

# Koagulase-negative Staphylokokken als multiresistente Krankheitserreger

## Epidemiologie, Eigenschaften und neue Behandlungsoptionen

*Ingo Stock, Brühl bei Köln*

Viele Koagulase-negative Staphylococcus-Arten sind als natürlicher Bestandteil der menschlichen Hautflora seit langem bekannt. Zahlreiche Spezies sind darüber hinaus aber auch für eine Reihe nosokomialer und allgemein erworbener Infektionen verantwortlich, die vor allem alte Patienten, Kinder und Neugeborene betreffen. Koagulase-negative Staphylokokken sind die häufigste Ursache der nosokomialen neonatalen Sepsis und häufige Erreger anderer Blut- und Fremdkörperinfektionen. Zahlreiche Endokarditiden, Meningitiden, Wund-, Weichgewebe- und Harnwegsinfektionen sowie Erkrankungen der Haut und des Auges gehen ebenfalls auf diese Bakterien zurück. Neben Staphylococcus epidermidis werden vor allem S. hominis, S. haemolyticus, S. warneri, S. lugdunensis und S. saprophyticus als Ursache dieser Erkrankungen gefunden. Ein besonderes Problem für die Therapie stellen Erreger da, die eine Resistenz gegenüber Antiinfektiva verschiedener Substanzgruppen erworben haben. Multiresistente Koagulase-negative Staphylokokken sind häufig gegenüber Beta-Lactamen, Aminoglykosiden, Chinolonen, Makroliden, Lincosamiden und anderen antibakteriellen Wirkstoffen resistent. Ein weiteres Problem sind die bei Fremdkörperinfektionen von den Bakterien gebildeten Biofilme, die einen gewissen Schutzmechanismus gegenüber Antiinfektiva darstellen. Neue Wirkstoffe mit einer Aktivität gegen multiresistente sowie in Biofilmen vorkommende Staphylokokken sind daher dringend erforderlich. Zu den derzeit Erfolg versprechenden Substanzen gehören Linezolid, Tigecyclin und Ceftobiprol sowie die Glykopeptide Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin.

*Arzneimitteltherapie 2007;25:443–56.*

Koagulase-negative Staphylokokken wurden lange Zeit als apathogene Mikroorganismen oder allenfalls seltene opportunistische Erreger von Humaninfektionen angesehen. Die enorme Bedeutung dieser Organismen als Krankheitserreger vor allem nosokomialer, aber auch allgemein erworbener Infektionen wurde erst in den letzten Jahrzehnten erkannt.

Schwere und fulminant verlaufende Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken werden insbesondere bei alten Menschen, Kleinkindern und Neugeborenen beobachtet. So gehören Koagulase-negative Staphylokokken zu den häufigsten Erregern der nosokomialen Sepsis. Die meisten derartigen Septikämien werden in den ersten Lebensmonaten registriert. Schätzungsweise bis zu 75% aller im Krankenhaus erworbenen neonatalen Septikämien gehen auf Koagulase-negative Staphylokokken zurück [37, 147]. Darüber hinaus werden Septikämien besonders häufig bei Patienten mit implantierten Polymeren beobachtet [68]. Hierzu gehören beispielsweise Venenkatheter, Liquorshunts, künstliche Herzklappen sowie Gelenk- und Gefäßprothesen. Der vielfältige und in den letzten Jahrzehnten stark zunehmende Einsatz derartiger Materialien in der modernen Medizin brachte auch einen rasanten Anstieg in der Inzidenz nosokomialer Septikämien und

Fremdkörper-assoziierten Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken mit sich.

Abgesehen von Septikämien manifestieren sich schwere Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken vor allem als Endokarditiden und Meningitiden [66]. Bei Patienten auf deutschen Intensivstationen bilden Koagulase-negative Staphylokokken zusammen mit den gramnegativen Klebsiellen mittlerweile die sechsthäufigste Erregergruppe (Abb. 1) [54]. Darüber hinaus werden zahlreiche Wund- und Harnwegsinfektionen, Enterokolitiden sowie Erkrankungen der Haut auf Koagulase-negative Staphylokokken zurückgeführt. Nach einer kürzlich publizierten Studie werden weltweit etwa 5% aller Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken hervorgerufen [45]. Zusammen mit den Beta-hämolyisierenden Streptokokken stellen Koagulase-negative Staphylokokken damit die häufigste Erregergruppe derartigen Infektionen nach Staphylococcus aureus dar [45]. In der Ophthalmologie sind Koagulase-negative Staphylococcus-Arten als ätiologisches Agens meist benignen Erkan-

*Dr. rer. nat. Ingo Stock, Auguste-Viktoria-Str. 29, 50321 Brühl bei Köln, E-Mail: Ingo\_Stock@web.de*

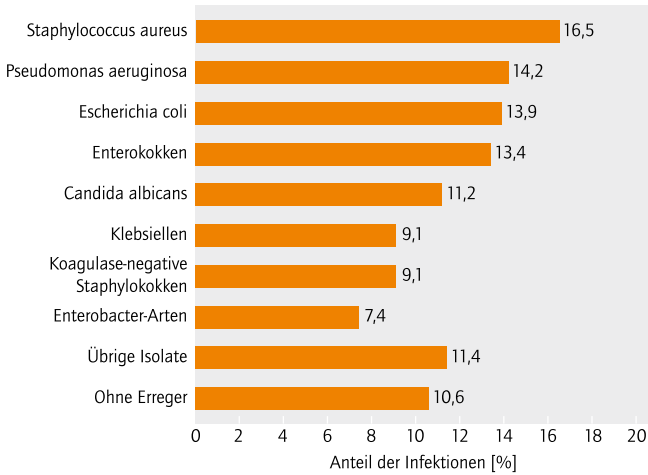


Abb. 1. Erregerspektrum auf deutschen Intensivstationen [54]. Anteil der Infektionen durch den Erreger bezogen auf 100 nosokomiale Infektionen.

kungen bekannt. Insbesondere bei akuten Konjunktividen, Keratitiden und postoperativen Endophthalmitiden bilden sie einen bedeutsamen Teil des Erregerspektrums. Einige Studien weisen sie sogar als häufigste bakterielle Ursache dieser Infektionen aus [83, 101, 131].

### Morphologie und Taxonomie

Staphylokokken sind grampositive, unbewegliche, asporogene und in der Regel fakultativ anaerobe Bakterien, die unter dem Lichtmikroskop häufig als traubenförmige Anhäufungen (staphyle: griech. für Traube) erscheinen (Abb. 2). Darüber hinaus können aber auch kurze Ketten, Paare oder Einzelzellen beobachtet werden. Aus taxonomischer Sicht gehört die Gattung *Staphylococcus* zusammen mit den klinisch weniger bedeutsamen Genera „Micrococcus“ (diese „Gattung“ stellt einen Sammelbegriff für eine Reihe mehr oder weniger miteinander verwandter Bakterien dar), *Planococcus* und *Stomatococcus* zur Familie der Micrococcaceae. Die Einteilung der Staphylokokken nach Anwesenheit oder Abwesenheit des Enzyms *Plasmakoagulase* (Kasten) geht auf von Datányi zurück, der 1926 erstmals Zusammenhänge zwischen der Plasmakoagulase-Aktivität von Staphylokokken und ihrer Pathogenität formulierte. Wenngleich aus heutiger Sicht die Einteilung der Staphy-

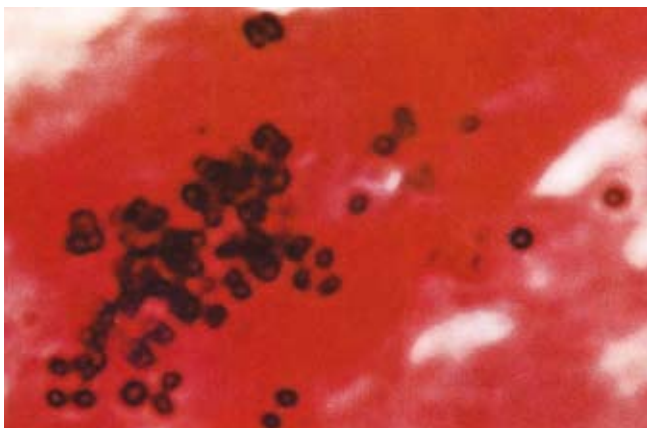


Abb. 2. Eiterabstrich mit Staphylokokken [41]. Lichtmikroskopische Aufnahme, Gram-Färbung.

### Plasmakoagulase

Die Plasmakoagulase ist ein Pathogenitätsfaktor von *Staphylococcus aureus*. Das extrazellulär abgegebene Enzym induziert die Verklumpung von Blutplasma. Ähnlich dem Mechanismus der Blutgerinnung verbindet sich die Koagulase mit Prothrombin zum so genannten Staphthrombin, das die Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin bedingt. Das gebildete Fibrin-Polymer stellt einen Schutzwall um die ins Gewebe eingedrungenen Staphylokokken-Zellen dar. Plasmakoagulase-negative Staphylokokken können keine Plasmakoagulase bilden oder produzieren nur geringe Mengen dieses Enzyms.

lokokken in Koagulase-negative und -positive Arten keinen Rückschluss auf die Pathogenität und Virulenz dieser Mikroorganismen zulässt und auch keinen molekulargenetischen Hintergrund aufweist, wurde sie aus Gründen der Praktikabilität beibehalten.

### Ökologie

Die meisten der beim Menschen in Verbindung mit Infektionen gefundenen Koagulase-negativen Staphylokokken bilden einen Bestandteil der natürlichen Hautflora, wobei sowohl die äußere Haut als auch Schleimhäute kolonisiert werden. Je nach Spezies werden dabei bestimmte Hautstellen bevorzugt bewohnt. Auf der menschlichen Haut lebende Staphylokokken sind an ihre Umwelt gut angepasst und besitzen entsprechend der hohen Osmolarität der Haut und ihres lokal niedrigen pH-Werts eine ausgeprägte Osmo- und Azidotoleranz. Einige Spezies tolerieren selbst hohe Salzkonzentrationen. Darüber hinaus sind Koagulase-negative Staphylokokken weitgehend an mechanischen Stress und Veränderungen der Temperatur und Feuchtigkeit angepasst [102].

### Pathogenitätsmechanismen

Im Gegensatz zu den schon lange und detailliert beschriebenen Pathogenitätsfaktoren von *S. aureus* sind die den Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken zugrunde liegenden Mechanismen bislang nur wenig untersucht.

Um auf der menschlichen Haut bestehen zu können, mussten Koagulase-negative Staphylokokken in ihrer Evolution verschiedene Mechanismen entwickeln, die eine dauerhafte Präsenz und effiziente Vermehrung gewährleisten. Zahlreiche der für die normale Kolonisation verwendeten Adhärenzfaktoren bilden auch den ersten Schritt im Verlauf einer Infektion, die insbesondere bei Wegfall der natürlichen Barriere der Haut entstehen kann.

Die von vielen Koagulase-negativen Staphylokokken gebildeten Adhärenzfaktoren ermöglichen eine Anheftung der Erreger auf implantierten polymeren Materialien und eine enge Adhäsion der Bakterien untereinander. Die Besiedlung der Polymere geht mit der Ausprägung so genannter *Biofilme* einher. Ein Biofilm ist als eine Lebensgemeinschaft von Mikroorganismen definiert, die sich durch Bildung einer extrazellulären, meist aus Polysacchariden und Proteinen bestehenden Matrix in einem engen Kontakt zueinander und zu diversen Oberflächenstrukturen befinden [61]. Im

ersten Schritt adhären die Bakterien über unspezifische Faktoren (beispielsweise Zellladung) an die betreffende Oberflächenstruktur [154]. Nachfolgend oder gleichzeitig wird über die Teichonsäuren der Zellwand und bestimmte Proteine wie Autolysine oder Zellwand-assoziierte Proteine, die mit Kollagen, Fibronectin oder anderen Matrixproteinen interferieren, der Kontakt verstärkt. Durch die Expression von Zell-Zell-Kontakte vermittelnden Faktoren wird der Biofilm weiter verdichtet und vergrößert. Zu den wichtigsten derartigen Faktoren bei *S. epidermidis* gehören das so genannte *Polysaccharid-interzelluläre Adhäsion* (polysaccharide intercellular adhesin, PIA), die kürzlich identifizierten Oberflächen-assoziierten Proteine *Aap* (accumulation-associated protein), die *Bap/Bhp-Proteine* (biofilm-associated protein) und *extrazelluläre Teichonsäuren* [154].

In Biofilmen vorkommende Bakterien sind gegenüber den Mechanismen der Immunabwehr und antibakteriell wirksamen Substanzen teilweise geschützt. Dies liegt zum einen daran, dass innerhalb von Biofilmen vorliegende Staphylokokken meist eine lange Generationszeit aufweisen, sodass sie durch Antiinfektiva, die nur auf „wachsende“ (d. h. sich replizierende) Zellen wirken, vielfach weniger leicht angreifbar sind [32, 87]. Darüber hinaus vermögen einige Antiinfektiva nur in geringem Maße in den Film hinein zu diffundieren. Die Biofilmbildung kann konstitutiv erfolgen oder durch bestimmte Stressstimuli, zu denen auch subinhibitorische Antiinfektiva-Konzentrationen gehören, induziert werden [109, 154].

**Abbildung 3** zeigt die Entstehung eines Biofilms von *S. epidermidis* auf der Oberfläche eines medizinischen Implantats.

### Artenspektrum und assoziierte Erkrankungen

Neben *S. aureus*, der klinisch bedeutsamsten Koagulase-positiven Staphylococcus-Spezies, gibt es eine Vielzahl potenziell humanpathogener Koagulase-negativer Staphylokokken, von denen die meisten auch als normale Bewohner der menschlichen Hautflora auftreten. Bislang wurden 14 Koagulase-negative Staphylococcus-Arten als häufig oder gelegentlich auftretende Erreger von Humaninfektionen gefunden (Tab. 1). Leider gibt es über die klinische Bedeutung der einzelnen Arten zum Teil nur wenige und für manche Spezies widersprüchliche Angaben. Dies liegt zum einen daran, dass Koagulase-negative Staphylokokken

Tab. 1. Erkrankungen und klinische Bedeutung Koagulase-negativer Staphylokokken, Auftreten als Krankheitserreger sehr häufig (+++), häufig (++), gelegentlich (+)

Art	Klinische Bedeutung	Erkrankung
<i>S. epidermidis</i>	+++	Sepsis, Endokarditis, Meningitis, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Infektionen des Auges und der Haut
<i>S. hominis</i>	++	Sepsis, Harnwegsinfektionen, Infektionen des Auges
<i>S. haemolyticus</i>	++	Sepsis, Endokarditis, Meningitis, Peritonitis, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Weichgewebeinfektionen, Erkrankungen der Haut
<i>S. warneri</i>	++	Sepsis, Endokarditis, Osteomyelitis, Katheterinfektionen, Infektionen des Auges
<i>S. lugdunensis</i>	++	Endokarditis, Arthritis, Katheterinfektionen, Sepsis, Harnwegsinfektionen, Gelenkinfektionen
<i>S. saprophyticus</i>	++	Harnwegsinfektionen, Endokarditis, Sepsis, Wundinfektionen
<i>S. capitis</i>	+	Endokarditis, Sepsis, Katheterinfektionen, Infektionen des Auges
<i>S. caprae</i>	+	Endokarditis, Harnwegsinfektionen, Arthritis, Osteomyelitis, Wund- und Gelenkinfektionen
<i>S. cohnii</i>	+	Endokarditis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Arthritis
<i>S. saccharolyticus</i>	+	Endokarditis
<i>S. schleiferi</i>	+	Sepsis, Harnwegsinfektionen, Osteomyelitis, Wund- und Gelenkinfektionen, Katheterinfektionen
<i>S. sciuri</i>	+	Wund-, Haut- und Weichteilinfektionen
<i>S. simulans</i>	+	Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis
<i>S. xylosus</i>	+	Harnwegsinfektionen

vielfach nicht bis auf die Ebene der Art identifiziert oder bei Anwendung biochemischer Identifizierungsmethoden nicht selten anderen Staphylococcus-Spezies [27, 140] oder sogar anderen Bakteriengattungen zugerechnet werden [11]. Darüber hinaus kommen bestimmte Arten in Abhängigkeit von der Region offensichtlich unterschiedlich häufig vor [6, 34]. Glücklicherweise häufen sich in der letzten Zeit Studien, in denen Testverfahren höherer Spezifität eingesetzt werden, die eine zuverlässige Identifizierung Koagulase-negativer Staphylokokken bis auf das Speziesniveau erlauben [27].

### Staphylococcus epidermidis

*S. epidermidis* ist ein normaler Bewohner der Hautflora und kommt dort vielfach in hoher Zellzahl vor. Das Bakterium ist darüber hinaus ein bedeutsamer Krankheitserreger und wird weltweit als häufiger Auslöser von Septikämien, Endokarditiden, Meningitiden, Wund- und Harnwegsinfektionen beschrieben [51, 66, 70]. Zahlreiche bakterielle Infektionen des Auges, insbesondere chronische Blepharitiden, purulente Konjunktivitiden und Keratitiden, sind ebenfalls

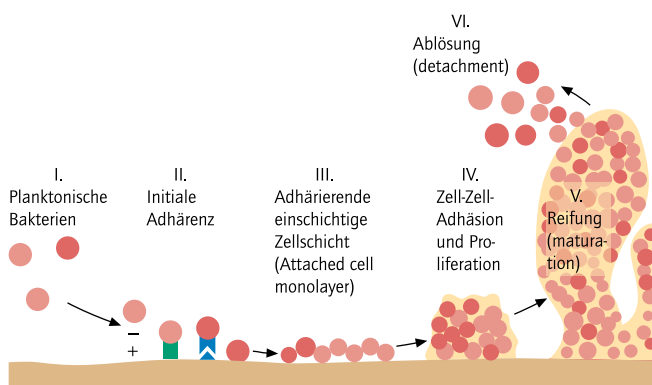


Abb. 3. Modell einer Biofilmbildung bei *S. epidermidis*

auf eine Infektion mit *S. epidermidis* zurückzuführen [106, 118]. In vielen Studien erwies sich *S. epidermidis* als die häufigste aus klinischen Materialien isolierte Koagulase-negative Staphylococcus-Spezies [30, 51, 129]. Insbesondere bei Septikämien, Endokarditiden und ophthalmologischen Infektionen gehört *S. epidermidis* zu den vorherrschenden Koagulase-negativen Staphylokokken.

### Staphylococcus hominis

Erkrankungen durch *S. hominis* werden vor allem aus mediterranen Ländern und Nordamerika gemeldet [30, 34, 42, 86]. Septikämien bei Neugeborenen und Kleinkindern sind die häufigsten auf diese Spezies zurückgehenden Infektionen. Die meisten Erkrankungen gehen auf *S. hominis subspecies (subsp.) novobiosepticus*, eine gegenüber zahlreichen Antibiotika resistente Unterart, zurück [30, 42, 86]. *S. hominis subsp. novobiosepticus* kommt im Gegensatz zu *S. hominis subsp. hominis* nicht oder nur in geringer Zellzahl auf der menschlichen Haut vor [86].

### Staphylococcus haemolyticus

*S. haemolyticus* wird ebenfalls häufig in klinischem Material nachgewiesen und gilt als wichtiger Sepsis-Erreger, insbesondere bei Neugeborenen auf Intensivstationen [30, 70, 112]. Darüber hinaus tritt das Bakterium weltweit als häufiger Erreger zahlreicher weiterer Infektionen in Erscheinung [6, 22, 128]. Als Teil der menschlichen Hautflora besitzt *S. haemolyticus* keine wesentliche Bedeutung.

### Staphylococcus warneri

Neben *S. epidermidis*, *S. hominis* und *S. haemolyticus* ist *S. warneri* die vierte als Sepsis-Erreger bedeutsame Koagulase-negative Staphylococcus-Art. In einigen Studien waren zwischen 8 und 16 % aller durch Koagulase-negative Staphylokokken verursachten Sepsis-Fälle unter Neugeborenen auf *S. warneri* zurückzuführen [24, 80, 81]. *S. warneri* tritt darüber hinaus gelegentlich als Erreger von Endokarditiden, vertebralen Osteomyelitiden und einigen weiteren Erkrankungen bei Immunsupprimierten und Immunkompetenten in Erscheinung [4, 28, 150]. *S. warneri* gehört zur normalen Hautflora des Menschen [4], wird dort aber nur in geringer Zellzahl gefunden [6].

### Staphylococcus lugdunensis

Seit einigen Jahren häufen sich Berichte über allgemein erworbene und nosokomiale Infektionen mit *S. lugdunensis*. Die Spezies tritt dabei vor allem als Erreger von Endokarditiden auf [3, 103, 126, 139, 140], ist aber auch für zahlreiche weitere Erkrankungen verantwortlich [10, 38, 40, 58, 60, 78, 120]. Im Gegensatz zu Erkrankungen durch andere Koagulase-negative Staphylokokken sind auf Infektionen durch *S. lugdunensis* zurückzuführende Krankheitsbilder meist durch schwere und fulminante Verlaufsformen gekennzeichnet. Insbesondere mit *S. lugdunensis* assoziierte Endokarditiden gehen mit einer hohen Letalität einher [3, 139, 140].

### Staphylococcus saprophyticus

*S. saprophyticus* ist nach *Escherichia coli* der häufigste Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen der Frau [114].

Der Großteil dieser Infektionen tritt bei sexuell aktiven Frauen und Mädchen in einem Alter zwischen 13 und 40 Jahren auf. Die Häufigkeit der Erkrankungen variiert in Abhängigkeit von der untersuchten Altersgruppe und der Region zum Teil beträchtlich [59, 124, 143]. *S. saprophyticus*-assoziierte Harnwegsinfektionen bei Männern kommen ebenfalls vor, sind aber relativ selten [84]. Verglichen mit seiner herausragenden Bedeutung als Erreger von Harnwegsinfektionen besitzt *S. saprophyticus* als Agens anderer Erkrankungen nur eine untergeordnete Relevanz. In einigen Fällen wurde *S. saprophyticus* als Ursache von Endokarditiden, Septikämien und anderen Infektionen beschrieben [52, 56, 114].

## Epidemiologie der bakteriellen Resistenz gegenüber Antiinfektiva

Ein großes Problem für die Behandlung von Infektionen durch Staphylokokken sind Erreger, die gegenüber Antiinfektiva verschiedener Substanzgruppen resistent sind.

Koagulase-negative Staphylokokken sind natürlicherweise keine multiresistenten Mikroorganismen. Artsspezifische Unterschiede in der natürlichen Empfindlichkeit gegenüber Antiinfektiva beschränken sich auf einige wenige Substanzen (Tab. 2). Durch den Erwerb von Resistenzeigenschaften ist jedoch ein erheblicher Teil der Stämme vieler Spezies gegenüber zahlreichen Antiinfektiva resistent. Leider gibt es nur wenige Informationen über die Resistenzhäufigkeit bei bestimmten Arten. Nach den bislang verfügbaren Daten ist jedoch davon auszugehen, dass vor allem *S. haemolyticus*, aber auch *S. epidermidis*, *S. hominis* und *S. warneri* häufig Multiresistenzen erwerben [6, 28, 97, 129].

### Resistenz gegenüber Beta-Lactamen

Bereits kurz nach Einführung des Benzylpenicillins in den 1940er Jahren wurden Koagulase-negative Stämme gefunden, die durch Expression Beta-Lactam-inaktivierender Enzyme (bestimmte Penicillinasen) eine Resistenz gegenüber dieser Substanz zeigten. Die Prävalenz der resistenten Stämme stieg in den nachfolgenden Jahrzehnten kontinuierlich und erreichte bereits in den 1990er Jahren in vielen Ländern 80 bis annähernd 100% [98, 104]. Nach den Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) waren in Deutschland, der Schweiz und Österreich bereits im Jahr 1998 mehr als 83% aller *S. epidermidis*-Stämme Benzylpenicillin-resistent [104]; 2004 waren es über 89% (Tab. 3).

Das Problem der Benzylpenicillin-Resistenz konnte durch die Entwicklung des „penicillinasefesten“ Methicillins zunächst umgangen werden. Kurz nach der Markteinführung von Methicillin kam es jedoch auch gegenüber dieser Substanz zu Resistenzen, die bei *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken meist auf der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-bindenden Proteins (PBP) mit einer verminderten Affinität zu Beta-Lactam-Antibiotika (PBP 2a) beruhen. Methicillin-resistente Staphylokokken werden trotz einer zum Teil vorhandenen In-vitro-Wirkbarkeit mancher Beta-Lactame als resistent gegenüber allen Beta-Lactamen, einschließlich Cephalosporinen und Carbapenemen, bewertet.

Tab. 2. Natürliche Resistenz klinisch bedeutsamer Koagulase-negativer Staphylokokken gegenüber antibakteriellen Antiinfektiva [134]. Zu *S. epidermidis* liegen keine Daten vor.

R: Alle Stämme sind natürlich resistent

R<sup>I</sup>: Stämme sind natürlich resistent oder weisen eine als intermediär zu bewertende Empfindlichkeit auf

R<sup>S</sup>: Stämme sind natürlich resistent oder sensibel

Antiinfektivum	<i>S. capitis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>S. warneri</i>
<b>Beta-Lactame</b>						
Aztreonam	R	R	R	R	R	R
Ceftibuten	R	R	R	R	R	R
Cefixim					R	
Benzylpenicillin					R <sup>S</sup>	
<b>Chinolone</b>						
Pipemidsäure	R	R	R	R	R	R
Norfloxacin					R <sup>I</sup>	
Enoxacin					R <sup>I</sup>	
<b>Andere Wirkstoffe</b>						
Fosfomycin	R	R <sup>S</sup>	R <sup>S</sup>	R <sup>S</sup>	R	R <sup>S</sup>
Spektinomycin		R <sup>I</sup>				
Sulfamethoxazol		R		R		

Die Verbreitung Methicillin-resistenter Koagulase-negativer Staphylokokken hat in den letzten Jahrzehnten in vielen Regionen der Welt bedrohliche Ausmaße angenommen und übersteigt in ihrer Häufigkeit in der Regel die für Methicillin-resistente *S. aureus*-(MRSA)-Stämme gefundenen Prävalenzen um ein Mehrfaches. So stieg in Spanien der Anteil Koagulase-negativer Staphylokokken mit Methicillin-Resistenz von etwa 26 bzw. 34% in den Jahren 1986 und 1992 auf über 51% im Jahr 1996; 2002 waren mehr als 61% aller gefundenen Isolate Methicillin-resistent [34]. Im Vergleich zu Spanien wurde in Deutschland in den letzten Jahren ein sogar noch steilerer Anstieg der Resistenzprävalenz beobachtet. Während im Jahr 1990 noch 15% aller Koagulase-negativen Staphylokokken eine Resistenz gegenüber Methicillin bzw. Oxacillin (**Kasten**) zeigten, waren es fünf Jahre später bereits mehr als 55% [88]. Im Jahr 2004 erwiesen sich drei Viertel aller *S. epidermidis*-Isolate (Tab. 3) und mehr als 80% der *S. haemolyticus*-Stämme als Oxacillin-resistent [104]. Im europaweiten Durchschnitt sind derzeit etwa drei Viertel aller Koagulase-negativen Staphylokokken, jedoch „nur“ ein Viertel aller *S. aureus*-Stämme resistent gegenüber Methicillin bzw. Oxacillin [119].

### Multiresistenz bei Methicillin-Resistenz

Das mit der Methicillin-Resistenz verbundene therapeutische Problem sind die häufig auftretenden Parallelresistenzen der entsprechenden Erreger. Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken sind nicht nur gegenüber Beta-Lactamen, sondern vielfach auch gegenüber Antiinfektiva anderer Substanzgruppen resistent. Insbesondere

gegenüber Makroliden, Lincosamiden, Chinolonen, Aminoglykosiden, Rifampicin (z. B. Rifa<sup>®</sup>), Co-trimoxazol (z. B. Bactrim<sup>®</sup>), Fosfomycin (Fosfocin<sup>®</sup>) und Fusidinsäure (Fucidine<sup>®</sup>) werden häufig Resistenzen oder verringerte Empfindlichkeiten beobachtet [97, 129, 134]. Leider werden nur selten größere Datensätze über die Resistenzmuster bestimmter Erregerstämme publiziert. Anhand der meist dokumentierten kumulativen Häufigkeiten und der gelegentlich veröffentlichten Häufigkeitsverteilungen zur bakteriellen Empfindlichkeit gegenüber Antiinfektiva können jedoch gewisse Rückschlüsse auf mögliche Resistenzphänotypen und die zugrunde liegenden Mechanismen gezogen werden (Tab. 3).

### Glykopeptid-Resistenz

Die Glykopeptide Vancomycin (z. B. Vancomycin Lilly<sup>®</sup>) und Teicoplanin (Targocid<sup>®</sup>) galten lange Zeit als die einzigen bei schweren Infektionen durch Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken einsetzbaren Antiinfektiva. Resistenzen gegenüber diesen Substanzen sind daher besonders alarmierend. Glücklicherweise ist der bei weitem größte Teil aller Koagulase-negativen Staphylokokken – einschließlich der meisten multiresistenten Stämme – gegenüber „klassischen“ Glykopeptiden sensibel [34, 104, 106, 129, 134]. Anlass zur Besorgnis geben derzeit vor allem Teicoplanin-resistente *S. haemolyticus*-Stämme, die seit einigen Jahren vermehrt in einigen Mittelmeerregionen und vereinzelt in bestimmten Gegenden Südamerikas auftreten [35, 112]. Die meisten dieser Stämme erwiesen sich bislang als sensibel gegenüber Vancomycin oder zeigten eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber diesem Glykopeptid.

### Detektion der Methicillin-Resistenz

Für die Detektion der Methicillin-Resistenz wird insbesondere im europäischen Raum Oxacillin anstelle von Methicillin verwendet. Oxacillin weist eine vergleichsweise höhere Stabilität auf und ist daher besser für Empfindlichkeitsbestimmungen geeignet. Obwohl sich die Ergebnisse der Oxacillin- und Methicillin-Empfindlichkeitstestung nicht immer entsprechen, werden die Ergebnisse meist synonym verwendet.

Für die Detektion der Methicillin-Resistenz werden der Agar-Diffusionstest, Mikrodilutionsverfahren oder Oxacillin-supplementierte Agarplatten als Screening verwendet. Neben diesen traditionellen Methoden kommt seit einigen Jahren auch dem molekularbiologischen Nachweis der entsprechenden Resistenzgene eine zunehmende Bedeutung zu.

Bestimmung des Resistenzgenotyps: Die Methicillin-Resistenz „echter“ Methicillin-resistenter Staphylokokken geht auf ein zusätzliches Penicillinbindeprotein zurück, welches durch das so genannte *mecA*-Gen kodiert wird. Um „echte“ Methicillin-resistente Stämme von „unechten“ – hierzu gehören zum Beispiel Stämme, die Penicillinasen überexprimieren oder spezifische Oxacillinasen bilden und daher ebenfalls Oxacillin-resistent sein können – zu unterscheiden, wird neben der Testung der Empfindlichkeit gegenüber Oxacillin entweder eine PCR-Detektion von *mecA* (Goldstandard) oder die zusätzliche Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin empfohlen.

Tab. 3. Resistenzhäufigkeit und Resistenzentwicklung von *S. epidermidis* gegenüber ausgewählten Antiinfektiva in Mitteleuropa in den Jahren 1998, 2001 und 2004 [104]. Anteil der resistenten Stämme [%]; gerundete Werte

Antibiotikum	1998 n = 555	2001 n = 456	2004 n = 529
<b>Penicilline</b>			
• Benzylpenicillin	84	88	89
• Oxacillin	59	69	75
<b>Aminoglykoside</b>			
• Amikacin	16	18	20
• Gentamicin	48	40	44
• Tobramycin	51	33	38
<b>Chinolone</b>			
• Ciprofloxacin	48	56	62
• Moxifloxacin	Nicht getestet	8,6	9,5
<b>Andere Antibiotika</b>			
• Clindamycin	38	43	48
• Fusidinsäure	26	24	27
• Rifampicin	7,7	7,5	8,7
• Doxycyclin	11	4,8	5,9
• Linezolid	Nicht getestet	0	0,4 <sup>1</sup>
• Vancomycin	0	0	0,2 <sup>2</sup>

Entspricht <sup>1</sup> maximal zwei Isolaten (bei Nachtestung erwies sich ein zuvor als resistent beschriebenes Isolat als Linezolid-sensibel); <sup>2</sup> einem Isolat; rote Schrift kennzeichnet zunehmende Resistenzhäufigkeit

## Therapieempfehlungen

Eine antibakterielle Therapie für die Behandlung von Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken ist bei schweren Erkrankungen wie Septikämien, Endokarditiden und Meningitiden obligatorisch. Aber auch weniger schwere Infektionen sollten mit einem adäquaten Antiinfektivum therapiert werden. Die sorgfältig kalkulierte Therapie sollte möglichst das gesamte Spektrum der in Frage kommenden Staphylokokken – sowie natürlich auch andere mögliche Spezies – berücksichtigen. Spezifische Therapieempfehlungen für die Behandlung von Erkrankungen durch distinkte Staphylokokken-Spezies gibt es derzeit nicht. Aktuelle Therapieempfehlungen behandeln die gesamte Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken und übernehmen dabei weitgehend die für die antibakterielle Behandlung von *S. aureus*-Infektionen relevanten Therapieschemata.

Erkrankungen durch Methicillin-sensible Koagulase-negative Staphylokokken werden in der Regel mit Cephalosporinen der Gruppe 1 und 2 oder – bei schwerwiegenden Infektionen – mit zwei Antiinfektiva behandelt. Hierbei können ein Cephalosporin in Kombination mit *Clindamycin* (Sobelin®) oder *Vancomycin* und *Rifampicin* (oder *Teicoplanin* und *Rifampicin*) eingesetzt werden [21]. Als Cephalosporin der Gruppe 1 kommt *Cefazolin* (z. B. Elzogram®), als Cephalosporin der Gruppe 2 unter anderem *Cefotiam* (Spizel®) in Frage.

Bei Infektionen durch Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken wird vielfach – in Analogie zur Therapie von MRSA-Infektionen – eine Kombinationstherapie mit *Vancomycin* und *Rifampicin* oder *Teicoplanin* und *Rifampicin* empfohlen [21]. Als Antiinfektivum der Reserve lässt sich *Fusidinsäure*, die bei Hautinfektionen und Infektionen

der Knochen in Kombination anwendbar ist, einsetzen. Vor Anwendung dieser Substanz ist jedoch die ungünstige Resistenzsituation zu bedenken (Tab. 3). Aufgrund der Gefahr einer Abszedierung oder eines Rezidivs sollte bei der Behandlung aller Staphylokokken-Infektionen darauf geachtet werden, die Therapie nicht zu früh – bei schwerwiegenden Infektionen nicht vor der vierten bis sechsten Woche – zu beenden [21].

## Fremdkörper-assoziierte Infektionen

Leider gibt es derzeit keine als optimal anzusehende Therapie für die Behandlung von Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken. Insbesondere bei vielen Fremdkörper-assoziierten Erkrankungen kommt es auch bei Sensitivität des Erregers gegenüber dem verwendeten Antiinfektivum nicht zu einer Ausheilung der Infektion. Dies liegt vor allem daran, dass sich derartige Erreger dem Zugriff der Antiinfektiva durch die von ihnen gebildeten Biofilme mehr oder weniger gut entziehen. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zeigen, dass keiner der bislang für die Behandlung von Staphylokokken routinemäßig eingesetzten Wirkstoffe innerhalb von Biofilmen vorliegende Erreger vollständig zu eliminieren vermag [50, 149]. Als die derzeit am ehesten bei Fremdkörper-assoziierten Infektionen wirkende Arzneistoffkombination gilt *Vancomycin* und *Rifampicin* [21].

Bis zur Verfügbarkeit besserer Antiinfektiva muss für die Behandlung der meisten Fremdkörper-assoziierten Infektionen das alte Dogma, Katheter oder andere von Biofilmen betroffene Implantate bei ersten Anzeichen einer Septikämie so rasch wie möglich zu entfernen, als weiterhin gültig angesehen werden. In Abhängigkeit von Erkrankung, Infektionsort und verwendetem Implantat ist ein derartiger Eingriff jedoch nicht bei allen Patienten möglich.

## Neue Antiinfektiva

Die zunehmende Verbreitung Methicillin-resistenter Koagulase-negativer Staphylokokken zeigt, dass neue Substanzen mit einer Wirksamkeit gegenüber diesen häufig auftretenden Krankheitserregern benötigt werden. Dies wird insbesondere vor dem Hintergrund der geschilderten Resistenzeigenschaften vieler Stämme offenkundig. Neue Substanzen sollten zudem gute Penetrationseigenschaften in die von den Staphylokokken gebildeten Biofilme und eine antibakterielle Aktivität gegenüber derartig lokalisierten Erregern aufweisen.

In den letzten Jahren wurden einige Antiinfektiva mit einer hohen In-vitro- und In-vivo-Aktivität gegenüber Staphylokokken synthetisiert. Einige dieser Substanzen sind bereits für die Behandlung von Erkrankungen durch Staphylokokken zugelassen oder befinden sich in fortgeschrittenen Phasen der Entwicklung. Allerdings wurde die klinische Wirksamkeit vieler Substanzen vorwiegend bei Infektionen durch *S. aureus*-Stämme getestet. Erst einige unlängst publizierte Studien beinhalten Daten über die Aktivität bei Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken. Spezies-spezifische Angaben zur Wirksamkeit liegen nur in einigen Fällen vor.

Zu den derzeit Erfolg versprechenden neuartigen Substanzen für die Therapie von Erkrankungen durch multiresistente Koagulase-negative Staphylokokken gehören das Oxazolidinon Linezolid (Zyvoxid®), das Glycylcyclin Tigecyclin (Tygacil®), das Cephalosporin Ceftobiprol sowie die Glykopeptide Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin. Erfolg versprechende Neuentwicklungen stellen möglicherweise auch das Chinolon DX-619 und der Peptiddeformylase-Inhibitor LBM415 dar.

### Linezolid

Linezolid (Abb. 4) ist das erste Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone. Es wurde im Jahr 2000 in den USA und 2002 in Europa für die Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen, nosokomial erworbenen Pneumonien durch grampositive Bakterien und diabetischen Fußinfektionen zugelassen. Die vornehmlich bakteriostatisch wirkende Substanz ist ein Hemmstoff der bakteriellen Proteinbiosynthese, sie inhibiert die Interaktion zwischen der fMet-tRNS und der 50S-Untereinheit des Ribosoms während der Bildung des Initiationskomplexes [138]. Aufgrund dieses einzigartigen Wirkungsmechanismus besteht keine Kreuzresistenz zu anderen Hemmstoffen der Proteinbiosynthese, von denen die meisten zu einem späteren Zeitpunkt in den Syntheseweg eingreifen (hierzu gehören unter anderem Makrolide, Streptogramine und Tetracycline sowie die strukturell ähnlichen Glycylcycline).

Linezolid zeigt eine hohe In-vitro-Aktivität gegenüber zahlreichen grampositiven Bakterien, einschließlich Methicillin-sensiblen S.-aureus(MSSA)- und MRSA-Stämmen sowie Methicillin-sensiblen und Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken [18, 77]. Koagulase-negative Staphylokokken mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Teicoplanin werden ebenfalls erfasst [13]. In einer kürzlich publizierten amerikanischen Studie mit mehr als 2 500 Oxacillin-sensiblen und Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken fand sich kein Linezolid-resistentes Isolat [146]. In einer Untersuchung der PEG aus dem Jahr 2004 erwiesen sich maximal 0,4 % aller S.-epidermidis-Isolate in Mitteleuropa als Linezolid-resistent (Tab. 3); Linezolid-resistente S.-haemolyticus- oder S.-hominis-Isolate wurden nicht gefunden [104]. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten anderer nationaler und internationaler Studien, in denen bislang allenfalls sehr geringe Resistenzhäufigkeiten ( $\leq 0,3\%$ ) bei Koagulase-negativen Staphylokokken auftraten [20, 75, 117, 129]. Nennenswerte Resistenzraten wurden bislang nur vereinzelt aus größeren medizinischen Einrichtungen gemeldet [107].

Die Wirksamkeit von Linezolid gegenüber in Biofilmen vorkommenden Koagulase-negativen Staphylokokken wurde in verschiedenen In-vitro-Modellen nachgewiesen [49, 149]. So zeigte sich beispielsweise in einem pharmako-

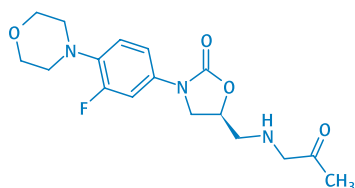


Abb. 4. Linezolid (Zyvoxid®)

dynamischen In-vitro-Modell für eine Katheter-assoziierte Septikämie eine deutliche, der Wirksamkeit von Vancomycin entsprechende Aktivität der Substanz gegenüber einem S.-epidermidis-Stamm [149]. Gleichwohl waren weder Linezolid noch Vancomycin in der Lage, die Kolonisation des Erregers auf den Kathetern vollständig zu unterbinden.

Die klinische Wirksamkeit von Linezolid gegenüber Staphylokokken wurde bislang insbesondere bei Knochen- und Gelenkinfektionen sowie bei Pneumonien durch MRSA-Stämme dokumentiert [7, 113]. Die hohe Effizienz bei schweren respiratorischen Erkrankungen beruht auf den guten intrapulmonalen Penetrationseigenschaften der Substanz [65]. Nach den Empfehlungen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) sollte Erwachsenen bei Pneumonien und anderen schweren Staphylokokken-Erkrankungen zweimal täglich 600 mg oral oder i. v. für eine Zeitspanne von 10 bis 28 Tagen gegeben werden; Kinder sollten dreimal täglich 10 mg Linezolid/kg Körpergewicht erhalten [7, 19].

Aufgrund seiner hohen In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken und seinen guten pharmakokinetischen Eigenschaften – insbesondere einer hohen Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme – wird Linezolid von manchen Autoren als neues Mittel der Wahl für die Therapie schwerer MRSA-Infektionen eingestuft [5]. Eine Beurteilung des Stellenwerts von Linezolid bei Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken steht indes weiterhin aus. Kürzlich publizierte Untersuchungen, die eine klinische Wirksamkeit von Linezolid bei Knochen- und Gelenkinfektionen [8, 111], Endokarditiden [62] und anderen Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken dokumentieren [36], deuten jedoch darauf hin, dass die Substanz auch bei schweren Infektionen durch diese Erreger erfolgreich eingesetzt werden kann.

Trotz einer generell guten Verträglichkeit ist das Toxizitätsprofil der Substanz zu beachten. Neben Diarrhö, Erbrechen und Kopfschmerzen als häufigste unerwünschte Wirkungen können insbesondere bei längerer Anwendung Hyperthermie, Blutdrucksteigerungen, Thrombozytopenie und Neutropenie sowie Störungen des zentralen Nervensystems auftreten [21, 89]. In seltenen Fällen kommt es zu einer Entzündung der Sehnerven (Neuritis nervi optici), die mit einer Erblindung einhergehen kann.

### Tigecyclin

Tigecyclin (Abb. 5) ist ein semisynthetisches, parenterales Glycylcyclin mit überwiegend bakteriostatischer Wirksamkeit. Es wurde 2005 in den USA und im vergangenen Jahr in Europa als Monotherapie für die intravenöse Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie komplizierter intraabdominaler Infektionen durch gramnegative und grampositive Erreger zugelassen. Glycylcycline sind Tetracyclinanaloga – Tigecyclin ist das 9-t-Butylglycylamidoderivat von Minocyclin –, die trotz ähnlichem Wirkungsmechanismus vielfach auch gegenüber Tetracyclin-resistenten Erregern wirksam sind. In Analogie zu den Tetracyclinen hemmt Tigecyclin die Translation der bakteriellen Proteinbiosynthese, indem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und die Anlagerung der Aminoacyl-tRNS-Moleküle an die ribosomale Akzeptorstelle

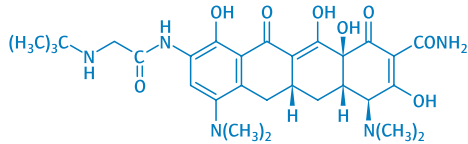


Abb. 5. Tigecyclin (Tygacil®)

verhindert [9, 12]. Hierdurch wird der Einbau von Aminosäureresten in die wachsende Peptidkette unterbunden. Seine Wirksamkeit gegenüber zahlreichen Tetracyclin-resistenten grampositiven Erregern ist vor allem darauf zurückzuführen, dass Tigecyclin von den beiden häufigsten Resistenzmechanismen gegenüber Tetracyclinen (Tetracyclin-geschützte Ribosomen, Effluxmechanismen) meist nicht erfasst wird: Tigecyclin bindet mit hoher Affinität an Ribosomen (wodurch Protektionsproteine unwirksam werden) und kann von den meisten Effluxpumpen nicht transportiert werden [12].

Tigecyclin ist *in vitro* gegenüber zahlreichen gramnegativen und grampositiven Erregern, einschließlich MSSA- und MRSA-Stämmen sowie Methicillin-sensiblen und -resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken, aktiv [14, 43, 47, 105, 119]. In einem Biofilmmodell mit *S. epidermidis* wurde eine mehrfach höhere Aktivität der Substanz im Vergleich zu Vancomycin nachgewiesen [90]. Tigecyclin zeigte darüber hinaus in Tierinfektionsmodellen, in denen unter anderem MRSA-Stämme, jedoch keine Koagulase-negativen Staphylokokken untersucht wurden, eine hohe Aktivität und gute Verträglichkeit [100, 152]. Über die klinische Wirksamkeit von Tigecyclin bei Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken ist wenig bekannt. Bei Patienten mit schweren MRSA-Infektionen, bei denen eine initiale Behandlung mit Linezolid und anderen Antiinfektiva erfolglos blieb, wurde nach Fortführung der Therapie mit Tigecyclin (initiale Dosis 100 mg *i. v.*, danach 50 mg alle 12 Stunden über 6 Wochen) eine Ausheilung der Infektionen dokumentiert [99]. Bei einem Lebertransplantationspatienten mit einer MRSA-Pneumonie war eine dreiwöchige Tigecyclin-Therapie nach Therapieversagen von Linezolid ebenfalls erfolgreich [121].

Die hohe *In-vitro*-Wirksamkeit von Tigecyclin gegenüber Koagulase-negativen Staphylokokken, seine im *In-vitro*-Modell nachgewiesene Aktivität auf in Biofilmen vorkommende *S. epidermidis*-Stämme, seine günstige Pharmakokinetik und gute Verträglichkeit sowie seine klinische Wirksamkeit bei schweren MRSA-Infektionen machen Tigecyclin zu einer Erfolg versprechenden Substanz für die Behandlung von Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken. Erbrechen und Übelkeit sind nach den bisherigen Erfahrungen die häufigsten im Therapieverlauf auftretenden Nebenwirkungen (10 bis 20 % aller Fälle) [5].

### Dalbavancin

In den letzten Jahren wurden einige neue Glykopeptide mit einer verstärkten Staphylokokken-Aktivität synthetisiert. Zu den wichtigsten Neuentwicklungen gehört Dalbavancin (BI397), ein semisynthetisches, bakterizid wirkendes Teicoplanin-Derivat. Seine Wirksamkeit gegenüber

grampositiven Bakterien beruht auf einer Interferenz mit der bakteriellen Zellwandsynthese, wobei es den gleichen Wirkungsmechanismus wie die klassischen Glykopeptide aufweist. Dalbavancin ist *in vitro* gegenüber zahlreichen grampositiven Bakterien aktiv. Innerhalb der Staphylokokken werden neben MSSA- und MRSA-Stämmen Oxacillin-sensible und Oxacillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken, unter anderem *S. epidermidis* und *S. haemolyticus*, erfasst [26, 48, 93]. In einer kürzlich publizierten Studie war die *In-vitro*-Wirksamkeit von Dalbavancin gegenüber Koagulase-negativen Staphylokokken den Vergleichssubstanzen Teicoplanin, Vancomycin, Linezolid und Quinupristin-Dalfopristin um ein Vielfaches überlegen [48]. Dalbavancin zeigte bislang auch in Tierinfektionsmodellen mit *S. aureus* und *S. epidermidis* eine hohe Aktivität [26, 69, 92] und weist beim Menschen günstige pharmakokinetische Eigenschaften auf. Hierzu gehört eine ungewöhnlich lange Eliminationshalbwertszeit (6 bis 10 Tage), die eine einmal wöchentliche Anwendung der Substanz ermöglicht [23]. Dalbavancin wurde kürzlich bei der Therapie Katheter-assoziiierter Blutinfektionen durch grampositive Bakterien, zu denen auch *S. epidermidis*, *S. hominis* und *S. capitis* gehörten, erfolgreich getestet [57, 108]. In der zugrunde liegenden Phase-II-Studie war Dalbavancin nach zweimaliger intravenöser Gabe (1 000 mg an Tag 1, gefolgt von 500 mg an Tag 8) signifikant wirksamer als Vancomycin (zweimal täglich 1 000 mg für 14 Tage). In einer weiteren Phase-II- und Phase-III-Studie erwies sich Dalbavancin bei der Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch MRSA-Stämme und andere grampositive Bakterien ebenfalls als wirksam [71, 127]. Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken wurden in diesen Untersuchungen nicht registriert.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Dalbavancin als Erfolg versprechendes Antiinfektivum für die Therapie von Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken einzuschätzen ist. In den USA ist Dalbavancin für die Zulassung der Behandlung schwerer Haut- und Gewebsinfektionen durch multiresistente grampositive Erreger vorgesehen. Die Toxizität der Substanz wird nach den bisherigen Erkenntnissen als relativ gering eingeschätzt [5]. Als häufigste auf die Therapie zurückzuführende Nebenwirkungen wurden orale Candidosen, Diarrhö, Obstipation, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen beobachtet [71, 108, 127].

### Oritavancin

Neben Dalbavancin gehört auch Oritavancin (LY333328) zu den neu entwickelten Glykopeptiden. Das Vancomycin-Analogon mit dem Wirkungsmechanismus der klassischen Glykopeptide zeigt *in vitro* eine Aktivität gegenüber zahlreichen grampositiven Bakterien, einschließlich MSSA- und MRSA-Stämmen sowie Oxacillin-sensiblen und Oxacillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken [125, 153]. Die Substanz ist auch gegenüber Koagulase-negativen Staphylokokken mit Glykopeptid-Resistenz aktiv [15]. In einem Kaninchenmodell einer MRSA-Endokarditis wurde eine gute, der Aktivität von Vancomycin entsprechende Wirksamkeit von Oritavancin dokumentiert [79]. Studien

zu Infektionsmodellen mit Koagulase-negativen Staphylokokken liegen nicht vor.

Die klinische Wirksamkeit von Oritavancin wurde bislang vor allem bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch grampositive Erreger, einschließlich MRSA-Stämmen und Koagulase-negativen Staphylokokken, untersucht [55, 145]. In zwei Phase-III-Studien zeigte sich hierbei eine Äquivalenz zwischen einer 3- bis 7-tägigen Behandlung mit Oritavancin und einer 10- bis 14-tägigen Sequenztherapie mit Vancomycin und Cefalexin. Darüber hinaus wurde Oritavancin in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit Septikämien durch *S. aureus* erfolgreich getestet [94].

Die bisherigen Daten belegen, dass Oritavancin als eine Erfolg versprechende Substanz für die Therapie von Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken anzusehen ist. In Analogie zu Dalbavancin soll Oritavancin in den USA zur Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen, einschließlich Erkrankungen durch multiresistente grampositive Erreger, zugelassen werden [15]. Die bislang verfügbaren Studien deuten auf eine gute Verträglichkeit von Oritavancin hin. Ungewöhnliche oder lebensbedrohende Nebenwirkungen wurden bislang nicht dokumentiert [55, 94, 145].

### Telavancin

Telavancin ist neben Dalbavancin und Oritavancin das dritte derzeit in der klinischen Prüfung befindliche Glykopeptid mit einer verstärkten Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken. Das bis vor kurzem als TD-6424 bezeichnete Lipoglykopeptid besitzt einen ungewöhnlichen Wirkungsmechanismus, da es im Gegensatz zu anderen Glykopeptiden nicht nur mit der Zellwandsynthese interferiert, sondern auch eine Depolarisation der bakteriellen Plasmamembran und eine Zunahme ihrer Permeabilität herbeiführt [64]. Hierdurch wird die Integrität der Membran zerstört. Telavancin besitzt ein breites Wirkungsspektrum und ist gegenüber grampositiven Anaerobiern und zahlreichen aeroben Bakterien aktiv. Seine Staphylokokken-Aktivität umfasst neben MSSA- und MRSA-Stämmen Koagulase-negative Staphylokokken, unter anderem *S. haemolyticus*- sowie Methicillin-sensible und Methicillin-resistente *S. epidermidis*-Stämme [85]. In einem In-vitro-Biofilmmodell zeigte Telavancin gegenüber *S. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken eine höhere Aktivität als Teicoplanin und Vancomycin, wobei die Erreger jedoch nicht vollständig eliminiert wurden [50]. Telavancin erwies sich in verschiedenen Tierinfektionsmodellen mit MSSA- und MRSA-Stämmen sowie Vancomycin-intermediären *S. aureus*-Stämmen als wirksam [95, 115, 116, 137]. Hierbei war seine Aktivität signifikant oder tendenziell größer als die der entsprechenden Vergleichssubstanzen (Nafcillin, Vancomycin, Linezolid). Entsprechende Untersuchungen mit Koagulase-negativen Staphylokokken wurden bislang nicht publiziert.

In Analogie zu Dalbavancin und Oritavancin beziehen sich klinische Studien zu Telavancin vornehmlich auf eine Anwendbarkeit bei Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch grampositive Erreger. Randomisierte Phase-II-Studien, in denen die Effektivität der Substanz in jeweils unterschiedlicher Dosierung im Vergleich zur Standard-

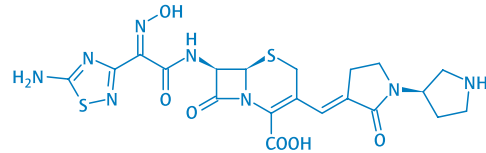


Abb. 6. Ceftobiprol

therapie (Staphylokokken-Penicillin oder Vancomycin) untersucht wurde (FAST-Studien), zeigen eine Äquivalenz in Bezug auf die Heilungsrate in allen Therapiearmen [135, 136]. Neben Patienten mit MRSA-Infektionen wurden auch Erkrankte mit Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken erfolgreich therapiert. Vorläufige Ergebnisse von Phase-III-Studien zur Wirksamkeit von Telavancin bei komplizierten Hautinfektionen (ATLAS-Studien) belegen ebenfalls eine „Nicht-Unterlegenheit“ der Telavancin-Therapie im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung mit Vancomycin [82]. Neben diesen Untersuchungen werden derzeit auch eine Phase-III-Studie bei Patienten mit nosokomial erworbenen Pneumonien sowie eine Studie der Phase II bei Patienten mit nicht komplizierten Septikämien durch *S. aureus* durchgeführt [82].

Die bisherigen Daten belegen eine Erfolg versprechende Anwendung von Telavancin für die Behandlung von Erkrankungen durch Koagulase-negative Staphylokokken, insbesondere bei komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Telavancin scheint nach den bisherigen Erkenntnissen relativ gut verträglich zu sein. Als häufigste unerwünschte Begleitwirkungen in der FAST-2-Studie wurden Übelkeit, Beeinträchtigungen des Geschmackssinnes und Schlafstörungen beobachtet [135]. Etwa 15 % der Patienten litten unter diesen Nebenwirkungen.

### Ceftobiprol

In den letzten Jahren wurden einige Cephalosporine mit Wirksamkeit gegenüber Methicillin-resistenten Staphylokokken synthetisiert. Die in dieser Hinsicht bislang am besten untersuchte Substanz ist Ceftobiprol (BAL9141), ein parenterales Cephalosporin mit einer ungewöhnlichen Vinylpyrrolidin-Seitenkette (Abb. 6). Es ist die aktive Komponente des Prodrugs Ceftobiprol-Medocaril (BAL 5788). Ceftobiprol greift in den Metabolismus der Zellwandsynthese ein, indem es verschiedene Transpeptidasen hemmt. Dabei bindet es mit hoher Affinität auch an das von MRSA-Stämmen (und vermutlich auch an das von Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken) gebildete Penicillinbindeprotein 2a.

Ceftobiprol besitzt ein breites Wirkungsspektrum, welches sowohl zahlreiche gramnegative als auch grampositive Bakterien erfasst. In-vitro-Studien belegen, dass Ceftobiprol gegenüber allen Staphylokokken, einschließlich *S. aureus*-Stämmen mit Methicillin- oder Vancomycin-Resistenz sowie Methicillin-sensiblen, Methicillin-resistenten und Vancomycin-intermediären Koagulase-negativen Staphylokokken, aktiv ist [16, 72].

Daten zur Aktivität von Ceftobiprol auf in Biofilmen vorkommende Staphylokokken liegen derzeit nicht vor. Eine gute Wirksamkeit wurde bei Tierinfektionsmodellen mit MRSA-Stämmen belegt [29, 141]. Entsprechende Untersu-

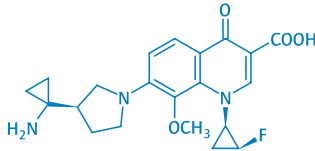


Abb. 7. Chinolon DX-619

chungen zu Koagulase-negativen Staphylokokken fehlen bislang.

Ceftobiprol wird seit einigen Jahren in zahlreichen Phase-III-Studien getestet. Zwei dieser Studien, in denen die Wirksamkeit von Ceftobiprol bei der Behandlung komplizierter Haut- sowie Haut- und Weichgewebeeinfektionen, einschließlich Fußinfektionen bei Diabetikern, untersucht werden (Studies of resistant Staphylococcus aureus in skin and skin structure infections, STRAUSS), wurden bereits ausgewertet. Hierbei zeigten sich hohe Heilungsraten und eine gute Verträglichkeit der Substanz [1]. In weiteren Phase-III-Studien wird die Wirksamkeit von Ceftobiprol bei nosokomialen Pneumonien sowie von im Krankenhaus behandelten, allgemein erworbenen Pneumonien untersucht [1]. Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken spielen in allen aktuellen klinischen Studien nur eine untergeordnete oder keine Rolle.

Aufgrund der derzeit noch recht lückenhaften Datenlage wird klar, dass momentan keine definitiven Aussagen über den Stellenwert von Ceftobiprol für die Behandlung schwerer Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken getroffen werden können. Gleichwohl kann aufgrund der bislang günstigen Datenlage aus klinischen Untersuchungen zur Anwendbarkeit von Ceftobiprol bei MRSA-Infektionen angenommen werden, dass die Substanz auch für die Behandlung von Infektionen durch Koagulase-negative Staphylokokken Erfolg versprechend ist. Ceftobiprol erwies sich bislang in allen Studien als gut verträglich, wobei im Verlauf der Behandlung die für Cephalosporine typischen unerwünschten Wirkungen auftraten [1].

### Chinolon DX-619

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Chinolone mit einer verstärkten Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien synthetisiert, von denen viele jedoch aufgrund eines hohen Toxizitätspotenzials wieder vom Markt genommen werden mussten oder nicht weiter entwickelt werden konnten. Zu den derzeit am besten untersuchten neuartigen Chinolonen mit einer starken Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken gehört die nicht-fluorierte Substanz DX-619 (Abb. 7), welche neben einer Aktivität auf MSSA- und MRSA-Stämme auch eine verstärkte Wirksamkeit gegenüber Koagulase-negativen Staphylokokken aufweist [17, 46, 148]. In einer kürzlich publizierten In-vitro-Studie erwies sich DX-619 gegenüber Oxacillin-sensiblen und resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken als deutlich effektiver als die zum Vergleich getesteten fluorierten Chinolone Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin und Ciprofloxacin [148]. DX-619 war dabei selbst gegenüber Staphylococcus-Isolaten mit „hochgradiger“ Ciprofloxacin-Resistenz (MHK-Werte > 256 mg/l) aktiv (MHK-Werte ≤ 0,5 mg/l). In einem

Tiermodell einer durch einen MRSA- und einen Vancomycin-intermediären S.-aureus-Stamm verursachten Bronchopneumonie erwies sich DX-619 ebenfalls als wirksam [151]. Entsprechende Infektionsmodelle mit Koagulase-negativen Staphylokokken sowie Untersuchungen zur Wirksamkeit von DX-619 auf in Biofilmen vorliegende Staphylokokken wurden bislang nicht publiziert.

Über die Anwendbarkeit von DX-619 beim Menschen kann derzeit noch keine Aussage getroffen werden, da die Substanz aufgrund fehlender Studien zur Toxizität und Pharmakokinetik bislang nicht klinisch geprüft werden konnte [148].

### Peptiddeformylase-Inhibitor LBM415

Einen neuen Ansatz für die Behandlung von Staphylococcus-Infektionen liefern verschiedene Peptiddeformylase-Inhibitoren. Nach der Identifizierung des natürlichen Peptiddeformylase-Inhibitors *Actinonin* zu Beginn der 1960er Jahre wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche synthetische Inhibitoren entwickelt, von denen insbesondere LBM415 (NVP-PDF713) eine starke Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken aufweist. Peptiddeformylase-Inhibitoren wirken bakteriostatisch, indem sie die Proteinbiosynthese durch Hemmung der Peptiddeformylase, des für die Proteinreifung benötigten Schlüsselenzyms, unterbinden (Kasten). In einer kürzlich publizierten In-vitro-Studie, in der auch die Aktivität der Substanz gegenüber mehr als 2 500 Koagulase-negativen Staphylokokken untersucht wurde, erwies sich LBM415 sowohl gegenüber Oxacillin-sensiblen als auch Oxacillin-resistenten Isolaten dieser Bakteriengruppe als wirksam (MHK-Spannweite ≤ 0,016–4 mg/l) [146]. Ähnliche Ergebnisse waren zuvor in einigen kleineren Studien gefunden worden [2, 33, 44, 73]. Streptogramin- oder Linezolid-resistente Koagulase-negative Staphylokokken werden durch LBM415 ebenfalls erfasst [74]. Untersuchungen zur Wirksamkeit von LBM415 auf Staphylokokken in Biofilmen sowie Tierinfektionsmodelle mit Staphylokokken wurden bislang nicht publiziert. Studien zur Pharmakokinetik oder Daten zum Toxizitätspotenzial der Substanz gibt es bislang ebenfalls nicht.

#### Proteinbiosynthese und Funktion der Peptiddeformylase

Peptiddeformylasen sind hochkonservierte Metalloproteinasen, die Bakterien für die Reifung ihrer Proteine benötigen. Vor Initiation der Proteinbiosynthese wird zunächst mithilfe der Formyltransferase eine Formylgruppe auf die Aminosäure Methionin übertragen. Die eigentliche bakterielle Proteinbiosynthese beginnt durch den Transfer der Initiator-f-met-tRNS an den A-Bindungsort des Ribosoms. Während der Proteinmaturierung wird dann die Formylgruppe durch die Peptiddeformylase entfernt. Hierbei dient Eisen als katalytisches Metall für die Hydrolyse der Amidbindung des N-Formylmethioninrests. Nachfolgend kann der aminoterminalen Methioninrest mithilfe der Methionin-Aminopeptidase hydrolytisch gespalten werden. Formylgruppen tragende Peptidketten können durch dieses Enzym nicht modifiziert werden, so dass eine weitere Elongation der Peptidkette unterbleibt.

### Coagulase-negative staphylococci as multiresistant agents for human diseases – Epidemiology, properties and novel therapeutic approaches

The vast majority of coagulase-negative *Staphylococcus* species are well-known as normal inhabitants of the human skin. However, several species are also involved in nosocomial and community-acquired infections, in particular in young children, infants and in the elderly population. Coagulase-negative staphylococci are the leading agents of nosocomial sepsis in neonates and frequent causes of other bloodstream infections. Endocarditis and meningitis as well as various infections of the urinary tract, soft tissue, wound, eye and skin are also attributed to these bacteria. The most frequent pathogen of many of these infections is *Staphylococcus epidermidis*, followed by *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. lugdunensis* and *S. saprophyticus*. Problems concerning the antibacterial treatment of *Staphylococcus* infections arise from strains that have been acquired resistances to several agents of different antimicrobial subgroups, i. e. beta-lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, macrolides, lincosamides, rifampicin, fusidic acid, co-trimoxazole and other antistaphylococcal agents. Another problem of

therapeutic concern are biofilms that are frequently generated by the bacteria during indwelling medical device associated infections. Bacteria found in biofilms are often poorly controlled by current antistaphylococcal agents. Therefore, novel antibacterial substances with an enhanced activity against multiresistant strains as well as biofilm forming bacteria are strongly required. The currently most promising candidates for the treatment of infections due to coagulase-negative staphylococci comprise linezolid, tigecycline and ceftobiprole as well as some new glycopeptides, i. e. dalbavancin, oritavancin and telavancin. The quinolone derivate DX-619 and the peptide deformylase inhibitor LBM415 might also represent attractive therapeutic agents and should be considered for further investigation.

*Keywords:* Coagulase-negative *Staphylococcus* infections, biofilm formation, acquired multiresistance, treatment, linezolid, tigecycline, ceftobiprole, dalbavancin, oritavancin, telavancin

#### Literatur

Im Internet unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Inhalt > Heft 12