

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JANUAR / FEBRUAR 2018 - 39. JAHRGANG

Übersicht

Entwicklung neuer Antibiotika – wo geht die Reise hin?

Der Begriff „Innovation“ im Zusammenhang mit der Entwicklung von Antibiotika ist nicht genau definiert. Man kann darunter die Modifikation bekannter Strukturen verstehen - vor dem Hintergrund möglicher Kreuz- oder Parallelresistenzen ist jedoch die Entwicklung völlig neuer Antibiotikaklassen mit bisher unbekanntem Wirkmechanismus bedeutender. Oft wird eine neue „Klasse“ postuliert - bei genauem Hinsehen handelt es sich jedoch um eher geringe Fortschritte, wie man am Beispiel der Glycylcycline erkennen kann. Mit Tigecyclin (TYGACIL) wurde zwar ein neues Antibiotikum mit verbessertem Spektrum verfügbar gemacht, da es sich jedoch um das Glycylderivat von Minocyclin (diverse Warenzeichen) handelt und sich der Wirkmechanismus nicht grundsätzlich unterscheidet, ist der Innovationsgrad begrenzt.

Ähnlich ist die Situation bei den Ketoliden. Telithromycin (KETEK) wurde als erster Repräsentant einer neuen Antibiotikaklasse eingeführt, im Vergleich mit den Makroliden waren die Unterschiede in der chemischen Struktur und im Wirkmechanismus jedoch gering. Vorteilhaft war die bessere Resistenzsituation; aufgrund von Verträglichkeitsproblemen wurde Telithromycin jedoch nach einigen Jahren wieder vom Markt genommen. Bis heute sind keine weiteren Ketolide in den Handel gekommen.

Andere Beispiele zeigen, dass auch Wirkstoffe, die an bakteriellen Strukturen angreifen, die bisher nicht im Bereich der Antibiotikatherapie genutzt wurden, unerwartete Probleme bereiten können.¹

Inhalt

1-2018

Übersicht

- Neue Antibiotika – wohin geht die Reise? Seite 01-05

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (18)

- Empfindlichkeitstestung – „intermediär“ [freier Text](#) Seite 03

Neueinführung

- Nitroxolin [freier Text](#) Seite 05-06

Intensivmedizin

- Gramnegative Sepsis: Risikofaktoren einer ineffektiven Anfangstherapie. Seite 06-07
- Kurzzeit- oder verlängerte Infusion von β -Laktamen bei Sepsis? Seite 07
- Ceftazidim – Avibactam versus Meropenem bei nosokomialen Pneumonien Seite 07-08

Resistenz

- Verbreitung multiresistenter Erreger durch Touristen? Seite 08
- Polyresistenz: Ist antibakterielle Phagentherapie die Zukunft? Seite 08-09

Antibiotika und Schwangerschaft

- Vermehrt Aborte durch Antibiotika? Seite 09
- Erweiterte Antibiotikaphylaxe bei Kaiserschnitt? Seite 10

Hemmstoffe der AaRS – seit Jahrzehnten bekannt, klinisch bisher enttäuschend

Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (AaRS) sind Schlüsselenzyme in der Proteinsynthese und da wesentliche Unterschiede zwischen den Enzymen aus Prokaryonten und Eukaryonten bestehen, stellen sie theoretisch wichtige Zielstrukturen für Inhibitoren dar, die als antibakterielle Wirkstoffe genutzt werden könnten. Das zur topischen Anwendung bereits seit 1985 verwendete Mupirocin (TURIXIN u.a.) ist ein Hemmstoff der Isoleucyl-tRNA-Transferase, der zur Beseitigung von Staphylokokken aus der Nasenschleimhaut eingesetzt wird. Obwohl seit mehr als drei Jahrzehnten bekannt, konnten bisher keine weiteren Vertreter dieser Antibiotikaklasse bis zur Marktreife entwickelt werden. Ein Beispiel soll belegen, welche gravierenden Probleme

bei der klinischen Prüfung auftauchen können. Die Abkürzung GSK2251052 steht für eine neu entwickelte Substanz, die das Enzym Leucyl-tRNA-Synthetase in gramnegativen Bakterien hemmt. Zum Spektrum der heute auch als Epetaborol bekannten Substanz gehören problematische Erreger, wie Carbapenemase-bildende Bakterien. Chemisch handelt es sich um eine ungewöhnliche, borhaltige Verbindung; der Wirkmechanismus ist neu, in Phase-1-Studien zeigte die Substanz gute pharmakokinetische Eigenschaften und sie erwies sich als gut verträglich. Es hätte also der erste Schritt zur Etablierung einer neuen Antibiotikaklasse seit mehreren Jahrzehnten sein können.

Enttäuschend verlief jedoch eine klinische Studie an Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen. Da bereits nach einem Tag der Behandlung die Erreger bei einigen Patienten resistent wa-