

Neue Therapieoption für hämato-onkologische Patienten bei MRGN-Keimen

Infektionen mit gramnegativen Bakterien stellen eine große Herausforderung in der Therapie hämato-onkologischer Patienten dar, umso mehr, da die Anzahl multiresistenter Keime stetig zunimmt. Deren inadäquate Behandlung hat große Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität; daher besteht ein zunehmender Bedarf an neuen wirksamen, antimikrobiellen Substanzen. Ein neues Cephalosporin (*Cefiderocol*, *Fetcroja*®) steht hier nun als neue und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung.

Antibiotika haben die Medizin revolutioniert und sind aus der gesamten heutigen Klinik nicht mehr wegzudenken. Moderne Chirurgie, Transplantationen, Neonatologie, aber auch Krebstherapien und Stammzelltransplantationen sind nur durch den Einsatz effektiver Antibiotika möglich.¹ In den letzten Jahren und Jahrzehnten ist es allerdings zu einem massiven Anstieg multiresistenter Keime gekommen.² Laut einer Schätzung werden im Jahr 2050 in Europa 390.000 Menschen an resistenten Erregern sterben.³ Im Rahmen des Symposiums von Shionogi auf der Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) wurde diese Problematik mit Blick auf den hämato-onkologischen Patienten eingehend unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Hildegard Greinix (Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Hämatologie, MedUni Graz), Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann (Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, MedUni Wien), Univ.-Prof. Dr. Robert Krause (Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Infektiologie, MedUni Graz) und PD Dr. med. Maximilian Christopeit (Innere Medizin II, Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Tübingen) diskutiert.

Multiresistenz gefährdet den Therapieerfolg bei hämato-onkologischen Patienten

Nicht weniger als 80 % aller hämatologischen Patienten mit Neutropenie ent-

wickeln Fieber und benötigen daher eine adäquate antibiotische Therapie. Risikofaktoren für Infektionen sind hier neben langandauernden, schweren Neutropenien auch zentralvenöse Zugänge sowie Schleimhauttoxizität nach Chemo- oder Radiotherapie oder Transplant, die Eintrittspforten für bakterielle Translokationen aus dem Gastrointestinaltrakt darstellen. Die von Univ.-Prof. Dr. Burgmann genannten Zahlen sind eindrücklich: Einer von fünf Patienten mit Krebstherapie wird aufgrund einer Infektion hospitalisiert; Pneumonie sowie Sepsis sind bei Krebspatienten die häufigsten Ursachen für einen Transfer auf die Intensivstation. Insgesamt stellen Infektionen die zweithäufigste Todesursache bei Krebspatienten dar.⁴ Von besonderer Problematik sind sogenannte multiresistente Keime, die meist mehrere Resistenzmechanismen aufweisen und somit gleichzeitig gegen mehrere, unterschiedlich wirkende Antibiotikaklassen resistent sind. Diese Keime bereiten den Hämato-Onkologen große Sorgen, da sie oft gut wirksame und teure Krebstherapien zunichte machen. In einer rezenten Studie wurde durch antibiotische Resistenzen eine bis zu 70 % reduzierte Wirksamkeit bei Chemotherapie berechnet. Risikofaktoren für Resistenzentwicklung sind neben antibiotischen Vortherapien v. a. bei immun-supprimierten Patienten auch Intensivaufenthalte und Hospitalisation, die zur Kolonisation mit multiresistenten Erregern beitragen können. Zudem können durch den Transfer von Patienten aus anderen Regionen (z. B. Griechenland, Bulgarien, Rumänien, aber auch Italien) Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* oder Ceftazidim-resistente *Pseudomonas*

aeruginosa, die sonst in Österreich noch selten vorkommen, eingebracht werden.⁵

MRGN-Keime in der Hämato-Onkologie

Eine besondere Rolle spielen in der Hämato-Onkologie multiresistente Keime aus der Gruppe der gramnegativen Bakterien wie Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Stenotrophomonas maltophilia*, aber auch der grampositive *Staphylococcus aureus* (Abb.).⁴ Gramnegative Erreger entwickeln Mechanismen zur Resistenzentwicklung auch durch Veränderung ihrer Zellpermeabilität; Antibiotika können somit nur erschwert in die Zelle hineindiffundieren oder sie werden sofort wieder hinausgepumpt. Beta-Lactamase-bildende Bakterien machen zudem sogenannte Betalactam-Antibiotika durch Hydrolyse des Betalactam-Ringes unwirksam. Hier unterscheidet man zwischen Carbapenemasen, Cephalosporinasen oder Penicillinasen.

Bisherige Behandlungsoptionen

Bei Multiresistenz sind die Therapieoptionen sehr limitiert. Momentan verfügbare Substanzen wie z. B. Colistin, Polymyxin B oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol – bei Carbapenem-Resistenz auch Tigecyclin oder Fosfomycin – sind zudem oft schlecht verträglich, mit unerwünschten Ereignissen assoziiert oder kontraindiziert, u. a. auch durch eingeschränkte Organfunktionen. Häufige Nebenwirkungen sind je nach Antibiotikum Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Myelo-

toxizität, Volumenbelastung durch intravenöse Gabe, allergische Reaktionen, Elektrolytentgleisungen oder auch massive Übelkeit und können dadurch wiederum therapielimitierend sein. Neuere Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen wie Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®), Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®), Imipenem/Relebactam (Recarbrio®) oder Meropenem/Vaborbactam (Vaborem®) sind hier gut verträglich und haben dementsprechend das Spektrum der Therapiemöglichkeiten erweitert. Allerdings sind selbst diese neuen Substanzen bei gramnegativen Bakterien, die eine sogenannte Metallo-Betalactamase produzieren, nicht mehr wirksam. Carbapeneme – die klassischen Reserveantibiotika für Betalactamase-Bildner (z. B. Extended-Spectrum-Betalactamase [ESBL]) – sind hier ebenfalls nicht mehr wirksam.

Cefiderocol (Fetcroja®) – ein neues Cephalosporin bei Carbapenem-Resistenz

Eine Substanz, die diese Lücke schließt und gut wirksam ist, ist das neue Beta-Lactam-Antibiotikum Cefiderocol (Fetcroja®). Bei Cefiderocol handelt es sich um ein Siderophor-Cephalosporin, welches über das bakterieneigene Eisenaufnahmesystem analog einem trojanischen Pferd aktiv in die Bakterienzelle aufgenommen und hier wirksam wird.⁶ Der Handelsname Fetcroja® lässt sich vom Wirkmechanismus herleiten: „Fe“ steht für Eisen, „troja“ für den Wirkmechanismus als „trojanisches Pferd“ und in „cr“ steckt die Carbapenem-Resistenz, da es auch bei Carbapenem resistenten Erregern wirkt. Ähnlich bisherigen Cephalosporinen wird Cefiderocol bei normaler Nierenfunktion dreimal täglich mit zwei Gramm über jeweils drei Stunden infundiert. Cefiderocol ist eine wichtige neue Option für multiresistente gramnegative Erreger wie *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* – laut Univ.-Prof. Dr. Krause, „wenn sonst fast nichts mehr oder nichts mehr wirkt“. Das Nebenwirkungsprofil ist gut, es ist auch keine Nephrotoxizität vorhanden. Nicht

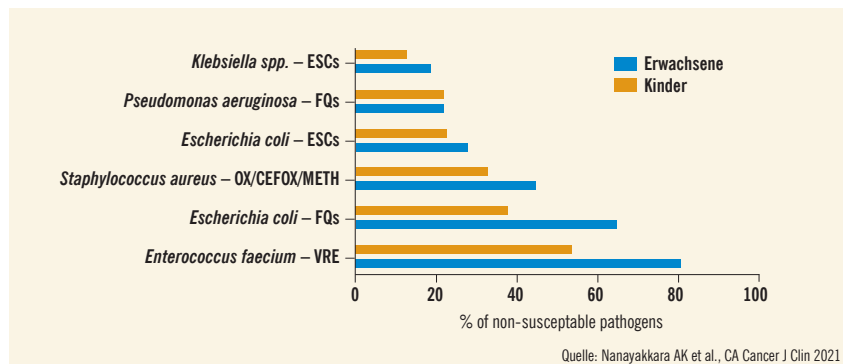


Abb.: Häufigkeit von Antibiotikaresistenzen bei Erwachsenen und Kindern aus onkologischen Abteilungen in US-Krankenhäusern von 2015 bis 2017

wirksam ist Cefiderocol bei grampositiven Erregern wie *Staphylococcus aureus*, bei Anaerobiern und intrazellulären Erregern.

Einsatz von Cefiderocol (Fetcroja®) anhand eines Fallbeispiels

Die gute Wirksamkeit von Cefiderocol wurde von Univ.-Prof. Dr. Krause anhand eines Fallbeispiels aus der hämatologischen Abteilung am MedUnikum Graz vorgestellt: Ein Patient mit Plasmozytom und vorangegangener Chemotherapie wurde einer Stammzelltransplantation unterzogen. Er entwickelte daraufhin eine Neutropenie mit Fieber sowie eine Haut-Weichgewebsinfektion am rechten Unterarm. Der Patient erhielt zunächst eine zehntägige Meropenem/Linezolid-Therapie, wurde dann jedoch aufgrund einer klinischen Verschlechterung und der Gefahr eines *Pseudomonas aeruginosa*-Durchbruchs nach lokaler Epidemiologie auf Piperacillin/Tazobactam umgestellt. Aufgrund einer suspekten Schimmelpilzinfektion wurde zusätzlich liposomales Amphotericin B verabreicht. Nach bereits viertägiger Behandlung mit Piperacillin/Tazobactam wurde bei der Diagnostik schließlich ein *Pseudomonas aeruginosa* in der Blutkultur detektiert. Aufgrund der Resistenz auf Meropenem, aber auch Piperacillin/Tazobactam wurde nun eine Polymyxin B-Therapie begonnen, woraufhin der Patient jedoch eine Nephrotoxizität entwickelte. Das Antibiotogramm ergab schließlich das Vorliegen eines 4MRGN (resistent gegen alle klassischen Antibiotika inklusive Carbapenemen) und zeigte einzig Sensitivität zu Polymyxinen (Colistin oder

Polymyxin B) und Cefiderocol. Aufgrund der vorangegangenen Nephrotoxizität auf Polymyxin B wurde der Patient schließlich auf Cefiderocol umgestellt.

Therapieerfolg durch Kenntnis der Epidemiologie und Einsatz neuer Substanzen

Worin sich die Experten einig sind, ist die Wichtigkeit der Kenntnis über die lokale Epidemiologie, die Durchführung mikrobiologischer Diagnostik sowie das Auswerten neuer Antibiotika für eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie. Ebenso von Bedeutung ist die Surveillance durch regelmäßige Antibiotogramme – v. a. bei Patienten mit langen Stationsaufenthalten kann sich das Keimspektrum im Verlauf ändern. Auf die Frage nach einer antimikrobiellen Prophylaxe ist dies laut Univ.-Prof. Dr. Burgmann eine Möglichkeit für Hochrisikopatienten, sei jedoch immer gut zu überlegen, da natürlich jede Gabe eines Antibiotikums auch wiederum Resistenzen hervorrufen kann. Neben dem neuen Cephalosporin-Antibiotikum Cefiderocol sind in den kommenden zwei bis drei Jahren neue Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen wie z. B. Meropenem/Nacubactam, Cefepim/Zidebactam, Cefepim/Taniborbactam oder Sulbactam/Durlobactam zu erwarten und könnten ebenfalls im klinischen Alltag bei multiresistenten gramnegativen Bakterien Einsatz finden.

- Smith R, Coast J. BMJ 2013; 346: f1493
- Kollef MH et al., Crit Care Med 2021; 49 (2): 169-187
- Review on Antimicrobial Resistance 2014
- Nanayakkara AK et al., CA Cancer J Clin 2021; 71 (6): 488-504
- European Centre for Disease Prevention and Control – Data from the ECDC Surveillance Atlas – Antimicrobial resistance 2020
- Zhanell GG et al., Drugs 2019; 79 (3): 271-289