



Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern – eine zunehmende Herausforderung

Autoren:

Dr. med. Stefan Angermair

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charité Centrum Anästhesiologie und Intensivmedizin CC 7

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Maria Deja

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charité Centrum Anästhesiologie und Intensivmedizin CC 7

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Holger Rohde

UKE Hamburg

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

Hintergrund

Die Behandlung von schwer kranken Patienten mit Infektionen gehört zu den Kernaufgaben in der Intensivmedizin. In einer Prävalenzstudie aus dem Jahr 2009 wurden auf 1265 Intensivstationen 13 796 Patienten betrachtet und bei 51% der Patienten eine Infektion festgestellt. 23% der nachgewiesenen Infektionen waren durch resistente Erreger verursacht (EPIC II Study [Vincent et al. 2009]). Vor allem die Zunahme der Inzidenz der multiresistenten gramnegativen Erreger erschwert die Behandlung von schweren bakteriellen Infektionen und erhöht die Morbidität und Mortalität erheblich (Kaye und Pogue 2015, Tacconelli et al. 2014). Für mehrere Jahrzehnte wurden überwiegend Beta-Laktam-Antibiotika (hierzu gehören Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame) eingesetzt, um Infektionen, welche durch gramnegative Erreger hervorgerufen werden, zu behandeln. Die zunehmende

Resistenz dieser Erreger, die überwiegend durch Beta-Laktamase-Produktion verursacht wird, erschwert jedoch zunehmend den klinischen Einsatz dieser Antibiotika (http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx). Beta-Laktamasen sind Bakterienenzyme, die in der Lage sind, den Beta-Laktam-Ring zu hydrolysieren und das Antibiotikum dadurch irreversibel zu zerstören. Mittlerweile konnten mehr als 400 unterschiedliche Beta-Laktamasen identifiziert werden, die vor allem von gramnegativen Erregern, insbesondere aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und der Gruppe der Non-Fermenter, gebildet werden. Die Enzyme werden nach strukturellen und biochemischen Eigenschaften in unterschiedliche Klassen eingeordnet. Eine klinisch relevante Einteilung ist die Klassifizierung nach Ambler (Tab. 1).

Tabelle 1: Beta-Laktamase-Klassifikation nach Ambler.

Ambler-Klasse	Aktives Zentrum	Enzymtyp	Erreger
A	Serin	Breitspektrum Beta-Laktamasen (TEM, SHV) Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL; z. B. TEM, SHV, CTX-M) Carbapenemasen (z. B. KPC, GES, SME)	<i>Enterobacteriaceae</i> und Nonfermenter (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>)
B	Zink	Metallo-Carbapenemasen (z. B. VIM, IMP, NDM)	<i>Enterobacteriaceae</i> und Nonfermenter
C	Serin	AmpC-Cephalosporinasen (AmpC) u. a.	<i>Enterobacter-Spezies</i> <i>Citrobacter-Spezies</i>
D	Serin	OXA-Carbapenemasen (OXA) u. a.	<i>Enterobacteriaceae</i> und Nonfermenter

Die Entwicklung von Beta-Laktamase-Inhibitoren wie z.B. Sulbactam oder Tazobactam wurden als therapeutischer Fortschritt in der Behandlung von Erregern angesehen, die Beta-Laktamasen produzieren können. Besondere Probleme im klinischen Alltag bereiten heute vor allem die inzwischen weitverbreiteten Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBLs), Enzyme, die neben den Penicillinen auch Cephalosporine hydrolysieren. ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* sind nach Bewertung der Centers for Disease Control (CDC) Erreger mit ernstem Bedrohungspotenzial („serious threat“). Diese Einschätzung beruht auch darauf, dass neben einer Resistenz gegenüber den Cephalosporinen regelhaft auch eine Unempfindlichkeit gegenüber anderen Antibiotikaklassen (z.B. Fluorchinolone)

vorliegt. Da aus diesem Grund häufig Carbapeneme für die Therapie von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* eingesetzt werden, muss das Auftreten von Carbapenemase-produzierenden Stämmen als besonders bedrohlich eingeschätzt werden, da Carbapenem-Antibiotika irreversibel zerstört werden (Threat Level Urgent, nach CDC) (<https://www.cdc.gov/drugresistance>). Wichtige Carbapenemasen sind die *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), Metallo-Beta-Laktamasen (z.B. NDM-1, VIM) und vor allem OXA-48 (Kaase et al. 2016). Eine Verbreitung dieser Enzyme könnte den klinischen Einsatz von Beta-Laktam-Antibiotika signifikant limitieren. Durch die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei Infektionen durch multiresistente (MDR) gramnegative Erreger besteht ein dringender Bedarf an neuen Behandlungsstrategien, um der wachsenden Bedrohung begegnen zu können.

Angaben des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) zufolge sind multiresistente Erreger in Europa für insgesamt 25 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich, führen zu einer Zunahme der Hospitalisierung um 2,5 Millionen Tage und verursachen zusätzliche jährliche Kosten von über 1,5 Milliarden Euro. (Mutters 2010, http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).

Die weltweit zunehmende Resistenzentwicklung bakterieller Infektionen bestimmt zunehmend auch die politische Diskussion und führt zu erhöhter medialer Aufmerksamkeit. Sowohl auf dem G7-Gipfel als auch im Rahmen der Weltgesundheitsversammlung (WHO) 2015 wurden Möglichkeiten zur Vermeidung der Entstehung und Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger diskutiert. Konkret gelten eine generelle Verringerung des Antibiotikaverbrauchs im tier- und humanmedizinischen Bereich, eine Verbesserung von Hygienestandards sowie die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika als wichtige Kernstrategien. Dieses wurde in der Deutschen Antibiotika-Resistenz-Strategie (DART) verankert (**DART** <http://www.bmbf.de>).

Auch die Etablierung von Antibiotic-Stewardship-Programmen (ABS) ist dabei eine effektive Maßnahme, die Resistenzsitua-

tion kontinuierlich zu verbessern und einer weiteren Ausbreitung entgegenzuwirken. Unter dem Begriff ABS werden Bemühungen und Maßnahmen zusammengefasst, die einer Verbesserung der Antibiotikaverordnungspraxis dienen. Durch ABS wird die Auswahl des Antibiotikums, die Applikationsart, die Dosierung und das Dosierungsintervall optimiert und dadurch sowohl der individuelle Nutzen des Patienten verbessert als auch gleichzeitig der Selektionsdruck auf die Bakterienpopulation minimiert. Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie werden in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaanwendungen im Krankenhaus“ die wesentlichen Eckpunkte von ABS definiert und ausführlich beschrieben (Tab. 2) (de With et al. RKI, S3-Leitlinie 2013). Ein englisches Update wurde vor wenigen Wochen publiziert (de With und Allerberger 2016).

Tabelle 2: Antibiotic Stewardship (ABS): Strategien für eine effizientere Antibiotikabehandlung bei Klinikinfektionen (de With 2013).

- Etablierung globaler Netzwerke zur aktuellen Resistenzsituation sowie Zugriff auf aktuelle Resistenzstatistiken des Hauses
- Anpassung der hauseigenen Therapierichtlinien an Empfehlungen/Leitlinien von Fachgesellschaften unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation
- An PK/PD-Werten orientierte antibakterielle Infektionsbehandlung
- Beachtung von Interaktionen und Verträglichkeit/Nebenwirkungen
- Rasche Diagnostik (Tests) zur Resistenzerkennung
- Biomarker für Beginn und Beendigung der Antibiotikatherapie
- Therapiedauer: so lange wie nötig, so kurz wie möglich
- Umsetzung geeigneter krankenhaushygienischer Maßnahmen
- Hochqualifizierte Schulungen für den Umgang mit und den Einsatz von Antibiotika, sowie im Bereich Krankenhaushygiene
- Deeskalationstherapie, wenn möglich
- Oralisierung: Umstellung auf orale Antibiotika so bald möglich
- Geeignete Kombinationsregime nur dann, wenn erforderlich
- Kein einseitiger Antibiotikaeinsatz
- Nutzung der unterschiedlichen Therapieoptionen (Substanzen), indikations- und patientenspezifisch, um weitere Resistenzselektion zu vermeiden

Welche ABS-Maßnahmen haben eine gesicherte Effektivität?

In einer Metaanalyse wurden von Schuts et al. 145 Studien auf ABS-assoziierte Maßnahmen untersucht, die eine wesentliche Verbesserung im Outcome der Patienten zeigten (Schuts et al. 2016):

- Leitlinienadhärenz (Reduktion der Mortalität um 35 %, RR: 0,65; 95%-KI: 0,54–0,80; $p > 0,0001$)
- Deeskalation (Reduktion der Mortalität um 65 %, RR: 0,44; 95%-KI: 0,30–0,66; $p > 0,0001$)
- Oralisierung
- TDM (Therapeutic Drug Monitoring)
- Infektiologische Konsile (v. a. für *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie)
- Restriktion bestimmter Antibiotika

Sandiumenge et al. konnten belegen, dass die Nutzung der unterschiedlichen Therapieoptionen (Substanzen), indikations- und patientenspezifisch, die Resistenzselektion reduzieren kann (Sandiumenge et al. 2006).

Resistenzsituation in Deutschland: Ergebnisse aktueller Surveillance-Studien

Seit vielen Jahren führt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) Untersuchungen zur Resistenzsituation in Deutschland durch. Die aktuellen Ergebnisse wurden bei der ECCMID 2016 in Amsterdam präsentiert (s. Abb. 1) (Kresken et al. 2016).

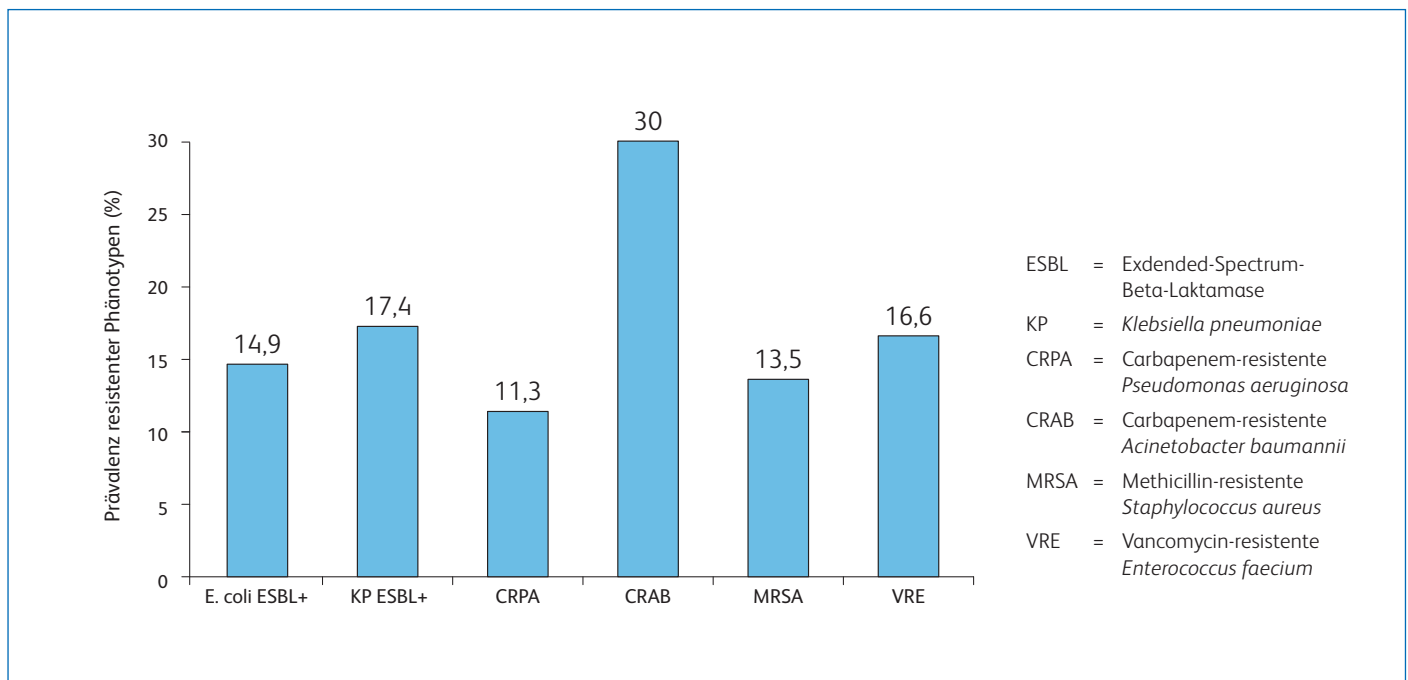


Abbildung 1: Resistenzsituation in Deutschland. Ergebnisse der aktuellen Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) (Kresken et al. 2016).

Multiresistente Erreger der ESKAPE-Gruppe

Unter dem Begriff „ESKAPE“ werden nach Definition der „Infectious Diseases Society of America“ bakterielle Erreger zusammengefasst, die aufgrund ihrer Multiresistenz gegenüber zahlreichen Antibiotikaklassen besondere Probleme bei der Infektionstherapie verursachen (Boucher et al. 2009). Es handelt sich hierbei um:

- *Enterobacteriaceae* (ESBL- und Carbapenemase-Bildner)
- *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistent (MRSA)
- *Klebsiella pneumoniae* (KPC-Produzenten)
- *Acinetobacter baumannii*, MDR (Multi-Drug-Resistant)
- *Pseudomonas aeruginosa*, MDR (Multi-Drug-Resistant)
- Enterokokken, Vancomycin-resistent (VRE)

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Staphylococcus aureus

Bakteriämien mit Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) sind mit einer Inzidenz von 22–32 pro 100 000 pro Jahr häufig und mit einer hohen Letalität von bis zu 40 % assoziiert (Vogel et al. 2016). Im Rahmen von ABS-Programmen kann durch Implementierung von Maßnahmenbündeln die Mortalitätsrate halbiert werden (12,39 % vs. 26,07 %, RR: 0,53; 95 %-KI: 0,43–0,65) (López-Cortés et al. 2013).

- Herdsanierung, z. B. durch Entfernung von Kathetern oder Abszessspaltung
- Antibiotikagabe innerhalb von 6 h bei schwerer Sepsis oder septischem Schock
- Überprüfung des Therapieerfolgs durch Gewinnung von Follow-up-Blutkulturen 2–4 Tage nach Start der Antibiotikatherapie in Ergänzung zur initialen Diagnostik
- Bei Verdacht auf Endokarditis Echokardiografie
- Dosisadjustierung von Vancomycin
- Gezielte Therapie von MSSA mit Flucloxacillin
- Behandlungsdauer mindestens 14 Tage, bei kompliziertem Verlauf entsprechend länger

Die Prävalenz von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist in den meisten europäischen Ländern rückläufig. In Deutschland liegt die Prävalenz von MRSA etwa unter 20 % (Geffers et al. 2016, Köck et al. 2011). Der Trend zu rückläufigen MRSA-Zahlen drückt sich auch in einer Abnahme der an das RKI gemeldeten MRSA-Blutstrom- und -ZNS-Infektionen aus. Während 2012 die Inzidenz noch 5,6 Fälle auf 100 000 Einwohner betrug, so sank die Zahl 2014 auf 4,8 Fälle pro 100 000 Einwohner (Robert Koch-Institut 2015)

Sonderstellung *Clostridium difficile*

Einige Autoren beziehen auch *Clostridium difficile* in diese Gruppe ein, sodass „ESKAPE“ zu „ESCAPE“ wird, wobei *C. difficile* an die 3. Stelle rückt und KPC-produzierende *Klebsiella pneumoniae* nicht mehr explizit genannt werden, da sie bereits bei den Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriaceae* enthalten sind (Peterson 2009). Im Gegensatz zu den anderen oben genannten Erregern liegt die Problematik bei *Clostridium difficile* allerdings nicht in einer hohen Resistenzrate begründet. Der Erreger bereitet vielmehr durch seine hohe Virulenz, seine rasche Ausbreitung und Übertragbarkeit auf andere Patienten und die hohen Rückfallraten nach zunächst erfolgreicher Antibiotikabehandlung besondere Therapieprobleme (Debast et al. 2014).

Während 2012 die Inzidenz noch 5,6 Fälle auf 100 000 Einwohner betrug, so sank die Zahl 2014 auf 4,8 Fälle pro 100 000 Einwohner (Robert Koch-Institut 2015)

- Verbesserungen in der Krankenhaushygiene und die Umsetzung von Screening-Programmen haben mittlerweile dazu beigetragen, die Resistenzsituation bei grampositiven Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) zu entspannen.
- Ein Vergleich der Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) aus den Jahren 2010 und 2013 zeigt, dass bei den grampositiven Erregern die Prävalenz Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) um 3,2 % auf 13,5 % zurückging (Abb. 1) (Kresken et al. 2016).

Anders als zu Beginn der MRSA-Epidemie stehen heute für die Behandlung von MRSA-Infektionen eine Vielzahl von Antibiotika aus unterschiedlichen Klassen zur Verfügung. Diese werden in Abhängigkeit von Fokus, Schweregrad und Begleiterkrankungen eingesetzt. So konnten für das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid Vorteile bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie gezeigt werden, Daptomycin und Vancomycin werden bevorzugt bei Bakteriämien und Sepsis als Therapieoption empfohlen. Unkomplizierte Infektionen durch „community associated“ MRSA (caMRSA) können auch gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder Clindamycin sensibel sein (Bodmann und Grabein 2010).

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

- Klinisch von Bedeutung sind insbesondere zwei Enterokokken-Spezies: *E. faecalis* und *E. faecium*. Neben ihrer Bedeutung als Verursacher von Endokarditiden spielen sie auch als Verursacher nosokomialer Infektionen eine relevante Rolle. Aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber den Cephalosporinen der 1.–4. Generation ist die Zahl der therapeutischen Alternativen primär klein. Mittel der Wahl bei *E.-faecalis*-Infektionen ist Ampicillin. Da die meisten *E.-faecium*-Isolate regelhaft auch Aminopenicillin-, Acylureidopenicillin- und Carbapenem-resistent sind, spielt bei dieser Spezies Vancomycin eine große Rolle in der Therapie. Gerade weil der Anteil der *E.-faecium*-Isolate bei nosokomialen Infektionen zunimmt, ist die Zunahme Vancomycin-resistenter Stämme besorgniserregend (Gastmeier et al. 2014). Bei *E. faecium* zeigte die aktuelle PEG-Resistenzstudie einen Anstieg der Vancomycin-Resistenz auf 16,6% (+3,9%) (Abb. 1) (Kresken et al. 2016).
- Im europäischen Vergleich ist der Anteil Vancomycin-resistenter Stämme bei *E. faecium* in Deutschland mit am höchsten (Gastmeier et al. 2014).

Enterokokken (*E. faecalis* und *E. faecium*) können vor allem bei schweren intraabdominellen Infektionen (sekundäre, postoperative Peritonitis, tertiäre Peritonitis) oder schwerer abdomineller Sepsis eine Rolle spielen. Penicilline (z.B. Ampicillin oder Piperacillin bzw. Piperacillin/Tazobactam) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, Doripenem) wirken nur bei *E. faecalis*, nicht bei *E. faecium*. Ertapenem als Carbapenem der Gruppe 2 verfügt über keine Enterokokken-Wirksamkeit. Nur wenige Antibiotika (z.B. Vancomycin, Linezolid, Tigecyclin) sind bei *E. faecium* wirksam. Bei Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) sind Tigecyclin oder Linezolid oftmals die einzigen Therapieoptionen (Bodmann et al. 2010, <http://www.chemotherapie-journal.de/archiv/artikel/2010/06/186.html>). Die Zahl Linezolid-resistenter VRE (LR-VRE) steigt – sie beträgt bei vanA-positiven *E. faecium* bereits 10,2% (Robert Koch-Institut 2015). Bei LR-VRE ist oft auch das neue Oxazolidinon Tedizolid unwirksam.

Die besondere Problematik multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN)

In den letzten Jahren haben sich gramnegative Erreger, die gegenüber 3, 4 oder ≥ 5 ehemals wirksamen Antibiotikaklassen resistent geworden sind, zu einem erheblichen Problem entwickelt (Maragakis 2010, Lob et al. 2016, http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/data_base/Pages.aspx).

Hierzu gehören ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* sowie Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Innerhalb der MRGN-Gruppe sind Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern (CRO = carbapenem-resistant organisms) besonders bedrohlich, da bei häufig vorliegenden Ko-Resistenzen regelhaft nur noch eingeschränkte Therapieoptionen verbleiben (Lübbert et al. 2014, Tabah et al. 2012, Maechler et al. 2015).

Nach aktuellen Auswertungen der Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Studie (KISS-Surveillance of Multidrug-Resistant Organisms [MDRO]) liegt der Anteil nosokomialer Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) in Deutschland mittlerweile dreifach höher als der Anteil nosokomialer MRSA-Infektionen. Ein kontinuierlicher MRGN-Anstieg wird seit Jahren weltweit beobachtet. Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) stellen aktuell die größte Herausforderung bei der Antibiotikatherapie dar (Maechler et al. 2015, Maragakis 2010).

Multiresistente gramnegative Erreger: 3MRGN und 4MRGN

Die Vielzahl der multiresistenten Phänotypen macht es schwierig, krankenhaushygienische Maßnahmen auf dem Boden komplexer Erregertypisierungen zu formulieren. Um eine im Alltag handhabbare Klassifikation und hieraus abgeleitete krankenhaushygienische Maßnahmen verfügbar zu machen, werden in Deutschland multiresistente gramnegative Erreger anhand der Bewertung der Empfindlichkeit gegen über 4 Leitsubstanzklassen eingeteilt. Diese Einteilung leitet sich primär vom Phänotyp nachgewiesener Isolate ab und ist unabhängig von der molekularen Basis der Resistenz. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* werden getrennt bewertet. Hierbei werden jeweils 3MRGN und 4MRGN differenziert und hiervon abhängig Indikationen zur Durchführung spezifischer präventiver Maßnahmen festgelegt (Tab. 3) (Noll et al. 2015).

Tabelle 3: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) in Deutschland: 3MRGN (Resistenz gegenüber 3 Antibiotikaklassen) und 4MRGN (Resistenz gegenüber 4 Antibiotikaklassen) (Noll et al. 2015).

Antibiotika- klasse	Antibiotikum	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MR	4MR	3MR	4MR	3MR	4MR
Ureidopenicilline	Piperacillin	RI	RI		RI	RI	RI
3. Generations- Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	RI	RI	Nur eine Klasse S	RI	RI	RI
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	RI		RI	S	RI
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	RI	RI		RI	RI	RI
Patienten mit Infektionen durch 4MRGN-Erreger müssen nach den aktuellen Richtlinien immer isoliert werden. Bei Patienten mit 3MRGN trifft dies nur noch in Risikobereichen zu (z. B. Intensivstation, Dialysepatienten, Patienten mit Immunsuppression) (Pletz et al. 2015).							

Extended-Spectrum-Beta-Laktamase (ESBL)- bildende *Enterobacteriaceae*

Bei ESBL handelt es sich um Beta-Laktamasen, welche sich durch die Fähigkeit auszeichnen, neben Penicillinen auch Cephalosporine inklusive Substanzen der Gruppe 3, 4 und 5 zu hydrolysieren. Die Mehrzahl der klinisch relevanten ESBL wird auf Plasmiden kodiert. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit rascher horizontaler Transfers, auch über Speziesgrenzen hinweg. Phänotypisch lassen sich ESBL-Enzyme im Labor durch ihre Hemmbarkeit mit Beta-Laktamase-Inhibitoren von anderen Beta-Laktamasen, den Cephalosporinasen, differenzieren. Diese im Labor darstellbare Eigenschaft ist jedoch nicht sicher klinisch nutzbar. Während zu Beginn der ESBL-Ausbreitung Enzyme aus der Gruppe der TEM- und SHV-Beta-Laktamasen vorherrschend waren, so finden sich derzeit vor allem Enzyme aus der Klasse der CTX-M. Diese zeichnen sich durch eine besonders hohe Aktivität gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3a (Ceftriaxon und Cefotaxim) aus.

Gerade zu Beginn der Ausbreitung ESBL-bildender *Enterobacteriaceae* ging man davon aus, dass sich die entsprechenden Erreger analog zur Situation bei den MRSA im Krankenhaus verbreiten. Heute ist jedoch klar, dass eine große Zahl der ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* nicht primär im Krankenhaus erworben wird. Vielmehr erscheint es so, dass Patienten bereits bei Aufnahme in das Krankenhaus mit ESBL-produzierenden

Stämmen kolonisiert sind. Die Ausbreitung multiresistenter *Enterobacteriaceae* auch und gerade außerhalb des Krankenhauses wird weltweit beobachtet. So können im Nahen Osten, Indien und Fernost bei gesunden Individuen Kolonisationsraten von bis zu 46 % gefunden werden. In den östlichen Anrainerstaaten des Mittelmeerraums liegt die Prävalenz von ESBL-Trägern bei 15 %, in Europa ist der Anteil der mit ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae*-kolonisierten Patienten niedriger (durchschnittlich 4 %) (Karanika et al. 2016). In Deutschland geht man davon aus, dass etwa 4–23 % der Bevölkerung mit ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* kolonisiert sind. Die Übertragungswege dieser Erreger außerhalb des Krankenhauses sind derzeit unklar. Es ist jedoch offensichtlich, dass individuelle Faktoren ein Risiko für eine ESBL-Kolonisation darstellen. Insbesondere vorangegangene Krankenhausaufenthalte, ein höheres Lebensalter, vorangegangene Antibiotikatherapien und Immunsuppression sind mit einem erhöhten Risiko für eine ESBL-Kolonisation vergesellschaftet (Biehl et al. 2016). Die Kolonisation mit ESBL-Bildnern stellt bei hämato-onkologischen Patienten und Patienten auf der Intensivstation einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion mit diesen Erregern dar. Dies ist vor allem im Hinblick auf die Strukturierung einer kalkulierten Antibiotikatherapie von Bedeutung: Carbapeneme gelten als Mittel der Wahl bei

ESBL-Infektionen. Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive amerikanische Arbeit konnte zeigen, dass Patienten mit einer ESBL-Bakteriämie eine fast doppelt so hohe adjustierte Letalitätsrate hatten, falls die initiale kalkulierte antiinfektive Therapie nicht mit einer (ESBL-wirksamen) Carbapenem-Therapie, sondern mit Piperacillin/Tazobactam begonnen wurde (adjustiertes Mortalitätsrisiko 1,92-fach erhöht) (Tamma et al. 2015).

Aus diesem Grund kann die Kenntnis oder zumindest die Abschätzung des Risikos einer Kolonisation mit ESBL-Bildnern von Bedeutung bei der Planung einer kalkulierten Therapie sein. Aus diesem Grund kann versucht werden, eine mögliche Kolonisation/Infektion mit ESBL-bildenden Mikroorganismen anhand klinischer Surrogatparameter abzuschätzen (Goodman et al. 2016). Neben den oben genannten Risikofaktoren zeigen unabhängige Arbeiten, dass in Ländern mit einer niedrigen ESBL-Prävalenz auch ein Aufenthalt in einem Land mit hoher Prävalenz als Risikofaktor für eine ESBL-Kolonisation und damit auch Gefahr einer nachfolgenden Infektion mit diesen Organismen darstellt. Dies ist auch für die deutsche Situation zutreffend, wie an einer Kohorte Fernreisender gezeigt werden konnte. Bei diesen wurde vor Abreise und nach Rückkehr aus Gebieten mit hoher Erregerdichte die Prävalenz von ESBL-Trägern bestimmt. Am häufigsten wurden die Erreger nach Indien-Reisen (mehr als 70% der Reisenden) festgestellt, gefolgt von Reisen nach Südostasien (fast 50% der Reisenden). Von den untersuchten 225 gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 34 Jahren war nach der Reise bei 30,4% eine Besiedlung mit ESBL-bildenden Bakterien zu beobachten (Lübbert et al. 2015). In einer Folgeuntersuchung nach 6 Monaten war ein Rückgang der Besiedlung festzustellen, nur noch 8,6 Prozent der Probanden waren weiterhin Träger der importierten Erreger.

Der Rückschluss, dass bei Nachweis eines ESBL-Enzyms nur noch Carbapeneme aus der Gruppe der Beta-Laktame wirksam sind, ist nicht unumstritten. So zeigt sich in einer spanischen Post-hoc-Analyse von fast 200 nicht kritisch kranken Patienten mit ESBL-Bakteriämie, welche mit Piperacillin/Tazobactam behandelt worden waren, im Vergleich zu einer Carbapenem-Therapie keine erhöhte Letalität oder verlängerte Liegezeit (Rodríguez-Baño et al. 2012). Bei einer MHK für Piperacillin/Tazobactam > 4 mg/l stieg allerdings die Letalität von 3% auf 23% an. Bei einem ESBL-Nachweis bei bislang günstigem Therapieverlauf kann die initial kalkulierte Antibiotikatherapie in besonderen Fällen auch mit Piperacillin/Tazobactam erfolgen. Voraussetzung ist allerdings eine niedrige minimale Hemm-

konzentration (MHK < 4 mg/l), eine höhere Dosierung von mindestens $4 \times 4,5$ g Piperacillin/Tazobactam und ein Fokus in den Harn- oder Gallenwegen, da hier das Antibiotikum besonders hohe Wirkspiegel erreicht.

- Erreger, die in der Lage sind, Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL) zu produzieren – am häufigsten *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* – gehören mittlerweile zum Klinikalltag. Die Ausbreitung von ESBL-Enzymen hat wesentlich zur Zunahme von Cephalosporin-resistenten *Enterobacteriaceae* in der Klinik beigetragen. Dies gilt auch für andere über viele Jahre im Klinikalltag eingesetzte Standardantibiotika (Pletz et al. 2015).
- Mittlerweile konnte eine Vielzahl an unterschiedlichen ESBL isoliert und identifiziert werden. In Übereinstimmung mit den europäischen Ergebnissen (Lob et al. 2016) stellen ESBLs vom CTX-M-15-Typ den Hauptanteil bei den in deutschen Kliniken isolierten *Enterobacteriaceae* (Kresken et al. 2016).
- In Deutschland beträgt nach Angaben der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2013 die ESBL-Prävalenz bei klinischen *Klebsiella-pneumoniae*-Isolaten 17,4%, bei *E. coli*-Isolaten 14,9% und bei *Klebsiella-oxytoca*-Isolaten 8,3% (Abb. 1) (Kresken et al. 2016).
- In anderen europäischen Ländern liegt der ESBL-Anteil bei klinischen Isolaten deutlich höher (ca. 30% in Frankreich, über 40% in Italien) (Lob et al. 2016).
- Aktuelle In-vitro-Ergebnisse zur Empfindlichkeit ESBL-bildender *Klebsiella-pneumoniae*- und *E.-coli*-Isolate von Klinikpatienten aus Deutschland sind in Abb. 2a und 2b dargestellt (Biedenbach et al. 2016).
- Bei Vorliegen einer Ciprofloxacin-Resistenz werden ESBL-produzierende Erreger in die Gruppe 3MRGN eingeordnet. Besteht keine verminderte Ciprofloxacin-Empfindlichkeit, so sind nach aktueller Empfehlung keine krankenhaushygienischen Maßnahmen notwendig.
- Nach wie vor ist in Deutschland der Anteil Carbapenem-resistenter ESBL-positiver *Enterobacteriaceae* klein.
- Bei Cephalosporinen ohne geeigneten Beta-Laktamase-Inhibitor sowie Fluorchinolonen und Cotrimoxazol liegen die Resistenzraten bei ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* bei über 60%. Sie sind somit nicht für eine Therapie von ESBL-Infektionen geeignet (Navarro-San Francisco 2016).

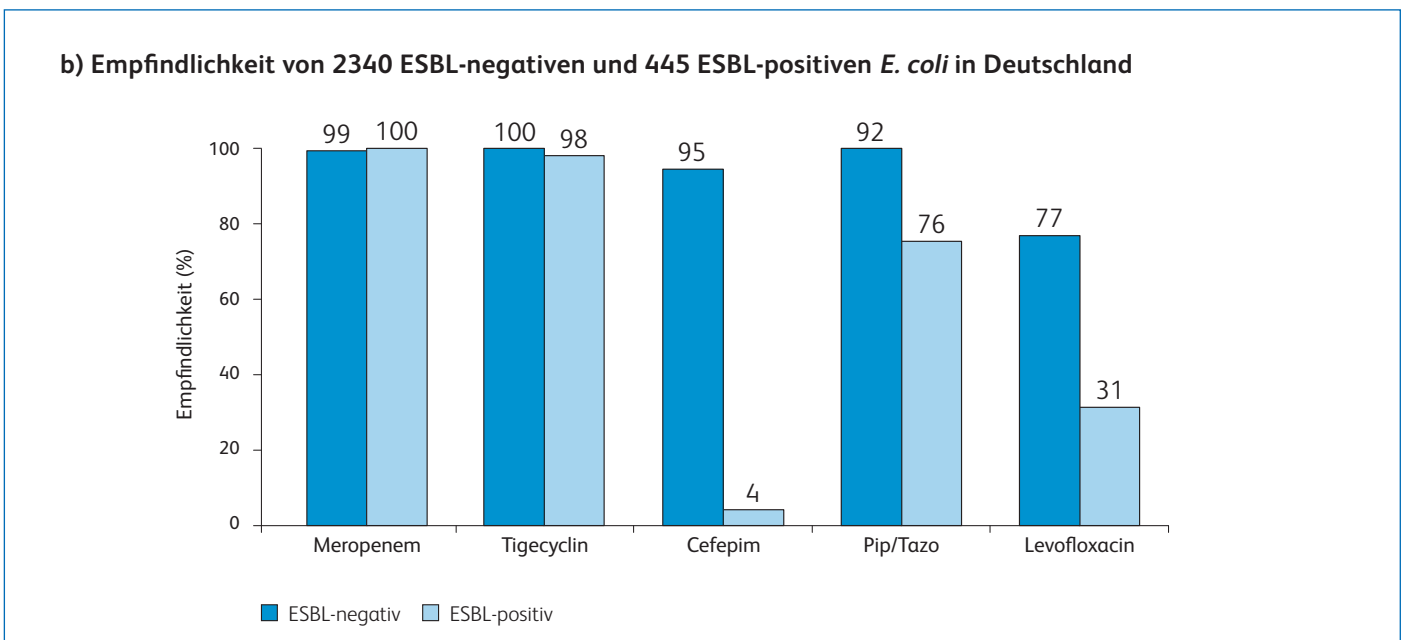
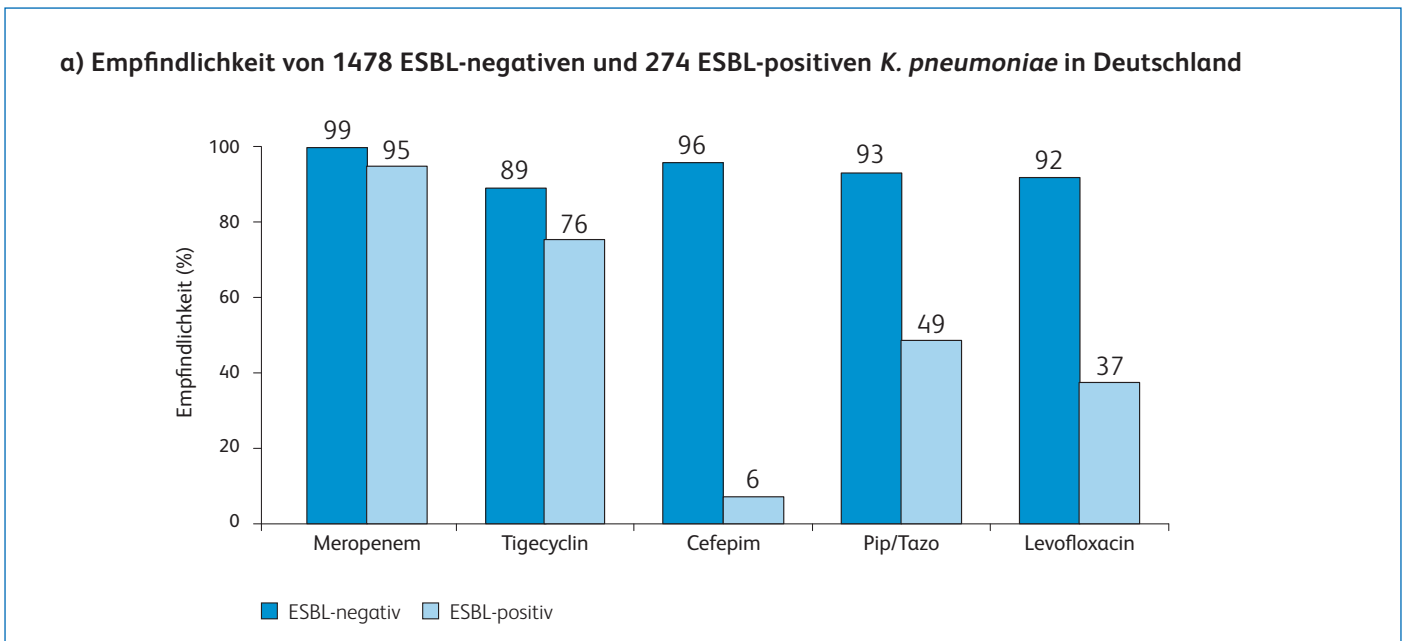


Abbildung 2a und 2b: In-vitro-Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae*. Ergebnisse aus Deutschland (Biedenbach et al. 2016).

Therapieoptionen bei ESBL-Infektionen

- Carbapenem-Antibiotika gelten als Mittel der Wahl zur Therapie von ESBL-Infektionen, insbesondere bei schweren Infektionsverläufen (Forstner und Pletz 2016).
- Im Gegensatz zu den Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) sollte Ertapenem (Carbapenem der Gruppe 2) jedoch nicht bei schwerer Sepsis oder septischem Schock zum Einsatz kommen (Navarro-San Francisco 2016).
- Eine weitere Option bei komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und intraabdominellen Infektionen durch ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* ist die Kombination Ceftolozan/Tazobactam sowie die Kombination Ceftazidim/Avibactam.
- Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen durch ESBL-bildende Erreger können bei nachgewiesener Empfindlichkeit oral bioverfügbare Substanzen wie Nitrofurantoin oder Fosfomycin eingesetzt werden.

CAVE: Durch Anstieg der ESBL-Prävalenz in den letzten Jahren auch deutliche Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs → Anstieg der Carbapenem-Resistenz und Ausbreitung auf *Enterobacteriaceae* (waren in der Vergangenheit zu fast 100% Carbapenem-empfindlich). In Ländern mit sehr hohem Carbapenem-Verbrauch (Griechenland, Italien): Carbapenem-Resistenzraten von bis zu 30% (z. B. auf Transplantationsstationen) (Nordmann 2016, Cornaglia 2016).

- Es besteht Bedarf an Nicht-Carbapenem-Antibiotika, die auch bei schweren ESBL-Infektionen im Sinne sogenannter „Carbapenem-Sparing-Regime“ zum Einsatz kommen können (Navarro-San Francisco 2016, Nordmann 2016, Cornaglia G 2016).

Carbapenem-Sparing – Optionen bei ESBL-Infektionen

- Alternativen zur Carbapenem-Therapie bei schweren ESBL-Infektionen können sein: Tigecyclin (Glycylcyclin-Antibiotikum); Ceftolozan/Tazobactam (neues Cephalosporin+Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI)-Kombination); Ceftazidim/Avibactam (neuer Beta-Laktamase-Inhibitor mit Cephalosporin der Gruppe 3b) (Navarro-San Francisco 2016, Eckmann und Solomkin 2015, Bodmann, Grabein 2010).
- Fosfomycin: Gute In-vitro-Wirksamkeit; in Kombination empfohlen (CAVE: Resistenzentwicklung während der Behandlung bei Monotherapie) (Navarro-San Francisco 2016).
- Aminoglykoside, Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin/Tazobactam: unterschiedlich hohe Resistenzraten, ausgeprägter Inoculum-Effekt; nur empfohlen bei Harnwegs- oder Gallenwegsinfektionen durch ESBL-bildende *E. coli* mit niedriger minimaler Hemmkonzentration (MHK) (Navarro-San Francisco 2016, Rodríguez-Baño et al. 2012).

Carbapenem-resistente Organismen

Klinisch relevante Mikroorganismen mit erworbenen Carbapenem-Resistenzen lassen sich sowohl den *Enterobacteriaceae* wie auch Nonfermentern (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) zuordnen. Ein Carbapenem-unempfindlicher Phänotyp kann hierbei auf sehr unterschiedliche Mechanismen zurückgeführt werden. Hierzu zählt zum einen die Expression von Carbapenemasen, also Enzymen, die Carbapenem-Antibiotika durch Hydrolyse inaktivieren können. Eine verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit kann jedoch auch aus einer Änderung der Zellwandpermeabilität oder einer verstärkten Ausschleusung des Antibiotikums aus dem periplasmatischen Spalt resultieren. Auch ist es möglich, dass durch Kombination von Mechanismen, welche alleine keine verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit induzieren würden, ein Carbapenem-resistenter Phänotyp entsteht. Die verschiedenen Erreger machen in unterschiedlicher Häufigkeit Gebrauch von diesen Mechanismen.

Carbapenemasen lassen sich strukturell und biochemisch in unterschiedliche Klassen einordnen. Gebräuchlich ist die Klassifikation nach Ambler. In dieser finden sich Carbapene-

masen in Klasse A, B und D (Abb. 3) (Nordmann 2016). Die Enzyme der Klasse A (v. a. KPC) hydrolysieren Cephalosporine der 3. Generation wie auch Carbapeneme und Aztreonam. Sie sind durch eine Hemmbarkeit mittels Clavulansäure (klinisch nicht verwertbar) und Avibactam gekennzeichnet. Der Klasse B (v. a. NDM-1, VIM) werden Metallo-Carbapenemasen zugeordnet. Die Enzyme weisen ein ähnliches Hydrolyseprofil wie die Enzyme der Klasse A auf, inaktivieren allerdings nicht Aztreonam. Klasse-B-Enzyme lassen sich nicht durch zum Einsatz im Menschen zugelassene Inhibitoren hemmen. Die Enzyme der Klasse D (v. a. OXA-like Carbapenemasen) hydrolysieren Cephalosporine und Carbapeneme. In Enterobakterien führt die Expression der häufigsten Carbapenemase OXA-48 jedoch in vitro nur zu geringen Anhebungen der Carbapenem-MHK. Klasse-D-Enzyme sind partiell durch Avibactam hemmbar. Wichtige Ausnahme hiervon sind die bei *Acinetobacter baumannii* nachgewiesenen OXA-Enzyme.

Enzyme	
Ambler-Klasse	
A	<p><i>Klebsiella-pneumoniae</i>-Carbapenemase (KPC), IMI GES</p> <hr style="border: 2px solid blue;"/> <p>KPC: Hotspots in Europa, USA, Südamerika, China</p>
B	<p>Metallo-Enzyme: VIM, IMP, NDM-1</p> <hr style="border: 2px solid orange;"/> <p>VIM: hauptsächlich in Europa (vermehrt bei <i>Enterobacter</i> gefunden) VIM, IMP: bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NDM: Osteuropa, Indien</p>
D	<p>Oxacillinasen = OXA-48, OXA-163, OXA-181</p> <hr style="border: 2px solid green;"/> <p>OXA-48: Europa, Südamerika</p>

Abbildung 3: Einteilung der verschiedenen Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* nach Ambler-Klasse A, B und D sowie deren Hauptvorkommen nach unterschiedlichen geographischen Regionen (Nordmann 2016).

Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE)

Es gibt keine *Enterobacteriaceae*, die als primär resistent gegenüber allen Carbapenemen betrachtet werden. Allerdings ist bekannt, dass bei *Proteus* spp., *Morganella* spp. und *Providencia* spp. eine low-level Resistenz gegenüber Imipenem vorliegt. Bei praktisch allen anderen Mitgliedern aus der Familie der *Enterobacteriaceae* muss eine verminderte Carbapenempfindlichkeit als sekundär erworben betrachtet werden. Hierbei kann ein MHK-Anstieg der Carbapeneme auch im Verlauf einer Therapie beobachtet werden. Die Ursache hierfür liegt in Veränderungen der bakteriellen Zellwandeigenschaften (z. B. Porinverluste) und der Überexpression natürlicher Beta-Laktamasen (z. B. AmpC). Diese Form der Resistenzentstehung wird am häufigsten bei Erregern gefunden, die stets eine AmpC-Beta-Laktamase besitzen (also z. B. *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.). *E. coli* und *Klebsiella* spp. können diese Form der verminderten Carbapenem-Empfindlichkeit insbesondere bei der Expression einer ESBL entwickeln. Die Entwicklung von Carbapenem-Resistenz durch die oben beschriebenen Mechanismen ist als ungünstig für die Therapie zu betrachten. Allerdings ist von Bedeutung, dass die zugrunde liegenden komplexen genetischen Determinanten nicht zwischen Erregern ausgetauscht werden können, also eine beschleunigte horizontale Ausbreitung nicht erfolgt. Dies steht in klarem Gegensatz zur Biologie der Carbapenemasen, welche regelhaft Plasmid-kodiert vorliegen und daher rasch auch über Speziesgrenzen hinweg weitergegeben werden können.

- Mittlerweile wurde weltweit auch bei *Enterobacteriaceae* eine Vielzahl unterschiedlicher Carbapenemase-Typen, die Carbapenem-Antibiotika inaktivieren können, isoliert und identifiziert (Abb. 3) (Nordmann 2016).
- Carbapenemasen werden in erste Linie von *Klebsiella pneumoniae* gebildet, können aber auch bei *E. coli* und anderen *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* u. a.) vorkommen (Nordmann 2016).
- Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* sind in Deutschland nach wie vor selten (Kresken et al. 2016).
- Die Zahl der Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae*-Isolate (CRE) steigt langsam an (Mischnik et al. 2015). Nach Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger ist jedoch im Verlauf der Jahre ein kontinuierlicher Anstieg der Nachweise Carbapenemase-bildender *Enterobacteriaceae* zu verzeichnen (Abb. 4) (Robert Koch-Institut 2016).
- OXA-48 ist nach wie vor die häufigste Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland, gefolgt von Carbapenemasen des KPC-Typs (*Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemasen). Carbapenemasen werden am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* isoliert, wurden aber auch bei *E. coli* nachgewiesen.

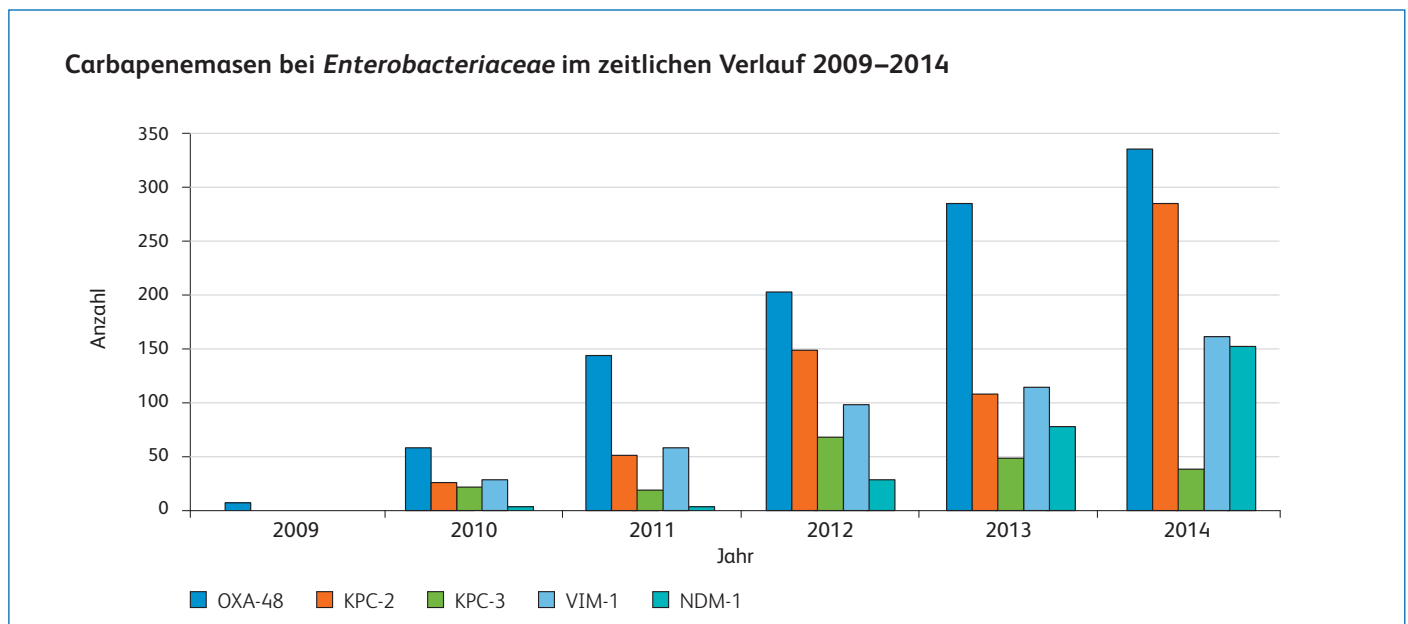


Abbildung 4: Anstieg Carbapenemase-bildender *Enterobacteriaceae* in Deutschland im Verlauf der Jahre 2009–2014 (Robert Koch-Institut 2016).

Infektionen mit Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriaceae* (CRE) stellen eine besondere Bedrohung dar, da nur noch wenige Antibiotika über eine gute In-vitro-Wirksamkeit verfügen (Abb.5) (Nordmann 2016, Tumbarello et al. 2015).

Die Centers for Disease Control (CDC) bewerten diese Erreger als höchste Bedrohung („urgent threat“) (www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013).

Die therapeutischen Optionen bei Vorliegen eines Carbapenem-resistenten Phänotyps sind eingeschränkt. Grundsätzlich kommen neben Colistin und Tigecyclin auch Fosfomycin und Aminoglykoside, insbesondere als Kombinationspartner für eine Kombinationstherapie in Frage. Deren Einsatz wird jedoch auch durch vorliegende Ko-Resistenzen eingeschränkt (Abb.5). In Abhängigkeit vom nachgewiesenen Resistenzphänotyp sollen zur Therapie von CRE vorzugsweise Kombinationstherapien zum Einsatz kommen (Kofteridis 2016,

Tumbarello et al. 2015). Bei diesen wird in der Regel Colistin mit weiteren Substanzen kombiniert. Bedeutsam ist, dass bei nachgewiesener niedriger MHK auch Carbapeneme im Rahmen solcher Kombinationsregime eingesetzt werden können. So beeinflusst die Kombination mit Meropenem die Letalität bei Infektionen mit KPC-produzierenden *K. pneumoniae* günstig, wenn die Meropenem MHK ≤ 8 mg/l beträgt (Kofteridis 2016, Tumbarello et al. 2015). Es muss betont werden, dass für die Wahl geeigneter Kombinationsregime keine Daten aus prospektiven klinischen Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Neuere Substanzen müssen bezüglich ihres Stellenwerts bei der Therapie von CRE-Infektionen sehr differenziert betrachtet werden, da ihre Wirksamkeit durch den zugrunde liegenden Mechanismus der Carbapenem-Resistenz bestimmt wird. So ist die Kombination aus Ceftazidim und Avibactam bei KPC-bildenden *Enterobacteriaceae* gut wirksam, nicht aber bei Erregern, die Metallo-Beta-Laktamase (NDM-1 u. a.) bilden (Rivard et al. 2016, Bulman et al. 2016, King et al. 2016a, 2016b, Stone et al. 2016).

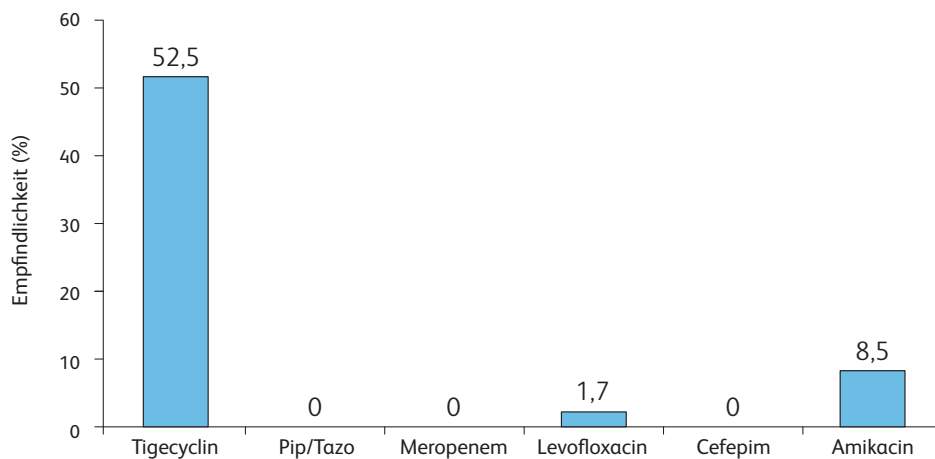


Abbildung 5: In-vitro-Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* (n=59) isoliert von Patienten in italienischen Kliniken (Renteria et al. 2016).

Folgende Antibiotika haben eine gute In-vitro-Wirksamkeit bei Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriaceae*:

- Tigecyclin
- Colistin
- Ceftazidim/Avibactam (nicht Metallo-Carbapenemasen)

Kombinationsregime von Substanzen mit guter In-vitro-Wirksamkeit sowie mit Aminoglykosiden, Carbapenemen (bei niedriger MHK), haben sich im klinischen Alltag bei Infektionen durch Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae* bewährt; auch Dreifachkombinationen wurden erfolgreich eingesetzt.

Multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa ist durch intrinsische Resistenzen gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika resistent. Substanzen, die als grundsätzlich *P.-aeruginosa*-wirksam gelten (Ureidopenicilline, Cephalosporine 3b, Carbapeneme, Aminoglykoside, Chinolone) können durch Selektion resistenter Subpopulationen schnell ihre Wirkung verlieren.

- *Pseudomonas aeruginosa*, der häufigste gramnegative Infektionserreger aus der Gruppe der Nonfermenter, ist in der Lage, unterschiedliche Resistenzmechanismen auszubilden:
 - Penetrationsresistenz (bedingt durch Porinveränderungen oder Porinverlust in der äußeren Bakterienmembran)
 - Produktion unterschiedlichster Beta-Laktamasen (einschließlich Carbapenemasen, insbesondere Metallo-Beta-Laktamasen vom VIM-Typ)
 - Ausbildung von Effluxpumpen, die das Antibiotikum aktiv aus der Zelle herauspumpen
- Ein Resistenzanstieg gegenüber *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika (Ceftazidim, Piperacillin bzw. dem in der Klinik häufig eingesetzten Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme Imipenem und Meropenem) ist in den letzten Jahren zu beobachten. Diese Resistenzen liegen häufig in Kombination vor, sodass entsprechend die Isolate als multiresistent betrachtet werden müssen.
- Ein Carbapenem-resistenter Phänotyp wird nur in etwa 20% der Stämme durch eine Carbapenemase hervorgerufen. Aufgrund der ursächlichen Resistenzmechanismen ist es möglich, dass auch Carbapenem-resistente Stämme empfindlich gegenüber Acylaminopenicillinen (Piperacillin +/- Tazobactam) oder Ceftazidim bleiben können.
- Häufig wird für die Therapie von multiresistenten *P.-aeruginosa*-Isolaten Colistin eingesetzt. Die Substanz wird in Kombinationstherapie eingesetzt, wobei Kombinationspartner aus der Empfindlichkeitsprüfung abgeleitet werden müssen. Mögliche Partner umfassen auch Aminoglykoside und Fosfomycin. Außerdem wird die Kombination mit inhalativer Therapie als vorteilhaft eingestuft (Zampieri et al. 2015).

- Ein neues Antibiotikum mit guter *P. aeruginosa*-Aktivität ist Ceftolozan/Tazobactam (Kombination aus neuem Cephalosporin mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) (Eckmann und Solomkin 2015).
- Auch die neue BLI-Kombination Ceftazidim/Avibactam verfügt über *P.-aeruginosa*-Wirksamkeit, in Abhängigkeit von spezifischen Resistenzmechanismen ist die Aktivität jedoch variabel.

Pseudomonas aeruginosa verfügt über eine große Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen. Nur wenige Antibiotika bleiben bei multiresistenten Stämmen wirksam. Der Anteil Carbapenem-resistenter *P. aeruginosa* lag im Jahr 2013 in Deutschland bei insgesamt 11,3% (Abb. 1) (Kresken et al. 2016). Allerdings gibt es erhebliche regionale Unterschiede und in spezifischen klinischen Settings können deutlich höhere Resistenzraten (bis 40%) beobachtet werden, das gilt im Besonderen für die Intensivstation.

Als neue Therapieoptionen mit Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* stehen seit Kurzem Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam zur Verfügung (Eckmann und Solomkin 2015, Crist et al. 2016, Sader et al. 2016).

Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii wird wie auch *P. aeruginosa* der Gruppe der Nonfermenter zugeordnet. Auch diese Spezies besitzt eine Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen, die bereits die Therapieoptionen von Wildtypisolaten einschränken. Als potenziell wirksam werden von der EUCAST nur Carbapeneme (Imipenem, Meropenem), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin), Aminoglykoside, Colistin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol betrachtet. Eine Carbapenem-Resistenz kann auf der Expression sehr unterschiedlicher Mechanismen beruhen.

- Carbapenemasen der Klassen A (KPC), Klasse B (VIM, IMP, SIM, NDM) und Klasse D (OXA-like Carbapenemasen, v.a. OXA-23) (Maechler et al. 2015)
- Verminderte Permeabilität der äußeren Membran (Verlust/Modifikation von Porinen)
- Modifikation der Penicillin-Bindeproteine PBP (selten)
- Effluxsystem

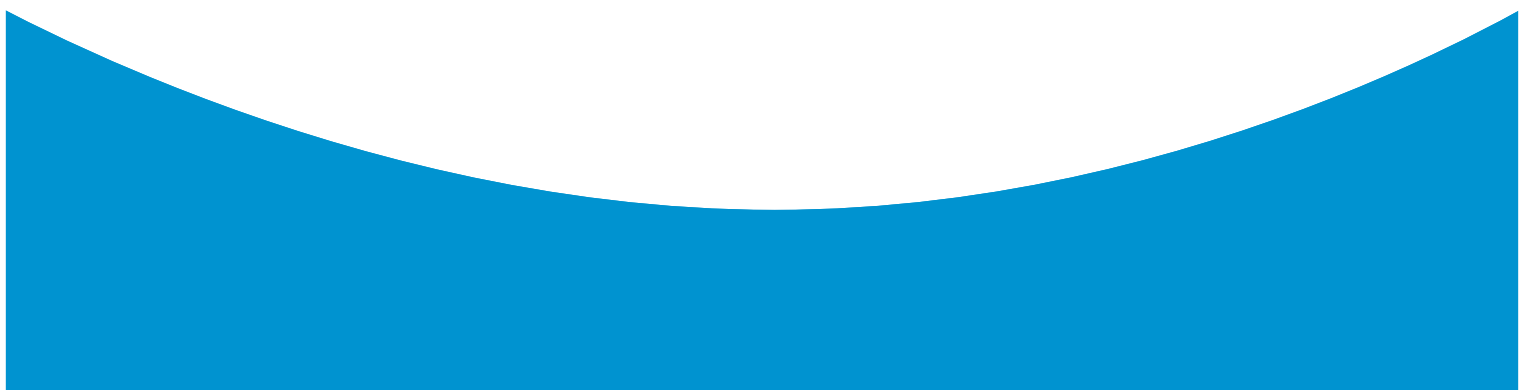
In den vergangenen Jahren wurde weltweit ein Anstieg der Infektionen mit Carbapenem-resistenten *A.-baumannii*-Isolaten beobachtet.

- Der Anteil Meropenem-nicht-empfindlicher *A.-baumannii*-Stämme liegt in Europa und den USA bei etwa 45% (Biedenbach et al. 2016).
- In Deutschland stieg der Anteil Carbapenem-resistenter *Acinetobacter baumannii* von 2010 bis 2013 um 10% auf 30,7% an (Abb. 1) (Kresken et al. 2016).

A. baumannii gilt in der Klinik als besonders problematischer Erreger, vor allem bei Patienten auf der Intensivstation. Hierbei ist nicht nur die Therapie herausfordernd, sondern auch das epidemische Potenzial des Erregers bedrohlich. Experten empfehlen bei Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* eine Kombinationstherapie. In-vitro-Untersuchungen zeigten synergistische oder additive Effekte für die Kombinationen Colistin plus Meropenem, Colistin plus Tigecyclin und Colistin plus Ampicillin/Sulbactam (Bassetti 2015, Rossolini 2015).

Anstieg der Colistin-Resistenz

Der in Ländern mit hoher Rate an Carbapenemase-bildenden Erregern vermehrte Einsatz von Colistin, das als Basisantibiotikum in verschiedenen Kombinationen (z. B. mit Tigecyclin, Meropenem) eingesetzt wird, hat zu einem signifikanten Anstieg der Colistin-Resistenz geführt. Die Unempfindlichkeit resultiert aus komplexen Änderungen der Zellwand, welche unter einer Therapie mit Colistin selektioniert werden. Die zugrunde liegenden genetischen Determinanten sind nicht zwischen Bakterien transferierbar. Kürzlich konnte erstmals ein Plasmid-kodierter Colistin-Resistenz-Marker (*mcr-1*) nachgewiesen werden, der möglicherweise weltweit zu einer raschen horizontalen Verbreitung einer Colistin-Resistenz beitragen kann (Robert Koch-Institut 2016).



Bedeutung der adäquaten empirischen Initialtherapie

Eine frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie bestimmt bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Infektion und Schock wesentlich das Überleben in der Intensivmedizin (Abb. 6). Bei Patienten mit geringem Krankheitsschweregrad kann eine gezielte Therapie Vorteile bieten (Hranjec et al. 2012). Auf Intensivstationen mit einer hohen Prävalenz von MRE haben Patienten mit septischem Schock ein höheres Sterblichkeitsrisiko, wenn die empirische Therapie dies

nicht berücksichtigt (Martin-Loeches et al. 2013). Patienten, die an Infektionen durch multiresistente Erreger erkranken, haben ein erhöhtes Risiko für eine inadäquate empirische Initialtherapie. Nach einer Untersuchung von Fernandez-Cruz wurden Patienten mit Infektionen durch ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* am häufigsten initial inadäquat therapiert, gefolgt von Patienten mit MRSA-Infektionen (Abb. 6) (Fernandez-Cruz et al. 2009, Micek et al. 2012).

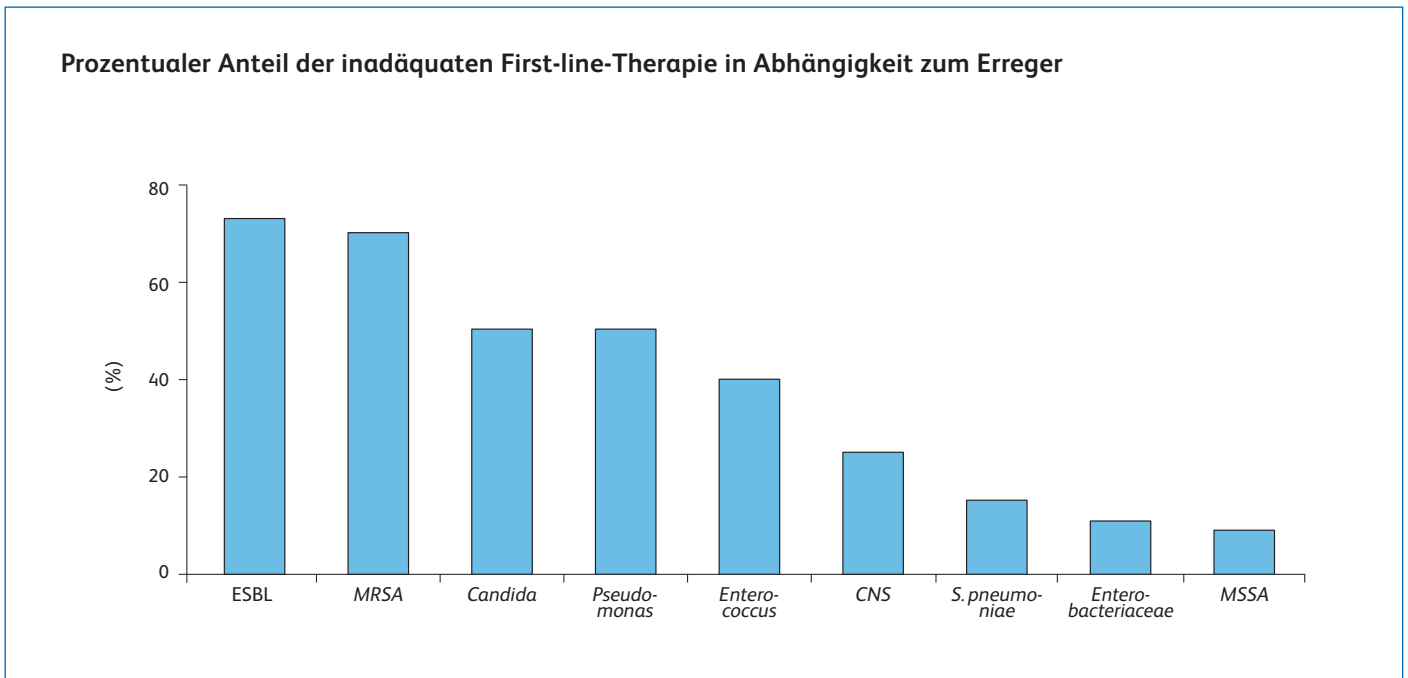


Abbildung 6: Inadäquate empirische Initialtherapie in Abhängigkeit zum Erreger (Fernandez-Cruz et al. 2009).

ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen

MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

CNS: Koagulase-negative Staphylokokken; *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*

MSSA: Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus*

Bei schwerkranken Patienten ist die inadäquate empirische Therapie mit längeren Klinikaufenthalten, höheren Kosten und signifikant höheren Letalitätsraten assoziiert (Abb. 7) (Schindler und Wilke 2013).

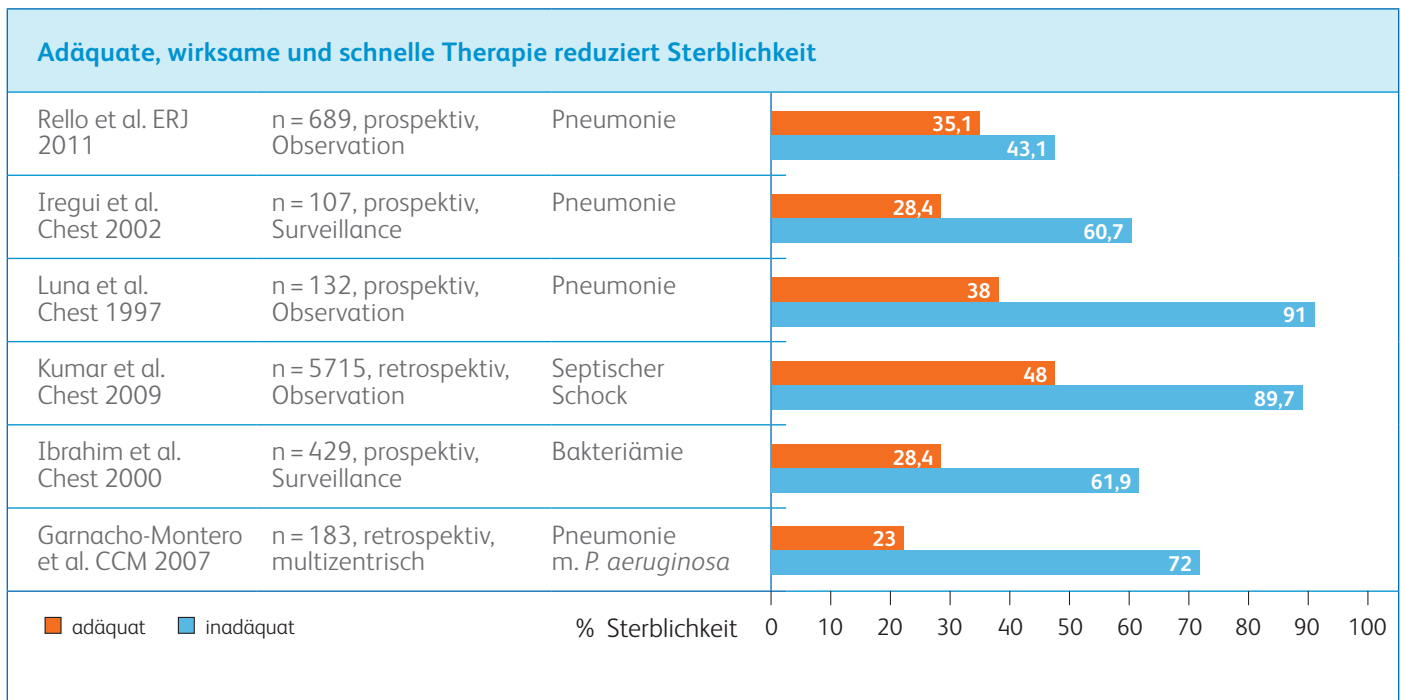


Abbildung 7: Letalität in Abhängigkeit zur adäquaten/inadäquaten empirischen Initialtherapie bei Patienten mit schweren Infektionen.

Bei der Wahl der Antibiotika zur kalkulierten (empirischen) Initialtherapie sollten verschiedene Parameter berücksichtigt werden (Abb.8). Patientenspezifischen Risikofaktoren, die das Auftreten multiresistenter Erreger begünstigen (Tab.4), kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

Insbesondere bei kritisch kranken oder abwehrgeschwächten Patienten gilt das Postulat von Paul Ehrlich: „Hit hard and early.“ Dieses wird auch in der Tarragona-Strategie festgeschrieben:

- **Look at your patient** (Patientenspezifische Risikofaktoren beachten)
- **Listen to your hospital** (Lokale Resistenzsituation berücksichtigen)
- **Get to the point** (Ausreichende [Dosierung] Konzentration am Ort der Infektion)
- **Focus, focus, focus** (Umstellung nach mikrobiologischem Befund, wenn möglich, z. B. Deeskalation, schmaleres Spektrum, orale Therapie oder Monotherapie)

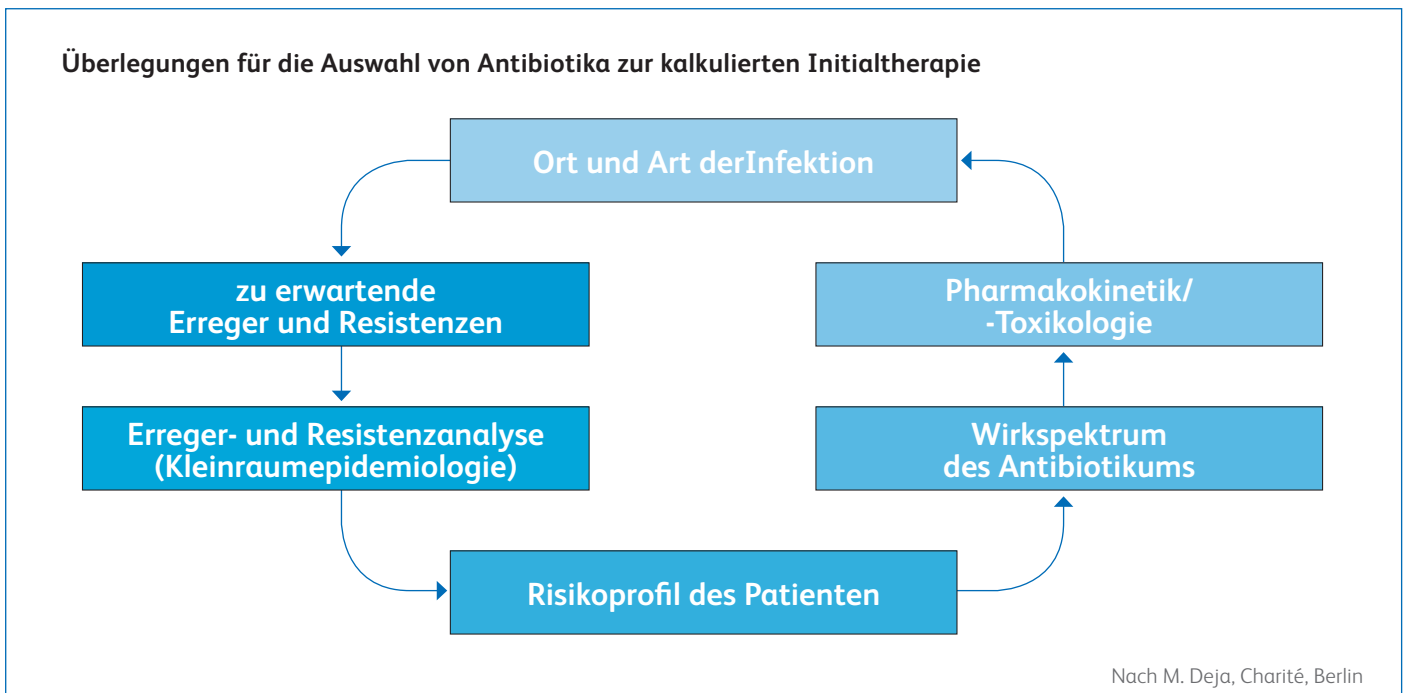


Abbildung 8: Faktoren, die bei der Wahl der kalkulierten Initialtherapie berücksichtigt werden sollten.

Tabelle 4: Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (nach Pletz et al. 2015).

<ul style="list-style-type: none"> • Langer Krankenhausaufenthalt/Intensivstation
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 3 Monate
<ul style="list-style-type: none"> • Inadäquate Antibiotikatherapie (Dauer, Dosierung)
<ul style="list-style-type: none"> • Enterale Ernährung (Magen- oder Duodenalsonde)
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Fremdmaterialien (Katheter, Sonden)
<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der antibiotischen Therapie (besonders verlängerte Therapie)
<ul style="list-style-type: none"> • Unterbringung in einem Pflegeheim
<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten
<ul style="list-style-type: none"> • Art und Schwere der Begleiterkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Immundefizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Mangelernährung
<ul style="list-style-type: none"> • Dialyse, chronische Wunden, Diabetes, Multimorbidität
<ul style="list-style-type: none"> • Falsche Dosierung von Antibiotika (besonders Unterdosierung, inadäquate Prophylaxe)
<ul style="list-style-type: none"> • Einseitiger Antibiotikaeinsatz → hoher Selektionsdruck

Zum Konzept der adäquaten Initialtherapie gehört die Kombinationstherapie bei Patienten mit hohem Sterblichkeitsrisiko wie Patienten mit Organversagen und im septischen Schock. Gleichzeitig gehört die Deeskalation der Kombinationstherapie bzw. der Antibiotikatherapie mit breitem Erregerspektrum zum Konzept, wenn der Patient sich klinisch bessert oder bei nachgewiesenem Erreger eine gezielte Therapie möglich wird.

CAVE: Interaktionen und Nebenwirkungen; Nephrotoxizität, Lebertoxizität

Multimorbide Patienten auf der Intensivstation sind für Medikamenteninteraktionen besonders prädestiniert. Grundsätzlich sind Antibiotika, die über ein geringes Interaktionspotenzial verfügen, zu bevorzugen (Kämmerer 2012).

Eingeschränkte Organfunktionen, insbesondere der Nieren und der Leber, können bei Einsatz bestimmter Substanzen zu gravierenden Verträglichkeitsproblemen führen

(Auskunft über mögliche Interaktionen/Toxizität: jeweilige Präparate-Fachinformation;

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>).

Die richtige Therapieentscheidung treffen:

ABx = webbasiertes Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie für die Intensivmedizin

Die Arbeitsgemeinschaft ABx beschäftigt sich mit dem rationalen Einsatz von Antibiotika bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und setzt bestehende „Standards of Procedures“ der Anästhesie an der Charité Universitätsmedizin Berlin in ein benutzerfreundliches und anwenderorientiertes Computerprogramm um.

Das Programm liefert schnell, gezielt und aktuell Informationen zur Diagnose, Diagnoseüberprüfung, zu Therapieoptionen und zur lokalen Resistenzsituation der beteiligten Kliniken. Die hier eingearbeiteten Empfehlungen sollen die Grundlage für zeitnahe und adäquate Therapieentscheidungen sein, die für jeden Patienten individuell und unter Beachtung der individuellen Risiken getroffen werden müssen. Es werden Diagnosekriterien, die notwendige Diagnostik und Therapiepfade aufgezeigt, in denen die in Abbildung 8 aufgezeigten Parameter Berücksichtigung finden (www.dgai-abx.de).

Antibiotische Vielfalt und substanzspezifische Stärken nutzen

Um die Gefahr einer weiteren Resistenzselektion zu reduzieren, ist der ausgewogene Einsatz unterschiedlicher antibiotischer Substanzen erforderlich (de With et al. 2013). Antibiotika, die nachweislich eine MRE-Selektion fördern, sollten zurückhaltend eingesetzt werden (z.B. Cephalosporine, Fluorchinolone). Insbesondere bei gramnegativen Erregern zeigt die Resistenzentwicklung, dass ein einseitiger, zu häufiger Einsatz der gleichen Antibiotikaklasse weitere neue Resistenzen zur Folge haben kann (Sandiumenge 2006). Eine indikations- und patientenspezifische Therapie mit unterschiedlichen antibiotischen Substanzen wird empfohlen (de With et al. 2013, Eckmann et al. 2013). Sofern mehrere Optionen für die Therapie von MRE-Infektionen vorhanden sind, sollten die Eigenschaften und Stärken der unterschiedlichen Antibiotika (PK/PD, Interaktionen, Verträglichkeit) indikations- und patientenorientiert den Ausschlag geben.

Ausblick neue Antibiotika

Die klinische Forschung konzentriert sich auf (neue) Cephalosporine und Carbapeneme, die mit geeigneten (neuen) Beta-Laktamase-Inhibitoren kombiniert werden und so auch Carbapenem-resistente Stämme erfassen. Keiner dieser Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI) kann alle Beta-Laktamasen inhibieren. Avibactam in Kombination mit Ceftazidim ist in den USA bereits zugelassen und in Kombination mit Ceftazolidin bzw. Aztreonam in der klinischen Prüfung. Plazomicin ist ein neues Aminoglykosid (Neoglykosid) in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung.



Literatur

- Bassetti M Targeted use of new agents for acute infections. *ECCMID*, 2015, IS14; 1058
- Biedenbach D, Sahm D, Hackel M et al. In vitro activity of tigecycline and comparators against extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *ECCMID* 2016, P0324
- Biedenbach D, Hackel M, Leister-Tebbe H et al. Trends in susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens in hospitalized patients in the United States (US) compared to Europe (EU). 25th ECCMIC, Kopenhagen, DK 2015;EV0225
- Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B et al. Colonization and infection with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol* 2016;42(1):1–16
- Bodmann KF, Grabein B. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. *Chemother J* 2010;19: 179–255
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):1–12
- Bulman Z, Satlin M, Kreiswirth BN et al. Ceftazidime-avibactam combats KPC-2- and KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258: new pharmacodynamic insights into the next generation of β -lactam/ β -lactamase inhibitors. *IDWeek Oct 25–30, 2016, New Orleans, LA, USA, A1968*
- Cornaglia G. Carbapenemases 2016, a worldwide overview. *ECCMID* 2016, S202
- Crist C, Winn R, Fuhrmann K et al. Susceptibility profiles of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against isolates of multidrug resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *IDWeek Oct 26–30, 2016, New Orleans, LA, USA, P1816*
- DART. <http://www.bmbf.de>
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 2):1–26
- de With K, Allerberger F, Amann S et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend) in Zusammenarbeit mit den folgenden Fachgesellschaften/Verbänden/ Institutionen: ADKA, DGHM, PEG, AAHP, ÖGIT, ÖGACH, RKI Berlin. AWMF-Registernummer 092/001
- de With K, Allerberger F, Amann S et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 2016; 44(3):395–439
- Eckmann C, Montravers P, Bassetti M et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(Suppl 2):ii25–ii35
- Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(2):271–280
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance interactive database http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
- Fernandez-Cruz A, Eworo A, Alcalá L et al. Delay in administration if adequate antimicrobial therapy correlates with a worse prognosis in an unselected population with bloodstream infection (BSI). 49th ICAAC 2009; K-257
- Forstner C, Pletz M. Multiresistente Erreger – Therapiestrategien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016;51(02):126–134
- Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multi-center study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit. Care Med.* 2007;35:1888–1895
- Gastmeier P, Schröder C, Behnke M et al. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1660–1664
- http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.html

Geffers C, Maechler F, Behnke M et al. Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016;51(2):104–110

Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE et al. A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an ESBL-producing organism. *Clin Infect Dis* 2016;63(7):896–903

Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):774 – 780

<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/Pages/antimicrobial-resistance-and-anitmicrobial-consumption.aspx>

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146–155

Iregui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1): 262–8

Kaase M, Schimanski S, Schiller R et al. Multicentre investigation of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in German hospitals. *Int J Med Microbiol* 2016;306(6):415–420

Kämmerer W. Klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen in der Intensivmedizin. Eine Übersicht. *Med Klinik Intensivmed Notfallmed* 2012;107(2):128–140

Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M et al. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016;63(3):310–318

Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):949–962.

King M, Heil E, Kuriakose S et al. Outcomes with ceftazidime/avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections: a multicenter study. *IDWeek Oct 26–30, 2016, New Orleans, LA, USA, P2047*

King M, Huang V, Heil E et al. Outcomes with ceftazidime/avibactam in patients with *Pseudomonas* infections: a multi-center study. *IDWeek Oct 26–30, 2016b, New Orleans, LA, USA, P2034*

Köck R, Mellmann A, Schaumburg F et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(45):761–767

Kofteridis D. An outbreak of KPC in an intensive care unit. *ECCMID 2016, E082*

Kresken M, Körber-Irrgang B, Hafner D et al. Prevalence of multidrug resistance among bacterial pathogens obtained from patients in hospitals and the role of tigecycline: results of the PEG 2013 study. *ECCMID 2016, Amsterdam NL, P0326*

Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136(5): 1237–48

Lob S, Kazmierczak K, Hoban D et al. Resistance pattern among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from four European regions: SMART 2012–2014. *ECCMID 2016, P1540*

Lob S, Kazmierczak K, Badal R et al. Trends in susceptibility and multi-drug resistance among *K. pneumoniae* from intra-abdominal infections in Western Europe 2009–2014. *ECCMID 2016, P1531*

López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1225–1233

Luna CM, Vujacich P, Niederman MS et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111(3):675–85.

- Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC et al. Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. *Infection* 2014;42(2):309–316
- Lübbert C, Straube L, Stein C et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* 2015;305(1):148–156
- Maechler F, Peña Diaz LA, Schröder C et al. Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infection* 2015;43(2):163–168
- Maragakis LL. Recognition and prevention of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(8 Suppl):S345–S351
- Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39(4): 672–681
- Micek S, Johnson MT, Reichley R et al. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis* 2012;12:56
- Mischnik A, Kaase M, Lübbert C et al. Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(3):172–176
- Mutters N, Mutters R. Multiresistenz auf der ITS – Eine verlorene Schlacht? *Deutscher Ärzte-Verlag | DIVI |* 2010;1(4):138–143
- Navarro-San Francisco C. An ESBL-colonized patient with signs of infection in an emergency room. *ECCMID 2016, E083*
- Noll I, Schweikert B, Feig M et al. Multi-drug resistance in Gram-negative bacteria. *25th ECCMID 2015, P0968*
- Nordmann P. Epidemiology of multi/extreme drug resistance in Enterobacteriaceae. *ECCMID 2016, S204*
- Petersen LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis* 2009;49(6):992–993
- Pletz MW, Eckmann C, Hagel S et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(13):975–981
- Renteria M, Biedenbach D, Sahm D et al. In vitro activity of tigecycline and comparator agents against Enterobacteriaceae from intra-abdominal infection (IAI) isolates collected in Italy. *ECCMID 2016, P0322*
- Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011;37(6):1332–9
- Rivard K, Neuner E, Athans V et al. Early experience with ceftazidime/avibactam at an academic medical center and affiliated health system. *IDWeek Oct 26–30, 2016, New Orleans, LA, USA, P2046*
- Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2/2016
- Robert Koch-Institut. *Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) in Deutschland. Update 2013/2014. RKI Epid Bull* 2015;40
- Robert Koch-Institut. *Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie. 2013, http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.html*
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P et al. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactam-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54(2):167–174
- Rossolini GM. The continuing threat of MDR pathogens: the European perspective. *25th ECCMID 2015, IS08; 1030*
- Sader HS, Castanheira M, Huband MD et al. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from USA hospitals stratified by site of infection: results from the INFORM surveillance program, 2013–2015. *IDWeek Oct 26–30, 2016, New Orleans, LA, USA, P1831*
- Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6): 1197–1204

Schindler A, Wilke M. Finanzierung und Entgeltsystem 2013. Erreger im Keim ersticken. *f&w* 2013;3:288–292

www.p-e-g.org_Leitlinien (Einsatz parenteraler Antibiotika bei Erwachsenen)

Schmitz FJ. In-vitro-Wirksamkeit von Tigecyclin bei *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. *Chemother J* 2012;21:33–38

Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:150

Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):847–856

Stone G, Gasink L, Newell P et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam against multi-drug resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* from the phase 3 clinical trial program. IDWeek Oct 26–30, 2016, New Orleans, LA, USA, P2044

Tabah A, Koulenti D, Laupland K et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012;38(12):1930–1945

Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 1:1–55

Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319–1325

Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2133–2143

Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–2329

Vogel M, Schmitz RP, Hagel S et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia – A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016; 72(1):19–28

www.dgai-abx.de

