

Neue Antibiotika

Bericht von der 38. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 24. bis 27. September 1998

Susanne Heinzl, Stuttgart

Die Jahrestagung der amerikanischen Mikrobiologen (ICAAC) ist der weltweit wichtigste Kongress für die Vorstellung neuer Chemotherapeutika. Nachfolgend stellen wir einen Teil der auf der ICAAC präsentierten Substanzen vor, die sich in sehr unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden. Daher sind auch die Informationen zu den verschiedenen Substanzen sehr unterschiedlich.

Carbapeneme

L-084, J 111225, CS-834, S-4661, MEN 10700 und KR-21012 sind neue Carbapenem-Antibiotika, die sich in relativ frühen Stadien der klinischen Entwicklung befinden.

L-084 (Lederle, Japan) ist ein oral applizierbares Methylcarbapenem, das als Prodrug nach Applikation in die aktive Substanz LJC 11036 metabolisiert wird. Nach oraler Gabe wird die Substanz gut resorbiert, nach Daten aus Tierexperimenten wird die Bioverfügbarkeit auf etwa 70 % geschätzt. Bei Mäusen ist die maximale Plasmakonzentration nach 0,5 h erreicht, die Halbwertszeit beträgt 1,67 h. *L-084* hat ein breites antibakterielles Spektrum, unter anderem wirkt es gegen Penicillin-resistente und -sensible Pneumokokken, gegen *Haemophilus influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* und *E. coli*. Als Nebenwirkungen wurden bei Tieren weicher Stuhl, vergrößertes Zäkum, Verringerung der Serum-Carnitin-Spiegel und Erbrechen (bei Affen) beobachtet.

J 111225 (Banyu, Japan) ist ein 1 β -Methylcarbapenem, das sich in vitro durch ein sehr breites Wirkungsspektrum auszeichnet. Es erfasst zum Bei-

spiel Meticillin-resistente *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die IMP-1 Metallo-Beta-Lactamase (Carbapenemase) wird gehemmt. Bei Affen konnten ähnliche pharmakokinetische Parameter wie mit Imipenem gemessen werden, mit *J 111225* wurden aber höhere Serumkonzentrationen erreicht. Bisherige Studien ergaben eine gute Verträglichkeit.

KR-21056 ist das oral applizierbare Prodrug des Carbapenems KR-21012 (Abb. 1), das strukturell mit Sanfetrinem verwandt ist. Nach oraler Gabe von 40 mg/kg wurde bei Mäusen eine maximale Plasmakonzentration von 10,37 mg/l nach 0,33 h erreicht. Die Halbwertszeit lag bei 0,35 h, die relative Bioverfügbarkeit wurde mit 33 % berechnet. Der aktive Metabolit wurde zu 47 % an humane Plasmaproteine gebunden. In vitro wirkt die Substanz gegen ein breites Erregerspektrum. Sie ist hochaktiv gegen Streptokokken; gegen *E. coli* ist die Aktivität mit der von Cefdinir vergleichbar.

CS-834 ist das oral applizierbare Prodrug von R-95867 (Abb. 2) (Sankyo). Es wirkt ebenfalls gegen ein breites Spektrum gramnegativer und grampositiver Erreger einschließlich Penicillin-

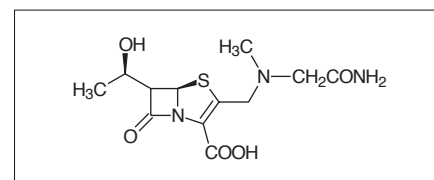


Abb. 3. Carbapenem MEN 10700 (Menarini)

resistenter Pneumokokken und Chinolon-resistenter Stämme. Die antibakterielle Aktivität ist im Allgemeinen besser als die von Chinolonen. Pharmakokinetische Untersuchungen bei gesunden Freiwilligen zeigten eine rasche Resorption. Maximale Plasmaspiegel waren nach 1,08 bis 1,38 h erreicht, diese nahmen wie die AUC dosisabhängig zu. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten war mit 40 bis 50 Minuten relativ kurz. 25 bis 40 % einer Dosis wurden als aktiver Metabolit im Urin ausgeschieden, weitere 7 bis 10 % in Form eines inaktiven Metaboliten. Von den 27 Probanden wurden 34 Nebenwirkungen angegeben. Neun (26 %) Nebenwirkungen wurden als Substanz-induziert eingeordnet, weitere 15 als eventuell Substanz-induziert. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war dosisabhängig.

MEN 10700 (Abb. 3) (Menarini) ist ein Alkylaminopenem mit einem breiten Wirkungsspektrum, insbesondere wirkt es gut gegen Penicillin-empfindliche und -resistente Pneumokokken.

S-4661 (Abb. 4) ist ein Carbapenem mit guter antibakterieller Wirkung gegen grampositive und gramnegative Erreger. Pharmakokinetik und Verträglichkeit wurden bei acht gesunden Freiwilligen untersucht. Nach intravenöser Gabe von zweimal täglich 1000 mg über jeweils 30 Minuten wurden maximale Plasmaspiegel von 67,7 und 74,6 mg pro l erreicht. Die mittlere Halbwerts-

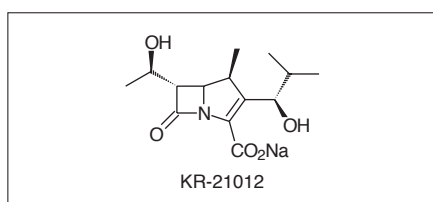


Abb. 1. Carbapenem KR-21012 (Korea Research Institute of Chemical Technology)

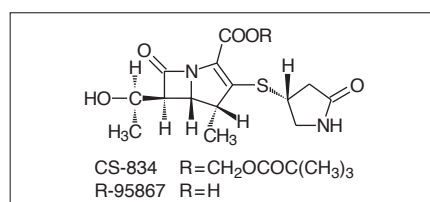


Abb. 2. Carbapenem CS 834 und R-95867 (Sankyo)

Anschrift der Verfasserin:

Dr. Susanne Heinzl, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

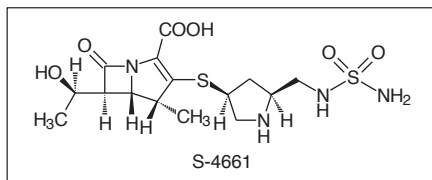


Abb. 4. Carbapenem S-4661 (Shionogi)

zeit lag zwischen 0,93 und 1,1 Stunden. Die Wiederfindungsrate im Urin betrug 68,2%, die Serumweißbindung war mit 8,1% niedrig. In der Studie wurde das Carbapenem über sechs Tage gegeben, wobei in den pharmakokinetischen Parametern keine Unterschiede zwischen der ersten und der letzten Dosis gesehen wurden. Bei zwei Freiwilligen wurden als Nebenwirkungen Stomatitis und Diarrhö beobachtet. Bei drei Freiwilligen kam es zu Abweichungen bei der GOT, GPT und LDH. In keinem Fall war jedoch ein Abbruch der Studie erforderlich.

Cephalosporine

Ro 63-9141 (Abb. 5) ist ein Pyrrolidinoncephalosporin mit einem breiten Wirkungsspektrum, das auch Penicillin-resistente Staphylokokken erfasst. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass die Substanz gegen aerobe gramnegative Erreger ähnlich wirksam ist wie Cefepim, wobei es jedoch schlechter gegen *Pseudomonas aeruginosa* und gar nicht gegen *P. vulgaris* wirkt. Gegen *Enterobacter aerogenes* und *Acinetobacter* spp. war das neue Cephalosporin vergleichbar mit Cefotaxim, es war jedoch stabiler gegen Klasse-C-Beta-Lactamasen. Hochaktiv war Ro 63-9141 gegen alle grampositiven Erreger, ausgenommen *E. faecium* und *Corynebacterium jeikeium*. Gemessen an der MHK_{90} war Ro 63-9141 aktiver als Cefotaxim oder Cefepim gegen *S. pneumoniae* einschließlich Penicillin-resistenter Stämme, *E. faecalis* und MRSA sowie MRSE. Gegen MRSA und MRSE wirkte es bakterizid. Die Abtötungsraten hingen vom Inokulum und der Wachstumsphase ab. Nach 24 Stunden Inkubation konnten keine resistenten Stämme gefunden werden. In einem Rattenmodell der experimentellen Endokarditis, ausgelöst durch zwei Stämme Penicillinase-produzierender MRSA, erwies sich Ro 63-9141 als gleich oder besser

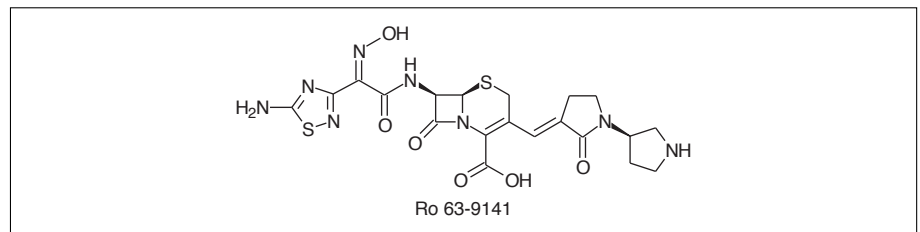


Abb. 5. Cephalosporin Ro 63-9141 (Hoffmann-La Roche)

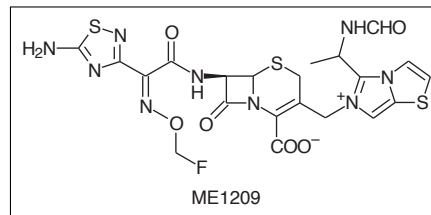


Abb. 6. Cephalosporin ME1209 (Meiji Seika Kaisha, Yokohama)

wirksam als Amoxicillin/Clavulansäure oder Vancomycin.

ME1209 (CP6679) ist ein parenterales Cephalosporin, das in vitro gegen *Pseudomonas aeruginosa* gleich gut wirkt wie Cefazidim und Cefepim. Gegen *Pseudomonas*-Stämme, die Klasse-C-Beta-Lactamasen produzieren, wirkt ME1209 in vitro und in vivo besser als Cefazidim und Cefepim, was auf die geringere Affinität für das Enzym zurückgeführt wird. Zum Wirkungsspektrum des Cephalosporins gehören auch Meticillin-resistente Staphylokokken (MRSA), In-vitro- und In-vivo-Studien ergaben eine höhere antibakterielle Aktivität als von Cefpirom, Flomoxef und Imipenem gegen verschiedene MRSA-Stämme. Dies wird auf eine hohe Affinität des Cephalosporins zum Penicillin-Bindeprotein 2' zurückgeführt. In vivo und in vitro zeigte es zudem eine gute synergistische Wirkung mit Imipenem.

MC-02,479/RWJ54428 (Abb. 7) ist ebenfalls ein Cephalosporin (Microcide Pharmaceuticals), das gegen MRSA wirksam ist. Zudem wirkt es gut gegen Meticillin-sensible Koagulase-negative Staphylokokken, Meticillin-resistente

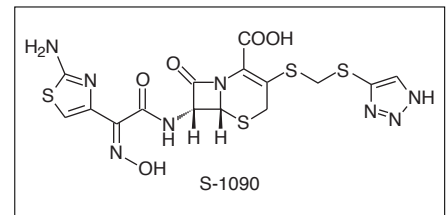


Abb. 8. Cephalosporin S-1090 (Shionogi)

Koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken und Pneumokokken. Das Cephalosporin bindet an verschiedene Penicillin-Bindeproteine und ist gegenüber Beta-Lactamasen von Staphylokokken sehr stabil, dies könnte erklären, warum mit Standardmethoden kein resistenter Staphylokokken-Stamm gefunden werden konnte.

S-1090 ist ein orales Cephalosporin, das von Shionogi, Japan, synthetisiert wurde. Die Substanz befindet sich derzeit in Phase II der klinischen Prüfung. Die antibakterielle Aktivität in vitro gegen grampositive Bakterien wie *S. epidermidis* und *S. pneumoniae* sowie gegen gramnegative Erreger wie *E. coli*, *K. pneumoniae* und *H. influenzae* ist besser als die von Cefdinir und Cefpodoxim. 235 Patienten mit Harnwegsinfektionen wurden mit 50 bis 200 mg zweimal täglich behandelt. Die Heilungsraten bei unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen sowie gonorrhöischer Urethritis betragen 97,2%, 81,8% und 92,6%. Bei Patienten mit unkomplizierter Harnwegsinfektion wurden grampositive Erreger zu 92,3 und gramnegative Erreger zu 100% eradiziert. Bei komplizierten

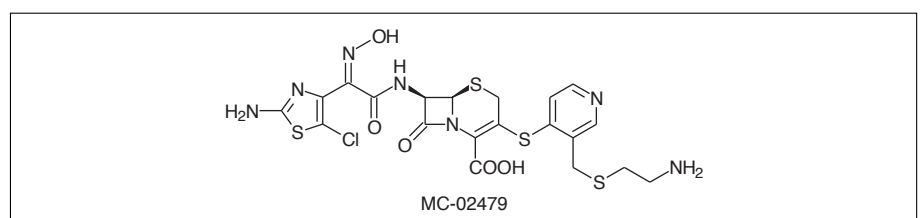


Abb. 7. Cephalosporin MC-02,479/RWJ54428 (Microcide Pharmaceuticals)

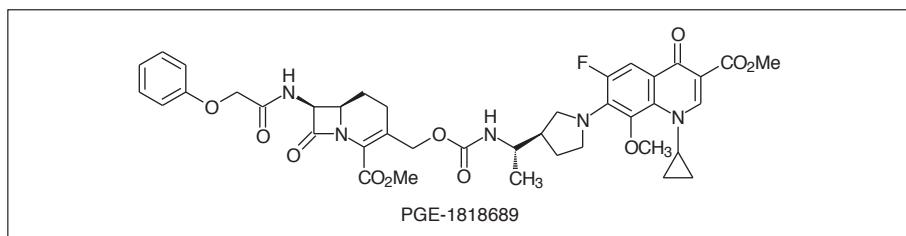


Abb. 9. Cephalosporin-Chinolone-Zwitter PGE-1818689 (Procter und Gamble)

Harnwegsinfektionen betrug die Eradikationsrate 91,5 bzw. 75 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen betragen nach Gabe von 50 mg 2,01 mg/l, nach Gabe von 100 mg 3,10 mg/l und nach Gabe von 200 mg 4,25 mg/l. Die Halbwertszeit lag zwischen 2,9 und 3,1 Stunden. Bei fünf (2,6 %) der 193 Patienten wurden veränderte Laborwerte gefunden, meist handelt es sich um einen Anstieg der GOT oder der GPT.

Mit den gleichen Dosen wurden 340 Patienten mit chirurgischen, gynäkologischen, ophthalmologischen Infektionen, Infektionen im HNO- und im Zahnbereich behandelt. Die klinische Heilungsrate lag bei 81,7 %, die Eradikationsrate betrug 90,4 %. Als Nebenwirkungen wurden am häufigsten gastrointestinale Störungen wie Durchfälle beobachtet, bei 11 (3,9 %) der Patienten traten veränderte Laborwerte auf wie Eosinophilie oder Anstieg von GOT oder GPT.

Bei 161 Patienten mit Haut- und Weichteilinfektionen wurde je nach Erkrankung eine Heilungsrate zwischen 75 und 91 % beobachtet. Bei 282 Patienten mit Atemwegsinfektionen betrug die Heilungsrate 85,3 %. Bei Infektionen der oberen Atemwege lag sie über 90 %. Die Eradikationsrate betrug bei grampositiven Erregern 83,3 % und bei gramnegativen Keimen 67,2 %. Häufigste Nebenwirkungen waren wiederum gastrointestinale Störungen sowie Erhöhung von GPT oder GOT.

PGE-1818689 (Abb. 9) ist ein Zwitter aus Chinolon und Carbacephem. Von diesen Molekülen verspricht man sich eine Erweiterung des Wirkungsspektrums und eine langsamere Resistenzentwicklung aufgrund der verschiedenen Wirkungsmechanismen. Erste In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen bei Tieren zeigen, dass die Substanzen eine lange Halbwertszeit, ein hohes Verteilungsvolumen und eine gute In-vivo-Stabilität aufweisen. Beim Septikämie-Modell der Maus konnten sie einen ent-

sprechenden Schutz gegen die tödliche Infektion bieten. Aufgrund pharmakodynamischer Untersuchungen wird geschlossen, dass die In-vivo-Aktivität auf dem intakten Molekül beruht.

Chinolone

Mit Moxifloxacin, Gatifloxacin und Clinafloxacin befinden sich drei Chinolone in klinischer Prüfung, die nach der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie wie das schon im Handel befindliche Trovafloxacin den Fluorchinolonen der Gruppe 4 zugeordnet werden können. Clinafloxacin ist von diesen drei Substanzen das in vitro aktivste Chinolon; es ist jedoch auch relativ schlecht verträglich.

Moxifloxacin (Abb. 10) ist ein 8-Methoxychinolon mit einer breiten In-vitro-Aktivität gegen aerobe und anaerobe, grampositive, gramnegative und auch atypische Erreger. In vitro wirkt Moxifloxacin auch gegen Keime, die bereits gegen andere antibakterielle Chemotherapeutika einschließlich Chinolone resistent sind. Auch gegen MRSA ist Moxifloxacin in vitro wirksam.

Nach oraler Gabe wird das Chinolon gut resorbiert und wie alle Chinolone gut im Organismus verteilt. In den Makrophagen der Lungenbläschen waren 3 bis 24 Stunden nach oraler Gabe eine 18- bis 89fach höhere Konzentration nachzuweisen als im Plasma. Die Konzentration im Lungengewebe

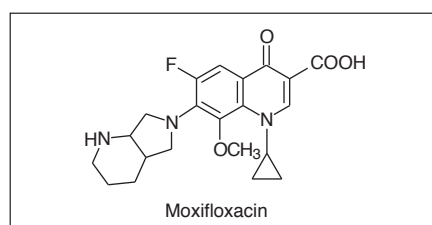


Abb. 10. Fluorchinolone Moxifloxacin (Bayer)

war zwei- bis siebenfach höher als im Serum. Nach einer Einzeldosis von 400 mg wurden bei gesunden Probanden maximale Plasmakonzentrationen von 4,4 mg/l erreicht. Die Halbwertszeit lag bei 14,9 Stunden. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gleichzeitige Gabe von Warfarin in einer Einzeldosis von 25 mg änderte pharmakodynamische und kinetische Parameter von Moxifloxacin nicht. Moxifloxacin veränderte umgekehrt die antikoagulatorische Wirkung von Warfarin nicht. Moxifloxacin befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung.

Gatifloxacin (Abb. 11) ist ebenfalls ein 8-Methoxyfluorchinolone, das zusätzlich eine Methylpiperazin-Gruppe in Position 7 trägt. Es wirkt ebenfalls gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Erreger. Untersuchungen mit über 23 000 frischen klinischen Isolaten zeigten, dass Gatifloxacin sehr aktiv gegen Enterobacteriaceae ist, wobei die Aktivität der von Trovafloxacin entsprach und etwa zwei- bis vierfach unter der von Ciprofloxacin lag. Gegen *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* und *S. maltophilia* war das Aktivitätsspektrum breiter als das von Trovafloxacin oder Ciprofloxacin. Als sehr potent erwies sich Gatifloxacin gegen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Streptococcus pneumoniae*. Weniger wirksam als Trovafloxacin war es gegen *Staphylococcus aureus*, wirksamer jedoch gegen Koagulase-negative Staphylokokken. Pharmakokinetische Untersuchungen ergaben, dass nach einer 400-mg-Dosis maximale Plasmaspiegel von 3,91 mg/l erreicht werden. Die Halbwertszeit lag bei 7,25 Stunden. Wie alle Chinolone wird auch Gatifloxacin gut in verschiedene Gewebe verteilt. Es wird vorwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Leberfunktions-

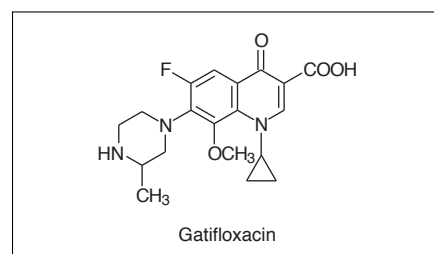


Abb. 11. Fluorchinolone Gatifloxacin (Bristol Myers Squibb)

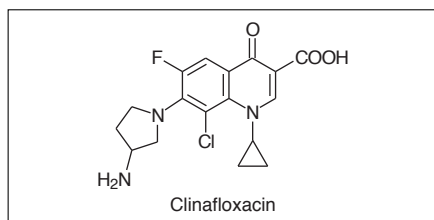


Abb. 12. Fluorchinolon Clinafloxacin (Warner-Lambert)

störung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption von Gatifloxacin nicht wesentlich, deshalb kann das Chinolon zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Clinafloxacin (Abb. 12) (Warner-Lambert) ist ebenfalls ein Chinolon mit breitem Wirkungsspektrum. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten eine lineare Kinetik bei oraler und intravenöser Dosierung von 25 bis 400 mg. Bei oraler Gabe wird die Substanz gut resorbiert. Die Verteilung ist ebenfalls gut. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 90%. 53 bis 75% der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden, die Halbwertszeit liegt bei 5 bis 6 Stunden. Bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion sollte die Dosierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Funktionseinschränkung verringert werden. Gleichzeitige Gabe von Theophyllin und Coffein verändert die Pharmakokinetik von Clinafloxacin nicht. Die Theophyllin-Dosis sollte bei gleichzeitiger Clinafloxacin-Gabe reduziert werden. Coffein-haltige Getränke und Nahrungsmittel sollten vermieden oder vorsichtig eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin wird die Clinafloxacin-Absorption nicht verändert. Die Clinafloxacin-Clearance steigt leicht, Dosisanpassungen sind jedoch nicht erforderlich. Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin kommt es zu einem 50%igen Abfall der Phenytoin-Clearance. Die Phenytoin-Plasmakon-

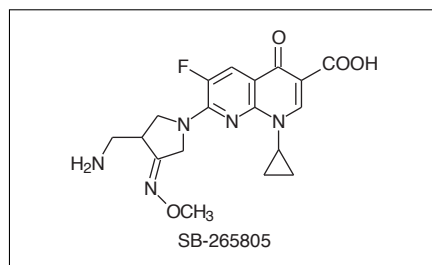


Abb. 13. Fluorchinolon SB-265805 (Smith-Kline Beecham)

zentration muss deshalb sorgfältig überwacht und eventuell die Dosis korrigiert werden. Auch die Clinafloxacin-Plasmakonzentration wird durch gleichzeitige Phenytoin-Therapie um 50% verringert. Mit Warfarin kann es ebenfalls zu Interaktionen kommen. Deshalb wird empfohlen, bei gleichzeitiger Therapie mit Warfarin und Clinafloxacin die Prothrombinzeit sorgfältig zu überwachen, um eventuell die Warfarin-Dosis anzupassen.

SB-265805 (Abb. 12) ist ein Fluorchinolon mit einer 7'-Pyrrolidinsubstitution. Es befindet sich derzeit wie die anderen Chinolone in Phase III der klinischen Prüfung und zeichnet sich durch ein breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative, aerobe und anaerobe Erreger aus. Besonders aktiv ist das Chinolon gegen wichtige Erreger von Atemwegsinfektionen, wobei auch solche Stämme erfasst werden, die gegen Makrolide, Cephalosporine und andere Chinolone resistent sind. Gegen *Streptococcus pneumoniae* ist die Aktivität 4- bis 128-fach höher als die anderer Chinolone einschließlich Trovafloxacin, Levofloxacin, Grepafloxacin, Sparfloxacin und Ciprofloxacin. Gegen *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* wirkt SB-265805 vergleichbar gut wie andere Chinolone, gegen Chinolonresistente *Haemophilus influenzae* wirkt es bis zu 8fach besser als Trovafloxacin,

Levofloxacin, Grepafloxacin, Sparfloxacin und Ciprofloxacin.

Weitere antibakterielle Chemotherapeutika

Linezolid (Pharmacia & Upjohn) gehört zu einer neuen Gruppe von antibakteriellen Chemotherapeutika, nämlich den Oxazolidinonen, die synthetisch hergestellt werden. Oxazolidinone greifen in einer relativ frühen Phase der Proteinbiosynthese ein. Linezolid wirkt auch gegen mehrfach resistente Staphylokokken, Enterokokken und Streptokokken, gegen Vancomycin-resistente Enterokokken und Penicillin- und Cephalosporin-resistente Erreger. Es kann oral und intravenös gegeben werden, die klinische Heilungsrate bei Patienten mit Pneumonie lag bei 87% bei einer Dosierung von 750 mg/Tag und bei 100% bei einer Dosierung von 1250 mg/Tag. Bei Haut- und Weichteilinfektionen wurde eine Heilungsrate von 92 bzw. 89% erzielt. Linezolid kann oral oder intravenös appliziert werden. Nach oraler Gabe wird es rasch und fast vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen sind innerhalb von zwei Stunden erreicht. Die Resorption erfolgt unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Mit Linezolid auf nüchternen Magen genommen, sind die maximalen Plasmakonzentrationen allerdings etwas höher als bei Einnahme auf vollen Magen. Dieser Befund hat jedoch keine klinische Relevanz. Linezolid wird nicht über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert. 35% der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 5 bis 7 Stunden.

Quelle

Vorträge und Posterpräsentationen bei der 38. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 24. bis 27. September 1998, San Diego