

Version: 31. August 2023

**Gemeinsame Stellungnahme
der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie in der DGHO (AGIHO)
und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.**

Informierter und umsichtiger Einsatz von Reserveantibiotika

Einleitung

Antimikrobielle Resistenz (AMR, bis hin zur sog. Multidrug-Resistenz [MDR]) bedeutet die fehlende Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen bei durch Mikroorganismen, wie Bakterien, Viren oder Pilze, ausgelösten Infektionen. Die wesentliche Ursache dafür ist ein breiter und oft klinisch unangemessener Einsatz von Antibiotika zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen beim Menschen, aber auch bei Tieren (1). Ein weiterer Grund ist die ungenügende Entwicklung und Zulassung neuer und innovativer Substanzen. AMR führt bereits jetzt zu erheblicher Morbidität und Mortalität und droht mit Perspektive im Jahr 2050 eine der führenden Todesursachen weltweit zu werden. Es gibt erhebliche Unterschiede in Inzidenz und Erregerspektrum zwischen Europa, USA und Australien sowie anderen Regionen (2). Kritische Resistenzen betreffen vor allem Methicillin, Vancomycin, Carbapeneme und Dritt-Generations-Cephalosporine. Relevante AMR-Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* sowie im Gram-negativen Spektrum z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* und *Acinetobacter* spp.

Rationaler Einsatz antibakterieller Substanzen entsprechend klinischer Indikation und dem Resistogramm des jeweiligen Erregers hilft einerseits AMR zu reduzieren und andererseits klinische Verläufe zu optimieren. Für den Einsatz bei komplexem Infektionsgeschehen in Patienten mit komplexer Komorbidität, z.B. Intensivstation, Blutstammzell- oder Organtransplantation,

Immunsuppression, ist die Verfügbarkeit sog. Reserveantibiotika von herausragender Bedeutung. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund einer abnehmenden Zahl innovativer Substanzen in den letzten Jahren immer wichtiger geworden.

Die drei folgenden Antibiotika, von denen zwei Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen sind, zählen zu diesen Innovationen: Cefiderocol, Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam. Zugelassen sind diese Reserveantibiotika für die folgenden Indikationen.

Cefiderocol:

Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (3).

Ceftolozan/Tazobactam:

Komplizierte intraabdominelle Infektionen, akute Pyelonephritis, komplizierte Harnwegsinfektionen, nosokomiale Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (4).

Ceftazidim/Avibactam:

Komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), nosokomiale Pneumonien (einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien), Bakteriämie im Zusammenhang mit vorgenannten Infektionen, aerobe Gram-negative Infektionen mit begrenzten Behandlungsoptionen (5).

Alle drei Reserveantibiotika sollen ausschließlich dann eingesetzt werden, wenn ein Bakterium als wahrscheinliche Ursache einer Infektion eingestuft wird, und das Resistogramm kein alternatives Antibiotikum zulässt.

Fieber unklarer Ursache (FUO)

FUO ist keine Indikation für die drei genannten Antibiotika. Das gilt für FUO mit oder ohne Neutropenie. Das neutropenische FUO wird nach etablierten Algorithmen entsprechend der gültigen Leitlinien behandelt (6). Ein Einsatz der o. g. Reserveantibiotika in Unkenntnis des Erregers soll vermieden werden.

Nachweis nicht ursächlicher Bakterien

Bakterien, die nicht vom Ort der Infektion isoliert wurden oder mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht krankheitsursächlich sind, wie z.B. Abstrichergebnisse, sollen nicht behandelt werden.

Fazit

Cefiderocol, Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam sind moderne Reserveantibiotika. Zur Vermeidung von Resistenzentwicklung gegen diese Substanzen ist ein zurückhaltender Einsatz zu gewährleisten. Dieser richtet sich nach der Empfindlichkeitstestung des Erregers. Bei Alternativen im Resistogramm sind diese zu nutzen. Diese Reserveantibiotika haben keinen Stellenwert in der empirischen Behandlung von Fieber unklarer Ursache, auch nicht, wenn es in der Neutropenie auftritt.

Literatur

1. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). Br J Biomed Sci 2023; 80: 11387
2. Rödenbeck M, Ayobami O, Eckmanns T et al. Clinical epidemiology and case fatality due to antimicrobial resistance in Germany: a systemic review and meta-analysis, 1 January 2010 to 31 December 2021. Euro Surveill.2023;28(20): 2200672
3. Fachinformation Fetcroja®, Stand 03/2023
4. Fachinformation Zerbaxa®, Stand 07/2022
5. Fachinformation Zavicefta®, Stand 04/2023
6. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol (2017);96(11):1775 - 1792

Die vorliegende Stellungnahme wurde von PD. Dr. med. Michael Sandherr (Weilheim), PD Dr. med. Enrico Schalk (Magdeburg), Prof. Dr. med. Christina Rieger (München) und Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely (Köln) erarbeitet.