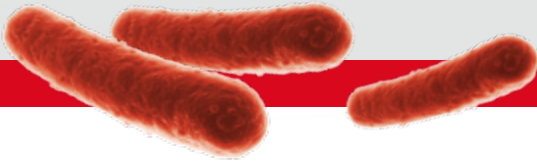


INFEKTIOLOGISCHES UPDATE 2



Antibiotikatherapie im Zeitalter der Resistenz

Fortbildungsveranstaltung – Antimikrobielle Therapien in Zeiten hoher Resistenzen
30. November 2017, Linz

Die Wirksamkeit von Antibiotika ist zunehmend gefährdet. Die unsachgemäße Verwendung hochpotenter Antibiotika ohne infektiologische Rationale und andere Faktoren fördern die Selektion und Verbreitung multiresistenter Erreger, was künftig ein noch schwerer zu beherrschendes Problem darstellen könnte. Unter dem Vorsitz und der Moderation von Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter und OA Priv.-Doz. Dr. Rainer Gattringer, Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, fand eine Weiterbildung statt, um relevante Fragen hinsichtlich der Resistenzproblematik zu beantworten. Allen voran: Ist mikrobiologische Diagnostik hilfreich bei der Therapie und ist eine antimikrobielle Therapie bei hochresistenten Erregern noch möglich?

In den letzten Jahren ist es zu einem Anstieg der antimikrobiellen Resistenz bei Bakterien gekommen, in den Industriestaaten bezieht sich die Gefährdung durch Infektionskrankheiten zunehmend auf das Auftreten multiresistenter Erreger, deren Management ein konsequentes Antibiotika-Stewardship erfordert, wie OA. Dr. Wolfgang Sieber, Abteilung für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, einleitend bei seinem Vortrag „Infektionstherapie auf der Intensivstation“ erklärt: „Mit Antibiotika-Leitlinien, die in Zusammenarbeit mit mikrobiologischen Experten erstellt werden, der jährlichen

Keim- und Resistenzstatistik, regelmäßigen Evaluierungen krankenhausinterner Antibiotikaverbrauchsdaten, der Teilnahme am Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance-System des Robert Kochs Instituts und anderen Maßnahmen versuchen wir auf der Intensivstation eine optimale Qualitätssicherung sicherzustellen.“ (**Abb.1**)

Resistenzen gegen relevante Substanzklassen sind das Ergebnis unterschiedlicher Mechanismen, darunter u.a. Modifikation des Angriffspunktes, Expression von Effluxpumpen und enzymatische Inaktivierung der antimikrobiellen Substanz. Letztgenannte ist von einer Art auf eine andere übertragbar und stellt beim Verhindern der Ausbreitung von Resistenzen ein besonderes Problem dar.

Bei Enzymen, die Antibiotika inaktivieren können wird zwischen Betalaktamasen (spalten Betalaktamantibiotika) und Carbapenemasen, meistens Plasmid-kodierte Carbapeneme inaktivierende Enzyme, unterschieden: Carbapenemase gehören auch zu Beta-Laktamasen (sind eine Untergruppe, die in der Lage sind Carbapenemen zu hydrolysieren). (**Abb.2**) Unter Carbapenemase produzierenden gramnegativen Erregern sind Enterobakterien (CPE) u.a. jene Gruppe, deren Prävalenz weltweit rasant zunimmt und die, ebenso wie andere multiresistente gramnegative Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter-baumannii*-Komplex), diagnostisch besonders hohe Anforderungen an mikrobiologische Labors stellen. Zurückzuführen ist dies auf die große Zahl an Carbapenemase-Typen, die auf einem Antibiogramm nicht zwangsläufig als resistent bewertet werden, hinzu kommt, dass einer Carbapenemresistenz in der Resistenztestung auch andere Resistenzmechanismen als eine Carbapenemase zugrunde liegen können. Die Diversität bei Carbapenemase-Typen zeigte sich erst unlängst in den präsentierten Daten des Nationalen Referenzzentrums für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz (NRZ), welches seit 2015 im Rahmen des Projekts CARBA-Net Austria allen mikrobiologischen Labors in Österreich eine kostenfreie Carbapenemaseabklärung verdächtiger Isolate ermöglicht. „Von 163 eingeschickten Isolaten wurden 102 (62,6%)

Abbildung 1

Klassische Problemkeime

- MRSA +MSSA
- VRE
- ESBL-Bildner
- Penem-resistente Enterobakterien
- Pilze
- Clostridium difficile

Quelle: Univ.-Prof. DDr. Graninger

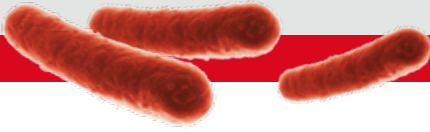


Abbildung 2

Ursachen für Resistenzentwicklung

- Verwendung von Antibiotika bei Kolonisation z.B. Bronchialsekret
- Unterdosierung von Antibiotika
- Breitspektrumtherapie statt Schmalspektrum z.B. Erysipelbehandlung mit Cephalosporinen
- Langzeittherapie
- Verwendung von Antibiotika bei viralen Infektionen
- Mangelnde Hygiene

Quelle: Univ.-Prof. DDr. Graninger

mittels PCR als CPE identifiziert, wobei sich unter den resistenten Enterobakterien beinahe alle Hauptgruppen nachweisen ließen“, so OA Dr. Rainer Hartl, NRZ, Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Ordensklinikum Linz Elisabethinen. Das häufigste Enzym war VIM (39,2%), weitere identifizierte Typen waren OXA-48 (31,4%), NDM-1 (14,7%), KPC (13,7%) und IMI (1%) (1).

Molekularbiologische Infektionsdiagnostik

Eine Möglichkeit, um verdächtige Enterobakterien und andere Erreger mit bestimmten Resistenzmechanismen (z.B. MRSA, VRE, ESBL) zu identifizieren sind Nährmedien mit chromogenem Substrat, die den Vorteil der direkten Anwendbarkeit bei klinischen Proben bieten. Zunehmend Anwendung in der medizinischen Mikrobiologie finden jedoch insbesondere molekularebiologische Methoden, allen voran die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), welche eine simultane Detektion aller wichtigen Enzyme sowie Ergebnisse binnen kurzer Zeit ermöglicht. Allerdings gelten molekularebiologische Methoden als kompliziert und zeitaufwändig, weswegen zukünftig, so Hartl, schnellere, automatisierte und miniaturisierte Nachweismethoden mit Multiplex-Ansatz und Point-of-Care-Testing-Potential dem Hindernis, diese anzuwenden entgegenwirken sollen.

Empfindlichkeitstestung

„Die medizinische Mikrobiologie identifiziert Erreger und deren Eigenschaften nicht nur, um eine zielgerichtete Therapie zu er-

möglichen, sondern auch mit dem Ziel eines schnellen Therapieerfolgs, welches sich durch molekularebiologische Diagnostik alleine nicht erreichen lässt. Auch durch Ganzgenomsequenzierung ist die Prognose eines zuverlässigen Therapieerfolgs nicht möglich, Aussagen zur Antibiotikaempfindlichkeit oder -resistenz lassen sich nur auf Basis einer Empfindlichkeitstestung tätigen“, unterstreicht Hartl. Goldstandard hierfür ist die Bouillon Mikrodilution, eine phänotypische Methode der in-vitro-Empfindlichkeitstestung bakterieller Erreger gegenüber antimikrobiell wirksamer Substanzen, bei welcher mithilfe verdünnter Wirkstoffe auf einer Mikrotiterplatte die minimale Hemmkonzentration ermittelt wird. „Die Integration der Bouillon Mikrodilution in die Laborroutine ist aufwändig, allerdings ist sie die einzige Möglichkeit, um eine zuverlässige Ableitung der Empfindlichkeit von Colistin zu ermöglichen“, erklärt Hartl und hält als Fazit fest: „Die Kenntnis des jeweiligen Erregers und dessen Empfindlichkeit ermöglicht zielgerichtete Therapien und schnelle Therapieerfolge. Bei zunehmender Komplexität der Resistenzproblematik ist mikrobiologische Diagnostik unabdingbar, um rasch adäquate Hygienemaßnahmen einleiten und die Wirksamkeit von Reservesubstanzen vorhersagen zu können.“ (Abb.3)

Abbildung 3

Einsatz von Antibiotika im Hinblick auf Resistenzminimierung

- Zielgerichtete antimikrobielle Therapie
- Kenntnisse über lokale Daten zur Überwachung von Resistenzen
- Evaluierung von Risikofaktoren, die auf das Vorhandensein von MDR- Erregern hinweisen
- Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM)
- Mut zur Deeskalation
- Optimale Therapiedauer
- Kombinationstherapie?
- Infektionskontrolle

Quelle: Univ.-Prof. DDr. Graninger

Neue Fixkombinationen

Gramnegative Erreger standen auch im Fokus des Vortrags von Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz. Mit der Fix-

kombination aus dem bakteriziden Antibiotikum Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Hemmer Tazobactam wurde das antibiotische Armamentarium 2015 um eine Therapieoption, die vor allem bei Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien eingesetzt wird, erweitert. Krause: „Ceftolozan/Tazobactam stellt vor allem bei Infektionen mit ESBL-Bildnern und *P. aeruginosa* eine Therapieoption dar, der weitere Zugewinn an Therapieoptionen ist jedoch beschränkt. Bei Metallo-Beta-Laktamasen (MBL) wie NDM-1, *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), Oxa-Carbapenemase-Bildnern und grampositiven Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und Enterokokken ist die Kombination nicht wirksam.“ Als Reaktion auf den steigenden Bedarf nach neuen Antibiotika aufgrund von Resistenzentwicklungen wurde 2016 mit Ceftazidim (antibakterielles Beta-Laktam)/Avibactam (neuer Beta-Laktamase-Inhibitor) eine weitere Festdosiskombination zugelassen. Ceftazidim/Avibactam ist angezeigt zur Behandlung von komplizierten intra-abdominellen Infektionen, Harnwegsinfektionen und im Krankenhaus erworbener Lungenentzündungen (einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie), „weitere ist es auch für die Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen indiziert“, so Krause. Das Wirkungsspektrum von Ceftazidim/Avibactam umfasst u.a. multiresistente *P. aeruginosa*, ESBL-produzierende Enterobakterien und KPC.

Therapie bei Carbapenemresistenz

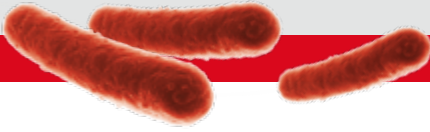
„Wie auch Ceftolozan/Tazobactam ist Ceftazidim/Avibactam nicht wirksam gegenüber Metallo-Beta-Laktamasebildnern. Wirksame Therapieoptionen bei carbapenemresistenten Enterobakterien sind Colistin, Fosfomycin und Tigecycline,“ sagt Krause und verweist in diesem Kontext auf eine Studie, im Rahmen welcher die Wirksamkeit verschiedener Antibiotika gegen 81 CPEs untersucht wurde, wobei gezeigt werden konnte, dass Fosfomycin gegen 60,5% (49/81) der Isolate und Tigecyclin gegen 46,9% (38/81) der Isolate wirksam sind (2). Weiters empfindlich gegenüber Fosfomycin sind u.a. ESBL-Bildner, *P. aeruginosa*, chinolonresistente *E. coli* und grampositive Kokken (MRSA, Enterokokken). „Die Therapie bei grampositiven Erregern ist aufgrund der verfügbaren alten und neuen Antibiotika derzeit allgemein weniger problematisch“, erklärt Hartl und fügt hinzu: „Antimikrobielle Therapien sind auch heute, in Zeiten hoher Resistenzen, möglich. Im gramnegativen Bereich stellen Fosfomycin, Tigecyclin und Colistin wertvolle Therapieoptionen dar, darüber hinaus ergeben sich durch neue Antibiotika weitere Behandlungsmöglichkeiten. Substanzen, die sich derzeit in Entwicklung befinden erlauben vorsichtigen Optimismus, dass dies auch zukünftig der Fall sein wird.“ Auch Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger vom Karl Landsteiner Institut für Infektiologie zeigte in seinem Vortrag die Gefahren von multiresistenten Erregern auf und beschrieb die noch möglichen Therapieoptionen. (Abb.4)

Abbildung 4

Antibiotika bei MDR Gram-Negativen Mikroorganismen



Quelle: Univ.-Prof. DDr. Graninger



DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

- Antibiotika-Resistenzen sind weltweit ein ernstes Problem, insbesondere die Prävalenz multiresistenter gramnegativer Erreger nimmt zu.
- Die mikrobiologische Diagnostik ermöglicht zielgerichtete Therapien und schnelle Therapieerfolge, vor allem molekularbiologische Methoden finden zunehmend Anwendung.
- Empfindlichkeitstestungen (Goldstandard Bouillon Mikrodilution) erlauben Aussagen zur Antibiotikaempfindlichkeit/-resistenz.
- Neue Fixkombinationen sind u.a. wirksam gegen *P. aeruginosa* und KPC, nicht jedoch gegen MBL.
- Wirksame Therapieoptionen bei carbapenemresistenten Enterobakterien: Colistin, Fosfomycin, Tigecyclin

REFERENZEN: (1) Data on File (2) Livermore DM et al., Int J Antimicrob Agents 2011; 37(5):415-419

IMPRESSUM: Eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Katharina Miedzinska-Baran, MSc. Bild: shutterstock. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichermaßen auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Astro Pharma GmbH ermöglicht.