

Application of cefiderocol after identification of 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* in tracheal secretions associated with weaning failure and absent therapy alternatives

S. Ziegler¹ · M. Kirsch² · D. Schmidt³ · S.G. Sakka¹

► **Zitierweise:** Ziegler S, Kirsch M, Schmidt D, Sakka SG: Anwendung von Cefiderocol bei Nachweis eines 4MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* im Trachealsekret bei Weaningversagen und fehlender therapeutischer Alternative. Anästh Intensivmed 2021;62:421–425. DOI: 10.19224/ai2021.421

Anwendung von Cefiderocol bei Nachweis eines 4MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* im Trachealsekret bei Weaningversagen und fehlender therapeutischer Alternative

1 Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Standort Evangelisches Stift, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)

2 Stabsabteilung für Krankenhausthygiene und Infektiologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität Mainz

3 MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz-Mittelrhein, Koblenz

Danksagung

Wir danken Herrn Thomas Stephan, Leiter Zentralapotheke am Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Standort Kemperhof, Koblenz sowie Herrn Prof. Dr. med. S. Felber, Chefarzt des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Standort Evangelisches Stift St. Martin, Koblenz, für ihre Unterstützung sowie die Überlassung der Röntgenbilder.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Sepsis – Pneumonie – Antiinfektive Therapie – Antibiotikaresistenz – Problemerreger

Keywords

Sepsis – Pneumonia – Multi-drug Resistance – Anti-infective Treatment – Multi-resistant Bacteria

Zusammenfassung

Multiresistente Keime sind ein zunehmendes Problem bei (Langzeit-)Intensivpatienten. Insbesondere Keime des gramnegativen Spektrums stellen die Behandelnden im klinischen Alltag vor große Herausforderungen.

Wir berichten über einen 46-jährigen Mann mit kompliziertem Verlauf eines frei perforierten Sigma-Adenokarzinoms, bei dem im Rahmen des langzeitintensivmedizinischen Aufenthalts und wechselnder Antibiotikaregime schließlich im Weaningversagen mikrobiologisch der Nachweis eines multiresistenten (4MRGN-)*Pseudomonas aeruginosa* (Metallobetalaktamase positiv, Colistinresistent) im Trachelasekret gelang. Bei ansonsten fehlender therapeutischer Option wurde mit Cefiderocol (Fetcroja[®]) intravenös über 14 Tage behandelt. Bei akuter Nierenschädigung und Nierenersatztherapie (CRRT) wurde bei fehlender Datenlage mit der „normalen“ Dosierung von 3 x 2 g/d mittels prolongierter Infusion über jeweils 4 h behandelt, flankiert von einem täglichen Drug-Monitoring, dessen Ergebnisse jedoch bislang (noch) nicht vorliegen. Unerwünschte Wirkungen wurden unter der Therapie zu keinem Zeitpunkt beobachtet; es kam zu einer vollständigen Rückbildung der pneumonisch-infiltrativen Veränderungen im Röntgenbild, einem signifikanten Rückgang der laborchemischen Entzündungsparameter sowie zu einer deutlichen klinischen Verbesserung mit der Möglichkeit des

dauerhaften Weanings vom Respirator und folgender Dekanülierung einen Tag vor Beendigung der antiinfektiven Therapie mit Cefiderocol (nach 13 Tagen). Die Nierenfunktion erholte sich ebenfalls, die Diurese normalisierte sich und es bestand keine Indikation zur Fortführung der CRRT.

Der Patient erholte sich im weiteren Verlauf, sodass er an Tag 59 nach Aufnahme auf die Intensivstation auf die Normalstation verlegt und an Tag 96 von dort nach Hause entlassen werden konnte.

Der Fall zeigt, dass Cefiderocol in der Anwendung – auch bei Vorliegen einer akuten Nierenschädigung unter CRRT – sicher ist und im vorliegenden Fall eine Deeskalation der intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen und ein erfolgreiches Weaning vom Respirator ermöglichte.

Summary

Multi-resistant bacteria are an issue of increasing relevance in current intensive care medicine, especially in patients with long-term hospitalisations. Management of infections from Gram-negative microbes are an ongoing challenge in the clinical scenario.

Here, we report of a 46-year-old male with a complicated course who after a cancerous sigma perforation required several anti-infective regimens over several weeks and finally developed a weaning failure for pneumonia with a microbiologically proven infection with

a multi-drug-resistant (4MRGN) *Pseudomonas aeruginosa*. Cefiderocol (Fetcroja®) was administered intravenously for 14 days due to the lack of other therapeutic options after informed consent. Acute kidney injury made continuous renal replacement (CRRT) necessary during which we applied a "normal" dosage of 3×2 g/d with a prolonged infusion over 4 hours (due to lack of data). Blood samples for drug monitoring were obtained, however, laboratory results are awaited still. Adverse events during anti-infective treatment were not observed at any point in time. During treatment, a complete reduction of chest X-ray opacities was seen, paralleled by a decrease in serum infection markers and a clear clinical improvement with a stable weaning from the respirator and decannulation (on day 13 of treatment). Renal function recovered, indicated by the normalisation of diuresis and an end of CRRT. The patient was finally discharged from the ICU on day 59 after admission and could be sent home from the normal ward on day 96. In conclusion, treatment with cefiderocol – even despite an acute kidney injury with required CRRT – is safe and made it possible to de-escalate intensive care with a successful weaning from the respirator.

Einleitung

Eine Sepsis infolge einer kotigen 4-Quadranten-Peritonitis ist im intensivmedizinischen Alltag ein relativ häufig auftretendes Krankheitsbild und mit hoher Letalität verbunden [1]. Die potenzielle Lebensbedrohung erfordert ein rasches, zielgerichtetes Handeln von Seiten der operativen Fachkollegen, aber auch der betreuenden Intensivmediziner in Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie und Hygiene [2]. Als Ursachen für das Krankheitsbild sind vor allem die freie Perforation des Dickdarms zu nennen, therapeutische Prinzipien stellen die Fokussanierung, die breite antibiotische Therapie sowie abdominalchirurgische Revisionseingriffe mit Gewinnung von mikrobiologischem Material und Lavagen dar [3]. Aufgrund der hieraus ge-

wonnenen Erkenntnisse ist häufig ein Wechsel des antibiotischen Konzepts – adaptiert an die jeweiligen Resistenzbestimmungen – nötig. Es handelt sich vielfach um Keime des gramnegativen Spektrums mit allen daraus ableitbaren Komplikationen. Im Folgenden beschreiben wir den Verlauf eines Patienten mit einer abdominalen Sepsis, der eine Pneumonie mit Nachweis eines 4MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* entwickelte und erfolgreich mit Cefiderocol, einem Siderophor-Cephalosporin, behandelt wurde.

Fallbericht

Ein 46-jähriger Mann (180 cm, 80 kg) mit lediglich vorbekanntem arteriellem Hypertonus, stellte sich in einem externen Krankenhaus der Regelversorgung mit dem klinischen Bild eines akuten Abdomens vor. Die Infektparameter waren unauffällig, abdominal ließ sich radiologisch keine freie Luft nachweisen. Am Folgetag wurde bei nun ansteigenden Infektparametern und sonographisch auffälliger Struktur im Leistenkanal rechts eine dringliche Laparoskopie unter dem Verdacht auf eine vorliegende inkarzierte Hernie durchgeführt. Dabei konnte eine ausgeprägte kotige Peritonitis gesehen werden, woraufhin der Patient laparotomiert wurde. Die Untersuchung der Bauchhöhle erbrachte den Nachweis einer freien Perforation des Sigmas und es folgte die Anlage eines Hartmann-stumpfs mit Rektum-Blindverschluss und Ausleitung eines Deszendostomas.

Bei zunehmender Organinsuffizienz erfolgte die Verlegung des analgosedierten (Propofol/Sufentanil), Vasopressor-gestützten (Noradrenalin 0,04 µg/kg/min) und kontrolliert beatmeten Patienten in unser Klinikum (Vitalparameter bei Übernahme: RR 70/30 mmHg, HF 140/min, Temperatur 36,8 °C). Eine arterielle Blutgasanalyse (F_1O_2 0,5) erbrachte: pH 7,12, pO_2 75 mmHg, pCO_2 59 mmHg, BE -10,6 mmol/l, Bicarbonat 16,2 mmol/l, Laktat 8,1 mmol/l. Laborchemisch weiter auffällig: INR 1,54, PTT 46,6 s, Kreatinin 1,7 mg/dl, Procalcitonin 63,4 ng/ml (Ref. <0,1 ng/ml).

Es wurde entsprechend der Sepsis-Guidelines [2,4] unter Zuhilfenahme eines erweiterten hämodynamischen Monitorings (PiCCO®, Maquet, Getinge Fa. Pulsion Medical Systems) eine differenzierte Infusions- sowie Vasopressortherapie sowie kalkulierte antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam etabliert. Eine Woche nach dem Ereignis konnte bei klinischer Stabilisierung die Extubation des Patienten erfolgen, welche jedoch bei rascher respiratorischer Erschöpfung nicht von Dauer war und trotz Entlastung eines rechtsseitigen Pleuraergusses mittels Drainagenanlage zur Reintubation des Patienten führte. Die o. g. antibiotische Therapie wurde nach erreichter hämodynamischer Stabilisierung und Vasopressorfreiheit bei normalisiertem Serumlaktat abgesetzt.

Am Folgetag zeigten sich hohes Fieber bis 40 °C, steigende Entzündungswerte sowie eine erneute Vasopressorflicht, sodass eine kalkulierte antibiotische Therapie mit Meropenem, später um Levofloxacin ergänzt, begonnen wurde. Zusätzlich wurde ein Wechsel aller Gefäßzugänge durchgeführt mit Gewinnung von blutkulturellem Material aus den liegenden und den neu angelegten Kathetern.

Aufgrund eines damit einhergehenden klinisch suspekten Abdominalbefunds wurde eine Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt, wo sich Hinweise auf multiple Flüssigkeitsverhalte in der Leber- und Milzregion, differenzialdiagnostisch auch mögliche Abszedierungen, ergaben. Daraufhin erfolgte eine Re-Laparotomie, die jedoch keine signifikanten neuen Foci erbrachte. Eine TEE war bei weiterhin hohem Fieber ohne wegweisenden Befund. Mikrobiologisch konnte erneut kein Korrelat gefunden werden (Blutkulturen, Urin).

Es folgte die perkutane Dilatationstracheotomie bei absehbarer Langzeitbeatmung an Tag 12.

Unter Zuhilfenahme eines intravasalen Kühlsystems (Thermogard XP®, Fa. Zoll) gelang das Erreichen von Normothermie bei allerdings weiterhin hohen Entzündungsparametern (PCT 3,87 ng/ml).

Im Rahmen eines erneuten Wechsels sämtlicher intravasaler Katheter gelang 18 Tage nach stationärer Aufnahme in der Blutkulturdagnostik der Nachweis von *Staphylokokkus epidermidis* sowie *Candida dubliniensis*. Im Routine-Analabstrich, im Wundabstrich sowie im Urin zeigte sich fast gleichzeitig ein *Pseudomonas aeruginosa* 4MRGN (Metallobetalaktamase positiv, Colistin-resistent) mit dem unten genannten Resistenzmuster (Tab. 1), im weiteren Verlauf dann auch im Trachealsekret (Tag 23), einhergehend mit einer gesteigerten Beatmungsinvasivität (F_iO_2 0,4, P max 29 mbar, PEEP 13 mbar, AF 24/min).

Das antibiotische Konzept wurde leitliniengerecht [5] antimykotisch auf Caspofungin und nach interdisziplinärer Absprache auf Daptomycin, Colistin und Cefepim erweitert.

Im Rahmen eines septischen Schocks entwickelte der Patient ein akutes anurisches Nierenversagen, sodass ab Tag 25 eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialysetherapie mittels Citratantiko-

agulation durchgeführt werden musste, initial für 3 Tage unter Zuhilfenahme eines Hämoabsorptionsverfahrens (CytoSorb®, Fa. CytoSorbents). Es gelang zwar eine Negativbilanzierung, dennoch bildete der Patient erneut beidseitige Pleuraergüsse aus, welche jeweils mittels Drainagen versorgt wurden.

Es folgte eine erneute klinische Stabilisierung; der Patient entfieberte und nach einer Therapiedauer von jeweils 11 bzw. 13 Tagen wurde das antibiotische Konzept nach drei aufeinander folgenden, allesamt sterilen Blutkulturuntersuchungen beendet.

Das Abdomen war klinisch unauffällig, das Stoma förderte Stuhl, jedoch gelang weiterhin kein enteraler Kostaufbau bei fortbestehender, therapieresistenter Gastroparese. Die CRRT wurde komplikationslos ohne Nachweis eines signifikanten Phosphatmangels vertragen; lediglich das Weaning vom Respirator konnte nicht weiter fortgeführt werden. Radiologisch kamen weiterhin pulmonale Infiltrationen zur Darstellung (Abb. 1), für welche bei fehlenden anderen Ursachen der 4MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* verantwortlich gemacht wurde.

Eine Lungenarterienembolie bei klinischem Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose des linken Beins konnte ausgeräumt werden; es zeigte sich jedoch eine Thrombose der V. femoralis links bis in die V. cava inferior reichend, möglicherweise als Begleitkomplikation des intravasalen Kühlsystems.

Bei genanntem Resistenzmuster des 4MRGN-*Pseudomonas aeruginosa* und zwar erfolgter komplexer antibiotischer Therapie, jedoch fortbestehenden bzw. erneut zunehmenden radiologischen Infiltrationen mit Weaningstillstand sowie erneut nicht normalisierten Entzündungsparametern, erfolgte der Therapiebeginn bei ansonsten fehlender therapeutischer Option mit dem Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol (Fetcroja®).

Der Therapiebeginn war an Tag 40 nach intensivstationärer Aufnahme; die Dosierung lag bei 3×2 g/d mit einer Infusionsdauer von jeweils 4 h (Normaldosierung). Eine Dosisveränderung wurde aufgrund der laufenden kontinuierlichen Nierenersatztherapie nicht vorgenommen. Für die gesamte Dauer der Therapie wurden tägliche Serumproben asserviert, um ein Drugmonitoring zu ermöglichen. Bei bislang fehlender Laborexpertise mussten die Proben zentrifugiert und in Flüssigeis gelagert ins IBMP Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung Nürnberg (Prof. Dr. F. Sörgel) transferiert werden. Die Ergebnisse liegen (bislang) noch nicht vor.

Die Therapie wurde von dem Patienten komplikationslos vertragen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen konnten keine beobachtet werden. Laborchemisch zeigten sich weder im Blutbild, bei der Nierenfunktion noch bei der Leberfunktion Auffälligkeiten. An Tag 44 (nach insgesamt 19 d CRRT) konnte die Dialyse im Rahmen eines erneuten Auslassversuchs endgültig beendet werden.

Tabelle 1

Mikrobiologische Befunde von Tag 16 und von Tag 23: Screening Analabstrich + Urin, Wundabstrich (A); Trachealsekret (B).

(A)	(B)
MHK in mg/l	<i>P. aeruginosa</i>
Piperacillin	R 32
Pip./Tazobactam	R 32
Imipenem	R >8
Meropenem	R >8
Aztreonam	R 16
Cefotaxim	R
Ceftazidim	R 16
Cefepime	R 8
Gentamicin	R
Amikacin	R 16
Tobramycin	R >8
Ciprofloxacin	R >2
Moxifloxacin	R
Tigecyclin	R
Cotrimoxazol	R
4MRGN	+

Abbildung 1



Röntgenbild des Thorax (anterior-posteriorer Strahlengang). A-C: Verlaufsdocumentation (Tage nach stationärer Aufnahme).

Die pulmonalen Infiltrate zeigten sich deutlich aufgelockert und schließlich nicht mehr nachweisbar (Abb. 1), einhergehend mit der erfolgreichen und dauerhaften Dekanüllierung nach problemloser Weaningphase an Tag 48 nach intensivstationärer Aufnahme. Die Verlegung des an die Bettkante mobilierten Patienten auf die chirurgische Normalstation erfolgte an Tag 59. Ein vollständiger enteraler Kostaufbau war zwischenzeitlich erreicht, die Stuhldiurese war normal. Die therapeutische Antikoagulation wurde weitergeführt, die Nierenfunktion war i. S. einer fortbestehenden Niereninsuffizienz im klinischen Stadium AKIN II bei normwerten Elektrolyten noch laborchemisch kontrollbedürftig. An Tag 96 wurde der Patient bei vollständig normalisierter Nierenfunktion aus unserem Krankenhaus entlassen.

Diskussion

Multiresistente Keime sind ein zunehmendes Problem in der (Langzeit-)intensivmedizinischen Betreuung schwerstkranker Patienten und mit einer hohen Letalität assoziiert. Die potenzielle Lebensbedrohung erfordert eine rasche mikrobiologische Diagnosestellung und ein zielgerichtetes, interdisziplinäres Handeln mit systemischer Antibiotikatherapie sowie ggf. chirurgischer Mitversorgung. Risikofaktoren sind unter anderem eine ausgedehnte Vortherapie mit verschiedenen Antibiotika. Zunehmende Probleme stellen Resistenzsituationen dar, in denen selbst Kombinationstherapien verschiedener Substanzklassen keinen Therapieerfolg mehr zulassen. Erschwerend zeigen sich hierbei die toxischen Schädigungen der eingesetzten Substanzen mit nachfolgenden Schädigungen innerer Organe.

In wenigen Fällen stehen neue Substanzen zur antibiogrammgerechten Therapie zur Verfügung. Falls doch, stellen fehlende Daten zur differenzierten Dosierung bei Organfunktionsstörungen, respektive unter Organersatztherapie, große Hürden dar.

Unser Patient erhielt nach erfolgtem Nachweis des hochkomplexen Resistenzprofils der verschiedenen Erreger, insbesondere des *Pseudomonas aeruginosa*, eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Reserveantibiotika. Dies führte zunächst zu einer klinischen Stabilisierung, ohne dass jedoch ein zeitgerechtes respiratorisches Weaning des Patienten möglich war.

In unserem Fall wurde daraufhin zunächst versucht, ohne erneute antimikrobielle Therapie eine Stabilisierung des Patienten zu erreichen.

In Anbetracht der radiologisch sicheren Befunde – kongruent zur Klinik – entschlossen wir uns bei fortbestehender Respiratorpflicht zu einer Therapie mit dem in Europa zu diesem Zeitpunkt erst neu zugelassenen Cefiderocol.

Bei der Substanz Cefiderocol handelt es sich um ein parenterales Siderophor-Cephalosporin mit hoher Potenz gegen Bakterien des gramnegativen Spektrums inklusive Carbapenem-resistenter Stämme mit Wirksamkeit bei Infektionen der Lunge [6,7]. Dabei inhibiert es die bakterielle Zellwandsynthese, indem es sich an penicillinbindende Proteine bindet und durch die siderophoren Eigenschaften in den bakteriellen periplasmatischen Raum eindringt [8].

Erschwerend in unserem Fall kam hinzu, dass sich der Patient zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im akuten Nierenversagen unter CRR-Therapie befand und keine sicheren Daten zur Dosierung der Substanz vorlagen, auch wenn eine hohe Verträglichkeit und überwiegend renale Ausscheidung dokumentiert sind [9]. Unter der Vorstellung, dass auch bei anderen antibiotischen Substanzen unter CRR-Therapie eine Dosierung wie bei normaler Nierenfunktion notwendig ist, wurde die empfohlene „normale“ Dosierung mit 3×2 g/d jeweils über 4 h Infusionsdauer, durchgeführt. Hierunter konnten im Verlauf keinerlei unerwünschte Wirkungen beobachtet werden. Die Nierenfunktion erholt sich und die CRR-Therapie konnte beendet werden. Ein begleitendes Drug-Monitoring wurde veranlasst, die Daten lagen bislang noch nicht vor.

Es gelang ein problemloses, in eindeutigem zeitlichen Kontext zur Verabreichung der Substanz stehendes Weaning vom Respirator und schließlich die dauerhafte Dekanüllierung des Patienten unter dokumentierbarer radiologischer Befundbesserung.

Zusammenfassung

Das Management von Patienten mit multiresistenten Keimen erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und ein engmaschiges mikrobiologisches Monitoring. Im Falle eines Nicht-Ansprechens der Therapie sollten antimikrobielle Alternativen geprüft werden. Diese sollten unter Beachtung der jeweiligen Organfunktionen eingesetzt werden.

Literatur

1. Siewert JM, Bartels H, Hölscher AH: Akutes Abdomen, Peritonitis, Ileus und traumatisiertes Abdomen. In: Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer 1998
2. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med 2017;45:486–552
3. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al: The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg 2017;12:29
4. Singer S, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801–810
5. Pappas PG, Kauffmann CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2016;62
6. Katsume T, Echols R, Wajima T: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin. Clin Infect Dis 2019;69(Suppl 7):S552–S558

7. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al: Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61: e00700-17
8. Zhanell GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al: Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Review Drugs* 2019;79:271–289

9. Saisho Y, Katsume T, White S, Fukase H, Shimada J: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin for Gram-negative bacteria, in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02163–17.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Steffen Ziegler

Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Johannes Gutenberg Universität Mainz
Standort Evangelisches Stift
Johannes-Müller-Straße 7
56068 Koblenz, Deutschland
E-Mail: steffen.ziegler@gk.de
ORCID-ID: 0000-0001-8721-1780