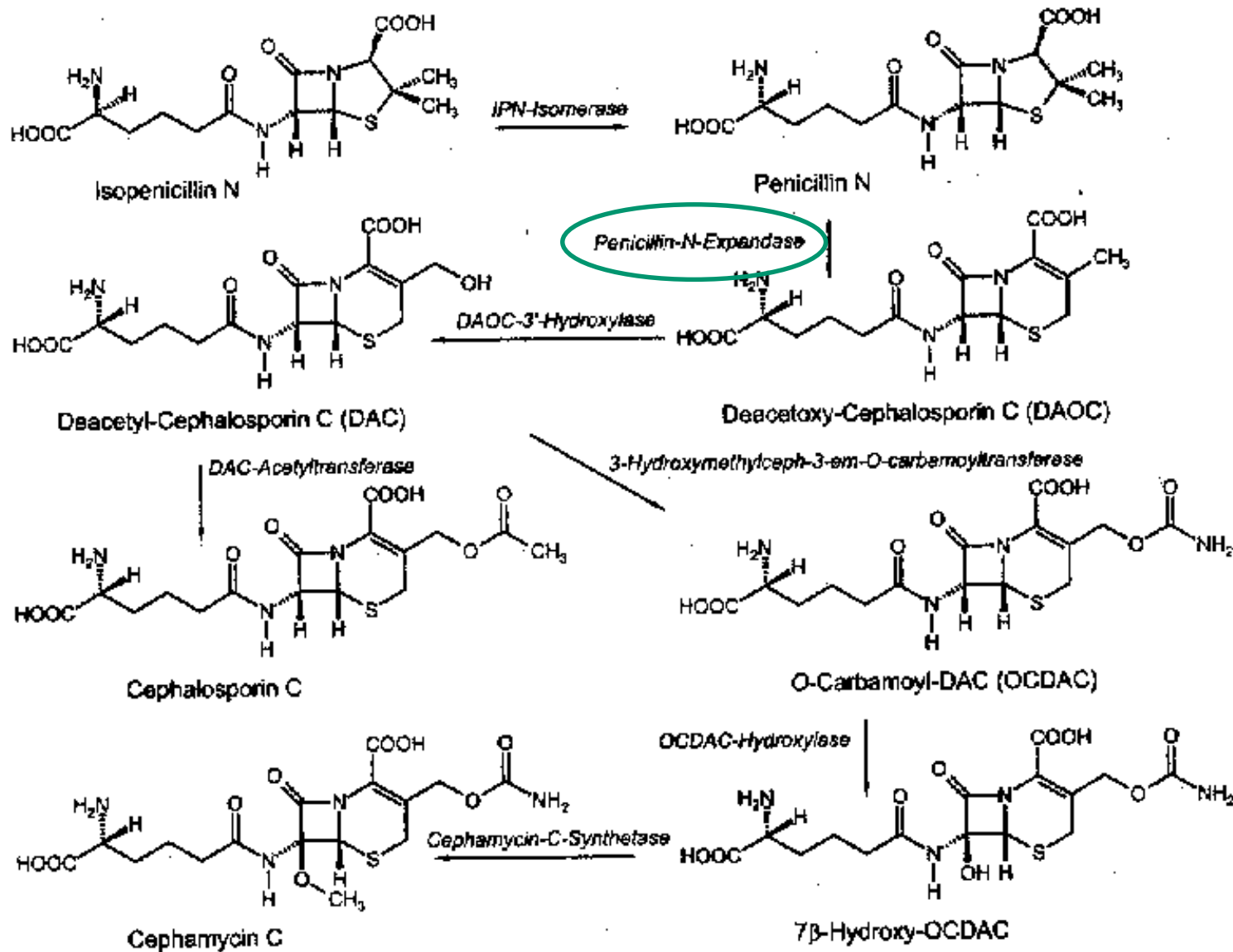
Cephalosporine zur parenteralen Anwendung



Oral-Cephalosporine immer Ester-R3



Biosynthesis



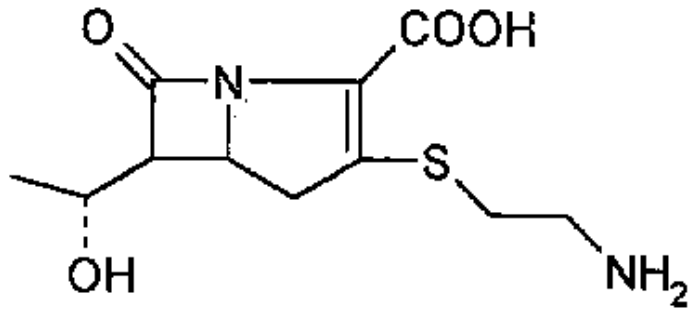
Einteilung

Basis-Cephalosporine	parenteral	geringe Lactamasestabilität
Übergangs-Cephalosporine	parenteral	erhöhte Lactamasestabilität
Anaerobier-Cephalosporine	parenteral, Anaerobier ++	hohe Lactamasestabilität
Breitspektrum-Cephalosporine	parenteral, Wirkungsspektrum↑↑	hohe Lactamasestabilität
ältere Oral-Cephalosporine	oral	geringe Lactamasestabilität
neuere Oral-Cephalosporine	oral	erhöhte Lactamasestabilität

Basis-Cephalosporine	ungezielte Therapie nicht lebensbedrohlicher Infekte, Atemwegs- und Wundinfektionen
Übergangs-Cephalosporine	ungezielte Therapie einfacher Staphylokokken-Infekte, auch Gr.neg. Bakt.
Anaerobier-Cephalosporine	ungezielte Therapie von Infekten, auch Gr. pos. Erreger, Anaerobier (Wundinfektionen, gynäkol. Infekte)
Breitspektrum-Cephalosporine	schwere, lebensbedrohliche Infekte, geschwächte Immunabwehr, multiresistente Keime
ältere Oral-Cephalosporine	Atemwegs-, Harnwegs- und Hautinfektionen
neuere Oral-Cephalosporine	dito

Wirkungsmechanismus:	wie Penicilline
Wirkungstyp:	bakterizid bei wachsenden und stark vermehrungsfähigen Keimen
Wirkungsspektrum:	Gr. pos. und Gr. neg. Erreger
NW:	Geringes Risiko; Allergie (1-4 %), Anaphylaxie seltener als Penicilline, selten Blutgerinnungsstörungen, Nierenschäden

Grundstruktur Carbapeneme



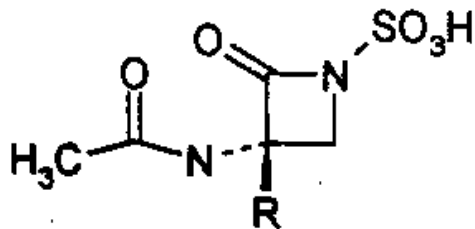
Thienamycin, biosynthetisch aus *Streptomyces cattleya*

auf Grund chemischer Instabilität nicht mehr im Handel, aber synthetische Analoga:

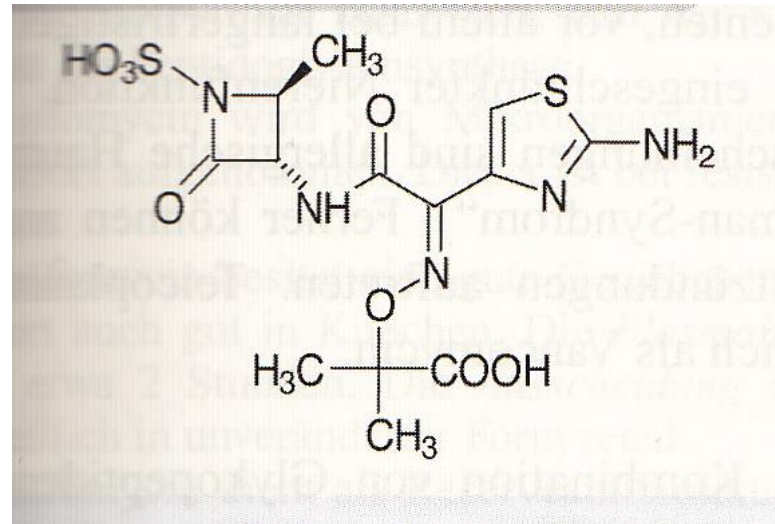
Imipen, Meropenem

- sehr breites Wirkspektrum: Gr.-pos. und Gr.-neg. Bakterien, Anaerobier
- gute Lactamasestabilität
- Metabolisierung durch die renale Dipeptidase I (→ tox. Metabolite): Hemmung durch **Cilastatin**, ein Dipeptidase-Hemmstoff (dadurch geringere Nephrotoxizität, höhere Imipen-Plasmaspiegel)
- NW: wie Lactamantibiotika, zusätzl. Nephrotoxizität bei hohen Dosen (Zielorgan Niere, da renale Elimination)

Grundstruktur **Monobactame** (3-Amino-Monobactamsäure)



SQ 26180



Aztreonam (Azactam®)

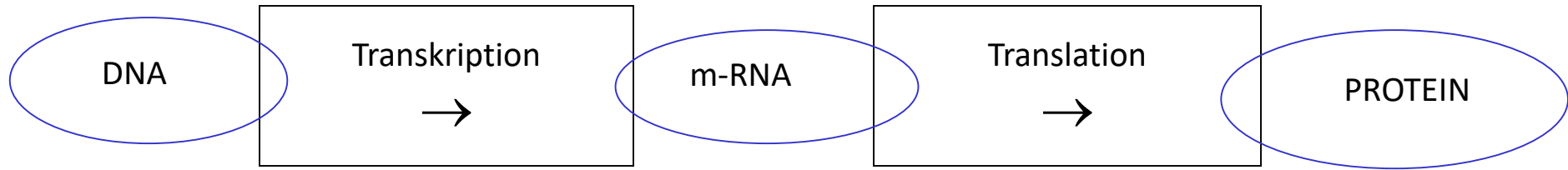
Das erste Monobactam **SQ 26180** wurde biotechnologisch hergestellt aus *Chromobacterium violaceum* und diente wiederum als Ausgangsprodukt für partialsynthetische Derivate: **Aztreonam**

Anwendung:

nicht gegen Gr.-pos. Bakterien, Anaerobier;

Wirkung gegen fast alle Gr.-neg. Erreger → Anwendung meist gegen Enterobakterien- und Pseudomonas-Infektionen

Hemmstoffe der Proteinbiosynthese (Translation)



Ort der Proteinbiosynthese: Ribosom
jedes Ribosom mit 2
Untereinheiten

Prokaryonten 70S (50S und 30S)

Eukaryonten 80S (60S und 40S)

30S

Bindung von tRNA, mRNA

Drei Bindungsstellen:

1. Akzeptor- bzw. Aminoacyl-BS für tRNA (A)
2. Donor- bzw. Peptidyl-BS für tRNA (P)
3. m-RNA-Bindungsstelle

50S

Knüpfung der Peptidbindung
(Donor- bzw. Peptidylbindungs-
stelle)

Initiationsphase

Startkomplexbildung: mRNA bindet an 30S

→ N-Formylmethionin-tRNA (fmet-tRNA) bindet an A

→ fmet-tRNA wird auf P verschoben

Elongationsphase

A-Stelle frei

→ Anheftung einer Aminoacyl-tRNA

→ Eine Peptidyltransferase auf der 50S-Einheit bildet die Peptidbindung zur fmet-tRNA-COOH-Gruppe

→ auf P wird tRNA freigesetzt (geht in Kreislauf retour), auf A nun Dipeptid

→ Dipeptidyl-tRNA wird von A auf P verschoben (Translokation)

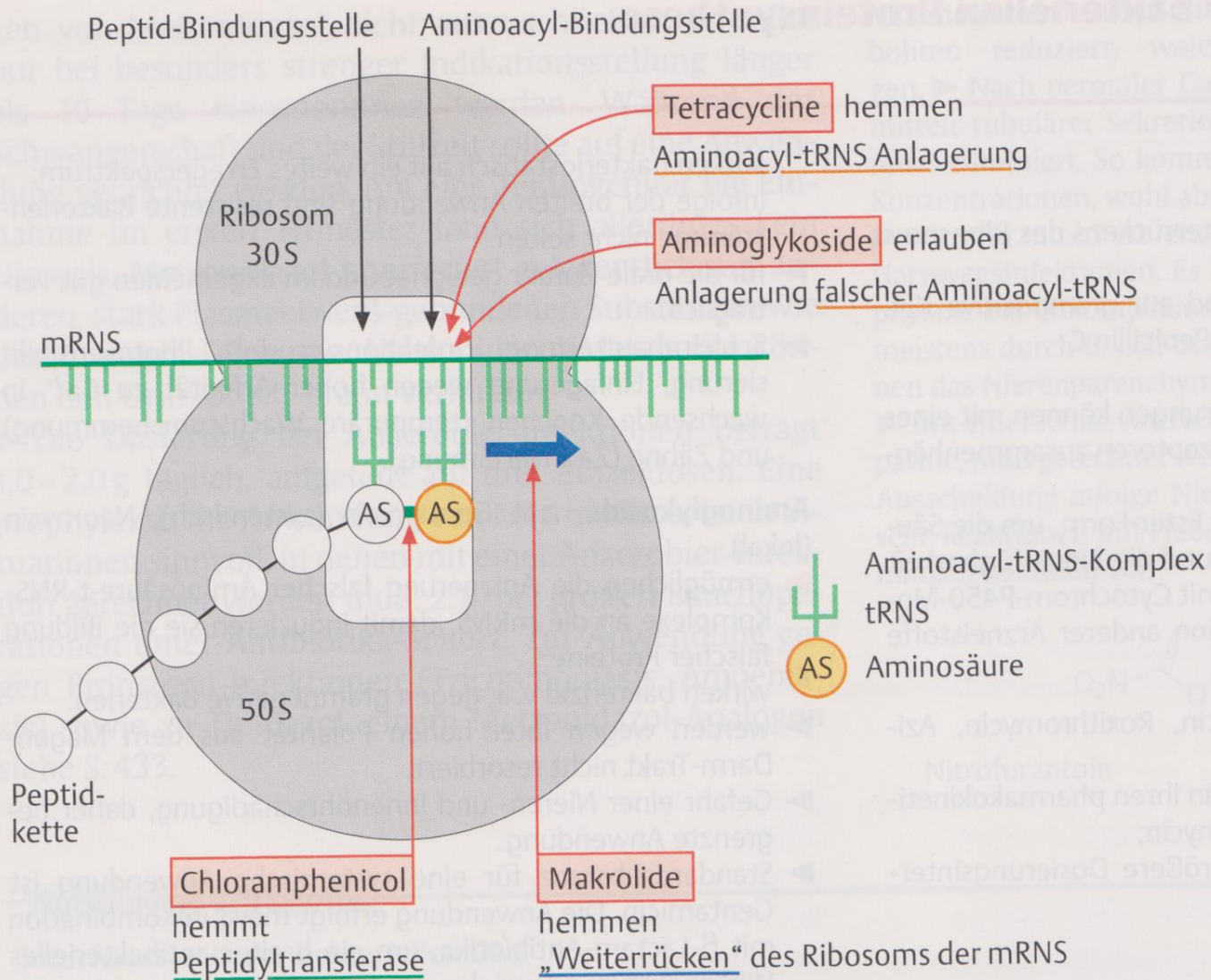
→ A-Stelle frei

Terminationsphase

an A erscheint eins von drei Terminationscodons (Stop-Codons UAA, UAG, UGA) der mRNA

→ Bindung von Release-Faktoren an A (cytoplasmatische Proteine)

→ stört die Peptidyltransferase, die H₂O an Stelle einer AS anlagert, damit wird die Bindung zur tRNA aufgehoben → freies Protein ins Cytoplasma → Ablösung der mRNA vom Ribosom → Ribosom zerfällt 30S/50S ...

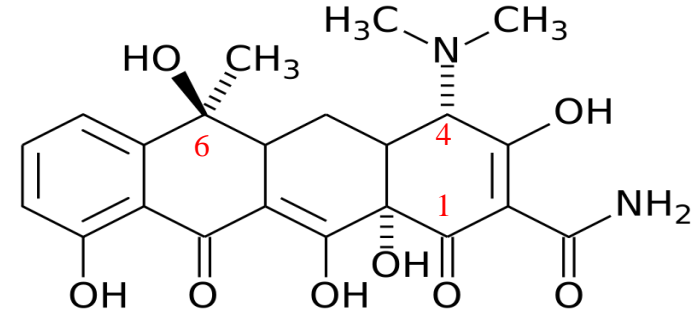


Tetracycline

Partiell hydrierte Naphtacene

Biosynthetische Bildung: Polyketide

Biotechnologische Gewinnung der Grundkörper aus *Streptomyces*-Arten



Wirkmechanismus: Verhinderung des Anheftens der Aminoacyl-tRNA an die A-Bindungsstelle des 30S-Ribosoms.

Bakterien reichern Tetracycline aktiv in der Zelle an (resistente Keime: Permeabilitätsänderung der Membran → keine Anreicherung → Wirkungsverlust)

Wirkung auch auf eukaryontische 80S-Ribosomen, aber geringere Affinität

Wirkungstyp: bakteriostatisch

Wirkungsspektrum: breit, alle Penicillin-empfl. Erreger, viele Gr.-neg. Bakterien, Mykoplasmen, Leptospiren, Chlamydien, Borrelien, etc.

Anwendung: rückgängig auf Grund von Resistenzen
Atemwegsinfektionen, Urethritis, Akne, Rosaceae, Lyme-Borreliose, Malaria

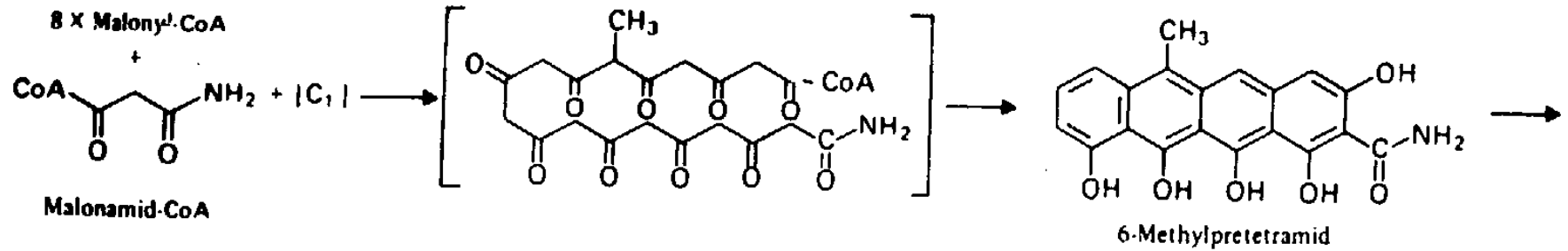
NW: GI-Beschwerden durch Störung der Darmflora; lokale Reizerscheinungen mit Störungen der normalen Keimflora (Mund, Anal-, Vaginalbereich);

Einlagerung in Zähnen, Knochen, Nägel durch Komplexbildung mit Ca^{+2} → Gelbfärbung, erhöhte Kariesanfälligkeit, irreversible Wachstumsschäden bei Gabe während der Mineralisationsperiode (KI: Schwangerschaft, bis 8. Lebensjahr); Allergien sehr selten

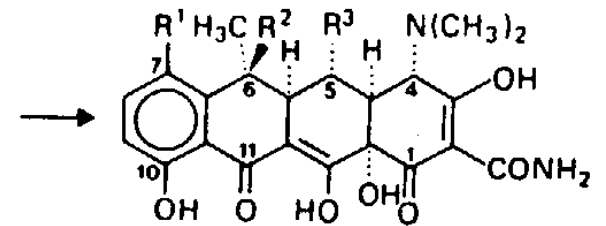
Photosensibilisierung

Biosynthese Tetracycline *via* Polyketidweg:

8 x Malonyl-CoA + 1 x Malonamid-CoA als Startereinheit



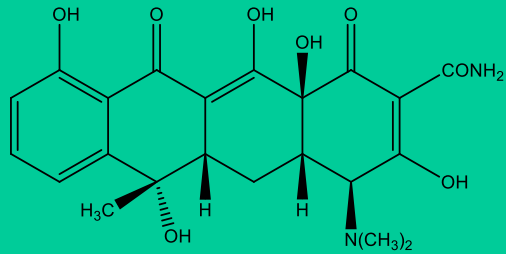
Name	R ¹	R ²	R ³
Tetracyclin (DAB 9)	H	OH	H
Chlortetracyclin (DAB 9)	Cl	OH	H
Oxytetracyclin	H	OH	OH
Doxycyclin (DAB 9)	H	H	OH



Resistenzsituation: schlecht

Resistenzmechanismen:

1. Störung des aktiven Transportes der Tetracycline in die Bakterienzelle hinein
2. Aktivierung von Efflux-Pumpen (Tetracyclin-spezifische Carrier, Multi-drug-Carrier)
3. Molekulare Strukturänderungen am Ribosom



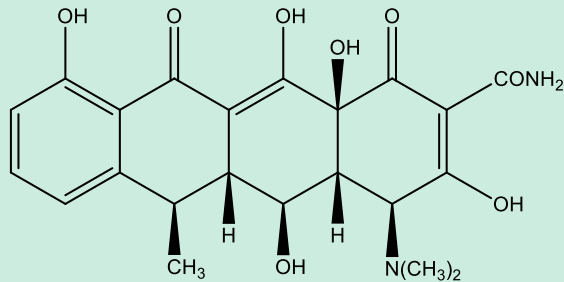
Tetracyclin

*Streptomyces
viridifaciens*

Resorption p.o. ca. 80%
 $t_{0,5}$ 8 h

Urinausscheidung 50 %

Tagesdosis 1-2 g



Doxycylin

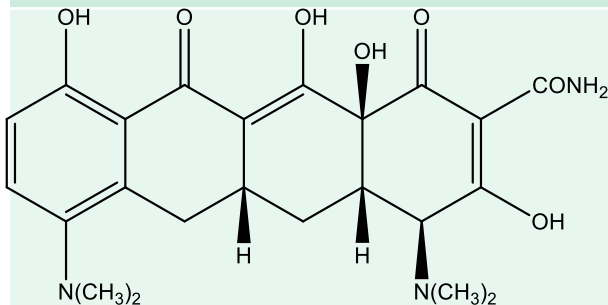
Semi-
synthetisch aus
Oxytetracyclin

Resorption p.o. > 90%

$t_{0,5}$ 16 h

Urinausscheidung 40 %

Tagesdosis 0,2 g



Minocyclin

*Streptomyces
aureofaciens*

Resorption p.o. > 90%

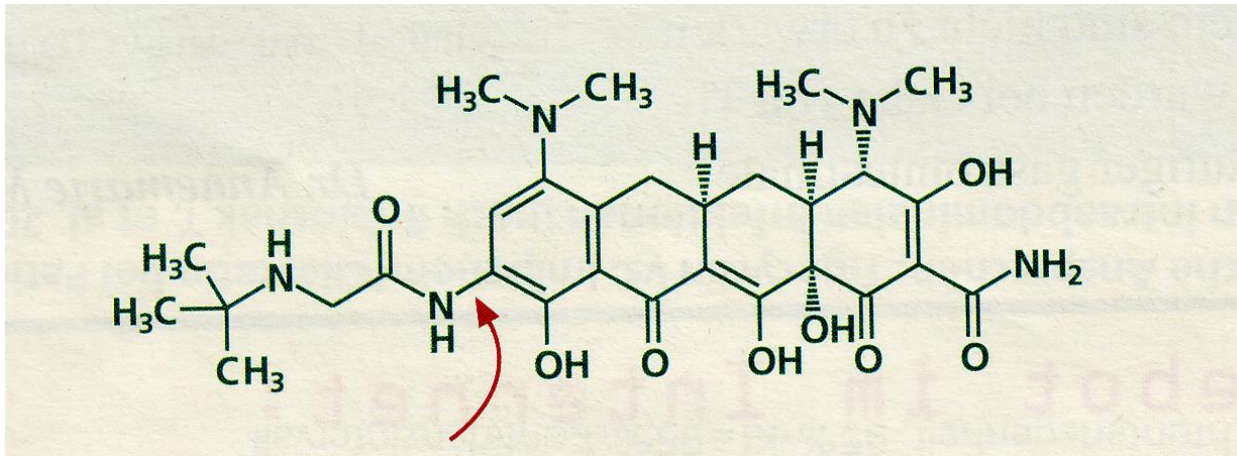
$t_{0,5}$ 14-22 h

Urinausscheidung 11 %

Tagesdosis 0,2 g

Glycylcyline: Tetracyclin-Derivate

Tigecyclin (Tygacil®)



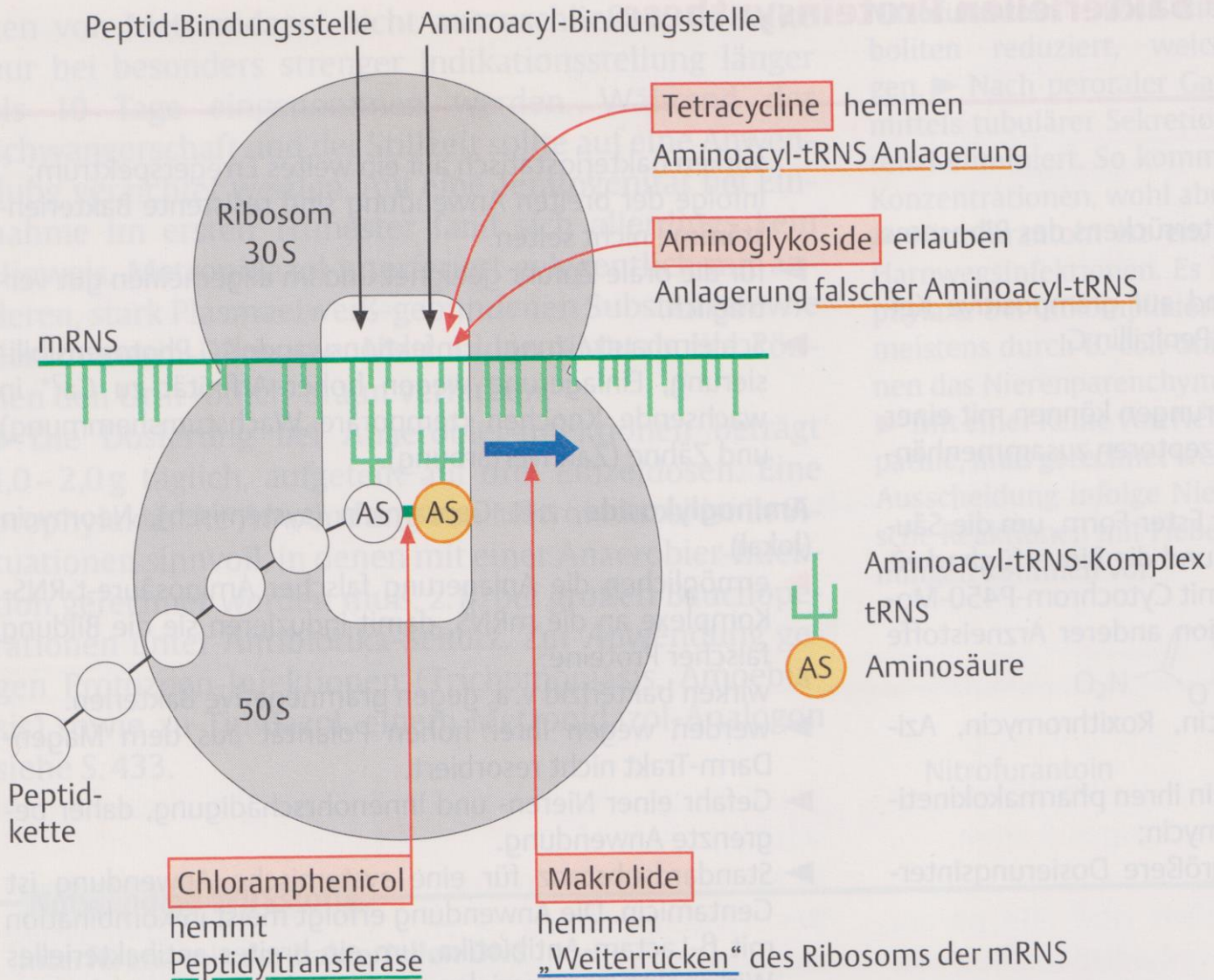
Minocyclin-Analogon mit guter Wirksamkeit gegen Gr⁺ und Gr⁻ Erreger.

Keine Beeinträchtigung durch bakterielle Resistenzmechanismen (Effluxpumpe, ribosomale Schutzmechanismen) durch sterische Hinderung mittels raumfüllender Substitution in Position 9

Keine p.o. Resorption; Applikation nur i.v.

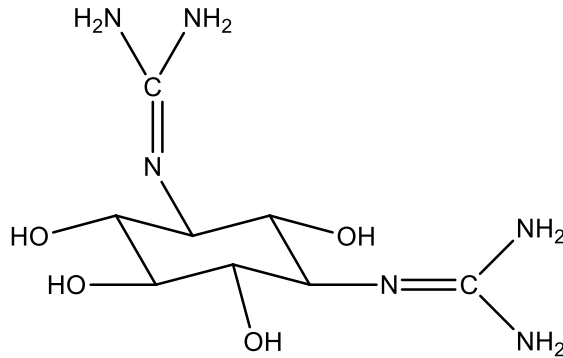
Aminoglycoside

Vertreter:	<u>Streptomycingruppe</u> Streptomycin <u>Neomycingruppe</u> Neomycin Paromycin	<u>Kanamycin-Gentamycin-Gruppe</u> Kanamycin Amikacin Gentamycin Tobramycin Sisomycin, Spectinomycin
Struktur:	Basische Oligosaccharide (Tri- und Tetrasaccharide) mit einem typischen Diaminocyclitol (z.B. Streptidin oder 2-Desoxystreptamin)	
Wirkungsspektrum:	breit, vor allem Gr. ⁻ neg. Bakterien, wichtige Problemkeime	
Wirkungstyp:	bakterizid	
Wirkmechanismus:	<p>Hemmung der Proteinsynthese</p> <p><i>Initiationsphase:</i> Irreversible Bindung an die 30S-Einheit → Konformationsänderung →</p> <ul style="list-style-type: none">• fmet-tRNA kann nicht mehr binden• bestehende Komplexe zerfallen• nachfolgende Aminoacyl-tRNA können nicht binden <p><i>Elongationsphase:</i> Fehlablesungen der mRNA → Nonsens-Proteine</p>	
NW	Neurotox. (Schädigung des 8. Hirnnerves) → Schwerhörigkeit (Ototox.), Gleichgewichtsstörungen; Nephrotox. (Schädigung der Nierentubuli, revers.); Allergien häufig	
Kinetik	minimale p. o., Resorption, deswegen parenterale Gabe bei systemischen Infekten; lokale Anwendung auf Haut, Schleimhaut, p.o. bei Darminfektionen	
Resistenz	<ul style="list-style-type: none">• Bildung von antibiotikaabbauenden Enzymen (Acetylasen, Adenyl- und Phosphoryltransferasen)• Punktmutation ändert das ribosomale Protein, das für die Bindung der Aminoglycoside zuständig ist → rasche Ausbreitung der Resistenzen, da die mutierten Gene leicht auf andere Bakterien übertragen werden.	



Typische zentrale Bausteine der Aminoglycosidantibiotika:

Diaminocyclitole

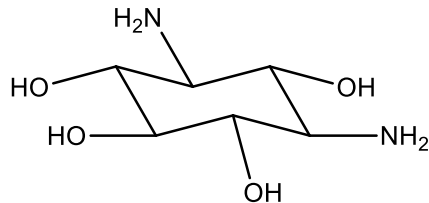


Streptidin

Biogenetische Herkunft aus *myo*-Inositol

Aminierung via Glutamin

Amidinreste aus Arginin



2-Desoxystrepamin

Aminoglycoside

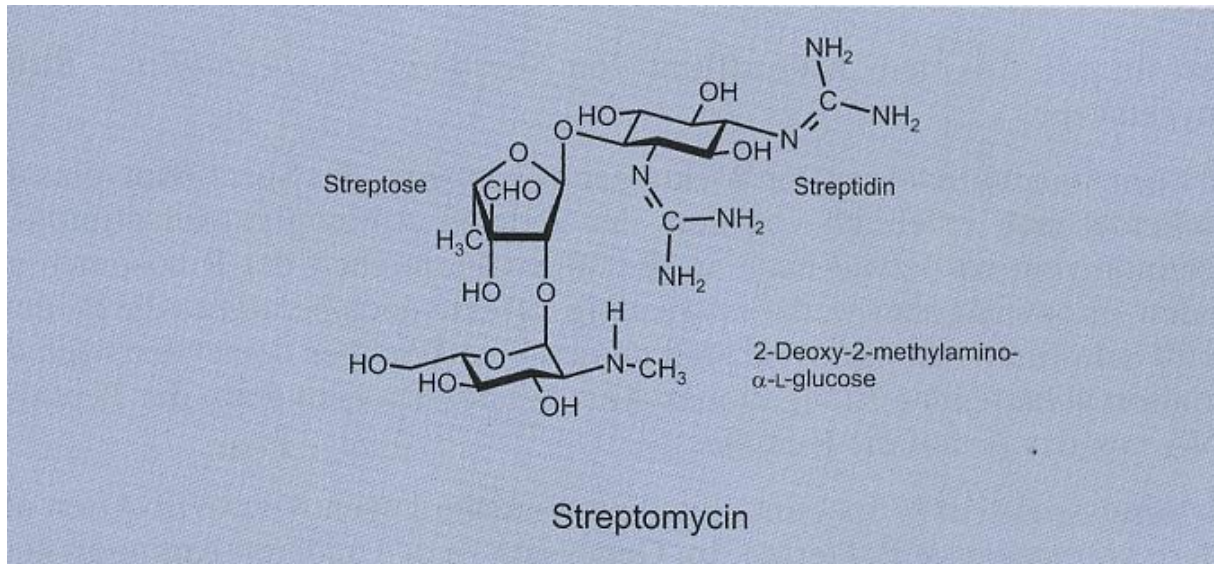
Streptomycin

Trisaccharid

Streptidin + **Streptose** + **N-Methylglucosamin**

Streptomyces griseus
Streptomycetaceae

breites Wirkspektrum, aber meist resistente Keime
heute nur noch bei Tuberkulose, Tulerämie (meist in Kombination)



Dihydrostreptomycin

Reduktion der Aldehydgruppe der Streptose zu $-\text{CH}_2\text{OH}$,
Anwendung in der Tiermedizin



Aminoglycoside

Neomycin, Framicetin

Tetrasaccharide

2-Desoxystreptamin + Ribose + 2 Aminozucker

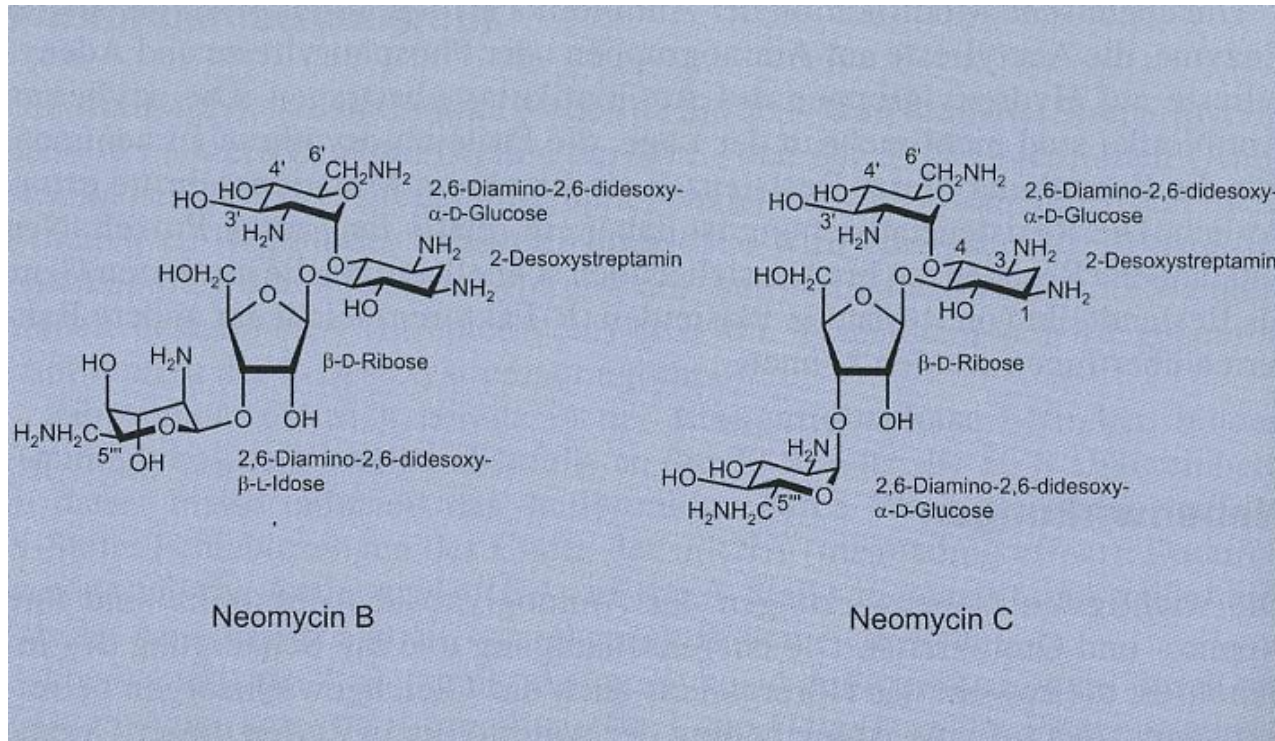
Neomycin: Neomyc. B + max. 15 % Neomyc. C.

Framicetin: Neomyc. B + max. 3 % Neomyc. C.

Streptomyces fradiae,
Streptomycetaceae

hohe Nephro-, Ototox. → nur lokaler Einsatz (Haut/Schleimhautinfekte)
cave: Sensibilisierung!

keine Resorption → p.o. zur Darmdekontamination vor OP



Aminoglycoside

Gentamicinsulfat

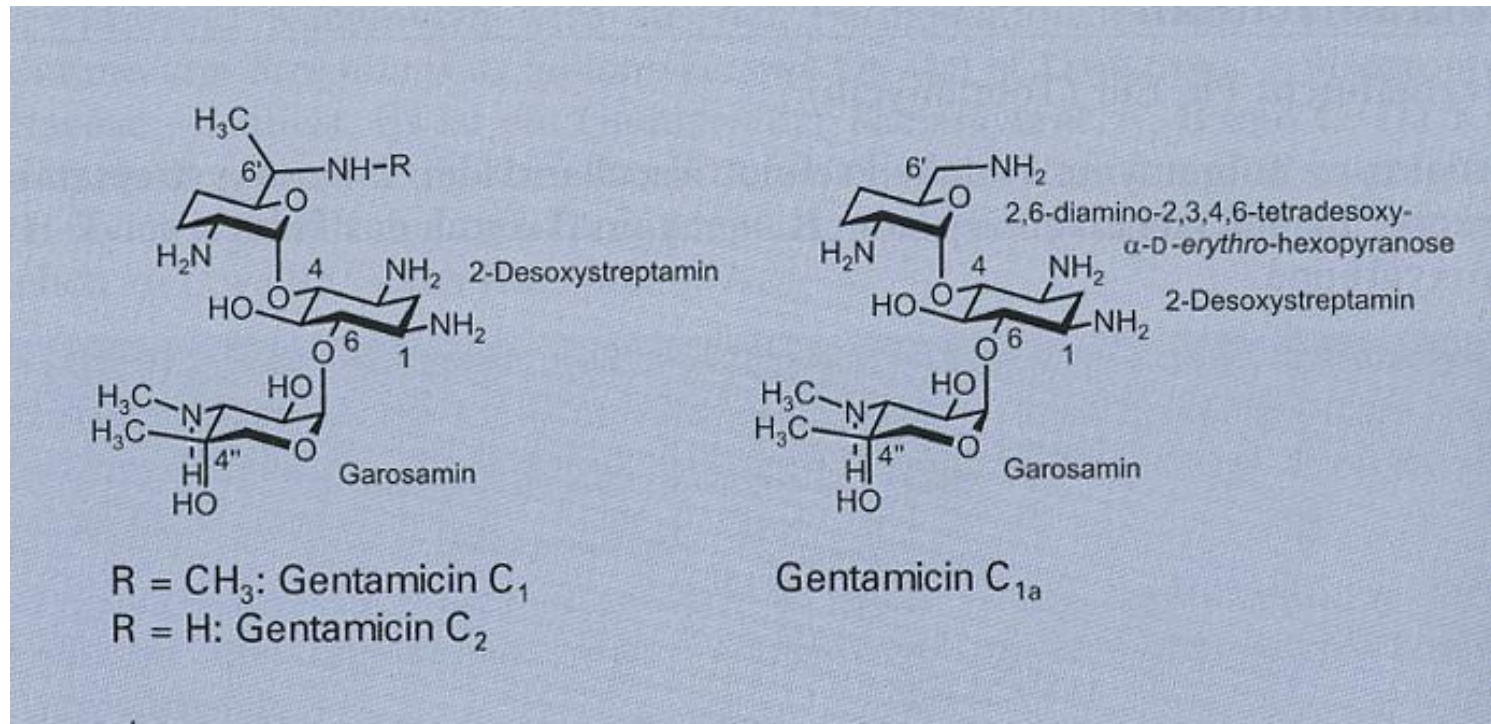
Trisaccharide: Gentamicin C1, C1a, C2, 2a, 2b

2-Desoxystreptamin + 2 Aminozucker

Micromonospora purpurea u.a.

Actinoplanaceae

- systemisch bei schweren Infekten (Sepsis, Endokarditis)
- oft in Kombination mit Penicillinen
- lokal bei Augeninfektionen



Aminoglycoside

Tobramycin

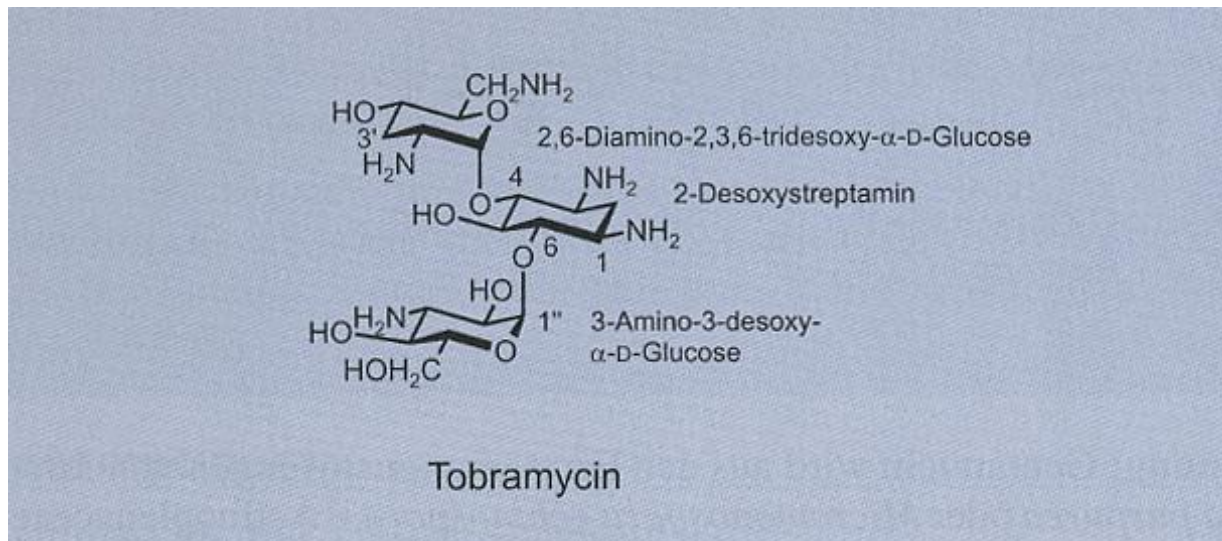
Trisaccharid (ähnlich Kanamycin B, ohne 3-OH)

2-Desoxystreptamin + 2 Aminosucker

- *Streptomyces tenebrarius*, Streptomycetaceae
- auch partialsynthetisch aus Kanamycin

Hauptindikationen: *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen

- bei Infektion der Atemwege, des Urogenitaltraktes, des Endokards, der Knochen
- zur Prophylaxe der Pneumonie bei Mucovizidose



Aminoglycoside

Paromomycin

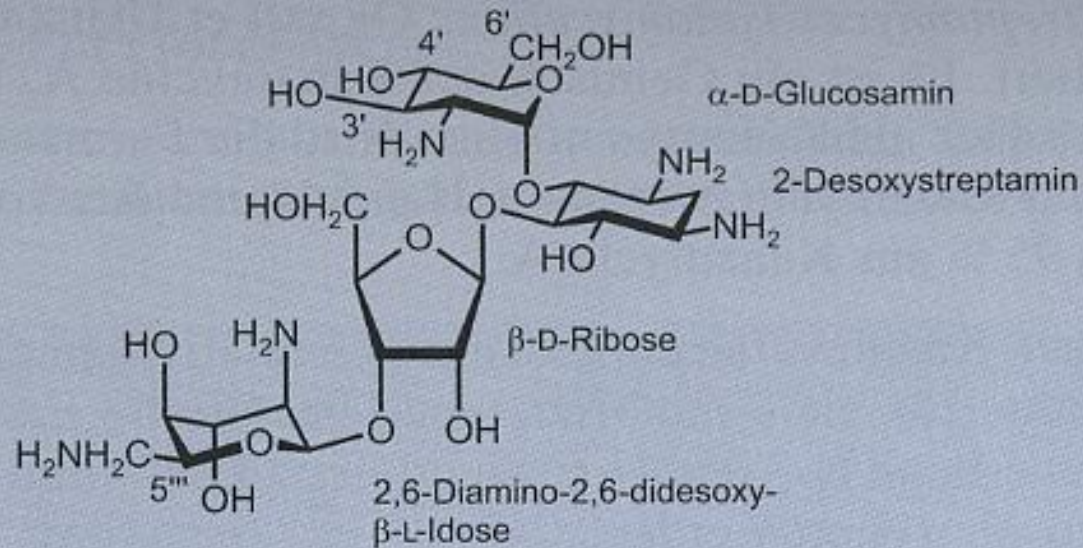
Tetrasaccharide

2-Desoxystreptamin + Ribose + 2 Aminozucker

(Paromomycin I, syn. Neomycin E)

Streptomyces rimosus
Streptomycetaceae

wie Neomycin, zusätzlich bei Amöbenbefall des Darms u.a.



Paromomycin I

Aminoglycoside

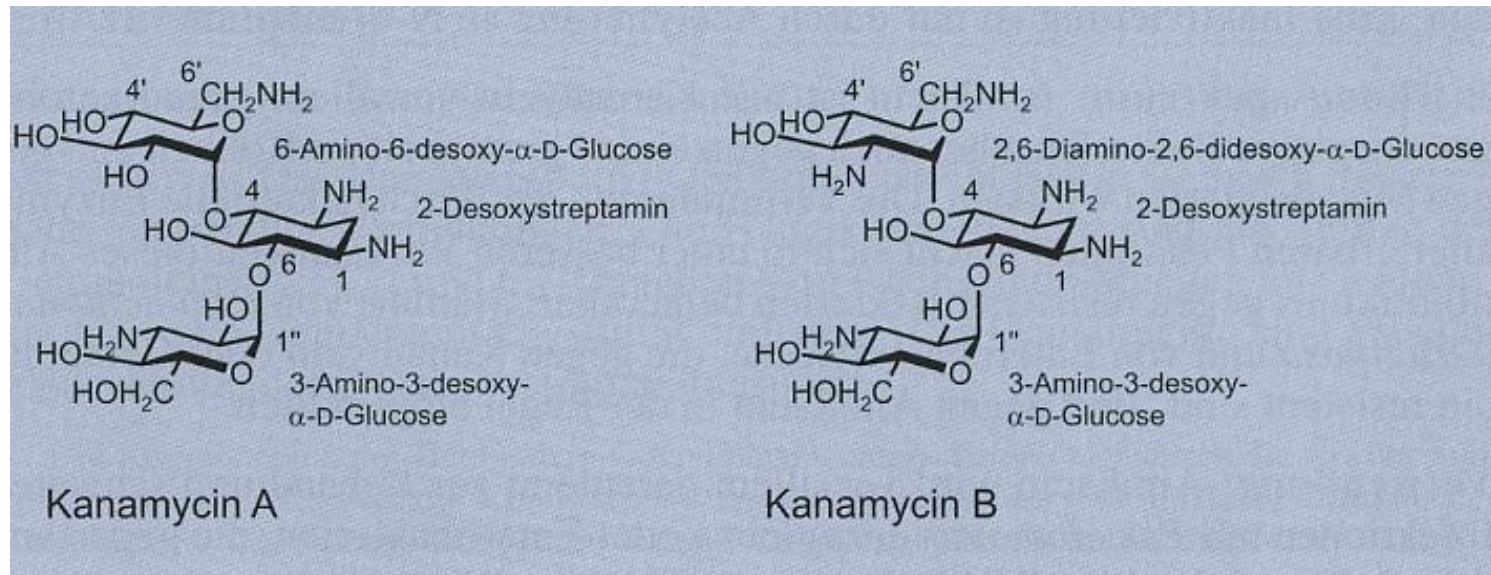
Kanamycin

Trisaccharide (Kanamycin A, B, C)

2-Desoxystreptamin + 2 Aminozucker

Streptomyces kanamyceticus
Streptomycetaceae

- schnelle Resistenzbildung
- nur noch lokal bei Augeninfekten



Amikacin

Trisaccharid

semisynth. aus Kanamycin

1-N-(4-Amino-2-hydroxybutyryl)-kanamycin A
weniger anfällig gegen abbauende Enzyme → Resistenzsituation
besser (parenteral gegen Pseudomonas und Enterobakter-
Infekte, bei sonstiger Resistenz)

Makrolid-Antibiotika

14-gliedriger Ring

Erythromycin

Clarithromycin (partialsynth.*)

Roxithromycin (partialsynth.*)

Azitromycin (partialsynth.*)

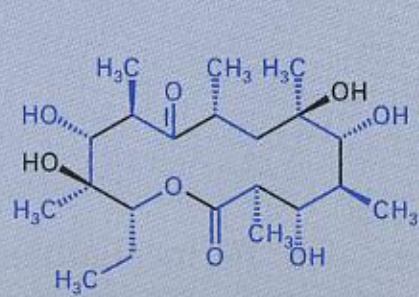
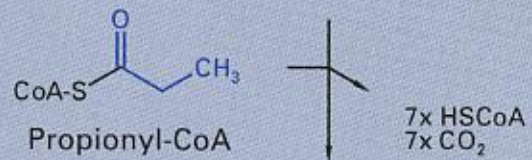
* aus Erythromycin

16gliedriger Ring

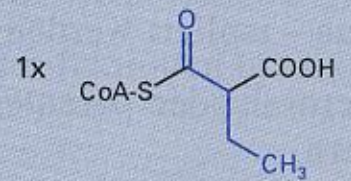
Spiramycin

Josamycin

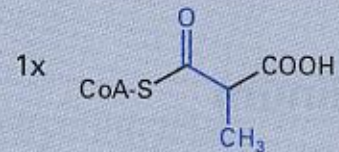
Struktur:	Makrolide (aus Polyketidstoffwechsel AcCoA, PropCoA, MethylmalonylCoA etc.), glycosidisch verknüpft mit einem oder mehreren Kohlenhydraten/ Aminosucker
Herkunft:	Streptomyces-Arten
Wirkungsspektrum:	v.a. Gr. ⁺ Keime, wenig gegen Gr. ⁻ Keime
Wirkungstyp:	bakteriostatisch
Wirkmechanismus:	Hemmung der Proteinsynthese Elongationsphase: Bindung an die 50S-Einheit → Hemmung der Translokation, indem die Peptidyl-tRNA vom Ribosom abfällt (sterische Hinderung der Translokation durch das Makrolid)
NW	GI-Störungen (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) durch spezifischen Angriff an Motilin-Rezeptoren
Kinetik	orale Gabe möglich
Resistenzen	häufig <ul style="list-style-type: none">• Bildung modifizierender Enzyme (Methylierungen, Hydrolyse)• Veränderungen der Bindungsstellen am Ribosom• Effluxpumpen



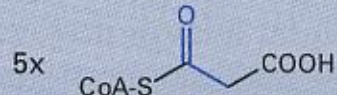
Erythronolid A



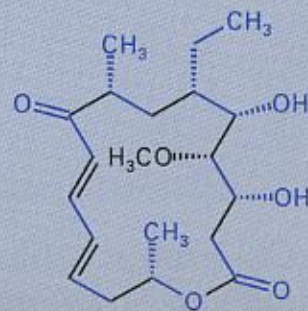
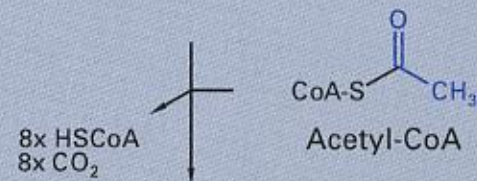
Ethylmalonyl-CoA



Methylmalonyl-CoA



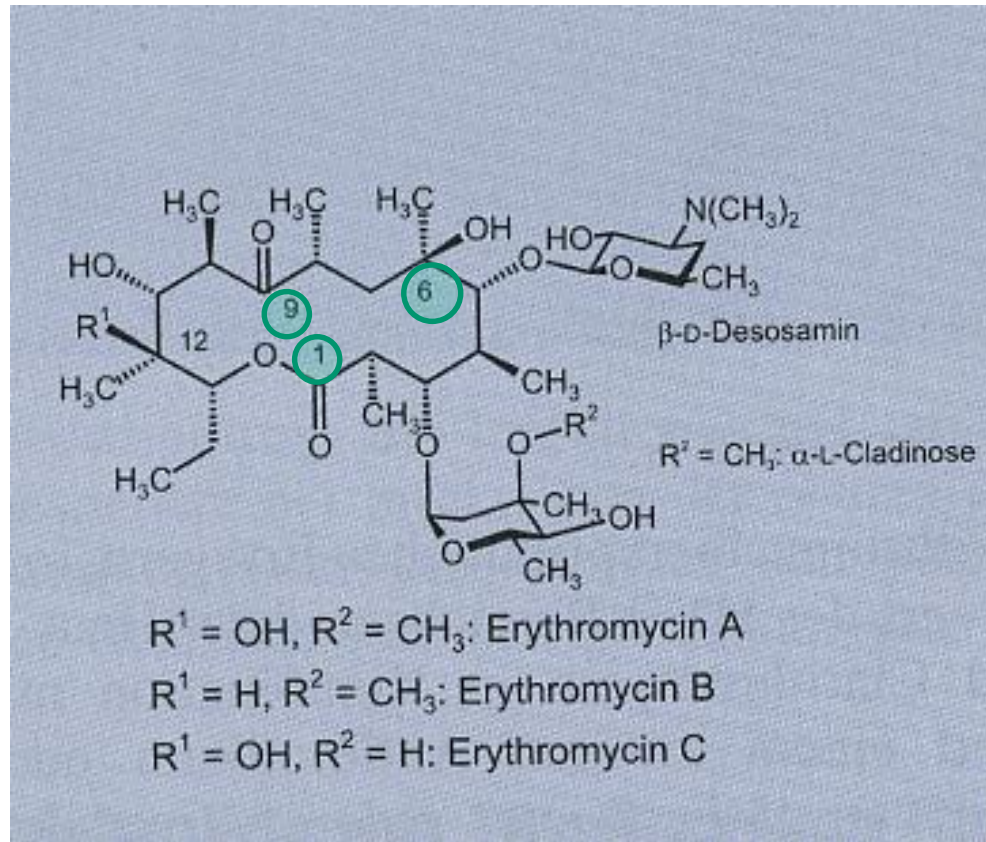
Malonyl-CoA



Platenolid I

Erythromycin

Erythromycin A, B, C



Saccharopolyspora
erythraea, Pseudonocardiaceae

säurelabil → Bildung von Anhydroketalen

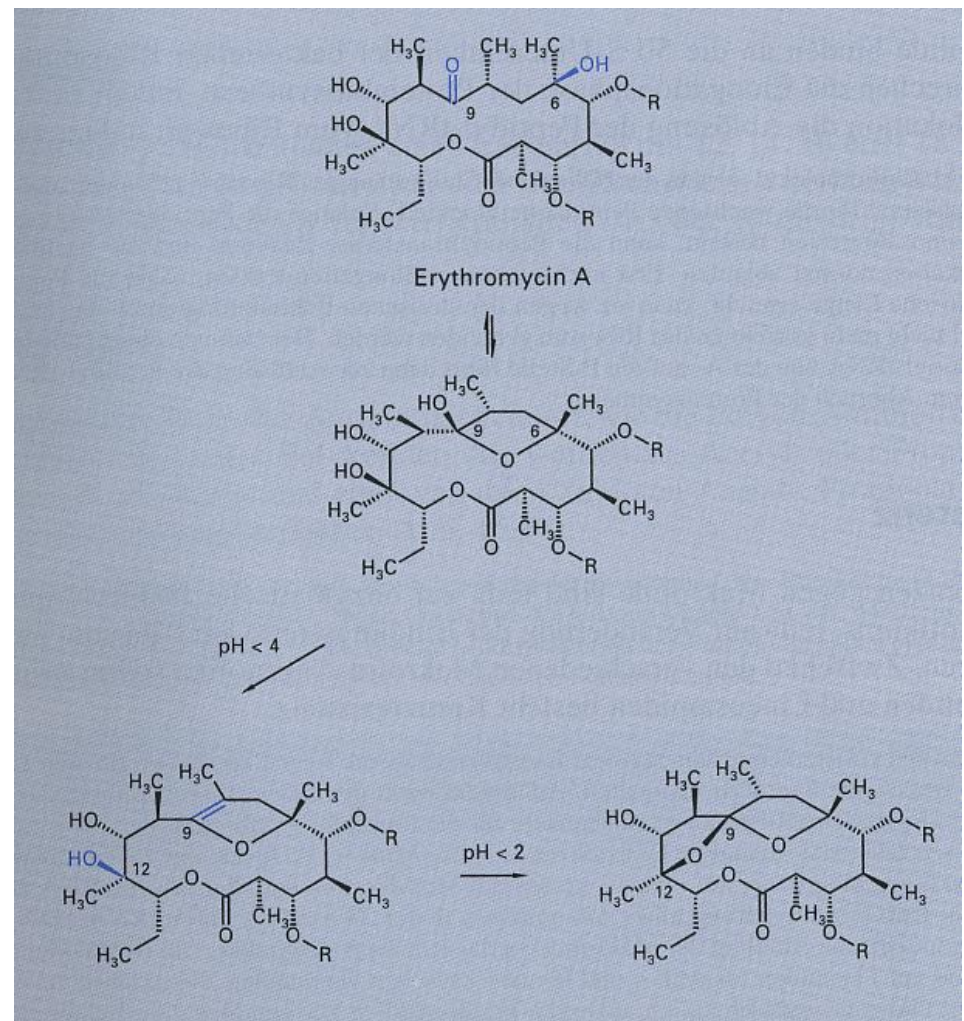
- magensaftresistente Darreichungsform
- Prodrugbildung (Ester, Salze)

Säure-katalysierte Umwandlung zu Makrolidketalen, Dehydratisierung

Ausweg:

1. Magensaftresistente Darreichungsformen,
2. Esterbildung (Succinate),
3. Salzbildung (Stearate, Oleate),

stabilisieren gegen niederen pH



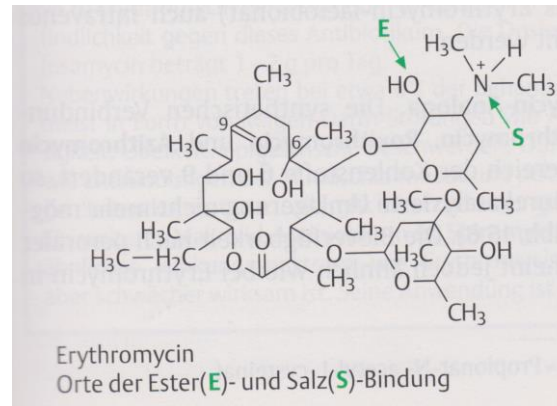
Anwendung:

Gegen Gr.⁺ Erreger, wenn Penicilline, Tetracycline nicht angewendet werden können.
Häufig in der Pädiatrie bei Atemwegsinfekten

Kinetik:

$t_{0,5}$ ca. 2 Std, deswegen Gabe 4 × tgl.

Partialsynthetische Optimierung von Erythromycin-Salzen, - Ester und -Analoga

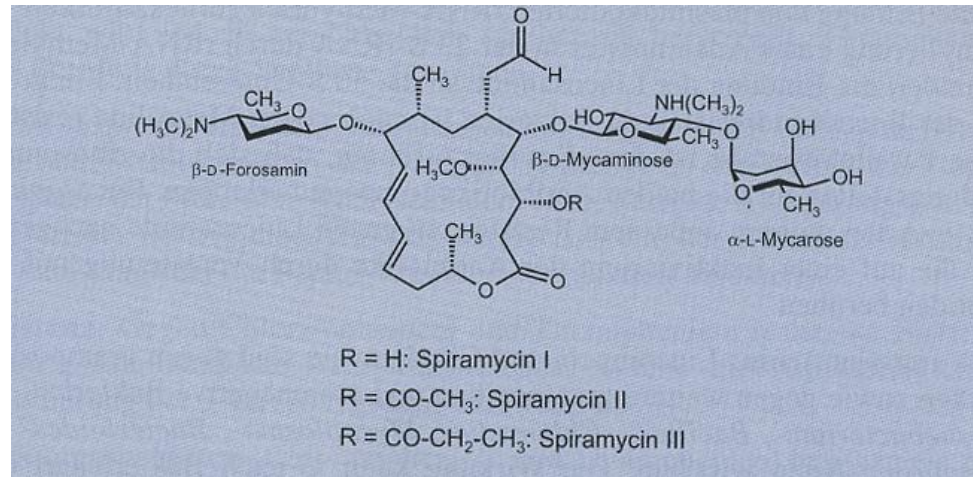


Erythromycin	Clarithromycin	Roxithromycin	Azithromycin
<p>1,5–2,5h 4×250–500mg</p>	<p>3–7h 2×250–500mg</p>	<p>10–12h 2×150mg</p>	<p>70h 1×500mg für 3 Tage, danach 1×250mg</p>

Makrolid-Antibiotika

Spiramycin

Spiramycin I, II, III



Streptomyces ambofaciens

Eigenschaften wie Erythromycin

Josamycin

ebenfalls 16-gliederiger Platenolidring, ähnlich wie Spiramycin

Ivermectin



Streptomyces avermitilis

schwerpunktmässig in der Veterinärmedizin gegen Nematoden

Humananwendung gegen *Onchocerca volvulus* (Erreger der Flußblindheit)

Lincosamide

Derivate von 1-Methyl-4-propyl-L-Prolin und Lincosamin

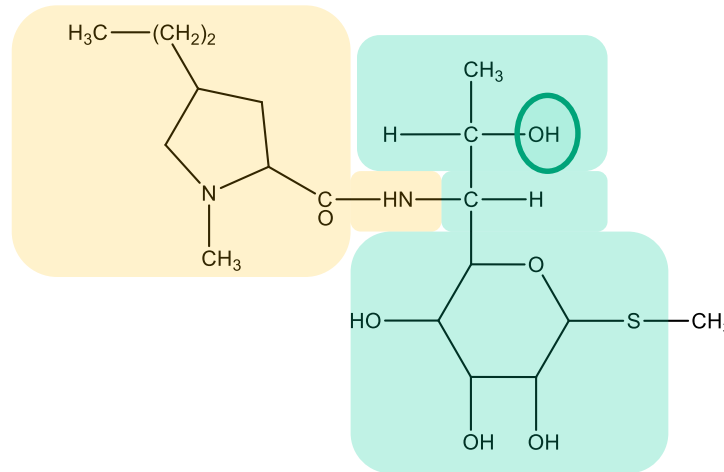
Vertreter:

Lincomycin

Clindamycin

partialsynth. aus Lincomycin, Chlor-Analogon

Lincomycin (Albionic®) Derivat des Lincosamins (6-Amino-6,8-bidesoxy-1-thio-octose)



Herkunft:

Streptomyces lincolnensis, Streptomycetaceae

Wirkungsspektrum:

ähnl. wie Makrolide, gut gegen Staphylokokken, Anaerobier (Clindamycin 5-10 x stärker als Lincomycin)

Wirkungstyp:

bakteriostatisch (je nach Erregerart auch bakterizid)

Wirkmechanismus:

Hemmung der Proteinsynthese

Elongationsphase: Bindung reversibel an die 50S-Einheit → Verhinderung der korrekten Anlagerung der Aminoacyl-tRNA an A

Resistenz:

Kreuzresistenz zu Makroliden (Anheftungsstelle ähnlich)

NW:

GI-Störungen (Übelk., Durchf., Erbrechen), ca. 20%, Clindamycin ca. 5%.

wenn als Colitis auftretend (selten), dann aber sofortiger Therapieabbruch nötig

Kinetik

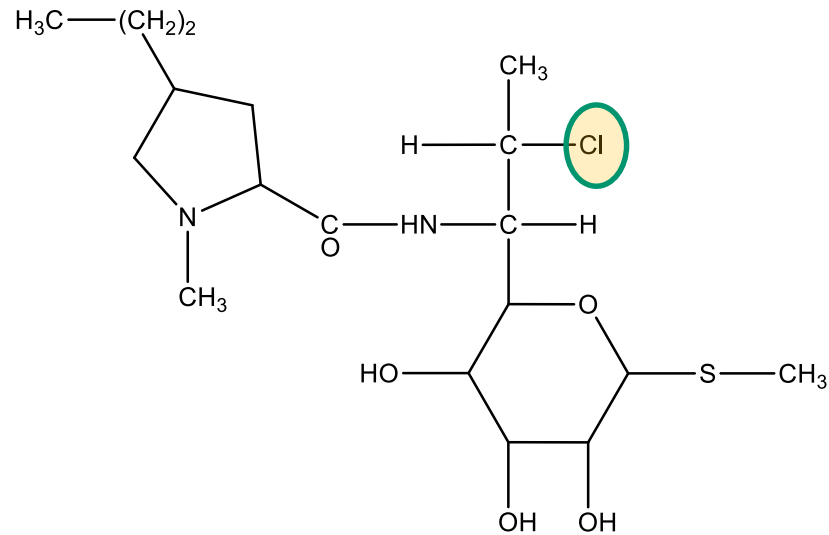
oral möglich, t_{\max} ca. 1 Std., Anreicherung in Knochen

Anwendung

hohe Gewebegängigkeit, heute Standard bei HNO-Infekten, Osteomyelitis

Clindamycin

Derivat des 1-Methyl-4-propyl-L-Prolins



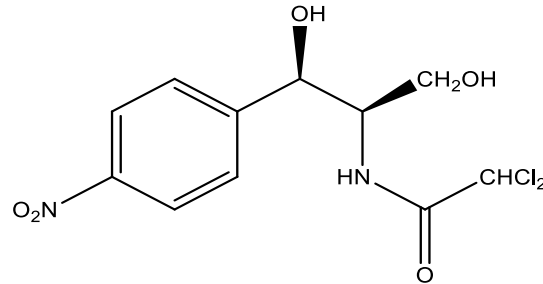
Herkunft: partialsynthetisch aus Lincomycin, Chlor-Analogon

lipophiler als Lincomycin

bei schweren Anaerobier- und Staphylokokken - Infektionen

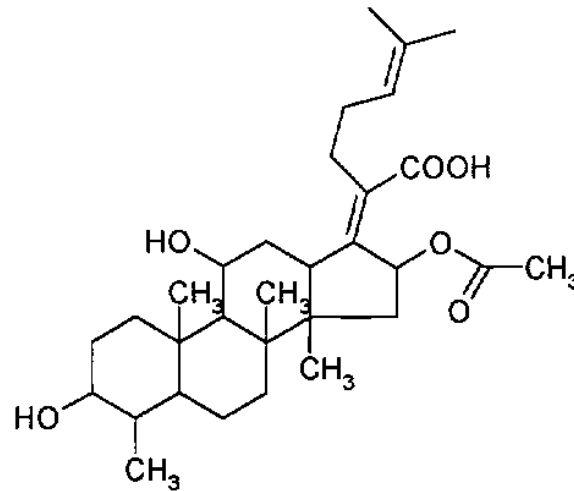
gute Gewebspenetration in Knochen!

Phenylpropanantibiotika: Chloramphenicol



Herkunft:	<i>Streptomyces venezulae</i> u. a. (Streptomycetaceae), heute ausschl. synthetisch
Wirkungsspektrum:	ähnlich wie Tetracycline, zusätzlich gut gegen <i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> (wenig Antibiotika hierfür verfügbar)
Wirkungstyp:	bakteriostatisch
Wirkmechanismus:	Hemmung der Proteinsynthese <i>Elongationsphase</i> : Bindung reversibel an die 50S-Einheit → Hemmung der Peptidyltransferase durch Chloramphenicol-Bindung in unmittelbarer Nachbarschaft
Anwendung:	Reserveantibiotikum bei Typhus, Paratyphus, Meningitis. tropentauglich, preiswert, stabil.
Resistenz:	Induktion von Plasmid-codierten Acetyltransferasen → Veresterung der 3-OH-Gruppen
NW:	selten, aber gravierend <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksschädigung irreversibel • reversible Hemmung der Erythrozytenbildung, Leukopoese • Herxheimer-Jarisch-Reaktion bei Typhusbehandlung: sehr starke Schädigung einer Vielzahl von Bakterien → starke Endotoxinfreisetzung → Kreislaufschock.
Kinetik:	p. o. Resorption 90%, t_{\max} 2-4 Std.
Anwendung:	Reserveantibiotikum bei Typhus, Paratyphus, Meningitis

Triterpenantibiotika: Fusidinsäure

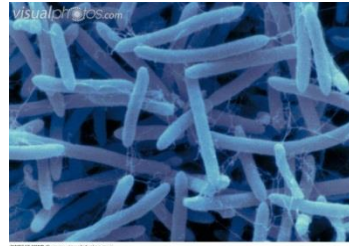


Herkunft:	<i>Acremonium fusioide</i> , Deuteromycetes
Wirkungstyp:	bakteriostatisch
Wirkmechanismus:	Hemmung der Proteinsynthese <i>Elongationsphase</i> : Bindung an den Elongationsfaktor (zuständig für korrekte Translokation) → Hemmung
Anwendung:	gegen Gr ⁺ Erreger, z.B. Hautinfektionen durch Staphylokokken, auch bei systemischen Staphylokokkeninfektionen, MRSA. Gr ⁻ Erreger nicht sensitiv
NW:	GI-Störungen

Angriffspunkte von Antibiotika

1. Zellwandbildung
 - cytoplasmatische Reaktionen (Synthese von N-Acetyl-Muraminsäure, N-Acetylglucosamin)
 - Reaktionen an der Plasmamembran (Disaccharidbildung, Transport durch die Membran, Übertragung der Disaccharid-Peptide auf die Peptidoglycankette)
 - Reaktionen außerhalb der Membran (Quervernetzung der Peptidseitenketten)
2. Hemmung der Translation
3. Angriff an die Plasmamembran (Gramicidin, Tyrocidin, Polymyxine, Colistine, Amphotericin, Nystatin)
4. Hemmung der Transkription (Ansammakrolide, RNA-Polymerase-Hemmer)
5. Hemmung der Mitose (Griseofulvin, Reaktion mit Tubulin)
6. Hemmung der DNA-Topoisomerase (eher Cytostatika)
7. Alkylantien und DNA-abbauende Cytostatika

Polypeptidantibiotika aus *Bacillus brevis*

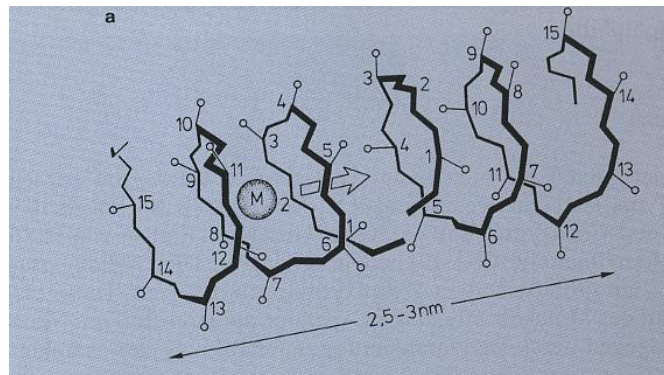


Bacillus brevis is found in soil and foods. It is a motile, spore-forming rod shaped, gram positive bacterium

	<i>Bacillus brevis</i>	
	↓	
	Tyrotricin (Gemisch)	
80 % Tyrocidine		20 % Gramicidine
Cyclische, basische Deka-Peptide		Neutrale Pentadeca- Peptide

Wirkmechanismus:

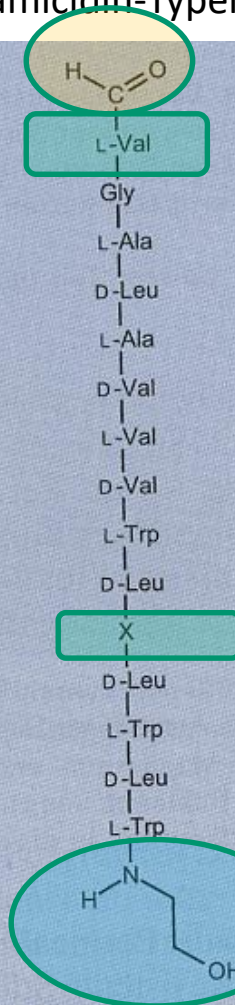
Schädigung der Cytoplasmamembran (Peptidhauptkette lipophil → helixartige Einlagerung in die lipophilen Bereiche der Membran → Carboxylende (hydrophil) in die polaren Membranbereiche → 2 Gramicidinpeptide durchdringen helixartig die Doppellayer → künstliche Ionenkanäle → unkontrollierter Ioneneinstrom



Gramicidine

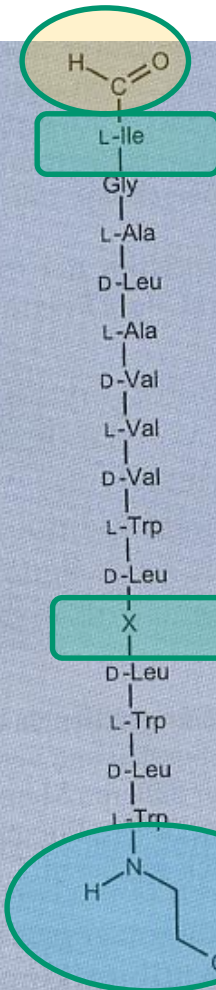
Polypeptidantibiotikum: helixartige neutrale Pentadekapeptide,
jeweils Gemische aus 2 Gramicidin-Typen

N-Terminus: N-Formyl-



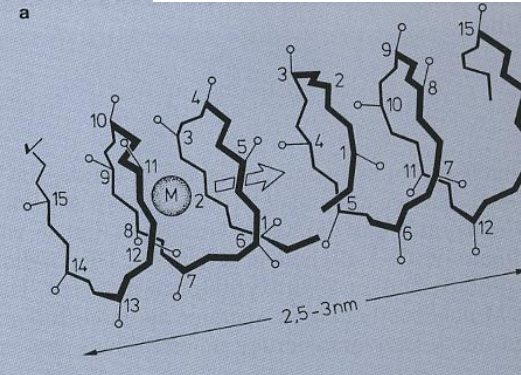
X = L-Trp: Valin-Gramicidin A
X = L-Phe: Valin-Gramicidin B
X = L-Tyr: Valin-Gramicidin C

Valin-Gramicidine



X = L-Trp: Isoleucin-Gramicidin A
X = L-Phe: Isoleucin-Gramicidin B
X = L-Tyr: Isoleucin-Gramicidin C

Isoleucin-Gramicidine



Gramicidin

Herkunft:	<i>Bacillus brevis</i> , Gemisch aus 6 Komponenten
Wirkungstyp:	baktericid
Anwendung:	Lokalantibiotikum zur Anwendung am Auge

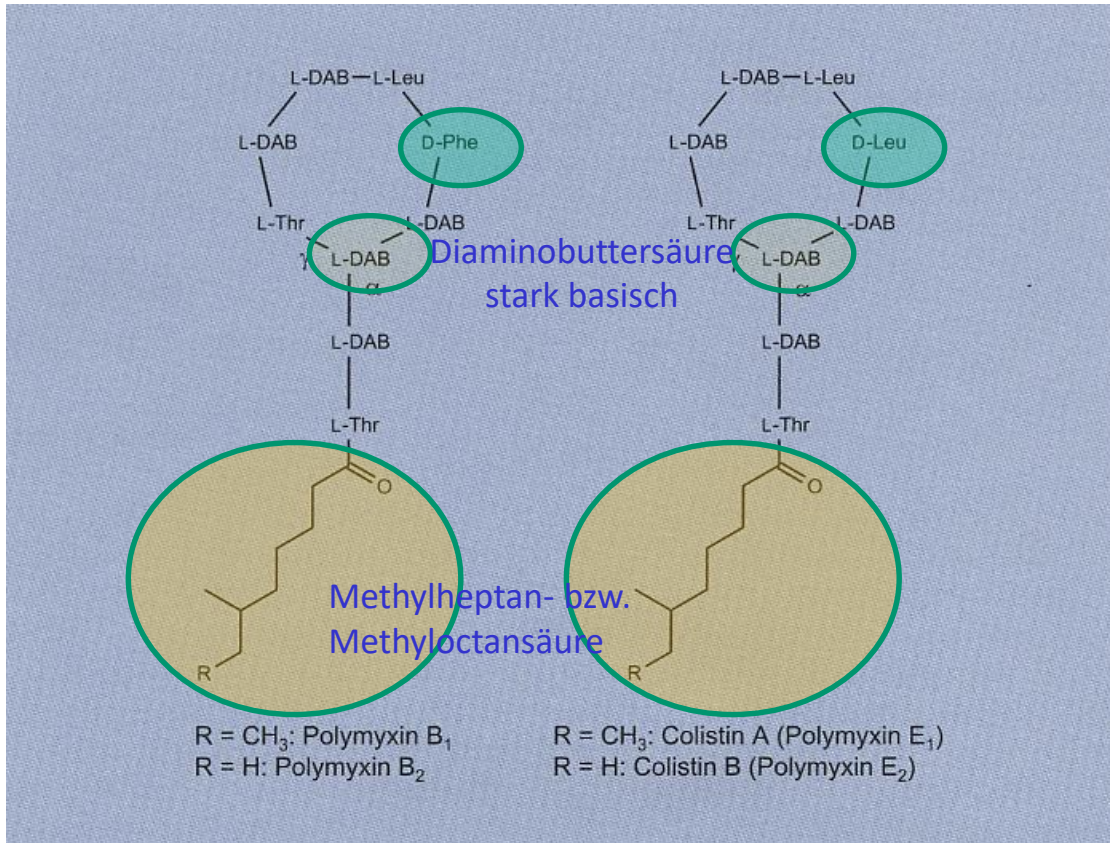
Tyrothricin

Herkunft:	<i>Bacillus brevis</i>
Wirkungstyp:	baktericid
Anwendung:	Lokalantibiotikum bei Haut-, Schleimhautinfektionen, im Mund-, Rachenraum
Nicht anwenden:	systemisch, da Hämolyse, Nephro- und Hepatotoxizität

Polypeptidantibiotika aus *Bacillus polymyxa*: Polymyxine, Colistine

Polymyxin-B-sulfat
Colistinsulfat
(syn. Polymyxin E)

basische, cyclische Dekapeptide mit aminoterminalen
Fettsäurerest
jeweils Gemische aus 2 Komponenten
Polymyxin B1, Colistin A: Methyloctansäure
Polymyxin B2, Colistin B: Methylheptansäure
Polymyxine \neq Colistin: eine AS unterschiedlich



Polymyxine setzen sich zusammen aus Aminosäuren, darunter D-Phenylalanin als einzige in D-Konfiguration, sowie einer Fettsäure

Herkunft	<i>Bacillus polymyxa</i>
Wirkungstyp	bakterizid
Wirkmechanismus	Schädigung der Cytoplasmamembran <ul style="list-style-type: none"> • basische AS binden an Phospholipide der Membran → lipophile Fettsäureteile dringen in lipophile Schichten der Membran ein, polare Peptidteile verankern sich in polaren Membranschichten → Störungen der Membranpermeabilität
Wirkspektrum	bakterizid lediglich gegen Gr. ⁻ Keime (Zellwände durchlässig für Polymyxine ≠ Gr. ⁺ Keime); keine Wirkung gegen Gr. ⁺ -Keime
Resistenz	durch verringerte Permeabilität der Membran (z. B. Verringerung der Anteile von Phosphatidylglycerolen)
Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • oral zur Darm-Dekontamination (da keine Resorption) bei schweren Infektionen • als Lokalantibiotika (Ohren-/Augenentzündung durch <i>Pseudomonas</i> sp.) • zur Harnblasenspülung gegen <i>P. aeruginosa</i> • als parenterale Reserveantibiotika
NW	systemisch toxisch, da auch Schädigung der eukaryotischen Membran <ul style="list-style-type: none"> • Nephrotoxizität • Neurotoxizität

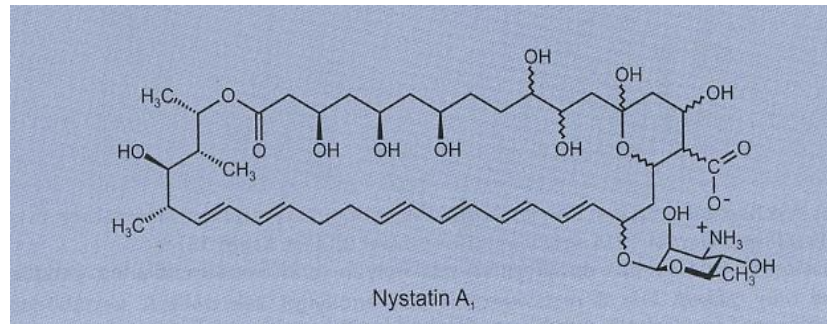
Polyen-Antibiotika: Nystatin, Amphotericin

Allgemeine Struktur

glycosylierte, macrozyklische Lactone; **bipolar** (ein Teil der Ringkette ungesättigt, der gegenüberliegende Teil stark hydroxyliert, Aminosucker im Übergangsbereich polar/unpolar, Zwitterionbildung mit benachbarter Carboxylgruppe)

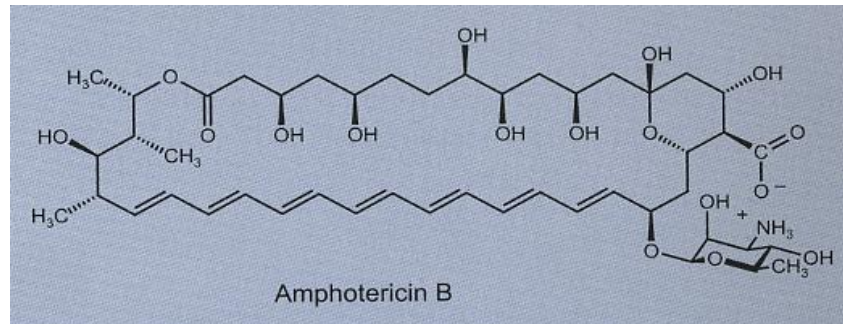
Nystatin

Streptomyces noursei



Amphotericin B

Streptomyces nodosus



Natamycin

Streptomyces natalensis

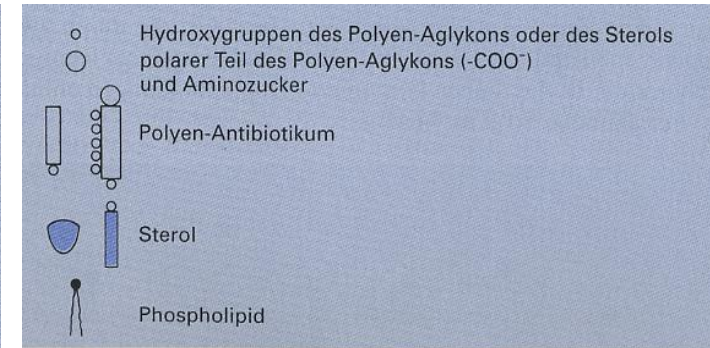
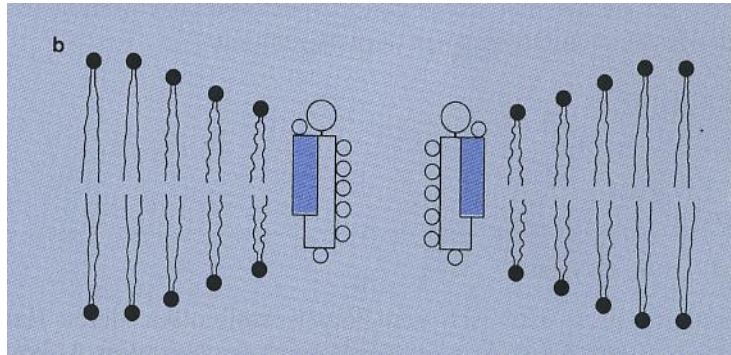
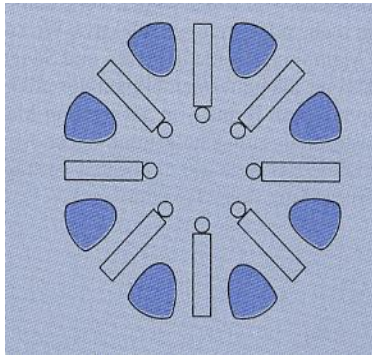
Biosynthese der Polyketide aus Acetyl-CoA, Malonyl-CoA und Methyl-Malonyl-CoA

Polyen-Antibiotika (Antimykotika)

Wirkmechanismus:

Schädigung der Cytoplasmamembran

- gezielte Wechselwirkung der polaren Teile mit den polaren Membranteilen und der lipophilen Anteile mit Lipiden, Sterolen
- Modell: 8 Poly-en-Moleküle + 8 Steroide → Pore



Voraussetzung: höhere Affinität zu Ergosterolen der pilzlichen Zellmembran als zu Cholesterolen der tierischen Zelle

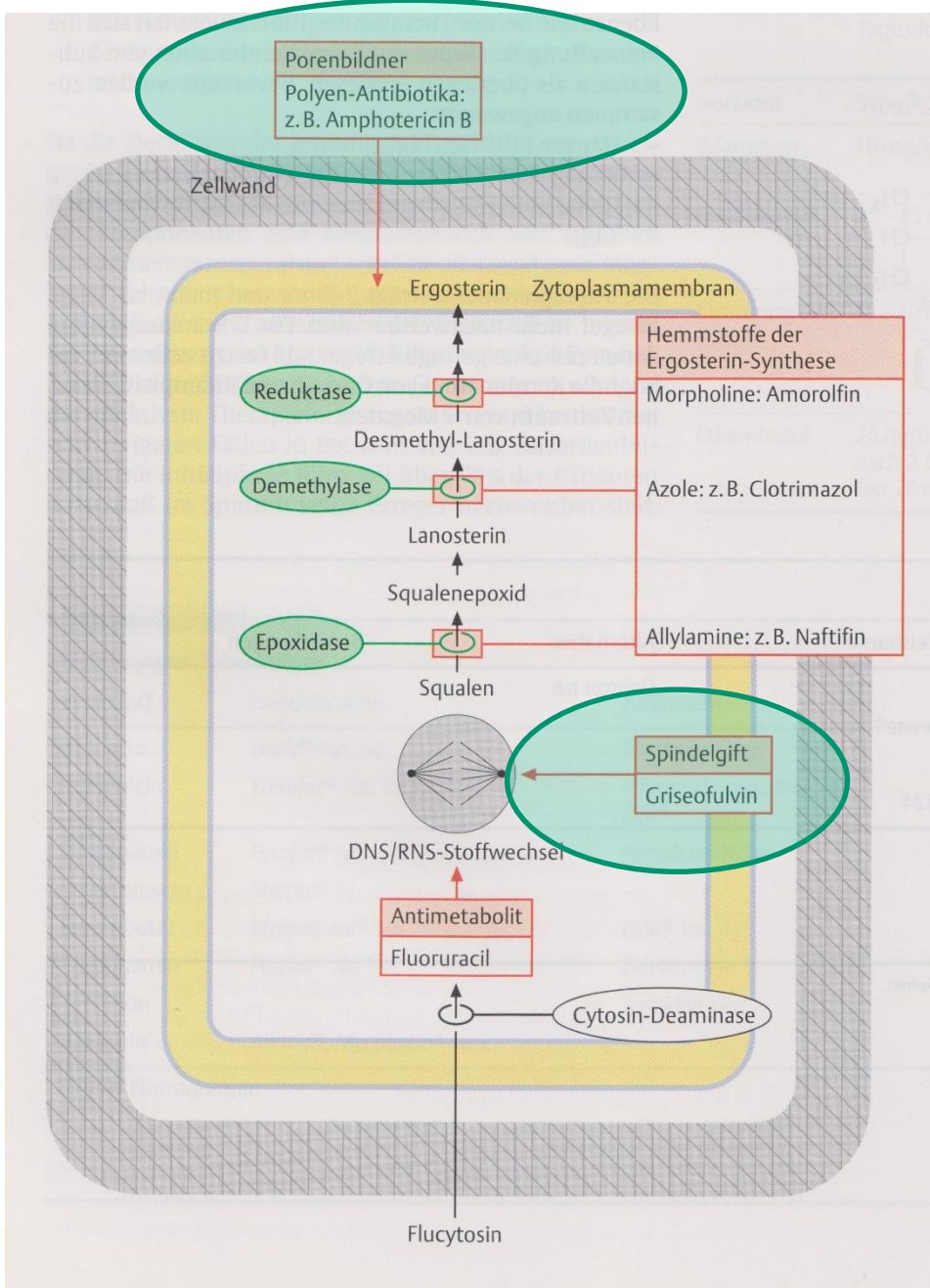
Wirkspektrum fungizid gegen *Candida albicans* (gegen Gr⁺-pos. Keime)

Anwendung: • bei Mykosen (*C. albicans*, *Aspergillus* sp., *Cryptococcus*),
meist lokale Anwendung, Resorption schlecht, deswegen nicht p.o.
bei strenger Indikationsstellung parenteral bei generalisierten (Organ-)Mycosen

NW: Nephrotoxizität, Fieber, Schüttelfrost

• Nystatin: bei lokalen Candida-Infekten (Vagina, Anus, Fingernägel, Mundhöhle), bei immunsupprimierten Patienten prophylaktisch gegen Candida-Infekte

Antimykotische Wirkstoffe



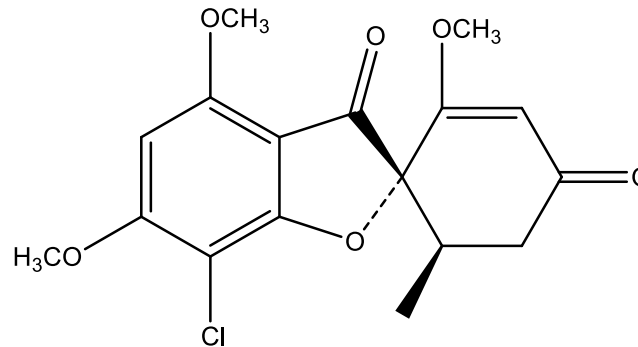
Angriffspunkte von Antibiotika

1. Zellwandbildung
2. Hemmung der Translation
3. Angriff an die Plasmamembran
4. Hemmung der Mitose (Griseofulvin, Reaktion mit Tubulin)
5. Hemmung der Transkription (Ansammakrolide, RNA-Polymerase-Hemmer)
6. Hemmung der DNA-Topoisomerase (eher Cytostatika)
7. Alkylantien und DNA-abbauende Cytostatika

Polyketid-Antimykotika: Griseofulvin

Acetyl-CoA + 6 Malonyl-CoA →→

Spiro-Benzofuran-Polyketid



Herkunft:	<i>Penicillium griseofulvum</i> , Deuteromycetes
Wirkungstyp:	fungistatisch
Wirkmechanismus:	<p>Selektive Wirkung gegen Dermatophyten (z.B. <i>Trichophyton</i> sp., <i>Microsporon</i> sp.)</p> <ul style="list-style-type: none">• Störung der Funktion der Mikrotubuli• Störung der Zellwandneubildung• Bindung an Keratin in Hautzellen → verminderter Abbau durch Keratinasen → weniger Nährstoffe für die Dermatophyten
Kinetik:	<ul style="list-style-type: none">• Resorption sehr schlecht (sehr geringe Wasserlöslichkeit)• Einlagerung in das neugebildete Keratin der Epidermis, Nägel, Haare <p>→ Barriere zwischen gesundem Gewebe (tiefere Hautschichten mit Griseofulvin) und infizierten oberen Hautschichten, die nach und nach abgestoßen werden</p>
Behandlungsdauer:	mehrere Monate
Anwendung:	Dermatomykosen, wenn lokale Therapie versagt, Nagelpilz
NW:	<p>selten, aber gravierend</p> <ul style="list-style-type: none">• Leukopenien (reversibel)• schwere Hautreaktionen

embryotoxisches Potential: nicht bei Kinderwunsch, Schwangerschaft

Angriffspunkte von Antibiotika

1. Zellwandbildung
2. Hemmung der Translation
3. Angriff an die Plasmamembran
4. Hemmung der Mitose (Griseofulvin, Reaktion mit Tubulin)
5. Hemmung der Transkription (Ansammakrolide, RNA-Polymerase-Hemmer)
6. Hemmung der DNA-Topoisomerase (eher Cytostatika)
7. Alkylantien und DNA-abbauende Cytostatika

Hemmstoffe der Transkription: Ansamycin-Antibiotika

Rifampicin

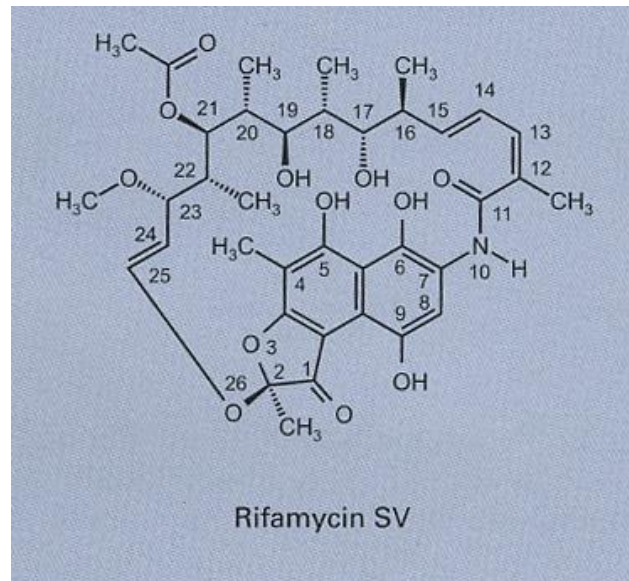
Rifamycin SV

Rifaximin *

Rifapentin *

* halbsynthetisch

Ansamycine „Henkelverbindungen“ aus einem Makrocyclus (Polyketide) mit planarem integrierten aromatischem Ringsystem (z.B. Naphtochinone)



Biosynthese

1. Naphtochinonsystem über Shikimisäure-analoge Reaktion,
2. Polyketid aus Malonyl-CoA, Methylmalonyl-CoA

Wirkprinzip

Hemmung der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase

Angriffspunkte

Initiationsphase

Bindung an die RNA-Polymerase nahe der DNA-Bindungsstelle → wachsende RNA-Kette kann sich nicht mehr anordnen

- Ansam-Bindungsstelle kann aber nur besetzt werden, wenn der RNA-Strang nicht zu lang ist → nur Wirkung vor oder während der Initiation, nicht während der Elongation

Resistenzen

rasch eintretend (Veränderung der β -Untereinheit der Polymerase → keine Bindungsaffinität zu Ansam-Makroliden mehr)

Bakterizid,

Gute antimykobakterielle Wirkung, auch gegen fast ruhende Keime

Starke Enzyminduktion in der Leber!! Interaktionspotential!

Rifampicin

Rifamycin (Na-Salz des Rifamycin SV)

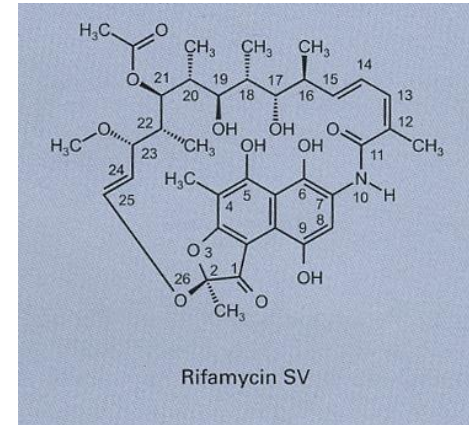
Amycolatopsis mediterranei, Pseudonocardiaceae

Anwendungen:

Kombinationstherapie der Tuberkulose,

Lepra, Legionellosen, Brucellose

bakterielle Infektionen des Auges



Rifabutin

Micromonospora lacustris, Actinoplanaceae

Anwendung

bakterizid gegen Mycobakterien; teilweise auch gegen Rifampicin-resistente Stämme wirksam

- p.o. gegen *Mycobacterium aviae* Infekten bei AIDS-Patienten, Tuberkulose

