

Herausforderungen durch resistente Erreger

Infektiöse Komplikationen sind eine häufige klinische Herausforderung, insbesondere bei schwer kranken Patienten, wie z. B. in der onkologischen Hämatologie. Resistente Erreger, bspw. mehrfach resistente gramnegative Bakterien (MRGN), aber auch Pilzinfektionen mit *Candida* und *Aspergillus* erschweren die Behandlung.

Nach ECDC-Schätzungen versterben in Europa jährlich ca. 25 000 Menschen an Infektionen, die durch therapieresistente Erreger ausgelöst wurden. Neue Optionen auf dem Gebiet der Antibiotika sowie neue Strategien zum Antibiotic Stewardship (ABS) sind notwendig, um aktuell noch wirksame Therapien zu bewahren.

Mikroorganismen sind in der Lage, Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika zu entwickeln. Die erworbene antibakterielle Resistenz beruht auf normalen Adaptationseigenschaften des Erregers und benötigt nicht unbedingt neues genetisches Material. Wichtige bakterielle Resistenzstrategien sind z. B. Modifikationen der Bindungsproteine auf der Zellmembran des Erregers, vermehrte Antibiotikaausscheidung (Effluxpumpen), Modifikationen des Antibiotikums und die Bildung von Beta-Laktamasen. Dazu gehört bei MRGN-Erregern die Bildung von Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen – ESBL). ESBL-Bildner machen viele Beta-Laktam-Antibiotika unwirksam und entwickeln häufig Parallelresistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen wie Fluorchinolonen oder Aminoglykosiden. Es ist davon auszugehen, dass es ein großes Reservoir an Personen gibt, die mit solchen Erregern kolonisiert sind. ESBL-bildende Erreger können auch auf Lebensmitteln und im Wasser nachgewiesen werden. Ihre Prävalenz hat sich in Deutschland von 7,8 % im Jahr 2004 auf

16,6 % im Jahr 2011 erhöht, Tendenz steigend [1].

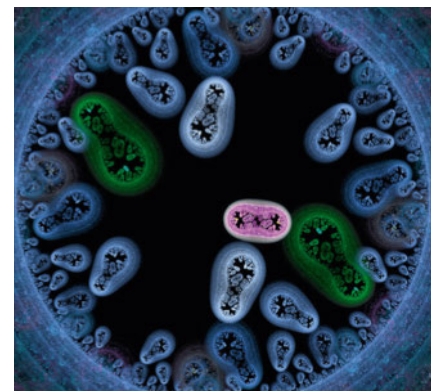
Um potenziell resistente Erreger erfolgreich zu behandeln, werden immer breiter wirkende Antibiotika eingesetzt, was letztlich in einen Teufelskreis führt. Das Konzept des ABS sieht u. a. vor, die antibiotische Therapie stärker zu individualisieren, um so die unnötige Gabe von breit wirkenden Substanzen zu vermeiden [2].

Der häufige Einsatz von Carbapenemen gegen multiresistente Erreger in vielen Ländern ist bedenklich, da dies die Ausbreitung Carbapenem-resistenter Stämme begünstigen kann [3]. Neue Antibiotika anderer Substanzklassen sind hier hilfreich, um den Selektionsdruck der Carbapeneme zu verringern [1].

Multiple Resistenzmechanismen bei *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ist ein besonders problematischer Erreger. Er weist eine natürliche Resistenz gegenüber vielen Antibiotika auf, kann durch Mutation gegen alle verfügbaren Therapiemöglichkeiten resistent werden und ist häufig bei schweren Infektionen beteiligt.

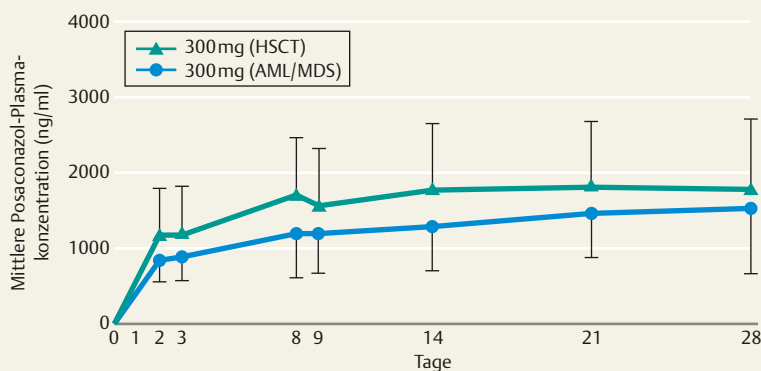
Die natürliche Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* basiert einerseits auf einem MexAB-OprM-Pumpensystem, das Beta-Laktam-Antibiotika, Chloramphenicol, Fluorchinolone, Makrolide, Sulfonamide, Tri-



methoprim und Tetracycline aus der Zelle ausschleusen kann – zum anderen auf einer verringerten Permeabilität der Zellmembran. Als dritter Faktor der natürlichen Resistenz gilt die Ausstattung des Erregers mit einer chromosomal kodierten, induzierbaren AmpC-Beta-Laktamase. Die (Über-)Expression weiterer Efflux-Systeme und der chromosomalen AmpC-Beta-Laktamase, die verminderte Expression bzw. der Verlust des Porins OprD in der äußeren Membran sowie Modifikationen von Typ-II-Topoisomerasen gehören zu den durch Mutation erworbenen Resistenzmechanismen. *Pseudomonas aeruginosa* kann bei ca. 10–15 % aller komplizierten intraabdominalen Infektionen nachgewiesen werden.

Therapieoption Ceftolozan/Tazobactam

Mit Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) steht eine Kombination aus einem *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporin und dem Beta-Laktamase-Hemmer Tazobactam zur Verfügung, die für die Behandlung von komplizierten intraabdominalen Infektio-



► **Abb. 1** Mittlere Posaconazol-Plasmakonzentration bei AML/MDS und nach HSCT nach Einnahme von Posaconazol-Tabletten (300 mg/Tag) über bis zu 28 Tage; mod. nach [7].

nen (cIAI), akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) zugelassen ist [4]. Ceftolozan hat eine hohe Affinität für die Penicillin-bindenden Proteine von *Pseudomonas aeruginosa* und wird nicht vom MexAB-OprM-Pumpensystem entfernt. Die chemische Struktur des Cephalosporins ähnelt der von Ceftazidim. Der Unterschied besteht in einer modifizierten Seitenkette mit Pyrazolring, die Ceftolozan seine gesteigerte antipseudomonale Wirkung verleiht. Die Kombination mit dem Beta-Laktamase-Inhibitor Tazobactam erweitert das Wirkungsspektrum auf ESBL-bildende Enterobakterien und verhindert somit auch die Selektion dieser Erreger unter Therapie [4].

In einer doppel-blinden, randomisierten Studie mit 993 Patienten führte die Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol über einen Zeitraum von 4–14 Tagen bei intraabdominalen Infektionen zu vergleichbar hohen klinischen Heilungsraten wie Meropenem. Wie bei anderen Cephalosporinen umfassten die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö [5]. Die Fixkombination kann eine sinnvolle Carbapenem-sparende Alternative sein, mit der auf die Herausforderungen durch eine weitere Verbreitung von mehrfach resistenten gramnegativen Erregern reagiert werden kann.

Aspergillose bei Intensivpatienten

Auch Inzidenz und Letalität durch Aspergillose nehmen bei Patienten auf Intensivstationen zu. Zur Therapie der invasiven

Aspergillose sind Azol-Antimykotika bei den meisten Patienten erste Wahl [6]. Das Triazol-Antimykotikum Posaconazol ist seit mehr als 10 Jahren in der Klinik verfügbar. Es hat ein breites Wirkungsspektrum, das auch *Aspergillus* ssp. einschließt, und hat sich in Prophylaxe bei AML/MDS-Patienten und Patienten nach HSCT mit GVHD sowie als Salvage-Therapie bei invasiver Aspergillose bewährt.

Suspension, Tablette und Infusionslösung

Posaconazol steht als Suspension, Tablette und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Posaconazol aus Tabletten wird bei Einnahme auf nüchternen Magen oder zusammen mit Nahrung vergleichbar gut freigesetzt.

Zu Pharmakokinetik und Sicherheitsprofil der Tablette bei Gabe als Prophylaxe wurde eine multizentrische, offene Studie mit 210 Patienten durchgeführt, bei denen aufgrund der Chemotherapie-induzierten Neutropenie bei akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom oder aufgrund der Immunsuppressionstherapie zur Behandlung einer akuten Graft-versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltransplantation ein hohes Risiko für das Auftreten von invasiven Pilzinfektionen bestand. Sie erhielten eine Initialdosis von 300 mg Posaconazol 2 × tgl., dann von Tag 2–28 jeweils 300 mg 1 × tgl. (3 Tabletten à 100 mg) [7]. Die pharmakokinetischen Messungen zeigten, dass bei Gabe der Tabletten rasch hohe Wirkspiegel erreicht und über 28 Tage aufrecht erhalten wurden. 90% der Patienten erreichten den

als Zielkorridor definierten Plasmaspiegelbereich von 500–2500 ng/ml, 10% erreichten einen Bereich zwischen 2500 und 3750 ng/ml. Bei keinem Patienten lag die Plasmakonzentration unter 500 ng/ml. Die Plasmaspiegel der GVHD-Patienten waren geringfügig höher als die der AML/MDS-Patienten (► **Abb. 1**) [7].

Intravenös applizierbares Posaconazol eignet sich insbes. für schwer kranke Patienten und/oder Patienten mit gastrointestinalen Störungen. Eine pharmakokinetische Studie an 49 Patienten zeigte, dass die Gabe von 300 mg Posaconazol i. v. (2 × an Tag 1, dann 1 × tgl. von Tag 2 bis mind. Tag 10) bei 94% zum vordefinierten Zielspiegel ≥ 500 ng/ml und ≤ 2500 ng/ml führte. Zwischen Patienten mit AML/MDS und allogener Knochenmarkstransplantation konnten keine Unterschiede gesehen werden.

Literatur

- [1] Eckmann C. *Chirurg* 2016; 87: 26–33
- [2] Bassetti M et al. *Intensive Care Med* 2015; 41: 776–795
- [3] Eckmann C et al. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 271–280
- [4] Fachinformation Zerbaxa®; 2016
- [5] Solomkin J et al. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1462–1471
- [6] Patterson TF et al. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1–e60
- [7] Cornely OA et al. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 718–726

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift
Intensivmedizin up2date
13. Jahrgang, Heft 3, August 2017

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Intensivmedizin up2date.

Berichterstattung: Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Redaktion: Lilian Hauser, Stuttgart

Titelbild: Fotolia – Satori

Eine Sonderpublikation unterstützt von
MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart