

INFEKTIONSTHERAPIE

ÜBERSICHT

β-Laktamasen und ihre Inhibitoren

Ein viergliedriger β-Laktamring ist der wirkungsrelevante Bestandteil im Molekül aller Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme. Anstelle des physiologischen Substrats mit einer D-Alanyl-D-Alanin-Struktur lagern sich die β-Laktamantibiotika an die Transpeptidase und andere Enzyme der bakteriellen Zellwandsynthese (PBP, Penicillin-bindende Proteine) und blockieren sie irreversibel. Dabei handelt es sich um Vorgänge, die nur möglich sind, solange der Viererring intakt ist. Mit Hilfe von β-Laktamasen gelingt es Bakterien, den Ring zu hydrolysieren und die Antibiotika zu inaktivieren. Jeweils ein Wassermolekül, an der richtigen Stelle platziert, ist ausreichend, um ein Molekül des Antibiotikums zu zerstören.

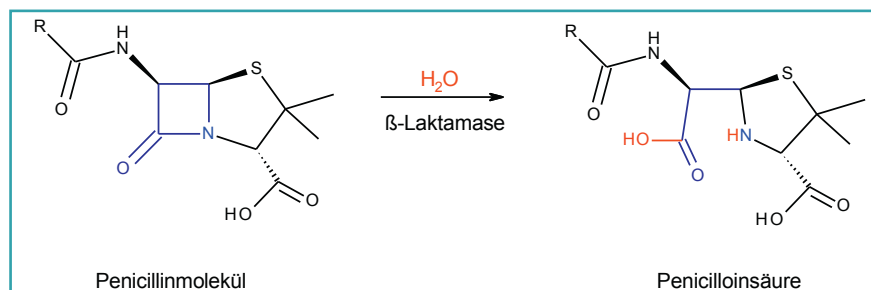


Abbildung: Ein Penicillinmolekül wird durch Hydrolyse geöffnet, das Antibiotikum dadurch inaktiviert (β-Laktamring blau, Wasser rot)

Damit die Hydrolyse funktioniert, ist die katalytische Aktivität der β-Laktamasen notwendig. Zunächst wird eine Hydroxylgruppe in der Aminosäure Serin acyliert, anschließend wird das Wassermolekül aktiviert, um die β-Laktamase wieder herzustellen. Das Antibiotikum liegt nun mit geöffnetem Viererring vor, es kann die Zellwandsynthese in dieser Form nicht mehr beeinflussen. Die Kenntnisse über die β-Laktamasen sind heute sehr detailliert. Seit die erste β-Laktamase - die Penicil-

linase aus grampositiven Staphylokokken - in den 1940er beschrieben wurde, sind weitere, fast 3.000 Enzyme hinzugekommen. Die globale Ausbreitung von β-Laktamase-bildenden Erregern,

die auch Cephalosporine und Carbapeneme unwirksam machen, erschwert heute weltweit die Antibiotikatherapie schwerkranker Patienten. Im Gegensatz zur Penicillinase werden die β-Laktamasen aus gramnegativen Bakterien nicht ins umgebende Milieu abgegeben, sondern sind im periplasmatischen Raum zwischen äußerer Zellmembran und Zellwand lokalisiert. Um die Vielzahl der bekannten Enzyme zu ordnen, werden sie heute in die vier Klassen A, B, C und D nach Ambler

eingeteilt. Andere Einteilungen beziehen sich auf die biochemische Funktionalität und die Art der Antibiotika, die durch sie inaktiviert werden (vgl. Heft 4, 2006; Heft 2, 2019; Archiv auf der Webseite www.infektio.de). Zu den bekannten Details gehört zum Beispiel, dass der Serinrest in Enzymen der Klasse A an Position 70 steht, in den Klasse C-Enzymen an Position 64. Die β-Laktamasen der Klasse B sind anders aufgebaut: hier befindet sich kein Serin im aktiven Zentrum, sondern Zink. Mindestens ein, meist jedoch zwei Zinkionen (Zn²⁺), die durch Histidin und andere Aminosäuren in der richtigen Position gehalten werden, katalysieren die Hydrolyse.

Die meisten β-Laktamasen gehören zur Klasse A, wie zum Beispiel TEM-1. Sie wurde ursprünglich vor mehr als 50 Jahren in Griechenland aus einem *E. coli* isoliert. Der Name des Patienten war Temoneira, womit sich die Abkürzung erklärt. Sie ist besonders bekannt geworden, weil es sich um die erste Plasmid-kodierte β-Laktamase handelt, die sich rasch global verbreitet hat und heute in zahlreichen Bakterienarten nachgewiesen werden kann. Mehr

Inhalt

3-2020

■ Übersicht

β-Laktamasen und ihre Inhibitoren | Seite 25

■ Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (32)

Bakteriostase/Bakterizidie: Theorie und Experiment | Seite 27 freier Text

■ Neueinführungen

Cefiderocol | Seite 30 freier Text

■ COVID-19

Remdesivir - wirklich erfolgreich? | Seite 32

■ Sepsis

Pharmakodynamik von β-Laktamen berücksichtigen | Seite 33

Risikofaktoren für Pseudomonas-Infektionen bei Neutropenie | Seite 34

■ Resistenz

Helicobacter pylori-Resistenz in Deutschland | Seite 35

Multiresistente Tbc - kein Problem mehr? | Seite 35