

# 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 Arsenls 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.mww.de/persoenlichkeiten/ehrlich.html>

**ANTIBIOTIKA:** anti = gegen                            bios = Leben

**CHEMOTHERAPEUTIKA** heute gängigerer Ausdruck

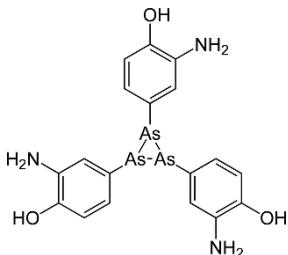
## ANGRIFFSPUNKTE ANTIBIOTIKA

- 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)  
Lysozyme



**Gerhard Domagk** (1895-1964)

Sulfonamide (1932, Nobelpreis 1939)  
Tuberkulostatika (1929)  
Universität Münster

## HERKUNFT UND GEWINNUNG VON ANTIOTIKA

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

Wirkspektrum 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 Memban 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

Definition: 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 Spannung 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 chromosomal Genom oder auch *extrachromosomal*.

Extrachromosomal 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

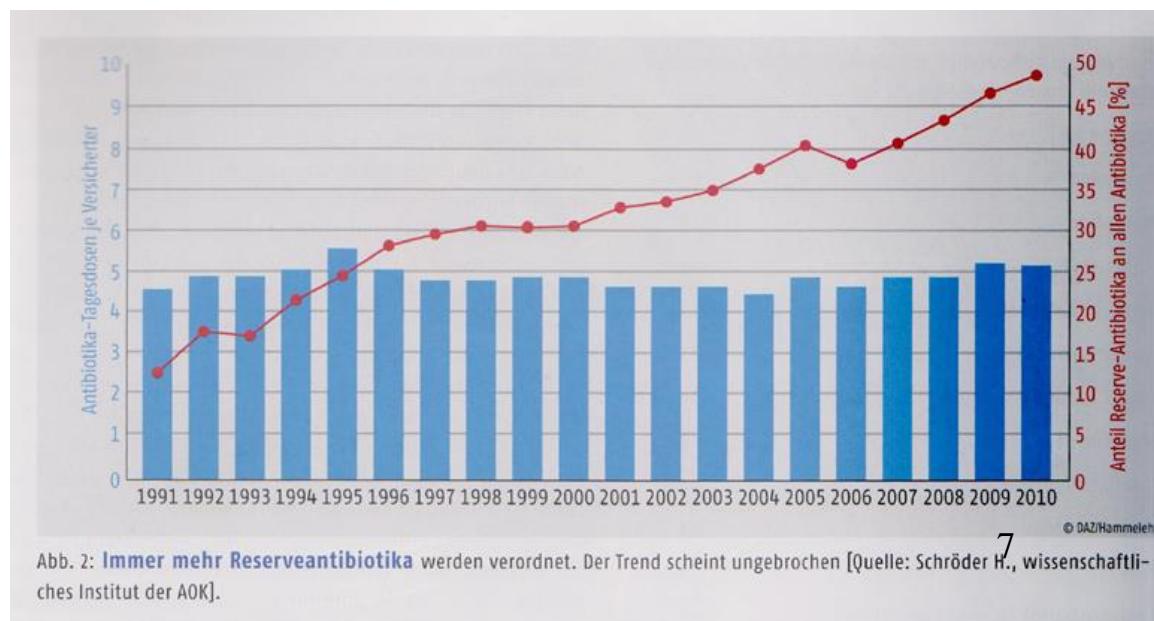
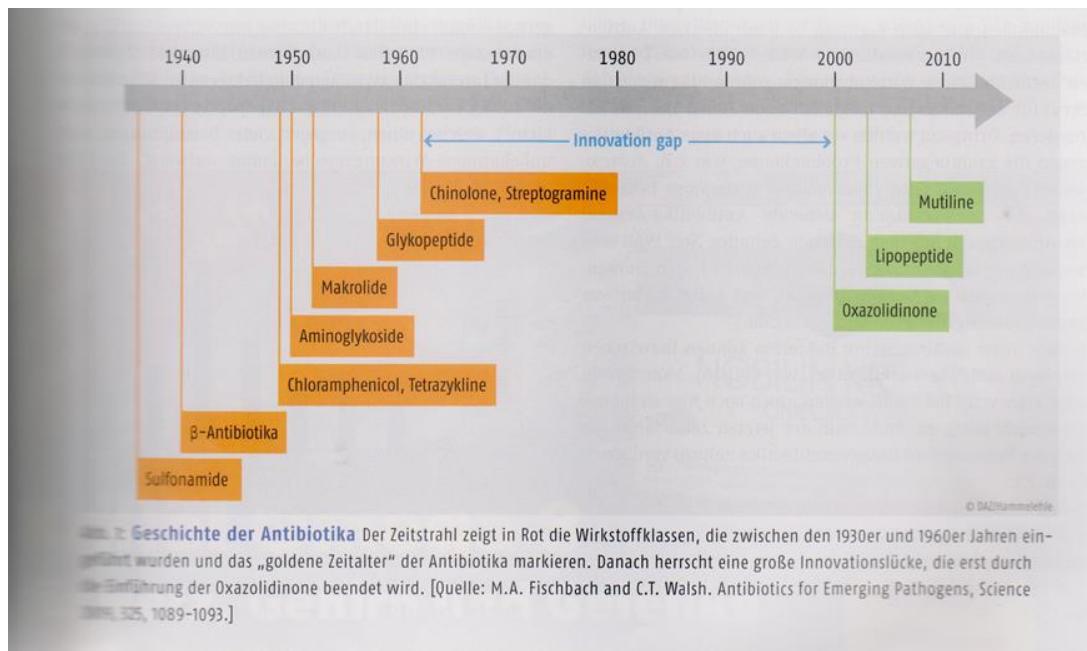
- orale Antibiotika: Zerstörung der Darmflora, Durchfälle, GI-Störungen (→ Zufuhr von Probiotika (z.B. Perenterol®), Joghurt, Quark etc.

- 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
<b>Makrolide</b>	<b>173 t</b>
Sulfonamide	185 t
Polypeptidantibiotika	127 t
Aminoglykoside	47 t
Folsäureantagonisten (TMP)	30 t
Lincosamide	17 t
Pleuromutiline	14 t
<b>Fluorchinolone</b>	<b>8 t</b>
Fenicole	6 t
<b>Cephalosporine (3. + 4. Generation)</b>	<b>4 t</b>
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

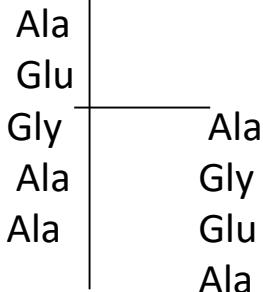


Gram-positiv (nicht entf.)

Mureinschicht dicker

**Murein:** ein Peptidoglycan mit typischer repetitierender Disaccharideinheit

$\beta$ -D-N-Acetylglucosamin (1 → 4) -  $\beta$ -D-Acetylmuraminsäure



$\beta$ -D-N-Acetylglucosamin (1 → 4) -  $\beta$ -D-Acetylmuraminsäure

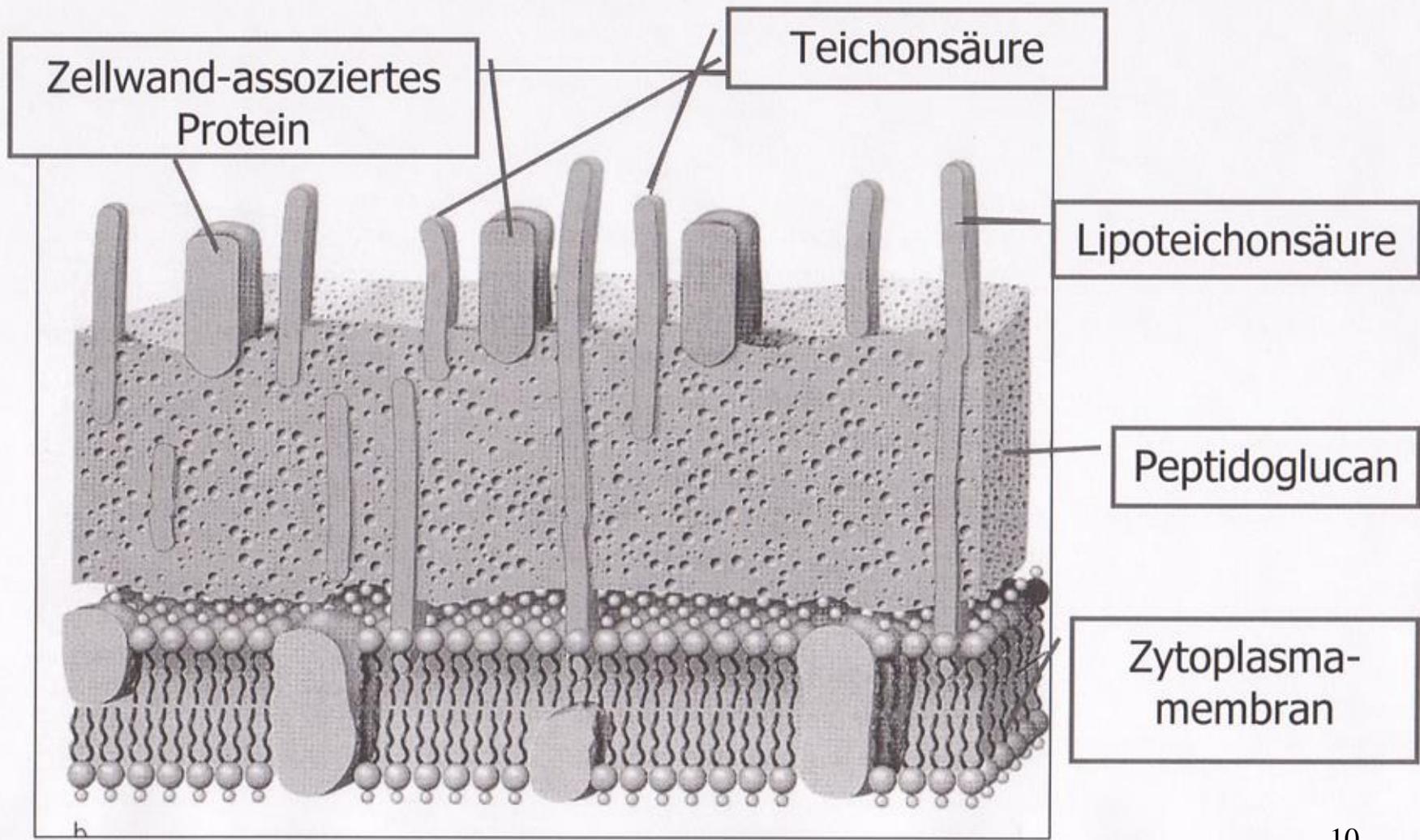
## **Gram-positive Bakterienzellwand**

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

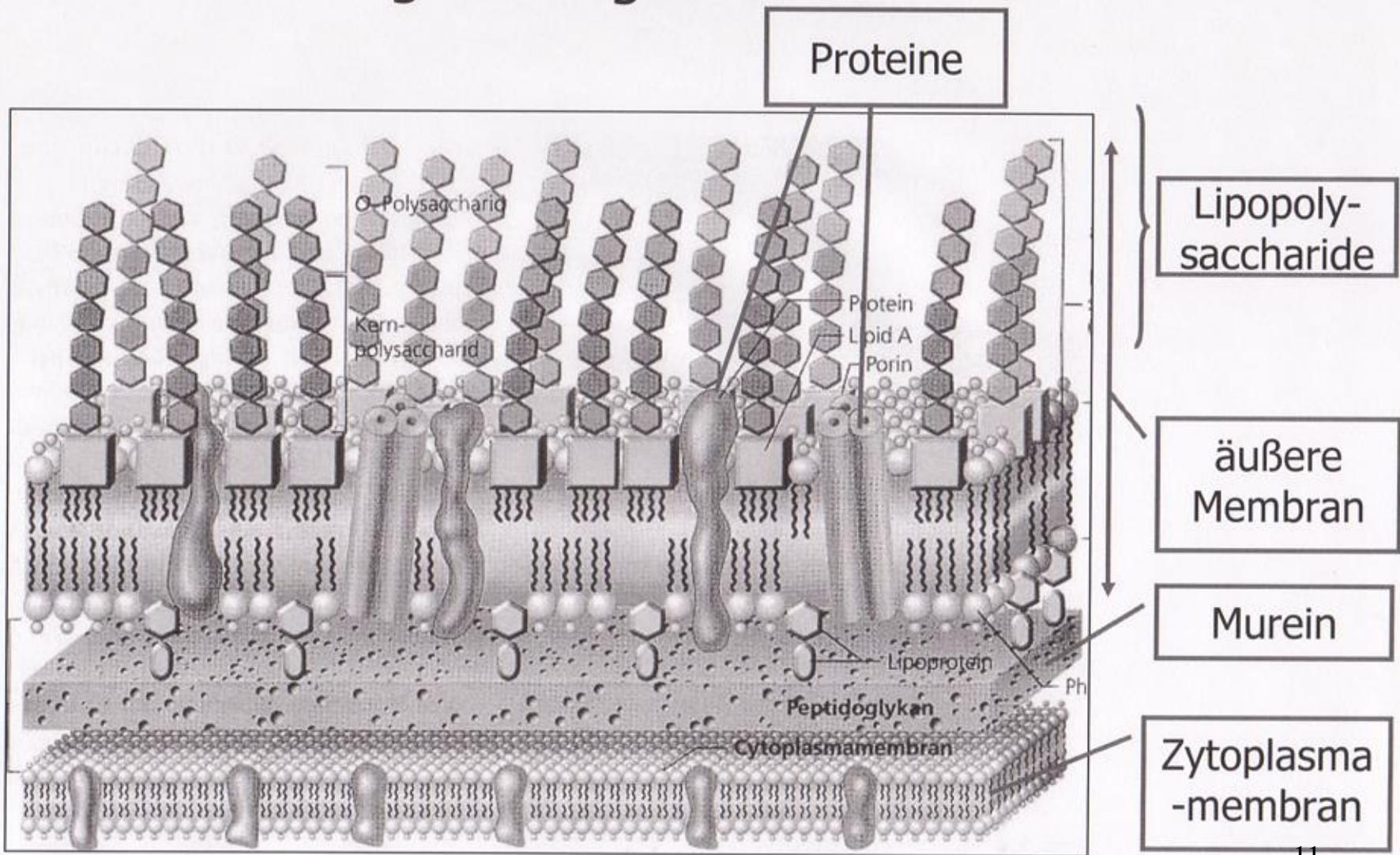
## **Gram-negative Bakterienzellwand**

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

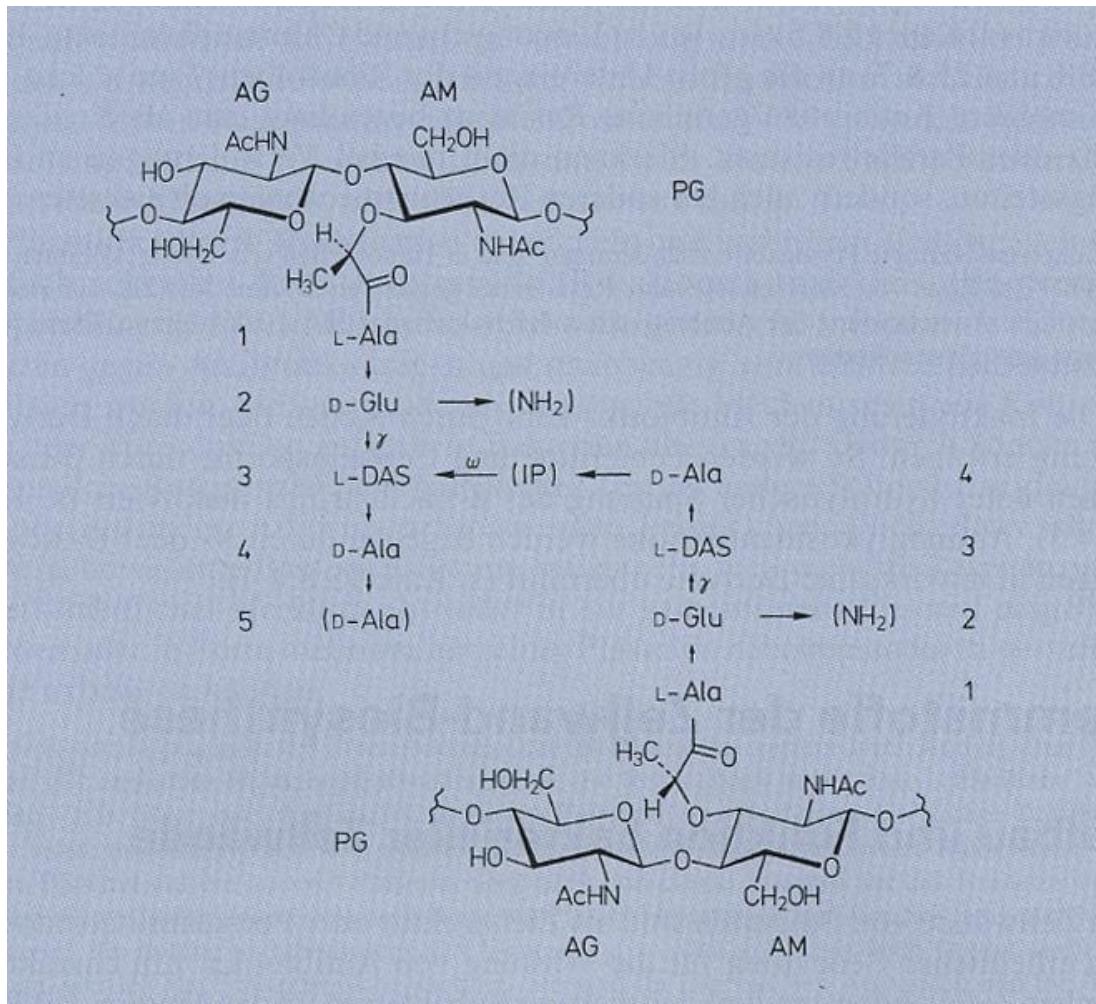
# Aufbau der Bakterienzelle – Zellwand gram-positiver Bakterien



# Aufbau der Bakterienzelle – Zellwand gram-negativer Bakterien



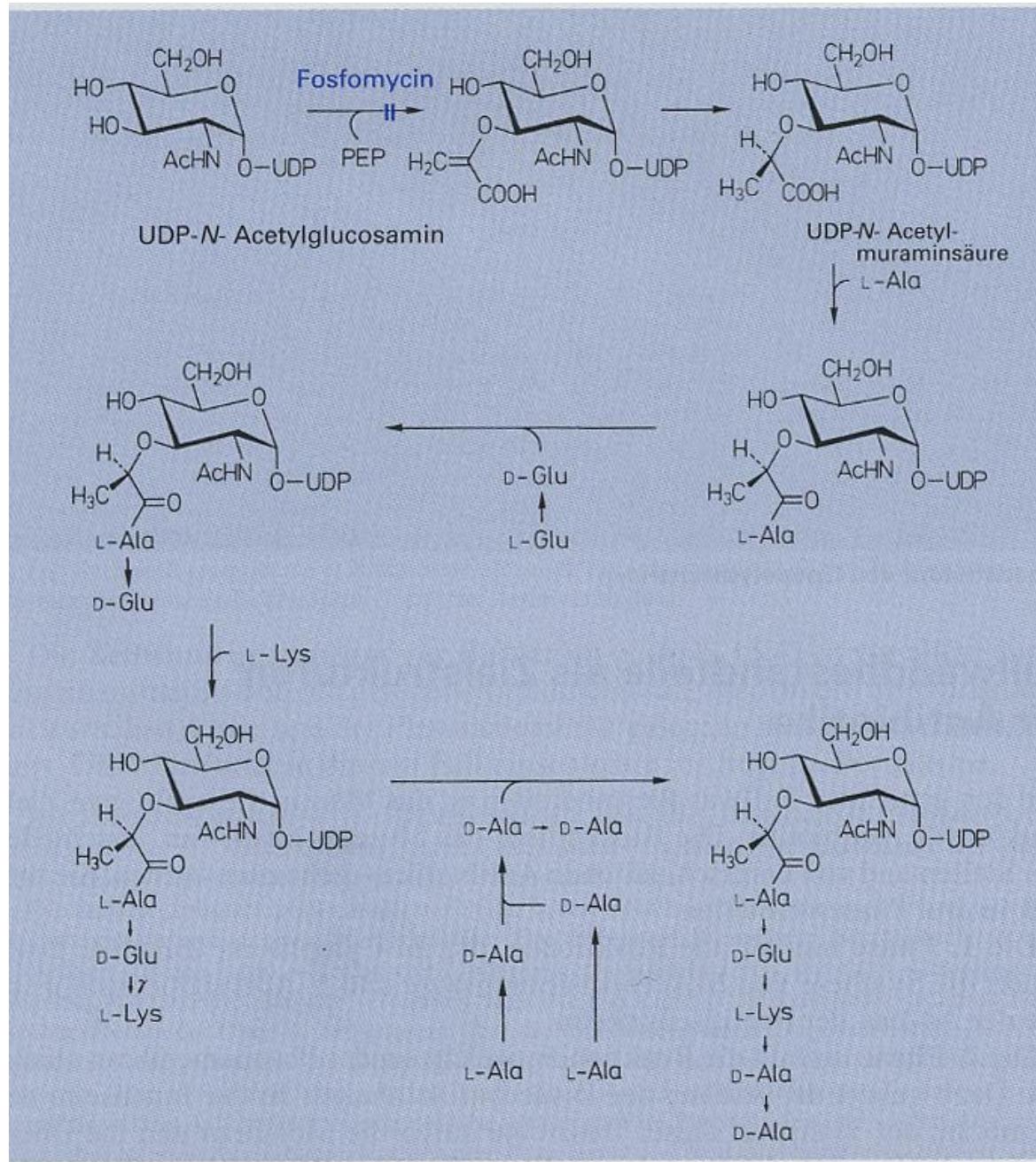
## Antibiotika mit Wirkung gegenüber der bakteriellen Zellwandbildung



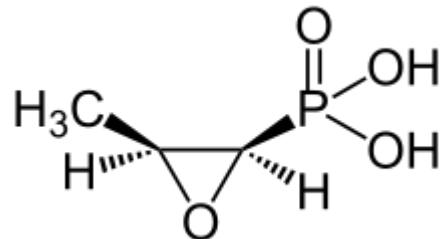
Grundstruktur von Murein

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.

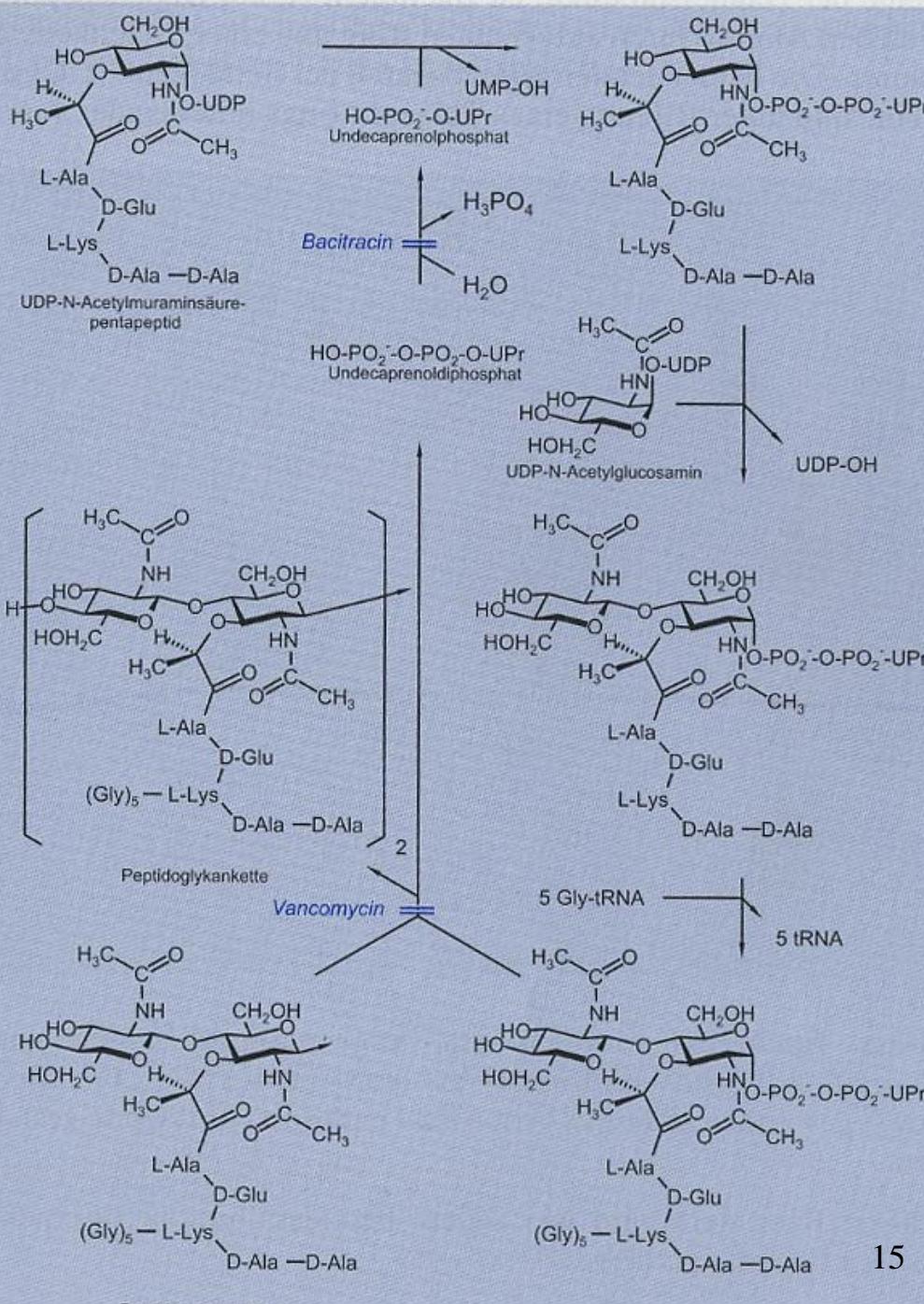
Harnwegsinfekte, Atemwegsinfekte, Operationsinfekte

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

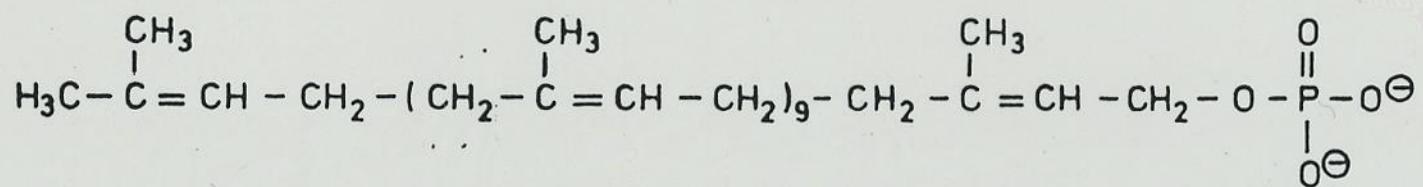
Glu = Glutaminsäure

Gly= Glycin

Lys = Lysin



## Polyprenylphosphat



## Bacitracin (Nebacetin®)

Monocyclisches Peptidgemisch  
Hauptkomponente Bacitracin A (12er-Peptid)

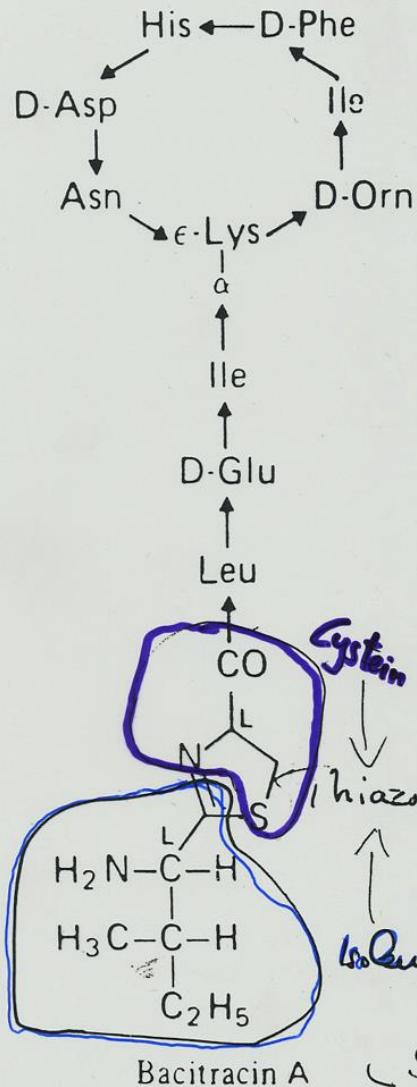
*Bacillus licheniformis*

**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

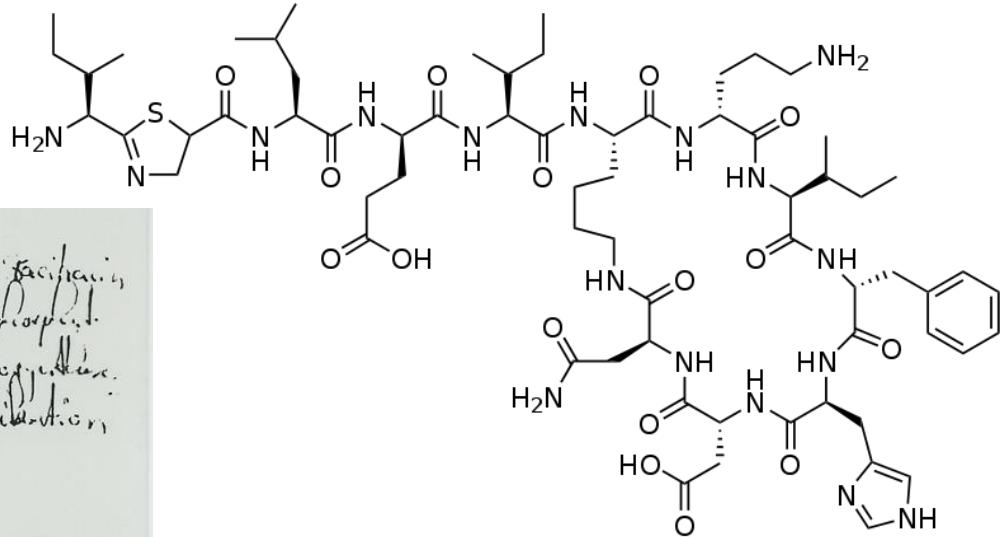
Hohe Toxizität, da auch die eukaryotische Sterolsynthese gehemmt wird (Bindung an Farnesylphosphat) → nur äußerliche Anwendung und in Kombination mit Antibiotika, die auch gegen Gr.-neg. Erreger wirken.

Lokalantibiotikum bei Infektionen der Haut, Schleimhaut



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

wegen hoher Toxizität (z. Fischer),  
 bindet auch Tumorzellflipsase.  
 → Hemmung des Herzmuskelkontrakts.  
 nur für lokale Applikation  
 geeignet.

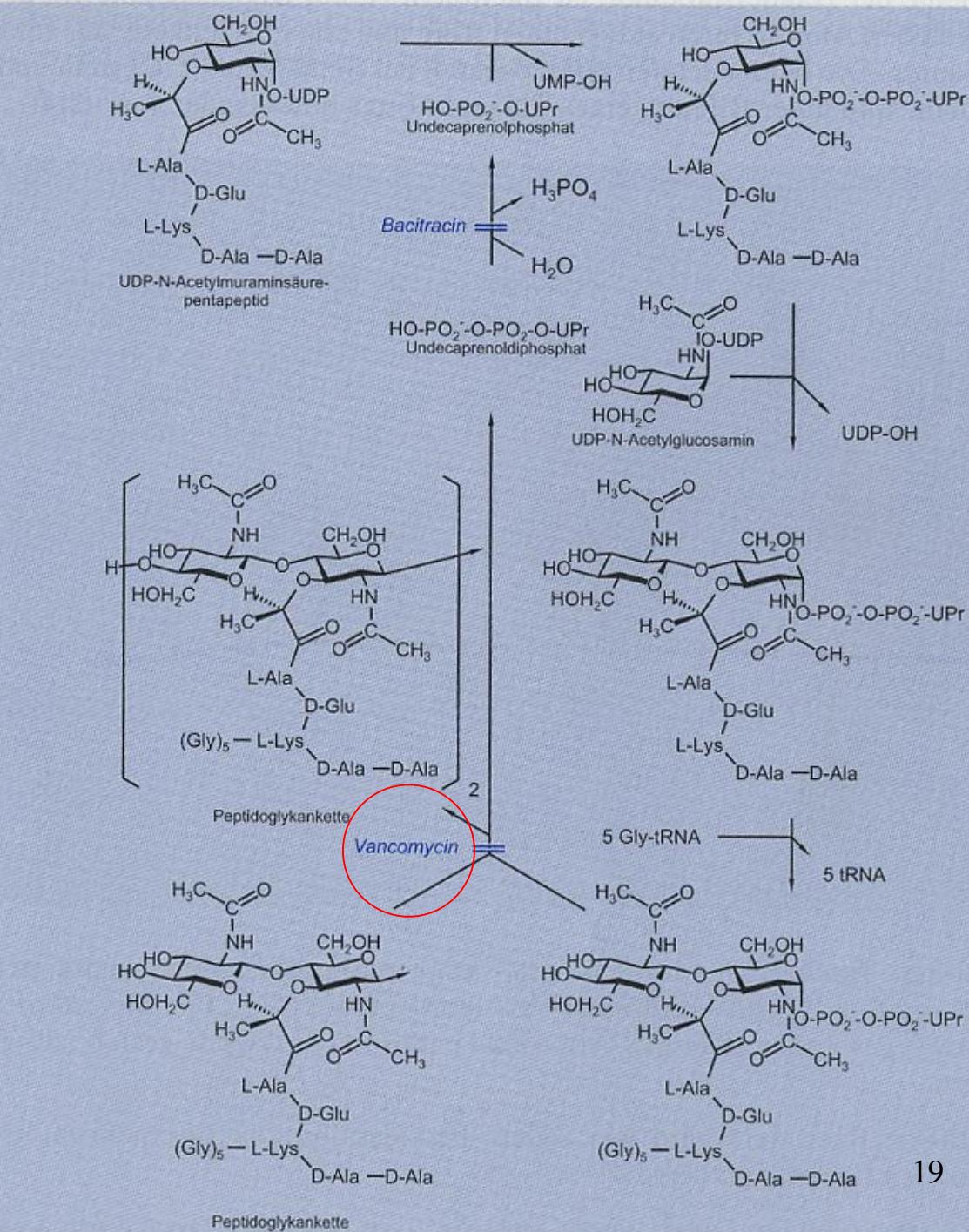


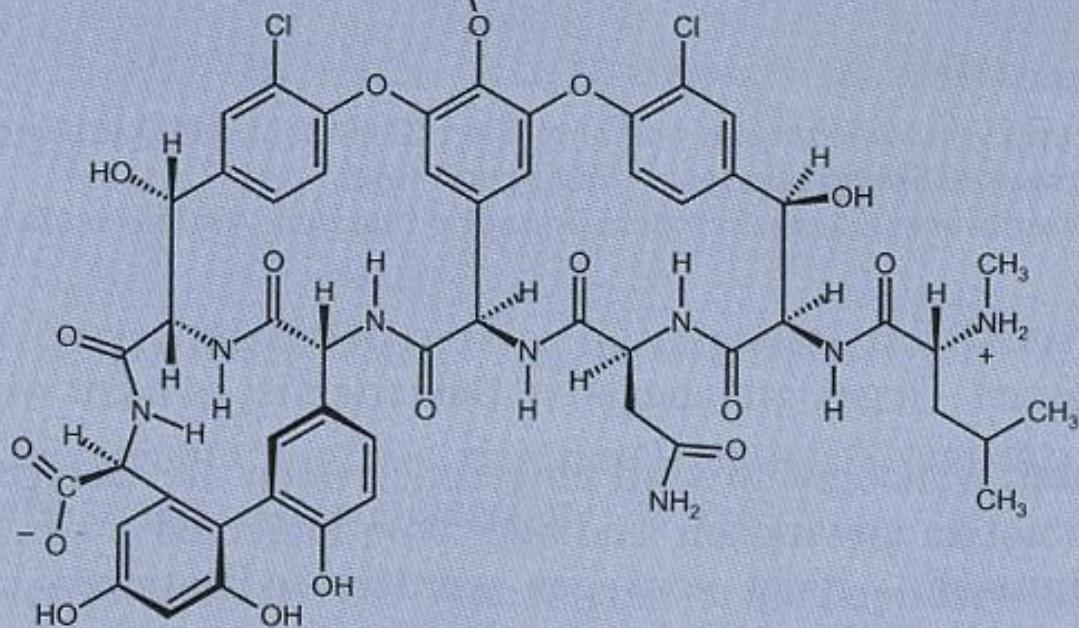
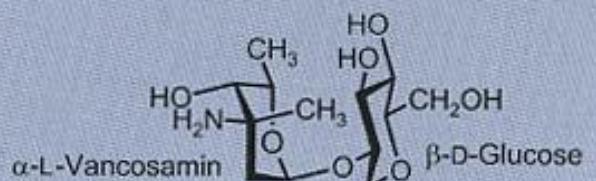
Thiazolinring ! aus 2 Aminosäure gebildet

(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

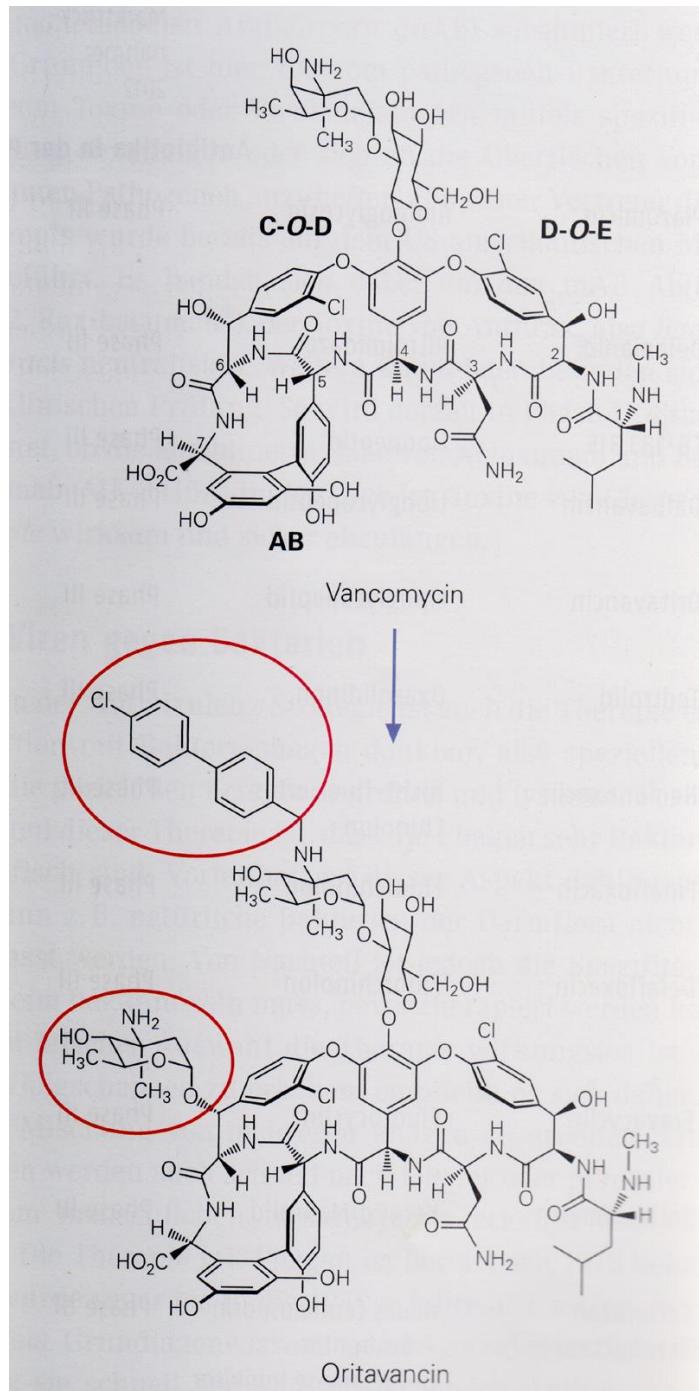
**Anwendung:** wie Vancomycin, aber:  $t_{0,5}$  70 h

Kreuzresistenzen zu Vancomycin

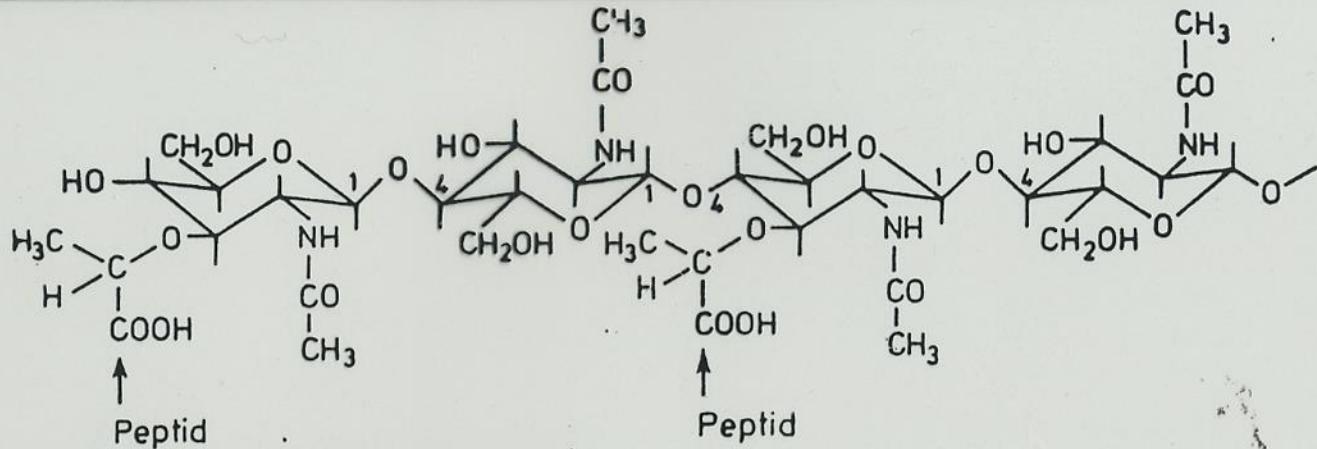
## Neue Glycopeptid-Antibiotika durch Molekülvariationen:

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

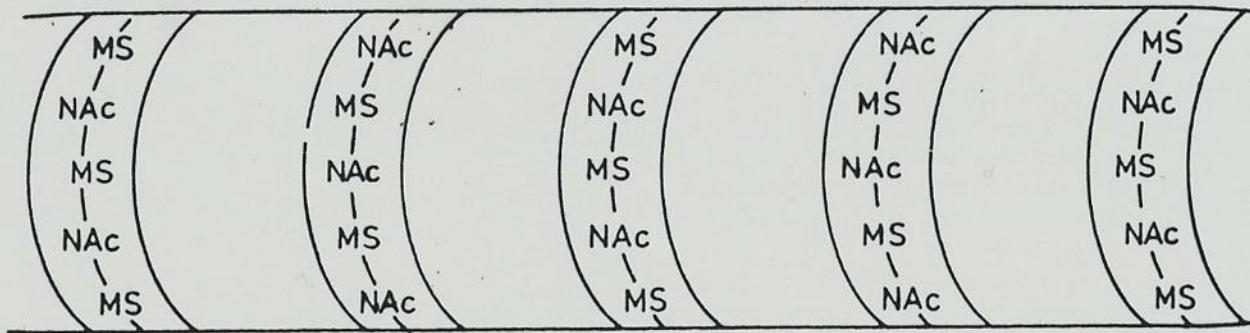
Aus: N. Kirchner (2014) Strategien für die Entwicklung neuer Antibiotika DAZ, 154, 54ff.



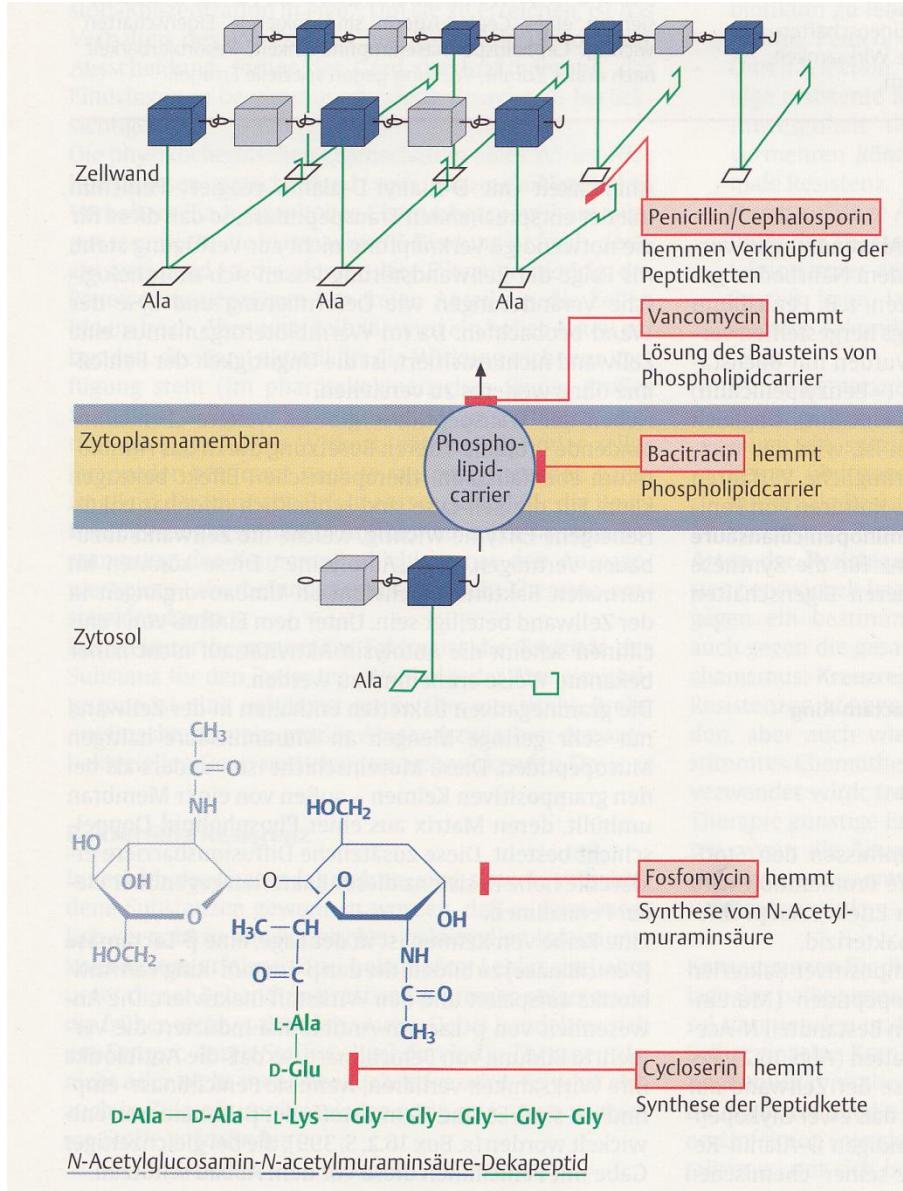
## Polysaccharidketten der Mureinschicht



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



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

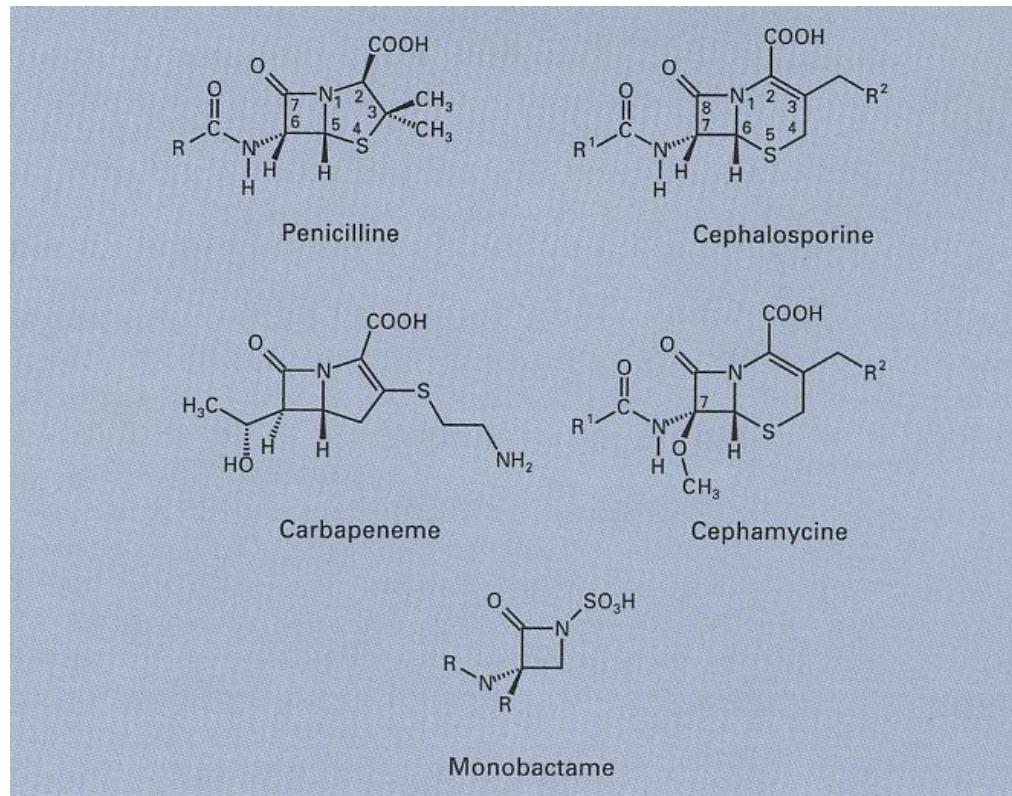


**Biosynthese des Mureins:**  $\text{NAc-GluNH}_2 \rightarrow \text{Muraminsäure} \rightarrow + \text{Aminosäuren} \rightarrow \text{Disaccharid-Peptid-Konjugat} \rightarrow$   
 Transport über C-55-Carrier durch die Membran auf die Plasmaaußenseite  $\rightarrow$  Polymerisation der Disaccharid-Peptide zu kammartigen Polymeren  $\rightarrow$  Quervernetzung der Kämme zu dreidimensionalen Polymeren (Transpeptidierung)<sup>24</sup>

## $\beta$ -Lactam-Antibiotika

$\beta$ -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)



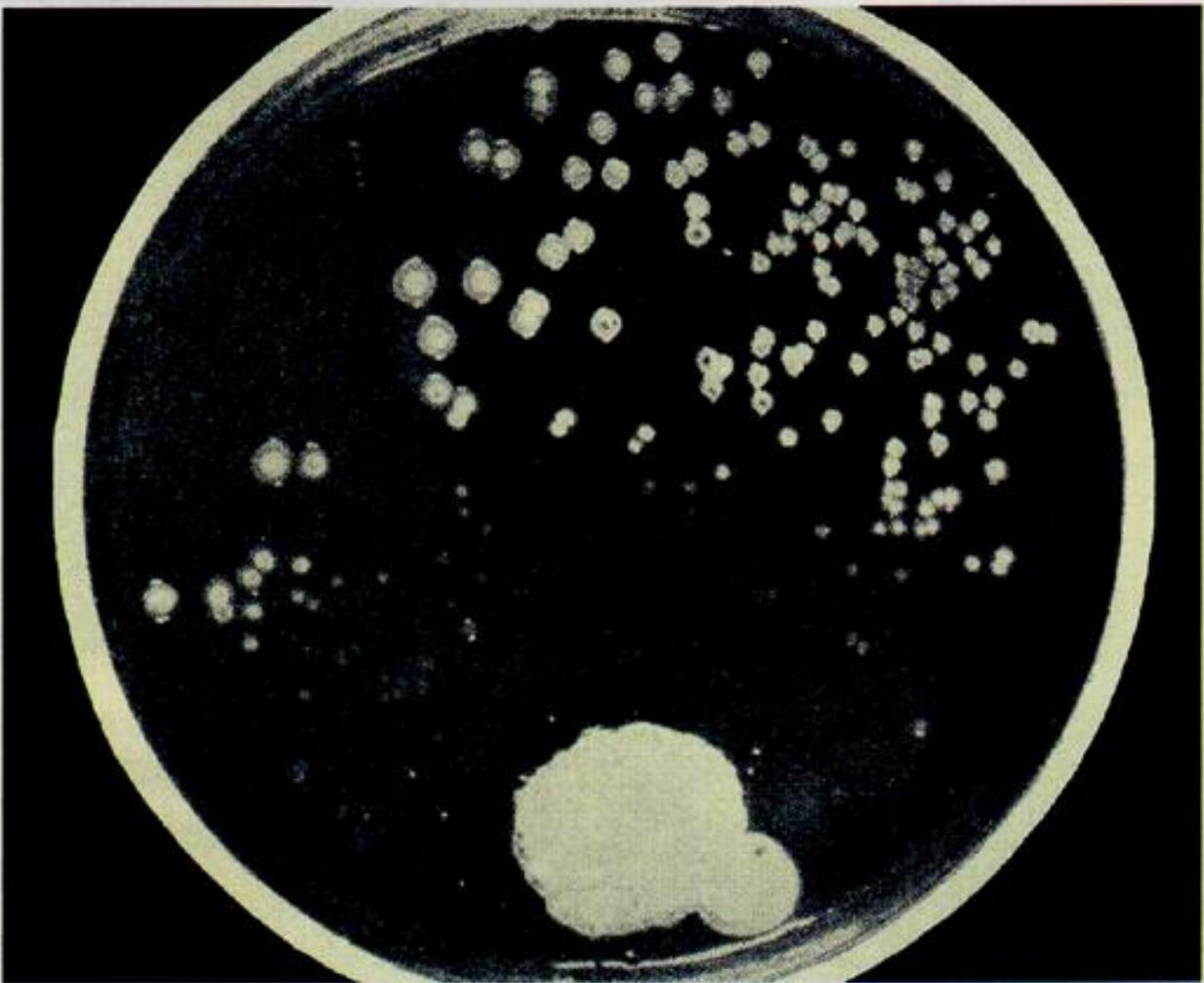
**ABB. 1 Alexander Fleming am Mikroskop.**

1881-1955

1928 Entdeckung  
Penicillin

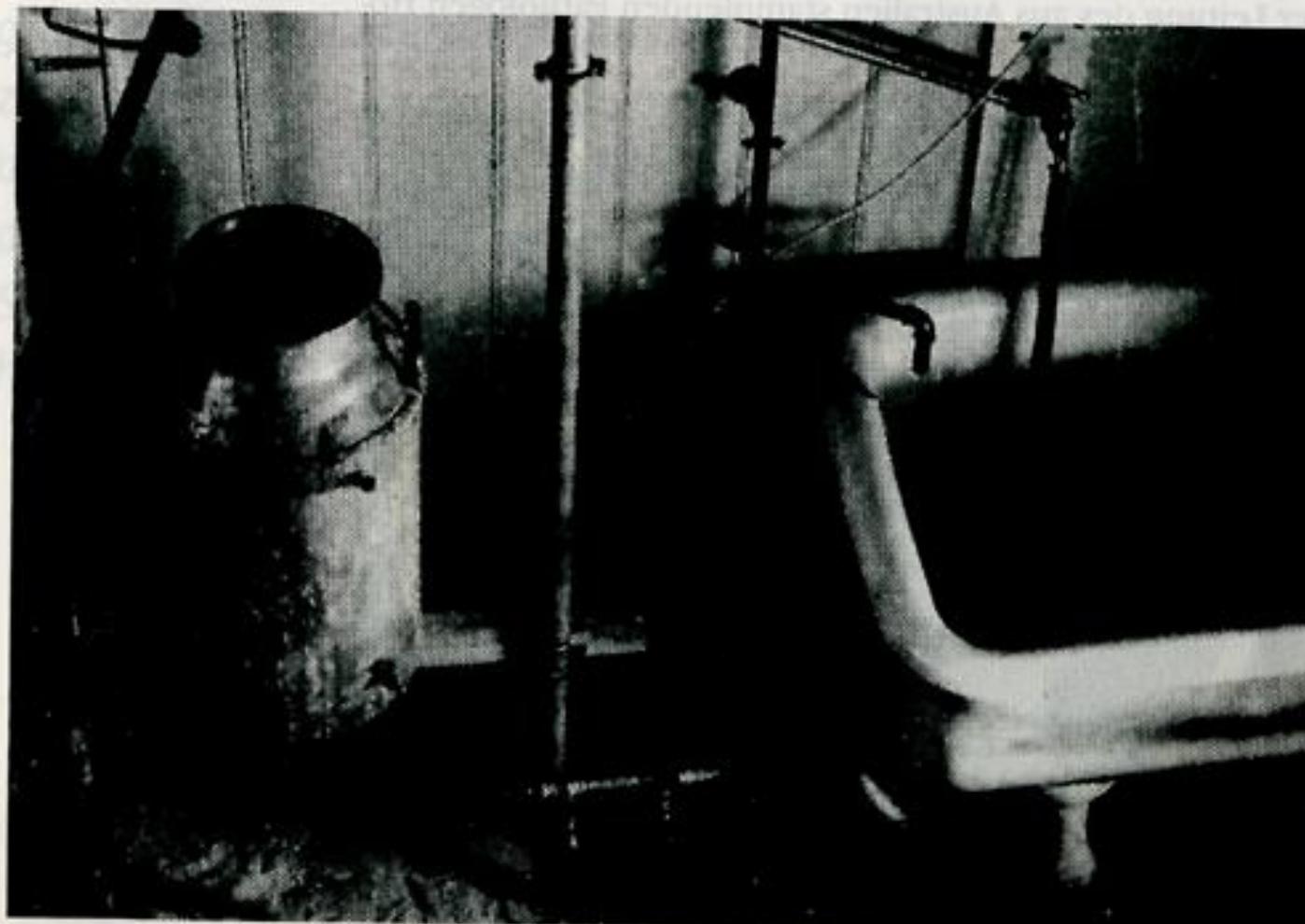
Nobelpreis 1945



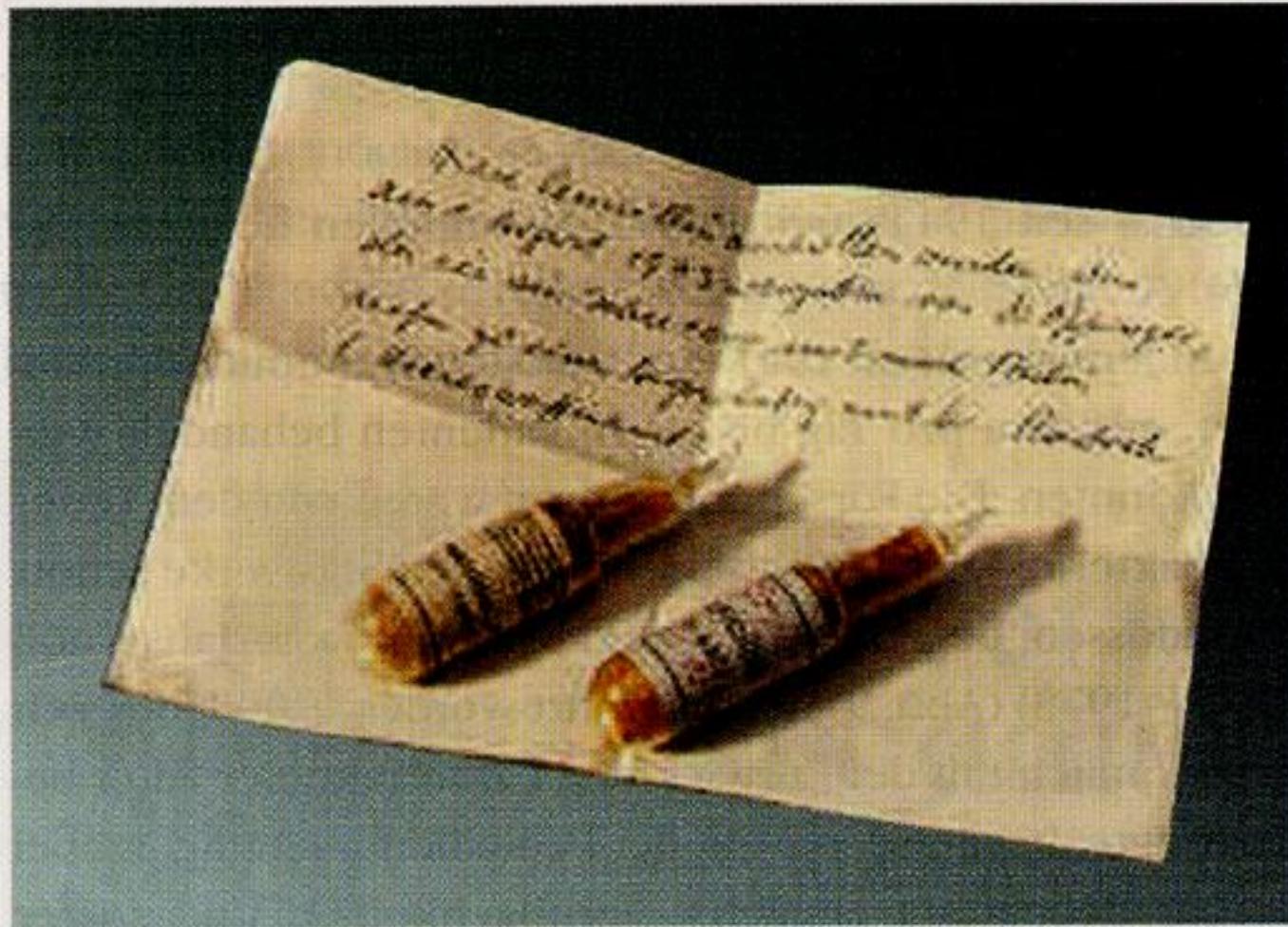


**ABB. 3 Fotografie der originalen Kulturschale, auf der Fleming erstmals die Schimmelkolonie *Penicillium* entdeckte.**

der Medizin dgr. Die Technik der Produktion von Penicillin ist eine Erfindung



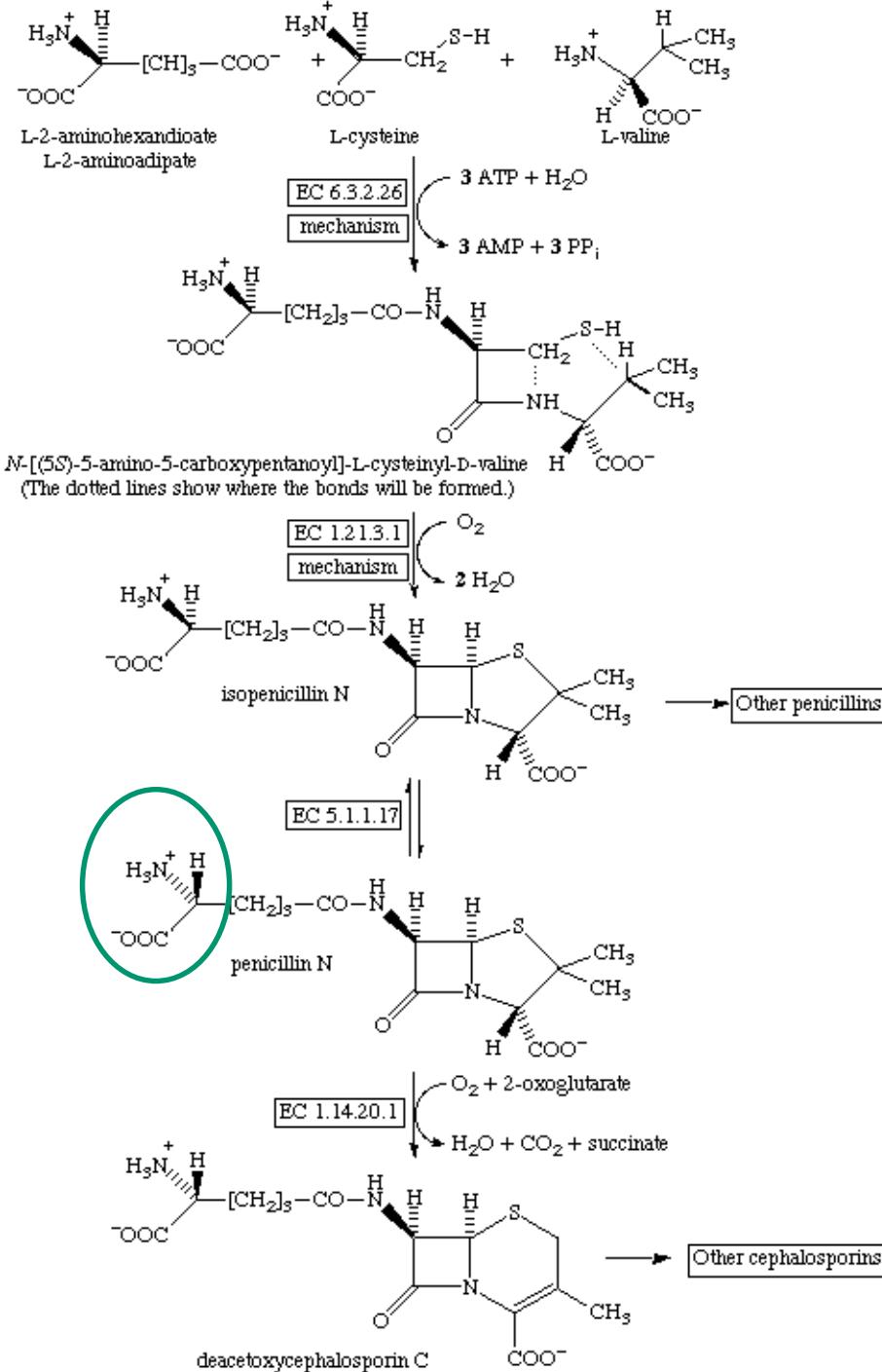
**ABB. 5 Erste Produktion des Penicillins in einer Badewanne in der Dunn School.**

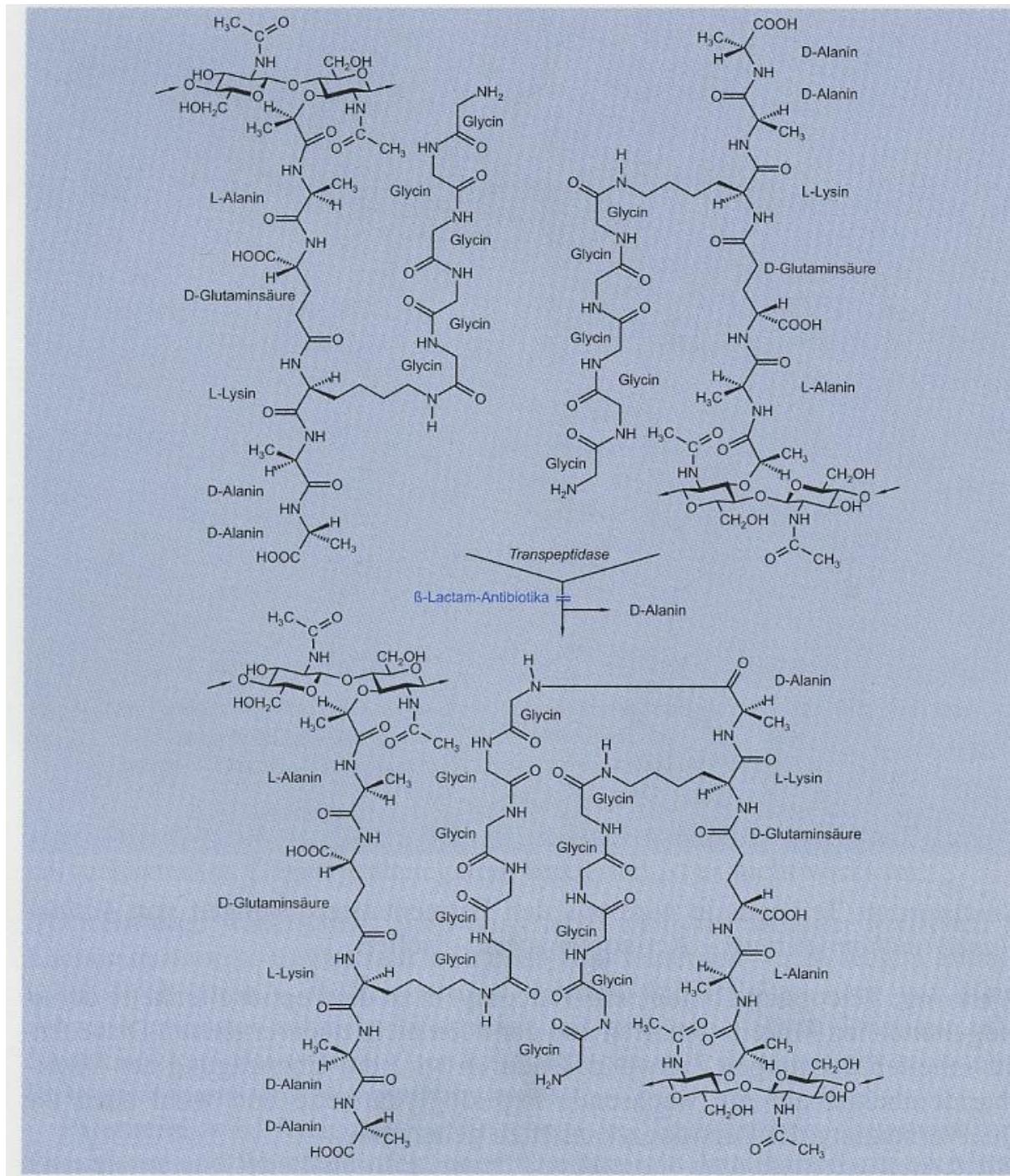


**ABB. 8** *Penicillinampullen von Hoechst* (Abbildung vom HistoCom GmbH/ Industrie-Archiv, D-65926 Frankfurt am Main).

## Biosynthetische Bildung des Penicillan-/Cephalosporan-Grundgerüstes

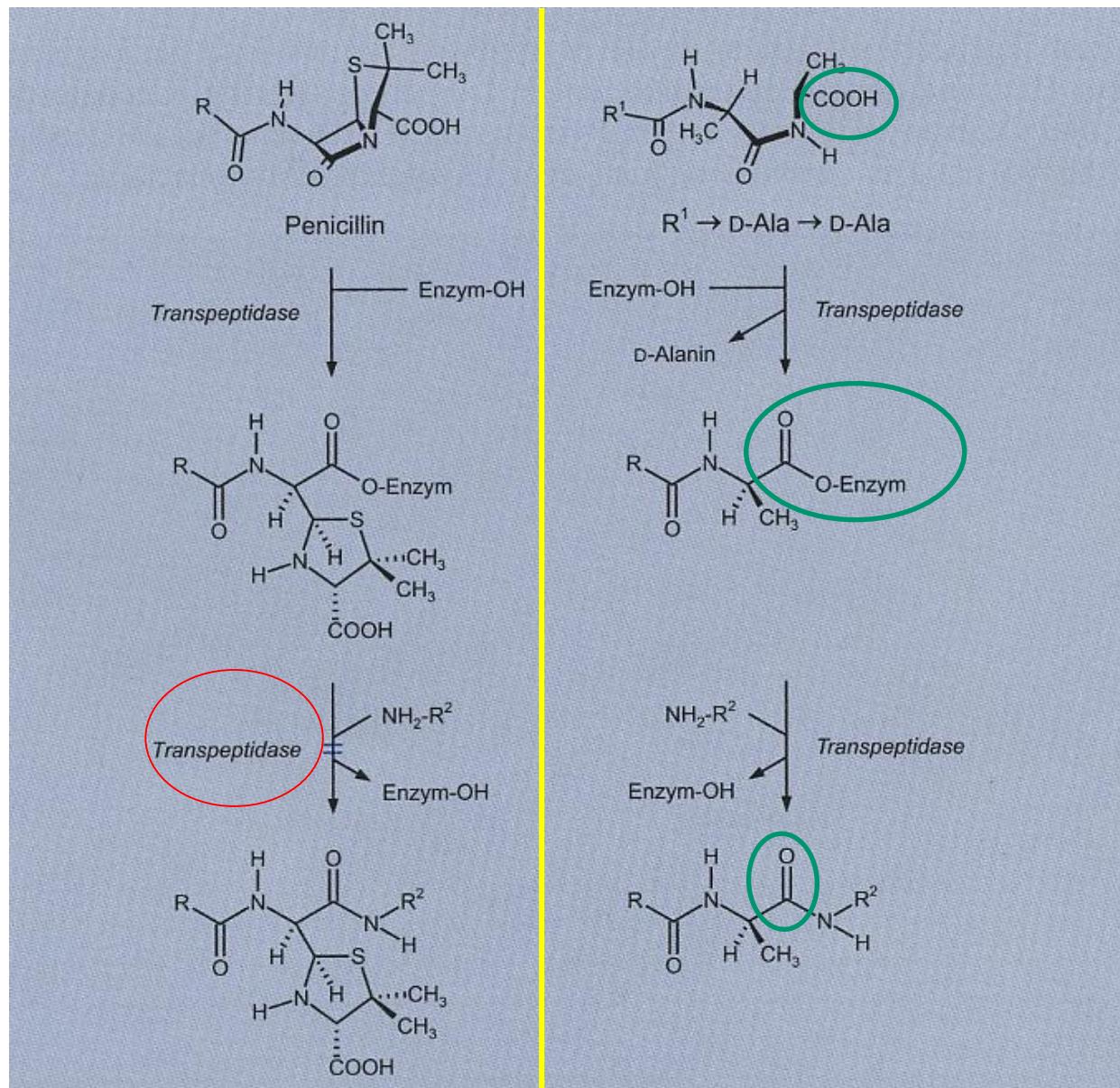
aus 3 Aminosäuren  
(Aminoacidinsäure, Valin und Cystein)





## Wirkmechanismus: Hemmung der Transpeptidinasen (Membranaussenseite)

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



## **β-Lactam-Antibiotika**

Strukturähnlichkeit zu D-Ala-D-Ala → Acylierung des katalytischen Zentrums der Transpeptidase → 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

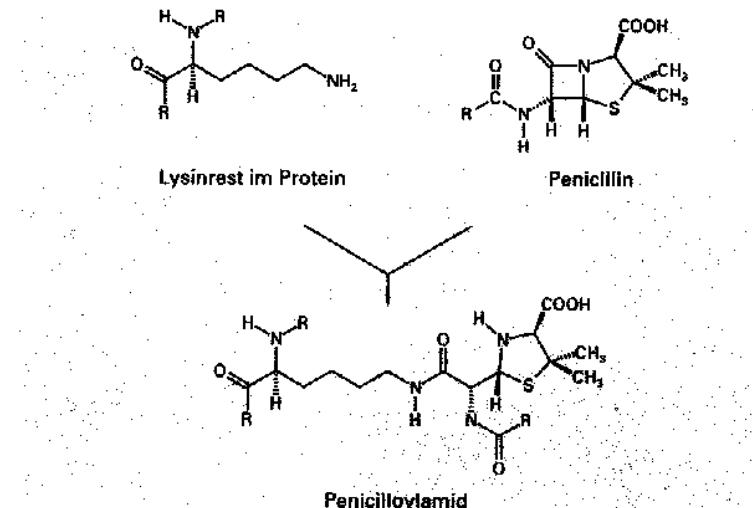
**Wirkungstyp:** bakterizid, allerdings nur bei proliferierenden Keimen, da nur dort Mureinsynthese; ansonsten eher bakteriostatisch

**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

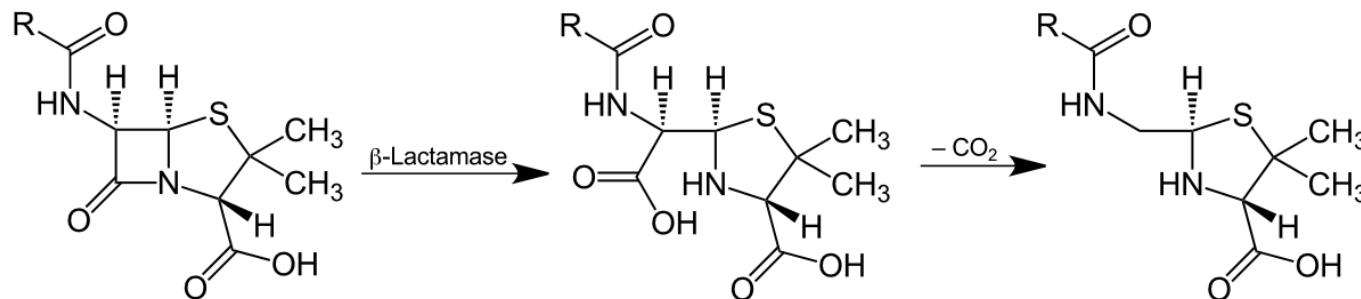
### **Typ III: Bildung von Immunkomplexen**

## Resistenzentwicklung gegenüber $\beta$ -Lactam-Antibiotika

1. über unempfindlichere PBPs
2. Bildung von  $\beta$ -Lactamasen (Penicillinasen, Cephalosporininasen, Breitspektrum-Lactamsen), die die entsprechenden Antibiotika hydrolysieren.

Gr.-pos. Bakt.: Sekretion von  $\beta$ -Lactamase in das extracelluläre Medium → Gruppenschutz

Gr.-neg. Bakt.:  $\beta$ -Lactamase intracellulär → Individualschutz



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

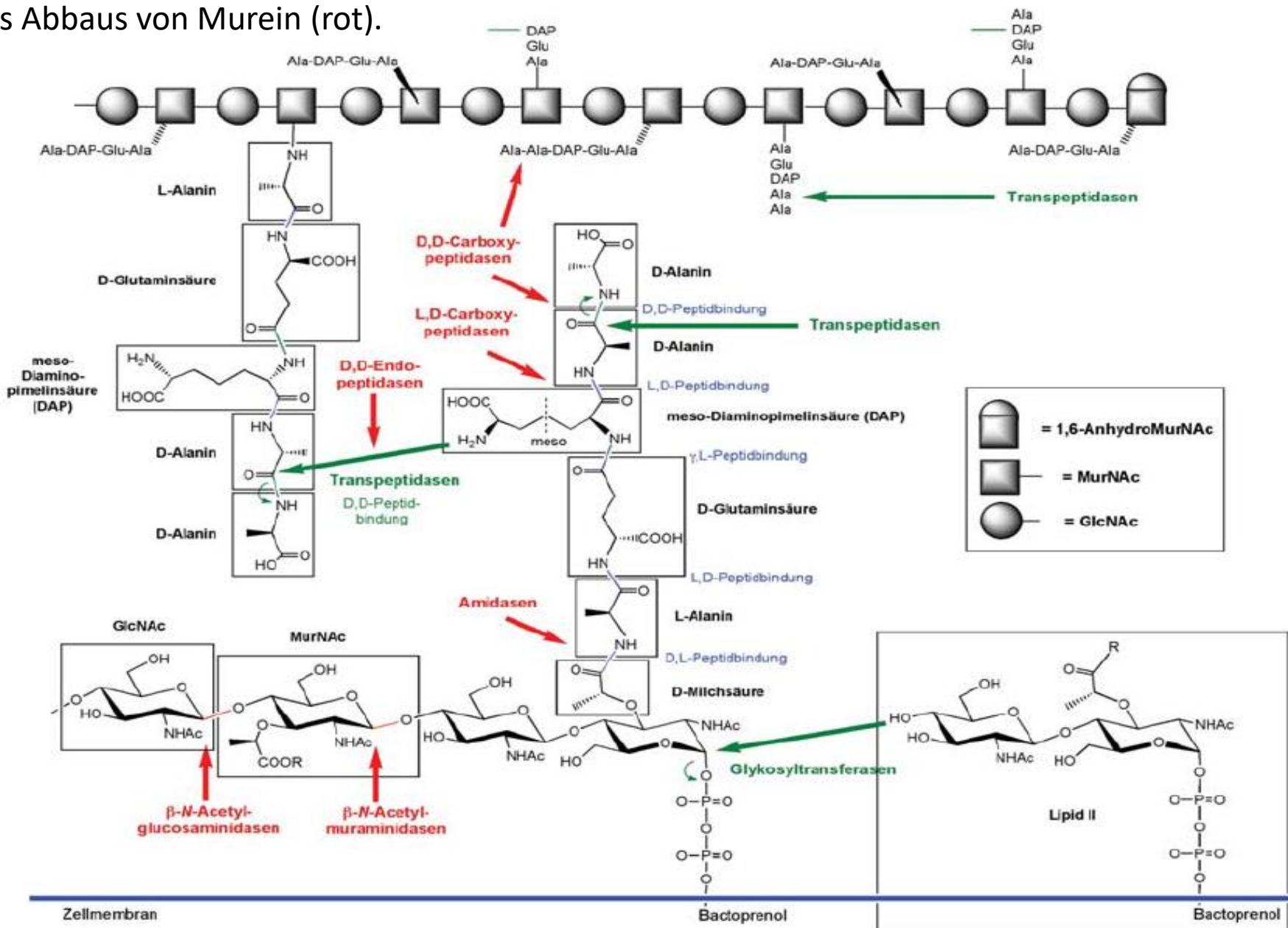
**Lactamase-stabile Antibiotika:** neuere Lactamantibiotika wurden gezielt so entwickelt, dass die Lactamase nicht angreifen kann (sterische Hinderung, z.B. Oxacillin)

**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).

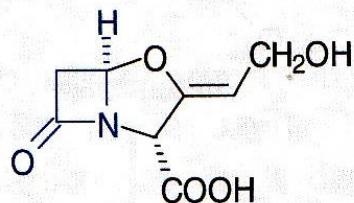


## Kombination von Penicillinen mit $\beta$ -Lactamaseinhibitoren: Clavulansäure, Sulbactam

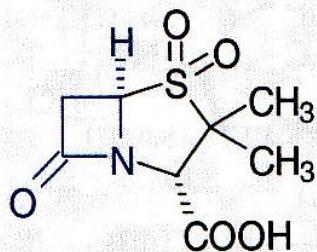
**Clavulansäure:** aus *Streptomyces claviger* (Streptomycetaceae)

Biosynthetische Kombination aus Glycerol + Ornithin;

Strukturverwandtschaft zu Penicillansäure

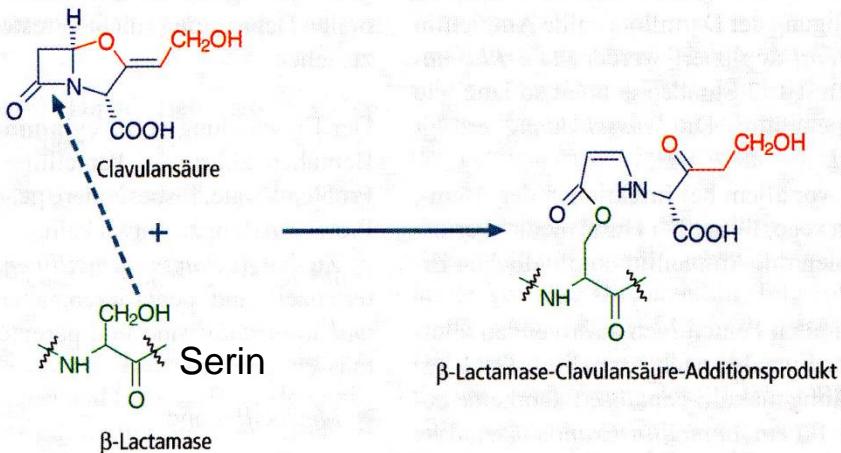


Clavulansäure



Sulbactam

Reaktivität der Lactamase gegenüber Clavulansäure  
(Suizid-Inhibitor):

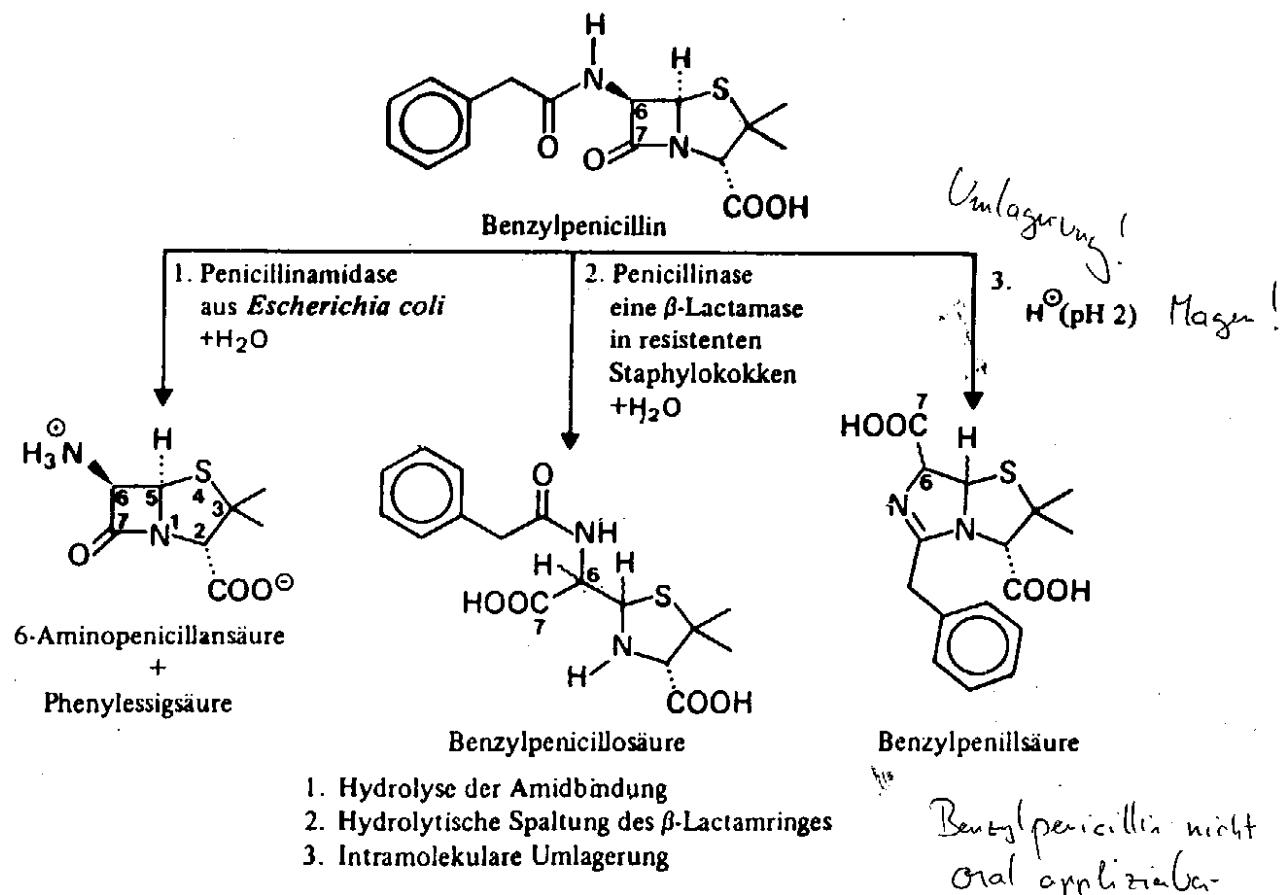


Anwendungen von Lactamase-Inhibitoren: in Kombination mit nicht-lactamasesstabilen Lactamantibiotika

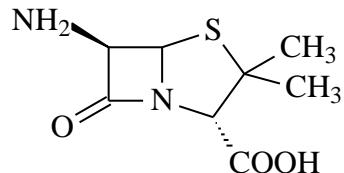
## Säurestabilität von $\beta$ -Lactam-Antibiotika

Pharmakokinetische Probleme der 1. Generation der  $\beta$ -Lactamantibiotika: nicht magensaftstabil  $\rightarrow$  Hydrolyse im Magen  $\rightarrow$  unwirksam  $\rightarrow$  nur parenterale Anwendung möglich.  
 Heute oral verfügbare Präparate durch sterische Hemmung des H<sup>+</sup>-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](#)

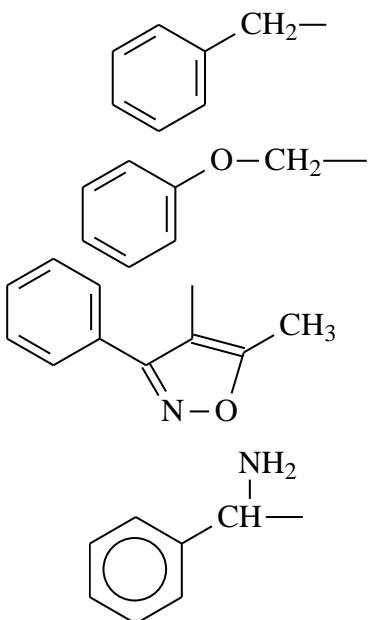
Wirkungsverlängerung durch Salzbildung mit org. Basen (z.B. Benzylpenicillin-Procain)

Säurestabile Oralpenicilline (z.B. Phenoxyethylpenicillin, Propicillin)

Penicillinasesstabile Penicilline (z.B. Oxacillin)

Erweitertes Wirkspektrum (z.B. Ampicillin)

verbesserte orale Resorption (z.B. Amoxicillin)

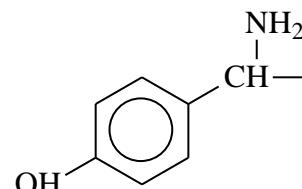
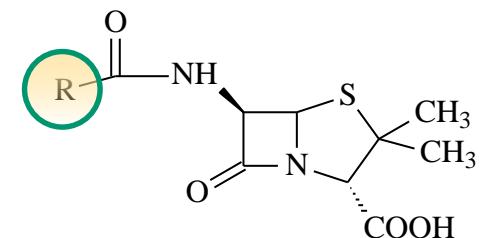


[Benzylpenicillin](#): nur parenteral

[Phenoxyethylpenicillin](#): Oralpenicillin ohne Penicillinasesstabilität

[Oxacillin](#): penicillinasesstabil, da sterische Abschirmung

[Ampicillin](#): erweitertes Wirkspektrum, aber nur ca. 40% BV, GI-Nebenwirkungen



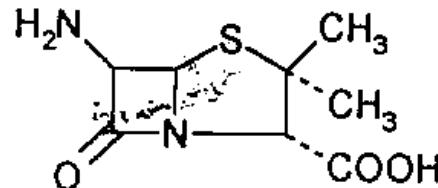
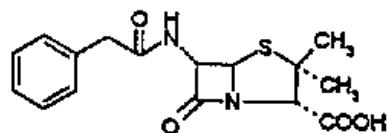
[Amoxicillin](#): erweitertes Wirkspektrum, BV 70-95%, weniger GI Nebenwirkungen

## Biotechnologisch gewonnene Penicilline

### Benzylpenicillin

*Penicillium notatum*  
*Penicillium chrysogenum*

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

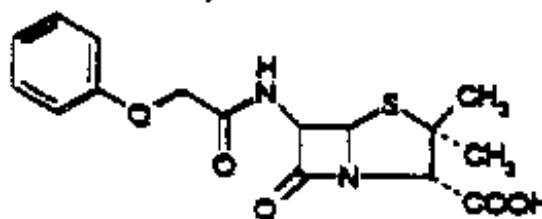


### Phenoxymethylpenicillin

*Penicillium chrysogenum*

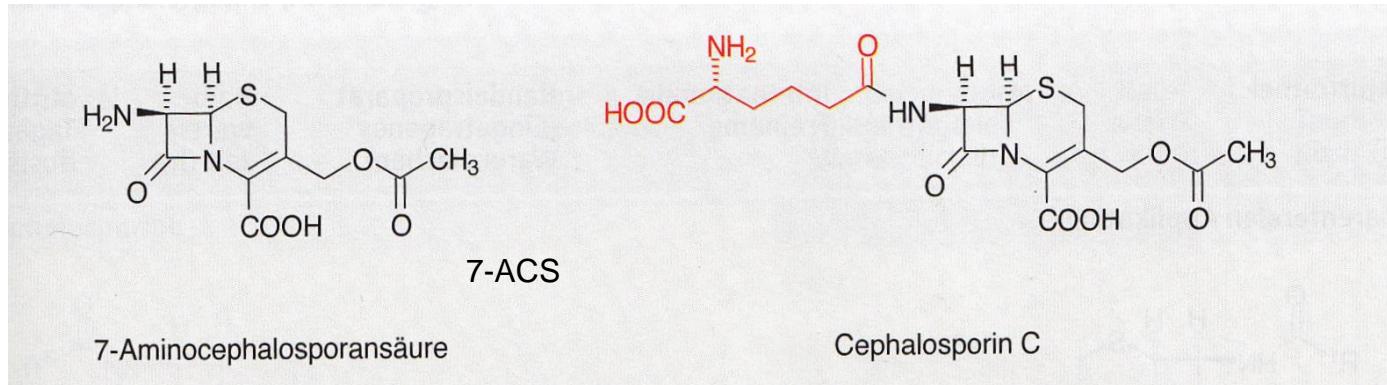
(Precursor:  
Phenoxyessigsäure im Fermenteransatz an Stelle von Phenylessigsäure)

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

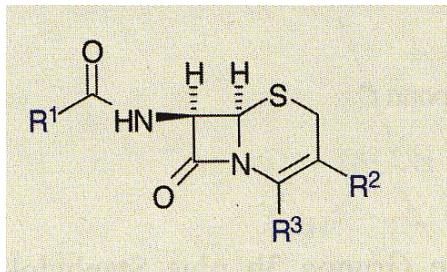


## Cephalosporine

### Grundstrukturen

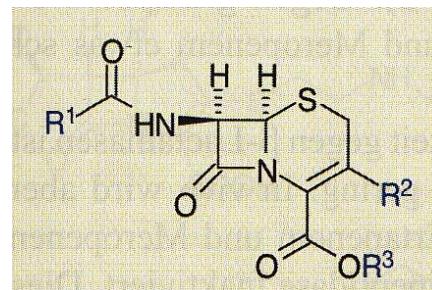


Cephalosporine zur parenteralen Anwendung

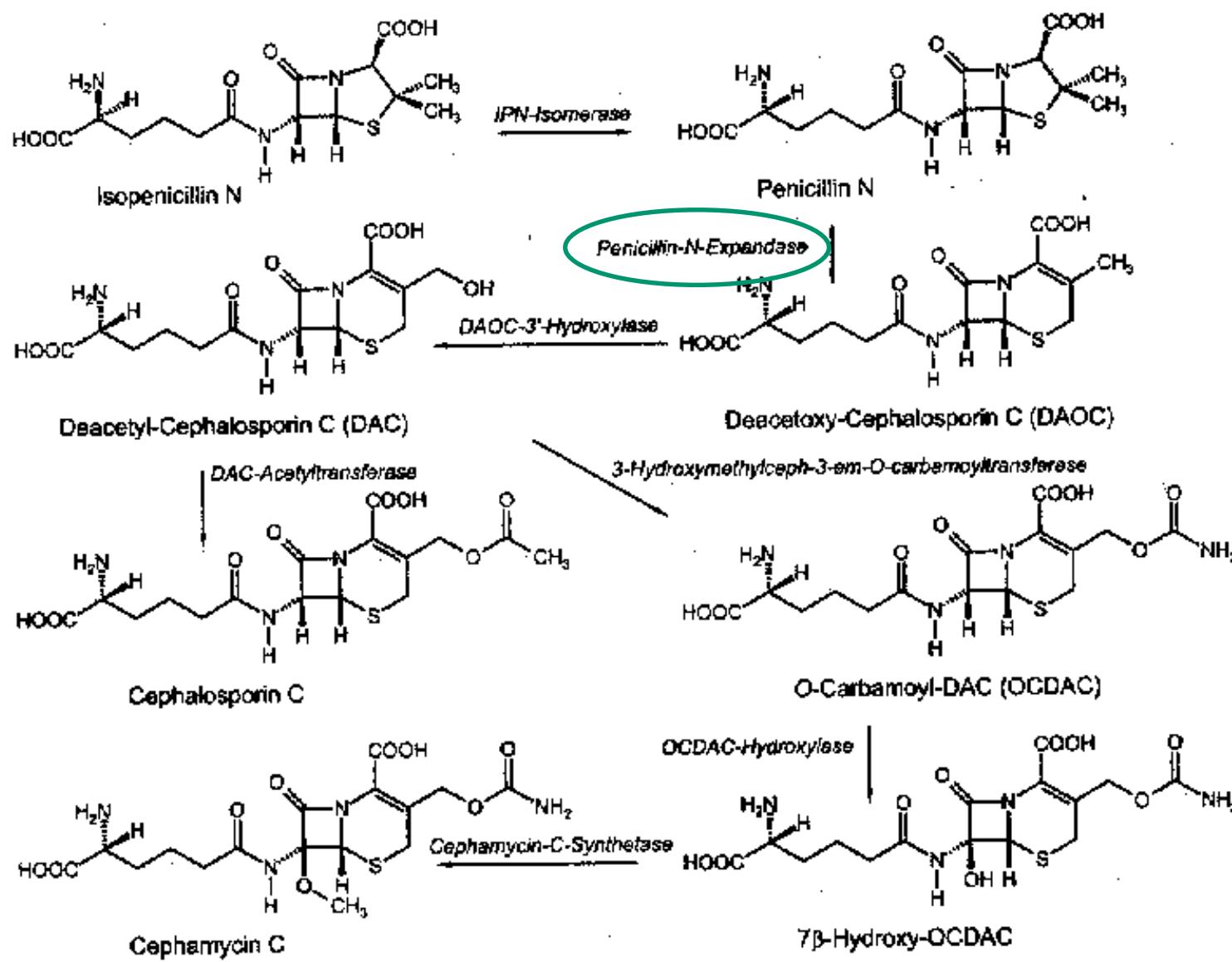


**Cephalosporin C** (natürlich vorkommend, schwach antimikrobiell → Ausgangsmaterial für 7-ACS und partialsynthetische Derivate aus dem Pilz *Acremonium chrysogenum* (syn.*Cephalosporium acremonium*)

Oral-Cephalosporine immer Ester-R3



# Biosynthese

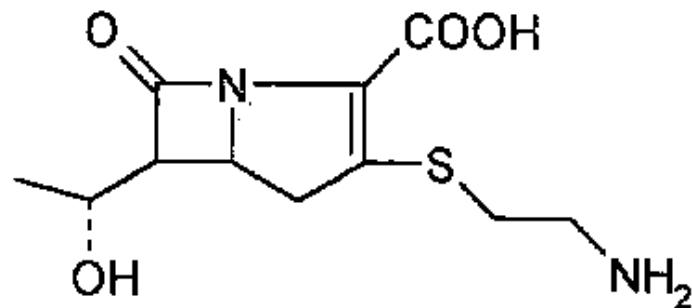


## Einteilung

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



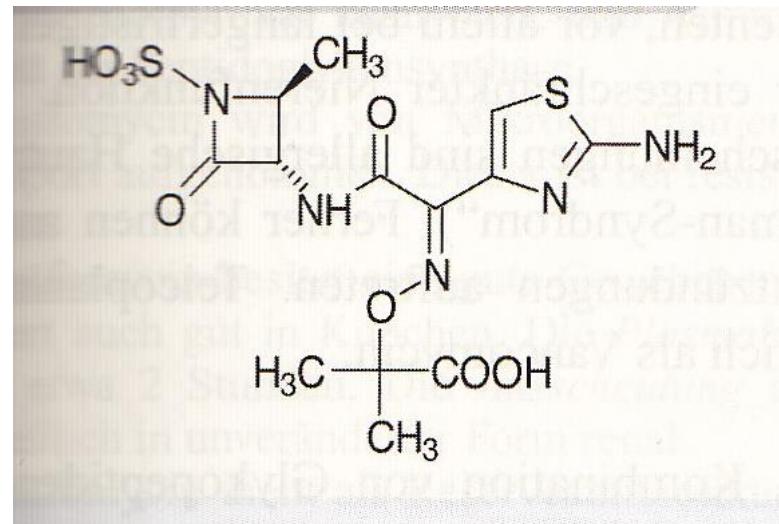
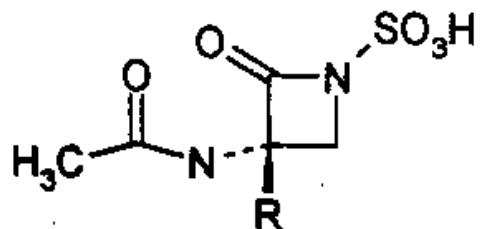
Thienamycin, biosynthetisch aus *Streptomyces cattleya*

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

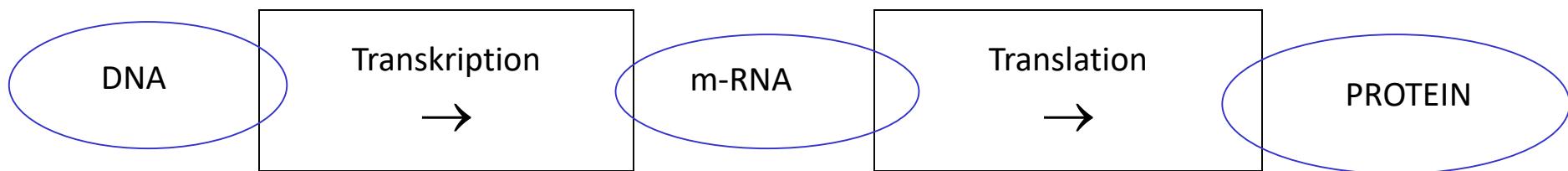
Aztreonam (Azactam®)

Das erste Monbactam **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 Enterobacterien- 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

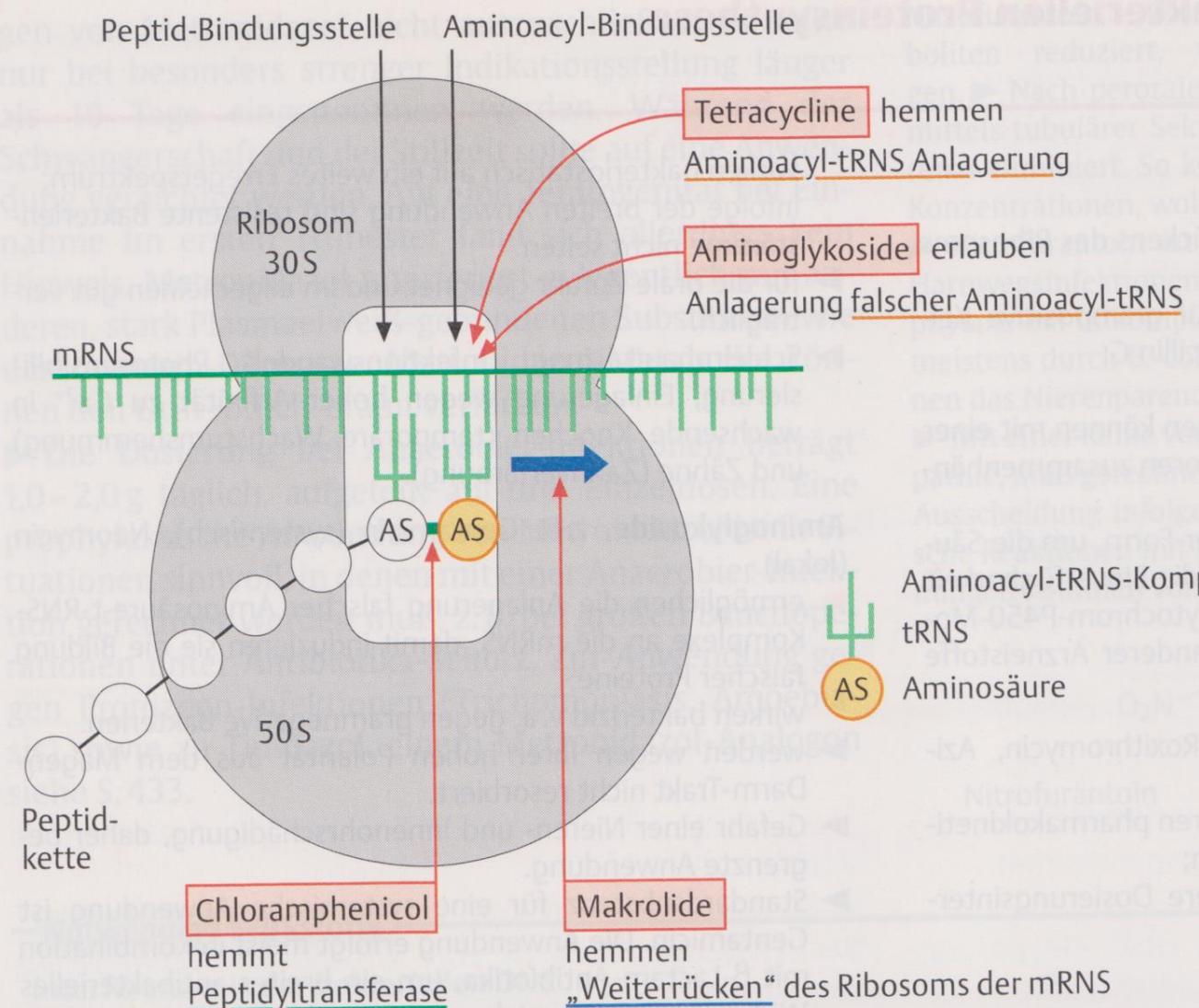
Startkomplexbildung: mRNA bindet an 30S  
→ N-Formylmethionin-tRNA (fmet-tRNA) bindet an A  
→ fmet-tRNA wird auf P verschoben

## 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

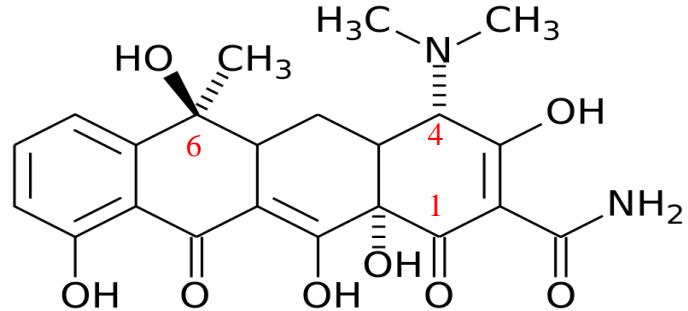
## Terminationsphase

**an A erscheint eins von drei Terminationscodons (Stop-Codons UAA, UAG, UGA) der mRNA**  
→ Bindung von Release-Faktoren an A (cytoplasmatische Proteine)  
→ stört die Peptydidyltransferase, die H<sub>2</sub>O 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-empf. Erreger, viele Gr.-neg. Bakterien, Mykoplasmen, Leptospiren, Chlamydien, Borrelien, etc.

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

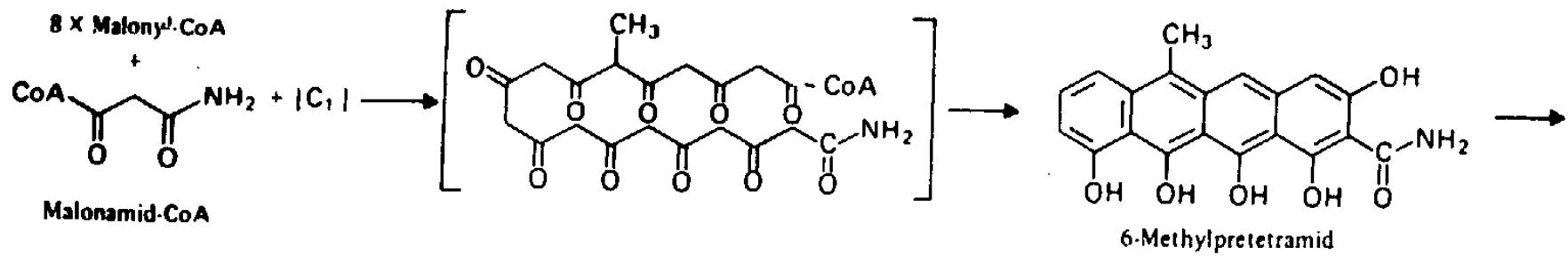
**NW:** GI-Beschwerden durch Störung der Darmflora; lokale Reizerscheinungen mit Störungen der normalen Keimflora (Mund, Anal-, Vaginalbereich);

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

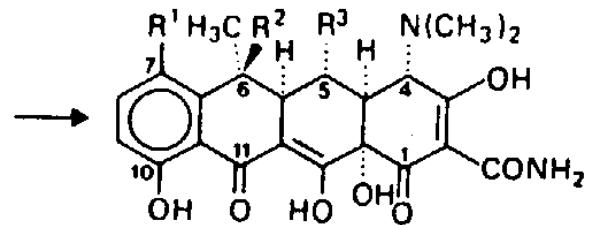
Photosensibilisierung

## Biosynthese Tetracycline via Polyketidweg:

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



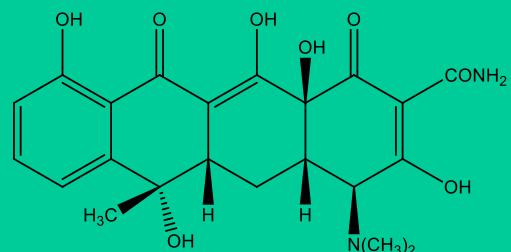
Name	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Tetracyclin (DAB 9)	H	OH	H
Chlortetracyclin (DAB 9)	Cl	OH	H
Oxytetracyclin	H	OH	OH
Doxycyclin (DAB 9)	H	H	OH



**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

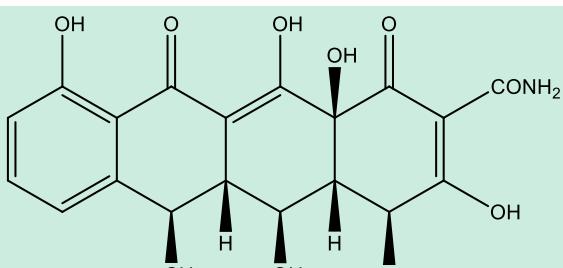


**Tetracyclin**

*Streptomyces  
viridifaciens*

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

**Tagesdosis 1-2 g**



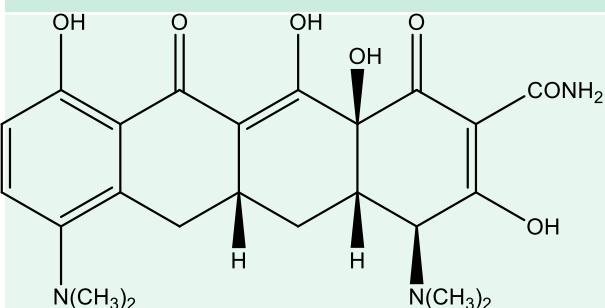
**Doxycyclin**

Semi-  
synthetisch aus  
Oxytetracyclin

Resorption p.o. > 90%

$t_{0,5}$  16 h

**Tagesdosis 0,2 g**



**Minocyclin**

*Streptomyces  
aureofaciens*

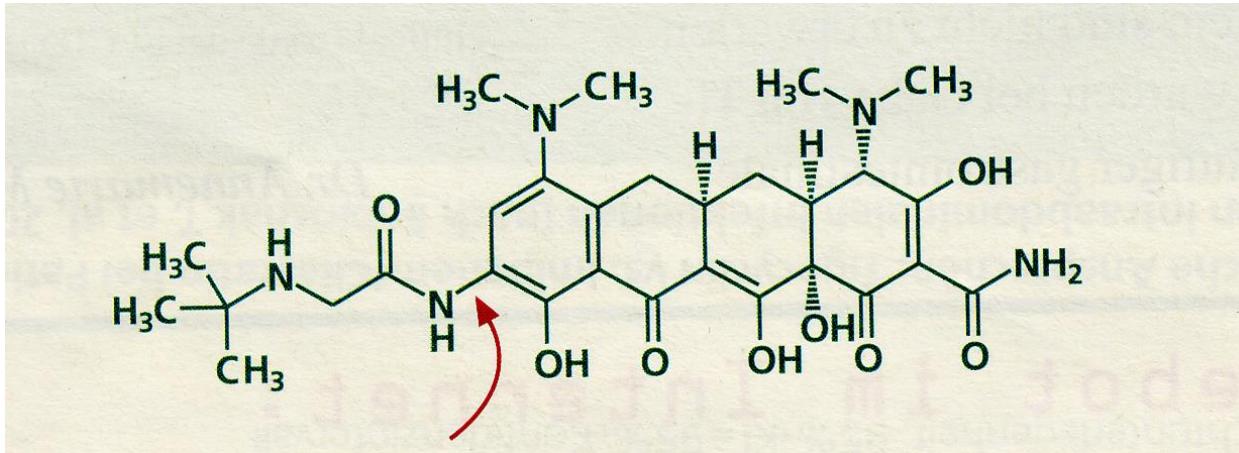
Resorption p.o. > 90%

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

**Tagesdosis 0,2 g**

## Glycylcycline: Tetracyclin-Derivate

### Tigecycline (Tygacil®)



Minocyclin-Analogon mit guter Wirksamkeit gegen Gr<sup>+</sup> und Gr<sup>-</sup> 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:

## Streptomycingruppe

Streptomycin

## Neomycingruppe

Neomycin

Paromycin

## Kanamycin-Gentamycin-Gruppe

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:

Hemmung der Proteinsynthese

*Initiationsphase:* Irreversible Bindung an die 30S-Einheit → Konformationsänderung →

- fmet-tRNA kann nicht mehr binden
- bestehende Komplexe zerfallen
- nachfolgende Aminoacyl-tRNA können nicht binden

*Elongationsphase:* Fehlablesungen der mRNA → Nonsense-Proteine

NW

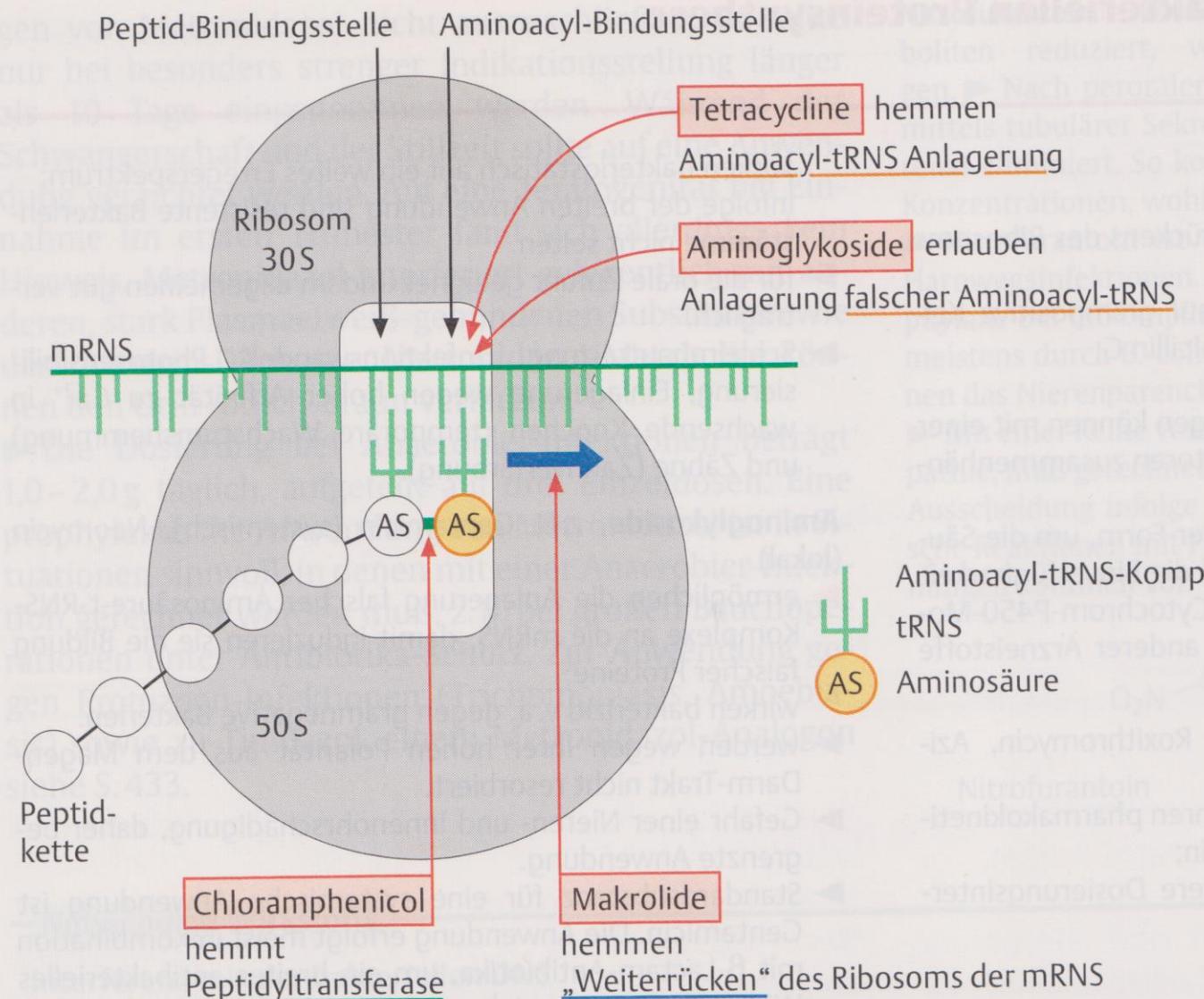
Neurotox. (Schädigung des 8. Hirnnerves) → Schwerhörigkeit (Ototox.), Gleichgewichtsstörungen; Nephrotox. (Schädigung der Nierentubuli, revers.); Allergien häufig

Kinetik

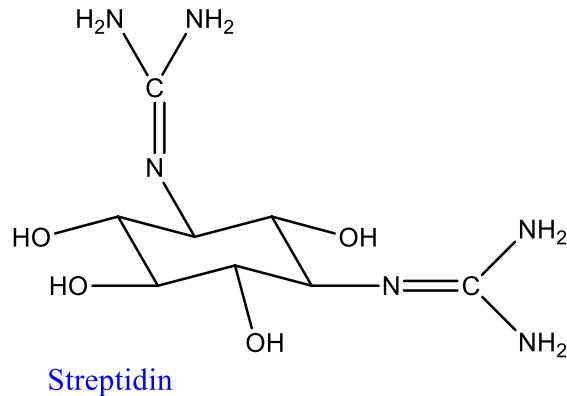
minimale p. o., Resorption, deswegen parenterale Gabe bei systemischen Infekten; lokale Anwendung auf Haut, Schleimhaut, p.o. bei Darminfektionen

Resistenz

- Bildung von antibiotikaabbauenden Enzymen (Acetylaseren, Adenyl- und Phosphoryltransferasen)
- Punktmutation ändert das ribosomale Protein, das für die Bindung der Aminoglycoside zuständig ist → rasche Ausbreitung der Resistzenzen, da die mutierten Gene leicht auf andere Bakterien übertragen werden.



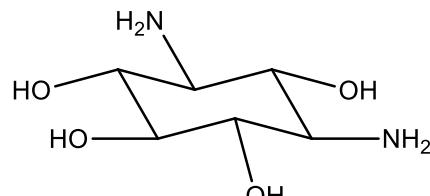
## Typische zentrale Bausteine der Aminoglycosidantibiotika: Diaminocyclitole



Biogenetische Herkunft aus *myo*-Inositol

Aminierung via Glutamin

Amidinreste aus Arginin



2-Desoxystreptamine

## Aminoglycoside

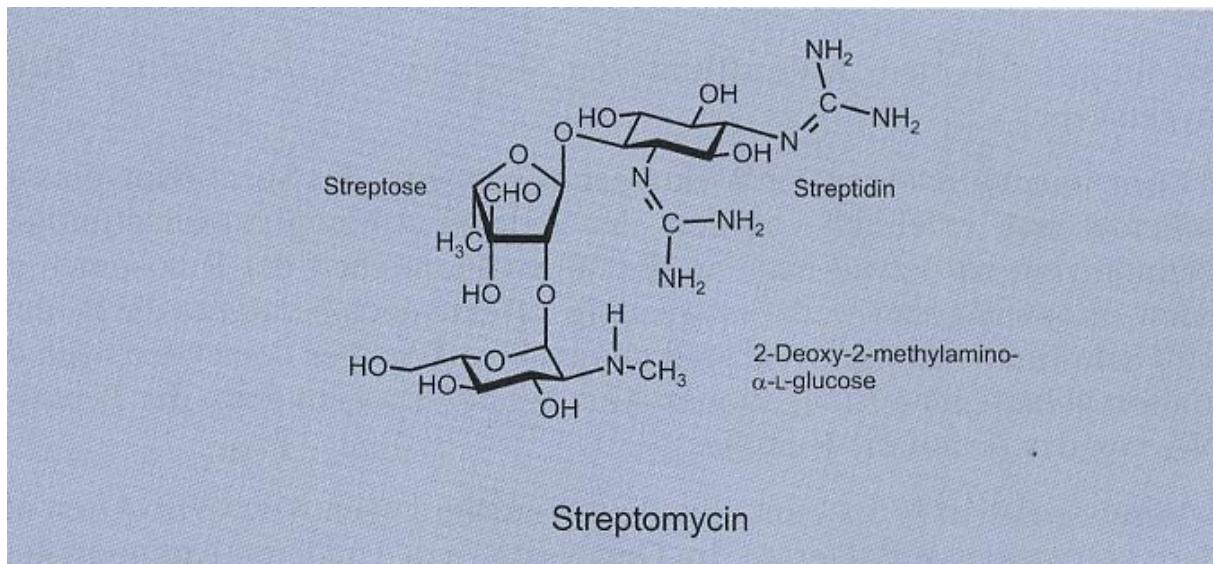
### Streptomycin

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

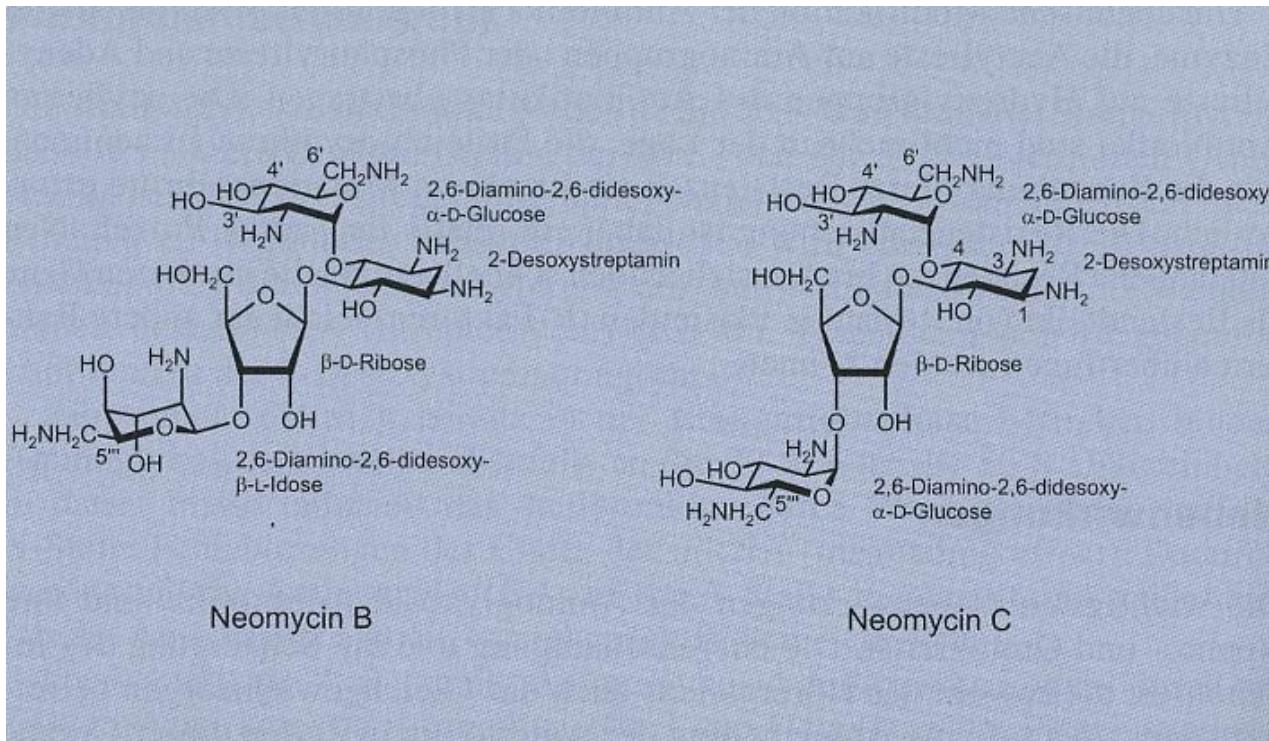
2-Desoxystreptamin + Ribose + 2 Aminozucker

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

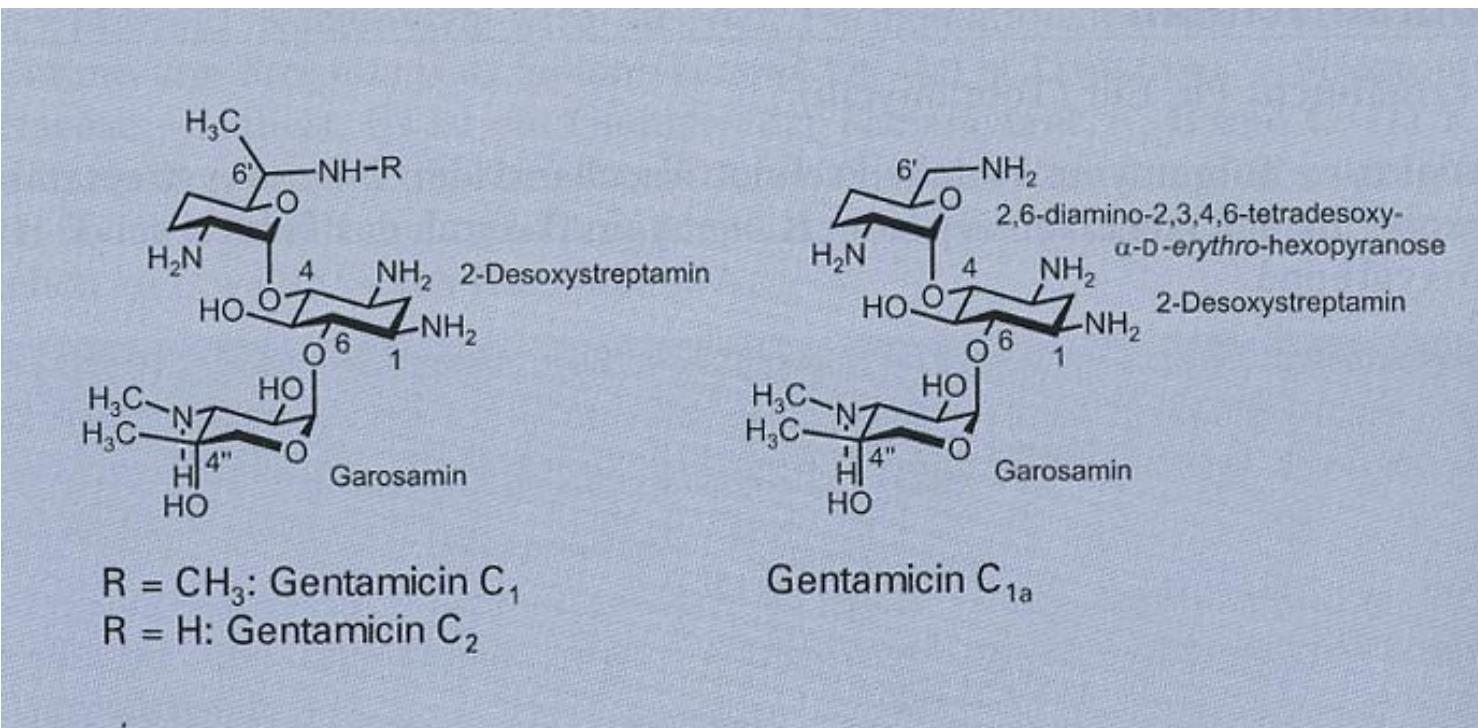
Trisaccharide: Gentamicin C1, C1a, C2, 2a, 2b

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

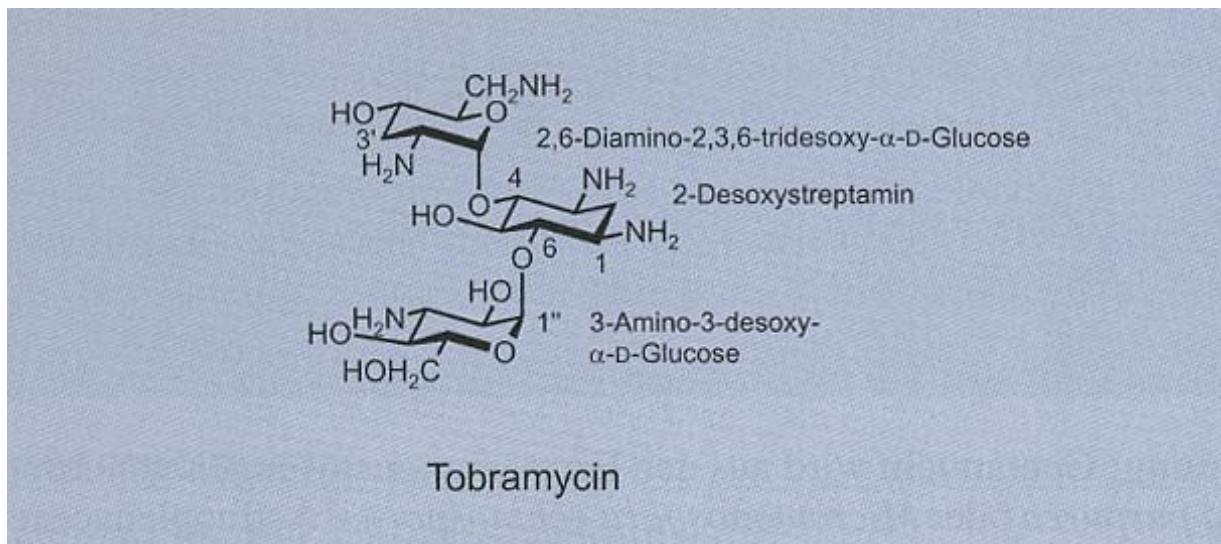
Trisaccharid (ähnlich Kanamycin B, ohne 3-OH)  
2-Desoxystreptamin + 2 Aminozucker

- *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

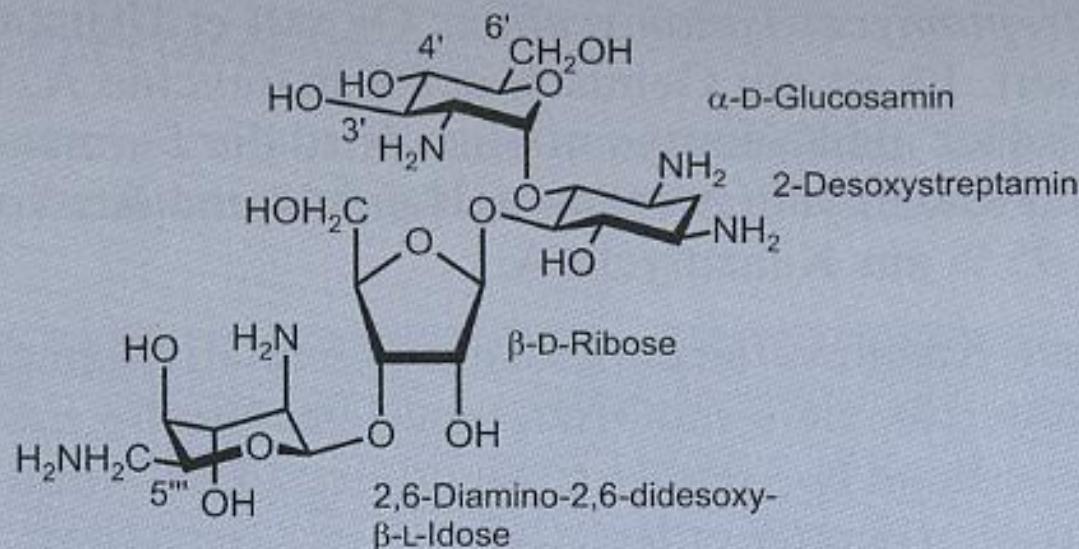
2-Desoxystreptamin + Ribose + 2 Aminozucker

(Paromomycin I, syn. Neomycin E)

*Streptomyces rimosus*

Streptomycetaceae

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



Paromomycin I

## Aminoglycoside

### Kanamycin

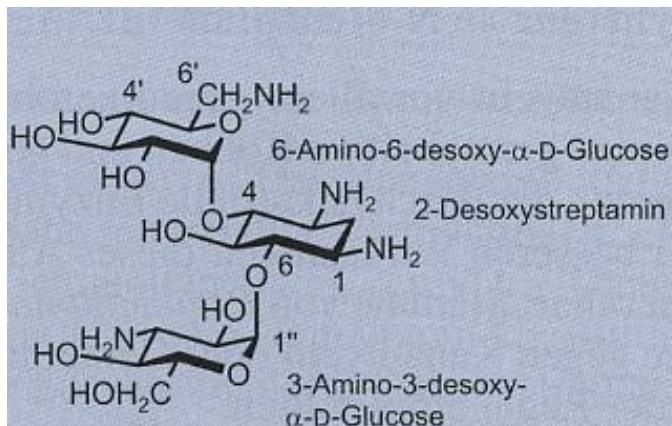
Trisaccharide (Kanamycin A, B, C)

2-Desoxystreptamin + 2 Aminozucker

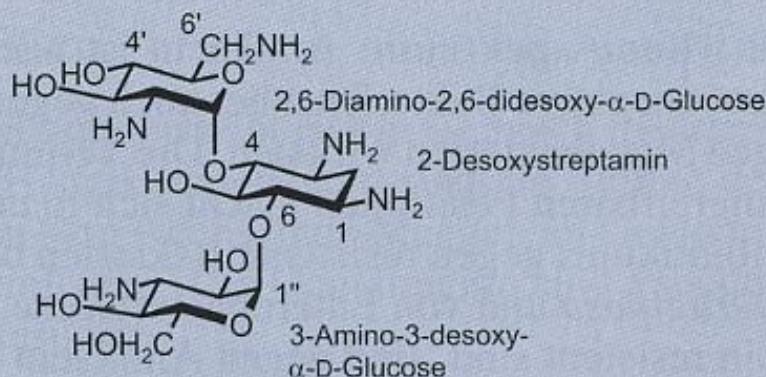
*Streptomyces kanamyceticus*

Streptomycetaceae

- schnelle Resistenzbildung
- nur noch lokal bei Augeninfekten



Kanamycin A



Kanamycin B

### Amikacin

semisynth. aus Kanamycin

Trisaccharid

1-N-(4-Amino-2-hydroxybutyryl)-kanamycin A

weniger anfällig gegen abbauende Enzyme → Resistenzsituation

besser (parenteral gegen Pseudomonas und Enterobakterien) <sup>64</sup>  
Infekte, bei sonstiger Resistenz

## Makrolid-Antibiotika

14-gliedriger Ring

*Erythromycin*

*Clarithromycin* (partialsynth.\*)

*Roxithromycin* (partialsynth.\*)

*Azitromycin* (partialsynth.\*)

16gliedriger Ring

*Spiramycin*

*Josamycin*

\* aus Erythromycin

**Struktur:** Makrolide (aus Polyketidstoffwechsel AcCoA, PropCoA, MethylmalonylCoA etc.), glycosidisch verknüpft mit einem oder mehreren Kohlenhydraten/ Aminozucker

**Herkunft:** Streptomyces-Arten

**Wirkungsspektrum:** v.a. Gr.<sup>+</sup> Keime, wenig gegen Gr.<sup>-</sup> Keime

**Wirkungstyp:** bakteriostatisch

**Wirkmechanismus:** Hemmung der Proteinsynthese

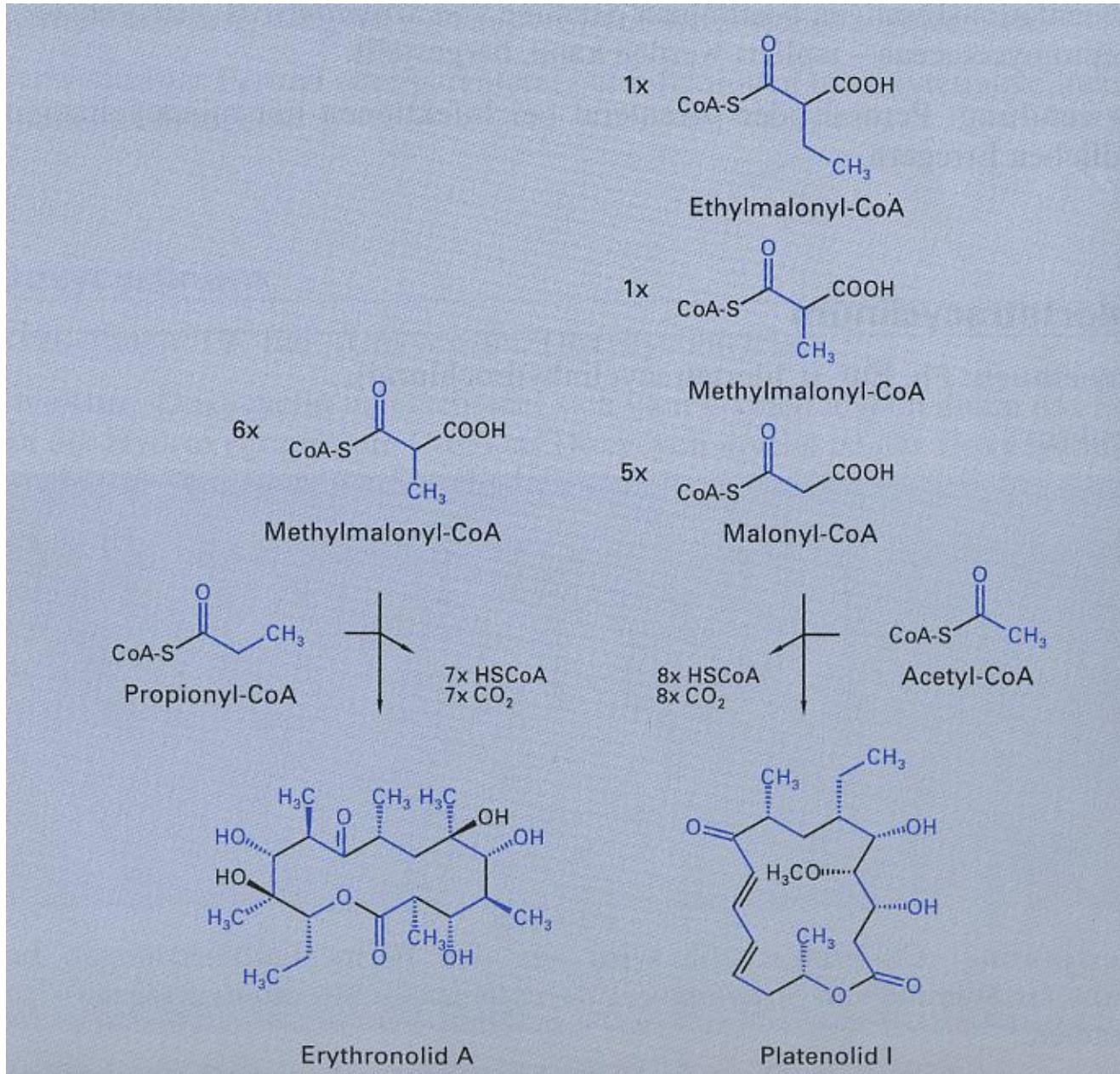
Elongationsphase: Bindung an die 50S-Einheit → Hemmung der Translokation, indem die Peptidyl-tRNA vom Ribosom abfällt  
(sterische Hinderung der Translokation durch das Makrolid)

**NW** GI-Störungen (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) durch spezifischen Angriff an Motilin-Rezeptoren

**Kinetik** orale Gabe möglich

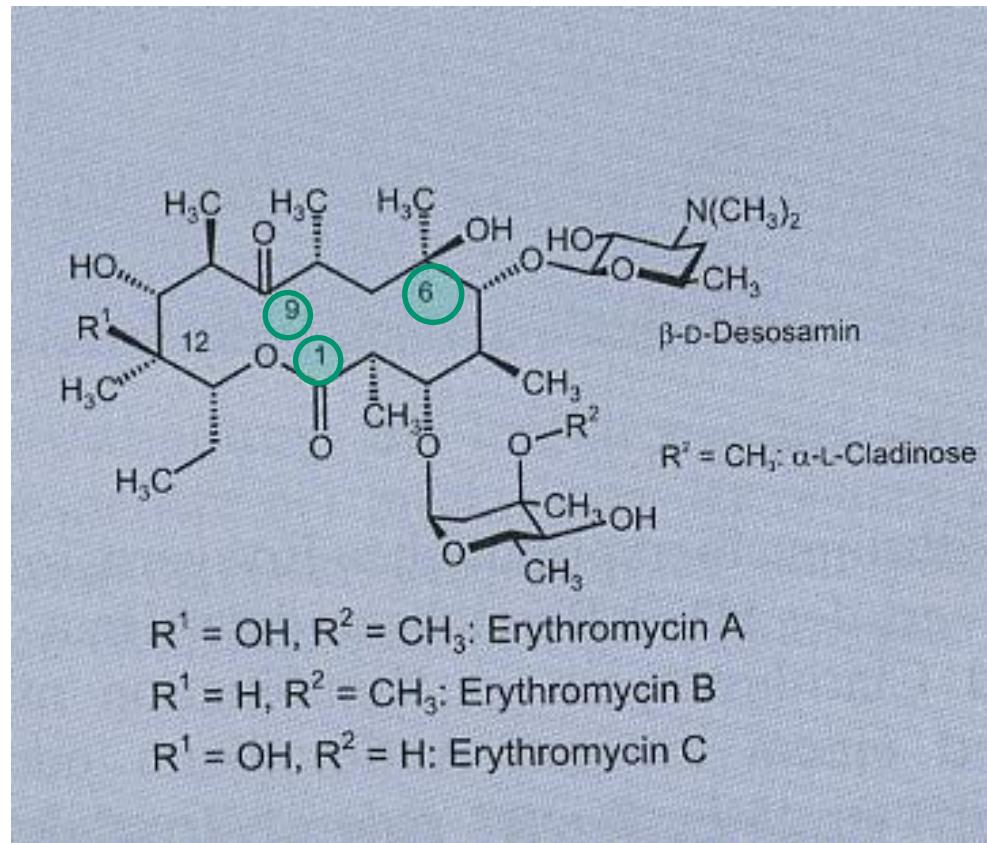
**Resistenzen** häufig

- Bildung modifizierender Enzyme (Methylierungen, Hydrolyse)
- Veränderungen der Bindungsstellen am Ribosom
- Effluxpumpen



Erythromycin

Erythromycin A, B, C



*Saccharopolyspora erythraea*, Pseudonocardiaceae

säurelabil → Bildung von Anhydroketalen

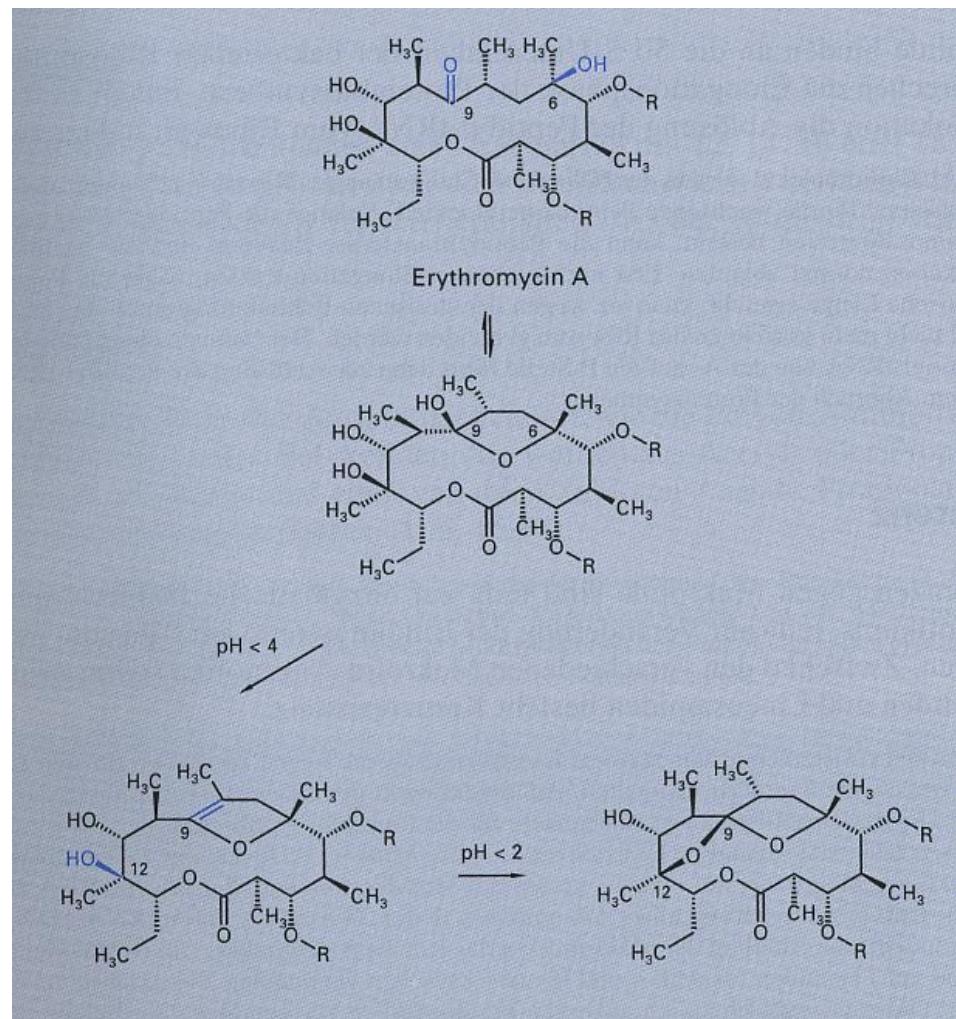
- magensaftresistente Darreichungsform
- Prodrugbildung (Ester, Salze)

## Säure-katalysierte Umwandlung zu Makrolidketalen, Dehydratisierung

### Ausweg:

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

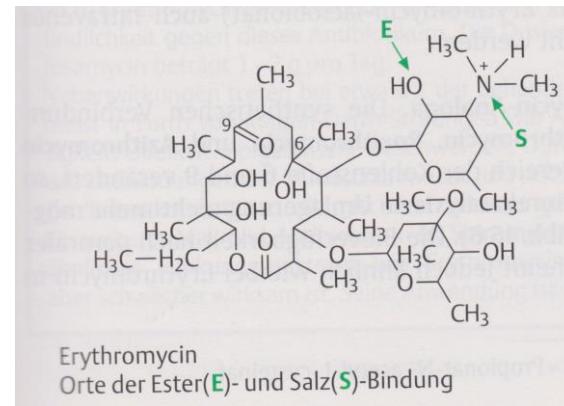
stabilisieren gegen niederen pH



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

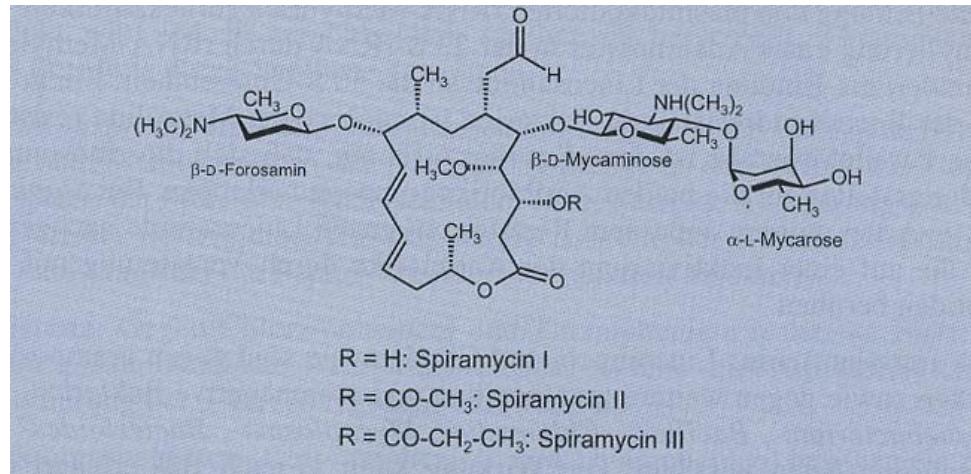


Erythromycin	Clarithromycin	Roxithromycin	Azithromycin
<p>1,5–2,5 h 4×250–500 mg</p>	<p>3–7 h 2×250–500 mg</p>	<p>10–12 h 2×150 mg</p>	<p>70 h 1×500 mg für 3 Tage, danach 1×250 mg</p>

## Makrolid-Antibiotika

### Spiramycin

### Spiramycin I, II, III



*Streptomyces ambofaciens*

Eigenschaften wie Erythromycin

### Josamycin

ebenfalls 16-gliederiger Platenolidring, ähnlich wie Spiramycin

### Ivermectin



*Streptomyces avermitilis*

schwerpunktmaßig in der Veterinärmedizin gegen Nematoden

Humananwendung gegen *Onchocerca volvulus* (Erreger der Flußblindheit)

## Lincosamide

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

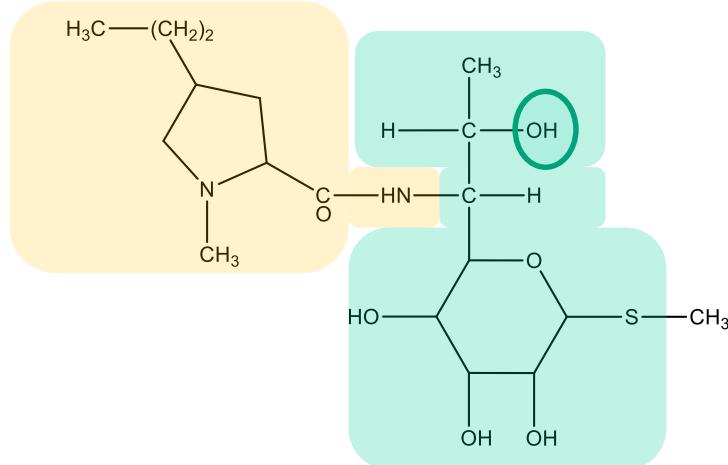
Vertreter:

**Lincomycin**

**Clindamycin**

partialsynth. aus Lincomycin, Chlor-Analogon

**Lincomycin (Albiotic®)** 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%.

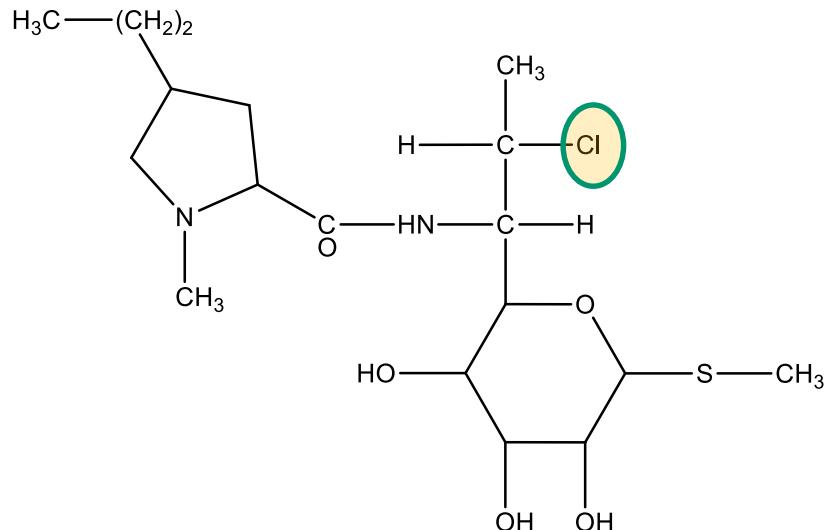
wenn als Colitis auftretend (selten), dann aber sofortiger Therapieabbruch nötig  
oral möglich, t<sub>max</sub> ca. 1 Std., Anreicherung in Knochen

Anwendung

hohe Gewebegängigkeit, heute Standard bei HNO-Infekten, Osteomyelitis

## Clindamycin

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



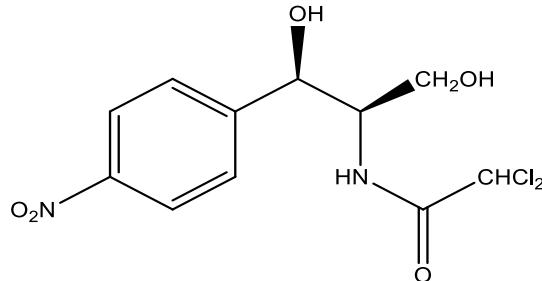
Herkunft: partialsynthetisch aus Lincomycin, Chlor-Analogon

lipophiler als Lincomycin

bei schweren Anaerobier- und Staphylokokken - Infektionen

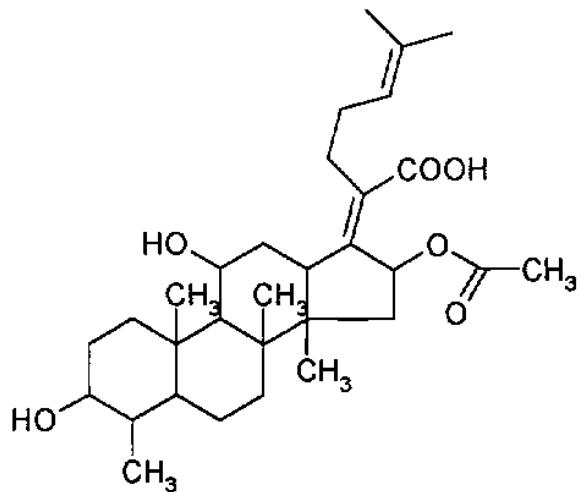
gute Gewebspenetration in Knochen!

## 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"><li>• Knochenmarksschädigung irreversibel</li><li>• reversible Hemmung der Erythrozytenbildung, Leukopoese</li><li>• Herxheimer-Jarisch-Reaktion bei Typhusbehandlung: sehr starke Schädigung einer Vielzahl von Bakterien → starke Endotoxinfreisetzung → Kreislaufschock.</li></ul>
Kinetik:	p. o. Resorption 90%, $t_{\max}$ . 2-4 Std.
Anwendung:	Reserveantibiotikum bei Typhus, Paratyphus, Meningitis

## Triterpenantibiotika: Fusidinsäure



Herkunft: *Acremonium fusiode*, Deuteromycetes

Wirkungstyp: bakteriostatisch

Wirkmechanismus: Hemmung der Proteinsynthese

*Elongationsphase:* Bindung an den Elongationsfaktor (zuständig für korrekte Translokation) → Hemmung

Anwendung: gegen Gr<sup>+</sup> Erreger, z.B. Hautinfektionen durch Staphylokokken, auch bei systemischen Staphylokokkeninfektionen, MRSA.

Gr<sup>-</sup>Erreger nicht sensitiv

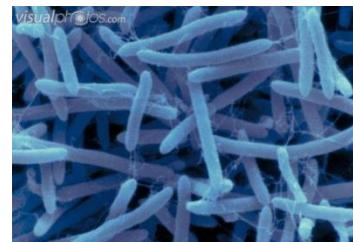
NW: GI-Störungen

## Angriffspunkte von Antibiotika

1. Zellwandbildung
  - cytoplasmatische Reaktionen (Synthese von N-Acetyl-Muraminsäure, N-Acetylglucosamin)
  - Reaktionen an der Plasmamembran (Dissaccharidbildung, Transport durch die Membran, Übertragung der Disaccharid-Peptide auf die Peptidoglykankette )
  - 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*

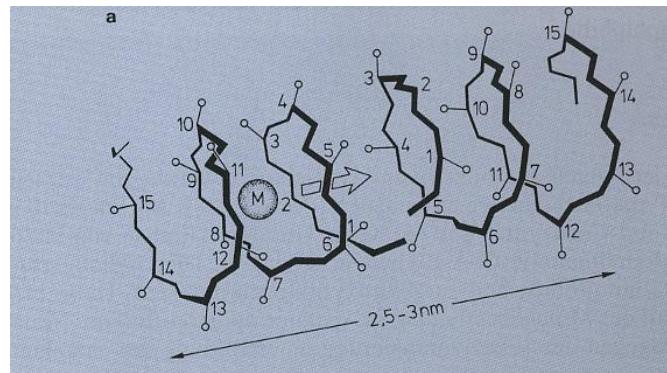
*Bacillus brevis* is found in soil and foods. It is a motile, spore-forming rod shaped, gram positive bacterium



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

### Wirkmechanismus:

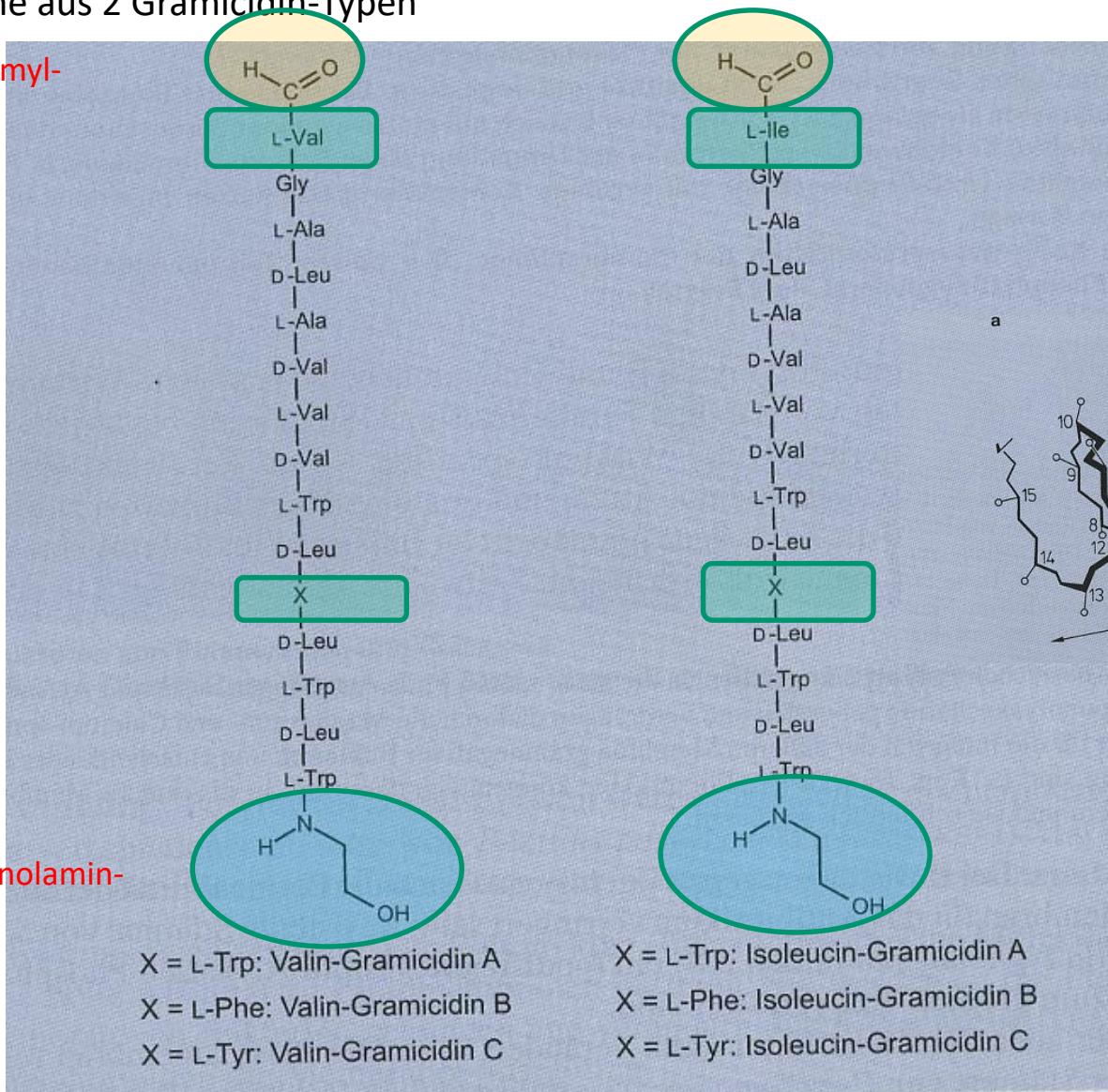
Schädigung der Cytoplasmamembran (Peptidhauptkette lipophil → helixartige Einlagerung in die lipophilen Bereiche der Membran → Carboxylende (hydrophil) in die polaren Membranbereiche → 2 Gramicidinpeptide durchdringen helixartig die Doppelayer → künstliche Ionenkanäle → unkontrollierter Ioneneinstrom



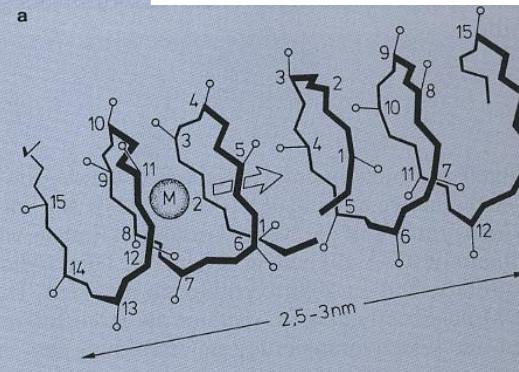
## Gramicidine

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

N-Terminus: N-Formyl-



a



## Gramicidin

Herkunft: *Bacillus brevis*, Gemisch aus 6 Komponenten  
Wirkungstyp: baktericid  
Anwendung: Lokalantibiotikum zur Anwendung am Auge

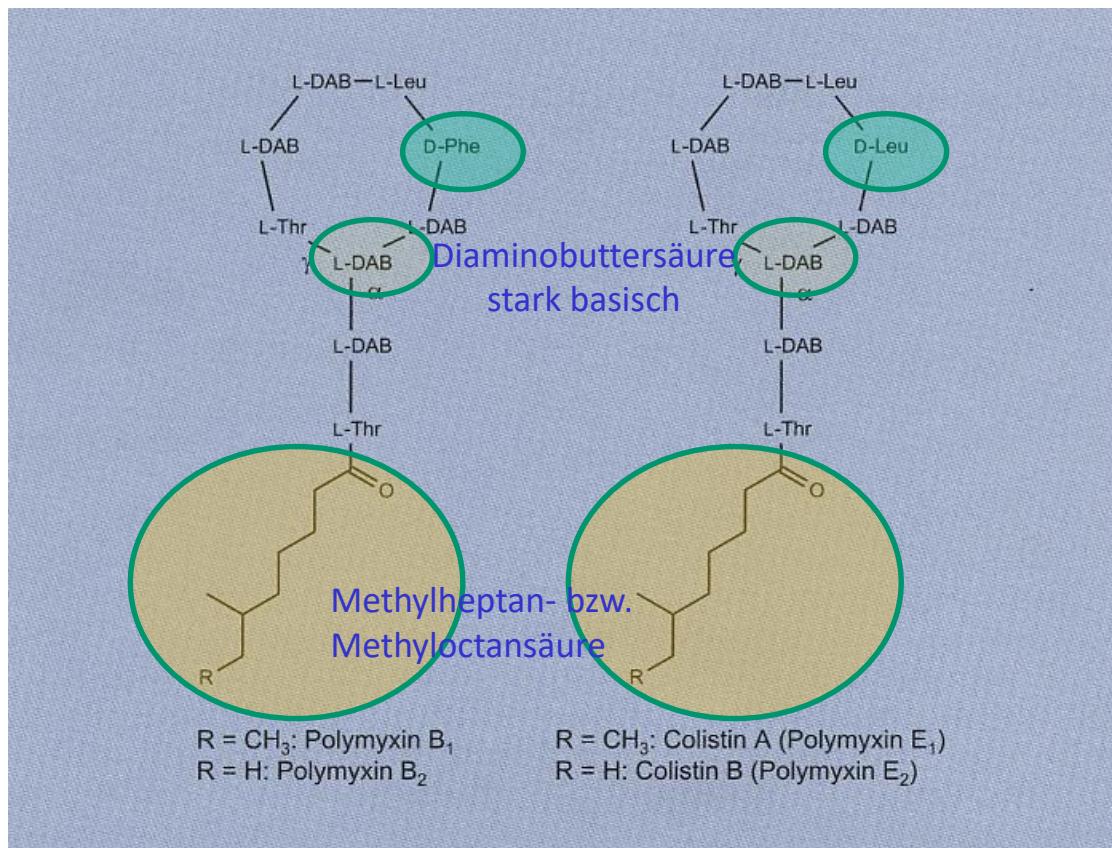
## Tyrothricin

Herkunft: *Bacillus brevis*  
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 aminoterminalem Fettsäurerest  
jeweils Gemische aus 2 Komponenten  
Polymyxin B1, Colistin A: Methylheptansäure  
Polymyxin B2, Colistin B: Methylheptansäure  
Polymyxine ≠ 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	<p>Schädigung der Cytoplasmamembran</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>
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"> <li>• oral zur Darm-Dekontamination (da keine Resorption) bei schweren Infektionen</li> <li>• als Lokalantibiotika (Ohren-/Augenentzündung durch <i>Pseudomonas</i> sp.)</li> <li>• zur Harnblasenspülung gegen <i>P. aeruginosa</i></li> <li>• als parenterale Reserveantibiotika</li> </ul>
NW	<p>systemisch toxisch, da auch Schädigung der eukaryotischen Membran</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neprotoxizität</li> <li>• Neurotoxizität</li> </ul>

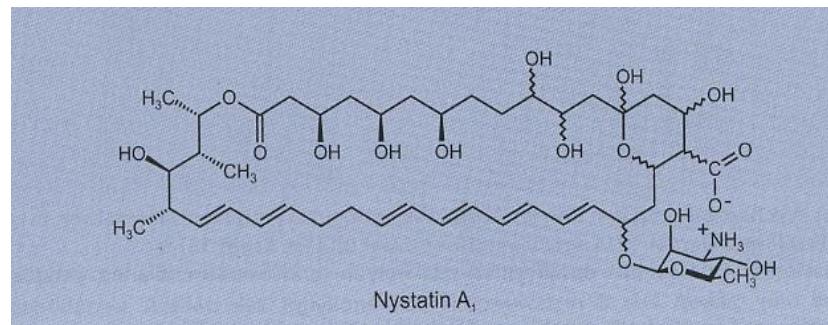
## Polyen-Antibiotika: Nystatin, Amphotericin

Allgemeine Struktur

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

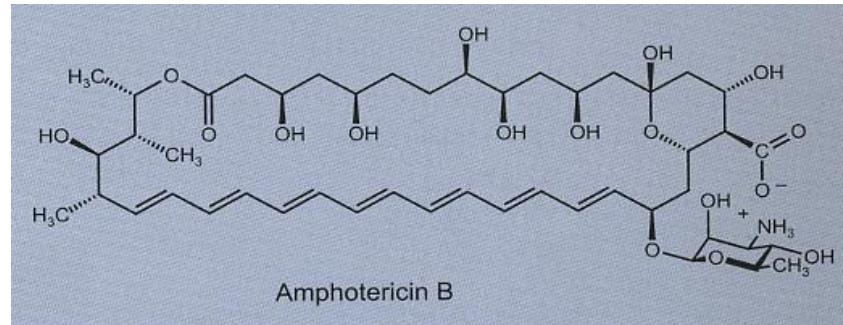
### Nystatin

*Streptomyces noursei*



### Amphotericin B

*Streptomyces nodosus*



### Natamycin

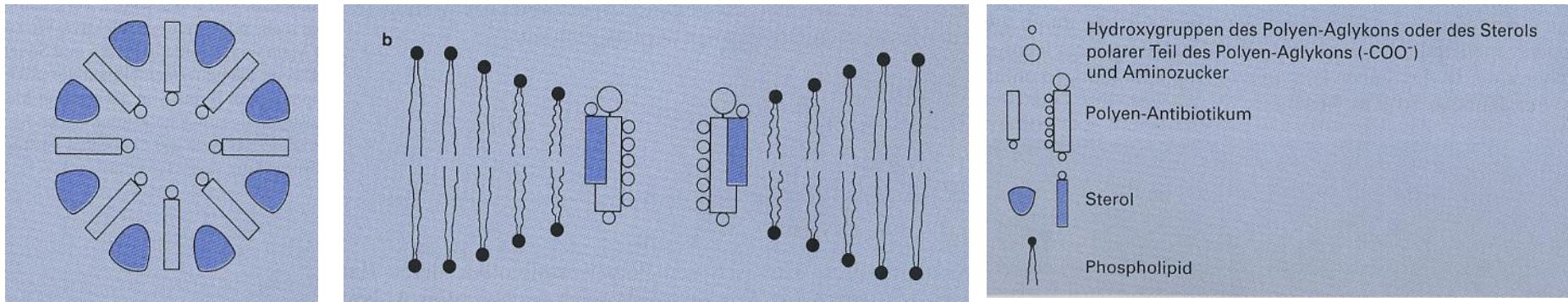
*Streptomyces natalensis*

# 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<sup>+</sup>.-pos. Keime)

Anwendung:

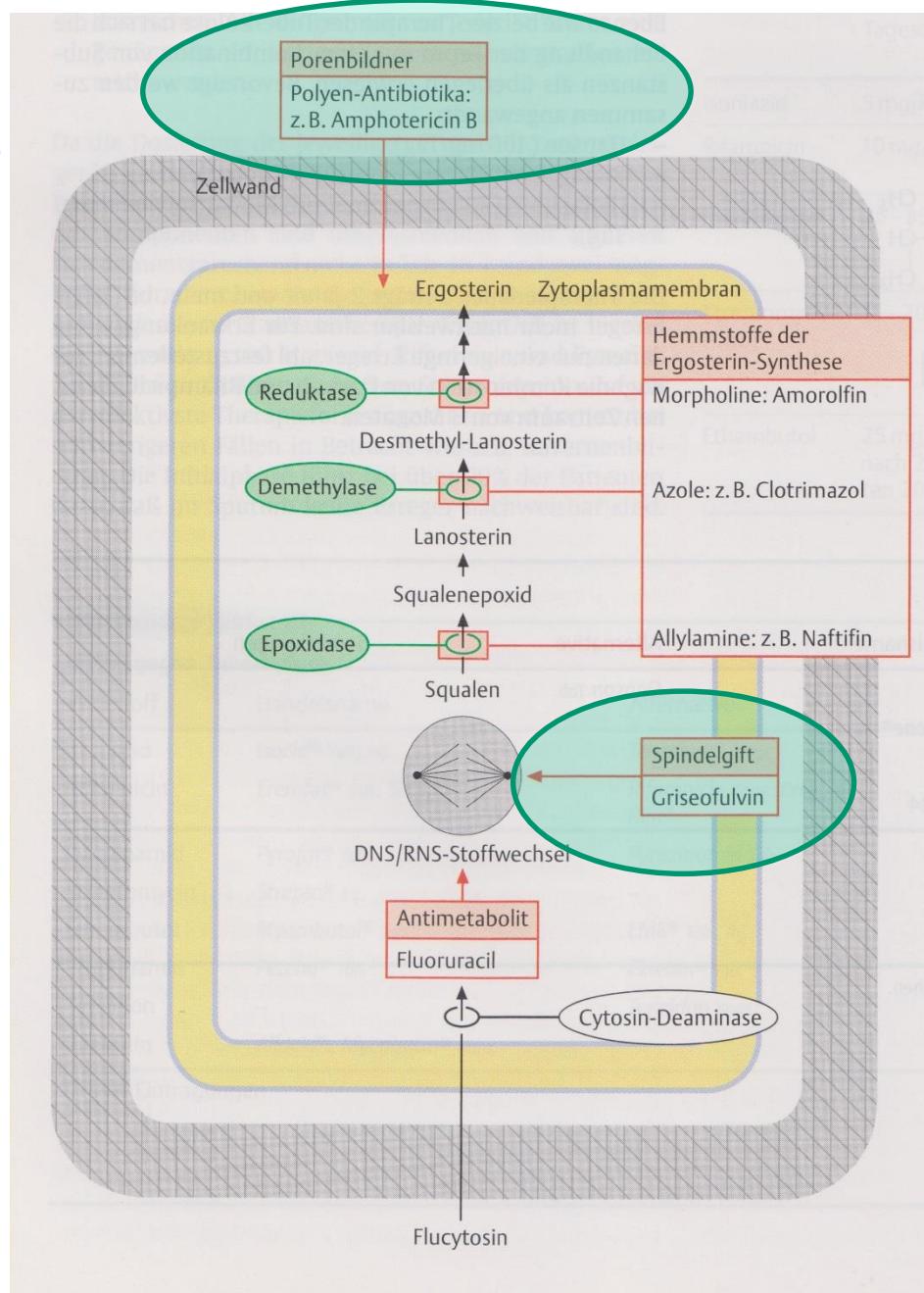
- bei Mykosen (*C. albicans*, *Aspergillus* sp., *Cryptococcus*),  
meist lokale Anwendung, Resorption schlecht, deswegen nicht p.o.  
bei strenger Indikationsstellung parenteral bei generalisierten (Organ-)Mycosen

NW:

Neprotoxizität, Fieber, Schüttelfrost

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

## Antimykotische Wirkstoffe



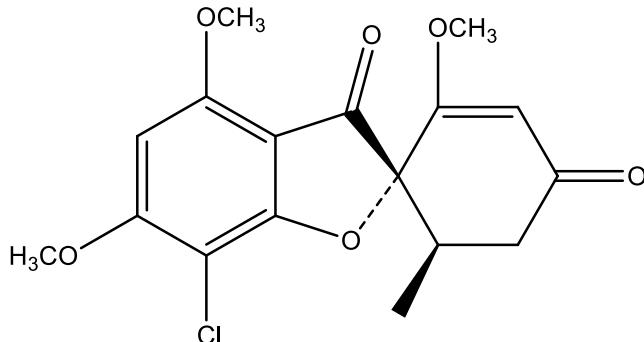
## Angriffspunkte von Antibiotika

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: *Penicillium griseofulvum*, Deuteromycetes

Wirkungstyp: fungistatisch

Wirkmechanismus: Selektive Wirkung gegen Dermatophyten (z.B. *Trichophyton* sp., *Microsporon* sp.)

- Störung der Funktion der Mikrotubuli
- Störung der Zellwandneubildung
- Bindung an Keratin in Hautzellen → verminderter Abbau durch Keratinasen → weniger Nährstoffe für die Dermatophyten

Kinetik:

- Resorption sehr schlecht (sehr geringe Wasserlöslichkeit)
- Einlagerung in das neugebildete Keratin der Epidermis, Nägel, Haare

→ Barriere zwischen gesundem Gewebe (tiefere Hautschichten mit Griseofulvin) und infizierten oberen Hautschichten, die nach und nach abgestoßen werden

Behandlungsdauer: mehrere Monate

Anwendung: Dermatomykosen, wenn lokale Therapie versagt, Nagelpilz

NW:

- selten, aber gravierend
  - 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

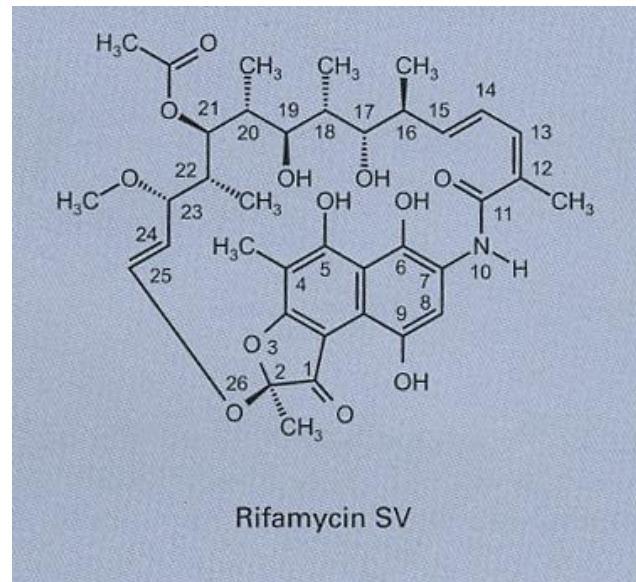
Rifamycin SV

Rifaximin \*

Rifapentine \*

\* 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  $\beta$ -Untereinheit der Polymerase → keine Bindungsaaffinität 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)

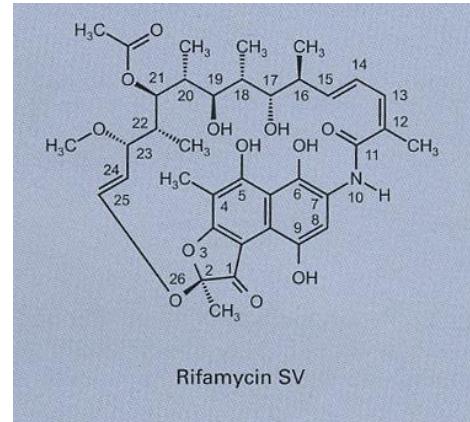
*Amycolatopsis mediterranei*, Pseudonocardiaceae

Anwendungen:

Kombinationstherapie der Tuberkulose,

Lepra, Legionellosen, Brucellose

bakterielle Infektionen des Auges



Rifamycin SV

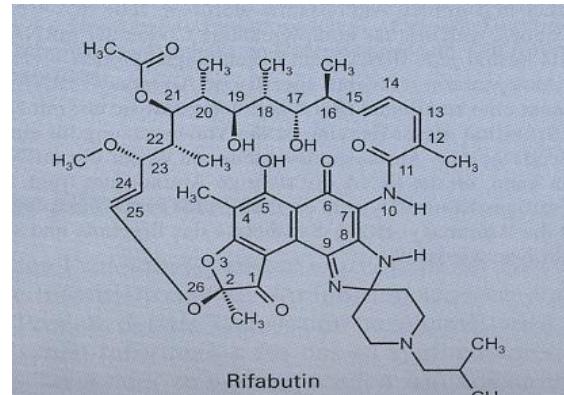
## Rifabutin

*Micromonospora lacustris*, Actinoplanaceae

Anwendung

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

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



Rifabutin