

INFEKTIONSTHERAPIE

MAI/JUNI 2019 – 40. JAHRGANG

Übersicht

Neue Antibiotika – geht die Entwicklung am Bedarf vorbei?

Mit der zunehmenden Ausbreitung resistenter Erreger schreitet die Erosion des vorhandenen Antibiotikaarsenals voran. Immer häufiger werden Kliniker mit der Tatsache konfrontiert, dass nur noch ein oder sogar kein Antibiotikum zur Verfügung steht, um einen Patienten mikrobiologisch korrekt zu behandeln. Die Hintergründe sind seit Jahrzehnten bekannt: es mangelt an neuen Antibiotika, um schwerwiegende – oft lebensbedrohliche – Infektionen zu behandeln, denn aus Sicht der pharmazeutischen Industrie ist es ökonomisch sinnvoller, Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Bluthochdruck oder Hyperlipidämie zu entwickeln. Wenn diese Therapeutika in der klinischen Prüfung Vorteile erkennen lassen, werden sie in der Regel sofort nach Markteinführung breit eingesetzt und im Laufe ihrer „Lebenszeit“ ist nicht mit nachlassender Effektivität zu rechnen. Die therapeutische Wirksamkeit eines Antibiotikums geht dagegen durch die zunehmende Resistenz im Laufe der Zeit zurück. Darüber hinaus wird nach der Einführung eine eher zurückhaltende Verwendung empfohlen. Um die Verordnung von Antibiotika weiter zu reduzieren und die Resistenzausbreitung zu verlangsamen, gibt es seit Jahren einen Trend zu einer möglichst kurzfristigen Therapiedauer und zahlreiche weitere Maßnahmen zum zurückhaltenden Gebrauch werden unter dem Begriff *Antibiotic Stewardship* zu Recht und durchaus erfolgreich initiiert.

Antibiotika in der klinischen Prüfung

Ein Blick auf die Antibiotika, die sich derzeit in der klinischen Entwicklung be-

Inhalt

3-2019

Übersicht

- Neue Antibiotika Seite 21–24
- Quorum Sensing – Zielmechanismus für neue Arzneistoffe Seite 24

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (26)

- Fäkaltransplantation (Teil 2) Seite 23

Neueinführung

- Doravirin Seite 25–26

Harnwegsinfektionen

- Rezidivierende Zystitis – viel trinken? Seite 26
- Urosepsis – Urinkulturen hilfreich für Anfangstherapie Seite 26–27
- Aminoglykosid-Einzeldosis: Therapeutische Renaissance? Seite 27

Antimicrobial Stewardship

- Mehr Cephalosporinverbrauch – mehr *C. difficile*-Infektionen? Seite 28
- Knochen-/Gelenkinfektionen: Orale oder i.v. Antibiotika? Seite 28–29
- Hospitalisierte Asthma-Patienten: Antibiotika notwendig? Seite 29

Nebenwirkungen

- Fluorchinolone und Aortenaneurysmen Seite 29
- Intravenöses Voriconazol – mehr Nierenprobleme? Seite 29–30

finden, zeigt die Dominanz von Kombinationen aus β -Laktamantibiotika und diversen β -Laktamase-Inhibitoren.¹² Diese Kombinationen sind zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen durch gramnegative Erreger geeignet und haben dementsprechend für diese Indikation auch eine Zulassung durch die US-amerikanische und europäische Zulassungsbehörden (Tabelle 1). Dies markiert einen Wendepunkt, denn noch vor einigen Jahren lag der Wirkungsschwerpunkt der neuen Arzneistoffe im grampositiven Bereich. Echte Innovationen – also Antibiotika mit neuartigem Wirkmechanismus und geringem Risiko für Kreuzresistenzen – sind allerdings nach wie vor selten. Durch die neuen β -Laktamverbindungen werden alte, wohlbekannte Therapieansätze optimiert, der Zeitgewinn im Wettlauf mit der Resistenzentwicklung, der damit erreicht werden kann, erscheint limitiert.

Zwei gramnegative Erreger, die häufig therapeutische Probleme bereiten, sind *P. aeruginosa* und *A. baumannii*. Sie ver-

fügen über andere Resistenzmechanismen und die Hemmung von β -Laktamasen bringt meist nur einen geringen oder gar keinen Vorteil gegen diese Bakterien. Sie erwerben ihre Resistenz auch durch veränderte PBPs (Penicillin-bindende Proteine) oder Effluxpumpen, die zu niedrigen Konzentrationen der Wirkstoffe in der Bakterienzelle führen. Der gleiche Effekt kann durch veränderte Porine erreicht werden. Diese Proteine in der äußeren Membran regulieren die Permeabilität und damit die Aufnahme von Stoffen in die Bakterienzelle. Veränderungen an der Permeabilität können bei gramnegativen Erregern zur Resistenz führen.

In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung von *Cefiderocol* (noch nicht im Handel), einem Siderophor-Cephalosporin bemerkenswert. Nach den derzeit verfügbaren Daten besitzt dieses Cephalosporin unter allen Kandidaten die breiteste Aktivität gegen gramnegative Bakterien. Das Molekül weist eine intrinsische Stabilität gegen β -Laktama-