

Rationaler Einsatz neuer Antibiotika im Zeitalter der Multiresistenz

Fortbildung

Medical Education

Rational use of antibiotics in the era of multi-resistance

C. Lanckohr



www.ai-online.info

► **Zitierweise:** Lanckohr C: Rationaler Einsatz neuer Antibiotika im Zeitalter der Multiresistenz. Anästh Intensivmed 2022;63:26–33. DOI: 10.19224/ai2022.026

Zusammenfassung

Durch eine zunehmende Resistenzentwicklung wird die Behandlung von vielen Infektionen schwieriger und der Einsatz von Reserveantibiotika steigt an. Leider ist die Neuentwicklung von Antibiotika seit Jahren auf einem sehr niedrigen Niveau stagniert, und insbesondere Substanzen mit einem neuartigen Wirkmechanismus stehen kaum zur Verfügung. Dieses Problem ist vor allem im Bereich der grammnegativen Erreger spürbar. Ein relevanter Mechanismus der Antibiotikaresistenz ist die Expression von β -Lactamases, die in unterschiedlicher Ausprägung eine Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika verursachen. Zur Bekämpfung dieses Mechanismus werden zunehmend Kombinationen aus β -Lactamen mit β -Lactamase-Inhibitoren entwickelt. Der Einsatz dieser Substanzen erfordert eine differenzierte mikrobiologische Diagnostik und sollte in ein interdisziplinäres Infektionsmanagement eingebettet werden.

Summary

The growing rate of resistance development is making the treatment of many types of infections more difficult while the application of reserve antibiotics is increasing. Unfortunately, the new development of antibiotics has stagnated at a very low level for years, and especially substances with a novel mechanism of action are hardly available. This problem is noticeable particularly in the field of Gram-negative bacteria. One relevant mechanism of antibiotic resistance is

the expression of β -lactamases, which in several different ways causes resistance to β -lactam antibiotics. Combinations of β -lactams and β -lactamase inhibitors have been developed to counteract this mechanism. The application of these substances requires differentiated microbiological diagnostics and should be embedded in an interdisciplinary infection management.

Einleitung

Der Einsatz von Antibiotika ist eine alltägliche therapeutische Maßnahme in der Humanmedizin. Prävalenzuntersuchungen zeigen, dass auf Normalstationen ca. 20–30 % der Patienten Antibiotika erhalten, während auf Intensivstationen in der Regel Verordnungshäufigkeiten von 50 % und mehr gefunden werden [1]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass die Leistungsfähigkeit der modernen Medizin in relevantem Maße davon abhängt, dass wirksame Antiinfektiva zur Verfügung stehen. Leider führt eine fortschreitende **Resistenzentwicklung** zu einem schlechenden Wirksamkeitsverlust vieler Antibiotika. Mittlerweile werden in vielen Situationen in der empirischen Initialtherapie Substanzen eingesetzt, die noch vor einigen Jahren als **Reserveantibiotika** galten und sehr selektiv verordnet wurden [2]. Eine derartige Entwicklung führt zwangsläufig zur Resistenzinduktion für diese Substanzen. Neben Maßnahmen zum verbesserten Einsatz von Antibiotika und zur Verringerung der Resistenzverbrei-

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Gram-negative bakterielle Infektion – Beta-Lactam-Resistenz – Beta-Lactamase – Beta-Lactamase-Inhibitoren

Keywords

Gram-negative Bacterial Infections – Beta-lactam Resistance – Beta-lactamases – β -lactamase Inhibitors

tung (Krankenhaushygiene) werden daher neue Antibiotika benötigt, um im Alltag handlungsfähig zu bleiben [3].

Der folgende Beitrag betrachtet zunächst die aktuelle Resistenzentwicklung mit den daraus entstehenden therapeutischen Herausforderungen. Danach werden der Stand der Neuentwicklung von Antibiotika beschrieben und einige der neuen Substanzen spezifisch besprochen. Hierbei liegt der Focus auf Antibiotika mit Wirkung gegen gramnegative Erreger. Zuletzt werden Vorschläge zur Einbettung **neuer Antibiotika** in ein rationales Infektionsmanagement diskutiert.

Resistenzentwicklung

Allgemeine Aspekte der Resistenzentwicklung

Das Phänomen der **Resistenz** von Bakterien gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen ist eine natürliche Entwicklung, die nicht durch die menschliche Zivilisation ausgelöst wurde [4]. Trotzdem ist unzweifelhaft, dass die Nutzung von Antibiotika durch den Menschen einen entscheidenden Einfluss auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resistenzentwicklung hat [5]. Während die Exposition mit Antibiotika einen **evolutionären Selektionsdruck** auf resistente Bakterienklone erzeugt, tragen eine Reihe von anderen Faktoren zur Ausbreitung resistenter Erreger bei. Hier sind vor allem

- die Übertragung im nosokomialen Umfeld,
 - der Erwerb durch Fernreisen in bestimmte Regionen und
 - der Kontakt über die natürliche Umgebung (Gewässer, Nahrungsmittel, Tiere)
- zu nennen [6,7].

Bestimmte Erreger sind hinsichtlich ihrer Resistenzentwicklung problematisch. Oft treten Resistzenzen gegenüber unterschiedlichen Substanzklassen von Antibiotika kombiniert auf, was typischerweise als **Multiresistenz** bezeichnet wird. Leider existiert derzeit keine allgemein gebräuchliche Terminologie zur

eindeutigen Klassifizierung solcher Erreger. Die in Deutschland gebräuchliche **MRGN-Klassifikation für grammegative Bakterien** bietet eine Orientierung, die für epidemiologische Zwecke und zur Steuerung von krankenhaushygienischen Maßnahmen genutzt werden kann [8].

Im grampositiven Spektrum sind Isolate von ***Staphylococcus aureus*** mit Resistenz gegen Methicillin (MRSA) und von ***Enterococcus faecium*** mit Resistenz gegen Vancomycin (VRE) als typische Problemkeime zu nennen. In weit größerem Maße sind allerdings grammegative Erreger betroffen, wo sowohl Enterobakterien (z. B. ***Escherichia coli***, Klebsiellen, etc.) als auch Non-Fermenter (z. B. ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Acinetobacter baumanii***, etc.) eine wichtige Rolle spielen. Im grammnegativen Spektrum ist die Resistenzproblematik genetisch und epidemiologisch deutlich heterogener und komplexer [9], als dies bei MRSA und VRE der Fall ist.

Erreger mit Multiresistenz sind nicht gefährlicher oder virulenter als die entsprechenden Wildtypen, die auf eine größere Anzahl von Antibiotika sensibel getestet werden. Allerdings ist die Therapie ungleich schwieriger, da eine begrenzte Substanzwahl besteht.

In bestimmten Situationen bleiben nur **Reservepräparate** verfügbar, die nebenwirkungsreich sein können (z. B. Nephrotoxizität bei Colistin in Kombination mit Aminoglykosiden). Darüber hinaus ist die kalkulierte Therapie bei multiresistenten Erregern häufiger inadäquat, was mit einem schlechteren Outcome assoziiert sein kann.

Die epidemiologischen Entwicklungen resistenter Erreger sind unterschiedlich und erregerspezifisch [10]. So ist beispielsweise in vielen Ländern ein Rückgang der MRSA-Raten zu beobachten, während VRE [11] und grammnegative Erreger [12] in steigendem Maße gefunden werden. Auch Erregerspezies weisen große Unterschiede auf, was generelle Aussagen zur **Resistenzepidemiologie**

schwierig macht. Allgemein betrachtet ist die Situation in Deutschland derzeit günstiger als in einigen europäischen Nachbarländern [13]. Ein aktueller Überblick über die Resistenzsituation auf nationaler bzw. regionaler Ebene kann über die Homepage des **Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS)-Netzwerks** des Robert Koch-Instituts abgefragt werden (<https://ars.rki.de/>). Unabhängig hiervon muss (vor allem für klinische Entscheidungen!) die **lokale Resistenzstatistik** berücksichtigt werden, die gemäß des Infektionsschutzgesetzes für jedes Krankenhaus erstellt werden muss.

Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika – ein zentrales Problem

Penicilline, Cephalosporine, Monobactame (Aztreonam) und Carbenemine gehören zur Gruppe der **β -Lactam-Antibiotika** und sind eine sehr oft eingesetzte Antibiotikaklasse. Zu den Vorteilen der Substanzgruppe gehören

- eine geringe spezifische Toxizität,
- ein sehr breites Aktivitätsspektrum sowie
- eine gute Gewebepenetration in verschiedene Kompartimente.

Ein wichtiger **Resistenzmechanismus** gegen β -Lactame ist die enzymatische Inaktivierung durch bakterielle Enzyme, den sogenannten **β -Lactamasen** [9]. Unter diesem Überbegriff sammeln sich eine Vielzahl unterschiedlicher Enzyme, z. B. Penicillininasen, Cephalosporininasen und Carbeneminasen. Leider lassen diese Bezeichnungen nicht in jedem Fall klare Rückschlüsse auf die potenziellen Substrate der β -Lactamasen zu. Eine Gemeinsamkeit dieser Enzyme ist jedoch ihr Wirkmechanismus. Durch Öffnung des β -Lactam-Rings der Antibiotikamoleküle ist deren Bindung an Penicillin-bindende Proteine nicht mehr möglich, wodurch die antibakterielle Wirkung verloren geht.

Eine Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika kann neben der enzymatischen Inaktivierung auch durch andere Mechanismen verursacht sein, beispielsweise durch **Veränderungen der Penicillin-bindenden-Proteine, Porin-Verlust** oder **Efflux-Pumpen**. Bei den beiden letztge-

nannten Mechanismen ist die Diffusion des Moleküls zu seinem Zielort durch fehlende Poren in der Zellmembran erschwert bzw. ein gegenläufiger Transportmechanismus vorhanden [9]. In ungünstigen Fällen sind unterschiedliche Resistenzmechanismen gleichzeitig vorhanden, was am Resistogramm (Phänotyp) nicht unbedingt direkt ersichtlich ist.

In einer vereinfachten Sichtweise auf das Problem der β -Lactam-Resistenz kann man zwei wichtige Kategorien bilden:

- Zum einen sind dies Erreger, die eine Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine (und oft Piperacillin/Tazobactam) besitzen. In der Regel sind Carbapeneme hier wirksam und werden daher vermehrt eingesetzt. Gramnegative Erreger mit dieser Resistenzkonstellation werden überall auf der Welt zunehmend gefunden [12], was die Gefahr einer beschleunigten Resistenzinduktion gegen Carbapeneme birgt [2].
- Neben dieser Konstellation verdient das Phänomen der Carbapenem-resistenz bei gramnegativen Erregern besondere Beachtung. In dieser Situation sind oft alle β -Lactame unwirksam und häufig finden sich zusätzlich auch Resistzenzen gegen andere Substanzgruppen, wie beispielsweise die Chinolone. Die therapeutischen Optionen sind auf wenige Antibiotika reduziert, die jeweils wieder substanzspezifische Nachteile mit sich bringen (z. B. Nephrotoxizität bei Colistin und Aminoglykosiden).

β -Lactamasen – ein häufiger Mechanismus der Resistenz

Es existiert eine kaum überschaubare Vielzahl unterschiedlicher β -Lactamasen, die vor allem in gramnegativen Erregern gefunden werden. Problematisch ist darüber hinaus der Umstand, dass Gene für Resistenzmechanismen oft auf Plasmiden (extrachromosomal Erbinformation) codiert sind, die zwischen Bakterienzellen ausgetauscht werden können. Dieses Phänomen spielt eine Rolle bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen sowohl zwischen Erregern einer

Spezies als auch über Speziesgrenzen hinweg.

β -Lactamasen können nach der Ambler-Klassifikation oder der Bush-Jacoby-Medeiros-Klassifikation eingeteilt werden [14,15]. Während sich die Einteilung nach Ambler an der Aminosäure-Sequenz der Enzyme orientiert, versucht die Einteilung nach Bush-Jacoby-Medeiros eine funktionelle Betrachtung der β -Lactamasen unter Berücksichtigung von Substraten und Inhibitoren. Die Verwendung beider Klassifikationen ist im (klinischen) Alltag jedoch kaum verbreitet. Einerseits ist die zugrundeliegende Molekularbiologie komplex, andererseits sind nur wenige mikrobiologische Laboratorien darauf ausgerichtet, β -Lactamasen zeitnah zu differenzieren und dem anfordernden Kliniker mitzuteilen. Da sich die Therapie von Infektionen weitgehend an der phänotypischen Sensibilitätstestung von Antibiotika orientiert, erscheint der Blick auf die zugrundeliegende Molekularbiologie zunächst unnötig und sperrig. Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Resistenzepidemiologie und neue Antibiotika diese Aspekte in bettseitige Überlegungen einbringen werden. Mithelfend ist daher zu erwarten, dass eine detaillierte Testung von Resistenz-

mechanismen gegen β -Lactame in das alltägliche Spektrum der mikrobiologischen Testung Einzug halten wird. Diese Befundung wird insbesondere bei einer zunehmenden Verfügbarkeit von β -Lactamase-Inhibitoren (siehe unten) relevant werden.

Die Hemmung von β -Lactamasen ist ein seit vielen Jahren gebräuchliches Konzept bei der antibiotischen Therapie [14, 15]. Durch Gabe eines β -Lactamase-Inhibitors (BLI) gemeinsam mit einem β -Lactam kann die Wirksamkeit des Antibiotikums wiederhergestellt werden. Allgemein bekannt und oft eingesetzt sind die Kombinationen von Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin/Tazobactam.

Problem Neuentwicklung von Antibiotika

Allgemeine Betrachtungen

Die Resistenzentwicklung, die seit Beginn der klinischen Nutzung von Antibiotika beobachtet werden konnte, war über viele Jahre kein besonderes Problem, da durch Neuentwicklungen von Antibiotika regelmäßig neue Behandlungsoptionen zur Verfügung standen. Erst in den vergangenen ca. 10–15 Jahren wurde ein „Versiegen der Pipe-

Tabelle 1

Prioritätenliste der WHO bei der Entwicklung neuer Antibiotika (außer Tuberkulose). In absteigender Reihenfolge sind Erreger mit kritischem, hohem und moderatem Bedarf an neuen Behandlungsoptionen aufgeführt.

Priorität 1: Bedarf ist kritisch („critical“)

- Acinetobacter baumanii mit Resistenz gegen Carbapeneme
- Pseudomonas aeruginosa mit Resistenz gegen Carbapeneme
- Enterobacteriaceae mit Resistenz gegen Carbapeneme und Drittgenerations-Cephalosporine

Priorität 2: Bedarf ist hoch („high“)

- Enterococcus faecium mit Resistenz gegen Vancomycin
- Staphylococcus aureus mit Resistenz gegen Methicillin und/oder Vancomycin
- Helicobacter pylori mit Resistenz gegen Clarithromycin
- Salmonellen mit Resistenz gegen Fluorchinolone
- Neisseria gonorrhoeae mit Resistenz gegen Fluorchinolone und/oder Drittgenerations-Cephalosporine

Priorität 3: Bedarf ist moderat („medium“)

- Streptococcus pneumoniae mit Resistenz gegen Penicillin
- Haemophilus influenzae mit Resistenz gegen Ampicillin
- Shigellen mit Resistenz gegen Fluorchinolone

line“ offensichtlich und als Problem erkannt. Aus wirtschaftlichen Gründen haben viele Pharmaunternehmen ihr Engagement im Bereich der Antiinfektiva beendet, was sich insbesondere in einem Mangel an innovativen Wirkmechanismen zeigt [16–18].

Vor dem Hintergrund dieser Entwicklung wurden in den vergangenen Jahren verschiedene politische Initiativen gestartet, die das Problem der Resistenzentwicklung auf internationaler Ebene thematisieren [19]. Ein Ergebnis dieser Aktivitäten war unter anderem eine Stellungnahme der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur **Priorisierung der Antibiotikaentwicklung** (Tab. 1) [20]. Hier ist der große Bedarf an Antibiotika mit Wirksamkeit bei gramnegativen Erregern klar ersichtlich, insbesondere zur Bekämpfung der Carbapenemresistenz. Zu erwähnen ist an dieser Stelle auch der dringliche Bedarf an neuen Behandlungsoptionen gegen resistente Tuberkuloseerreger. Dieses Problem ist aber anders gelagert und soll daher nicht weiter Gegenstand dieses Beitrags sein.

Die „Pipeline“ der Antibiotikaentwicklung ist bei genauer Betrachtung nicht völlig leer, sondern liefert auf niedrigem Niveau weiterhin neue Präparate. Problematisch ist eher eine nicht ausreichende Menge an Innovation und das Fehlen von Substanzen mit neuen Wirkmechanismen [19,21]. Viele der in den vergangenen Jahren in den Markt eingeführten Substanzen sind **Modifikationen von bereits verfügbaren Medikamenten bzw. Kombinationen von β-Lactamen mit β-Lactamase-Inhibitoren (BL/BLI)**. Teils sind in diesen Kombinationen neue Moleküle enthalten, die grundsätzliche Behandlungsstrategie folgt allerdings eher traditionellen Linien. Die Innovationen spielen sich daher vor allem in Nischen ab, wo in speziellen Resistenz-Konstellationen neue Optionen verfügbar sind.

Neue Antibiotika gegen gram-negative Erreger

Zur Behandlung grammnegativer Erreger sind in den letzten Jahren mehrere Substanzen in den Markt eingeführt worden.

Besprochen werden im Weiteren die BL/BLI-Kombinationen aus Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, Imipenem/Relebactam, das Aminoglykosid Plazomicin sowie das Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol.

Ceftolozan/Tazobactam

Bei Ceftolozan handelt es sich um eine Modifikation des Drittgenerations-Cephalosporins **Ceftazidim**, welches mit dem BLI **Tazobactam** kombiniert wurde und unter dem Handelsnamen **Zerbaxa®** verfügbar ist. Ceftolozan besitzt eine bessere Wirksamkeit gegen **Pseudomonaden**, die unter anderem auch durch eine geringere Affinität zu Effluxpumpen bedingt ist. Dieser Resistenzmechanismus ist bei Pseudomonas nicht ungewöhnlich. Die Kombination mit Tazobactam verfolgt das Ziel, Ceftolozan gegenüber einige typische Breitspektrum-β-Lactamasen zu schützen. Ceftolozan/Tazobactam ist nicht wirksam bei Vorliegen von Carbapenemasen, was die Einsatzmöglichkeiten begrenzt [22]. In Zulassungsstudien wurde die Substanz zuerst bei Harnwegsinfektionen und (kombiniert mit Metronidazol) intraabdominalen Infektionen untersucht. Mittlerweile liegen auch Daten zur Therapie von anderen, überwiegend nosokomialen Infektionen vor [23–25]. Ausdrücklich sind mittlerweile auch nosokomiale Pneumonien untersucht worden, und die Zulassung wurde um diese Indikation erweitert.

Ceftolozan/Tazobactam kann aufgrund seines Wirkspektrum eine **Reduktion des Carbapenemverbrauchs** unterstützen. In Anbetracht der Therapiekosten erscheint es aber eher unwahrscheinlich, dass viele Kliniken die Substanz für diese Indikation im Alltag einsetzen. Eine mögliche Indikation für den Einsatz von Ceftolozan/Tazobactam ist die Therapie von Pseudomonasinfektionen, wenn das Isolat sensibel ist. Dies gilt auch für multiresistente Isolate dieser Spezies, die allerdings keine Carbapenemase besitzen dürfen. Sind diese Voraussetzungen gegeben, kann Ceftolozan/Tazobactam eine Alternative zu Colistin und Aminoglykosiden sein [24].

Ceftazidim/Avibactam

Unter den Handelsnamen **Avycaz®** (USA) bzw. **Zavicefta®** (Europa) ist eine Kombination des Pseudomonas-wirksamen Drittgenerations-Cephalosporins **Ceftazidim** mit dem neuen BLI **Avibactam** erhältlich. Avibactam schützt Ceftazidim vor der Inaktivierung durch eine Vielzahl von β-Lactamasen der Ambler-Gruppen A und C sowie einigen Vertretern der Gruppe B. Als besonderes Merkmal ist die Inhibition einiger Carbenemasesen vom Typ KPC (Klebsiella pneumoniae Carbapenemase) sowie einiger OXA (Oxacillinase)-Carbenemasesen zu nennen. Hier liegt nach derzeitiger Einschätzung der besondere klinische Einsatzbereich der Substanz. In Zulassungsstudien wurde Ceftazidim/Avibactam bei komplizierten Harnwegsinfektionen und (in Kombination mit Metronidazol) komplizierten intraabdominalen Infektionen untersucht. Mittlerweile liegen auch Studienergebnisse für nosokomiale Pneumonien vor [26]. Mit Bezug auf die untersuchten Vergleichssubstanzen (oft Carbenememe) zeigte Ceftazidim/Avibactam eine vergleichbare Effektivität, jedoch verbunden mit vermehrten Nebenwirkungen, die in der Studie dieser Substanz zugeschrieben wurden [27].

Meropenem/Vaborbactam

Die Kombination des Carbenems **Meropenem** mit dem Borsäure-Derivat **Vaborbactam** als β-Lactamase-Inhibitor ist unter dem Handelsnamen **Vabomere®** erhältlich. Es besteht eine Zulassung für die Indikationen komplizierte Harnwegsinfektionen, intraabdominelle Infektionen und nosokomiale Pneumonien. Die Kombination mit Vaborbactam schützt Meropenem vor der Inaktivierung durch Carbenemasesen vom KPC-Typ [28,29]. Weitere β-Lactamasen, die durch Vaborbactam inhibiert werden, spielen in dieser Kombination keine wesentliche Rolle, da Meropenem durch viele von ihnen auch ohne den Inhibitor nicht inaktiviert wird. Erwähnenswert ist bei Meropenem/Vaborbactam die TANGO-2-Studie, bei der die Substanz bei Carbapenem-resistenten Erregern eingesetzt und mit diversen anderen

Antibiotika verglichen wurde [30]. In diesem Setting, welches dem eigentlichen Einsatzgebiet des Präparates aus einer klinischen Perspektive deutlich näherkommt als die sonstigen Zulassungsuntersuchungen, wies Meropenem/Vaborbactam eine höhere Heilungsrate und geringere Nebenwirkungen auf als die verordneten Vergleichssubstanzen.

Imipenem/Relebactam

Ein dem Meropenem/Vaborbactam sehr ähnliches Spektrum erreicht die BL/BLI-Kombination aus **Imipenem** und **Relebactam** (**Recarbrio®**) [28]. Wie beim bekannten Imipenem ist bei Imipenem/Relebactam als Inhibitor der Dehydropeptidase-1 ebenfalls **Cilastatin** enthalten. Relebactam schützt Imipenem insbesondere vor der Inaktivierung durch Carbapenemasen vom KPC-Typ. Mitte 2021 erhielt Imipenem/Relebactam hierzulande eine Zulassung für nosokomiale und beatmungs-assoziierte Pneumonien [31] sowie für (gramnegative) Erreger mit begrenzten Therapieoptionen [32].

Plazomicin

Aminoglykoside werden als Kombinationspartner insbesondere bei der Therapie von multiresistenten gramnegativen Erregern weiterhin regelmäßig eingesetzt. Problematisch bleiben allerdings die **Nephrotoxizität** der Substanz und die **Resistenzentwicklung**, die vor allem durch die Expression Aminoglykosid-modifizierender Enzyme bedingt ist. Leider kommen Resistzenzen gegen β -Lactame und Aminoglykoside auch in Kombination vor, was die Einsatzmöglichkeiten einschränkt.

Die Substanz **Plazomicin** (**Zemdri®**) wurde in den USA zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen durch gramnegative Erreger zugelassen. Plazomicin ist durch mehrere Modifikationen der Molekülstruktur resistent gegen einige der wichtigsten Arten von Aminoglykosid-modifizierenden Enzymen, die häufig in β -Lactam-resistenten Erregern vorkommen [33]. Hierdurch erscheint Plazomicin als interessante therapeutische Alternative in dieser Situation. Die größte (publizierte) Erfahrung existiert

bislang bei der Therapie von Infektionen im Harntrakt, bei der das Präparat als Monotherapie gute klinische Ergebnisse aufwies, die insbesondere auch Erreger mit Carbapenemresistenz einschließt [34]. Hier erscheint nach derzeitiger Einschätzung ein bevorzugtes Einsatzgebiet von Plazomicin zu liegen. Für systemische Infektionen bleibt abzuwarten, welchen Stellenwert das Antibiotikum erlangen wird. Eine Monotherapie außerhalb der Harnwege erscheint eher unwahrscheinlich, weshalb Plazomicin in diesen Situationen erwartungsgemäß als Kombinationspartner Einsatz finden wird. Im Sommer 2020 wurde der Zulassungsprozess in Europa durch die Herstellerfirma aus ökonomischen Gründen gestoppt, während Plazomicin in den USA weiter erhältlich ist. Die weitere Entwicklung ist daher derzeit unklar.

Cefiderocol

Cefiderocol (USA: **Fetroja®**; Europa: **Fetcroja®**) ist ein neuartiges Cephalosporin, welches Ähnlichkeit mit Ceftazidim und Cefepim aufweist [35]. Als innovativen Wirkmechanismus enthält das Molekül eine Katechol-Gruppe, die als Siderophor agiert und extrazelluläres Eisen in einem Chelatkomplex bindet. Die Siderophor-Gruppe führt dazu, dass Cefiderocol über bakterielle Eisen-Transporter in den periplasmatischen Raum der gramnegativen Erreger gelangt, wo es Penicillin-bindende Proteine inhibiert. Dieser Transportmechanismus vermittelt eine Wirksamkeit von Cefiderocol bei vielen Erregern, bei denen als Resistenzmechanismen **Efflux**-Pumpen und ein Porin-Verlust vorkommen. Ein bisheriges Alleinstellungsmerkmal der Substanz ist seine **Unempfindlichkeit gegenüber Metallo- β -Lactamasen**, die durch die anderen hier beschriebenen BL/BLI-Kombinationen nicht inhibiert werden. Neben Ceftazidim/Avibactam ist Cefiderocol darüber hinaus die zweite klinisch verfügbare neue Substanz mit Wirkung gegen Carbapenemasen vom OXA-48 Typ. Im direkten Vergleich zu einer hochdosierten Therapie mit Meropenem (3 x 2 g als verlängerte Infusion) hat sich Cefiderocol bei nosokomialen Pneumonien als nicht-unterlegen gezeigt, ohne

hierbei ausdrücklich auf multiresistente Erreger zu fokussieren [36].

Einsatz neuer Antibiotika – viele Herausforderungen

Die klinische Nutzung neuer Antibiotika ist mit einer Reihe von Problemen verbunden. Ein sehr offensichtlicher Aspekt ist der **hohe Preis der Medikamente**. Bei Tagestherapiekosten, die im Bereich von ca. 100 €–500 € liegen, wird ein breiter Einsatz nicht als first-line-Therapie erfolgen. Dieser Umstand ist aber eher vorteilhaft, da eine unkontrollierte Verordnung aus mikrobiologisch/epidemiologischen Gründen vermieden werden muss.

Die größte Herausforderung der neuen Substanzen ist die **Festlegung der Indikation**. Es ist schwierig zu definieren, in welchen Situationen die Präparate kalkuliert verordnet werden können. Bei Infektionen, bei denen Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam sicher wirksam sind (z. B. in Erwartung von Enterobakterien mit Bildung von Breitspektrum-Betalactamasen vom ESBL-Typ), wird man im Alltag eher auf ein Carbapenem zurückgreifen. Auch wenn eine Reduktion des Carbapenemgebrauchs wünschenswert wäre, scheint ein Einsatz von Antibiotika, die ein Vielfaches kosten, in dieser Situation kaum zu rechtfertigen. Auch stellt sich die Frage, ob die neuen Präparate wegen ihrer spezifischen Wirksamkeiten nicht zu wertvoll sind, um als Carbapenemersatz „verbrannt“ zu werden.

Mit Blick auf die spezifischen Wirksamkeiten der Substanzen, die ihren eigentlichen Wert ausmachen, ist die Lage ungleich komplexer. Da eine Resistenz gegen β -Lactame durch sehr unterschiedliche Mechanismen ausgelöst werden kann, scheint eine kalkulierte Festlegung, mit welcher Konstellation man es im konkreten Infektionsfall zu tun hat, im Alltag fast ausgeschlossen. Da die meisten neuen Substanzen jeweils nur Teilaспектa einer heterogenen Resistenzproblematik adressieren, ist bei kalkuliertem Einsatz die Gefahr der inadäquaten Therapie gegeben.

Vom Wirkspektrum kommt nach derzeitiger Einschätzung für eine breite empirische Therapie am ehesten Cefiderocol in Frage, da es gegen sehr viele β -Lactamasen (inkl. diverse Carbenemasesen) unempfindlich ist und auch bei Porinverlust und Effluxpumpen wirksam bleibt.

Trotzdem ist eine pragmatische Einordnung der meisten neuen Antibiotika in „Wenn-Dann“-Algorithmen (z. B. bei Resistenz gegen Carbapeneme funktioniert immer Meropenem/Vaborbactam) nicht ohne Weiteres möglich. Hieraus folgt, dass eine **Sensibilitätstestung** der neuen Präparate erforderlich ist. Dies stellt mikrobiologische Laboratorien vor große Herausforderungen. Neben der Etablierung der technischen Voraussetzungen einer Testung muss festgelegt werden, in welchen Situationen neue Substanzen untersucht werden sollen. Da eine routinemäßige Sensibilitätstestung in der Breite nicht sinnvoll erscheint, wird sich die Festlegung wahrscheinlich am **Resistenzmuster der Erreger** orientieren und bedarfsoorientiert erfolgen. Dies bedingt aber eine Verzögerung, die den zeitnahen Einsatz der jeweiligen Substanz nicht erlaubt und somit auch das Behandlungsergebnis beeinflusst.

Bei der Entscheidung, welche neuen Antibiotika im Alltag hilfreich sein könnten, muss in jedem Fall die **lokale bzw. regionale Resistenzsituation** berücksichtigt werden.

Da die molekulare Resistenzepidemiologie zwischen den Krankenhäusern unterschiedlich ist, lässt sich nicht allgemeingültig festlegen, welches neue Antibiotikum das therapeutische Armamentarium bereichert.

Dies gilt insbesondere für die BL/BLI-Substanzen. Das Vorkommen von β -Lactamasen und die daraus entstehenden Möglichkeiten zur Inhibition sind sehr variabel [37–39]. Präparate, die in einer Region eine sehr gute Wirksamkeit haben, können an anderer Stelle weit-

gehend unwirksam sein, da dort andere Resistenzmechanismen klonal verbreitet sind. Neben der individuellen Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor liefert in Deutschland das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für grammnegative Erreger in Bochum (<http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>) in regelmäßigen Abständen Surveillance-Reports zur Prävalenz [40].

Leider sind die derzeit verfügbaren neuen Antibiotika typischerweise nicht explizit für die Situationen untersucht und zugelassen, bei denen ihr eigentlicher Stellenwert liegt. Im Rahmen von Zulassungsuntersuchungen ist es kaum möglich, gezielt die Erreger zu selektieren, bei denen ein Präparat eine spezielle Behandlungsalternative darstellt. Darüber hinaus umfassen die Zulassungen zumindest anfangs oft nur begrenzte Indikationen (z. B. Harnwegsinfektionen und intraabdominelle Infektionen). Der Einsatz bei Pneumonien ist bei manchen Präparaten dann bereits ein Einsatz außerhalb der Zulassung, was zumindest beachtet werden muss.

Der Status „neu“ darf bei einem Antibiotikum nicht darüber hinwegtäuschen, dass das Risiko der Resistenzentwicklung auch für diese Substanzen existiert [41]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese wertvollen Ergänzungen des therapeutischen Spektrums nicht unkontrolliert einzusetzen. Wie bei vielen anderen neuartigen Medikamenten wird auch bei Antibiotika erst der klinische Einsatz Informationen über Vorteile und Probleme der Substanzen liefern.

Ausblick

Trotz eines Mangels an Neuentwicklungen ist damit zu rechnen, dass einzelne neue Substanzen in den kommenden Jahren in der Klinik für die Therapie verfügbar werden. Es sind unter anderem weitere **BL/BLI-Kombinationen** und weiterentwickelte **Fluorchinolone** und **Tetrazykline** zu erwarten, teilweise darf auf die Einführung neuer Wirkmechanismen gehofft werden [42]. Es bleibt abzuwarten, ob in Zukunft die

β -Lactamase-Inhibitoren als Einzelsubstanzen verfügbar werden, oder ob sie ausschließlich in fester Kombination mit β -Lactam-Antibiotika angeboten werden. Ein Vorteil der separaten BLI wäre die Möglichkeit, diese nach Bedarf und lokaler Epidemiologie zu kombinieren und die Wirksamkeit damit zu erweitern. Ebenfalls würde eine Separierung der BLI vom β -Lactam eine differenziertere Dosierung des Antibiotikums erlauben. Hier muss aber eine sinnvolle Abstimmung der pharmakologischen Eigenschaften der BLI auf die Kombinationspartner beachtet werden (Halbwertszeiten etc.), was neue Herausforderungen schafft. Um die wirtschaftlichen Probleme der Neuentwicklung von Antibiotika zu verringern, gibt es verschiedene Ansatzpunkte, um entsprechende Aktivitäten attraktiver zu machen [43]. Es bleibt abzuwarten, ob veränderte Vergütungsregeln und Investitionen in die Forschung ausreichend Incentives schaffen können, um die Antibiotikaentwicklung zu unterstützen.

Die Verfügbarkeit von neuen Antibiotika ist eine erstzunehmende Herausforderung im klinischen Alltag, da eine ungleich differenziertere Auseinandersetzung mit mikrobiologischen Aspekten (Resistenzmechanismen, Epidemiologie) nötig wird. Diese Hürden können wahrscheinlich nur dann gemeistert werden, wenn das Infektionsmanagement eine **interdisziplinäre Unterstützung** erhält. Es ist daher sinnvoll, den Einsatz neuer Antibiotika zu reglementieren und in diesen Fällen eine differenzierte Beratung vorzuschalten. Dies kann idealerweise im Rahmen eines **Antibiotic Stewardship-Programms** erfolgen, wo eine Bündelung der Kompetenzen aus Infektiologie, Mikrobiologie und Pharmazie möglich ist [44]. Unabhängig hiervon ist der wichtigste Schritt zur Verlangsamung der Resistenzentwicklung eine **Optimierung des Antibiotikaeinsatzes**, der durch Implementierung von Antibiotic Stewardship erreicht werden kann.

Literatur

- Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B: The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:851–857
- Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F: Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int* 2017;114: 858–865
- Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B: Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013;56: 1445–1450
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al: Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477: 457–461
- Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd SE, Atun R, Barlow J, et al: Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018;18:e368–e378
- Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS: Antimicrobial Resistance. *JAMA* 2016;316:1193–1204
- Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJ, Goorhuis A, et al: Import and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:78–85
- Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten grammnegativen Stäbchen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsbl* 2012;55:1311–1354
- Iredell J, Brown J, Tagg K: Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ* 2016;352:h6420
- Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al: Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 2020;382:1309–1319
- Xanthopoulou K, Peter S, Tobys D, Behnke M, Dinkelacker AG, Eisenbeis S, et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonizing patients on hospital admission in Germany: prevalence and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:2743–2751
- Rohde AM, Zweigner J, Wiese-Posselt M, Schwab F, Behnke M, Kola A, et al:

- Prevalence of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriales* colonization on hospital admission and ESBL genotype-specific risk factors: a cross-sectional study in six German university hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:1631–1638
- Noll I, Eckmanns T, Abu Sin M: Antibiotikaresistenzen – Ein heterogenes Bild. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:A28
- Bush K, Bradford PA: Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol* 2019;17: 295–306
- Crass RL, Pai MP: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of beta-Lactamase Inhibitors. *Pharmacotherapy* 2019;39: 182–195
- Shlaes DM, Bradford PA: Antibiotics-From There to Where?: How the antibiotic miracle is threatened by resistance and a broken market and what we can do about it. *Pathog Immun* 2018;3:19–43
- Nielsen TB, Brass EP, Gilbert DN, Bartlett JG, Spellberg B: Sustainable Discovery and Development of Antibiotics – Is a Nonprofit Approach the Future? *N Engl J Med* 2019;381:503–505
- Clancy CJ, Nguyen MH: Estimating the size of the United States market for new antibiotics with activity against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63: e01733-19
- Talbot GH, Jezek A, Murray BE, Jones RN, Ebright RH, Nau GJ, et al: The Infectious Diseases Society of America's 10 x '20 Initiative (10 New Systemic Antibacterial Agents US Food and Drug Administration Approved by 2020): Is 20 x '20 a Possibility? *Clin Infect Dis* 2019;69:1–11
- Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al: Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318–327
- Theuretzbacher U, Bush K, Harbarth S, Paul M, Rex JH, Tacconelli E, et al: Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:286–298
- Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, Del Bono V, Grossi PA, Menichetti F, et al: Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:307–320
- Kollef MH, Novacek M, Kivistik U, Rea-Neto A, Shime N, Martin-Löches I, et al: Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1299–1311
- Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al: Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2020;71:304–310
- Maraolo AE, Mazzitelli M, Trecarichi EM, Buonomo AR, Torti C, Gentile I: Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105891
- Torres A, Zhong N, Pachl J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al: Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:285–295
- Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D: Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2021–2029
- Zhanell GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanell M, et al: Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs* 2018;78:65–98
- Wenzler E, Scoble PJ: An Appraisal of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem-Vaborbactam. *Infect Dis Ther* 2020;9:769–784
- Wunderink RG, Giamparellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al: Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018;7: 439–455
- Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodriguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al: A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa803. Online ahead of print
- Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al:

- RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2020;70:1799–1808
33. Clark JA, Burgess DS. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. *Ther Adv Infect Dis* 2020;7:2049936120952604
34. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al: Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med* 2019;380:729–740
35. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, Morissette T, Kebriaei R, Rybak MJ. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pharmacotherapy* 2020;40:1228–1247
36. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al: Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:213–225
37. Schaumburg F, Bletz S, Mellmann A, Becker K, Idelevich EA: Susceptibility of MDR *Pseudomonas aeruginosa* to ceftolozane/tazobactam and comparison of different susceptibility testing methods. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3079–3084
38. Bush K, Bradford PA: Epidemiology of beta-Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2020;33:e00047-19
39. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF: Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013–17. *J Antimicrob Chemother* 2020;75: 1165–1173
40. Pfennigwerth N: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger, 2019. *Epid Bull* 2020;3–10
41. Papp-Wallace KM, Mack AR, Taracila MA, Bonomo RA: Resistance to Novel beta-Lactam-beta-Lactamase Inhibitor Combinations: The „Price of Progress“. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:773–819
42. Voulgaris GL, Voulgari ML, Falagas ME: Developments on antibiotics for multi-drug resistant bacterial Gram-negative infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:387–401
43. Mullard A: Pharmaceutical firms commit US\$1 billion to antibiotic development. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:575–576
44. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al: S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018.

Korrespondenzadresse

**Dr. med.
Christian Lanckohr,
EDIC**



Antibiotic Stewardship (ABS)-Team
Institut für Hygiene
Universitätsklinikum Münster
Robert-Koch-Straße 41
48149 Münster, Deutschland
Tel.: 0251 83-44058
E-Mail:
christian.lanckohr@ukmuenster.de
ORCID-ID: 0000-0003-2822-8122