

Infektiologisches Kolloquium 5

Infektiologisches Kolloquium 5

herausgegeben von C. Krasemann

Bewertungskriterien für Antibiotika

herausgegeben von
A. Dalhoff und H. Thomas

mit Beiträgen von
T. Bergan, K.-H. Büscher, W. Christ, A. Dalhoff,
H. Laying, H. Lode, W. Opferkuch, S. Suerbaum,
B. Wiedemann



Walter de Gruyter
Berlin · New York 1988

Prof. Dr. C. Krasemann
Priv.-Doz. Dr. A. Dalhoff
Prof. Dr. H. Thomas
Bayer AG
Pharma Forschungszentrum
Institut für Chemotherapie
D-5600 Wuppertal 1

Das 5. Infektiologische Kolloquium fand statt am 21./22. Februar 1986 in Neu-Isenburg.

Das Buch enthält 16 Abbildungen und 39 Tabellen.

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Bewertungskriterien für Antibiotika / [d. 5. Infektiolog. Kolloquium fand statt am 21./22. Februar 1986 in Neu-Isenburg]. Hrsg. von A. Dalhoff u. H. Thomas. Mit Beitr. von Tom Bergan ... — Berlin ; New York : de Gruyter, 1987
(Infektiologisches Kolloquium ; 5)
ISBN 3-11-011320-1

NE: Dalhoff, Axel [Hrsg.]; Bergan, Tom [Mitverf.]; Infektiologisches Kolloquium <05, 1986, Neu-Isenburg>; Infektiologisches Kolloquium: Infektiologisches Kolloquium

© Copyright 1987 by Walter de Gruyter & Co., Berlin 30. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden. Printed in Germany.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Satz: Arthur Collignon GmbH, Berlin. — Druck: Gerike GmbH, Berlin. — Bindung: Dieter Mikolai, Berlin. — Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin.

Vorwort

Bewertungskriterien für Antibiotika

Seit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahr 1929 hat die Entwicklung neuer Antibiotika einen nahezu exponentiellen Anstieg genommen: Heute befinden sich auf dem Markt, je nach Definition, 7 bzw. 9 größere Substanzklassen:

- Betalaktame: – Penicilline
 - Cephalosporine
 - Monobactame
- Aminoglykoside
- Makrolide
- Tetracycline
- Chinolone
- TMP-Sulfonamid-Kombinationen
- Nitro-Imidazole

Diesen Substanzen sind insgesamt fast 100 oral oder parenteral applizierbare Substanzen zuzuordnen.

Die Auswahl des jeweils am besten geeigneten Präparates wird durch diese Vielfalt keineswegs erleichtert. Einerseits ist es schwierig, wenn nicht gar unmöglich, alle Unterscheidungskriterien der einzelnen Antibiotika gegenwärtig zu haben. Zum anderen kennt der behandelnde Arzt zu Beginn der Therapie nur in Ausnahmefällen den bzw. die Erreger mit Antibiogramm. Er muß also die Wahl des Antibiotikums von folgenden Kriterien abhängig machen:

- a) welche Erreger bei dem Krankheitsprozeß am wahrscheinlichsten sind,
- b) welche Substanz bzw. Kombination das zu erwartende Erregerspektrum am besten erfaßt,
- c) welche voraussichtlich wirksame Substanz in ausreichender Konzentration an den Ort der Infektion gelangt und
- d) welche Substanz am Ort der Infektion antibakteriell wirksam ist (z. B. Tetracycline/Galle; Aminoglykoside/Eiter).

Die Gesichtspunkte a) und b) sind die Prämissen zur Wahl entweder eines Schmalpektrum- oder eines Breitspektrumantibiotikums, bzw. einer Kombination.

Das Begriffspaar Schmal- und Breitspektrumantibiotikum läßt vermuten, daß eine genaue Definition dieser Eigenschaften möglich ist. Wenn man jedoch die Literatur über längere Zeit verfolgt, so zeigt sich bei einigen seit langem bekannten Substanzen eine deutliche Änderung der Einschätzung. Ampicillin galt z. B. als das erste Breit-

spektrumpenicillin mit guter Wirksamkeit gegenüber Streptokokken einschließlich den Enterokokken, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, Salmonellen und Shigellen, *Haemophilus influenzae* und den Neisserien. In dem Maß, wie Klebsiellen, Enterobacter-Arten, Serratien, Pseudomonaden, Acinetobacter-Arten und Penicillinase-bildende Staphylokokken in den Vordergrund des Interesses rückten, wurde Ampicillin eher als Antibiotikum mit mittlerem Spektrum definiert.

Umgekehrt hat sich die Beurteilung von Erythromycin dadurch deutlich geändert, daß seine Wirksamkeit gegenüber *Legionella pneumophila* und *Chlamydia trachomatis* ins Auge fiel. Es hat damit sein Image als reines „Streptokokken-Präparat“ erweitern können.

Generell läßt sich feststellen, daß es keine einzige Substanz gibt, die lückenlos alle Krankheitserreger erfaßt, so daß der Begriff „Breitspektrumantibiotikum“ immer nur in Relation zu den berücksichtigten Bakterienarten zu sehen ist. Tab. 1 zeigt an einem Beispiel, wie man durch die Auswahl der als empfindlich oder resistent eingestuften Bakterien den Eindruck eines Schmal- bzw. Breitspektrumantibiotikums steuern kann.

Tabelle 1 Die Relativität des Begriffspaares „Breitspektrumantibiotikum – Schmalspektrumantibiotikum“, verdeutlicht am Beispiel von Penicillin G und Aminoglykosiden.

	<i>Penicillin G</i>	<i>Aminoglykoside</i>
Streptokokken	+	–
Staphylokokken	+ / –	+
Corynebakterien	+	+
Neisserien	+	+
<i>Haemophilus</i> -Arten	–	+
Enterobacteriaceae	–	+
Pseudomonaden	–	+
Legionellen	–	–
Anaerobe Kokken	+	–
Clostridien	+	–
Bacteroides-Arten	+ / –	–

Darüber hinaus ist es wahrscheinlich gar nicht wünschenswert, daß eine einzelne Substanz alle Erreger erfassen kann, die bei den verschiedensten Infektionsarten in Frage kommen können.

Die Antibiotika wirken nicht nur auf die jeweiligen Krankheitserreger ein, sondern auch auf die verwandten saprophytären Spezies in der Flora. Eine Ampicillin-Therapie reduziert also z. B. in allen Regionen des Körpers die Streptokokken-Arten, *Escherichia coli* und andere empfindliche Enterobacteriaceae in der Darmflora, Neisserien in der Oropharyngealflora etc. Je breiter also das Spektrum einer Substanz ist, um so einschneidender sind die – zwar reversiblen – Auswirkungen auf die Flora des Patienten. Dieser Gesichtspunkt findet gerade in letzter Zeit zunehmend Berücksichtigung bei der Zulassung neuer Substanzen.

Bei einer kritischen Prüfung der Frage, wann eine besonders breit wirksame Antibiotikatherapie tatsächlich gebraucht wird, zeigt sich ohnehin sehr bald, daß sie in der Mehrzahl der Situationen keinesfalls erforderlich ist. In den weitaus meisten Fällen gilt, daß ein bestimmter Krankheitserreger bzw. eine typische Keimassoziation mit der relativ größten Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist. Das gilt z. B. für die Kombinationen Urosepsis – *Escherichia coli*, Osteomyelitis – *Staphylococcus aureus* oder Peritonitis – Mischinfektion mit Beteiligung von *Escherichia coli*, (andere Enterobacteriaceae,) Enterokokken, *Bacteroides-fragilis*-Gruppe und anaerobe Kokken.

Parallel zur Eingrenzung der wahrscheinlichsten Erreger können dann auch die vermutlich am besten wirksamen Substanzen herausgefiltert werden. Nur in relativ wenigen Situationen ist diese Strategie nicht anwendbar. Das gilt z. B. für Septikämien bei granulozytopenischen Patienten oder Polytraumatisierten, die während eines langen Aufenthaltes auf der Intensivstation bereits mit zahlreichen Antibiotika therapiert werden mußten. Gerade in der letztgenannten Situation kann es allerdings sehr nützlich sein, wenn man mit den Schwächen bzw. Lücken der verschiedenen Antibiotika vertraut ist und damit die Richtung des Selektionsdruckes eingrenzen kann. Charakteristische Beispiele hierfür sind: Cephalosporine – Enterokokken, Aminoglykoside – Streptokokken und strikt anaerobe Bakterien, Breitspektrum-penicilline – *Klebsiella*-Arten oder penicillinasebildende Stämme von *Staphylococcus aureus*.

Der zunehmenden Bedeutung sich verändernder sog. typischer Keimassoziationen und dem Neuauftreten opportunistischer Erreger bei Patienten und reduzierter körpereigener Abwehr (z. B. Transplantatempfänger, ältere Menschen, AIDS-Patienten, u. a.) ist bei der Diskussion um Schmal- und Breitspektrumantibiotika ebenfalls Beachtung zu schenken.

Mit der Entwicklung der besonders Betalaktamase-stabilen Substanzen ist in diesem Zusammenhang das Problem der induzierbaren Betalaktamasen bei bestimmten Erregerarten, wie z. B. *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* u. a. aufgetaucht. Diese die Betalaktamantibiotika inaktivierenden Enzyme bewirken nicht nur eine Parallelresistenz im bekannten Sinn; vielmehr greift die z. B. durch ein modernes Penicillin oder Monobactam induzierte Resistenz u. U. auf die gesamte Gruppe der Betalaktam-Antibiotika über, so daß schlagartig ein ganzer Sektor der Antibiotikapalette ausfällt.

Wenn man die Diskussion über die Berechtigung bzw. die Vorteile von Schmalspektrumantibiotika einerseits und Breitspektrumantibiotika andererseits über die Zeitspanne der antibakteriellen Therapie verfolgt, so haben sich zweifellos die Akzente verschoben. Während zu Beginn der Antibiotikatherapie das Augenmerk vorwiegend auf die Wirksamkeit gegenüber den besonders pathogenen Arten gerichtet wurde – *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Corynebacterium diphtheriae* etc. – und die Frage der Resistenzentwicklung überhaupt noch nicht in der Diskussion war, so steht heute eher die Frage nach solchen Substanzen im Vordergrund, die zwar auch noch die Erreger klassischer Infektionen erfassen, aber auch gegenüber den besonders resistenten Stämmen wirk-

sam sind, wie sie z. B. auf Intensivstationen oder bei chronischen Infektionen (ableitende Harnwege, Osteomyelitis etc.) auftreten. Parallel zu dieser Entwicklung steigt die Bedeutung von solchen Antibiotika mit relativ schmalen Spektrum, die die Lücken der heute bevorzugten Substanzen schließen. Ein charakteristisches Beispiel hierfür ist die Vancomycin-Therapie bei methicillinresistenten Staphylokokken oder bei *Clostridium difficile*. Weitere Kandidaten für eine eher selektive Therapie sind wahrscheinlich Corynebakterien (u. a. *Corynebacterium JK*) sowie die Gruppe der koagulase negativen Staphylokokken, die z. B. bei der CAPD oder bei Kunststoffimplantaten zunehmend als Problem erkannt werden.

Der theoretisch wünschenswerte Einsatz von möglichst selektiv wirksamen Antibiotika läßt sich wahrscheinlich auch in Zukunft nur in begrenztem Ausmaß realisieren. Ursachen hierfür sind u. a. die begrenzten Möglichkeiten in der Entwicklung, da eine bestimmte Struktur eines Moleküls stets Gruppen von verwandten Bakterien erfaßt.

Andererseits ist in den meisten Fällen einer schweren Infektion, die eine sofortige Therapie erfordert, die mikrobiologische Schnelldiagnostik als Voraussetzung einer gezielten Therapie z. T. nur in Ausnahmesituationen realisierbar. Der Erreger muß dann an Hand der mikroskopischen Morphologie so eindeutig zu erkennen sein, wie z. B. die Pneumokokken oder Meningokokken im Liquor, daß mit der innerhalb von wenigen Minuten durchführbaren Gramfärbung die Diagnose feststeht. Sind jedoch kulturelle Verfahren zur Diagnostik erforderlich, so ist stets die Wachstumsgeschwindigkeit der Erreger der limitierende Faktor, so daß der Einsatz von Schmalspektrumantibiotika hier rasch an Grenzen stößt.

Priv.-Doz. Dr. A. Dalhoff
Prof. Dr. C. Krasemann
Prof. Dr. H. Thomas

Autorenverzeichnis

Prof. Tom Bergan, M. D.
Department of Microbiology
Faculty of Medicine
National University of Singapore
Lower Kent Ridge Road
Singapore 0511

Dr. K.-H. Büscher
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Immunologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
D-4630 Bochum 1

Prof. Dr. rer. nat. W. Christ
Institut für Arzneimittel des
Bundesgesundheitsamtes
Abteilung klinische und experimentelle
Pharmakologie
Seestraße 10
D-1000 Berlin 65

Dr. A. Dalhoff
Institut für Chemotherapie
Pharma-Forschungszentrum der
Bayer AG
Aprather Weg
D-5600 Wuppertal 1

Dr. H. Leying
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Immunologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
D-4630 Bochum 1

Prof. Dr. med. H. Lode
Medizinische Klinik und Poliklinik im
Klinikum Steglitz der Freien
Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
D-1000 Berlin 45

Prof. Dr. med. W. Opferkuch
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Immunologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
D-4630 Bochum 1

Dr. S. Suerbaum
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Immunologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
D-4630 Bochum 1

Prof. Dr. rer. nat. B. Wiedemann
Institut für Medizinische
Mikrobiologie und Immunologie
Universität Bonn
An der Immenburg AVZ II
D-5300 Bonn

Inhalt

B. Wiedemann: Der Informationsgehalt der Empfindlichkeitsprüfung im Routinelabor	1
A. Dalhoff Zur Anwendung von In-vivo-Modellen in der Chemotherapie	13
T. Bergan: Die Bedeutung pharmakokinetischer Daten für die antibakterielle Therapie	33
K.-H. Büscher, H. Leying, S. Suerbaum, W. Opferkuch: Der Einfluß von Antibiotika auf die körpereigene Abwehr	41
W. Christ: Anforderungen des Bundesgesundheitsamtes an neue Antibiotika – Mikrobiologische, pharmakologische und klinische Gesichtspunkte	51
H. Lode: Bedeutung von klinischen Therapiestudien zur Bewertung neuer Infektions- therapeutika	67
Zusammenfassung der Diskussionen	73
Register	85