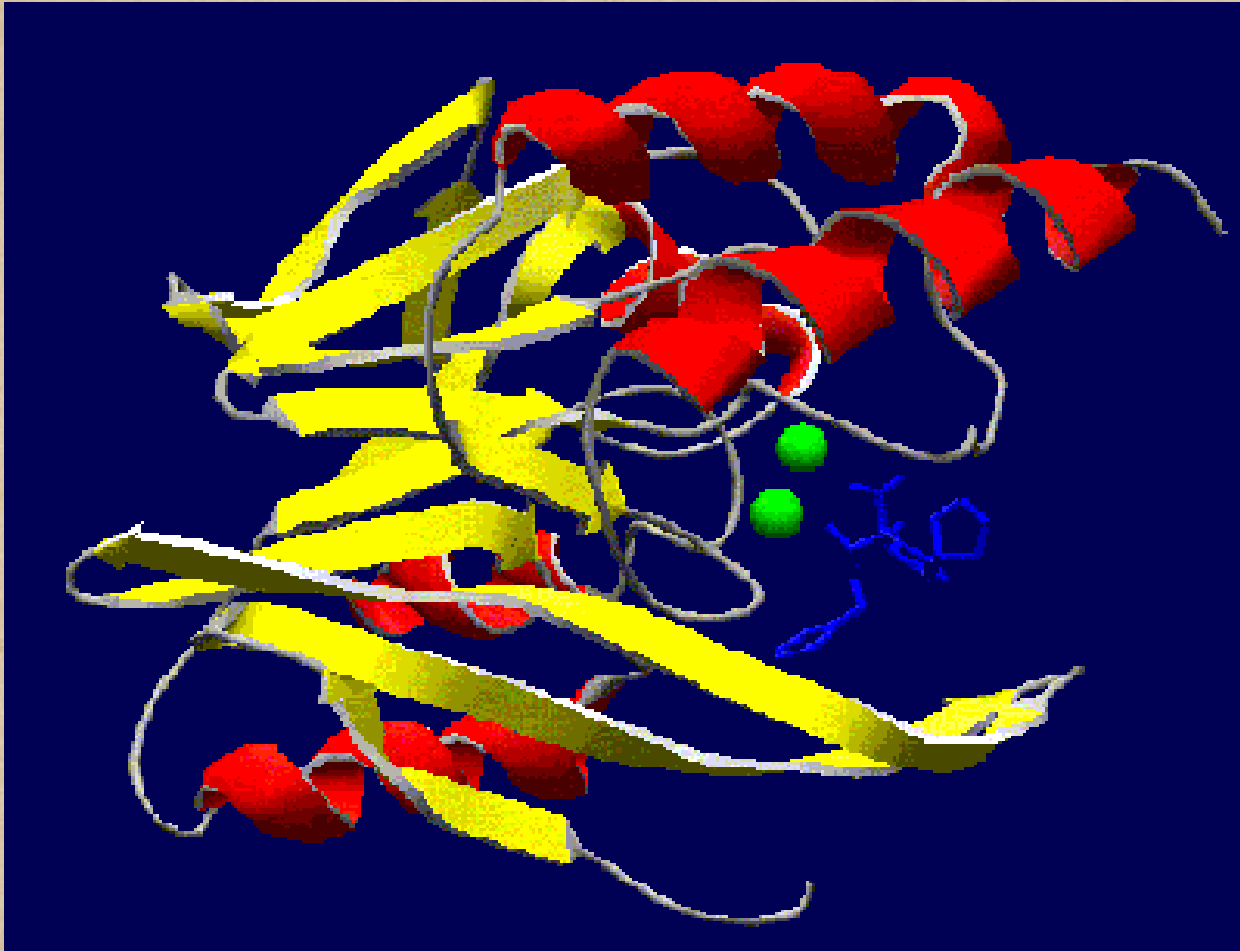
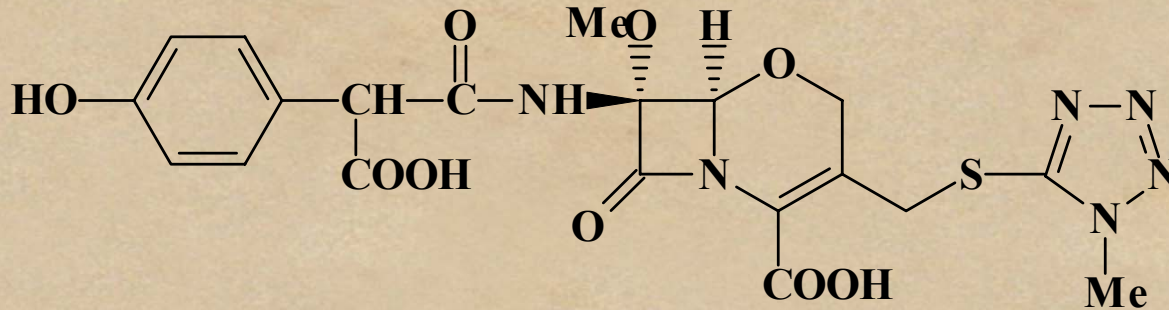


# Sonstige $\beta$ -Lactame



**Struktur der A-Kette der Metallo-Beta-Lactamase mit Inhibitor (blau) und Zn<sup>2+</sup> 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

**$\beta$ -Lactamase Stabilität:** hoch wegen der 7- $\alpha$ -Methoxy Gruppe und der 7- $\beta$ -Seitenkette (**Carboxyl-Gruppe**).

## Antibakterielles Spektrum

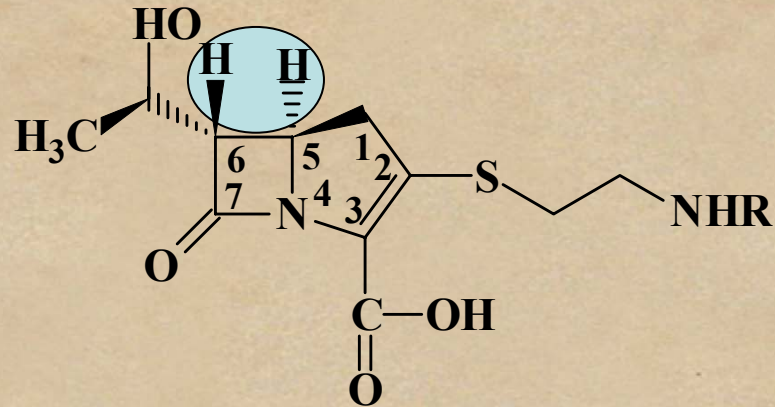
**Latamoxef\*** ist ähnlich wie Cefotaxim. Es ist besser gegen einige gramnegative Keime (*Bacterioides fragilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, usw.)  
Andererseits ist es weniger wirksam gegen die grampositiven Keime (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*).

\*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.

**$\beta$ -Lactamase Stabilität:** es ist **lactamase stabil** (wegen der  **$\alpha$ -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

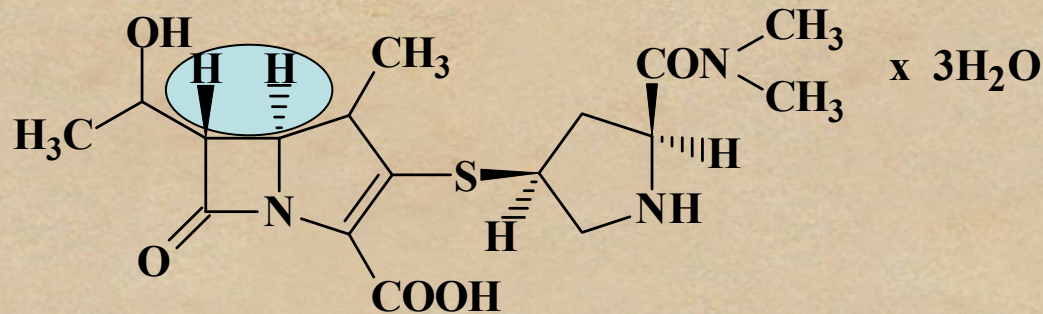
**Kinetik:** Plasmabindung: ist **niedrig**, 25 %. Halbwertszeit 60 min.

**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*)

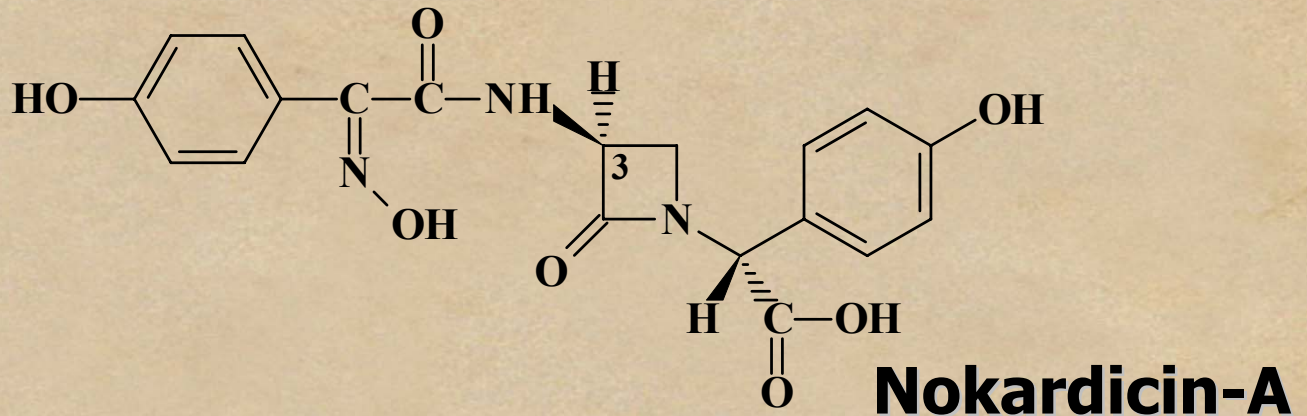
**Struktur:** ist unterschiedlich bei C-1-Methyl Gruppe und bei C-2-Substituent. Es ist **stabil gegen**

**Dehydropeptidase-I**. Es wirkt auch gegen die

Cephalosporin resistente Pneumokokken und

Enterobakterien.

# Monocyclische $\beta$ -Lactame



Nokardicine waren die ersten bekannten

Vertreter der **monocyclischen  $\beta$ -Lactamen**

(1976). Nokardicin-A besitzte niedrigere Aktivität (nur gegen gramnegative Keime.)

**Struktur:**  $\beta$ -Lactam Ring mit Acylamino Seitenkette und einer **Oxim Funktion**.

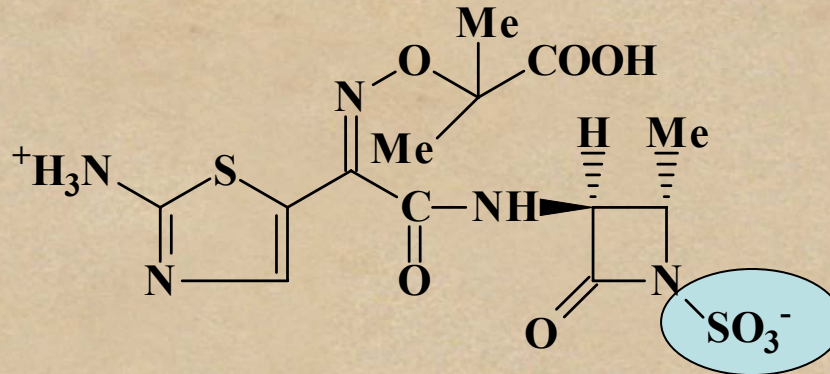
# Monobactame I

**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

**$\beta$ -Lactamase Stabilität:** es ist **lactamase stabil** (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%.

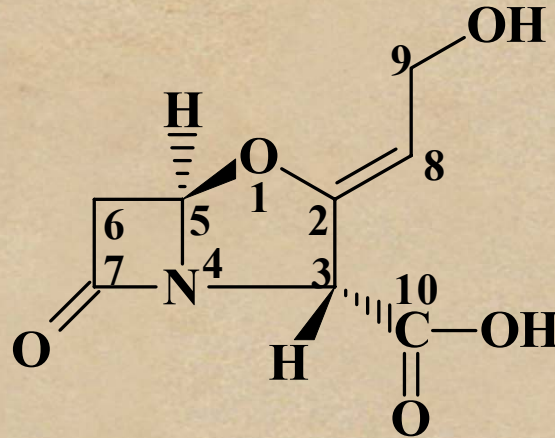
Halbwertszeit 1,7 h.

**Nebenwirkungen:** Nierentoxizität, gastrointestinale Probleme, allergische Reaktionen.

# $\beta$ -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.**

# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren II



**Clavulansäure:** aus *Streptomyces clavurigeus*  
ATCC 27064. Struktur: Oxapenamgerüst  
ohne Aminoacyl Seitenkette.

# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren III

## Clavulansäure II

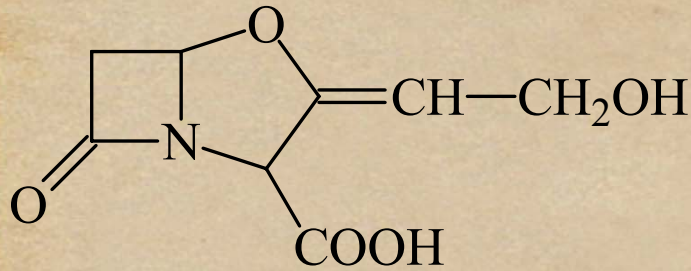
**Antibakterielles Spektrum:** es hat **sehr niedrige antibakterielle Aktivität**, aber es **hemmt die  $\beta$ -Lactamase Enzyme** (Typ II-V) von grampositiven und gramnegativen Mikroben (*S. aureus* und *E. coli*, **Suizid-Inhibitoren**). Sie werden in Kombination benutzt.

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

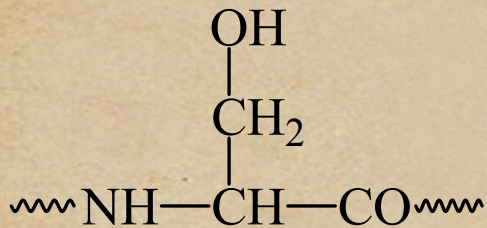
Kombination: **Amoxicillin** + Kaliumclavulanat =  
*Augmentan, Amoclav, Amoxidura*



# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren IV



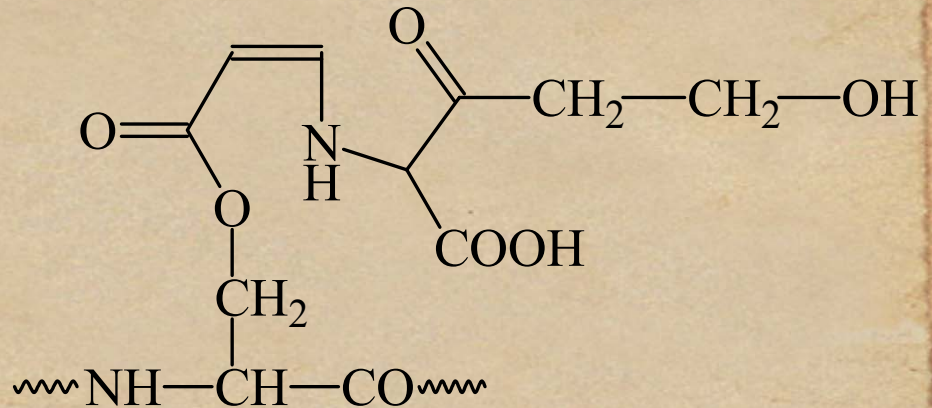
**Clavulansäure**



**$\beta$ -Lactamase**

**Die Wirkung:** Acylierung des Enzyms.

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



# $\beta$ -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  $\beta$ -Lactamase produzieren. Aber diese Kombination **bewahrt nicht das Amoxicillin** vor den  **$\beta$ -Lactamasen** von *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

**Indikationen:** Infektionen des Atemwegs.

# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren VI

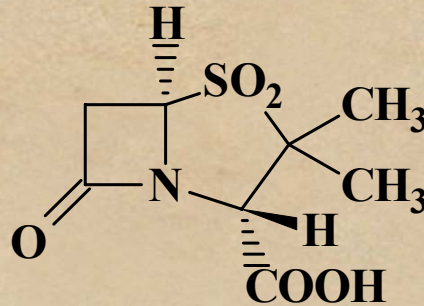
**Andere Kombination:** Kaliumclavulanat+ Ticarcillin=  
*Betabactyl*

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%.

# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren VII



## Sulbactam

**Struktur:** **Sulphonpenicillin** ( $\text{SO}_2$  Gruppe), oder 1,1-Dioxopenicillansäure (synthetisch).

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

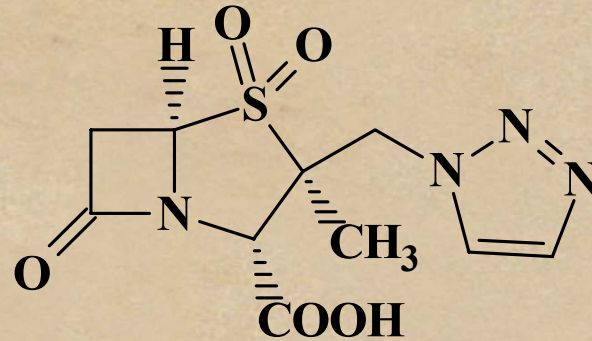
# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren VIII

**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%.

# $\beta$ -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  $\beta$ -Lactamase.

# $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren X

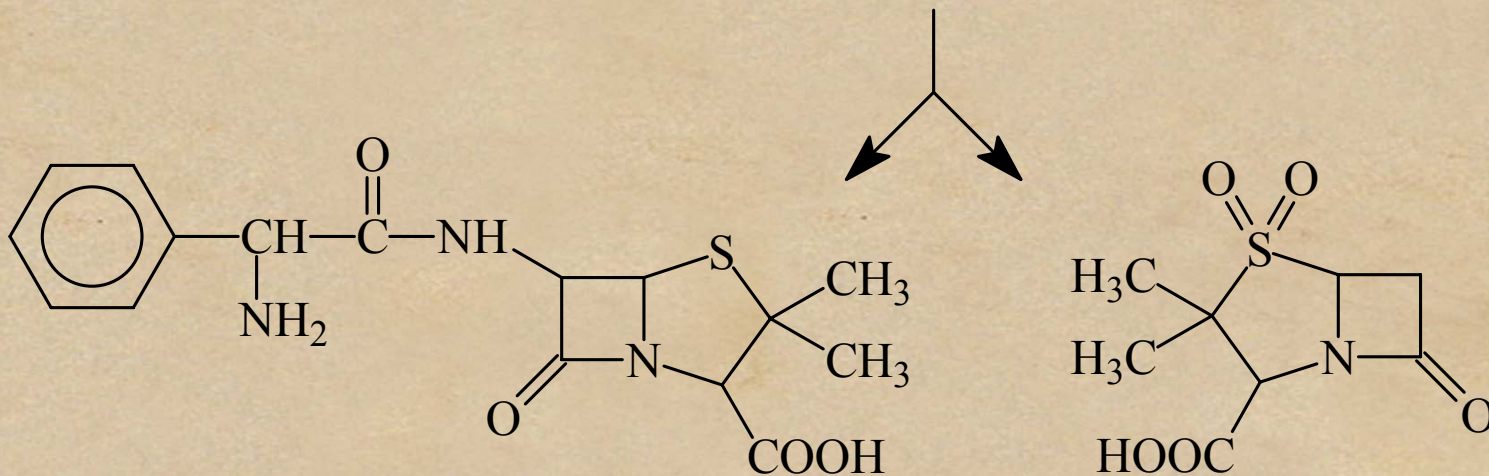
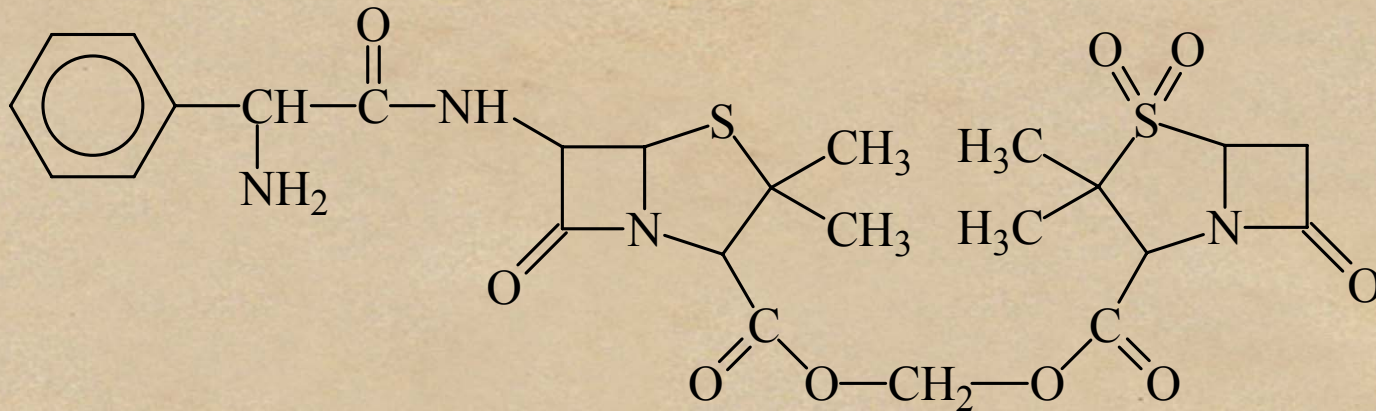
**Kombination:** wirkt **Tazobactam** mit bestimmten Penicillinen synergetisch, das Wirkungsspektrum von  $\beta$ -Lactamen wird erweitert.

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*)

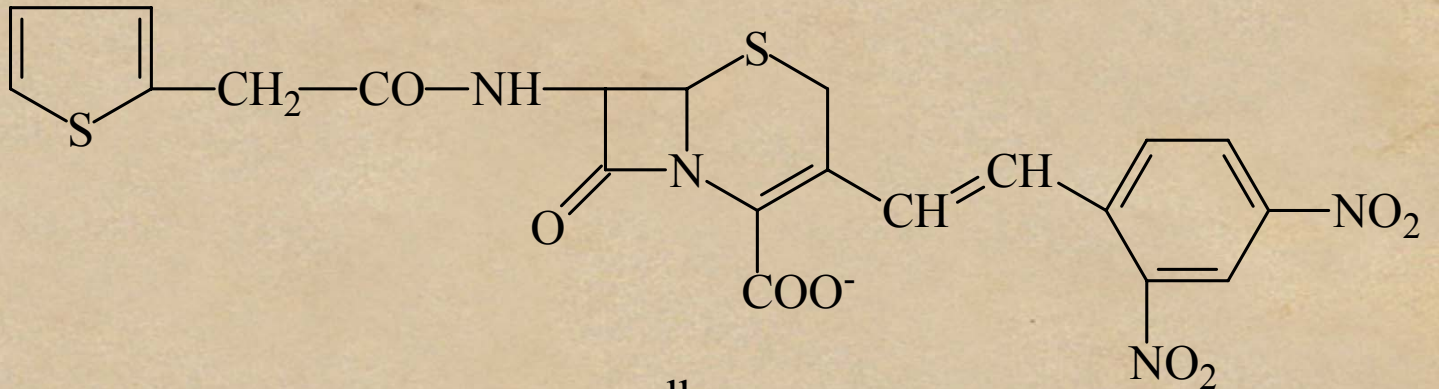


**Ampicillin**

**Sulbactam**



# Nachweis von $\beta$ -Lactamase Produktion (Nitrocefim)



$\beta$ -Lactamase

