



KIT 2005

8. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Neue antibakterielle Wirkstoffe

Dr. med. Thomas Grünewald

Über lange Jahre galt die antibakterielle Therapie als unproblematisch und hocheffizient. In den letzten zwei Jahrzehnten ist es hier insbesondere durch die sprunghafte Zunahme bakterieller Resistenzen gegen gebräuchliche Antibiotika zu einem Paradigmenwandel gekommen: Die Armamentarium von Substanzen mit Wirksamkeit gegenüber grampositiven Bakterien (hier vor allem Staphylokokken), aber auch dezidierten gramnegativen Erregern (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) hat abgenommen.

Diese Entwicklungen, die auch in Deutschland mit Sorge verfolgt werden müssen, zeigen die dringende Notwendigkeit der Entwicklung neuer Antibiotika auf. Betrachtet man dahingehend die Pharmaka-Neuzulassungen in Europa, finden sich nur wenige Novitäten, die hier entstandene Lücken für den Behandler schliessen:

Lediglich eine Substanz mit einem völlig neuen Wirkungsmechanismus ist für die Therapie von Infektionen mit grampositiven Erregern zugelassen worden: das erste Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid. Der neuartige Wirkungsmechanismus impliziert das Fehlen von Kreuzresistenzen mit anderen Substanzklassen. Die Substanz ist primär bakteriostatisch wirksam, hat solide pharmakokinetische Eigenschaften, die sowohl eine parenterale als auch orale Therapie zulassen. Daten belegen, dass sie den zugelassenen Antibiotika z.B. gegen MRSA ebenbürtig ist und Wirksamkeit auch gegen Vancomycin-resistente Enterokokken oder Glykopeptid-resistente Enterokokken besteht. Probleme finden sich auch bei Linezolid durch eine mögliche hämatologische Toxizität in der Langzeitanwendung sowie die zu beobachtende Resistenzentwicklung bei unkritischem Einsatz. Eine weitere Substanz für den Einsatz bei Infektionen mit grampositiven Erregern mit einem neuen Wirkmechanismus und geringem Risiko der Kreuzresistenz ist das Lipopeptid-Antibiotikum Daptomycin, welches in den USA schon zugelassen ist und in Europa vor der Zulassung steht. Daptomycin ist nur parenteral applizierbar, zeichnet sich durch eine signifikante Bakterizidie auch gegen multi-resistente Staphylokokken und Enterokokken aus. Das Auftreten von Myopathien stellt die wesentliche adverse Wirkung der Substanz dar. Erfahrungen bei Patienten mit schweren hepatischen oder renalen Funktionsstörungen sind ebenso begrenzt wie das etwaige Interaktionspotential.

Weiterentwicklungen bestehender Substanzklassen stellen die zweite Gruppe der neu zugelassenen oder demnächst zu erwartenden Antibiotika dar: das Ketolid Telithromycin setzt die Reihe der Makrolid- und Azalid-Antibiotika fort und hat sich

schnell in der Therapie von Infektionen des Respirationstraktes etabliert. Die neuen Fluorochinolone Moxfloxacin und Gatifloxacin, die das schon breite Spektrum der Fluorochinolone um den anaeroben Bereich erweitern und eine im Vergleich mit den klassischen Substanzen bis um den Faktor 1000 höhere Affinität zu den molekularen Zielstrukturen in der Bakterienzelle haben, sind auf jeden Fall eine Bereicherung des therapeutischen Arsenal. Auch bei schon sehr lange bekannten Substanzklassen wie den Tetracyclinen gibt es mit dem daraus evolvierten Glycylcyclin Tigecyclin (in den USA gerade zugelassen) eine interessante Neuerung. Die Substanz verbindet das breite Spektrum der Tetracycline mit einer verbesserten Wirksamkeit auch gegen multi-resistente grampositive Erreger. Erfahrungen mit der Substanz sind bislang auf Studien beschränkt, zeigen aber auch hier schon eine Verbesserung der Therapieoptionen für den Behandler. Selbst bei den β -Lactamen, die zurecht als die Ursprungssubstanzen der antibakteriellen Therapie (Leitsubstanz: Penicillin) angesehen werden dürfen, gibt es mit dem neuen Carbapenem Ertapenem eine neu zugelassene Substanz, die insbesondere für die Behandlung von Erregern, die sog. ESBL-Bildner sind, also spezifische Muster einer Multi-Resistenz zeigen, eine interessante Neuerung darstellt.

Daneben sind sowohl im Bereich der Cephalosporine mit PBP2'-stabilen, den Aminoglykosiden mit „glyco-optimierten“ Substanzen, neuen semisynthetischen Glycopeptiden mit deutlich verbesserten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sowie Hybrid-Antibiotika (Oxazolidinon-Chinolon-Hybride) und völlig neuen Substanzklassen wie den heteroaromatischen Polyzyklen (HARP) in den nächsten Jahren interessante Neuerungen zu erwarten.

Diesem verhalten positiven Ausblick steht jedoch die Tatsache entgegen, dass Strategien von Bakterien gegenüber eingesetzten Therapien sich schneller und effektiver an auch völlig neue Substanzen adaptieren können. Dieses macht einen besonnenen Umgang mit den neuen, aber auch bislang verfügbaren Substanzen erforderlich: die primäre Prävention der Resistenzentwicklung ist der Motor für eine dauerhafte erfolgreiche antibakterielle Therapie.