

## ÜBERSICHT

## Bakteriostase – Bakterizidie

Petra Heizmann<sup>1</sup>, Wolfgang R. Heizmann<sup>2</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

□ Die Wirkungsweise antibakterieller Chemotherapeutika kann als „bakteriostatisch“ oder „bakterizid“ beschrieben werden. „Bakterizid“ wirkende Substanzen töten in Abhängigkeit von der im In-vitro-Versuch eingesetzten Konzentration innerhalb von 18–24 h  $\geq 99,9\%$  der Bakterienpopulation des Inokulums ab. Allerdings ist die „bakterizide“ oder „bakteriostatische“ Wirkung von einer Reihe von Variablen abhängig. Hierzu zählen beispielsweise Inokulumdichte, Bakterienart oder Medium. Da bei Infektionen die Keimzahlen mit  $10^8$ – $10^{10}$  KBE/ml (koloniebildende Einheiten pro Milliliter) weitaus höher sind als die ca.  $5 \times 10^5$  KBE/ml, welche beim In-vitro-Test zur Anwendung kommen, werden eben nicht alle Erreger sofort abgetötet, wie der Begriff „Bakterizidie“ suggeriert, sondern nur ein bestimmter Teil. Dieser ist dann in der Lage, wieder anzuwachsen und die Infektion zu unterhalten. Als besonderer Vorteil der „bakteriziden“ Antibiotika wird ihre rasche Wirkung angesehen, die eine Resistenzentwicklung verhindern oder doch wenigstens verlangsamen soll. Tatsächlich ist gegenwärtig bei diesen „bakterizid“ wirkenden Substanzen eine dramatische Resistenzentwicklung bis hin zur Inaktivierung von Carbapenemen zu beobachten.

□ Vergleichende randomisierte Studien mit „bakteriostatischen“ bzw. „bakteriziden“ Substanzen aus jüngster Zeit zeigen einen gleichwertigen klinischen Erfolg auch bei komplizierten Infektionen. Von einer Unterlegenheit bei „bakteriostatischer“ Therapie zum Nachteil des Patienten kann daher nicht gesprochen werden. Zusätzlich zur guten klinischen Wirksamkeit bergen Antibiotika beispielsweise aus der Tetracyclingruppe das Potential, durch eine Immunmodulation den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Dies ermöglicht die Entwicklung neuer Therapiestrategien bei Infektionen.

**Schlüsselwörter:** Infektion · Antibiotikum · Bakterizidie · Bakteriostase · Therapie · Vergleich

*Med Klin 2007;102:720–6.*  
DOI 10.1007/s00063-007-1090-8

## ABSTRACT

## Bacteriostatic – Bactericidal

□ Action of chemotherapeutics on bacteria can be described as “bacteriostatic” or “bactericidal”. In vitro, “bactericidal” agents are able to kill  $\geq 99,9\%$  bacteria of the inoculum within 18–24 h. However, “bactericidal” or “bacteriostatic” effects are dependent on several variables, e.g., inoculum, species, or medium. The number of bacteria found in an infectious process amounts

**P**rimäres Ziel der antibakteriellen Chemotherapie ist die Elimination von Krankheitserregern bei Infektionen, d.h. eine individuelle Heilung des Patienten. Gleichzeitig mit einer antibiotischen Therapie ist eine Resistenzentwicklung (individuell, generell) möglich, das sekundäre Ziel besteht daher in der Vermeidung von Selektionsdruck und damit der Verlangsamung einer Resistenzentwicklung über die Zeit hinweg.

Für die antibakterielle Therapie steht eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, die aufgrund ihrer chemischen Struktur und damit ihres Angriffspunkts in der Bakterienzelle in verschiedene Klassen unterteilt werden. Üblicherweise wird die Wirkung dieser Antibiotika auf Erreger (Pharmakodynamik) als „bakterizid“ oder „bakteriostatisch“ beschrieben, wobei diese Einteilung auf den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen beruht (Tabelle 1).

## Bakteriostase – Bakterizidie

„Bakteriostatische“ Wirkung bedeutet eine Wachstumshinderung, d.h. keine Zunahme der Bakterienzellzahl (stationäre Phase) bzw. eine Abnahme der Bakterienzellzahl um bis zu 90% des Inokulums [29], ohne den geforderten Grenzwert für „Bakterizidie“ zu erreichen.

Die „bakterizide“ Wirkung führt dagegen zu einer Abtötung der Erreger über einen vorgegebenen Grenzwert hinaus. Definitionsgemäß wird eine Reduktion der Keimzahl von  $\geq 99,9\%$  ( $3 - \log_{10}$  Stufen der koloniebildenden Einheiten [KBE/ml] des Inokulums) innerhalb von 18–24 h als „bakterizid“ bezeichnet. Die eingesetzten Antibiotikakonzentrationen sollten natürlich den in vivo erreichbaren Konzentrationen beim Menschen entsprechen, damit eine „bakterizide“ Wirkung in vivo eintritt.

## Bakteriostase oder Bakterizidie?

Allerdings hängt eine bakterizide Wirkung sehr stark von verschiedenen

<sup>1</sup>Klinik St. Wolfgang, Bad Griesbach,

<sup>2</sup>Zentrum für Mikrobiologie und Infektiologie, Berlin.

to  $10^8$ – $10^{10}$  CFU/ml (colony-forming units per milliliter) and is far beyond the in vitro test inoculum of  $5 \times 10^5$  CU/ml. Contrary to the term “bactericidal”, in vivo a significant number of bacteria will survive. These bacteria are able to regrow, to mutate and to support infection. It is thought that a special advantage of “bactericidal” agents is the rapid killing of bacteria, thus avoiding or at least slowing down development of resistance. Contrary to this assumption, there is now an alarming increase in resistance including third-generation cephalosporins, quinolones and even carbapenems.

□ Recent randomized clinical studies comparing “bacteriostatic” and “bactericidal” regimens revealed an equivalent clinical success. It became obvious that therapy with certain “bacteriostatic” agents even in severe infections is not harmful to patients. In addition, e.g. tetracyclines are able not only to fight bacteria but also to modulate immune response of the host. This property may offer possibilities to develop new strategies in treating infections.

**Key Words:** Infection · Antimicrobial agent · Bacteriostatic · Bactericidal · Therapy comparison

Med Klin 2007;102:720–6.  
 DOI 10.1007/s00063-007-1090-8

Variablen, u.a. vom Inokulum bei Testbeginn, ab. In einem In-vitro-Modell der *Streptococcus-pyogenes*-Myositis bei Mäusen konnten Stevens et al. [37] in Abhängigkeit von der Inokulumdichte ( $1,8 \times 10^8$  KBE/ml,  $3 \times 10^8$  KBE/ml,  $3,5 \times 10^9$  KBE/ml) eine verminderte Wirkung der „bakteriziden“ Substanzen Penicillin und Ceftriaxon bei steigendem Inokulum zeigen. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist das frühe Erreichen der stationären Wachstumsphase bei hohem Inokulum. In dieser stationären Phase sind die Penicillinbindeproteine (PBP) 1 und 4 nach 36 h nicht mehr nachweisbar. Daher könnte der Verlust der PBP für den Inokulumeffekt und damit

für die relative Unwirksamkeit der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika mangels Zielstrukturen verantwortlich sein [37]. So resultiert für „bakterizide“ Antibiotika eine „bakteriostatische“ Wirkung.

In Infektionsherden beim Menschen finden sich ähnlich wie im oben zitierten Tiermodell mit  $10^8$ – $10^{10}$  KBE/ml weit höhere Keimzahlen [20] als die ca.  $5 \times 10^5$  KBE/ml, welche beim standardisierten In-vitro-Test eingesetzt werden. Es werden in vivo eben nicht alle Erreger sofort abgetötet, wie der Begriff „Bakterizidie“ suggeriert, sondern nur ein bestimmter Teil, der dann in der Lage ist, wieder anzuwachsen. Gleichzeitig wird hier erneut das Problem der Inokulumdichte deut-

lich. König et al. [20] untersuchten den Einfluss dieses Parameters auf die minimale Hemmkonzentration (MHK) bzw. minimale bakterizide Konzentration (MBK) der bakteriziden Antibiotika Amikacin, Ciprofloxacin, Imipenem und Piperacillin, wobei bei allen Substanzen die MBK von *Escherichia coli* (Inokulum von  $10^8$  KBE/ml) um wenigstens das Vierfache (Ciprofloxacin), Achtfache (Imipenem, Amikacin) und 256fache (Piperacillin) erhöht war.

Selbst bei Zugrundelegung der o.g. Definitionen für „bakterizid“ und „bakteriostatisch“ lässt sich eine Reihe von Antibiotika nicht in die eine oder andere Kategorie einordnen. Dies hängt u.a. von der Keimart ab: So wirken an sich „bakteriostatische“ Substanzen wie Tetracyclin oder Clindamycin ebenso bakterizid wie Penicillin G bei der Untersuchung von *Clostridium perfringens* [36]. Erythromycin und Azithromycin als typische Vertreter der Makrolide sind bakterizid gegen *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus pneumoniae* mit Empfindlichkeit gegen Makrolide [32, 35]. Chloramphenicol wirkt bakterizid gegen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, auf Enterobacteriaceae dagegen bakteriostatisch [10, 31].

Auch Linezolid mit bakteriostatischer Wirkung gegen Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Stämme [MRSA]) und Enterokokken, entfaltet eine bakterizide Wirkung gegen Staphylokokken einschließlich *S. pneumoniae* [45].

Tabelle 1. Einteilung Antibiotika.

Bakterizid wirkende Substanzgruppen/Substanzen	Wirkung vom Erreger abhängig	Bakteriostatisch wirkende Substanzgruppen/Substanzen
Penicilline	Chloramphenicol	Chloramphenicol
Cephalosporine	Azithromycin	Sulfonamide
Carbapeneme	Telithromycin	Co-trimoxazol
Aminoglykoside	Erythromycin	Oxazolidinone (Linezolid)
Chinolone	Linezolid	Lincosamine (z.B. Clindamycin)
Rifampicin		Tetracycline
Vancomycin		Glycylcycline (Tigecyclin)
Lipopeptide (Daptomycin)		Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin)

## ÜBERSICHT

Zusätzlich scheint zumindest bei  $\beta$ -Lactam-Antibiotika das Dosisintervall einen bakteriziden bzw. bakteriostatischen Effekt mit zu bestimmen. In einem Modell mit Simulation der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (pK/pD) der Wirkung von Amoxicillin/Clavulansäure gegen *Haemophilus influenzae* zeigte die Dosisvariante 875/125 mg alle 12 h nach 24 h (Konzentration über der MHK > 40% des Dosisintervalls) eine bakteriostatische Wirkung, während eine Dosierung von 500/125 mg alle 8 h nach 24 h bakterizid wirkte [24].

Außerdem wird in manchen Situationen, d.h. bei Vorhandensein bestimmter Resistenzmechanismen trotz Standarddosierung der Wert  $T > \text{MHK}$  von 40% des Dosisintervalls (Marker für die klinische Wirksamkeit von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika) nicht erreicht. Als Beispiel soll hier die Wirkung von Ertapenem auf Keime mit Bildung von Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamasen (ESBL) dienen. Die Wahrscheinlichkeit, eine  $T > \text{MHK} \geq 40\%$  zu erreichen, war in einem Simulationsmodell (Monte-Carlo-Simulation) bei Bakterien mit ESBL-Bildung mit 78% niedriger als bei solchen ohne ESBL-Bildung (94%) [26]. Offensichtlich reicht die freie Konzentration des Ertapenems (Eiweißbindung 85–95%) bei einer Dosis von 1 g/d nicht aus, entsprechende Konzentrationen bei ESBL-Bildnern über die Zeit hinweg aufzubauen. Mit anderen Worten, es besteht zumindest theoretisch in ca. 20% der Fälle einer Ertapenemtherapie von Infektionen durch ESBL-Bildner trotz der Anwendung einer „bakteriziden“ Substanz die Möglichkeit eines Therapieversagens.

Die Testbedingungen (Inokulum, Antibiotikakonzentrationen, Medium, Testdauer, Bebrütungstemperatur) für eine Klassifikation der Antibiotika in „bakterizid“ bzw. „bakteriostatisch“ beruhen also auf überwiegend statischen Parametern, welche aus der Laborarbeit heraus geboren wurden. Folglich spiegeln sich hier nicht die In-vivo-Vorgänge wider, bei welchen die Bakterienzahl, vorhandene Resistenzmechanismen sowie die Antibiotikakonzentrationen in Abhängigkeit von den betroffenen Körperflüssigkeiten und Geweben in weiten Bereichen schwanken können. Darüber

hinaus bleibt die körpereigene Abwehr außer Betracht.

Erschwerend kommt hinzu, dass sich Patienten mit Infektionen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in unterschiedlichen Krankheitsphasen befinden; damit stehen wechselnde Keimzahlen mit unterschiedlicher Freisetzung von Zellwandbestandteilen (z.B. Lipopolysaccharide [LPS], Lipoteichonsäure) oder Exoenzymen (z.B. pyrogene Exotoxine von *Streptococcus pyogenes*) unterschiedlichen Aktivierungszuständen des Zytokinsystems gegenüber.

### Resistenzentwicklung

Die intuitiv als „wahr“ akzeptierte Aussage „Dead bugs don't mutate“ [38] könnte ein Leitthema für den Einsatz „bakterizider“ Chemotherapeutika abgeben.

Als Beweis für diese Hypothese führt Stratton [38] u.a. den Fall eines Patienten mit ambulant erworbener Pneumokokkenpneumonie an. Dieser Patient wurde mit Azithromycin behandelt, was zu einem fatalen Therapieversagen führte, da der Stamm unter Therapie gegen Azithromycin resistent wurde [27]. Nicht bedacht wurde bei dieser Aussage von Stratton allerdings, dass Azithromycin gegen *S. pneumoniae* nicht, wie häufig angenommen, „bakteriostatisch“, sondern wie bei diesem Stamm mit voller Empfindlichkeit gegen Makrolide „bakterizid“ wirkt [35]!

Eine Resistenz von *S. pneumoniae* unter Therapie entwickelt sich jedoch nicht nur gegen Makrolide, sondern auch gegen Chinolone wie Levofloxacin [4]. Diese Resistenzentwicklung lässt sich auch in Selektionsexperimenten nachvollziehen, bei denen durch Exposition gegen subinhibitorische Konzentrationen von Amoxicillin/Clavulansäure, Azithromycin, Cefaclor und Levofloxacin nach neun Passagen der Anteil der Stämme mit einem Anstieg der MHK um vier oder mehr Titerstufen untersucht wurde. Betroffen waren 2/20 Stämmen bei Amoxicillin/Clavulansäure, 3/9 bei Cefaclor, 11/13 bei Azithromycin und 9/20 bei Levofloxacin [18]. Offensichtlich spielt neben der „bakteriziden“ bzw. „bakteriostatischen“ Eigenschaft eines Chemotherapeutikums die Wahrscheinlichkeit von Resistenzmu-

tationen bestimmter Spezies eine entscheidende Rolle.

Eine wichtige Eigenschaft der Chinolone ist ihre dosisabhängige „Bakterizidie“ gegen ein breites Erregerspektrum. Zusätzlich zu ihrer schnellen Wirkung sind wenigstens zwei Mutationsschritte für eine Resistenzentwicklung notwendig. Die Resistenzrate von Ciprofloxacin als typischer Vertreter dieser Klasse in Hinsicht auf die Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger liegt jedoch in der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahr 2004 bei *Escherichia coli* bei nahezu 22% ([http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm))! Dies ist eine dramatische Entwicklung, die so vor Jahren von Experten als geradezu unmöglich angesehen wurde.

Eine weitere Säule der „bakteriziden“ antibakteriellen Therapie – die große Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika – ist gleichfalls von einer signifikanten Veränderung hinsichtlich der Resistenzen betroffen. Nachdem 1983 durch Knothe et al. [17] erstmals Klebsiellen- und Serratiasämme mit einer plasmidkodierten Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation (ESBL) beschrieben wurden, sind solche Stämme nicht nur weltweit in Krankenhäusern [44], sondern auch in der ambulanten Patientenpopulation nachzuweisen [33]. Neben den „klassischen“ ESBL-Bildnern wie *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. wird dieser Resistenzmechanismus heute in einer Vielzahl anderer Erreger der Familie Enterobacteriaceae gefunden. Hierzu zählen nach eigener Erfahrung auch *Proteus mirabilis* oder *Enterobacter cloacae*. Gerade einige *Enterobacter-cloacae*-Stämme besitzen nicht nur eine dereprimierte AmpC- $\beta$ -Lactamase-Bildung, sondern zusätzlich eine ESBL-Bildung, was zu einer Cefepim-MHK von 64 mg/l führt [39].

Durch Mutationen verändern sich unter einem entsprechenden Selektionsdruck die ESBL weiter; inzwischen sind Carbapenemasen entdeckt worden, die sich aus dieser Enzymgruppe heraus entwickelt haben und nicht von Metallo- $\beta$ -Lactamasen (wie z.B. bei *Stenotrophomonas maltophilia*) abstammen [3].

Noch sind Carbapenemresistenzen bei Enterobacteriaceae in Deutschland eine Rarität. Allerdings sieht die Situa-

tion bei *Pseudomonas aeruginosa* etwas anders aus; so kann Imipenem unter Therapie eine Resistenz (Dosierung  $4 \times 500$  mg/d) induzieren. Bei einer klinischen Versagerquote von 50% (12/24 Patienten) entwickelten in der 1998 publizierten Studie von Jaccard et al. [15] 7/12 Stämme eine Resistenz.

Die Selektion resistenter Subpopulationen ist nicht nur von der Bakterienart, sondern auch von der Interdependenz zwischen Dosis, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik abhängig. Die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung unter Therapie steigt nach einer Auswertung der Daten von 107 Patienten durch Thomas et al. [41] signifikant an, wenn das Verhältnis  $AUC_{0-24}/MHK < 100$  beträgt, wobei  $AUC_{0-24}$  die Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve über 24 h bedeutet. Damit wird deutlich, dass die Frage der Dosierung – welche die  $AUC_{0-24}$  mit bestimmt – entscheidenden Einfluss nicht nur auf die klinische Effektivität, sondern auch auf die Resistenzentwicklung hat.

In einem pK/pD-Modell wurde die konzentrationsabhängige Selektion von cefotaxinresistenten *E. coli* untersucht. Mit Hilfe dieses Modells wurde gezeigt, dass eine Selektion bei hoher Dosis und kurzer Eliminationshalbwertszeit geringer ist als bei niedriger Dosis und langer Halbwertszeit (bei gleicher AUC) [28].

### Klinik

Inwieweit die In-vitro-Unterscheidung von Chemotherapeutika in „bakterizid“ bzw. „bakteriostatisch“ in eine klinische Handlungsanweisung zum Wohle des Patienten umgesetzt werden kann, ist mit wenigen Ausnahmen ungeklärt. Eine weitverbreitete, aber unbewiesene Hypothese bei der Auswahl einer antibakteriellen Therapie menschlicher Infektionen ist die Annahme, „bakterizid“ wirkende Substanzen hätten eine höhere Heilungsrate als „bakteriostatische“. Wichtige Beispiele für diese Hypothese sind infektiöse Endokarditis, Meningitis sowie Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.

### Endokarditis

Gerade bei der Endokarditis wird der Einsatz „bakterizider“ Chemothera-

peutika als unverzichtbar angesehen. Exemplarisch sei an dieser Stelle auf die Therapie der Endokarditis durch Enterokokken mit der Kombination Penicillin plus Aminoglykosid verwiesen [12]. Dieses bei Enterokokken und Streptokokken vor über 50 Jahren entwickelte Therapieregime wird künftig neu evaluiert werden müssen. Es zeichnet sich in der Therapie der Endokarditis durchaus ein Wandel ab, da offensichtlich der Einsatz „bakteriostatischer“ Substanzen auch in schwierigen Fällen zu einer Heilung führen kann. Erste Daten lassen den Schluss zu, dass beispielsweise das Oxazolidinon Linezolid bei Endokarditiden mit multiresistenten grampositiven Erregern eine therapeutische Alternative darstellt [5, 9].

Klinische Studien zeigen zudem, dass auch „bakterizid“ wirkende Substanzen bei diesem Krankheitsbild kritisch bewertet werden müssen. Die Wirksamkeit von Daptomycin (ein „bakterizid“ wirkendes Lipopeptid [22]) in einer zur Normaldosis (4 mg/kg) erhöhten Dosis von 6 mg/kg wurde in einer Studie von Fowler et al. [11] bei Patienten mit Bakteriämie und Endokarditis durch *S. aureus* untersucht. In der Daptomycingruppe mit 120 Patienten traten bei 19 rekurrende oder persistierende Infektionen auf. Bei sieben Patienten entwickelte der jeweilige *S. aureus*-Stamm unter der Therapie eine Resistenz gegen Daptomycin; bei sechs Patienten kam es zum Therapieversagen. Inwieweit diese Resistenzentwicklung unter Therapie von Bedeutung ist, muss sich in weiteren klinischen Studien zeigen.

### Meningitis

In Tiermodellen wurde die Notwendigkeit einer bakteriziden Wirkung der Chemotherapeutika bei Meningitis gezeigt. Dies gilt sowohl für Infektionen durch *S. pneumoniae* als auch für solche durch gramnegative Erreger. Klinische Daten weisen auf eine verminderte Heilungsrate bei einer Kombinationstherapie aus bakteriostatisch und bakterizid wirkenden Chemotherapeutika hin, wobei diese Publikation 40 Jahre alt ist [25].

Bis zum Vorliegen neuer Daten sollten allerdings die bewährten Standardtherapien mit Cephalosporinen der dritten Generation evtl. in Kombina-

tion mit Ampicillin weiterhin eingesetzt werden.

### Neutropenie

Gerade bei immunsupprimierten Patienten mit Fieber und Neutropenie (z.B. während einer Induktionstherapie oder bei Knochenmarkstransplantation) mit Neutrophilenkonzentrationen von  $< 5 \times 10^2$ /ml werden bevorzugt „bakterizide“ Antibiotika wie Ceftazidim, Imipenem, Piperacillin (mit oder ohne Tazobactam) teilweise in Kombination mit Aminoglykosiden erfolgreich verordnet [6, 30]. Ohne dass vergleichende Studien mit „bakteriostatisch“ wirksamen Chemotherapeutika vorliegen [7], wird von der Annahme der Notwendigkeit einer „bakteriziden“ Wirkung ausgegangen, da die nicht mehr gegebene oder doch sehr stark eingeschränkte Abwehrfunktion der neutrophilen Granulozyten durch die Elimination der Erreger kompensiert werden soll.

Wie bereits erläutert, führt eine „Bakterizidie“ nicht zu einer sofortigen Eradikation der Erreger, sondern im besten Fall zu einer Keimreduktion um  $\geq 3$ -log<sub>10</sub> Stufen; bei hoher Infektionsdichte bleiben demnach ausreichend hohe Keimzahlen zurück, welche die Infektion weiter unterhalten. Entscheidend für den klinischen Erfolg der Therapie bei Neutropenie ist in erster Linie nicht die antibiotische Therapie allein, sondern vielmehr der Anstieg der Granulozytenzahlen. Hierbei ist nicht das Verhältnis zwischen Granulozytenzellzahl und Bakterienzellzahl entscheidend, sondern die absolute Granulozytenzahl. Nur bei Granulozytenzahlen  $> 5 \times 10^2$ /ml (kritische Neutrophilenkonzentration) werden so viele Bakterien abgetötet wie durch Vermehrung derselben entstehen, wobei die Bakteriendichte zwischen  $10^3$  und  $10^7$  KBE/ml liegen kann [23]. Es muss daher bis zum Vorliegen valider Studien bei dieser Patientenklientel offenbleiben, ob eine „bakterizide“ Therapie einer „bakteriostatischen“ tatsächlich überlegen ist.

### Vergleichende klinische Studien mit bakteriziden versus bakteriostatischen Chemotherapeutika

In den vergangenen 2 Jahren sind zwei „bakteriostatisch“ wirkende Chemo-

## ÜBERSICHT

therapeutika in Deutschland zugelassen worden. Es handelt sich hierbei um Linezolid, einen Vertreter der Oxazolidinone, sowie um Tigecyclin, ein Glycylcyclin.

### Linezolid

In der retrospektiven Analyse zweier doppelblinder, randomisierter Studien bei Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie ergab sich bei einer Infektion durch MRSA und einer primären Linezolidtherapie im Vergleich zu Vancomycin (beide in Kombination mit Aztreonam) sowohl eine höhere klinische Heilungsrate als auch eine höhere Überlebensrate [19]. Diese Daten bedürfen allerdings der Bestätigung durch eine prospektive Studie, bei welcher nicht nur Linezolid versus Vancomycin, sondern auch gegen die Kombination Vancomycin plus Rifampicin untersucht werden sollte.

In einer offenen, randomisierten Multicenterstudie [43] wurde die Wirksamkeit einer Therapie mit Linezolid (n = 592) mit der von Vancomycin (n = 588) bei Patienten mit vermuteten oder nachgewiesenen komplizierten Infektionen der Haut und Weichgewebe durch MRSA verglichen. Bei Infektion durch Methicillin-empfindliche *S.-aureus*-Stämme (MSSA) waren die klinischen Ergebnisse in beiden Therapiearmen vergleichbar, während bei einer Infektion durch MRSA Linezolid höhere Heilungsraten aufwies.

### Tigecyclin

Tigecyclin ist der erste Vertreter der Glycylcycline, einer Weiterentwicklung der Tetracycline mit einem sehr breiten Wirkungsspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich einschließlich multiresistenter Erreger wie MRSA und anderen. Die klinische Wirksamkeit von Tigecyclin wurde in insgesamt vier klinischen Studien bei einer großen Anzahl Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie bei komplizierten intraabdominalen Infektionen untersucht. Auch hier zeigte sich im Vergleich zu „bakteriziden“ Substanzen – Vancomycin plus Aztreonam bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (1 057 Patienten) bzw. Imipenem/Cilastatin

bei komplizierten intraabdominalen Infektionen (1 642 Patienten) – eine Gleichwertigkeit [1, 8].

Damit wird eine kalkulierte Therapie bei den genannten Krankheitsbildern mit dem „bakteriostatisch“ wirkenden Tigecyclin mit sehr guten Aussichten auf einen Therapieerfolg als Alternative zu Carbapenemen oder Vancomycin plus Aztreonam möglich!

### Ausblick, künftige Therapiestrategien

#### Einfluss bakteriostatischer Antibiotika auf bakterielle Virulenzfaktoren

Verschiedene „bakteriostatisch“ wirkende Substanzen, welche die Proteinsynthese supprimieren, reduzieren die Produktion bakterieller Toxine, die als Virulenzfaktoren den Krankheitsverlauf signifikant beeinflussen. Sowohl Clindamycin als auch Tetracyclin führen zu einer Verminderung der  $\alpha$ -Toxin-Produktion bei *Clostridium perfringens* [36]. Clindamycin und Erythromycin supprimieren das für die Pathogenese einer schweren Infektion durch *Streptococcus pyogenes* wesentliche SpeB („streptococcal pyrogenic exotoxin B“) [40]. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom die Kombinationstherapie aus Penicillin G und Clindamycin empfohlen [2]. Toxine als Superantigene führen zur maximalen Stimulation des Immunsystems; bei *S. pyogenes* sind dies die pyrogenen Exotoxine mit Anstieg der inflammatorischen Zytokine wie Interferon- $\gamma$ , Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Die Überproduktion dieser Zytokine kann zu schwerer Gewebeschädigung, Organversagen und Schock führen [21]. Lipoteichonsäure aus der *Staphylococcus-aureus*-Zellwand stimuliert bei neutrophilen Granulozyten die Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  sowie IL-8, welche in der Pathogenese der Sepsis und bei Organversagen (Verminderung der Kontraktilität des linken Ventrikels) eine wichtige Rolle spielen [13, 14].

Neben der antibakteriellen Wirkung eines Antibiotikums könnte daher die Suppression einer Toxinbildung bzw. die verringerte Freisetzung von Zellwandbestandteilen mit der damit verbundenen geringeren Stimu-

lation des Immunsystems von großem Vorteil für den Patienten sein.

#### Einfluss bakteriostatischer Antibiotika auf das menschliche Immunsystem

Tetracycline wie Minocyclin können offensichtlich auch in die Aktivierungsprozesse des menschlichen Immunsystems eingreifen. Bei einer Stimulation retinaler Mikrogliazellen mit LPS (aus der Zellwand gramnegativer Bakterien) wurde durch die Zugabe von Minocyclin die Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und NO signifikant reduziert [42]. Im murinen Modell einer *Mycoplasma-pneumoniae*-Pneumonie reduzierte eine Tigecyclintherapie im Vergleich zu Placebo in der bronchoalveolären Lavage signifikant die Konzentrationen proinflammatorischer und chemotaktischer Zytokine [34]. Dies ist ein erster Hinweis auf die ergänzende Wirkung von Tigecyclin auf das Immunsystem.

Es wäre durchaus vorstellbar, in der Therapie septischer Krankheitsbilder den Einfluss einer „bakteriostatischen“ Therapie auf das Immunsystem zu nutzen, um damit den Krankheitsverlauf zu modifizieren. Sinnvoll wären Tierexperimente mit Tigecyclin, in welchen die drei Wirkungsebenen 1. antibakterielle Wirkung, 2. verminderte Freisetzung von Zellwandbestandteilen oder Exotoxinen und 3. direkte Einwirkung auf das Immunsystem systematisch untersucht werden.

#### Kombination bakteriostatischer und bakterizider Antibiotika

Die Kombination von „bakterizid“ mit „bakteriostatisch“ wirkenden Antibiotika wurde über viele Jahre hinweg aus theoretischen Überlegungen heraus abgelehnt, da eine sich in der stationären Phase befindliche Bakterienzelle (Einfluss der „bakteriostatischen“ Substanz) relativ unempfindlich gegen „bakterizide“ Agenzien ist, die wie  $\beta$ -Lactam-Antibiotika in die Zellwandsynthese eingreifen. Inzwischen ist jedoch die kalkulierte Therapie der ambulanten erworbenen Pneumonie in der Kombination  $\beta$ -Lactam plus Makrolid in die S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aufgenommen worden. Offensichtlich haben Patienten mit dieser Kombinationstherapie einen

Vorteil gegenüber jenen mit Monotherapie. Vordergründig entscheidend war hier erst einmal die Wirkungsspektrum-erweiterung durch die Kombination beider Substanzgruppen. Tatsächlich könnten aber auch Prozesse der Immunmodulation mit für den therapeutischen Erfolg verantwortlich sein.

So konnten Kishi et al. [16] bei der Kombination von Ceftazidim mit Clindamycin im Experiment zeigen, dass diese *Escherichia coli* effektiver als Ceftazidim abtötet, jedoch signifikant weniger Endotoxin freisetzt und die Produktion von TNF- $\alpha$  viel geringer als bei alleiniger Wirkung von Ceftazidim ist.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Die einfache Gleichung „Therapie mit ‚bakteriziden‘ Chemotherapeutika = tote Bakterien = keine oder stark verlangsamte Resistenzentwicklung = klinischer Erfolg“ erweist sich bei näherer Betrachtung als falsch. Zur Beurteilung einer Substanz hinsichtlich klinischer Wirksamkeit, Erregereradikation und Selektionsdruck mit nachfolgender Resistenzentwicklung bedarf es schon weiterer Parameter. Hierzu zählen Wirkmechanismus, Resistenzmechanismus, Resistenzdynamik, Daten aus klinischen Studien, Dosierung sowie Kenndaten und deren Kombination aus der Pharmakokinetik sowie Pharmakodynamik.

Neuere klinische Studien an einer großen Patientenzahl mit komplizierten Infektionen der Haut und Weichgewebe sowie mit komplizierten intraabdominalen Infektionen haben gezeigt, dass „bakteriostatisch“ wirkende Antibiotika einer Therapie mit „bakteriziden“ Substanzen gleichwertig sind und damit eine Alternative in der kalkulierten Therapie dieser Infektionen darstellen. Dies ist auch deshalb so bedeutsam, weil die Auswahl an Substanzen zur Therapie von Infektionen durch multiresistente Keime erweitert und der Selektionsdruck zur Entwicklung neuer Resistenzen zumindest gemildert werden.

### Literatur

1. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41: Suppl 5:S354–67.
2. Baracco GJ, Bisno AL. Therapeutic approaches to streptococcal toxic shock syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 1999;1:230–7.
3. Bratu S, Tolane P, Karumudi U, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:128–32.
4. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Brief report: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747–50.
5. De Feiter PW, Jacobs JA, Jacobs MJ, et al. Successful treatment of *Staphylococcus epidermidis* prosthetic valve endocarditis with linezolid after failure of treatment with oxacillin, gentamicin, rifampicin, vancomycin, and fusidic acid regimens. *Scand J Infect Dis* 2005;37:173–6.
6. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295–301.
7. Donowitz GR, Maki DG, Cmicch CJ, et al. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:113–39.
8. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41:Suppl 5: S341–53.
9. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, et al. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:273–80.
10. Feder HM Jr. Chloramphenicol: what we have learned in the last decade. *South Med J* 1986;79: 1129–34.
11. Fowler VG Jr, Bocher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–65.
12. Geraci JE, Martin WJ. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis: IV. Subacute enterococcal endocarditis: clinical, pathologic and therapeutic consideration of 33 cases. *Circulation* 1954;10: 173–94.
13. Grandel U, Hopf M, Buerke M, et al. Mechanisms of cardiac depression caused by lipoteichoic acids from *Staphylococcus aureus* in isolated rat hearts. *Circulation* 2005;112:691–8.
14. Hattar K, Grandel U, Moeller A, et al. Lipoteichoic acid (LTA) from *Staphylococcus aureus* stimulates human neutrophil cytokine release by a CD14-dependent, Toll-like-receptor-independent mechanism: autocrine role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in mediating LTA-induced interleukin-8 generation. *Crit Care Med* 2006;34:835–41.
15. Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2966–72.
16. Kishi K, Hirai K, Hiramatsu K, et al. Clindamycin suppresses endotoxin released by ceftazidime-treated *Escherichia coli* O55:B5 and subsequent production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 616–22.
17. Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11: 315–7.
18. Koeth LM, Good CE, Saunders KA, et al. *Streptococcus pneumoniae* in vitro development of resistance to amoxicillin/clavulanic acid, cefaclor, levofloxacin and azithromycin. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24: 144–9.
19. Koller MH, Rello J, Cammarata SK, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388–94.
20. König C, Stimmen HP, Blaser J. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid – implications for bactericidal activity of antibiotics. *J Antimicrob Agents* 1998;42:227–32.
21. Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:411–26.
22. La Plante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4665–72.
23. Li Y, Karlin A, Loike JD, et al. A critical concentration of neutrophils is required for effective bacterial killing in suspension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8289–94.
24. Lowdin E, Cars O, Odenholt I. Pharmacodynamics of amoxicillin/clavulanic acid against *Haemophilus influenzae* in an in vitro kinetic model: a comparison of different dosage regimens including a pharmacokinetically enhanced formulation. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:646–53.
25. Mathies AW Jr, Leedom JM, Ivler D, et al. Antibiotic antagonism in bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1967;7:218–24.
26. Moczygemba LR, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic modeling of carbapenems and fluoroquinolones against bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Ther* 2004;26: 1800–7.
27. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:630–1.
28. Olofsson SK, Geli P, Andersson DI, et al. Pharmacodynamic model to describe the concentration-dependent selection of cefotaxime-resistant *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 5081–91.
29. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:864–7.
30. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323–32.
31. Rahal JJ Jr, Simberloff MS. Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16:13–8.
32. Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1939–47.
33. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089–94.
34. Salvatore CM, Katz-Gaynor K, McCracken GH, et al. Tigecycline therapy significantly reduces inflammatory pulmonary cytokines and chemokines in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Presented at the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Poster B-401.
35. Sevellano D, Alou L, Aguilar L, et al. Azithromycin in pharmacodynamic parameters predicting *Streptococcus pneumoniae* killing in epithelial lining fluid versus serum: an in vitro pharmacodynamic simulation. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1128–33.
36. Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:213–8.
37. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis* 1993;167:1401–5.
38. Stratton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. *Emerg Infect Dis* 2003;9:10–6.

## ÜBERSICHT

39. Szabo D, Bonomo RA, Silveira F, et al. SHV-type extended-spectrum beta-lactamase production is associated with reduced cefepime susceptibility in *Enterobacter cloacae*. J Clin Microbiol 2005;43: 5058–64.
40. Tanaka M, Hasegawa T, Okamoto A, et al. Effect of antibiotics on group A Streptococcus exoprotein production analyzed by two-dimensional gel electrophoresis. Antimicrob Agents Chemother 2005;49: 88–96.
41. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:521–7.
42. Wang AL, Yu AC, Lau LT, et al. Minocycline inhibits LPS-induced retinal microglia activation. Neurochem Int 2005;47:152–8.
43. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2260–6.
44. Wu TL, Chia JH, Su LH, et al. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in pediatric intensive care units. J Clin Microbiol 2003;41:4836–8.
45. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:839–45.

**Korrespondenzanschrift****Prof. Dr. Wolfgang R. Heizmann****Zentrum für Mikrobiologie****und Infektiologie****Mahlower Straße 24****12049 Berlin****Telefon (+49/30) 6290-3793****Fax -3795****E-Mail: wrheizmann@aol.com**