

Strategien gegen Antibiotikaresistenzen

Multiresistente gramnegative Pathogene sind ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem. Verbesserte Wirkstoffkombinationen wie Imipenem/Relebactam (Recarbrio®) sowie die Nutzung evolutionärer Mechanismen erlauben nachhaltige und effektive Antibiotikatherapien.

Die Prävalenz Carbapenem-resistenter und difficult-to-treat resistenter (DTR) gramnegativer Bakterien nimmt rapide zu und stellt zusammen mit der ständig fortschreitenden Epidemiologie eine Herausforderung für die Behandlung von Infektionen dar [1, 2]. DTR steht dabei für eine therapielimitierende Resistenz gegen sämtliche Antibiotika der ersten Wahl. Nach Ansicht von Dr. Adrian Brink, Professor der Abteilung Medizinische Mikrobiologie an der Universität in Kapstadt, sind aufgrund der hohen Mortalität speziell Infektionen mit Carbapenem-resistentem *P. aeruginosa* eine der größten Bedrohungen.

Resistenz ≠ Resistenz

Dies verdeutlicht auch die EURO-BACT-2-Studie, welche die Epidemiologie und Resultate von im Krankenhaus erworbenen Blutbahninfektionen bei Intensivpatient:innen in 24 verschiedenen Ländern betrachtete und in mehr als der Hälfte aller Fälle gramnegative Erreger als Ursache ausmachte [3]. *P. aeruginosa* assoziierte Infektionen waren hier bei einem Drittel der Patient:innen Carbapenem-resistent, bei 1,6% sogar panresistent [3]. Der vordergründige Mechanismus zur Resistenzbildung variiert allerdings, je nachdem ob Betalaktam- (v. a. AmpC-Überexpression) oder Carbapenem-Antibiotika zum Einsatz kommen (v. a. OprD-Porinverlust, veränderte Expression der MexXY-Effluxpumpe) [4]. Dies könnte etwaige Co-Resistenzen sowie die höhere Effektivität neuer Antibiotika erklären.

Kollaterale Sensibilität

Co-Resistenzen sind auf Intensivstationen bei *P. aeruginosa* induzierter

Lungenentzündung häufig [5]. Doch während Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Meropenem resistente Stämme ebenso auf andere Betalaktam-Antibiotika schlechter ansprechen, wird dies bei Ceftolozan/Tazobactam (CEF/TAZ) nicht beobachtet [5]. Der empirische Einsatz von CEF/TAZ bietet in diesem Kollektiv, unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation, vermutlich eine bessere Abdeckung.

Jüngste Gesamtgenomsequenzierungsdaten, die aus in-vitro-Assays, der Analyse sequenzieller Isolate und der Charakterisierung weit verbreiteter epidemischer Hochrisikoklone gewonnen wurden, haben überdies interessante Einblicke in die evolutionäre Dynamik der antimikrobiellen Resistenz von *P. aeruginosa* geliefert [6, 7]. In seinem Referat hebt Prof. Brink besonders das Konzept der kollateralen Sensibilität hervor. Dieses Phänomen impliziert, dass der Erwerb einer Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber einem zweiten führen kann [6].

Rubio et al. bestätigen diese Hypothese bei multiresistentem *P. aeruginosa*, indem sie die in-vitro-Empfindlichkeit von Isolaten nach behandlungsbedingter Resistenz gegen CEF/TAZ untersuchten, die vor und nach der Behandlung gesammelt wurden [8]. Die Forscher:innen identifizierten behandlungsbedingte Mutationen in AmpC bei 79% der gepaarten Isolate. Diese waren mit einer Kreuzresistenz gegenüber Ceftazidim-Avibactam, jedoch einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin-Tazobactam und Imipenem ± Relebactam (IMI ± REL) verbun-

den. Insgesamt reagierten 81% der CEF/TAZ-resistenten Isolate mit AmpC-Mutationen empfindlich auf die Kombination IMI/REL [8]. Die Zugabe von REL reduziert auch bei IMI-empfindlichen *P. aeruginosa* Isolaten die minimale Hemmkonzentration, ohne Einfluss auf die Pharmakologie von IMI zu nehmen [9].

Verringerte Resistenzbildung unter Recarbrio®

In einer vergleichenden Analyse der in-vitro-Dynamik zur CEF/TAZ- und IMI/REL-Resistenzentstehung in Hochrisikoklonen von multiresistentem *P. aeruginosa*, entwickelte sich diese unter IMI/REL langsamer und weniger oft verglichen mit CEF/TAZ [10]. Resistenzraten gegen IMI/REL blieben selbst dann niedrig, wenn die Isolate unempfindlich auf CEF/TAZ reagierten [10]. „Es ist spannend, dass Linien in der Gegenwart von CEF/TAZ eine erhöhte Suszeptibilität gegen IMI/REL aufweisen, wohingegen solche in Gegenwart von IMI/REL nur mäßige Resistenz, und keine Kreuzresistenz, auf CEF/TAZ zeigen“ kommentiert Prof. Brink. IMI/REL könnte demnach eine nützliche Alternative für die Behandlung von multiresistenten *P. aeruginosa*-Infektionen sein, die unter Umständen die Resistenzentwicklung im Zuge der Therapie verringert.

Fazit

Kollaterale Sensibilität und innovative Wirkstoffkombinationen wie IMI/REL sind erfolgsversprechende Optionen, die zur Bekämpfung von Infektionen mit gramnegativen Carbapenem-resistenten DTR-Bakterien genutzt werden können.

Bericht: Mag.
Christopher Waxenegger

Literatur

1. Brink AJ (2019) Curr Opin Infect Dis 32(6): 609–616
2. Brink AJ, Richards G (2020) Curr Opin Crit Care 26(5): 478–488
3. Tabah A et al (2023) Intensive Care Med 49(2): 178–190
4. Karruli A et al (2023) Antibiotics 12(2): 399
5. Moise PA et al (2021) JAC Antimicrob Resist 3(1): dlaa129
6. Laborda P et al (2022) Microb Biotechnol 15(2): 613–629
7. López-Causapé C et al (2018) Front Microbiol 9: 685
8. Rubio AM et al (2021) Antimicrob Agents Chemother 65(6): e00084–21
9. Young K et al (2019) BMC Microbiol 19(1): 150
10. Gomis-Font MA et al (2022) J Antimicrob Chemother 77(4): 957–968

Quelle: Pre European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (Pre-ECCMID); Virtual satellite symposium: Gram-negative bacterial resistance: All you must know about *Pseudomonas aeruginosa*, 16. März 2023, Kopenhagen (online).

Mit freundlicher Unterstützung von MSD

Entgeltliche Einschaltung

AT-ZER-00102, 06/2023

Fachkurzinformationen siehe Rückseite

© Springer Medizin Wien

 Springer Medizin

Sonderdruck aus *Anästhesie Nachrichten* 2023;3(5):186.


IMPRESSUM: Anästhesie Nachrichten. Medieninhaber, Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43 (0)1/330 24 15-0, Fax: +43 (0)1/330 24 26. Eigentümer und Copyright: © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature, 2023. Geschäftsführung: Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. Chef vom Dienst: Mag. Volkmar Weilguni. Projektmanagement: Monica Friedmann, BA. Sales Management: Magdalena Fränzl. Hersteller: FRIEDRICH Druck & Medien GmbH, 4020 Linz. Verlags- und Herstellungsort: Wien. Website: www.pains.at Grafische Gestaltung: Katharina Bruckner.

ZERBAXA®

Bekämpfen Sie die Ursache

- Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie
- Komplizierte Harnwegsinfektion, akute Pyelonephritis
- Komplizierte intraabdominelle Infektion

Jetzt wieder erhältlich!

 **ZERBAXA®**
Ceftolozan/Tazobactam
zur Infusion (1,5 g)



Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige aktuelle Fachinformation.



Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., THE ICON VIENNA, Wiedner Gürtel 9–13, 1100 Wien

© Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H., Wien. Alle Rechte vorbehalten. Verlags- und Herstellungsort: Wien. Medieninhaber und Herausgeber: Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

AT-ZER-00059, erstellt Februar 2022

Bezeichnung des Arzneimittels: Zerbaxa 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält Ceftolozansulfat entsprechend 1 g Ceftolozan und Tazobactam-Natrium entsprechend 0,5 g Tazobactam. Nach der Rekonstitution mit 10 ml Verdünnungsmittel beträgt das Gesamtvolumen der Lösung in der Durchstechflasche 11,4 ml, dies entspricht 88 mg/ml Ceftolozan und 44 mg/ml Tazobactam. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Durchstechflasche enthält 10 mmol (230 mg) Natrium. Nach Rekonstitution des Pulvers mit 10 ml einer Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke enthält die Durchstechflasche 11,5 mmol (265 mg) Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Arginin, Citronensäure **Anwendungsgebiete:** Zerbaxa ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten: - Komplizierte intraabdominelle Infektionen; - Akute Pyelonephritis; - Komplizierte Harnwegsinfektionen. Zerbaxa ist auch angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektion bei erwachsenen Patienten (ab 18 Jahren): - Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP). Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten. **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; - Überempfindlichkeit gegen andere Cephalosporin-Antibiotika; - Schwere Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline oder Carbapeneme). **Ausgewählte besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation zu: Überempfindlichkeitsreaktionen, Wirkung auf die Nierenfunktion, eingeschränkte Nierenfunktion, Grenzen der klinischen Daten (komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen), Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö, nichtempfindliche Mikroorganismen, direkte Antiglobulintest(Coombs-Test)-Serokonversion und potenzielles Risiko einer hämolytischen Anämie, Natriumgehalt. **Ausgewählte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:** Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation. Tazobactam ist ein Substrat für DAT1 und DAT3. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Schwangerschaft: Es liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von Ceftolozan/Tazobactam bei Schwangeren vor. Tazobactam ist plazentagängig. Über die Plazentagängigkeit von Ceftolozan ist bisher nichts bekannt. Tierexperimentelle Studien mit Tazobactam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, jedoch ohne Anhaltspunkte für teratogene Wirkungen. Studien mit Ceftolozan an Mäusen und Ratten ergaben keinen Hinweis auf Reproduktionstoxizität oder auf eine Teratogenität. Die Anwendung von Ceftolozan bei Ratten während der Trächtigkeit und des Säugens war mit einer Abnahme der akustischen Schreckreaktion bei den männlichen Nachkommen am 60. Tag nach der Geburt verbunden. Zerbaxa sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken für die schwangere Frau und den Fetus übersteigt. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Ceftolozan und Tazobactam in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Zerbaxa zu unterbrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Zerbaxa verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. **Fertilität:** Die Auswirkungen von Ceftolozan und Tazobactam auf die Fruchtbarkeit beim Menschen wurden nicht untersucht. In Fertilitätsstudien an Ratten wurde nach intraperitonealer Gabe von Tazobactam oder nach intravenöser Gabe von Ceftolozan keine Wirkung auf Fertilität und das Paarungsverhalten beobachtet. **Ausgewählte Nebenwirkungen:** Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Kolitis durch Clostridioides difficile, Thrombozytose, Hypokaliämie, Schlaflosigkeit, Angst, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hypotonie, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ausschlag, Fieber, Reaktionen an der Infusionsstelle, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Transaminasen erhöht, Leberfunktionstest abnormal, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verbotenen Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Cephalosporine und Peneme, ATC-Code: J01D154. **Stand der Information:** Juli 2022

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.