



Doctoral Thesis

## Untersuchung der antibakteriellen Aktivität von 7 Tetracyclin-Derivaten sowie der Genetik der Tetracyclinresistenz

**Author(s):**

Wanandy, Budiharsono

**Publication Date:**

1980

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000215230> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NR. 6561

UNTERSUCHUNG DER ANTIBAKTERIELLEN AKTIVITÄT VON  
7 TETRACYCLIN-DERIVATEN SOWIE DER GENETIK DER  
TETRACYCLINRESISTENZ

Abhandlung

ZUR ERLANGUNG

DES TITELS EINES DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

DER

Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich

VORGELEGT VON

BUDIHARSONO WANANDY

DIPL. APOTHEKER ETH

GEBOREN AM 30. APRIL 1947

VON INDONESIEN

ANGENOMMEN AUF ANTRAG VON

PROF. DR. P. SPEISER, REFERENT

PROF. DR. F.H. KAYSER, KORREFERENT

1980

## 6. KURZFASSUNG

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde mit einem Kollektiv von 815 Wildtypstämmen, isoliert in den diagnostischen Laboratorien des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich, die Wirkungsaktivität von 7 Tetracyclinderivaten untersucht.

Dabei interessierte vorallem der Vergleich zwischen den klassischen Tetracyclinen und den semisynthetischen Derivaten Methacyclin, Minocyclin und Doxycyclin. Es zeigte sich, dass gegenüber gramnegativen, fakultativ anaeroben Bakterien die verschiedenen Tetracycline mit Ausnahme von Chlortetracyclin vergleichbare Wirkungsaktivitäten aufwiesen. Chlortetracyclin erreichte bei weitem nicht die sonst übliche Aktivität. Innerhalb der grampositiven, fakultativ anaeroben Gruppe liess sich eindeutig eine bessere Wirksamkeit der halbsynthetischen Tetracycline nachweisen. Diese war besonders gegenüber den Staphylokokken ausgeprägt. Gegenüber dem gramnegativen, obligat anaeroben Teilkollektiv war CTC dem TC und OTC leicht überlegen, während gegenüber grampositiven, obligat anaeroben Bakterien wiederum bessere Wirksamkeit von DOXY, MINO und MOTC festgestellt werden konnte. Wird das Gesamt-

kollektiv betrachtet, figurieren in Bezug auf die Wirkungsaktivität in vitro die Tetracycline in folgender Reihenfolge: MINO, DOXY > DMTC, MOTC > TC, OTC > CTC. Chlortetracyclin sollte demnach in der Therapie, falls ein Tetracyclin indiziert ist, mit Vorbehalt angewendet werden.

Aufgrund der erhaltenen, quantitativen Daten ("minimale Hemmkonzentrationen") wurde das Stammkollektiv in die Klassen "resistent", "schwach resistent" und "empfindlich" eingeteilt. Diese Klassierung wurde auf der Basis jeweils verschiedener Normen durchgeführt: der "Deutschen Industrienorm (DIN)", der Norm der "American Food and Drug Administration (FDA)", den Normen "Spitzenkonzentration während eines Dosierungsintervalles mit und ohne Berücksichtigung der Proteinbindung". Beim Vergleich des Kollektives zwischen den verschiedenen Normen zeigten sich zum Teil erhebliche Diskrepanzen. Nur geringere Unterschiede wurden jedoch festgestellt, wenn die Tetracycline innerhalb ein und derselben Interpretation verglichen wurden. Daraus ergibt sich, dass man mit einem Derivat, z.B. dem TC, die Resistenz bzw. Empfindlichkeit von Bakterien stellvertretend für alle Derivate prüfen kann. Nur bei TC-resistenten Staphylokokken muss in einem 2. Arbeitsgang das Verhalten gegen Minocyclin nachgetestet werden. Nach welcher "Norm" das Ergebnis der

Testung mit Tetracyclin zu interpretieren ist, bleibt im Moment noch ungewiss. Die grösste Erfahrung weltweit hat man sicher mit der FDA-Norm, die eine klinisch relevante Interpretation zu geben scheint.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der genetische Aspekt der TC-Resistenz untersucht. Es wurde vor allem geprüft, wie häufig die TC-Resistenz durch gemischte Kultivierung von resistenten Donatoren auf empfindliche Rezeptoren übertragen werden kann. 40 - 60% der gramnegativen, fakultativ anaeroben Keime konnten ihre Resistenz auf entsprechende Rezeptoren übertragen. Die Uebertragungsfrequenz pro Donatorzelle lag in der Grössenordnung von  $10^{-4}$  -  $10^{-5}$ . Bei den Enterokokken wurde die TC-Resistenz ( $\alpha$ -Plasmid) in 38%, vorwiegend zusammen mit anderen Resistenzen, seltener als Monoresistenz unter Vermittlung eines Helfer-Plasmides, ( $\gamma$ -Plasmid) transferiert. Die Uebertragungsfrequenz pro Donorzelle lag zwischen  $10^{-5}$  und  $10^{-6}$ .

## ABSTRACT

---

The first part of this dissertation deals with the antibacterial activity of 7 different tetracyclines against 815 bacterial strains isolated in the diagnostic bacteriology laboratory of the Institute for Medical Microbiology of the University of Zurich.

A comparison of activity between the conventionally used tetracycline and its semisynthetic derivatives viz., methacycline, doxycycline and minocycline is of special interest. The different tetracyclines, excepting chlortetracycline, all have similar antibacterial activity. Chlortetracycline, comparatively shows much lower activity. The semisynthetic tetracyclines have comparatively better antibacterial activity against the facultatively anaerobic, grampositive bacteria especially against staphylococci. Chlortetracycline has a comparatively better activity against some of the obligately anaerobic, gramnegative bacteria than tetracycline and oxytetracycline, while DOXY, MINO and MOTC show a relatively better activity against obligately anaerobic, grampositive bacteria. A comparative antibacterial activity of the tetracyclines tested can be represented thus :

MINO, DOXY > DMTC, MOTC > TC, OTC > CTC

Where therapy with a tetracycline is recommended, chlor-tetracycline should be used with great caution. From the study on the minimal inhibitory concentration (MIC) of the drugs tested, the bacterial strains have been divided into resistant, medium resistant and susceptible groups according to the "Deutsche Industrienorm (DIN)" and the "American Food and Drug Administration (FDA)", and based on the peak concentration of the drug in serum with and without the protein-bound concentration. The data obtained by different recommendations show wide discrepancy, in part, although no significant discrepancy was discernible between the 7 tetracyclines within the data based on a single recommendation. Thus a given tetracycline should be representative in the determination of the resistance or susceptibility of a given bacterial strains. However with TC-resistant staphylococci, the MIC of minocycline should also be tested. It is unclear as to which of the recommendations should serve as a guideline in the interpretation of the results, although the FDA-recommendation based on a clinically relevant interpretation is widely accepted.

The second part of this dissertation deals with the investigation of the genetic aspect of TC-resistance. The experiments conducted were designed to determine the frequency of

transfer of TC-resistance from TC-resistant strains to TC-susceptible ones by mixed cultivation. Forty to sixty percent of the facultatively anaerobic, gramnegative bacterial strains were able to transfer the TC-resistance markers to susceptible receptors at a frequency of  $10^{-4}$  -  $10^{-5}$ . Thirty-eight percent of enterococci strains transferred the TC-resistance markers ( $\alpha$  - plasmid) to the receptors at a frequency of  $10^{-5}$  -  $10^{-6}$ , mostly together with additional markers of resistance, rather than TC-markers alone, that are mobilized by the helper plasmid ( $\gamma$  - plasmid).