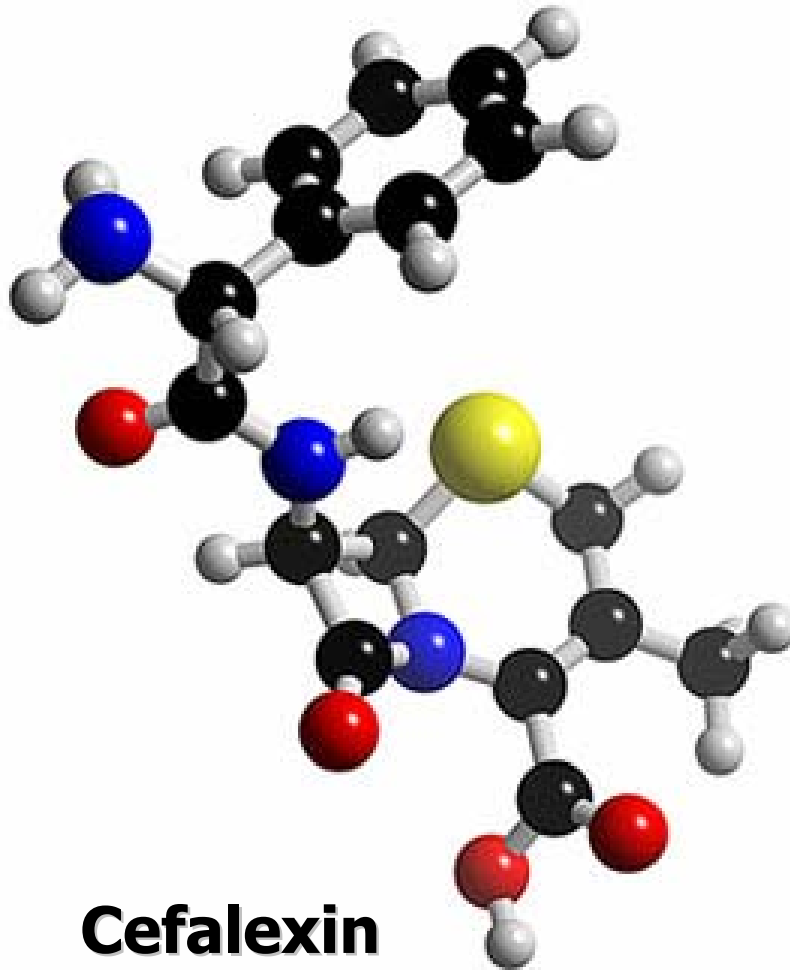


# Cephalosporine



**Cefalexin**

# Bedeutung von Cephalosporinen

Sie haben **erhöhte Säurestabilität**, viele Vertreter besitzen **verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften**, **breiteres** antibakterielles **Spektrum**, bessere Aktivität gegen die resistenten Keime, **sie verursachen Allergie seltener** als die Penicilline, sie haben **erhöhte Toleranz**.



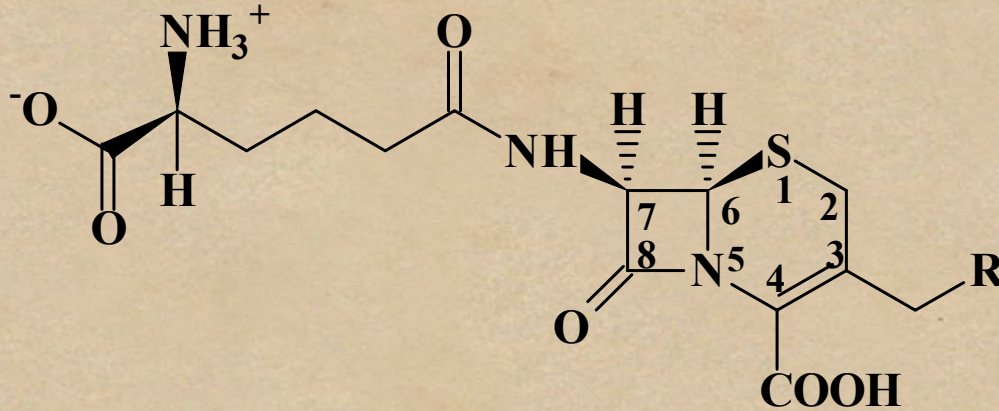
# Die Geschichte von Cephalosporinen

Der erste Vertreter wurde 1928 von **Giuseppe Brotzu** entdeckt (1945). Die *Cefalosporium a.* Stämme hemmen einige gramnegativen und grampositiven Keime.

**Newton** und **Abraham** (1953): Isolierung: **Cephalosporin PI** (Steroid), der Hauptantibiotikum ist **Cephalosporin C**.

Die anderen isolierten Antibiotika:  
**Desacetylcephalosporin C** (20%-ige Aktivität),  
**Desacetylcephalosporin C Lactone** (unwirksam),  
**Penicillin N** (10 mal aktiver als das **Cephalosporin C**).

# Die Struktur von natürlichen Cephalosporinen I



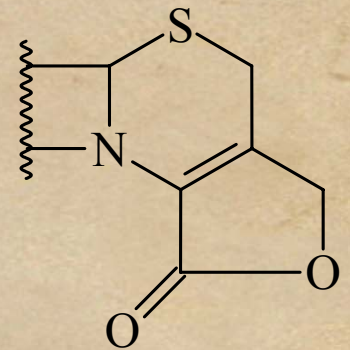
Cephalosporin C R: —OCOCH<sub>3</sub>

Desacetylcephalosporin C R: —OH

Desacetoxycephalosporin C R: —H

pH > 7,5

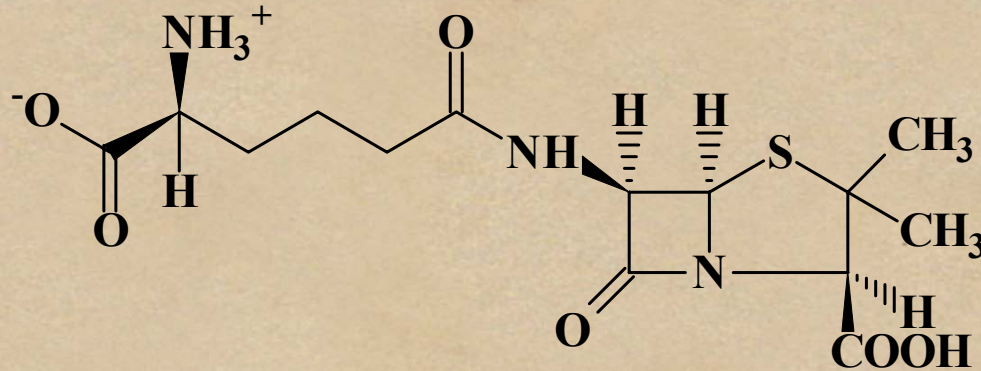
H<sup>+</sup>  
pH = 1-2



Cephalosporin C<sub>c</sub>



# Die Struktur von natürlichen Cephalosporinen II



**N-Penicillin**

# Halbsynthetische Cephalosporine I

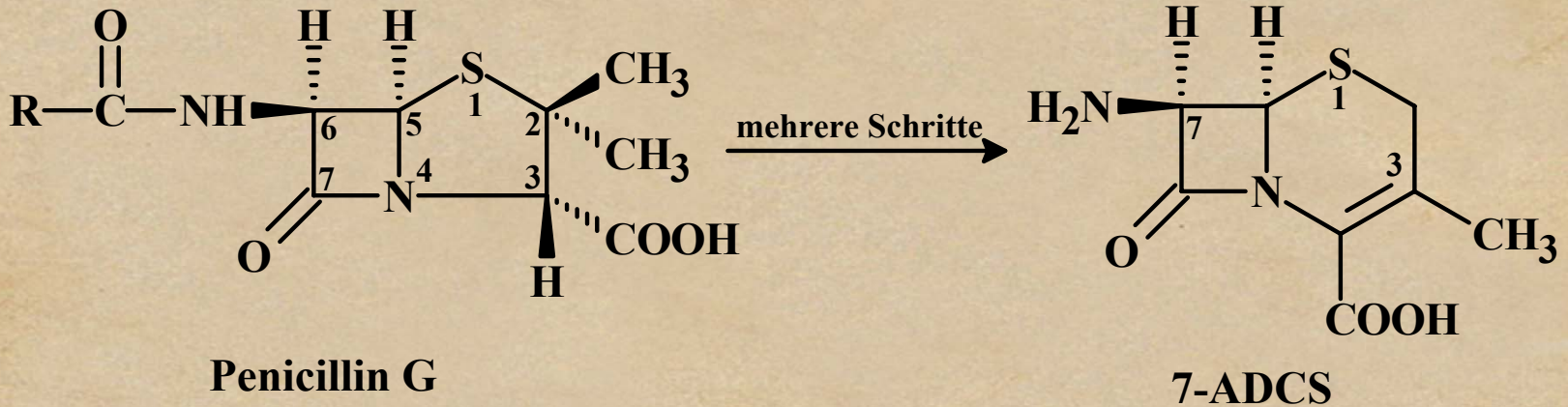
**Cephalosporin C** besitzt eine **niedrige antibakterielle Aktivität**.

Die **halbsynthetischen Abkömmlinge** werden aus **7-Aminocephalosporansäure** durch **Acylierung** hergestellt. Ihre **Quelle** ist das **Cephalosporin C** (chemische oder enzymatische Methode, die erste ist begünstigt.)

Ein anderes Ausgangsmaterial ist **7-Amino-dezacetoxyccephalosporansäure (7-ADCS)**. Sie wird aus dem billigen Antibiotikum **Penicillin G** hergestellt.



# Halbsynthetische Cephalosporine II (Herstellung von 7-ADCS aus Penicillin-G)



# Die Einteilung von Cephalosporinen

Die Einteilung bedeutet nicht nur **die Zeit** von ihren Entdeckung und das **antimikrobielle Spektrum**, sondern bedeutet **breiteres antibakterielles Spektrum**.

Noch dazu findet man eine erniedrigte Aktivität gegen die Gram+ Bakterien und erhöhte Aktivität gegen die Gram-Stämme.



# Chemische Eigenschaften I

Es gibt eine grössere Möglichkeit um die Struktur zu ändern.

Die **reaktivste Gruppe** ist die **3-Acetoxymethyl-Gruppe**.

Diese **Gruppe geht einer Hydrolyse in saurerer Lösung** ein und ergibt **Desacetylcephalosporin** Abkömmlinge. (Bildung von Lacton)

Der  **$\beta$ -Lactam Ring hat eine verringerte Reaktivität** im Vergleich von Penicillinen, aber er kann auch durch Basen und Enzyme (**Cephalosporinase Enzyme**) geöffnet werden.

## Chemische Eigenschaften II

Sie können **aber keine Oxazolone** ergeben, wie Penicilline durch 7-Acylamino-Sauerstoff (intermolekulare Ringöffnung) **bei saueren pH Werten**.

**Einige Cephalosporine** - mit  $\alpha$ -Aminogruppen in 7-ADCS Gerüst- können **bei neutralen oder alkalischen pH Werten** eine **intramolekulare Aminolysis des  $\beta$ -Lactam Ringes** eingehen.



# Wirkungsmechanismus und Wirkungstyp

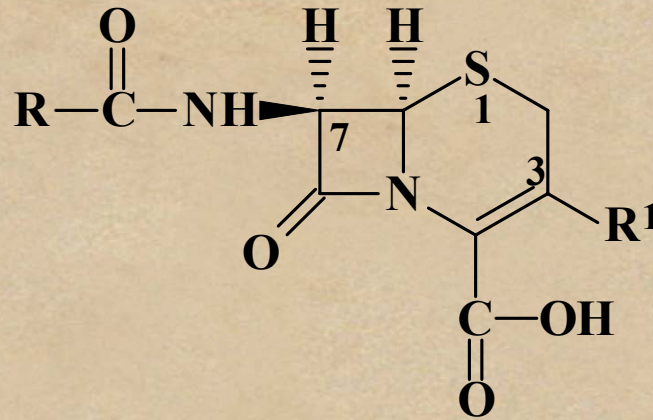
## Wirkungsmechanismus

**Hemmung der Transpeptidase** (die Peptidoglykan-Synthese.) Auch gleicher Weise reagieren sie mit **Carboxypeptidasen**. (Diese Reaktion ist für die antibakterielle Wirkung nur von untergeordneter Bedeutung.)

## Wirkungstyp

Alle  $\beta$ -Lactam Antibiotika sind **bakterizid**. Abgetötet werden nur die proliferierenden Keime, bei denen die Mureinsynthese stattfindet.

# Cephalosporine der ersten Generation I



INN (Handelsname)	R	R <sup>1</sup>
Cephalexin (Oracef)		- Me
Cefaclor (Panoral)		- Cl



# Cephalosporine der ersten Generation II

## Cefalexin Gruppe

**Struktur und chemische Eigenschaften:** D- $\alpha$ -Amino-phenyl-acetyl Derivate (Glycyl-Cephalosporine). Dieses Gerüst resultiert eine **Säurestabilität** des Moleküls (Oralcephalosporine).

**Antibakterielles Spektrum:** Sie haben relativ **breites Spektrum** gegen die **grampositiven** und **gramnegativen** Bakterien. Sie sind **empfindlich gegen die  $\beta$ -Lactamase** Enzymen.

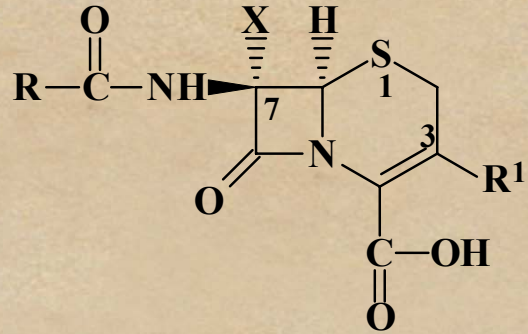
# Cephalosporine der ersten Generation III

**Kinetik:** Mit der Ausnahme der Oralcephalosporine werden sie **nur wenig resorbiert**. Doch auch bei den neueren Oralcephalosporinen findet man nur **40-60 % Resorptionsquote**. Darum werden sie intravenös oder intramuskulär angewendet. Einnahme mit einer Mahlzeit erhöht die Resorption. Die **Plasmabindung: nur 12-20 %**.

**Indikation:** Hauptindikationen sind Haut- und Weichteilinfektionen und – mit Einschränkung - auch Infektionen der Atemwege.

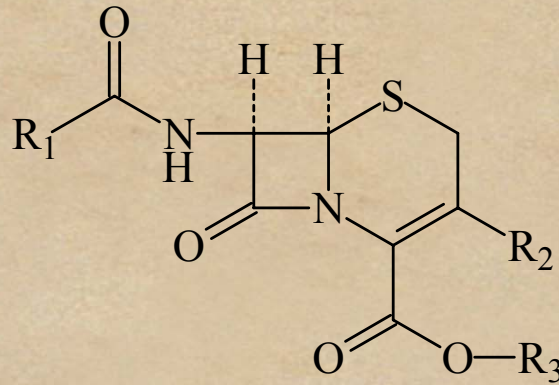


# Cephalosporine der zweiten Generation I



INN (Handelsname)	R	R <sup>1</sup>	X
Cephmandole (Mandokef)			- H
Cefuroxime (Zinacef)			- H
Cefoxitin (Mefoxitin)			- OCH <sub>3</sub>

# Cephalosporine der zweiten Generation II



INN (Handelsname)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>Cefpodoxim-proxetil</b> (Orelox, Prodomexef)		$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	
<b>Cefetamet-pivoxil</b> (Globocef)		$-\text{CH}_3$	
<b>Cefuroxim-Axetil</b> (Elobact, Zinnat)		$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	



# Cephalosporine der zweiten Generation III

**Struktur:** Oximether Gruppe in der Acyl-Seitenkette, in der Stellung 3 gibt es entweder Carbamate oder MTT Gruppe.

**Antibakterielles Spektrum:** breiter gegen die gramnegative Bakterien (zum Beispiel: *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus*).

**$\beta$ -Lactamase Stabilität:** erhöhte (Erklärung mit der Struktur: Acylgruppe des Cephemandols, und die Oximether Gruppe und MTT Gruppe)

**Parenterale Anwendung** mit der Ausnahme von Cefuroxim axetil (*Zinnat*).

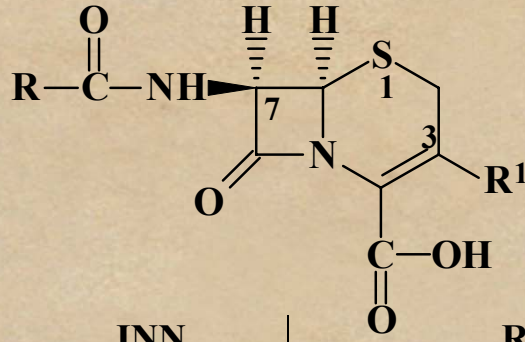
# Cephalosporine der zweiten Generation IV

**Kinetik:** Halbwertszeit ist kurz (**Cefamandol** 34 min, **Cefuroxim** 70 min). Plasmabindung **Cefamandol** 67 %, aber bei **Cefuroxim** nur 20 %.

**Sequentielle Therapie:** im Krankenhaus parenterale Anwendung von *Zinacef*, zu Hause orale Anwendung von **Cefuroxim** (*Zinnat*). Die **Veresterung** der Carboxylgruppe (**Cephuroxim axetil**, **Prodrug**) führt zu einer **besseren Resorption**.

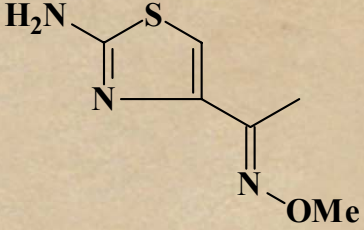
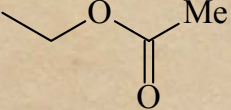
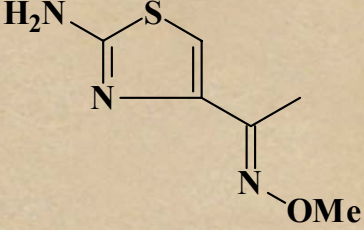
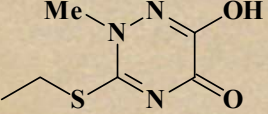
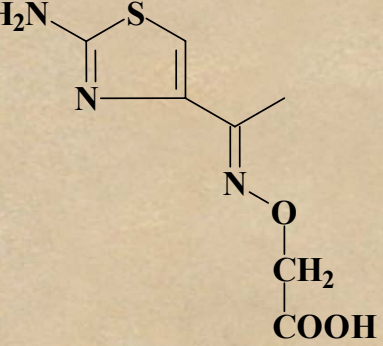
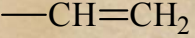


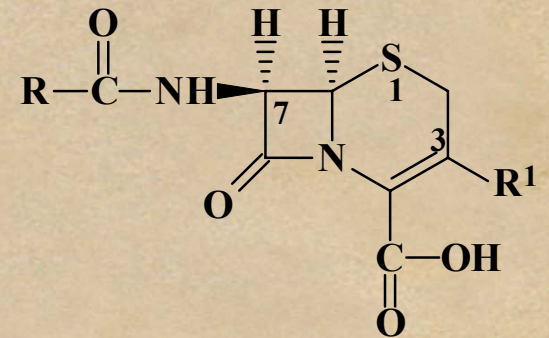
# Cephalosporine der dritten Generation I



INN (Handelsname)	R	R <sup>1</sup>
Ceftazidime (Fortum)		
Cefoperazon (Cefobis)		

# Cephalosporine der dritten Generation II

<p>Cefotaxime (<i>Claforan</i>, <i>Cefotaxim AZU</i>)</p>		
<p>Ceftriaxone (<i>Rocefin</i>)</p>		
<p>Cefixime (<i>Ceforal</i>)</p>		





# Cephalosporine der dritten Generation III

**Struktur:** 2-Amino-thiazolyl Gruppe (Cefotaxim Gruppe)

**$\beta$ -Lactamase Stabilität:** Z-Methoxy-imino-Gruppe (nach dem natürlichen Antibiotikum Nokardicin-A), ihre Z-Configuration ist sehr wichtig.

**Antibakterielles Spektrum:** Sie sind wirksamer gegen die gramnegativen Bakterien (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, 100-1000). Ihre Aktivität ist geringer gegen die grampositiven Bakterien.

(Breitspektrumcephalosporine)

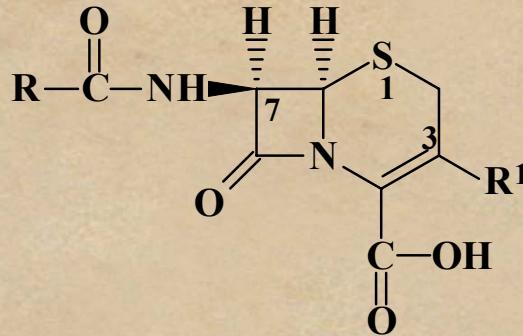
# Cephalosporine der dritten Generation IV

**Kinetik: Ceftriaxon** besitzt relativ **lange Halbwertszeit** (7-8 h), **Cefotaxim, Cefoperazon, Ceftazidim** nur 1 h. Plasmabindung: **Ceftriaxon** (97 %), andere Derivate unter 50 %.

Sie gelangen in die Gewebe mit der Ausnahme des Liquors.



# Cephalosporine der vierten Generation I



INN (Handelsname)	R	R <sup>1</sup>
Cefepime (Maxipim)		
Cefpirome (*)		

**\* In Deutschland nicht im Handel**

# Cephalosporine der vierten Generation II

**Struktur:** 2-Amino-thiazolyl Gruppe mit Oximether. Bei der 3'-Stellung enthalten sie heterocyclische Ringe mit quarterem Stickstoff.

**Antibakterielles Spektrum:** Cefepim hat ein sehr breites Antibakterielles Spektrum (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Neisseria spp.*).

Cefpirom besitzt eine höhere Aktivität gegen einige gramnegativen Keime.

**$\beta$ -Lactamase Stabilität:** sie zeichnen sich durch hohe  $\beta$ -Lactamase Stabilität aus.



# Cephalosporine der vierten Generation III

**Kinetik:** Halbwertszeit für Cefepim 2,1 h

**Indikation:** Sie sind indiziert zur Therapie schweren, insbesondere lebensbedrohlichen Infektionen. Sie können Patienten mit Penicillinallergie gegeben werden. (Eine Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Breitspektrumcephalosporinen ist sehr selten.)

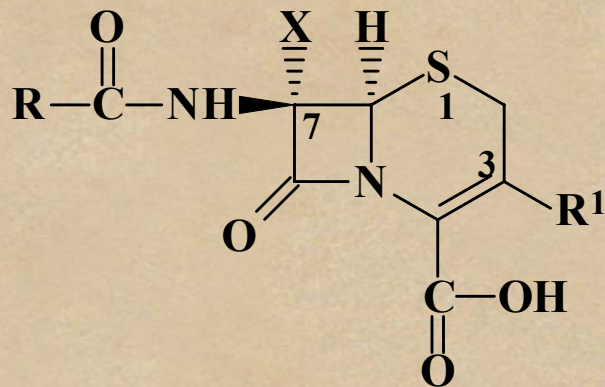
# Nebenwirkungen und Metabolismus

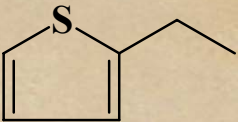
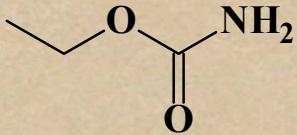
Sie sind **wenig toxisch**. **Allergischen Reaktionen: 1-4%** .  
**Anaphylaktischer Schock** ist **sehr selten**, insbesondere bei den Breitspektrumcephalosporinen. Bei Schwerverkrankten wurden unter der Behandlung von Cephalosporinen mit MTT Gruppen in der 3'-Stellung Blutgerinnungsstörungen beobachtet. (prophylaktische Gabe von Vitamin K)

**Metabolismus:** ein wichtiger metabolischer Schritt ist die **Entacetylierung** (bei Cefotaxim). Das Desacetylderivat ist weniger wirksam als die Ausgangsverbindung.



# Andere Cephalosporine I (C-7-Substituierte Cephalosporine )



INN (Handelsname)	R	R <sup>1</sup>	X
Cefoxitin (Mefoxitin)			-OCH <sub>3</sub>

# Andere Cephalosporine II (C-7-Substituierte Cephalosporine )

**Struktur:** Die  $\alpha$ -7-OCH<sub>3</sub> Gruppe verleiht eine hochgradige Resistenz gegen die  $\beta$ -Lactamasen. (Synthese aus Cephalosporin-C.)

Der erste Vertreter war das **Cefoxitin** (gegen anaerob Keime, wie *Bacteroides fragilis*), aber es ist wirksam gegen die *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* Keime.

**Anwendung:** parenterale

**Kinetik:** Halbwertszeit 45 min, Plasmabindung 50%.



# Resistenz Mechanismen

1. Bildung von  $\beta$ -Lactamasen (z.B. *Bacteroides fragilis*, nur Cefoxitin ist wirksam gegen diese resistenten Stämme)

Meistens produzieren die aeroben gramnegativen Stämme  $\beta$ -Lactamase.

2. Unempfindliche Penicillin-Bindeproteinen
3. Membranveränderungen