

Julia Jessica Horscht  
Dr. sc. hum.

## **Übertragbarkeit von Zulassungsstudien auf kritisch kranke Patienten am Beispiel des Antibiotikums Tigecyclin**

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. habil. Eike O. Martin

In der vorliegenden Arbeit wurde eine vermutete Diskrepanz zwischen Probanden klinischer Studien und Patienten, die nach Zulassung behandelt werden, am Beispiel des Reserveantibiotikums Tigecyclin retrospektiv statistisch überprüft.

Patienten und Probanden unterschieden sich hinsichtlich der Indikation, aufgrund welcher sie mit Tigecyclin behandelt werden. Es konnte qualitativ gezeigt werden, dass die Probanden im Durchschnitt weniger und leichtere Begleiterkrankungen haben. Außerdem ist die Schwere der Grunderkrankung, gemessen an medizinischen Scores bei den Patienten nach Zulassung wesentlich ausgeprägter und der Anteil der Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock signifikant höher. Der Nachweis multiresistenter Problemkeime wie MRSA, VRE und ESBL-Bildnern war bei den Probanden wesentlich seltener oder nicht möglich, aufgrund der Größenunterschiede der untersuchten Kollektive konnte ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch nicht gezeigt werden. Die Art der Keime deutet zudem auf nosokomiale Infektionen bei den Patienten im Gegensatz zu überwiegend ambulant erworbenen Infektionen bei den Probanden hin. In der klinischen Praxis wird das Reserveantibiotikum meist als Zweitlinientherapie in Kombination mit weiteren hochwirksamen Substanzen eingesetzt, es werden fast ausschließlich Patienten der Intensivstation behandelt. Die Probanden erhielten Tigecyclin hingegen vorwiegend als initiale Monotherapie auf peripheren Stationen. In der Arbeit zeigte sich ein deutlicher Trend für eine längere Krankenhausverweildauer der behandelten Patienten von zwei Monaten im Vergleich zu zwei Wochen bei den Probanden, sowie eine wesentlich höhere Todesrate. Letztere steht wahrscheinlich in engem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung der Patienten.

Darauf deuten auch die Ergebnisse der durchgeführten multivariaten logistischen Regression hin. Zunächst wurden dafür die fehlenden Werte der Variablen APACHE II Score und Gewicht mittels multipler Imputation vervollständigt. Es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen APACHE II Score und dem Tod eines Patienten gezeigt werden. Auch die beiden Variablen Dialysepflicht und Sepsis haben einen Einfluss auf die Sterblichkeit. Ein Studieneinschluss per se scheint hingegen keinen prädiktiven Wert zu haben, ebensowenig wie die Parameter Alter, Gewicht oder Geschlecht.

Die Ursachen für die Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven liegen vor allem in restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien bei der Mehrheit der klinischen Studien.

Durch den Vergleich von potentiellen Probanden, welche theoretisch allen Kriterien einer der Zulassungsstudien entsprechen, mit solchen, die diesen nicht entsprechen, konnte eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse im Sinne eines chronology bias ausgeschlossen werden.

Andererseits deuten die Ergebnisse in Perspektive 2 der vorliegenden Arbeit auf eine zusätzliche Beeinflussung der Patientenauswahl (selection bias) hin, der nicht durch die Einschränkungen durch die Studienprotokolle allein erklärbar ist.

Dies ist insbesondere in Anbetracht jüngster Resistenzentwicklungen und dem Ausbleiben neuer Wirkprinzipien bei der Zulassung antimikrobieller Substanzen bedauerenswert.

Die Wirksamkeit der genau für diesen Zweck entwickelten, hochwirksamen Substanz Tigecyclin wurde in klinischen Studien an ausgewählten Kollektiven mit leichteren Infektionen belegt, kritisch Kranke sind in den Zulassungsstudien nicht oder unterrepräsentiert. Die spätere

Zulassung schließt die Behandlung von Patienten mit schwersten Infektionen, welche besonders auf die Anwendung des Reserveantibiotikums angewiesen sind, im Gegensatz zu den klinischen Studien jedoch nicht aus. Im Gegenteil umfasst die Zulassung Indikationen, die einen breiten Einsatz des Antibiotikums erlauben. Allein die umsichtige Verwendung als Reserveantibiotikum in der klinischen Praxis in gezielter Kombination mit anderen hochwirksamen Substanzen verhindert die Entwicklung von Resistenzen.