



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### Geschwüre & Hautinfektionen

- **3000 v. Chr. China**
  - verschimmelte Sojabohnen
- **2500 v. Chr. Ägypten**
  - verschimmeltes Brot
- **100 n. Chr. Talmud**
  - verschimmeltes Getreide in Dattelwein
- **800 n. Chr. Lorscher Arzneibuch**
  - "Man reibt Schimmel von trockenem Käse und etwas weicherem Schafdung von gleichen Teilen und gibt ein klein wenig Honig hinzu: es heilt innert 20 Tagen."



Wainwright, The Mycologist 1989 – Stoll, Gesch Pharmazie 1990 – Reiss, Z Mykologie 1994

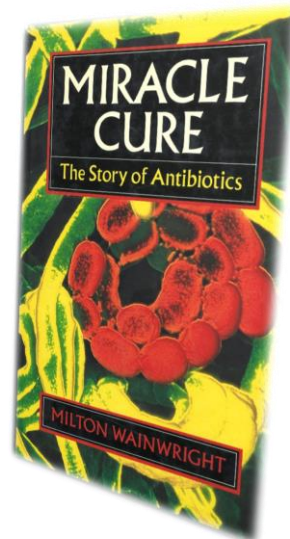
www.istambul.gov.tr 15.2.2015 14:08



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### Schimmelpilz als Therapieoption

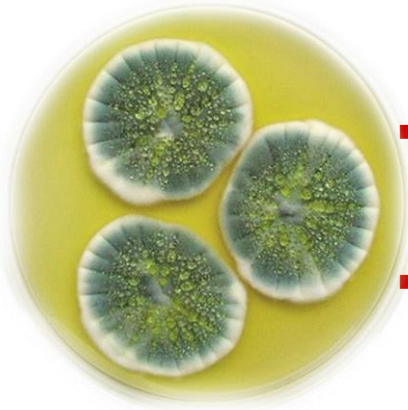
- In vielen Bauernhäusern Englands buk man an Gründonnerstag oder Karfreitag ein paar kleine Kuchen mehr als gebraucht wurden. Man ließ sie verschimmeln, schabte die Schimmelschicht ab und benutzte sie das ganze Jahr über als Heilmittel gegen Schnitte und Abschürfungen der Haut.
- Ähnliche Befunde existieren aus der Volksmedizin in Afrika, dem Nahen Osten und in Amerika. So wird berichtet, daß ein Mediziner der Indianer ein Beingeschwür durch Auflegen von verschimmelten, zu einem Pulver zermahlene Maiskörnern heilte. Möglicherweise war an der Heilwirkung die antibakteriell wirkende Penicillinsäure beteiligt, die auf Mais von einigen *Penicillium*-Arten gebildet wird.
- Ein Eingeborenenstamm Südafrikas glaubt, daß Infektionen geheilt werden können durch ein Präparat, das folgendermaßen hergestellt wird: ein schielendes Kind muß Getreidekörner kauen, die dann an die Äste eines bestimmten Baumes gehängt werden, der nahe am Wasser wächst, wo die Körner verschimmeln. Solche Pilze könnten ein antibakteriell wirksames Stoffwechselprodukt gebildet haben, wobei allerdings unklar ist, welche Rolle hierbei das schielende Kind spielt.
- In England wurden Abszesse, Geschwüre, Furunkel oder Eiterbläschen mit einem Aufguß aus grünem Schimmel, der von befallenen Orangen stammte, behandelt. Ebenso wurden in England Wunden dadurch geheilt, daß ein Stück Leinen aufgelegt wurde, auf dem von Schinken abgekratztes Fett mit grünem Schimmel aufgetragen worden war.
- Auch eine Schimmelschicht auf Himbeermarmelade (England, Canada), aufgetragen auf ein Taschentuch, besitzt heilende Wirkung gegenüber Eiterblasen auf der Haut.





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Pinselschimmel (*Penicillium*)



- ***Penicillium chrysogenum***
  - ubiquitärer Saprobiont
  - lebt in toten, sich zersetzenden, organischen Substanzen
- ***Penicillium glaucum***
  - Joseph Lister behandelt 1884 eine Wundinfektion
  - Einsatz von Patulin
- ***Penicillium brevicompactum***
  - Bartolomeo Gosio isoliert 1893 Mycophenolsäure
  - Wachstumshemmung von *Bacillus anthracis*

Florey, Lancet 1946

cs.steinkilicher.com/4/2/26/29/232380.../13.04.2019 20:38



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## *Penicillium's* Aktivität gegen Bakterien

Jahr	Forscher	Land	Beobachtung
1870	J. B. SANDERSON	England	Bakterien werden im Reagenzglas durch " <i>Penicillium</i> " gehemmt.
1871	J. LISTER	England	Ähnlicher Antagonismus: Zeichnungen, die " <i>Penicillium glaucum</i> " darstellen sollen.
1872	POLOTERNOV & MANASSEIN	Rußland	"Grüne Schimmelpilze" hemmen Staphylococccen.
1874	J. TYNDALL	England	Viele Bakterien können in einer Kulturlösung von <i>Penicillium</i> nicht wachsen.
1877	LEBEDNSKI	Rußland	Penicillien sind antibakteriell.
1884	J. LISTER	England	Behandlung einer Wundinfektion mit " <i>Penicillium</i> ".
1885	F. S. DENNIS	USA	" <i>P. glaucum</i> " vernichtet Bakterien.
1895	V. TIBERIO	Italien	Extrakt eines Schimmelpilzes (" <i>P. glaucum</i> ") unterdrückt das Wachstum pathogener Bakterien.
1896	B. GOSIO	?	Entdeckung der Mycophenolsäure aus <i>Penicillium</i> .
1897	E. DUCHESNE	Frankreich	Pilze der Gattung <i>Penicillium</i> hemmen das Wachstum von Bakterien.
1904	TARTAKOVSKI	Rußland	<i>Bacillus anthracis</i> wird durch Extrakte von " <i>Penicillium glaucum</i> " gehemmt.
1913	ALSBERG & BLACK	USA	Entdeckung von Penicillinsäure aus <i>Penicillium puberulum</i> .
1921	LIESKE	Deutschland	Extrakte von <i>Penicillium</i> -Kulturen sind bakterizid.



Lowe, Mycologia 1983 – Hanssen, Dt Apotheker-Zeitung 1993 – Reiss, Z Mykologie 1994



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZ

## Natur vs Chemie

### HERSTELLUNG

- **biosynthetisch**  
von Bakterien oder Pilzen  
Bacitracin, Polymyxin, Penicillin
- **halbsynthetisch**  
Betalactamring-Substitution  
Penicilline, Cephalosporine
- **vollsynthetisch**  
Totalsynthese  
Monobactam, Chloramphenicol  
Sulfonamide, Chinolone

### Penicillin

*Penicillium chrysogenum*

### Cephalosporin

*Cephalosporium acremonium*

### Erythromycin

*Streptomyces erythreus*

### Streptomycin

*Streptomyces griseus*

### Tetracycline

*Streptomyces rimosus*

### Vancomycin

*Streptomyces orientalis*

### Amphotericin B

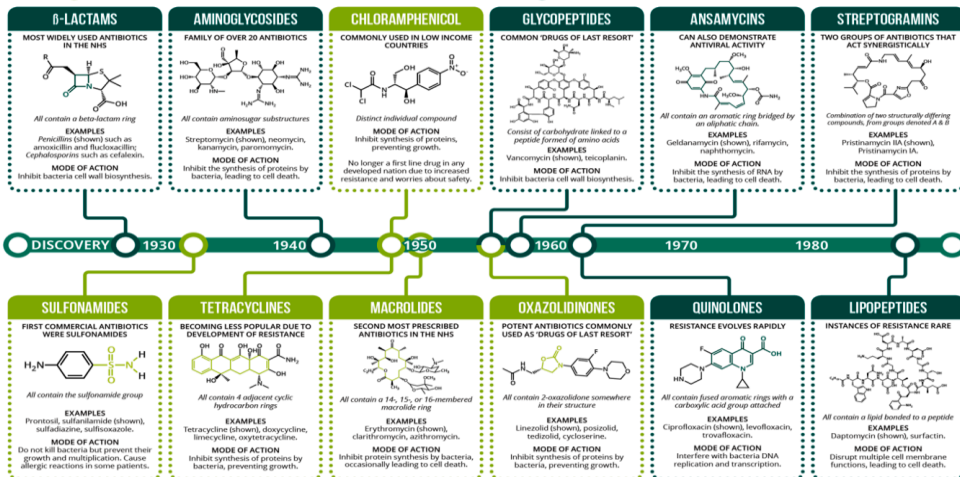
*Streptomyces nodosus*



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZ

## Überblick I – Substanzklassen

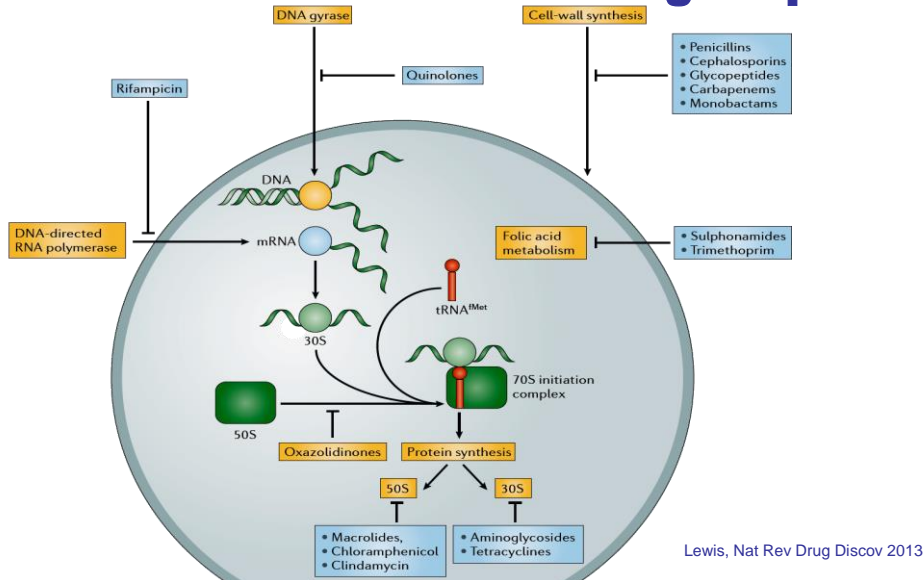
**Key:** ● COMMONLY ACT AS BACTERIOSTATIC AGENTS, RESTRICTING GROWTH & REPRODUCTION ● COMMONLY ACT AS BACTERICIDAL AGENTS, CAUSING BACTERIAL CELL DEATH





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZ

## Überblick II – Angriffspunkte



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZ

## 1899 [1898] – Pyocyanase

- **1898 Eduard von Freudenreich**
  - Nachweis antimikrobieller Aktivität des blauen Pigmentes von *Bacillus pyocyaneus* (*P. aeruginosa*)
- **1899 Rudolf Emmerich & Oscar Löw**
  - Erster klinischer Einsatz des "Antibiotikums" Pyocyanase
- **1945 E. E. Hays**
  - Nachweis von antimikrobiellen Substanzen
- **2008 J. F. Dubern & S. P. Diggle**
  - Nachweis von Quorum sensing

Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit zu Berlin. (II. chirurg. Abteilung: Oberarzt Dr. Mühsam.)  
Zur Behandlung von Infektionskrankheiten, speziell der Diphtherie, mit Pyocyanase.  
Von  
Dr. Karl West,  
Assistent.

Während vor der Serumbehandlung die Diphtheriebehandlung vorwiegend in der lokalen Anwendung chemischer und antiseptischer Mittel bestand, ist bei der Serumtherapie die lokale Behandlung etwas in den Hintergrund getreten. In unserer Zeit sind die Betroffenen, die Diphtheriekranken selbst durch ein Mittel zu werden, durch Anwendung der von Emmerich und Löw angegebenen Pyocyanase.

Die beiden Autoren beschäftigten sich schon seit 1900 mit bakteriellen Erkrankungen, Pyocyanase gegen die verschiedensten gewöhnlich gegen die Diphtherie, in die Öffentlichkeit zu bringen. Auch andere Autoren (Vaerst, Schapiro, Tavernari u. a.) bestätigten die baktericide Kraft der Pyocyanase.

Über günstige Erfolge bei Säuglingsgrippe (Meningococcus catarrhalis) und bei Meningitis epidemica haben Emmerich und Löw berichtet.

Emmerich und Löw haben als erste die Aufmerksamkeit auf die durch Autolyse aus Bakterien entstehenden baktericidenzyme, Nukleasen, und bezeichnet diese als proteolytische Kinetoplasten derselben Bakterienart aufzulösen, denen sie ihren Ursprung verdanken.





## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### 1910 [1907] – Salvarsan



- **1907 Paul Ehrlich**
  - > 600 Arsenverbindungen synthetisiert und überprüft
  - Versuchsnummer 606 patentiert
- **"Probandentest"**
  - 2 freiwillige Ärzte infiziert
  - anschließend Nr. 606 injiziert
- **"Phase 3-Studie"**
  - hoffnungslose Pat behandelt
- **September 1910**
  - >10.000 Syphiliskranke mit Salvarsan behandelt



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### Salvarsan & Neosalvarsan



**Therapiestandard  
bis  
1940**

**1. Chemo-  
therapeutikum**

Ehrlich & Hata: Die Experimentelle Chemotherapie der Syphilosen. Berlin, Julius Springer 1910



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung der Sulfonamide I

### ■ 1908 Paul Gelmo

- Herstellung des ersten Sulfonamids zur Tuchfärbung

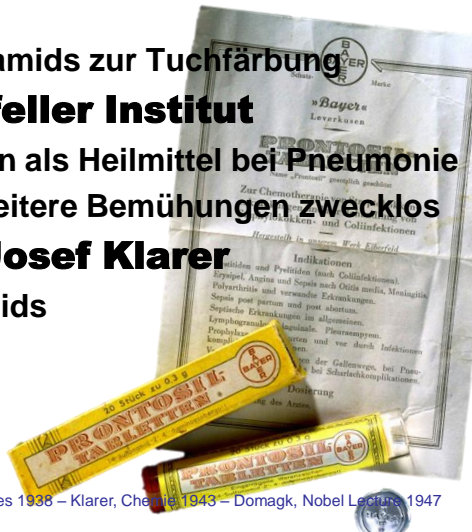
### ■ 1919 New Yorker Rockefeller Institut

- Sulfonamid-Chinin-Mischungen als Heilmittel bei Pneumonie

- Beurteilung: kein Resultat – weitere Bemühungen zwecklos

### ■ 1932 Franz Mietzsche & Josef Klarer

- Synthese des ersten Sulfonamids



Mietzsche, Ber Deut Chem Ges 1938 – Klarer, Chem 1943 – Domagk, Nobel Lect 1947



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung der Sulfonamide II

### ■ 1935 Gerhard Domagk

- Entdeckung der antibakteriellen Aktivität von Prontosil

**DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT**  
Die Wirkung von Chemotherapeutika der Sulfonamide-Gruppe  
Von Prof. Dr. G. Domagk

Es ist ein allgemein bekanntes Faktum, daß die Sulfonamide-Gruppe von Chemotherapeutika eine wichtige Rolle in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten spielt. Die Sulfonamide sind in der Lage, die Vermehrung der Bakterien zu verhindern, indem sie die Synthese von Folsäure blockieren. Dies führt zu einer Hemmung der Zellteilung und schließlich zum Absterben der Bakterien. Die Sulfonamide sind wirksam gegen eine Vielzahl von Bakterien, einschließlich Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken. Ihre Anwendung hat die Behandlung von Infektionskrankheiten erheblich verbessert und die Sterblichkeitsrate bei vielen dieser Krankheiten gesenkt.

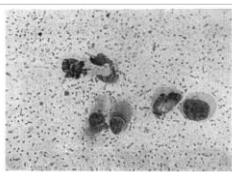


Abb. 1

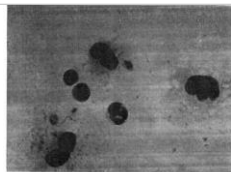


Abb. 2

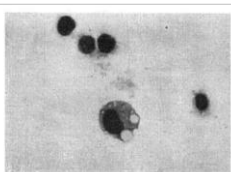


Abb. 3

Abb. 1 Mit Streptokokken intraperitoneal infizierte, unbehandelte Maus. Bauchfellabstrich 24 Std. nach der Infektion. Massenhaft Kokken und reichlich zerfallende Exsudatzellen neben spärlich noch erhaltenen Monozyten. — Abb. 2 Mit Streptokokken intraperitoneal infizierte und mit Prontosil subkutan behandelte Maus, 24 Std. nach der Infektion. Vergrößerte Monozyten, gut erhaltene Erythrozyten. Weder freie noch intrazellulär gelagerte Kokken. — Abb. 3 Mit Streptokokken intraperitoneal infizierte und Prontosil subkutan behandelte Maus, 48 Std. nach der Infektion. Lymphozyten und einige Monozyten mit Vakuolen im Protoplasma. Keine Kokken!

Aus der Inneren Abteilung der Städtischen Krankenhausanstalten in Wuppertal-Eberfeld. Chefarzt: Prof. Klee  
**Prontosil bei Streptokokkenkrankungen**  
Von PH. KLEE und H. RÖMER

Aus der Hautklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Direktor: Prof. Schreus  
**Chemotherapie des Erysipels und anderer Infektionen mit Prontosil**  
Von H. TH. SCHREUS



Domagk, Dtsch Med Wochenschr 1935 – Klee, Dtsch Med Wochenschr 1935 – Schreus, Dtsch Med Wochenschr 1935



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1936 [1932] – Sulfonamide

### ▪ Cotrimoxazol

- Cotrimoxazol (Bactrim®)

- ➔ Pneumocystis-Pneumonie
- ➔ Nokardiose
- ➔ Toxoplasmose
- ➔ Isospora belli
- ➔ Brucellose
- ➔ MRSA-Protheseninfektion

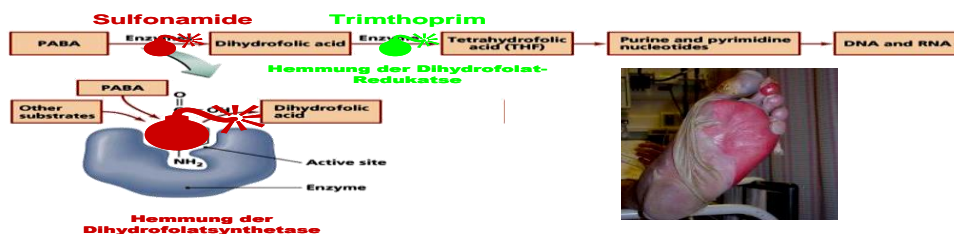
⊙ 3 x 960 mg p.o.  
⊙ 3 x 960 mg i.v.

### ▪ Trimethoprim

- Trimethoprim (Motrim®)

- ➔ Harnwegsinfektion
- ➔ Staphylokokken-Infektion

⊙ 1 x 400 mg p.o.



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung von Penicillin I

### ▪ 1928 Alexander Fleming

- Entdeckung (zufällig) von Penicillin
- Herstellung konzentrierter, reiner Penicillinlösung erfolglos

### ▪ 1932 Harold Raistrick

- Isolierung von Penicillin mittels Äther

### ▪ 1938 Walter Florey & Ernst Boris Chain

- Einsatz der Verteilungs-Chromatographie zur Reinigung
- Überführung in stabile Salze
- Behandlung des ersten Patienten (*S. aureus*) am 12.2.1941

### ▪ 1942 C. H. Rammelkamp

- Beschreibung Penicillin-resistenter *S. aureus*-Stämme



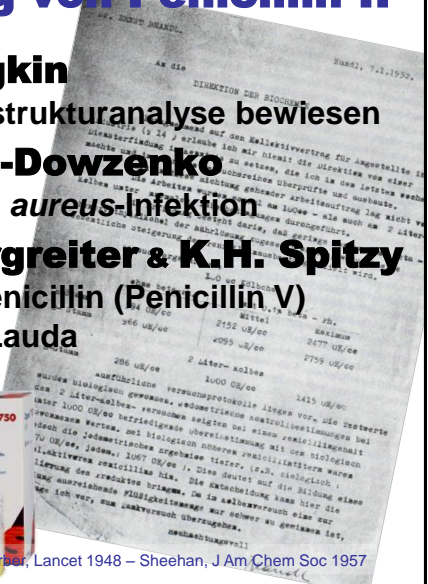
## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### Entwicklung von Penicillin II

- **1945 Dorothy Crowfoot Hodgkin**
  - Betalaktamstruktur durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen
- **1948 Barber & Rozwadowska-Dowzenko**
  - Erstbeschreibung einer Pen.-res. *S. aureus*-Infektion
- **1952 Ernst Brandl, Hans Margreiter & K.H. Spitz**
  - Entdeckung von Phenoxymethyl-Penicillin (Penicillin V)
  - Klinische Erprobung an der Klinik Lauda
  - 1953 Markteinführung von Oспен®
- **1954 John Clark Sheehan**
  - Totalsynthese von Penicillin



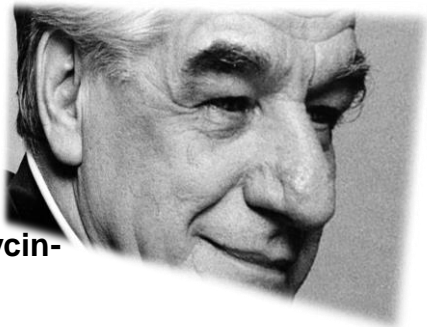
Barber, Lancet 1948 – Sheehan, J Am Chem Soc 1957



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### Entwicklung von Penicillin III

- **1959 Batchelor (Fa. Beecham)**
  - Entwicklung von Methicillin
- **1960 Jevons**
  - Entdeckung der ersten Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämme (MRSA)
- **1962 Karl Hermann Spitz**
  - Einführung der hochdosierten Penicillintherapie
- **1997 Hiramatsu**
  - Erstbeschreibung einer Vancomycin-resistenten *S. aureus*-Infektion



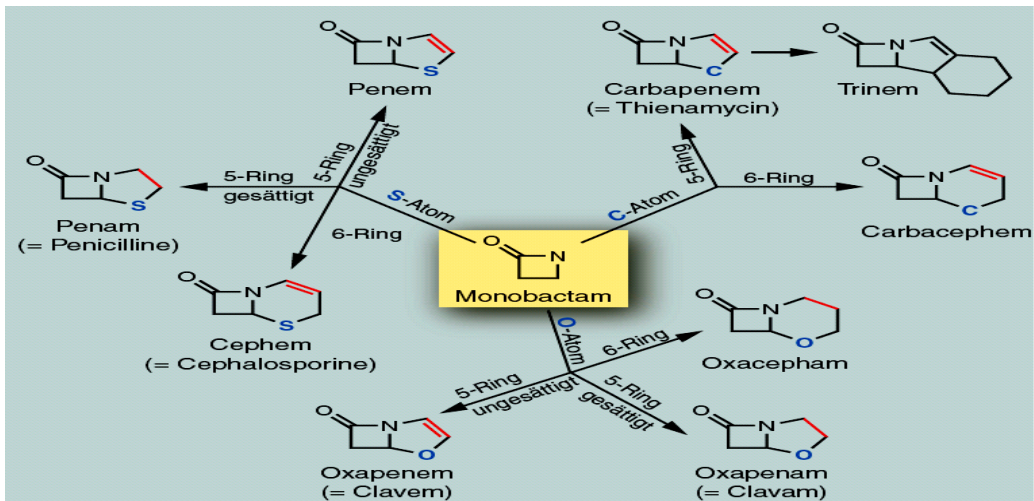
Sheehan, J Am Chem Soc 1957 – Jevons, Lancet 1963 – Hiramatsu, J Antimicrob Chemother 1997 – AURES 2014





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Der Betalaktamring



Holzgrave, Pharmazie aus unserer Zeit 2006



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1941 [1928] – Penicillin

- **Benzylpenicillin**
    - Penicillin G
    - Benzathin-Penicillin (Retarpen®)
  - **Phenoxyethylpenicillin**
    - Penicillin V (Ospen®)
  - **Aminopenicillin**
    - Amoxicillin (Gonoform®, Augmentin®)
    - Ampicillin (Standacillin®, Unasyn®)
  - **Amidinopenicillin**
    - Pivmecillinam (Selexid®)
  - **Isoxazolylpenicillin**
    - Flucloxacillin (Floxapen®)
  - **Carboxypenicillin**
    - Temocillin (Negaban®)
  - **Ureidopenicillin**
    - Piperacillin (Pipril®, Tazonam®)
- ➔ Meningitis
  - ➔ ambulant erw. Pneumonie
  - ➔ Erysipel
  - ➔ Borreliose
  - ➔ Bißwunden
  - ➔ Enterokokkeninfektionen
  - ➔ ambulant erw. Pneumonie
  - ➔ Harnwegsinfektion
  - ➔ Otitis media
  - ➔ Harnwegsinfektion
  - ➔ Staphylokokkeninfektion
  - ➔ Enterobakterien (inkl. ESBL)
  - ➔ Pseudomonasinfektion
  - ➔ schw. nosokomiale Infektion
- ⊙ 3 x 15 IU i.v.
  - ⊙ 1 x 2.4 IU i.m.
  - ⊙ 3 x 1.5 IU p.o.
  - ⊙ 3 x 4.4 g i.v.
  - ⊙ 3 x 5 g i.v.
  - ⊙ 3 x 0.4 g p.o.
  - ⊙ 3 x 4 g i.v.
  - ⊙ 2 x 2 g i.v.
  - ⊙ 3 x 4.5 g i.v.



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Sir Alexander Fleming's Warnung



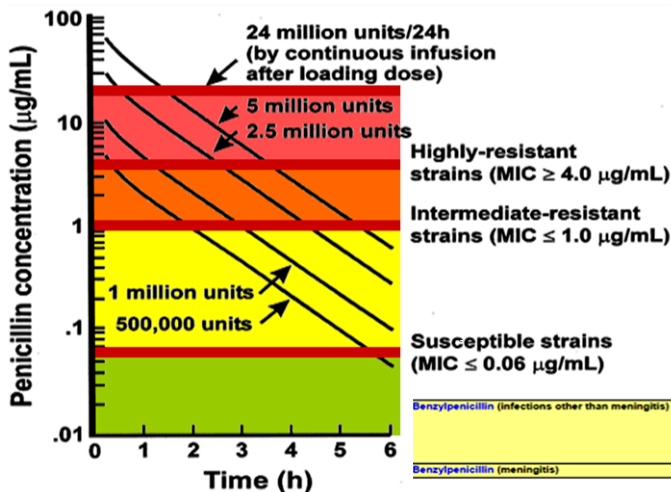
"It is **not difficult** to **make** microbes **resistant** to penicillin in the laboratory by exposing them to **concentrations not sufficient** to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body ..."

Sir Alexander Fleming's Rede anlässlich der Nobelpreisverleihung 1945



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Penicillin G & Pneumokokken



	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Benzylpenicillin (infections other than meningitis)	0.06 <sup>1,2</sup>	2 <sup>1,2</sup>	1 unit	Note <sup>a</sup>	Note <sup>a</sup>
Benzylpenicillin (meningitis)	0.06	0.06 <sup>b</sup>	1 unit	Note <sup>a</sup>	Note <sup>a</sup>

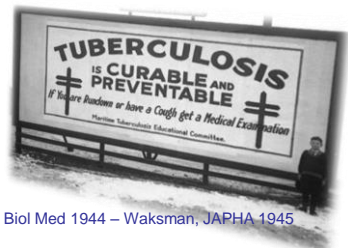
Bryan, Chest 1997 – Feldman, J Lab Clin Med 2004 – www.eucast.org



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung der Aminoglykoside

- **1939 Dep of Microbiology, Rutgers University**
  - Beginn der Isolierung von Antibiotika aus Mikroorganismen
- **1940 Selman A. Waksman**
  - Isolierung von Actinomycin aus *Streptomyces antibioticus*
- **1943 Albert Schatz & Selman A. Waksman**
  - Isolierung von Streptomycin aus *Streptomyces griseus*
- **1944**
  - Erstmalige Gabe von Streptomycin



Waksman, J Bact 1941 – Schatz, Proc Soc Exp Biol Med 1944 – Waksman, JAPHA 1945



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1944 [1943] – Streptomycin

### ältere Aminoglykoside

- Streptomycin
- Neomycin
- Paromomycin

### neuere Aminoglykoside

- Amikacin (**Biklin**®)
- Gentamicin (**Refobacin**®)
- Isepamicin (**Isepacin**®)
- Netilmicin (**Certomycin**®)
- Tobramycin (**Tobrasix**®)

### pro AG:

- ➔ gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien
- ➔ *P.aeruginosa*
- ➔ Tuberkulose
- ➔ Tularämie
- ➔ Endokarditis
- ➔ Sepsis, Urosepsis
- ➔ neutropenisches FUO

### Dosis mg/kg

- ⊙ 1 x 15 mg i.v.
- ⊙ per os
- ⊙ per os
- ⊙ 1 x 15 mg i.v.
- ⊙ 1 x 5 mg i.v.
- ⊙ 1 x 5 mg i.v.
- ⊙ 1 x 5 mg i.v.

### contra AG:

- ➔ schlechte Wirksamkeit gegen Entero- & Streptokokken
- ➔ keine Gewebepenetration
- ➔ nur in Kombination

### RISIKOFAKTROEN

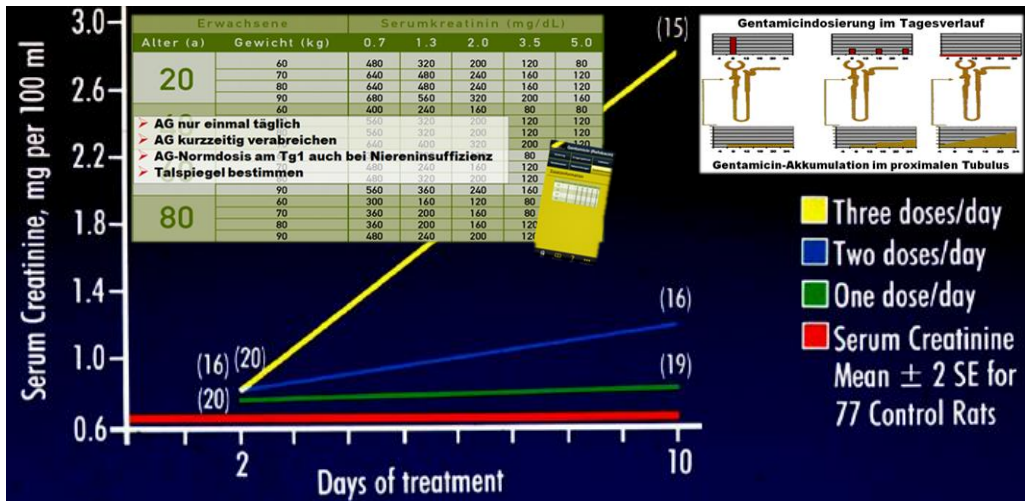
- Therapiedauer > 7 - 10 d
- Dosierungsintervall & Gesamtdosis
- vorbestehende Nierenerkrankung
- Elektrolytmangel (K, Mg), Volumenmangel
- weitere nephrotoxische Medikation

### TALSPIEGEL

Amikacin	5–10 mg/l
Gentamicin	bis 1 mg/l
Netilmicin	bis 1 mg/l
Tobramycin	bis 1 mg/l



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT Nephrotoxizität – einmal vs dreimal



Bennett, J Infect Dis 1979 – Giuliano, Am J Kidney Dis 1986



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT Geschichte der Antibiotikatherapie

- 1910** Paul Ehrlich – Arsphenamin  
Salvarsan® – "heilendes Arsen zusammengesetzt aus *salvare* – retten, heilen sowie *sanus* – gesund, heil und einem Rest des Wortes Arsen
- 1928** Alexander Fleming – *Penicillium notatum*
- 1935** Gerhard Domagk – Sulfamidochrysoidin  
Protonsil® – erstes Sulfonamid-Antibiotikum
- 1943** Abraham Waksman – *Streptomyces griseus*  
Streptomycin – erstes Aminoglykosid/Tuberkulostatikum und erstes Antibiotikum



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1939  
"for the discovery of the antibacterial effects of protonsil"



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945  
"for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases"



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908  
"in recognition of their work on immunity"



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952  
"for his discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis"



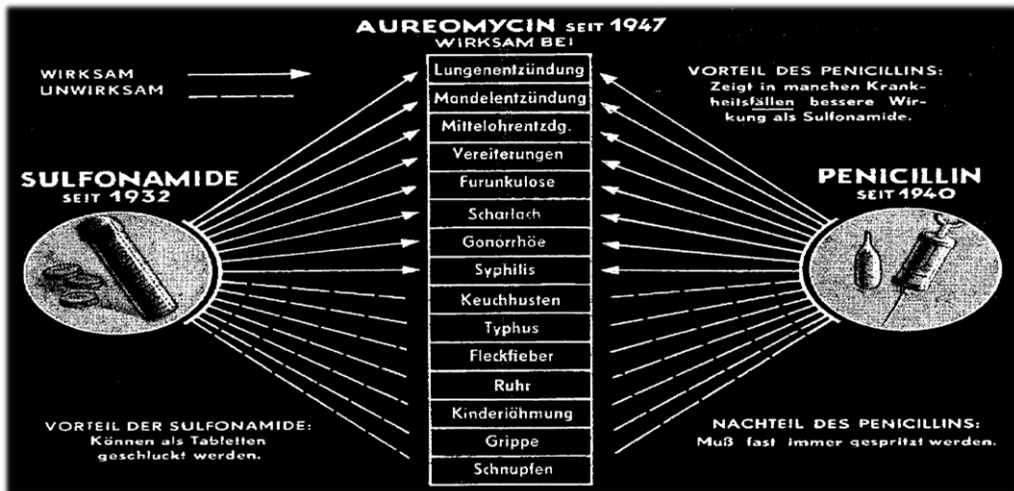
<http://nobelprize.org>





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Aureomycin vs Sulfonamid & Penicillin



Der Spiegel 1951



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1947 [1945] – Aureomycin

### Tetracycline

- Doxycyclin
- Minocyclin (Minocin®)
- Oxytetracyclin
- Tetracyclin (Mystecyclin®)
- Chlortetracyclin (Aureomycin®)

- ➔ ambulant erw. Pneumonie
  - ➔ Akne vulgaris
  - ➔ Chlamydieninfektion
  - ➔ Lymphogranuloma inguinale
  - ➔ Adnexitis
  - ➔ Brucellose
  - ➔ Leptospirose
  - ➔ Tularämie
  - ➔ Borreliose
  - ➔ Rickettsiose
  - ➔ Malaria
  - ➔ Melioidose
  - ➔ Aktinomykose
  - ➔ Helicobacter pylori-Gastritis
- ⊙ 1 x 0.3 g p.o.  
⊙ 1 x 0.3 g p.o.  
⊙ nur topisch

Gram-positive Bakterien	JA	<i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> (MSSA); <i>S. agalactiae</i> , <i>S. anginosus</i> grp. (inkl. <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i> ), <i>S. pyogenes</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. casseliflavus</i> ; <i>E. gallinarum</i> , <i>L. monocytogenes</i> ; <i>S. epidermidis</i> (MSE), <i>S. haemolyticus</i> , <i>E. faecium</i>
Gram-negative Bakterien	JA	<i>C. freundii</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>P. multocida</i> , <i>S. marcescens</i>
Anaerobier	JA	<i>B. fragilis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>P. micros</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.
resistente Gram-positive	JA	<i>S. aureus</i> (MRSA), <i>S. epidermidis</i> (MRSE), <i>E. faecalis</i> (VRE), <i>E. faecium</i> (VRE)
resistente Gram-negative	JA	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>S. maltophilia</i> ESBL-Enterobakterien
<i>P. aeruginosa</i> <i>Protetous</i> spp.	NEIN	

### Glycylcycline

- Tigecyclin (Tygacil®)

- ➔ Haut- & Weichteilinfektion
  - ➔ NAP, VAP
- ⊙ 1 x 300 mg i.v.



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### 1947 [1947] – Chloramphenicol

- **Chemotherapeutikum (vollsynthetisch)**

- **Aplastische Blutschäden**

- Latenzzeit 2 – 8 Wochen
- Mortalität < 50%
- Häufigkeit 1:10 – 40.000, abhängig von Gesamtdosis
- auch nach topischer Gabe

- **Grey-Syndrom**

- Neu- und Frühgeborene
- Erbrechen, Meteorismus
- Hypothermie, Atemstörung
- graue Hautverfärbung
- Kreislaufkollaps



**Dosierung:**

- 3 x 0.5 – 1.0 g i.v./p.o.
- max. Gesamtdosis: 25 – 30 g

... STATIS



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

### Entwicklung der Makrolide

- **1949 Abelardo Aguilar & James M. McGuire**

- Bodenproben aus der Provinz Iloilo (Philippinen)
- Isolierung von Erythromycin als Stoffwechselprodukt von *Saccharopolyspora erythraea* (ehemals *Streptomyces erythreus*)

- **1952**

- Vermarktung als Ilosone® durch Fa. Lilly
- Erteilung des U.S. Patent 2,653,899 im Jahr 1953

- **1981 Robert B. Woodward**

- Totalsynthese des Erythromycins



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1952 [1949] – Erythromycin

### ■ Makrolide

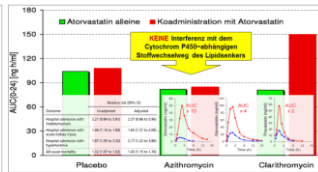
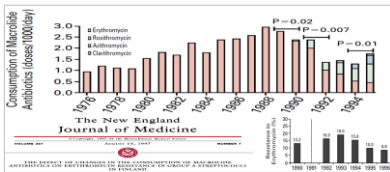
- Azithromycin (Zithromax®)
- Clarithromycin (Klacid®)
- Erythromycin
- Josamycin (Josamid®)
- Roxithromycin (Rulide®)
- Spiramycin (Rovamycin®)
- Fidaxomicin (Difclir®)

- ➔ ambulant erw. Pneumonie ○ 1 x 1.5 g i.v.
- ➔ *Helicobacter pylori* ○ 2 x 0.5 g p.o.
- ➔ akute Otitis media
- ➔ Legionellose ○ 3 x 0.75 g p.o.
- ➔ Erysipel ○ 2 x 0.3 g p.o.
- ➔ Toxoplasmose in Schwangerschaft
- ➔ *C. difficile*-Infektion ○ 2 x 0.2 g p.o.

### ■ Ketolide

- Telithromycin (Ketek®)

- ➔ ambulant erw. Pneumonie ○ 1 x 0.8 g p.o.
- ➔ Sinusitis

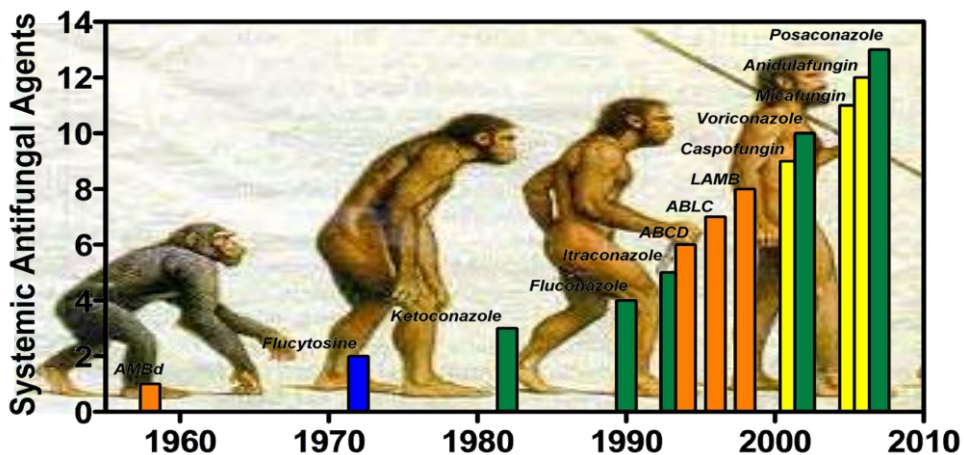


Seppälä, N Engl J Med 1997 – Amsden, J Clin Pharmacol 2002 – Jacobson, Am J Cardiol 2004 – Li, CMAJ 2014



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1957 [1956] – Amphotericin B









# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung der Cephalosporine I

- **1945 Giuseppe Brotzu** (Universität Cagliari)
  - Entdeckung von Cephalosporin-C
  - Reservoir Schimmelpilz *Acremonium chrysogenum* (ehemals *Cephalosporium acremonium*)
- **1954 E. P. Abraham & G. G. F. Newton**
  - Aufklärung der chemischen Struktur
  - Cephalosporin C: Grundsubstanz zur Herstellung von wirksameren, halbsynthetischen Cephalosporinen
- **1964**
  - Einführung von Cephaloridin (Ceph I°)

Abraham, Biochem J 1954 – Newton, Nature 1955 – Newton, Biochem J 1956 – Muggleton, Br Med J 1964

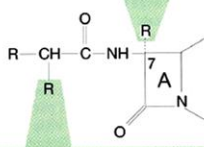


# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung der Cephalosporine I

R: - O - CH<sub>3</sub> (7-Methoxy-Gruppe)  
**Cephamycine**  
→ Stabilität gegen Penicillinase  
→ Hemmung der Cephalosporinase  
→ Aktivität gegen *Serratia* und *Bacteroides fragilis*

S → O - Austausch  
**Oxacepheme**  
→ Wirkungsverstärkung  
→ verminderte Proteinbindung

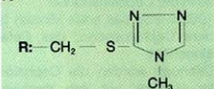


R: - CH<sub>2</sub> - O - CO - CH<sub>3</sub>  
**Acetylierte Cephalosporine**

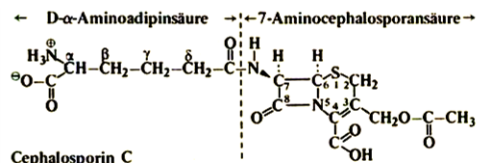
→ rascher Wirkungsverlust

R: - NH<sub>2</sub> (Amino-Gruppe)  
**Aminocephalosporine**  
→ enterale Resorption

R: - COOH (Carboxyl-Gruppe)  
→ Erweiterung des gramnegativen Wirkungsspektrums  
→ Stabilität gegen Cephalosporinase (β-Lactamase)  
→ Aktivität gegen *Pseudomonas*

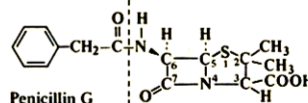


**Methyl-Tetrazolthiol-Gruppe**  
→ Verstärkung der Aktivität gegen gramnegative Keime  
→ Alkohol-Intoleranz



Cephalosporin C

b      Phenylsigsäure → 6-Aminopenicillansäure



Penicillin G

Schmidt, Chemie unserer Zeit 1976 – Graninger, Der sichere Umgang mit parenteralen Cephalosporinen 1994



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1964 [1945] – Cephalexin

- **Cephalosporine I**
  - Cefazolin (Kefzol®) → Staphylokokkeninfektion ⊙ 3 x 2 g i.v.
- **Cephalosporine II**
  - Cefamandol (Mandokef®) → Perioperative Prophylaxe ⊙ 3 x 2 g i.v.
  - Cefotiam (Spizer®) → ambulant erw. Pneumonie ⊙ 3 x 2 g i.v.
  - Cefuroxim (Curocef®) → Erysipel ⊙ 3 x 2 g i.v.
  - Tonsillitis ⊙ 3 x 3 g i.v.
- **Cephalosporine IIIa**
  - Cefotaxim (Claforan®) → Urosepsis, CAP ⊙ 3 x 2 g i.v.
  - Ceftriaxon (Rocephin®) → Haut- & Weichteilinfektionen ⊙ 1 x 4 g i.v.
  - Meningitis, Neuroborreliose ⊙ 1 x 4 g i.v.
- **Cephalosporine IIIb**
  - Ceftazidim (Fortum®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 2 g i.v.
  - Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 2.5 g i.v.
  - Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 3 g i.v.
- **Cephalosporine IV**
  - Cefepim (Maxipime®) → schw. nosokomiale Infektion ⊙ 3 x 2 g i.v.
  - Cefpirom (Cefrom®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 2 g i.v.
- **Cephalosporine V**
  - Ceftarolin (Zinforo®) → Haut- & Weichteilinfektionen ⊙ 3 x 1.2 g i.v.
  - Cetobiprol (Zevtera®) → Pneumonie ⊙ 3 x 1.0 g i.v.

Version 2015\_08\_11



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Cephalosporine 2016



β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor	Aktivität			
	MRSA	ESBL	Serin-Carbapenemase (Typ KPC und Oxa-48)	Metallo-β-Laktamase (Carbapenemase, z. B. NDM, VIM)
Ceftolozan/Tazobactam	–	+	–	–
Ceftazidim/Avibactam	–	+	+	–
Ceftarolin/Avibactam	+	+	+	–

Kern, Internist 2015



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung von Vancomycin

- **1953 Edmund Kornfeld**
  - Isolierung von Vancomycin aus *Streptomyces orientalis*
- **1964 FDA fast-tracked approval**
  - "Mississippi mud"
- **1970er gaschromatographische Reinigung**
- **1988 R. Leclercq**
  - Plasmid-medierte Resistenz von *Enterococcus faecium*
- **1997 K. Hiramatsu**
  - VISA – Vancomycin intermediär empfindl. *S. aureus*-Stämme
- **2002 CDC**
  - Vanco-resistente *S. aureus*-Stämme

Griffith, Rev Infect Dis 1981 – Leclercq, N Engl J Med 1988 – Hiramatsu, J Antimicrob Chemother 1997 – CDC, MMWR 2002



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1964 [1953] – Vancomycin

- |                           |                           |  |                                |
|---------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|
| ▪ <b>Glykopeptide</b>     | - Teicoplanin (Targocid®) | ➔ MRSA-Infektion   | ⊙ 1 x 15 mg/kg                 |
|                           | - Vancomycin              | ➔ Enterokokkeninfektion  | ab Tg4 3x/Wo<br>⊙ 2 x 15 mg/kg |
| ▪ <b>Lipoglykopeptide</b> | - Dalbavancin (Xydalba®)  | ➔ <i>E. gallinarum</i> & <i>E. casseliflavus</i> Vanco-resistent | ⊙ nur per os !                 |
|                           | (Teico-Analogen)          | ➔ Antibiotika-assoziierte Colitis                                |                                |
|                           | - Oritavancin (Orbactiv®) | ➔ Haut- & Weichteilinfektionen                                   | ⊙ 1 x 1.0 g/Wo1                |
|                           | - Telavancin (Vibativ®)   | ➔ MRSA-Infektion   | 1 x 0.5 g/Wo2                  |
|                           | (Vanco-Analogen)          | ➔ MRSA-Infektion   | ⊙ 1 x 1.2 g i.v. ED            |
|                           |                           | ➔ MRSA-Infektion   | ⊙ 1 x 10 mg/kg                 |

### TEICOPLANIN – DOSIERUNG

Loadingdosis	2 x 15 mg/kg KG Tg1 – 3
Erhaltungsdosis	1 x 15 mg/kg KG jd 2.Tg

### TALSPIEGEL

Teicoplanin	40 – 60 mg/l
Vancomycin	15 – 20 mg/l



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Vancomycin – alter Schrott?

### ■ Wirksamkeit

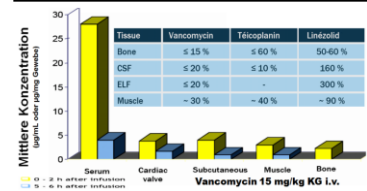
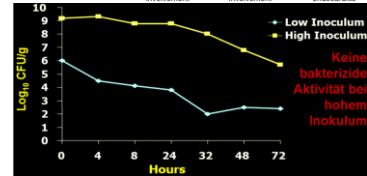
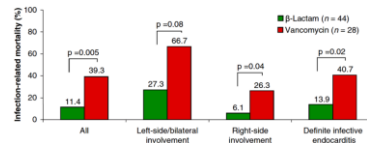
- langsame bakterizide Wirkung
- schwankende MHKs

### ■ Resistenzentwicklung

- steigende MHKs bei MRSA
- Vanco-induzierte Heteroresistenz

### ■ Pharmakologie

- schlechte Gewebepenetration
- Nephrotoxizität
- Dosierungsproblematik



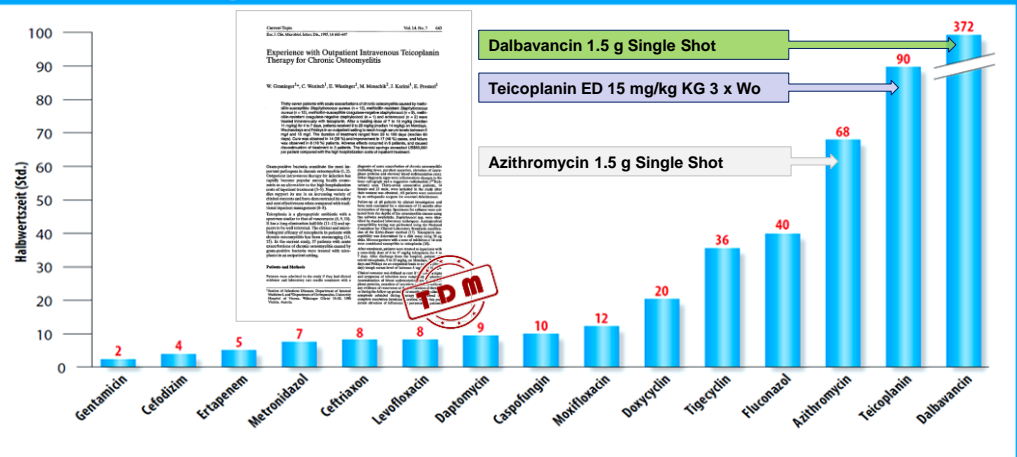
Goldstein, Antimicrobial Agents Chemother 1990 – Wenisch, Clin Infect Dis 1996 – La Plante, Antimicrob Agents Chemother 2004



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Amb Parenterale Antibiotika Therapie

### Halbwertszeiten möglicher APAT-Antibiotika



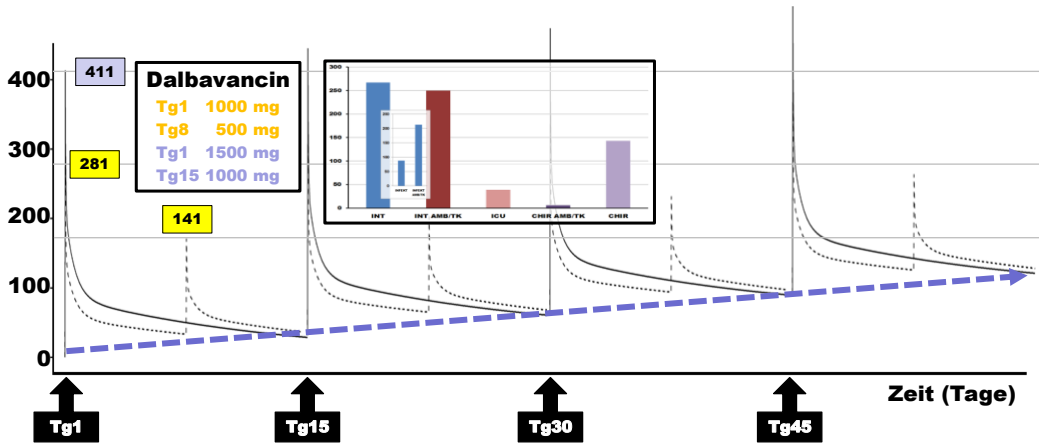
Graninger, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 – Thalhammer, Österreichische Ärztezeitung 2016





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Dalbavancin 01 – 15 – 30 – 45 – 60



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1971 [1957] – Rifamycine (Ansamycine)

### ▪ Rifamycine

- Rifampicin (Rifoldin®)
- Rifabutin (Naxogin®)
- Rifapentin (Priftin®)
- Rifaximin (Colidimin®)

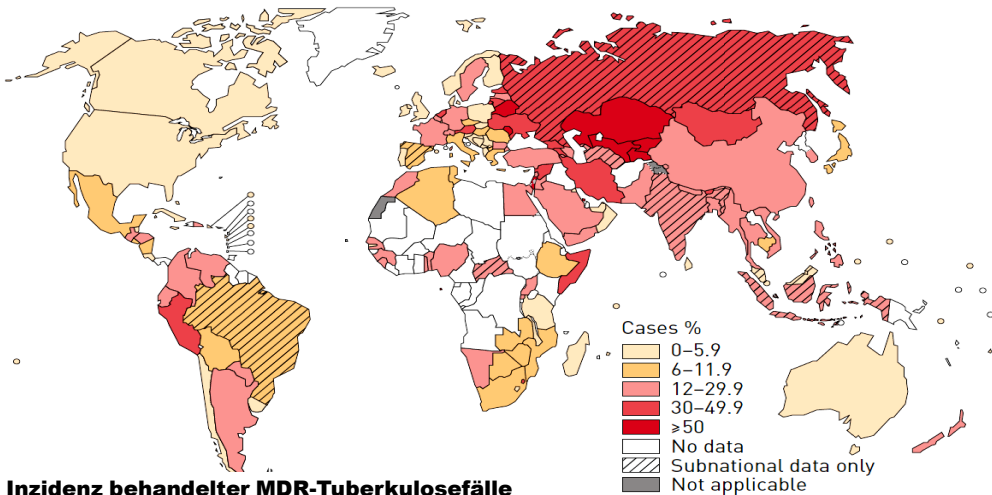
- ➔ Tuberkulose
- ➔ Staphylokokken
- ➔ Meningitisprophylaxe
- ➔ Reisediarrhoe
- ➔ Diverticulitis

- ⊙ 1 x 600 mg p.o.
- ⊙ 2 x 450 mg p.o.
- ⊙ 1 x 5 mg/kg
- ⊙ 1 x 10 mg/kg
- ⊙ 3 x 0.4 g p.o.





## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT ... und die Realität heute

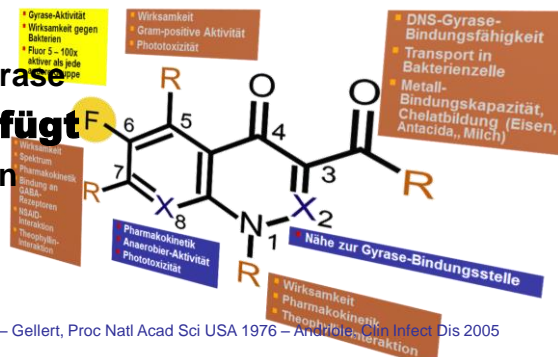


D'Ambrosio, ERJ open res 2015



## ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT Entwicklung der Chinolone

- **1962 George Lesher**
  - Entdeckung der Nalidixinsäure bei Reinigung von Chloroquin aus der Mutterlauge
  - Zulassung nur für die Therapie von Harnwegsinfektionen
- **1976 M. Gellert**
  - Beschreibung der DNA-Gyrase
- **1980 Fluoratom eingefügt**
  - Einführung von Norfloxacin
- **1986 Ciprofloxacin**



Lesher, J Med Pharm Chem 1962 – Gellert, Proc Natl Acad Sci USA 1976 – Andriole, Clin Infect Dis 2005



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1980 [1962] – Norfloxacin

### 1. Generation

- Norfloxacin (Zoroxin®)
- Prulifloxacin (Unidrox®)

- ➔ Harnwegsinfektion
- ➔ AECB (nur Prulifloxacin !)

- ⊙ 2 x 0.4 g p.o.
- ⊙ 1 x 0.6 g p.o.

### 2. Generation

- Ciprofloxacin (Ciproxin®)
- Ofloxacin (Tarivid®)

- ➔ Gram-negative Infektion

- ⊙ 2 x 0.6 g i.v.
- ⊙ 2 x 0.4 g i.v.

### 3. Generation

- Levofloxacin (Tavanic®)

- ➔ bessere Aktivität gegen Gram-positive und "atypische" Erreger
- ➔ Tuberkulose

- ⊙ 1 x 1.0 g i.v.

### 4. Generation

- Gatifloxacin (Bonoq®)
- Moxifloxacin (Avelox®)

- ➔ ambulant erw. Pneumonie
- ➔ deutlich besserer Aktivität gegen Gram-positive und "atypische" Erreger sowie gegen Anaerobier
- ➔ Tuberkulose

- ⊙ 1 x 0.4 g i.v.
- ⊙ 1 x 0.4 g i.v.

Einteilung nach Paul-Ehrlich-Gesellschaft



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Probleme der Fluorchinolone

Jahr	UAWs
Enoxacin	1985 schw. Medikamenteninteraktionen
Pefloxacin	1985 Phototoxizität, Tendinitis
Fleroxacin	1990 Phototoxizität, ZNS-Nebenwirkg.
Temafloxacin	1992 HUS (92 cases)
Lomefloxacin	1993 Phototoxizität, ZNS-Nebenwirkg.
Sparfloxacin	1994 Phototoxizität, QTc Verlängerung
Tosufloxacin	1996 schwere Thrombopenie, Nephritis
Trovafoxacin	1999 Hepatotoxizität (140 cases)
Grepafloxacin	1999 schwere Kardiotoxizität
Clinafloxacin	1999 Phototoxizität, Hypoglykämie



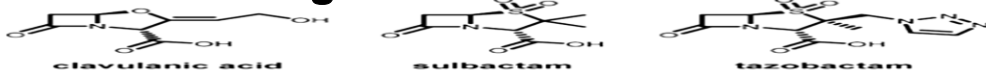
Leone, Drug Safety 2003 – Rubinstein, Chemotherapy 2001 – Adam, MMW Fortschr Med 2005 – AURES 2008



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklg der Betalaktamaseinhibitore

- **1974/75 Beecham**
  - Isolierung von Clavulansäure aus *Streptomyces clavuligerus*
- **1981 Markteinführung von Augmentin®**
- **1982 Synthetisierung von Sulbactam**
- **1986 Synthetisierung von Tazobactam**
- **2015 Zulassung von Ceftazidim/Avibactam**



Hemmung einiger Klasse A Betalaktamasen



Hemmung von Klasse A & C Betalaktamasen: ESBL, AmpC, KPC  
 Variable Hemmung von Klasse D Betalaktamasen  
 KEINE HEMMUNG VON KLASSE B BETALAKTAMSEN

Brown, J Antibiot 1976 – Reading, Antimicrob Agents Chemother 1977 – Ehmann, Proc Natl Acad Sci USA 2012

www.lisambul.gov.tr 15.2.2015 14:58



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1981 [1974] – Amoxicillin/Clavulansäure

- **Clavulansäure**
  - Amoxicillin (Augmentin®) → ambulant erw. Pneumonie ⊙ 3 x 4.4 g i.v.
  - Ticarcillin → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 3.1 g i.v.
- **Sulbactam**
  - Ampicillin (Unasyn®) → ambulant erw. Pneumonie ⊙ 3 x 6.0 g i.v.
- **Tazobactam**
  - Piperacillin (Tazonam®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 4.5 g i.v.
  - Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 3.0 g i.v.
- **Avibactam**
  - Ceftazidim/Avibactam (Avycaz®) → Pseudomonasinfektion ⊙ 3 x 2.5 g i.v.

β-Lactamase	Ambler class	Clavulanate			Sulbactam			Tazobactam		
		K <sub>i</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (nM)	i <sub>50</sub>	K <sub>i</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (nM)	i <sub>50</sub>	K <sub>i</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (nM)	i <sub>50</sub>
TEM-1	A	0.1	60	160	1.6	900	10,000	0.01	97	140
SHV-1	A	1	12	60	8.6	12,000	13,000	0.07	150	5
SHV-5	A		20			1,800			80	
PC1	A		30	1		80			27	1
CTX-M-2	A		200			2,100			20	
CgrA	B		>500,000	>500,000		>500,000			400,000	4,000
PO9	C		>100,000	>500,000		5,600			8.5	50
CMY-2	C	4,365			101			50		
OXA-1	D		1,800			4,700		380	1400	
OXA-2	D		1,400		0.1	140			10	

### Avibactam

1 – 5 Moleküle notwendig, um 1 BL-Molekül zu hemmen

Stachyra, Antimicrob Agents Chemother 2009 – Drawz, Clin Microbiol Rev 2010 – Toussaint, Ann Pharmacother 2014



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Neue BL/BLI-Kombinationen

β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor	Aktivität			
	MRSA	ESBL	Serin-Carba-penemase (Typ KPC und Oxa-48)	Metallo-β-Laktamase (Carbapenemase, z. B. NDM, VIM)
Ceftolozan/Tazobactam	–	+	–	–
Ceftazidim/Avibactam	–	+	+	–
Ceftarolin/Avibactam	+	+	+	–
Aztreonam/Avibactam	–	+	+	+
Imipenem/Relebactam	–	+	+	–
Meropenem/RPX7009	–	+	+	–

Aztreonam wird von Metallo-β-Laktamasen nicht gespalten, hat jedoch nur eine mäßige bzw. unzureichende Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Acinetobacter baumannii*.

Kern, Internist 2015



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Zukünftige Betalaktamaseinhibitoren

- Diazabicyclooctan
- Wirkungsweise
  - Betalaktamaseinhibitor
    - KI A (inkl. KPC)
    - AmpC
  - Antibiotikum gegen Ent
  - Verstärker von Betalakt

Enzymtyp	Molekulare Masse
TEM-1	26,3
TEM-10	26,3
CTX-M-15	27,0
CTX-M-15b	27,0
CTX-M-2	26,3
AmpC	26,3
AmpC of <i>E. cloacae</i>	26,3
AmpC of <i>P. aeruginosa</i>	26,3
CMX-2	26,3
OXA-2	26,3
OXA-23	26,3
OXA-24	26,3

organism	strain	enzyme
<i>Escherichia coli</i>	KC1007	KPC-3
<i>Enterobacter cloacae</i>	KC1008	KPC-3 SHV-11, TEM-1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	K31019	KPC-2, OXA-2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	K31017	KPC-2, OXA-2, SHV-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2, TEM-1, SHV-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, SHV-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1081	KPC-3, SHV-1, TEM-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1081	KPC-3, SHV-11, TEM-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1

clavulanic acid      sulbactam

**MRGN**  
**Metallobetalaktamaseinhibitor NOTA**

- Metallobetalaktamase benötigen Zink
- Inaktivierung durch Chelatoren
- NOTA und DOTA ursprünglich als Radiolabelling für Antibiotika im Rahmen von PET-Untersuchungen
- Konzentrationen von 0.06 mg/L wirksam

NOTA      DOTA

Source: J. Antimicrob. Chemother. 2013





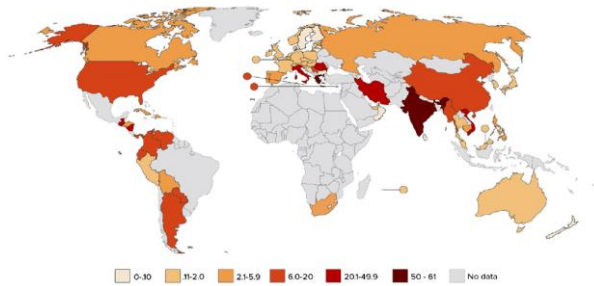
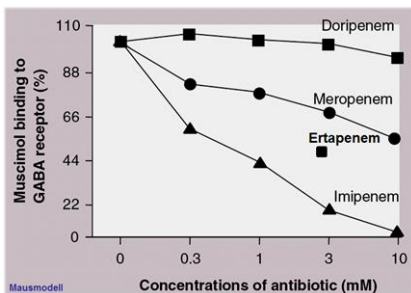
# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Entwicklung der Carbapeneme

### ■ 1976 – 1979

- Fermentation von Thienamycin aus *Streptomyces cattleya*
- Entdeckung der Carbapeneme

### ■ 1985 Erstbeschreibung von Imipenem



Kahan, J Antibiot 1979 – Lister, Expert Rev Anti Infect Ther 2007 – CDDEP 2015



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1987 [1976] – Imipenem

### ■ Carbapeneme – Gruppe 1

- Imipenem/Cilastatin (**Zienam**®)
- Meropenem (**Optinem**®)
- Doripenem (**Doribax**®)

- ➔ schw. nosokomiale Infektion      ⊙ 3 x 2 g i.v.
- ➔ Pseudomonasinfektion            ⊙ 3 x 2 g i.v.
- ➔ Neutropenisches FEO                ⊙ 3 x 1 g i.v.
- ➔ Meningitis (Meropenem)

### ■ Carbapeneme – Gruppe 2

- Ertapenem (**Invanz**®)

- ➔ ambulant erw. Pneumonie        ⊙ 1 x 2 g i.v.
- ➔ gynäkologische Infektion
- ➔ intraabdominelle Infektionen
- ➔ diabetisches Fussyndrom

#### Gruppe 1

Kurze Halbwertszeit (~ 1 Std.), geringe Proteinbindung. Hohe Aktivität gegen *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* und andere Nonfermenter.

#### Gruppe 2

Längere Halbwertszeit (~ 4 Std.), hohe Proteinbindung. **Keine Aktivität** gegen Enterokokken, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* und andere Nonfermenter.

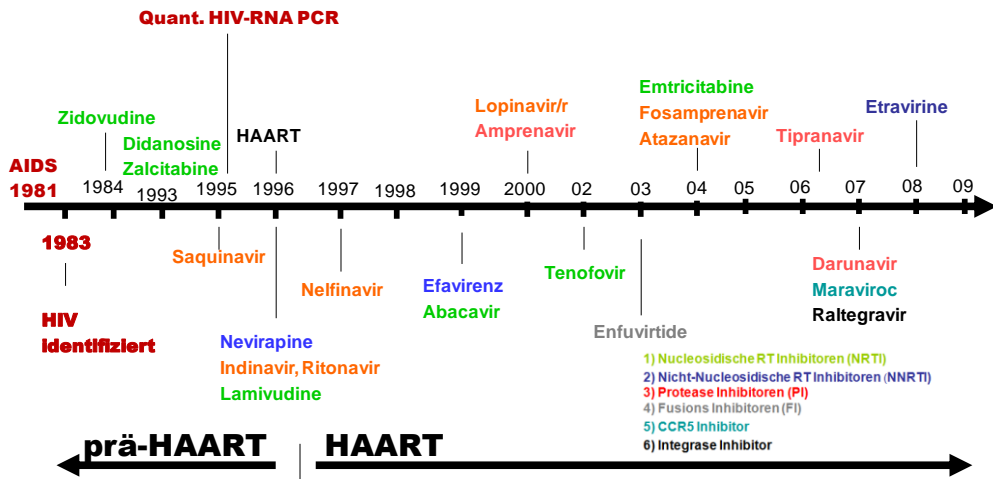
### ■ Monobactame

- Aztreonam (**Azactam**®)            ➔ Gram-negative Infektionen      ⊙ 3 x 2 g i.v.



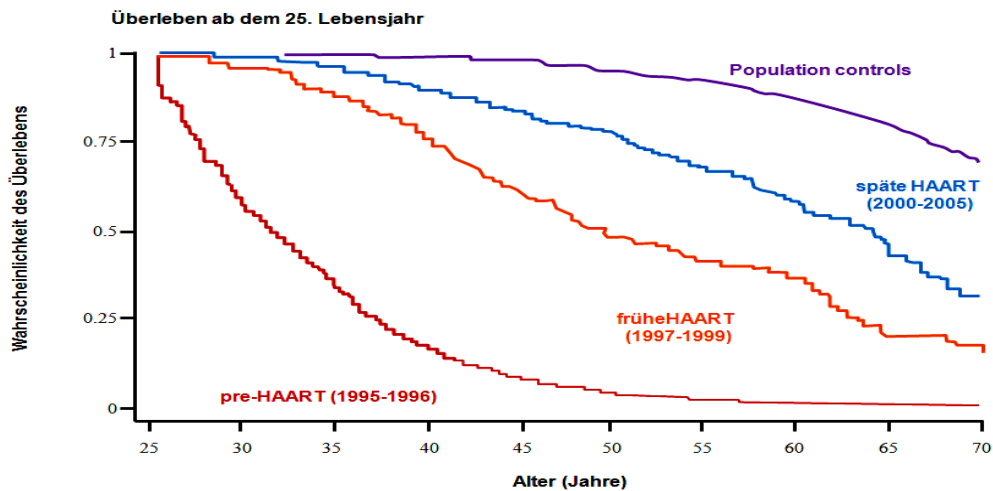
# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## 1987 [1964] – Zidovudine



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Überleben der HIV-Patienten





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT 2001 [1955] – Linezolid

## ▪ Oxazolidinone

- Linezolid (Zyvoxid®)

➔ Haut- & Weichteilinfektion

⊙ 3 x 0.6 g i.v./p.o.

➔ Endokarditis

➔ MDR-Tuberkulose (Reserve)

- Tedizolid (Sivextro®)

➔ Haut- & Weichteilinfektion

⊙ 1 x 0.2 g i.v./p.o.

	Attribute	1st Generation	Next Generation	The Tedizolid Advantage
		Linezolid	Tedizolid	
EFFICACY	MRSA MIC <sub>90</sub> µg/mL	4.0	0.5	More Potent
	<i>In vivo</i> Activity	Bacteriostatic	Bactericidal	Higher <i>In vivo</i> activity
	Lin <sup>r</sup> MRSA ( <i>Cfr</i> ) MIC <sub>90</sub> µg/mL	16.0	0.5	Active Against Linezolid-Resistant Staphylococci
	Frequency of Resistance	3 x 10 <sup>-9</sup>	2 x 10 <sup>-10</sup>	Lower Resistance Acquisition
SAFETY	Granulocyte accumulation and intracellular killing	1	13 fold	Increased Intra-cellular activity
	MAO/Tyramine/SSRI	Yes	No	Fewer Drug Interactions
	PK	Nonlinear (unpredictable)	Linear (predictable)	Lower Inter-Patient Variability
COST EFFECTIVENESS	Myelosuppression	More	Less	Potential to be Safer for Long-Term Dosing
CONVENIENCE	Course of Therapy	10-14 Day	6-7 Day	Fewer Doses
	Dosing Duration Compliance	600 mg BID	200 mg QD	Shorter Duration of Therapy

Schmitt, DACH Expertentreffen 2013



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT 2003 [1980] – Daptomycin

## ▪ 1980 Eli-Lilly

- Fermentationsprodukt von *Streptomyces roseosporus*
- Einstellung der Entwicklung wegen Myositis

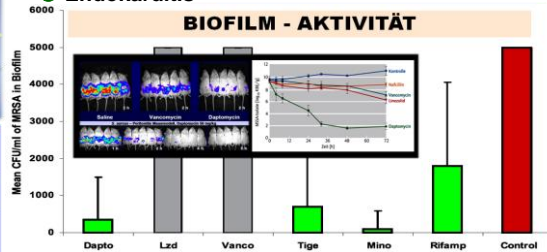
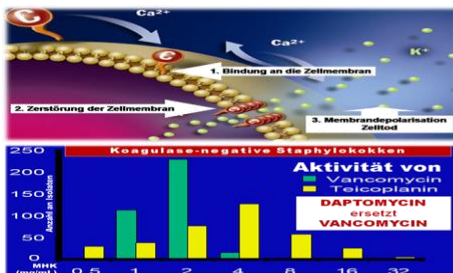
## ▪ Lipopeptide

- Daptomycin (Cubicin®)

➔ Haut- & Weichteilinfektion

⊙ 1 x 10 mg/kg

➔ Endokarditis

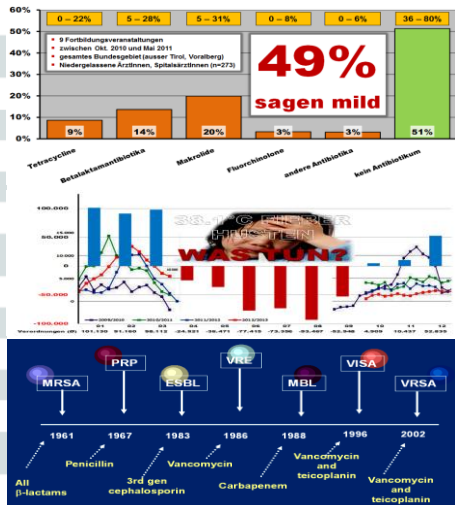


Goldstein, Antimicrobial Agents Chemother 1990 – Mortin, ICAAC 2001 – LaPlante, Exp Opin Pharmacother 2004  
Raad, Antimicrob Agents Chemother 2007 – Wiedemann, Chemother J 2008 – Martis, J Infect 2014



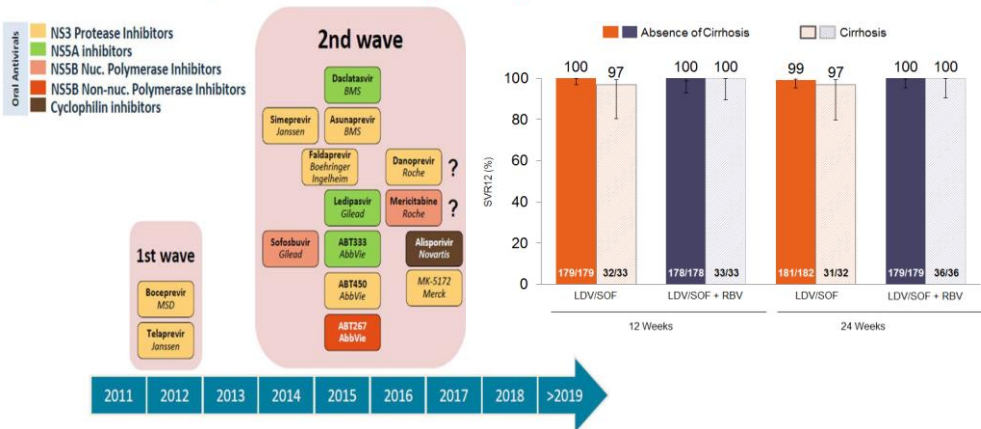
# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT Resistenzentwicklung

Antibiotic class; example	Year of discovery	Year of introduction	Year resistance observed
Sulfadruug; prontosil	1932	1936	1942
β-lactams; penicillin	1928	1938	1945
Aminoglycosides; streptomycin	1943	1946	1946
Chloramphenicols; chloramphenicol	1946	1948	1950
Macrolides; erythromycin	1948	1951	1955
Tetracyclines; chlortetracycline	1944	1952	1950
Rifamycins; rifampicin	1957	1958	1962
Glycopeptides; vancomycin	1953	1958	1960
Quinolones; ciprofloxacin	1961	1968	1968
Streptogramins; streptogramin B	1963	1998	1964
Oxazolidinones; linezolid	1955	2000	2001
Lipopeptides; daptomycin	1986	2003	1987
Fidaxomicin (targeting <i>Clostridium difficile</i> )	1948	2011	1977
Diarylquinolines; bedaquiline	1997	2012	2006



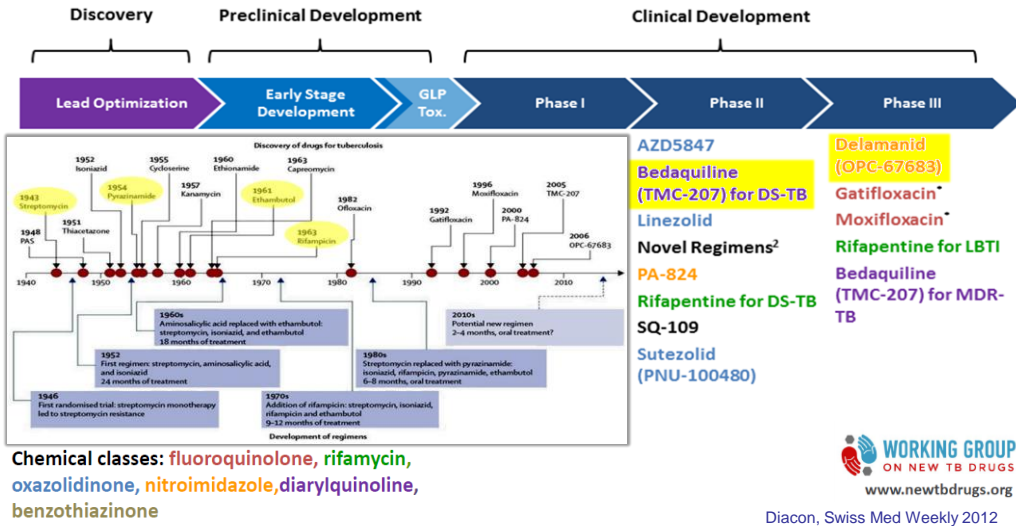
# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT 2011 [†2014] – Telaprevir

## Direct-Acting Antivirals (DAA)





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT 2014 [2004] – Bedaquilin



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT Überblick Antibiotika in der Pipeline

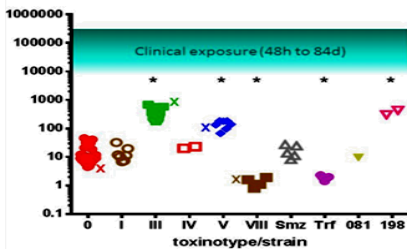
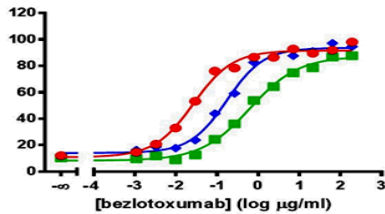
Drug name	Drug name	Drug name	Development phase <sup>a</sup>	Company	Drug class	Cited for potential activity against Gram-negative pathogens? <sup>b</sup>	Known QIDP <sup>c</sup> designation?	Potential indication(s) <sup>d</sup>
	Debio 1450	CG-400549	Phase 2	CrystalGenomics	FabI inhibitor			Acute bacterial skin and skin structure infections, osteomyelitis <sup>e</sup>
Tedizolid (Sivetro)	Aztreonam+Avibactam <sup>g</sup> (ATM-AV)	Finafloxacin						
	BAL30012	GSX2140944						
Dalbavancin (Dalvance)	CRS312							
	LCB01-0371	Letamulin (BC-378)						
Oritavancin (Orbactiv)	MRX-1							
	TD-1607	Impenem/ <sup>h</sup> clavulanate+relbactam (MK-7655)	Defafoxacin	Phase 3	Melecta Therapeutics	Fluoroquinolone	Yes	Yes
Ceftolozane+Tazobactam (Zerbaxa)	WCK 2349							
	WCK 771	Nemonoxacin <sup>h</sup>	Eravacycline	Phase 3	Tetraphase Pharmaceuticals	Tetracycline	Yes	Yes
	AZD0914							
Ceftazidime+Avibactam (CAZ-AV)	S-640266	Omadacycline						
	POL180 (RG 7929)	Radezolid						
	Debio 1452	Ramoplanin	Sothromycin	Phase 3	Compra Inc.	Macrolide (fluranketolide)	Yes	Yes
OP0595 (RG 6080)	Aurofloxacin	Zabofloxacin						
	Bitacidin	SMT 19969	Phase 2	Summit			Yes	C. difficile-associated diarrhea
		Caderidol	Phase 3	Action Pharmaceuticals	Quinolonyl-oxazolidinone		Yes	C. difficile-associated diarrhea
	Ceftarone+Avibactam	Talata (fusidic acid) <sup>g</sup>	Phase 3	Compra Inc.	Fusidane			Prosthetic joint infections, acute bacterial skin and skin structure infections <sup>e</sup>

The PEW charitable trust 2015





# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT 2016 [2010] – Antikörper als Therapie



Lowy, N Engl J Med 2010 – Hernandez, Antimicrob. Agents Chemother 2015 – Morrison, Antimicrob Agents Chemother 2015

## Bezlotoxumab

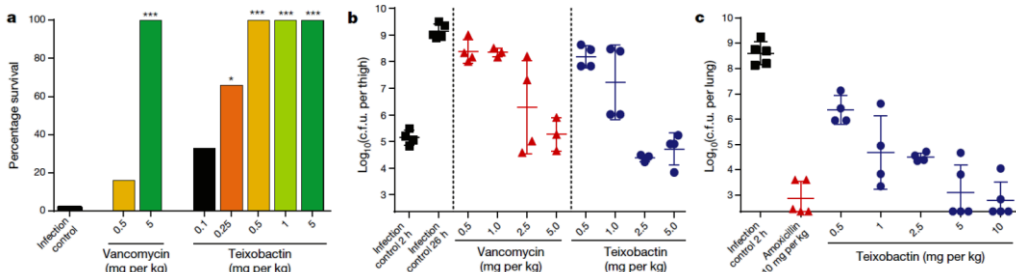
Drug	Company	Development phase	Indication	Target(s)
Bezlotoxumab	Merck & Co.	III	<i>C. difficile</i> infection	<i>C. difficile</i> toxin B
MEDI4893	AstraZeneca	IIb	VAP	<i>S. aureus</i> alpha-toxin
Salvecin (AR-301)	Aridis Pharmaceuticals	II	HAP and VAP	<i>S. aureus</i> alpha-toxin
Panobacumab (AR-101)	Aridis Pharmaceuticals	II	HAP/VAP	<i>P. aeruginosa</i> lipopolysaccharide
MEDI3902	AstraZeneca	II	VAP	<i>P. aeruginosa</i> Pst and PcrV
Shigamab	Bellus Health	II	Shiga toxin <i>E. coli</i> -induced haemolytic uraemic syndrome	<i>E. coli</i> shiga toxin type 2
514G3	Xbiotech	I/II	<i>S. aureus</i> infections	Undisclosed
ASN100	Arsanis	I	HAP/VAP	<i>S. aureus</i> alpha-toxin, and five leukocidin toxins



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT 20?? [2015] – Teixobactin

## A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance

Antibiotic resistance is spreading faster than the introduction of new compounds into clinical practice, causing a public health crisis. Most antibiotics were produced by screening soil microorganisms, but this limited resource of cultivable bacteria was overmined by the 1960s. Synthetic approaches to produce antibiotics have been unable to replace this platform. Uncultured bacteria make up approximately 99% of all species in external environments, and are an untapped source of new antibiotics. We developed several methods to grow uncultured organisms by cultivation *in situ* or by using specific growth factors. Here we report a new antibiotic that we term teixobactin, discovered in a screen of uncultured bacteria. Teixobactin inhibits cell wall synthesis by binding to a highly conserved motif of lipid II (precursor of peptidoglycan) and lipid III (precursor of cell wall teichoic acid). We did not obtain any mutants of *Staphylococcus aureus* or *Mycobacterium tuberculosis* resistant to teixobactin. The properties of this compound suggest a path towards developing antibiotics that are likely to avoid development of resistance.

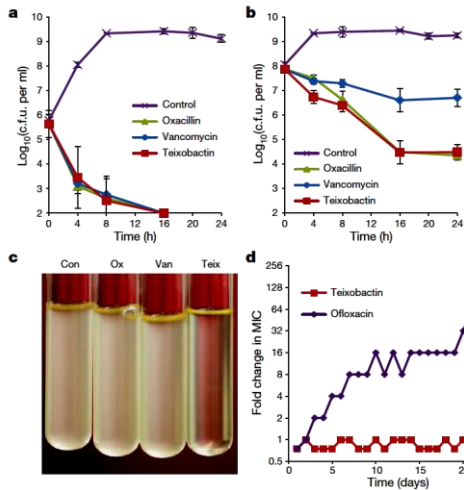


Ling, Nature 2015



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Teixobactin



Organism and genotype	Teixobactin MIC ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.25
<i>S. aureus</i> + 10% serum	0.25
<i>S. aureus</i> (MRSA)	0.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	0.5
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin <sup>R</sup> )	$\leq 0.03$
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.12
Viridans group streptococci	0.12
<i>B. anthracis</i>	$\leq 0.06$
<i>Clostridium difficile</i>	0.005
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.08
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Escherichia coli</i> (asmB1)	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>32

Ling, Nature 2015



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Zulassung & Aktivität – Katheterinfekt

ANTIBIOTIKUM	ZULASSUNG			AKTIVITÄT					DOSIS PARENTERALIA
	BAK	ID	KAT	MRSA	KNS	ARE	VRE	BIOF	
Cefazolin									3 x 2.0 g
Ceftarolin									3 x 0.6 - 1.2 g
Ceftobiprol									3 x 0.5 - 1.0 g
Flucloxacillin									3 x 4.0 g
Dalbavancin									1 x 1500 mg SS
Daptomycin									1 x 10 mg/kg KG
Linezolid									2 - 3 x 600 mg
Tedizolid									2 x 200 mg
Teicoplanin									15 mg/kg KG 3x/Wo
Telavancin	EMA!	EMA!	EMA!						1 x 10 mg/kg KG
Tigecyclin									1 x 200 - 300 mg
Vancomycin									2 x 15 mg/kg KG

BAK Bakteriämie  
 ID Infektiöse Endokarditis  
 KAT Katheterinfektion  
 BIOF Biofilm aktiv

MRSA Methicillin resistente *S. aureus*  
 KNS Koag.-neg. Staphylokokken  
 ARE Amoxicillin resistente Enterokokken  
 VRE Vancomycin resistente Enterokokken

© Thalhammer – ohne Gewähr auf Vollständigkeit!



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Zulassung & Aktivität – Pneumonie

ANTIBIOTIKUM	ZULASSUNG			AKTIVITÄT		
	CAP	NAP	VAP	MRSA	ESBL	PSAE
Cefepim						
Ceftarolin	PRSP					
Ceftazidim						
Ceftazidim/Avibactam						
Ceftobiprol						
Ceftozolan/Tazobactam						
Meropenem						
Piperacillin/Tazobactam						
Dalbavancin						
Daptomycin	KI	KI	KI			
Linezolid						
Tedizolid						
Teicoplanin						
Telavancin		EMA!	EMA!			
Vancomycin						
Ciprofloxacin						

© Thalhammer – kein Anspruch auf Vollständigkeit!



# ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT

## Alternativen zu Antiinfektiva

Comment	Probable spectrum of activity and initial use	Recommendation over the next 5 years
<b>Tier 1 approaches (translational funding to clinical evaluation at phase 2)</b>		
<b>Antibodies</b> Antibodies that bind to and inactivate a pathogen, its virulence factors, or its toxins were widely considered one of the alternative approaches most likely to have major clinical impact. Antibodies were considered a low-risk area with strong science basis, history of safe use, and a high degree of technical feasibility.	Prevent Gram-positive and Gram-negative infection; possibly adjunct use	Basic research and development and translational
<b>Probiotics</b> Probiotics are defined as live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit to the host organism. Defined mixtures of bacteria or the use of non-toxicogenic spores of <i>Clostridium difficile</i> will probably provide therapeutic and prophylactic therapies that will improve current clinical practice for the treatment of <i>C difficile</i> -associated diarrhoea and antibiotic-associated diarrhoea. Basic research to understand the mechanism of action of probiotics in different settings and how they might be used in combination with antibiotics and other alternatives to antibiotics (eg, bacteriophages) could enable their wider use in other indications.	Prevent or treat <i>C difficile</i> -associated diarrhoea or antibiotic-associated diarrhoea	Translational
<b>Lysins</b> Phage lysins are enzymes used by bacteriophages to destroy the cell wall of a target bacterium and are potential replacements for antibiotics because of their direct antibacterial action, and as adjuncts because they act to reduce bacterial burden, weaken biofilms, or both. Emphasis on lysins active against Gram-negative pathogens would be beneficial.	Treat Gram-positive infection	Basic research and development and translational
<b>Wild-type bacteriophages</b> Wild-type bacteriophages that infect and kill bacteria have the potential to replace antibiotics for some indications. Bacteriophage could be used in small doses because they replicate when their host bacterium is present. During treatment of an infection they might also evolve to infect the strains causing the disease. This replication and evolution makes them unique in pharmaceutical product development. More product than was dosed will be present in the patient and that product can change over time; what is sampled after dosing is not exactly what was given to the patient.	Treat Gram-positive and Gram-negative infection	Basic research and development and translational
<b>Engineered bacteriophages</b> The ability to genetically engineer phages with new properties for therapeutic use is potentially advantageous. Many of the challenges associated with mixtures of wild-type phages, such as breadth of strain coverage, development of resistance, and rapid elimination after systemic administration, could be addressed. In-dose selection could be an advantage of this approach, exposure to the larger doses of non-replicating phage required to treat infection might be a drawback.	Treat Gram-positive and Gram-negative infection	Basic research and development and translational
<b>Immune stimulation</b> Successful antimicrobial therapy depends on an appropriate immune response. Immune stimulation has been proposed as a potential adjunct approach in conjunction with antibiotic therapy. Repurposing of phenyl butyrate and vitamin D to enhance expression of innate antimicrobial peptides seems feasible. Oral bacterial extracts are registered and used in clinic to reduce the incidence of respiratory tract infections in some at-risk groups in some regions. If successful, additional clinical trials to substantiate their efficacy in other populations would encourage wider use. The mechanisms by which these extracts might work are unclear but might involve TLRs—eg, TLR2 and TLR9. Targeted interventions could be devised once these mechanisms are understood. The working group focused on assessment of repurposed drugs for immune stimulation rather than assessment of early translational research in this specialty. Generally, there was insufficient target validation for bacterial infection, a high potential for side-effects, variable responses and polymorphisms in patient populations, and responses specific to bacterial species and strain. The clinical development path for host-targeted therapies will probably use non-human primates during product development.	Prevent or provide adjunct therapy for Gram-positive and Gram-negative infection	Basic research and development and translational
<b>Vaccines</b> The long established investment in vaccines for new targets should continue given their potential to substantially reduce the incidence of infection and, therefore, the need for antibiotics. In view of the ageing human population, we need better knowledge of the potential for vaccination in the elderly and how best to dose immune compromised individuals.	Prevention, Gram-positive more than Gram-negative infection	Basic research and development, especially new adjuvants

Czaplewski, Lancet Infect Dis 2016



## **ANTIBIOTIKA – EINST UND JETZT** **Zusammenfassung**

- **Ausreichend hohe Dosierungen schon von Fleming eingefordert**
- **Resistenzentwicklung ein stetes Problem**
- **Antibiotik Stewardship: Einsatz neuer und teurer Antibiotika zur Entlastung älterer und billigerer, aber wirksamerer?**
- **Neue Antibiotika mit sehr eingeschränktem Indikationsspektrum – off&on label-Problem**
- **Zukünftig neue Ansatzpunkte wie Antikörper**