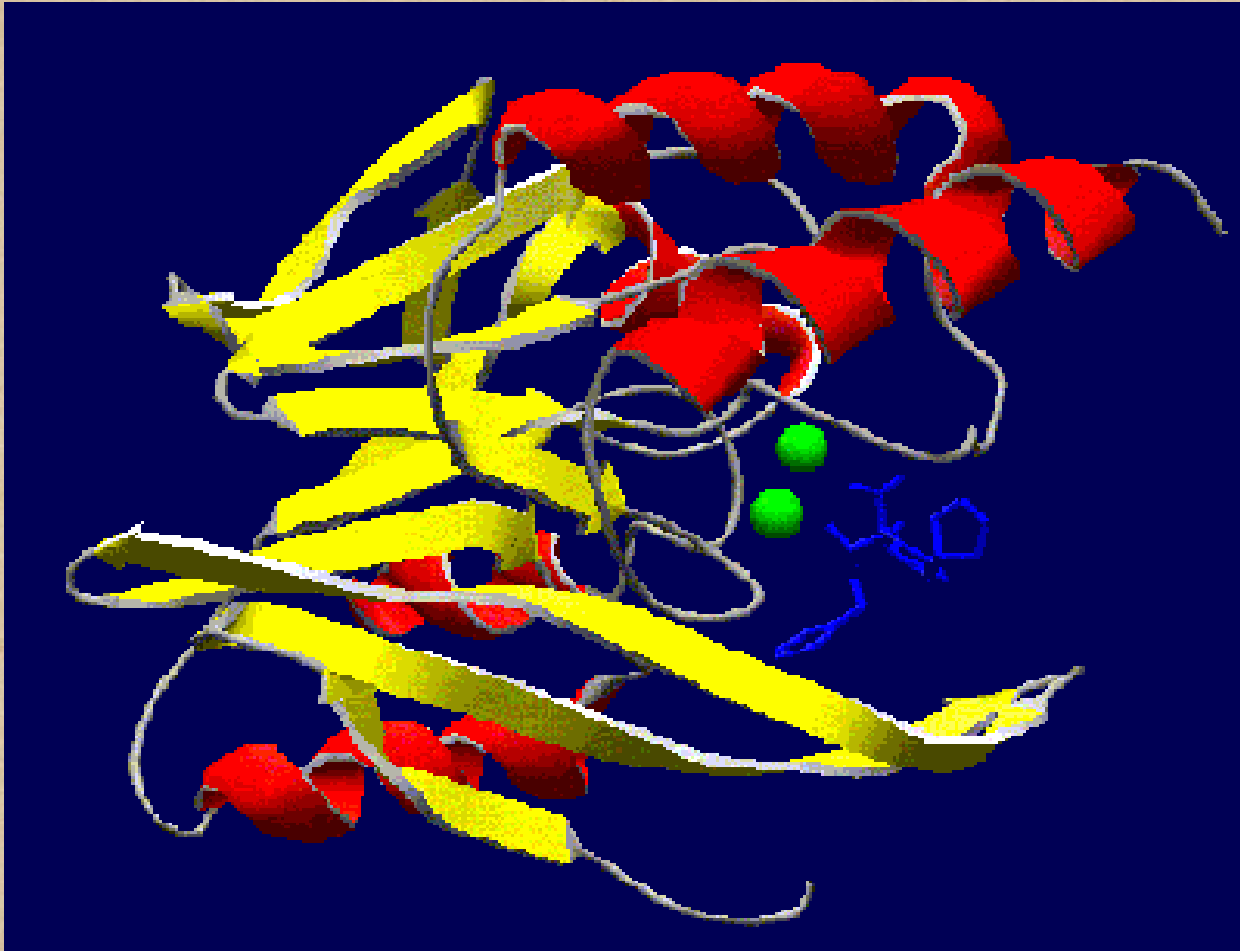
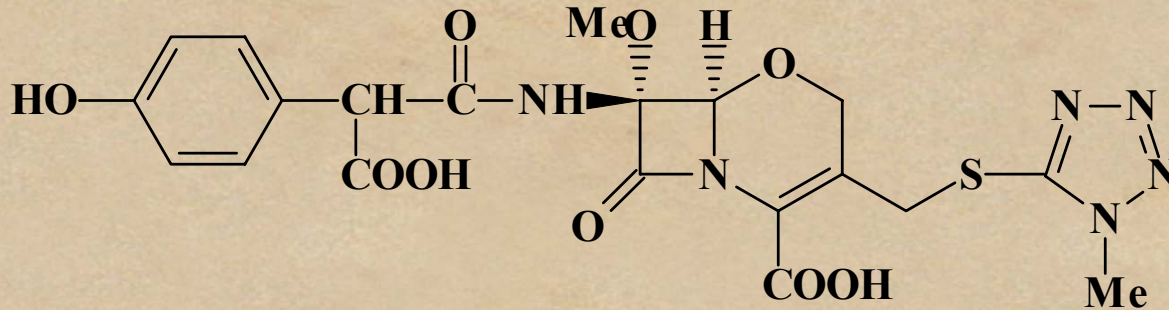


Sonstige β -Lactame



Struktur der A-Kette der Metallo-Beta-Lactamase mit Inhibitor (blau) und Zn²⁺ im aktiven Zentrum

1-Oxacephalosporine I



Struktur und Eigenschaften: Oxazin Ring, die Konfiguration ist ähnlich. Die Austausch O- S bedeutet eine grössere Spannung, die Lactam Gruppe ist reaktiver und hat grössere Hydrophilizität.

Kinetik: Plasmabindung: ist niedrig, 40 %, es geht besser durch die grampositive Membrane. Die OH Gruppe erhöht die Halbwertzeit

1-Oxacephalosporine II

β -Lactamase Stabilität: hoch wegen der 7- α -Methoxy Gruppe und der 7- β -Seitenkette (**Carboxyl-Gruppe**).

Antibakterielles Spektrum

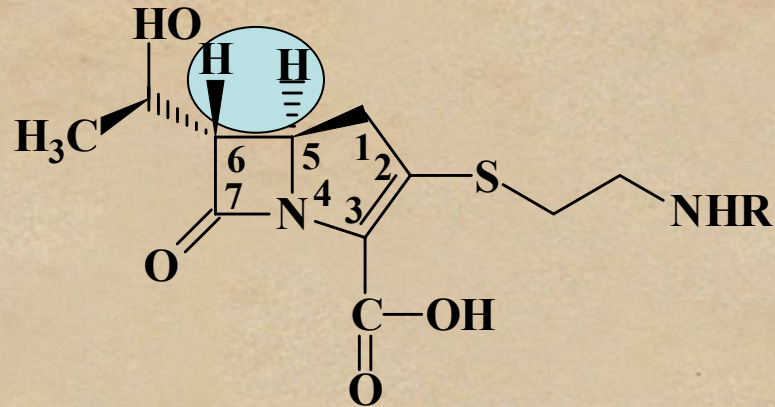
Latamoxef* ist ähnlich wie Cefotaxim. Es ist besser gegen einige gramnegative Keime (*Bacterioides fragilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, usw.) Andererseits ist es weniger wirksam gegen die grampositiven Keime (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*).

*in Deutschland nicht im Handel

1-Oxacephalosporine III

Indikation: gynäkologische Infektionen, abdominale Infektionen.

Carbapeneme I



R

H

H-C=NH

INN

Thienamycin

Imipenem

Thienamycin (Kahan, 1979) aus *Streptomyces cattleya*.
Struktur: Konfiguration H-5 und H-6 in **trans Konfiguration**.
(keine Acylamino-Gruppe) Wegen der **hohen Ringspannung geringe chemische Stabilität** (Deaktivierung in einer Ringspaltung bei pH=6-7)

Carbapeneme II

Antibakterielles Spektrum: (R=H) hat ein **breites Spektrum** (grampositive, gramnegative, aerob- und anaerobe Keime) wirksam gegen die *Serratia* und *Pseudomonas* Keime.

β -Lactamase Stabilität: es ist **lactamase stabil** (wegen der **α -OH-Ethyl Gruppe**). N-Acetyl-thienamicin, R=Acetyl ist wirksam noch gegen die *P. aeruginosa* Keime.

Thienamycin hat einen grossen Nachteil, es wird rasch im menschlichen Organismus **durch Dehydropeptidase** (DHP-I) Enzyme **abgebaut**.

Carbapeneme III

Imipenem (Iminomethyl-derivate von Thienamycin, R = H-C=NH, **chemische Stabilität**).

Antibakterielles Spektrum: es besitzt ein **sehr breites Spektrum**, **aktiv sowohl gegen die grampositive, als auch die gramnegative Keime.**

Es ist **wirksamer gegen die *P. aeruginosa* Keime als die Aminoglycoside**. Es hat höhere Aktivität gegen die anaeroben Keime als Clindamycin und Metronidazol.

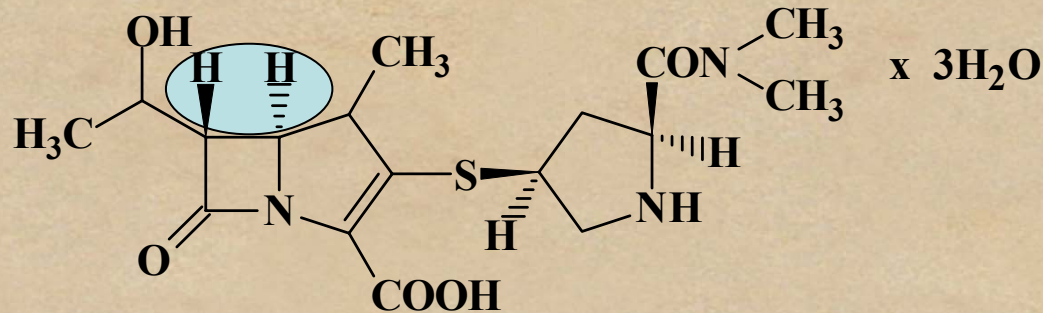
Carbapeneme IV

Kinetik: Plasmabindung: ist **niedrig**, 25 %. Halbwertszeit 60 min.

Metabolismus: in der Nieren. (nur 5-30 % unverändert), nephrotoxische Wirkung. Darum ist es in einer Kombination mit einem kompetitiven Inhibitor - **Cilastatin** - als *Zienam* im Handel. **Cilastatin hemmt die Dihydropeptidase** im Bürstensaum der Nierentubuli, die für die Abbau von Imipenem verantwortlich ist.

Nebenwirkungen: gastrointestinale Probleme and allergische Reaktionen.

Carbapeneme V



Meropenem -synthetische Verbindung- (*Meropenem*)

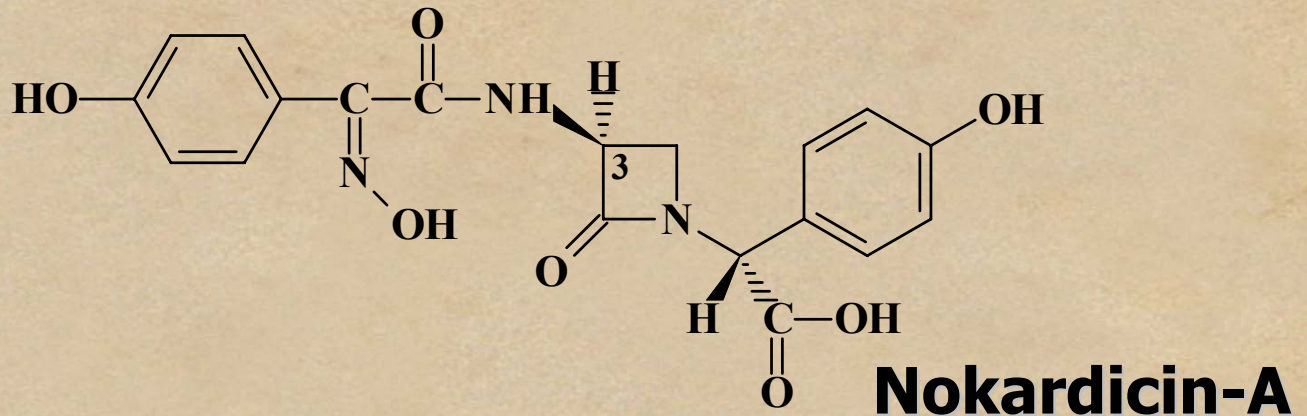
Struktur: ist unterschiedlich bei C-1-Methyl Gruppe und bei C-2-Substituent. Es ist **stabil gegen**

Dehydropeptidase-I. Es wirkt auch gegen die

Cephalosporin resistente Pneumokokken und

Enterobakterien.

Monocyclische β -Lactame



Nokardicine waren die ersten bekannten Vertreter der **monocyclischen β -Lactamen** (1976). Nokardicin-A besitzte niedrigere Aktivität (nur gegen gramnegative Keime.)

Struktur: β -Lactam Ring mit Acylamino Seitenkette und einer **Oxim Funktion**.

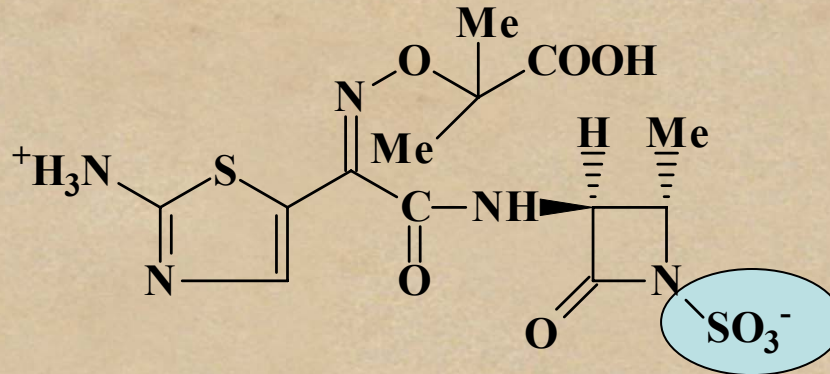
Monobactame I

Monobactame: produziert durch **Bakterien**.

Natürliche Monbactam: Sulfazecin (aus *Agrobacterium raciobacter*, *Chromobacterium violaceum*)

Struktur: eine Sulpho- Gruppe ist mit dem lactam Ring verknüpft. **Diese Gruppe ist verantwortlich für die erhöhte Stabilität des Ringes.**

Monobactame II



Synthetisches Monobactam: Aztreonam -aus dem billigen L-Threonin- (*Azactam*)

Struktur: eine Sulpho- Gruppe (**erhöhte Stabilität des Ringes**).

Antibakterielles Spektrum: es ist **sehr aktiv gegen gramnegative** Keime, aber es ist nicht wirksam gegen grampositive Bakterien.

Monobactame III

β -Lactamase Stabilität: es ist **lactamasestabil** (höhere Dosen, 0.25-1 g).

Klinische Anwendung: in **Kombination mit Gentamicin**, so ist es wirksam **gegen die Aztreonam resistenten Bakterien**.

Kinetik: Plasmabindung: ist niedrig, 56%.

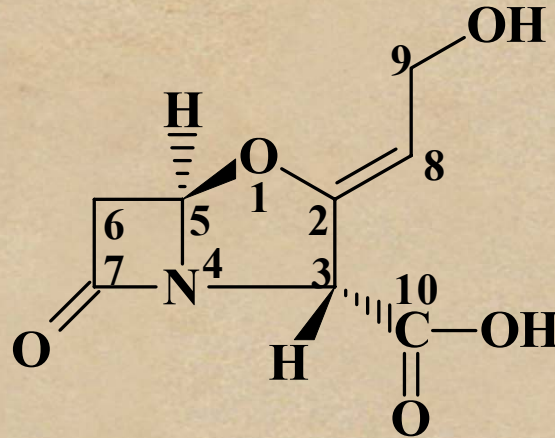
Halbwertszeit 1,7 h.

Nebenwirkungen: Nierentoxizität, gastrointestinale Probleme, allergische Reaktionen.

β -Lactamase-Inhibitoren I

Das Ziel der Verwendung von Beta-Lactamase-Inhibitoren ist es, **das Bakterium funktionell „Beta-Lactamase-negativ“ zu machen** und es im Wachstum zu hemmen bzw. abzutöten. Sie **reagieren mit den Enzymen ähnlicherweise wie das Substrat.**

β -Lactamase-Inhibitoren II



Clavulansäure: aus *Streptomyces clavurigeus*

ATCC 27064. Struktur: Oxapenamgerüst

ohne Aminoacyl Seitenkette.

β -Lactamase-Inhibitoren III

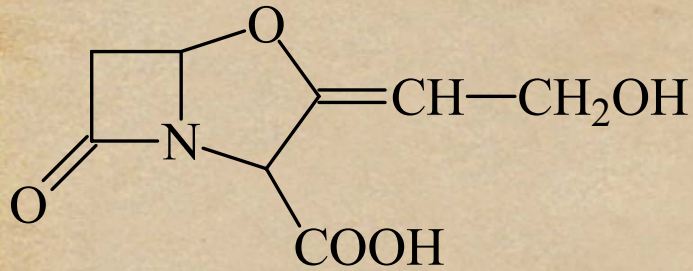
Clavulansäure II

Antibakterielles Spektrum: es hat **sehr niedrige antibakterielle Aktivität**, aber es **hemmt die β -Lactamase Enzyme** (Typ II-V) von grampositiven und gramnegativen Mikroben (*S. aureus* und *E. coli*, **Suizid-Inhibitoren**). Sie werden in Kombination benutzt.

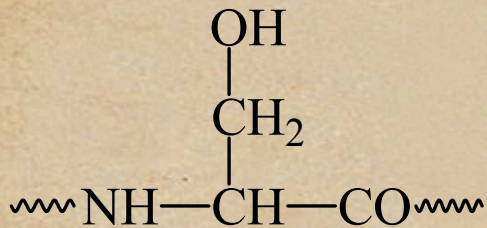
Bei der Kombination (zum Beispiel *Augmentin*) erfahren wir **Synergismus** (MHK ist 500 mal niedriger).

Kombination: **Amoxicillin** + Kaliumclavulanat =
Augmentan, Amoclav, Amoxidura

β -Lactamase-Inhibitoren IV



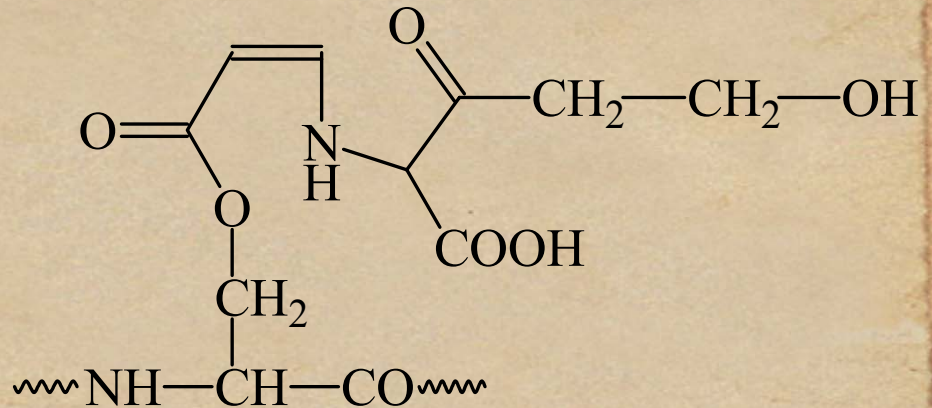
Clavulansäure



β -Lactamase

Die Wirkung: Acylierung des Enzyms.

(Die Esterverbindung wird **nur langsam hydrolysiert.**)



β -Lactamase-Inhibitoren V

Antibakterielles Spektrum: diese Kombination ist wirksam gegen die **Amoxicillin** resistent Keime (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*), die β -Lactamase produzieren. Aber diese Kombination **bewahrt nicht das Amoxicillin** vor den **β -Lactamasen** von *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Indikationen: Infektionen des Atemwegs.

β -Lactamase-Inhibitoren VI

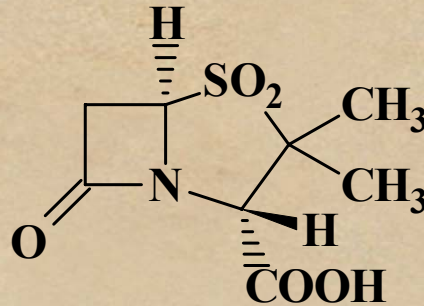
Andere Kombination: Kaliumclavulanat+ Ticarcillin=
Betabactyl

Diese Kombination wird in der Therapie der Harnwegsinfektionen, der unteren Atemwegsinfektionen, der Septicämie verwendet als Injektion. (die Infektionen der Verbindungen und Knochen.)

Antibakterielles Spektrum: *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, usw.

Kinetik: Halbwertszeit: 1 h, Plasmabindung: 22-30%.

β -Lactamase-Inhibitoren VII



Sulbactam

Struktur: **Sulphonpenicillin** (SO_2 Gruppe), oder 1,1-Dioxopenicillansäure (synthetisch).

Antibakterielles Spektrum: es hat **sehr niedrige Aktivität** aber bewirkt als ein **gutes Inhibitor** des β -Lactamase Enzyms.

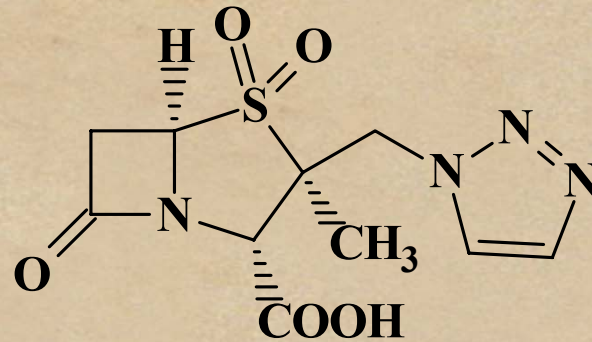
β -Lactamase-Inhibitoren VIII

Kombination: Sulbactam-Natrium + Ampicillin (Natrium Salz) = *Unacyd*. Breites antibakterielles Spektrum: wirksam gegen die *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* Keime, die gegen Ampicillin resistent sind.

Kinetik

Sulbactam-Natrium wird im Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert und wird im allgemeinen parenteral gegeben.
Halbwertszeit: 1 h, Plasmabindung: 38%.

β -Lactamase-Inhibitoren IX



Tazobactam

Struktur: Penicillinsäuresulphon wie Sulbactam mit einer heterocyclischen Seitenkette (synthetische Verbindung)

Antibakterielles Spektrum: es hat sehr niedrige Aktivität aber bewirkt als ein gutes Inhibitor des β -Lactamase.

β -Lactamase-Inhibitoren X

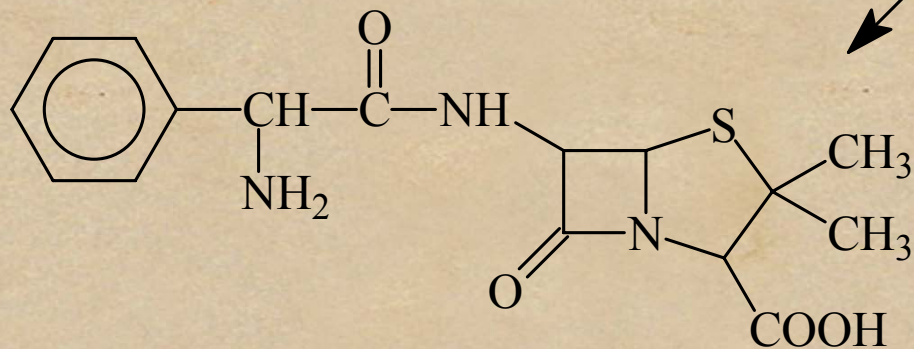
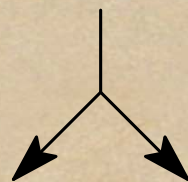
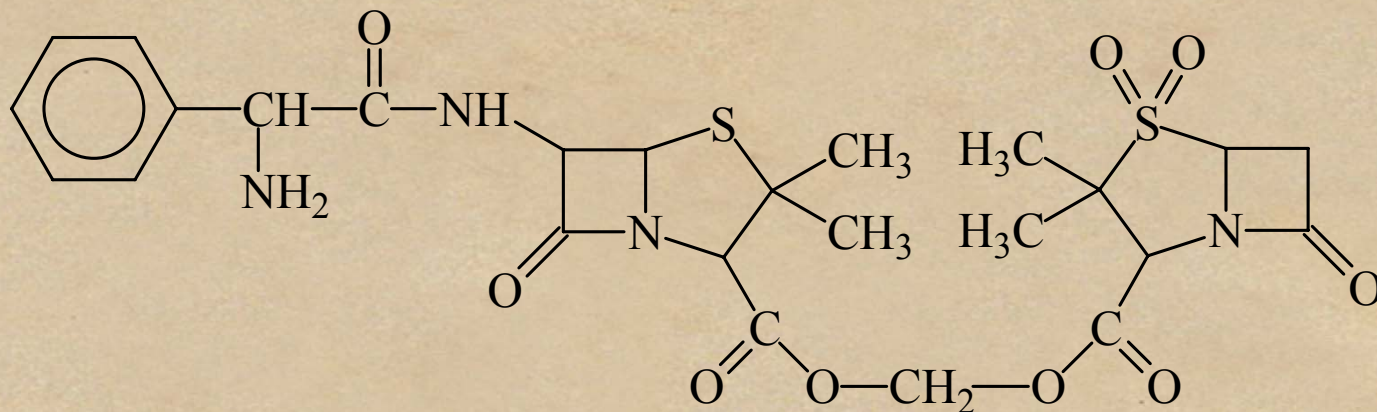
Kombination: wirkt **Tazobactam** mit bestimmten Penicillinen synergetisch, das Wirkungsspektrum von β -Lactamen wird erweitert.

Tazobactam-Natrium + Piperacillin-Natrium (8/1) = *Tazobac*

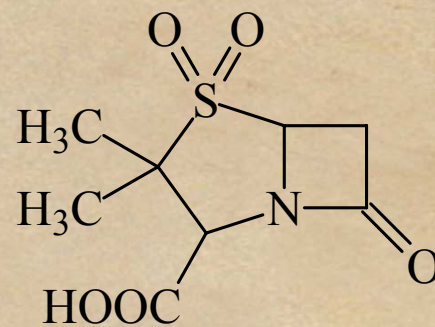
Die Kombination ist wirksam gegen die Piperacillin resistent *S. aureus*, *E. coli*, *Serratia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, usw. Keime.

Kinetik: Halbwertzeit: 0,35-0,63 h, Plasmabindung: 20 %.

Sultamicillin (*Unacid PD oral*)

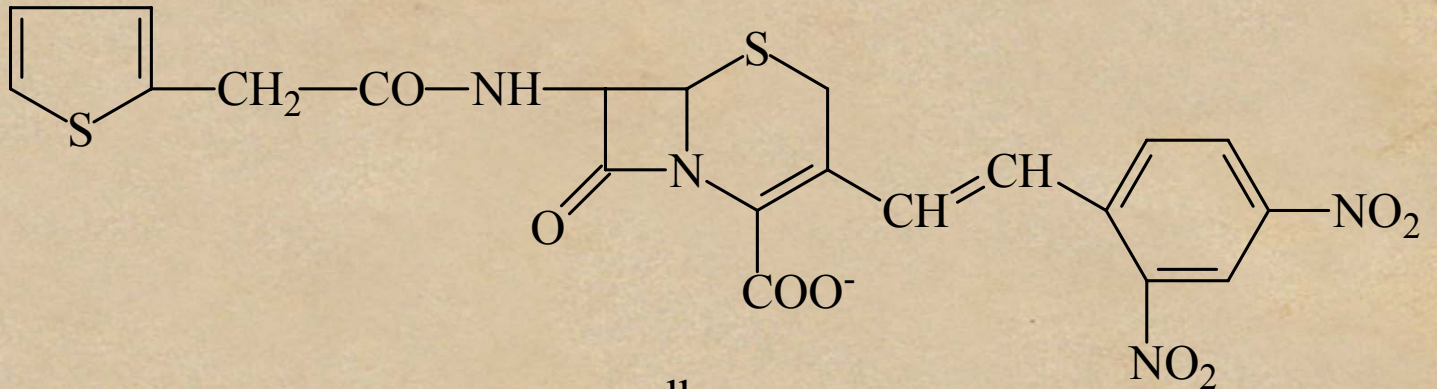


Ampicillin



Sulbactam

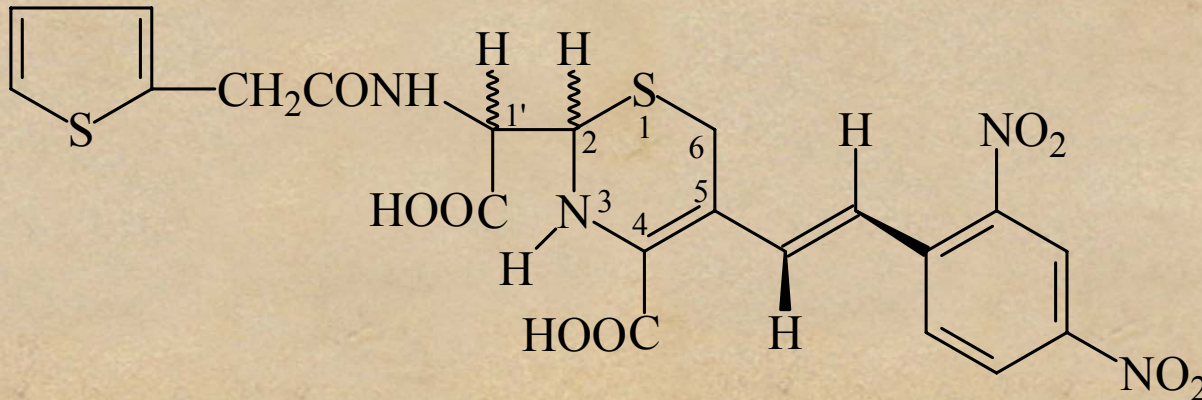
Nachweis von β -Lactamase Produktion (Nitrocefim)



gelb



β -Lactamase



rot