

# Multiresistente Infektionserreger: Gramnegative Bakterien – eine zunehmende Herausforderung

Autoren:

Prof. Dr. med. Holger Rohde

UKE Hamburg

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

Interessenskonflikt

Vortragstätigkeit: Accelerate Diagnostics, Correvio,

MSD, Pfizer, Infectopharm

Beratertätigkeit: Pfizer, MSD, Shionogi

Dr. med. Stefan Angermair,

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charité Centrum Anästhesiologie und Intensivmedizin CC 7

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Interessenskonflikt keine

Dr. rer. nat. Kora Huber

Mikrobiologin

Consultant Infektiologie, Medizinjournalistin

Berater-/Vortragshonorare /Medical Writing:

Correvio, Infectopharm, Pfizer, MSD, Shionogi, Astra Zeneca, Basilea

## Hintergrund

Die Zunahme multiresistenter pathogener Bakterien (MRE) stellt eine globale Bedrohung dar, so dass Ärzte bei der Antibiotikatherapie weltweit vor immer größeren Herausforderungen stehen. In der EU sind nach Angaben der WHO pro Jahr nahezu vier Millionen Patienten von nosokomialen Infektionen betroffen (Morata et al. 2020). Nach Informationen des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) sind multiresistente Bakterien in Europa für insgesamt 25.000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich, führen zu einer Zunahme der Hospitalisierung um 2,5 Millionen Tage und verursachen jährlich zusätzliche Kosten von über 1,5 Milliarden Euro (Cassini et al. 2019; Mutters R et al. 2010; [www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc](http://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc); [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance)).

Im Kontext der SARS-CoV-2 Pandemie stellte sich frühzeitig die Frage, ob und in welcher Form COVID-19 auch als eigenständiger Risikofaktor für mögliche Superinfektionen durch Bakterien oder Pilze zu betrachten ist. Derzeit ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Es erscheint jedoch so, dass bei COVID-19 im Wesentlichen die Erreger in Erscheinung treten, die man grundsätzlich als Verursacher von Superinfektionen im Krankenhaus und speziell auf Intensivstationen finden kann. Auch wurde bisher kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Superinfektion speziell bei COVID-19 Patienten berichtet (Clancy et al. 2020).

In Deutschland hat sich die Zahl an Infektionen durch multiresistente Bakterien (MRE) in den letzten 15 Jahren verdoppelt (Neubeiser et al. 2020; Remschmid et al. 2017). Pro Jahr entwickeln hier etwa 35.000 Patienten eine nosokomiale Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE). Je nach Schätzung und der zu Grunde gelegten Daten ist davon auszugehen, dass etwa 1500 bis 2100 dieser Patienten versterben (Neubeiser et al. 2020). Wie eine Untersuchung an deutschen Kliniken zeigte, wurden multiresistente Bakterien am häufigsten aus Blutkultu-

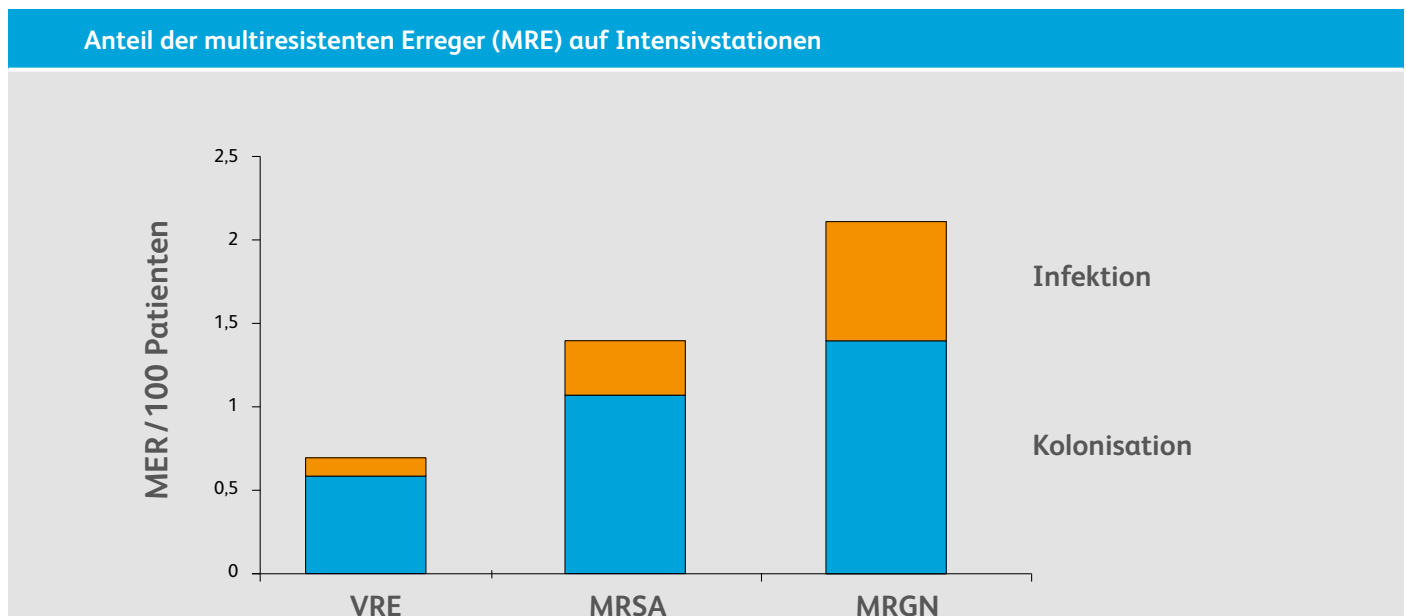
ren und Liquor isoliert, gefolgt von respiratorischen Sekreten, Wunden und Urinen. Bei 39% der Patienten, die aufgrund einer MRE-Infektion verstarben, bewerteten die Experten für Infektionskontrolle die eingesetzte Antibiotikatherapie retrospektiv als nicht geeignet (Neubeiser et al. 2020). MRE stellen vor allem für Patienten auf einer Intensivstation sowie solche mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen eine relevante Bedrohung dar, gewinnen jedoch mittlerweile auch außerhalb dieses Hochrisikokollektivs immer mehr an Bedeutung (Cassini et al. 2019; Köck, Cuny 2018). So zeigte eine Untersuchung am Universitätsklinikum in Helsinki hohe Kolonisationsraten mit multiresistenten Erregern (MRE) nach Fernreisen, die bei Rückkehrern aus Südasien am höchsten waren, gefolgt von Lateinamerika, Afrika und Ost- sowie Südost-Asien. Die Kolonisation erhöht das Risiko für eine Infektion mit diesen MDR Erregern (Khawaja et al. 2017). Meurs et al. bestätigen ein erhöhtes Risiko für die Besiedlung mit ESBL-produzierenden *Enterobacterales* (ESBL-PE) im Zusammenhang mit interkontinentalen Reisen. In einer prospektiven Kohortenstudie bei 230 Reisenden ohne ESBL-PE-Besiedlung bei Reisebeginn, wurde bei 23% (n=53) der Reiserückkehrer eine ESBL-PE-Besiedlung nachgewiesen. Eine multivariable Analyse ergab, dass Alter, Art der Unterkunft und Reisen nach Asien mit einer ESBL-PE-Kolonisation assoziiert waren (Meurs et al. 2020). Die Behandlung von Patienten mit MRE-Infektionen erfordert die Bereitstellung zusätzlicher Ressourcen im Gesundheitswesen. Die Kosten belaufen sich mittlerweile auf etwa 21 bis 34 Milliarden Dollar pro Jahr allein in den USA (Cassini et al. 2019). In einer aktuellen retrospektiven US-Kohortenstudie stehen invasive nosokomiale Infektionen an erster Stelle, mit direkt zurechenbaren Kosten von 30.998 \$ (95% CI 25.272 \$ – 36.724 \$) pro Fall bei Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) bis hin zu 74.306 \$ (95% CI 20.377 \$ – 128.235 \$) bei Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii*-Infektionen (Nelson et al. 2021).

## Multiresistente Erreger (MRE): WHO-Definition und Bewertung

MRE-Infektionen sind in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus von Politik und Öffentlichkeit gerückt. Im Februar 2017 hat die World Health Organization (WHO) ihre erste Liste mit „Antibiotic resistant priority pathogens“ präsentiert (Tab. 1). Multiresistente grampositive Erreger wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) stehen hier in der Prioritätengruppe 2 (Tab. 1). Die MRSA-Prävalenz ist in den meisten europäischen Ländern rückläufig (Gefferis et al. 2016). Dies gilt auch für Deutschland (Köck Cuny 2018; Kresken 2018). Der Trend zu rückläufigen MRSA-Zahlen drückt sich unter anderem in einer Abnahme der an das RKI gemeldeten MRSA-Blutstrom- und ZNS-Infektionen aus. Verbesserungen in der Krankenhaushygiene und die Umsetzung von Screening-Programmen haben zur Entspannung der MRSA-Resistenzsituation beigetragen (Meyer, Gastmeier et al. 2014; Köck Cuny 2019). Zur Behandlung von MRSA-Infektionen stehen heute mehrere Antibiotika unterschiedlicher Klassen zur Verfügung, die in Abhängigkeit von Fokus, Schweregrad und Begleiterkrankungen eingesetzt werden (Bodmann 2019 p-e-g.org\_Leitlinien). Die ebenfalls seitens der WHO der Gruppe 2 zugeordneten grampositiven Vancomycin-resistenten *E. faecalis* und *E. faecium* (VRE) kommen vor allem bei schweren intraabdominellen Infektionen (sekundäre, postoperative Peritonitis, tertiäre Peritonitis) oder schwerer abdomineller Sep-

sis vor. In Deutschland hat sich die VRE-Rate im beobachteten 4-Jahreszeitraum mehr als verdoppelt und liegt mit 23,8% über dem europäischen Mittelwert (Noll et al. 2020). Penicilline (z. B. Ampicillin oder Piperacillin bzw. Piperacillin-Tazobactam) und Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) wirken bei *E. faecalis*, nicht aber bei *E. faecium*. Hier sind nur wenige Antibiotika (z. B. Vancomycin, Tigecyclin, Linezolid) wirksam. Bei VRE sind Tigecyclin oder Linezolid oftmals die einzigen Therapieoptionen (Eckmann 2013; Bodmann www.p-e-g.org 2019).

Im Gegensatz zu der in vielen Kliniken rückläufigen Inzidenz an MRSA-Infektionen hat sich die Zahl der multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN) in den letzten Jahren deutlich erhöht. Nach Auswertungen der Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Studie (KISS) liegt der Anteil nosokomialer MRGN-Infektionen in Deutschland dreifach höher als der Anteil nosokomialer MRSA-Infektionen (Abb. 1) (Maechler 2017). Ein kontinuierlicher MRGN-Anstieg wird seit Jahren weltweit beobachtet. Der in den letzten Jahren auf Intensivstationen deutlich gestiegene Verbrauch an Carbapenem-Antibiotika hat darüber hinaus dazu geführt, dass sich der Anteil Carbapenem-resistenter gramnegativer Organismen (CRO), einschließlich Carbapenem-resistenter *Enterobacterales* (CRE) erhöht, eine Entwicklung, die ebenfalls auf Deutschland zutrifft (Pfennigwerth 2020).



**Abbildung 1:** Anteil der multiresistenten Erreger (MRE) auf Intensivstationen. VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken; MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*; MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger. Ergebnisse KISS (Maechler et al. 2015)..

Multiresistente *Enterobacterales* (3. Generationscephalosporin- und / oder Carbapenem-resistent) sowie Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* werden von der WHO als Erreger mit höchstem Bedrohungspotential be-

wertet (Priorität 1: CRITICAL) (Tab. 1). Hier stehen nur noch wenige wirksame Therapieoptionen zur Verfügung, und es besteht der größte „Medical Need“ für neue, gut wirksame Antibiotika (WHO Guideline 2017; Hawkey 2019; Goldenberg et al. 2020).

**Tabelle 1:** Infektionserreger mit höchstem Bedrohungspotential und größtem „Medical Need“ (Priority 1: Critical) für neue, gut wirksame Antibiotika nach WHO (WHO Guideline 2017; Hawkey 2019).

<p><b>Priority 1: Critical</b></p> <p><i>Enterobacterales</i> (z.B. <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>)  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	<p>3. Generationscephalosporin- und / oder Carbapenem-resistent  Carbapenem-resistent  Carbapenem-resistent</p>
<p><b>Priority 2: High</b></p> <p><i>Enterococcus faecium</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Helicobacter pylori</i>  <i>Campylobacter</i> spp.  <i>Salmonellae</i> spp.  <i>Neisseria gonorrhoeae</i></p>	<p>Vancomycin-resistent  Methicillin-resistent, Vancomycin-intermediär und -resistent  Clarithromycin-resistent  Fluorchinolon-resistent  Fluorchinolon-resistent  Cephalosporin-resistent, Fluorchinolon-resistent</p>

## Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)

In den letzten Jahren haben sich gramnegative Erreger (ESBL-bildende sowie Carbapenemase-bildende *Enterobacterales*, MDR *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*), die gegenüber 3, 4 oder  $\geq 5$  ehemals wirksamen Antibiotikaklassen resistent geworden sind, zu einem erheblichen Problem entwickelt (Doi et al. 2019; Fritzenwanker 2018; Codjoe 2018; Cassini et al. 2019; [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf)). Innerhalb der MRGN-Gruppe sind Infektionen mit Carbapenem-resistenten Organismen (CRO) besonders bedrohlich, da bei häufig vorliegenden Ko-Resistenzen nur noch wenige Therapieoptionen verbleiben (Fritzenwanker 2018; Doi et al. 2019; Mischnik 2018; Codjoe et al. 2018; Cassini et al. 2019; Maechler et al. 2015).

Schwere Grunderkrankungen oder größere chirurgische Eingriffe erhöhen das Risiko für MRGN-Infektionen, die nur teilweise durch verbesserte krankenhaushygienische Maßnahmen vermieden werden können (Gastmeier et al. 2016; Fussen, Lemmen 2016). Da Intensivpatienten fast regelhaft parallel mehrere Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern ausweisen, gehört die Behandlung von schwer kranken Patienten mit solchen Infektionen zum Alltag in der Intensivmedizin (Fussen, Lemmen 2016).

Mittel der Wahl bei Infektionen durch gramnegative Erreger waren über mehrere Jahrzehnte überwiegend Beta-Laktamantibiotika, wie zum Beispiel Acylaminopenicillin- Beta-Laktamase-Inhibitor Kombinationen, Cephalosporine und Carbapeneme. Die zunehmende Multiresistenz gramnegativer Erreger, die durch Beta-Laktamase-Produktion oder andere Resistenzmechanismen verursacht wird, erschwert mittlerweile den klinischen Einsatz dieser langjährigen Standardantibiotika (Cassini et al. 2019; Codjoe 2018; Fritzenwanker et al. 2018).

## Ursachen der Multiresistenz bei gramnegativen Erregern (MRGN)

Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) sind in der Lage, eine große Zahl an unterschiedlichen Resistenzmechanismen zu exprimieren (Abb. 2): (Bush 2018; Doi 2017; Doi 2019).

- Unterschiedliche bakterielle Beta-Laktamasen (*Extended-Spectrum* Beta-Laktamasen [ESBL], AmpC-Beta-Laktamasen sowie Serin- und Metallo-Carbapenemasen), die Antibiotika irreversibel zerstören können
- Veränderungen der Porinkanäle in der äußeren Bakterienmembran, die verhindern, dass das Antibiotikum in die Bakterienzelle gelangen kann (Penetrationsresistenz)

- Bakterielle Effluxpumpen in verschiedenen Varianten, die aktiv Antibiotika spezifisch aus der Bakterienzelle herauspumpen können.
- Veränderungen der Antibiotika-Zielstrukturen (z. B. Veränderung der Ribosomen bei Aminoglykosiden oder Schutz der Topoisomerase und Gyrase durch sogenannte „Schutzproteine“) können die Wirksamkeit z. B. bei Aminoglykosiden oder Fluorchinolonen reduzieren.

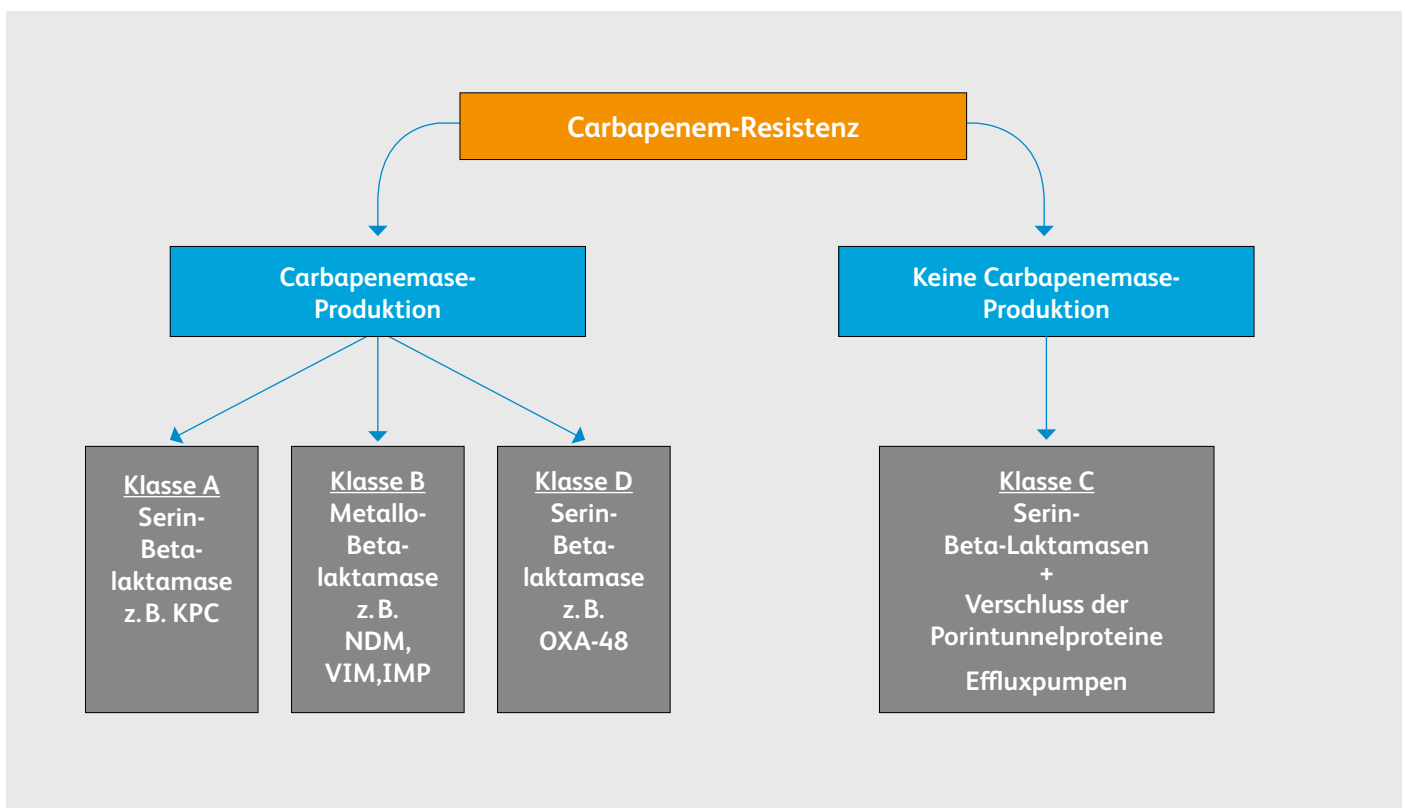


Abbildung 2: Carbapenem-Resistenz durch unterschiedliche Mechanismen (Tacconelli et al. 2019).

Häufigster zu einem MRGN-Phänotyp führender Resistenzmechanismus ist die Bildung von Beta-Laktamasen. Hierbei handelt es sich um bakterielle Enzyme, die in der Lage sind, den Beta-Laktam-Ring zu hydrolysieren und das Antibiotikum hierdurch unwirksam machen. Sie werden vor allem von gramnegativen Bakterien, insbesondere aus der Gruppe der *Enterobacteriales* und der Nonfermenter, gebildet. Die Enzyme werden nach

strukturellen und biochemischen Eigenschaften in unterschiedliche Klassen eingeordnet. Eine klinisch relevante Einteilung ist die Klassifizierung nach Ambler (Tab. 2) (Nordmann 2016). Heute sind nahezu 3000 verschiedene Beta-Laktamasen bekannt, im Jahr 1961 waren es vermutlich weniger als ein Dutzend (Bush 2018; Bush, Bradford 2019).

**Tabelle 2:** Beta-Laktamase-Klassifikation nach Ambler (Nordmann 2016; Doi 2019).

Ambler-Klasse	Aktives Zentrum	Enzym-Typ	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>Enterobacterales</i> und Nonfermenter ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> )
B	Zink	Metallo-Carbapenemasen (z. B. VIM, IMP, NDM)	<i>Enterobacterales</i> und Nonfermenter
C	Serin	AmpC Cephalosporinasen (AmpC) u. a.	<i>Enterobacter</i> Spezies <i>Citrobacter</i> Spezies
D	Serin	OXA-Carbapenemasen (OXA) u. a.	<i>Enterobacterales</i> und Nonfermenter

Die Entwicklung von Beta-Laktamase-Inhibitoren wie Sulbactam, Clavulansäure oder Tazobactam wurden als therapeutischer Fortschritt in der Behandlung von Beta-Laktamase-produzierenden Erregern angesehen. Ihre Wirksamkeit ist jedoch bei der sich ändernden Epidemiologie der Beta-Laktamasen inzwischen zum

Teil eingeschränkt. Besondere Probleme im klinischen Alltag bereiten heute vor allem die inzwischen auch bei ambulanten Patienten weit verbreiteten Extended-Spektrum Beta-Laktamasen (ESBL).

### Extended-Spektrum Beta-Laktamase (ESBL)-bildende Enterobacterales Kolonisation und Infektion

Erreger, die in der Lage sind, ESBL zu produzieren – am häufigsten *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* – gehören mittlerweile zum Klinikalltag. ESBL sind Enzyme, die neben den Penicillinen auch Cephalosporine hydrolysieren. Die Ausbreitung von ESBL-Enzymen hat wesentlich zur Zunahme von Cephalosporin-resistenten *Enterobacterales* in der Klinik beigetragen (3MRGN-Erreger). Dies gilt auch für andere über viele Jahre im Klinikalltag eingesetzte Standardantibiotika (Pletz 2015; Hendrik et al. 2015).

Die Mehrzahl der klinisch relevanten ESBL wird auf Plasmiden kodiert. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit rascher horizontaler Transfers, auch über Speziesgrenzen hinweg. Am häufigsten

werden ESBLs bei *K. pneumoniae* und *E. coli* nachgewiesen. 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, finden sich derzeit in Deutschland 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.

- In Deutschland beträgt nach Angaben der PEG-Resistenzstudie die ESBL-Prävalenz bei klinischen *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten 16,8%, bei *E. coli*-Isolaten 20,4% (Kresken 2018).
- In anderen europäischen Ländern liegt der ESBL-Anteil bei klinischen Isolaten deutlich höher (≥ 30% in Frankreich, > 50% in Italien; > 60% in Griechenland) (Annual surveillance reports on antimicrobial resistance (europa.eu)).

Gerade zu Beginn der Ausbreitung ESBL-bildender *Enterobacterales* ging man davon aus, dass sich die entsprechenden Erreger analog zu MRSA im Krankenhaus verbreiten. Heute ist jedoch klar, dass eine große Zahl der ESBL-bildenden *Enterobacterales* 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 *Enterobacterales* 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 *Enterobacterales* kolonisierten Patienten unterschiedlich (Karanika et al. 2016).
- In Deutschland geht man davon aus, dass etwa 4 % bis 23 % der Bevölkerung mit ESBL-produzierenden *Enterobacterales* kolonisiert sind. In einer Untersuchung von Hamprecht et al. erwiesen sich 416 von 4276 Patienten (9,5 %) als ESBL-Träger (Hamprecht et al. 2016). 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 2016; Hamprecht 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 (Biehl 2016; Hamprecht et al. 2016).
- In einer deutschen Kohortenstudie bei Fernreisenden wurde die Prävalenz von ESBL-Trägern vor Abreise und nach Rückkehr aus Gebieten mit hoher Erregerdichte 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 (Durchschnittsalter 34 Jahre) war nach der Reise bei 30,4 % eine Besiedlung mit ESBL-bildenden Bakterien zu beobachten. In einer Fol-

geuntersuchung nach sechs Monaten war ein Rückgang der Besiedlung festzustellen, nur noch 8,6 % der Probanden waren weiterhin Träger der importierten Erreger (Lubbert et al. 2015). Fernreisen als besonderer Risikofaktor für ESBL-Besiedlung wird durch die Ergebnisse der Leipziger-Kohortenstudie aus den Jahren 2016–2017 bestätigt (Meurs et al. 2020).

- 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 für die kalkulierte Antibiotikatherapie von Bedeutung: Carbapeneme gelten als Mittel der Wahl bei ESBL-Infektionen (Bodmann, Grabein 2019).
- Eine retrospektive, US-amerikanische Untersuchung ergab, 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).
- ESBL-produzierende Stämme weisen häufig zusätzlich weitere Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen auf (z.B. Fluorchinolone). Aus diesem Grund werden für die Therapie von Infektionen durch ESBL-produzierende *Enterobacterales* häufig Carbapeneme eingesetzt – dies ist auch als eine Ursache für die gravierende Zunahme Carbapenem-resistenter Organismen (CRO) zu sehen.
- Die Kenntnis oder zumindest die Abschätzung des Risikos einer Kolonisation mit ESBL-Bildnern ist bei der Planung einer kalkulierten Therapie zu berücksichtigen. Es kann versucht werden, eine mögliche Kolonisation/Infektion mit ESBL-bildenden Mikroorganismen anhand klinischer Surrogatparameter abzuschätzen (Goodman et al. 2016).

### Therapieoptionen bei ESBL-Infektionen

- Carbapenem-Antibiotika gelten als Mittel der Wahl bei ESBL-Infektionen, insbesondere bei schweren Infektionsverläufen (Forstner, Pletz 2016; Bodmann PEG 2019).
- 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; Bodmann PEG 2019).

**CAVE:** Durch Anstieg der ESBL-Prävalenz in den letzten Jahren erfolgte auch eine deutliche Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs mit Anstieg der Carbapenem-Resistenz und Ausbreitung neben Nonfermentern auch auf *Enterobacterales* (in der Vergangenheit zu fast 100% Carbapenem-empfindlich) (Doi et al. 2017 und 2019). In Ländern mit sehr hohem Carbapenem-Verbrauch (Griechenland, Italien) liegen die Carbapenem-Resistenzraten bei 50%–60% und mehr (z. B. auf Transplantationsstationen) (Annual surveillance reports on antimicrobial resistance (europa.eu); Nordmann 2016; Cornaglia 2016).

### Carbapenem-Sparing – Optionen bei ESBL-Infektionen

- Alternativen zur Carbapenem-Therapie bei schweren ESBL-Infektionen können sein: Ceftazidim-Avibactam (neuer Beta-Laktamase-Inhibitor mit Cephalosporin der Gruppe 3b); Ceftolozan-Tazobactam (neues Cephalosporin + bekannter Beta-Laktamase-Inhibitor vor allem bei *E. coli* und HWI); Tigecyclin (Glycylcyclin-Antibiotikum) (Eckmann 2015; Morrissey et al. 2018; Viaggi et al. 2018; Bassetti 2018; Bodmann p-e-g.org\_Leitlinien 2019).
- Fosfomycin: Gute *In-vitro*-Wirksamkeit; in Kombination empfohlen (CAVE: Resistenzentwicklung während der Behandlung bei Monotherapie) (Navarro-San Francisco 2016; Bodmann p-e-g.org\_Leitlinien 2019).
- Aminoglykoside und Piperacillin-Tazobactam: unterschiedlich hohe Resistenzraten, ausgeprägter Inokulum-Effekt; nur empfohlen bei Harnwegs- oder Gallenwegsinfektionen durch ESBL-bildende *E. coli* mit niedriger minimaler Hemmkonzentration (MHK) (Navarro-San Francisco 2016; Rodriguez-Bano et al. 2012 u. 2018; Harris et al. 2018).
- Temocillin, ein „altes neues Penicillin“, das in den achtziger Jahren entwickelt wurde, mit guter ESBL-Stabilität. Potenzielles Carbapenem-sparendes Antibiotikum bei Infektionen mit ESBL-*Enterobacterales* ([https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Temocillin\\_596](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Temocillin_596)).



## Carbapenem-resistente Organismen (CRO)

Der Anstieg an ESBL-bildenden *Enterobacterales* in Verbindung mit Auslauf des Patentschutzes für Carbapenem-Antibiotika hat zu deren vermehrtem Einsatz geführt, mit den Folgen einer Zunahme der Carbapenem-Resistenzen bei gramnegativen Erregern wie *Enterobacterales* (CRE), *P. aeruginosa* und *A. baumannii*. Während Carbapeneme über lange Zeit der Goldstandard bei der Behandlung schwerer MRGN-Infektionen waren, erfordern die weltweit steigenden Carbapenem-Resistenzen nun neue

Therapieoptionen. Bei zunehmender Inzidenz verursachen Carbapenem-resistente gramnegative Erreger lebensbedrohliche Infektionen. Dabei hat eine frühe und wirksame Therapie einen direkten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Eine Untersuchung von Goepel et al. zeigte, dass die Langzeitletalität bei Patienten mit Blutstrominfektionen (BSI) durch CRE am höchsten war (Abb. 3) (Goepel et al. 2020).

### Langzeit-Letalität bei Blutstrominfektionen

Prospektive Kohortenstudie über 6 Monate in Deutschland

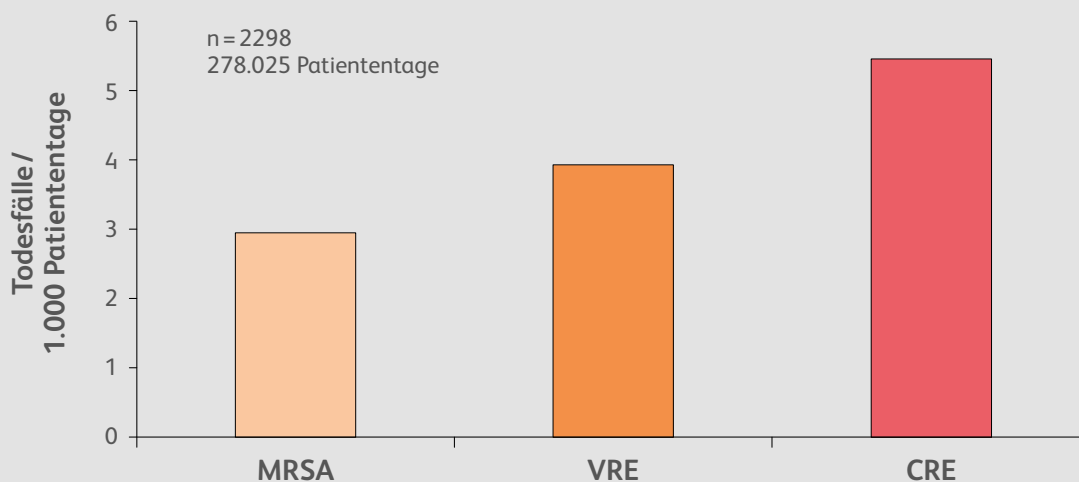


Abbildung 3: Die Langzeit-Letalität bei Blutstrominfektionen (BSI) ist durch Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) am höchsten (Goepel et al. 2020).

Klinisch relevante Mikroorganismen mit erworbenen Carbapenem-Resistenzen lassen sich sowohl den *Enterobacterales* als auch den 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 kann durch Kombination von Mechanismen, die allein keine verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit induzieren würden, ein Carbapenem-resistenter Phänotyp entstehen (z. B. Veränderung der Zellwandpermeabilität plus ESBL- oder AmpC-Beta-Laktamasen). Verschiedene Erreger nutzen diese Mechanismen in unterschiedlicher Häufigkeit (Chen et al. 2019).

Unter allen bakteriellen Resistenzmechanismen wird die weltweite Ausbreitung von Carbapenemasen, die Carbapeneme irreversibel zerstören, als größte Gefahr bewertet (Pfnigwerth 2020). In europäischen Ländern wie Griechenland und Italien sowie im asiatischen Raum wird die Carbapenem-Resistenz häufig durch Carbapenemasen verursacht. Hier hat die Prävalenz von CRO inzwischen bedrohliche Ausmaße angenommen, die fatale Auswirkungen auf die verfügbaren Therapieoptionen bei schweren nosokomialen Infektionen hat. Die genetische Lokalisation der entsprechenden Enzyme auf mobilen Elementen (Plasmiden) ermöglicht eine rasche Weiterverbreitung auch über Speziesgrenzen hinaus. Aus diesem Grund werden Car-

bapenemase-bildende MRGN als Erreger mit höchster Bedrohungsstufe eingeschätzt (<https://www.cdc.gov/drugresistance>; Cassini 2019; Bush 2018; WHO 2017). Carbapenemasen lassen sich der allgemeinen, oben beschriebenen Ambler Klassifikation von Beta-Laktamasen zuordnen. Es finden sich vorrangig Carbapenemasen in den Klasse A, B und D (Abb. 4), s. hierzu auch Tabelle 2 (Nordmann 2016; Doi 2019). Wichtige Carbapenemasen sind die *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. NDM-1, VIM u.a.) sowie OXA-48, welche die in Deutschland am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase darstellt (Pfnigwerth RKI 2020; Bush 2018; Bush 2019).

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

- Die **Enzyme der Klasse A** (v. a. KPC) hydrolysieren Cephalosporine wie auch Carbapeneme und Aztreonam. Sie sind durch eine Hemmbarkeit mittels Clavulansäure (klinisch nicht verwertbar) und Avibactam gekennzeichnet.
- **Enzyme der Klasse B** (v. a. NDM-1, VIM) beinhalten Metallo-Carbapenemasen. Die Enzyme inaktivieren Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme, allerdings nicht Aztreonam. Klasse B-Enzyme lassen sich nicht durch zum Einsatz im Menschen zugelassene Inhibitoren wie Avibactam oder andere hemmen.
- Die **Enzyme der Klasse D** (v. a. OXA-like Carbapenemasen) hydrolysieren Cephalosporine und Carbapeneme. In *Enterobacterales* führt die Expression der häufigsten Carbapenemase OXA-48 jedoch *in vitro* nur zu geringen Anhebungen der Carbapenem-MHK. OXA-48-Enzyme sind durch Avibactam hemmbar. Wichtige Ausnahme hiervon sind die bei *Acinetobacter baumannii* nachgewiesenen OXA-Enzyme (OXA-23 u. a.) (Pfennigwerth 2020; Bush 2019).
- Mit Cefiderocol steht eine neues Siderophor-Cephalosporin zur Verfügung, das *in vitro* gegenüber allen klinisch relevanten Beta-Laktamasen stabil ist (Doi 2019).
- Eine Übersicht zur *In-vitro*-Wirksamkeit verschiedener neuer Therapieoptionen im Vergleich bei Carbapenemase-bildenden *Enterobacterales* und verschiedenen klinisch relevanten Nonfermentern zeigt Tabelle 3 (Doi 2019).

**Tabelle 3:** Wirksamkeit neuer Therapieoptionen bei bakteriellen Erregern mit WHO Priorität 1 „Critical“ (Doi 2019).

Agent	Aktivität					
	Enterobacteriaceae / Enterobacterales			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>
	Klasse A Carbapenemase (KPC)	Klasse B Carbapenemase (NDM)	Klasse D Carbapenemase (OXA-48)			
Ceftazidim- Avibactam	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Ceftolozan- Tazobactam	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Meropenem- Vaborbactam*	Ja	Nein	Nein	Nein <sup>a</sup>	Nein	Nein
Imipenem- Cilastatin- Relebactam	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Cefiderocol	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Plazomicin*	Ja	variabel <sup>b</sup>	Ja	variabel	Nein	Nein
Eravacyclin*	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Fosfomycin	Ja	Ja	Ja	variabel	Nein	Nein

<sup>a</sup> Keine zusätzliche Aktivität im Vergleich zu Meropenem alleine.

<sup>b</sup> Häufig inaktiv gegenüber Stämmen, die NDM-Metallo-Beta-Laktamasen produzieren.

\* Aktuell in Deutschland nicht vermarktet (Stand Juni 2021)

## Situation Carbapenem-resistenter gramnegativer Erreger in Deutschland

Die häufigsten Carbapenemasen in Deutschland sind OXA-48, VIM-1, NDM-1 und KPC-2. Der Anteil an Nachweisen von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase bilden, erhöht sich jedes Jahr (Pfennigwerth et al. 2020). Antibiotika mit guter Wirksamkeit bei CRO sind die Cephalosporin-Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombination Ceftazidim- Avibactam (für OXA-48 und KPC, keine Metallo-Beta-Laktamasen [MBL]), das Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol (alle Gruppen von Carbapenemasen), und das Polymyxin-Antibiotikum Colistin (alle Gruppen von Carbapenemasen) (Doi 2019). Weitere neue Therapieoptionen sind Imipenem-Relebactam und Meropenem-Vaborbactam, die allerdings nicht gegenüber OXA-48-Carbapenemase-Produzenten und nicht gegenüber MBL-Bildnern wirksam sind (Tab. 3) (Doi 2019).

- Wie Veröffentlichungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) belegen, hat sich auch in Deutschland die Zahl an Infektionen durch CRO im Verlauf der Jahre deutlich erhöht (Abb. 5) (Pfennigwerth 2020). Seit Inkrafttreten der Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie wurde ein Rückgang der übermittelten Fallzahlen von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), *C. difficile*, *Acinetobacter* spp. (CRA) und *Enterobacterales* (CRE) beobachtet. Welche Faktoren genau für diesen Rückgang verantwortlich sind, und ob die COVID-19-Pandemie langfristig die Antibiotikaresistenz eher steigert oder verringert, bleibt zu untersuchen (Pfennigwerth 2021).
- In anderen Regionen hat die Inzidenz der Carbapenem-resistenten gramnegativen Organismen (CRO) bereits weit größere Ausmaße angenommen (Pfennigwerth, RKI 2020);

Fritzenwanker et al. 2018; Köck, Cuny 2018). Aufenthalte in Regionen mit hoher CRO-Inzidenz (Italien, Griechenland, Asien) erhöhen das Risiko für eine MRGN-Kolonisation oder Infektion und sind Risikofaktoren für den Transfer von Resistenzen aus Ländern mit hoher MRGN-Prävalenz in Länder mit niedriger MRGN-Prävalenz (Ruppé et al. 2018; Fritzenwanker et al. 2018; Armand-Lefevre et al. 2018; Cassini et al. 2019).

- Die aktuellen Daten des NRZ/RKI bestätigen deutliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Carbapenemasen in

den verschiedenen untersuchten Spezies (Abb. 6). Während der Anteil der Carbapenemase-Produzenten bei *A. baumannii* mit 96,0% am höchsten war, wurde bei nur 18,8% der eingesandten *P. aeruginosa*-Isolate eine Carbapenemase nachgewiesen sowie bei 50,3% der *K. pneumoniae*-Isolate und bei 64,7% der *E. coli*-Isolate (deutlicher Anstieg im Vergleich zum Vorjahr 2018: 55,7%). Bei anderen Spezies war eine Carbapenemase wie in den Vorjahren seltener, beispielsweise bei *Enterobacter cloacae* (38,8%) (Abb. 6) (Pfennigwerth 2020).

### Zunahme Carbapenem-resistenter Enterobakterien Nationales Referenzzentrum Bochum

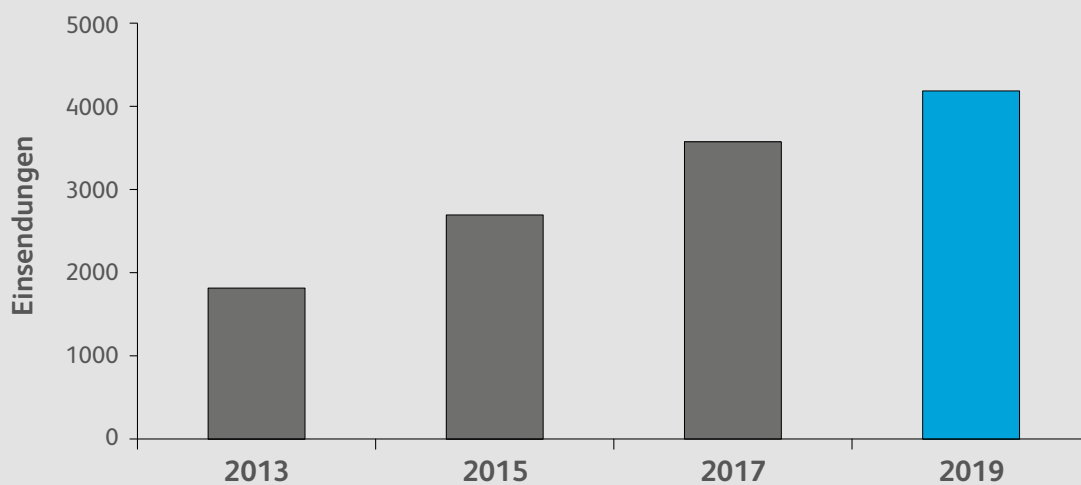


Abbildung 5: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhausreger, 2009–2019 (Pfennigwerth 2020).

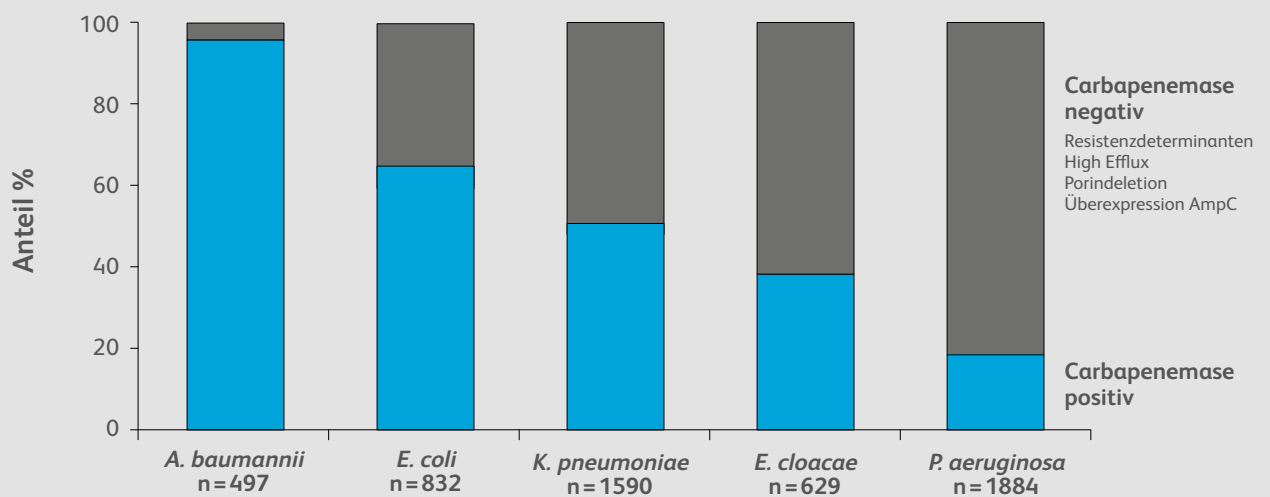


Abbildung 6: Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf Spezies im Jahr 2019 (Pfennigwerth RKI 2020).

## Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE)

Es gibt keine Vertreter der Ordnung *Enterobacterales* (z. B. die *Enterobacteriaceae* *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), die als primär resistent gegenüber allen Carbapenemen betrachtet werden. Allerdings ist bekannt, dass bei Vertretern der Familie *Morganellaceae* (z. B. *Proteus* spp., *Morganella* spp. und *Providencia* spp.) eine low-level Resistenz gegenüber Imipenem vorliegt. Bei praktisch allen anderen Mitgliedern aus der Ordnung der *Enterobacterales* muss daher eine verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit 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 zugrundeliegenden 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.

- Weltweit werden bei *Enterobacterales* mittlerweile viele unterschiedliche Carbapenemasen isoliert und identifiziert (Abb. 4) (Nordmann P 2016; Bush 2018; Bush, Bradford 2019).
- Carbapenemasen werden in erster Linie von *K. pneumoniae* und *E. coli* gebildet, kommen aber auch bei anderen *Enterobacterales* (*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* u.a.) vor (Nordmann P 2016; Bush, Bradford 2019; Doi 2019).
- Die weltweite Ausbreitung von CRE-Infektionen stellt eine besondere Bedrohung dar, da nur noch wenige Antibiotika über eine gute *In-vitro*-Wirksamkeit verfügen (Pogue et al. 2019; Tumbarello et al. 2021).
- WHO und CDC (Centers for Diseases Control and prevention) bewerten CRE als höchste Bedrohung ([www.cdc.gov/drugresistance/index.html](http://www.cdc.gov/drugresistance/index.html); WHO 2017).
- Invasive CRE-Infektionen sind mit hoher Letalität assoziiert (20% bis 50%) und treten oft bei Patienten mit hoher Morbidität auf (Pogue et al. 2019).
- Morata et al. untersuchten die klinische und ökonomische Belastung durch nosokomiale Infektionen, die durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger (CRGN) verursacht wurden, am Beispiel Spaniens. Für das Jahr 2017 wurden hier die Kosten insgesamt auf mehr als 472 Millionen Euro geschätzt (Morata et al. 2020).

### CRE-Epidemiologie Deutschland: NRZ/RKI

- Nach Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger ist im Verlauf der Jahre ein deutlicher Anstieg der Nachweise Carbapenemase-bildender *Enterobacterales* in Deutschland zu verzeichnen (Abb. 7) (Pfennigwerth RKI 2020).
- OXA-48 ist nach wie vor die häufigste Carbapenemase bei *Enterobacterales*, gefolgt von den Carbapenemasen VIM-1, NDM-1 und KPC-2 (Abb. 7).
- Zunehmend werden Isolate identifiziert, die über mehr als eine Carbapenemase verfügen (Pfennigwerth RKI 2020).
- Abbildung 8 zeigt eine Zusammenstellung aller in Deutschland bei *Enterobacterales* isolierten Carbapenemasen und ihre zahlenmäßige Verbreitung.

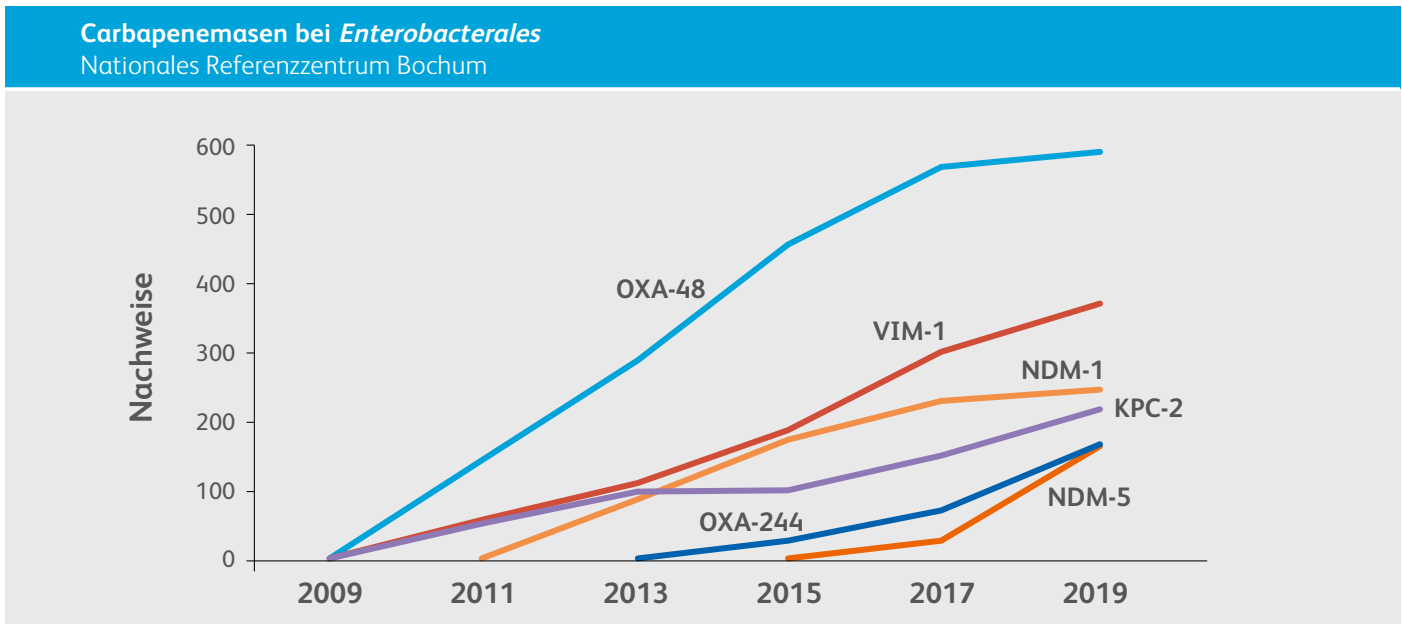


Abbildung 7: Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im zeitlichen Verlauf 2009 bis 2019 (Pfennigwerth RKI, 2020).

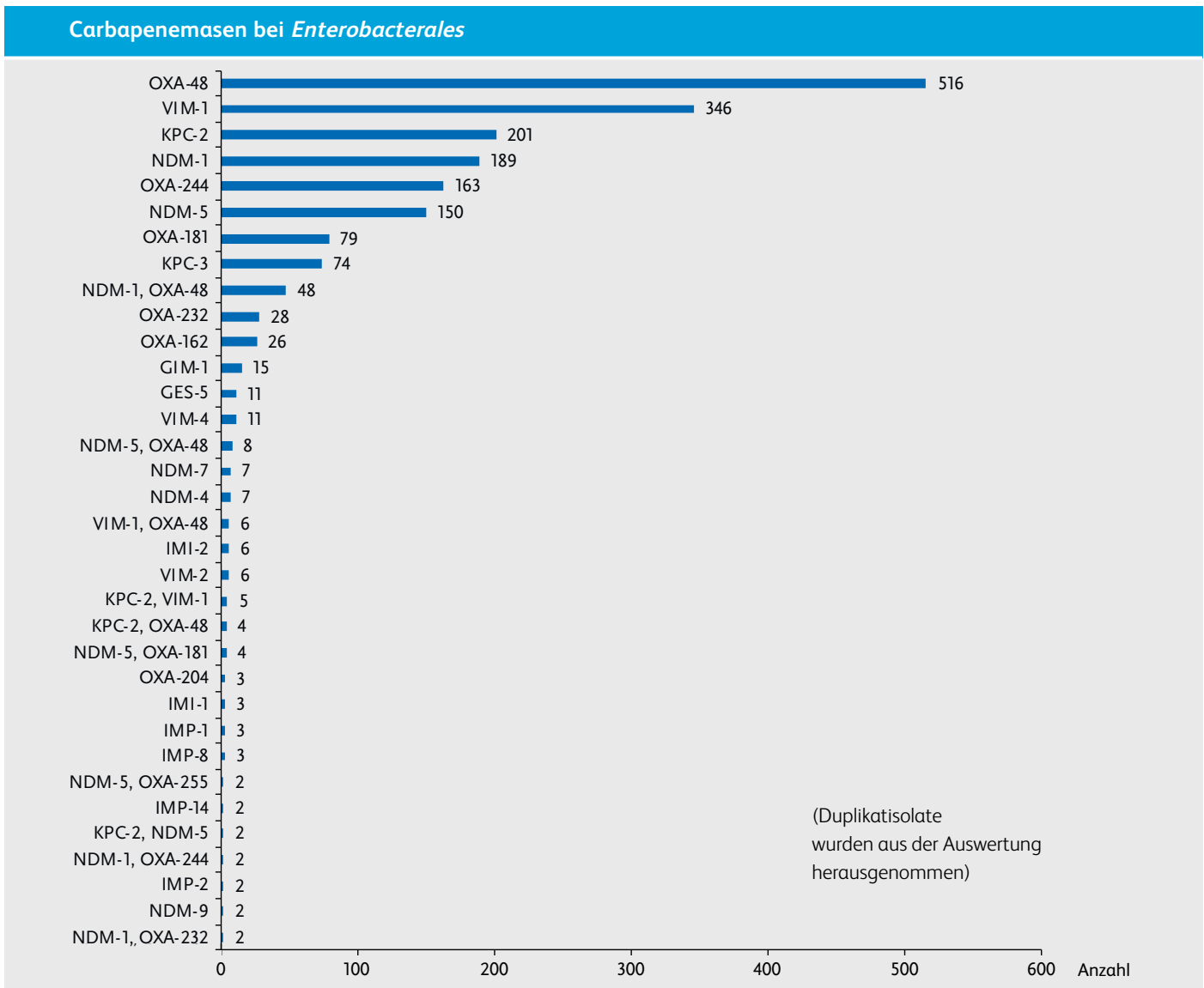


Abbildung 8: Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im Jahr 2019 in Deutschland (Pfennigwerth RKI, 2020).

## Krankenhaushygienische Maßnahmen für multiresistente gramnegative Erreger: 3MRGN und 4MRGN

Die Vielzahl der multiresistenten Phänotypen macht es schwierig, krankenhaushygienische Maßnahmen auf Grundlage komplexer Erregertypisierungen zu erstellen. Um eine im Alltag handhabbare Klassifikation und hieraus abgeleitete krankenhaushygienische Maßnahmen verfügbar zu machen, werden in Deutschland nach Bewertung der RKI-Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, KRINKO, multiresistente gramnegative Erreger anhand der Bewertung der Empfindlichkeit gegenüber 4 Leitsubstanzklassen eingeteilt (Fritzenwanker

et al. 2018). Diese Einteilung leitet sich primär vom Phänotyp nachgewiesener Isolate ab und ist unabhängig von der molekularen Basis der Resistenz. *Enterobacterales* (überwiegend *K. pneumoniae* und *E. coli*), *P. aeruginosa* und *A. baumannii* werden getrennt bewertet. Hierbei werden jeweils 3MRGN und 4MRGN differenziert und hiervon abhängig Indikationen zur Durchführung spezifischer präventiver Maßnahmen festgelegt (Tab. 4) (Noll 2015; Fritzenwanker et al. 2018).

**Tabelle 4:** Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

Antibiotika- gruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacteriaceae/ Enterobacterales</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R	R	R
3./4. Generations- Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			oder Nachweis einer Carbapenemase <sup>3</sup>		oder Nachweis einer Carbapenemase <sup>3</sup>		oder Nachweis einer Carbapenemase <sup>3</sup>

(R = resistent, I = sensibel bei erhöhter (Increased) Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung)

1 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

2 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

3 Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen (KRINKO 2019)

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).

## Therapieoptionen bei CRE

Die Optionen zur Therapie von *Enterobacterales*-Infektionen durch Isolate mit einem Carbapenem-resistenten Phänotyp sind eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund hat die amerikanische Fachgesellschaft Infectious Diseases Society of America (IDSA)

in ihren aktuellen Guidelines auch eine Empfehlung zur Antibiotikatherapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger veröffentlicht (Tab. 5) (Tamma et al. [www.idsociety.org/practiceguideline/amr-guidance/](http://www.idsociety.org/practiceguideline/amr-guidance/))

**Tabelle 5:** Behandlungsempfehlungen für Carbapenem-resistente *Enterobacterales*

Identifizierte Carbapenemase	Bevorzugte Therapie	Alternative Therapie
<b>OXA-48-like</b>	Ceftazidim-Avibactam	Cefiderocol Tigecyclin, Eravacyclin* (nur unkomplizierte IAI)
<b>KPC (o. Carbapenemase-positive, aber Carbapenemase nicht identifiziert)</b>	Ceftazidim-Avibactam Meropenem-Vaborbactam* Imipenem-Relabactam	Cefiderocol Tigecyclin, Eravacyclin* (nur unkomplizierte IAI)
<b>Metallo-Beta-Laktamase (NDM, VIM, IMP)</b>	Ceftazidim-Avibactam + Aztreonam Cefiderocol	Cefiderocol Tigecyclin, Eravacyclin* (nur unkomplizierte IAI)

\* Aktuell in Deutschland nicht vermarktet (Stand Juni 2021)

- Mit Ceftazidim-Avibactam steht eine Therapieoption zur Verfügung, die gegenüber CRE-Infektionen (KPC- und OXA-48, nicht MBL) wirksam ist (Pogue et al. 2019; Onorato et al. 2019; Karaiskos et al. 2021; Tumbarello et al. 2021). Höhere Überlebensraten versus Vergleichsregime wurden bei Patienten mit Blutstrominfektionen durch KPC-*Klebsiella pneumoniae* gezeigt (Falcone 2020 Crit. Care; Tumbarello et al. 2019; van Duin 2018).
- Insbesondere der frühzeitige Einsatz durch zeitnahe Diagnostik (RDT, Rapid Diagnostic Test) hat Vorteile für die Überlebensrate bei Patienten mit KPC- und OXA-48 *K. pneumoniae* und *E. coli*-Infektionen (Roth et al. 2020).
- Ceftazidim-Avibactam ist nicht stabil gegenüber MBL-Carbapenemase, dies kann jedoch durch Kombination mit Aztreonam (gute Stabilität gegenüber MBL-Carbapenemase) kompensiert werden, so dass diese Kombination auch eine potenzielle Therapieoption bei MBL-Infektionen sein kann (Falcone 2020 CID).
- Grundsätzlich kommen neben Ceftazidim-Avibactam, Cefiderocol, Colistin und Tigecyclin auch Fosfomycin und Aminoglykoside in Frage. Fosfomycin und Aminoglykoside allerdings nur als Kombinationstherapie, außerdem ist ihr Einsatz durch häufig vorliegende Ko-Resistenzen eingeschränkt (Bodmann PEG 2019; Wunderink et al. 2020; Bassetti et al. 2020; Zingg et al. 2020).
- Sofern in Abhängigkeit vom nachgewiesenen Resistenzphänotyp zur Therapie von CRE-Infektionen Kombinationstherapien zum Einsatz kommen sollen, kann z.B. Colistin oder Ceftazidim-Avibactam mit weiteren Substanzen kombiniert werden (Tumbarello M et al. 2021; Rodvold 2018; Rodriguez-Bano 2018).
- Bei nachgewiesener niedriger MHK können auch Carbapeneme im Rahmen solcher Kombinationsregime eingesetzt werden. Die Kombination mit Meropenem beeinflusst die Letalität bei Infektionen mit KPC-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* günstig, wenn die Meropenem MHK  $\leq 8$  mg/l beträgt (Kofteridis D 2016).
- Im Vergleich zu Colistin-basierten Therapieregimen konnte mit Ceftazidim-Avibactam-basierten Regimen von Anfang an („1st“) in der CRACKLE-Studie bei Patienten mit CRE-Infektionen (97% *Klebsiella pneumoniae* mit Blutstrominfektionen und Pneumonien) eine Überlegenheit in allen Zielparametern (Versterben in der Klinik, Entlassung nach Hause nach 30 Tagen versus keine Entlassung bei Überle-



ben) erreicht werden (Van Duin et al. 2018). Diese Ergebnisse werden durch eine aktuelle Arbeit von Karaiskos et al. bestätigt (Karaiskos et al. 2021).

- Aktuelle Ergebnisse eines systematischen Reviews zeigen, dass Polymyxine wie Colistin im Vergleich zu anderen Therapien mit einer signifikant höheren Rate an Nephrotoxizität assoziiert sind. In Studien mit >50 % Patienten unter systemischer Polymyxin-Behandlung und einer Nephro-

toxizitätsbewertung nach internationalen Kriterien lag die Nephrotoxizitätsrate bei 38,8 % (Wagenlehner et al. 2020). Nach aktueller IDSA-Guideline sollte eine Therapie von CRE-Infektionen mit Colistin aufgrund des ausgeprägten Toxizitätspotentials dieser Substanz nach Möglichkeit vermieden werden, daher keine Empfehlung in Tabelle 5 (Tamma et al. 2020)

#### Antibiotika mit guter klinischer Wirksamkeit bei CRE-Infektionen

- Ceftazidim-Avibactam (nicht bei MBL-Carbapenemasen)
- Colistin (unabhängig von einer möglichen Carbapenemase-Produktion)
- Cefiderocol (unabhängig vom Typ der exprimierten Carbapenemase)
- Tigecyclin (unabhängig von einer möglichen Carbapenemase-Produktion)

Kombinationsregime von Substanzen mit guter *In-vitro*-Wirksamkeit sowie mit Aminoglykosiden, Carbapenemen (bei niedriger MHK), haben sich im klinischen Alltag bei CRE-Infektionen bewährt; auch Dreifachkombinationen wurden erfolgreich eingesetzt (Pogue et al. 2019; Rodriguez-Baño J et al. 2018; Watkins et al. 2019; Tumbarello 2021; Doi 2019; Wunderink et al. 2020; Bassetti 2020; Zingg 2020).

## Multiresistente (Carbapenem-resistente)

### *Pseudomonas aeruginosa*

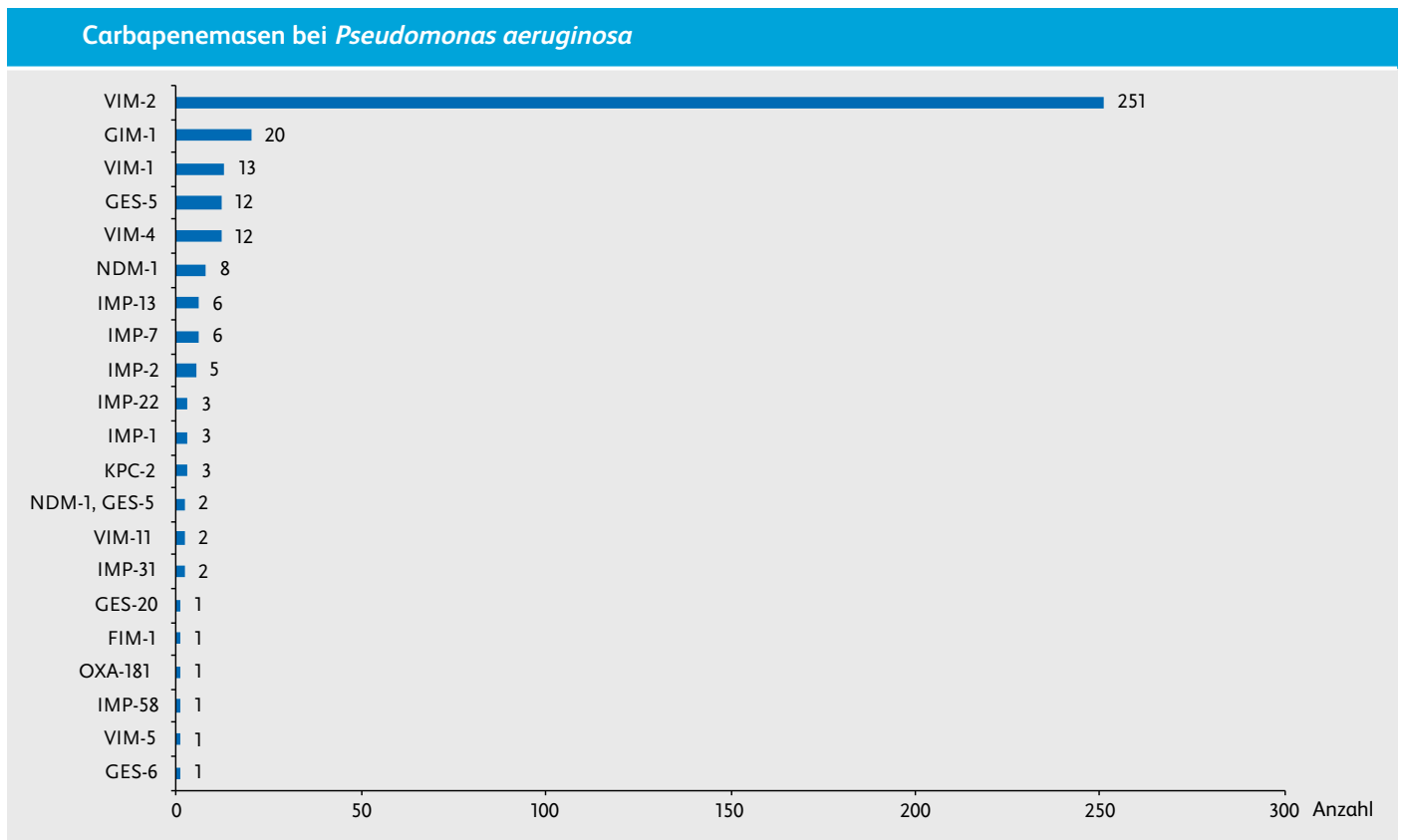
*Pseudomonas aeruginosa* ist durch intrinsische Resistenzen gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika resistent. Substanzen, die als grundsätzlich *P. aeruginosa*-wirksam gelten (Ureidopenicilline, Cephalosporine 3b, Carbapeneme, Aminoglykoside, Fluorchinolone) können durch Selektion resistenter Subpopulationen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

*Pseudomonas aeruginosa*, der häufigste gramnegative Infektionserreger aus der Gruppe der Nonfermenter, ist in der Lage, unterschiedliche Resistenzmechanismen auszubilden:

1. Penetrationsresistenz (bedingt durch Porinveränderungen oder Porinverlust in der äußeren Bakterienmembran)
2. Produktion unterschiedlichster Beta-Laktamasen (einschließlich Carbapenemasen, insbesondere Metallo-Beta-Laktamasen vom VIM-Typ) (Abb. 9)
3. Ausbildung von Efflux-Pumpen, die das Antibiotikum aktiv aus der Zelle herauspumpen.

In den letzten Jahren konnte ein Resistenzanstieg gegenüber *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika (Ceftazidim, Piperacillin bzw. dem in der Klinik häufig eingesetzten Piperacillin-Tazobactam oder Carbapenemen wie Imipenem und Meropenem) beobachtet werden (Athanasiou et al. 2018). Diese Resistenzen liegen häufig in Kombination mit anderen Antibiotikaklassen vor, so dass diese Isolate entsprechend als multiresistent klassifiziert werden müssen (Moradali et al. 2017).

- Ein Carbapenem-resistenter Phänotyp wird nur in etwa 20–30 % der Stämme durch eine Carbapenemase hervorgerufen. Auswertungen des NRZ zeigen einen Anteil von 18,8 % im Jahr 2019 in Deutschland (Abb. 6) (Pfennigwerth RKI 2020). Aufgrund der ursächlichen Resistenzmechanismen ist es möglich, dass auch Carbapenem-resistente Stämme empfindlich gegenüber Acylaminopenicillinen (Piperacillin+/-Tazobactam) oder Ceftazidim bleiben.
- Der vermehrte Einsatz von Carbapenem-Antibiotika konnte als Hauptursache für zunehmende Resistenz bei *P. aeruginosa* nachgewiesen werden, so dass auch hier geeignete Nicht-Carbapenem-Regime vermehrt zum Einsatz kommen sollten (Nicolau 2019; Doi 2019).
- Häufig wird für die Behandlung von multiresistenten *P. aeruginosa*-Isolaten Colistin in Kombinationstherapie eingesetzt. Kombinationspartner müssen aus der Empfindlichkeitsprüfung abgeleitet werden. Mögliche Partner umfassen auch Aminoglykoside und Fosfomycin. Experten weisen jedoch darauf hin, dass andere Therapieoptionen als Colistin aufgrund dessen ungünstigen Verträglichkeitsprofils bevorzugt eingesetzt werden sollen (Wagenlehner et al. 2020; Tamma et al. 2021).
- Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam verfügen über eine gute *In-vitro*-Wirksamkeit auch bei MDR- und XDR-Stämmen (Tab. 6) (Sader et al. 2020; Hackel et al. 2019; Eckmann C 2015). Gleiches gilt für Colistin und das kürzlich zugelassene Cefiderocol (Doi 2019; Thelen 2020). Bei *Pseudomonas aeruginosa*-Kollektiven mit 30 % nicht-empfindlichen Stämmen gegenüber Piperacillin-Tazobactam und Meropenem erwiesen sich 95,9 % bzw. 95,0 % als Colistin- bzw. Ceftazidim-Avibactam-sensibel (Hackel et al. 2019). In einer aktuellen *In-vitro*-Studie aus Deutschland waren 94 % der getesteten 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate (alle Isolate resistent gegenüber 4 unterschiedlichen Antibiotikaklassen einschließlich Meropenem) empfindlich gegenüber Cefiderocol (Thelen et al. 2020).



**Abbildung 9:** Carbapenemasen bei *Pseudomonas aeruginosa* im Jahr 2019 in Deutschland (Pfennigwerth RKI 2020).

**Tabelle 6:** *In-vitro*-Wirksamkeit verschiedener Beta-Laktam-Antibiotika gegenüber *P. aeruginosa* isoliert von Patienten in US-Kliniken (Sader et al. 2020).

Erreger (Anzahl getestet)	% empfindlich			
	Ceftazidim/ Avibactam	Ceftolozan/ Tazobactam	Meropenem	Piperacillin/ Tazobactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=6210)	97,1	97,0	78,2	79,1
MER-NS (n=584)	74,5	76,8	0	0
MDR (n=1285)	86,1	86,8	24,9	21,9
XDR (n=810)	80,1	80,7	13,5	8,8

MER-NS: Meropenem nicht-empfindlich

MDR: multidrug resistant

XDR: extensively drug resistant

*Pseudomonas aeruginosa* verfügt über eine große Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen. Nur wenige Antibiotika bleiben bei multiresistenten Stämmen wirksam. Der Anteil Carbapenem-resistenter *P. aeruginosa* in Deutschland wird insgesamt mit 12,1 %, auf Intensivstationen mit 20,1 % angegeben (Kresken 2018). 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 Ceftolozan-Tazobactam sowie Ceftazidim-Avibactam und seit kurzem Cefiderocol zur Verfügung, siehe hierzu auch Tabelle 7 (Eckmann 2015; Pogue et al. 2019; Sader et al. 2020; Thelen et al. 2020; Tamma et al. 2021)

**Tabelle 7:** US-Behandlungsempfehlungen der IDSA für „difficult to treat“ (DTR) *Pseudomonas aeruginosa* (Tamma et al. 2020)

Ort der Infektion	Bevorzugte Therapie	Alternative Therapie
<b>Cystitis</b>	Ceftolozan-Tazobactam Ceftazidim-Avibactam Imipenem-Relabactam Cefiderocol	Colistin
<b>Pyelonephritis oder cUTI</b>	Ceftolozan-Tazobactam Ceftazidim-Avibactam Imipenem-Relabactam Cefiderocol	Einmalige Gabe von Aminoglykosiden
<b>Infektionen ohne Harnwegsfocus</b>	Ceftolozan-Tazobactam Ceftazidim-Avibactam Imipenem-Relabactam	Cefiderocol Monotherapie mit Aminoglykosiden (nur bei unkomplizierten Blutstrominfektionen)

(Stand Mai 2021)

## Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter baumannii* wird wie *P. aeruginosa* der Gruppe der Nonfermenter zugeordnet. Auch diese Spezies besitzt eine Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen, die bereits die Therapieoptionen von Wildtyp-Isolaten einschränken. Als potenziell wirksam werden Carbapeneme (Imipenem, Meropenem), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin), Aminoglykoside, Colistin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol sowie das kürzlich zugelassene Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol bewertet (Bodmann PEG 2019; Doi 2019; Thelen 2020). Eine Carbapenem-Resistenz bei *Acinetobacter* spp. 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)

Carbapenem-Resistenzen bei *Acinetobacter baumannii* sind in erster Linie durch Carbapenemasen bedingt (OXA-23 und OXA-72), wie Untersuchungen des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Deutschland im Jahr 2019 bestätigen (Tab. 6 u. Abb. 10) (Pfennigwerth 2020).

- Verminderte Permeabilität der äußeren Membran (Verlust/Modifikation von Porinen)
- Modifikation der Penicillin-Bindeproteine PBP (selten)
- Efflux-System

In den vergangenen Jahren wurde weltweit ein Anstieg der Infektionen mit Carbapenem-resistenten *A. baumannii*-Isolaten beobachtet (Maechler et al. 2015).

- Der Anteil Meropenem-nicht-empfindlicher *A. baumannii*-Stämme liegt in Europa und den USA bei etwa 45 % (Biedenbach et al. 2015). Shorr et al. berichten über eine Verdoppelung der Carbapenem-Resistenzrate im Verlauf von 3 Jahren auf Intensivstationen (bis zu 60%) in den USA (Shorr et al. 2018).
- Im Gegensatz dazu ergaben die Ergebnisse der Resistenz-Surveillance-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) in Deutschland einen Rückgang der Carbapenem (Meropenem)-Resistenz bei *Acinetobacter baumannii* von 29,5 % im Jahr 2013 auf 9,6 % im Jahr 2016 (Kresken M 2018).

*Acinetobacter 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 Potential 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 2018; Rossolini 2015). Seit kurzem steht Cefiderocol als weitere Therapieoption zur Verfügung (Doi 2019; Thelen et al. 2020; Zingg et al. 2020; Dragher et al. 2020).

### Carbapenemasen bei *Acinetobacter baumannii*

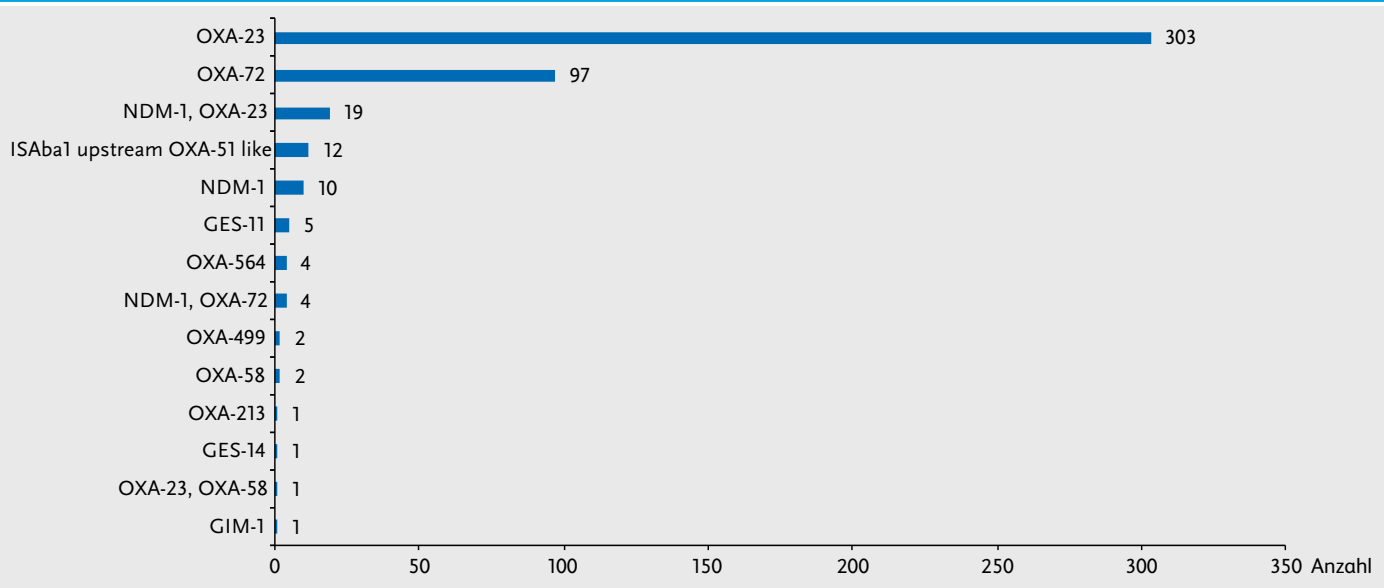


Abbildung 10: Carbapenemasen bei *Acinetobacter baumannii* im Jahr 2019 in Deutschland (Pfennigwerth RKI 2020).

## Anmerkungen zu Colistin

Der seit dem weltweiten Anstieg Carbapenemase-bildender Erreger vermehrte Einsatz von Colistin, das als Basisantibiotikum in verschiedenen Kombinationen (z. B. mit Tigecyclin, Meropenem, Ceftazidim-Avibactam) 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 zugrundeliegenden genetischen Determinanten sind nicht zwischen Bakterien transferierbar. Der Nachweis eines Plasmid-kodierten Colistin-Resistenzmarkers (*mcr-1*) bei *Enterobacterales* isoliert von Menschen, Tieren und in der Umgebung stellt eine Bedrohung für eine weltweite, rasche horizontale Verbreitung einer Colistin-Resistenz dar. Betroffenen von Colistin-Resistenzen sind vor allem *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* (Jeannot et al. 2017). Mehrere aktuelle Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass Polymyxin (Colistin oder Polymyxin B)-basierte Therapieregime mit einer höheren Rate an Nephrotoxizität assoziiert sind als nicht Polymyxin-basierte Regime ( $p=0,001$ ). Diese nephrotoxischen Nebenwirkungen können schwer sein und lange anhalten. Experten folgern, dass besser verträgliche Antibiotika bevorzugt werden sollten, insbesondere bei Hochrisikopatienten (Wagenlehner et al. 2020; Graca et al. 2020). In den USA gibt es daher einen deutlichen Rückgang des Colistin-Verbrauchs. Im Gegensatz dazu erhöhte sich der Einsatz der Cephalosporin-Beta-Laktamase-Inhibitoren Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam.

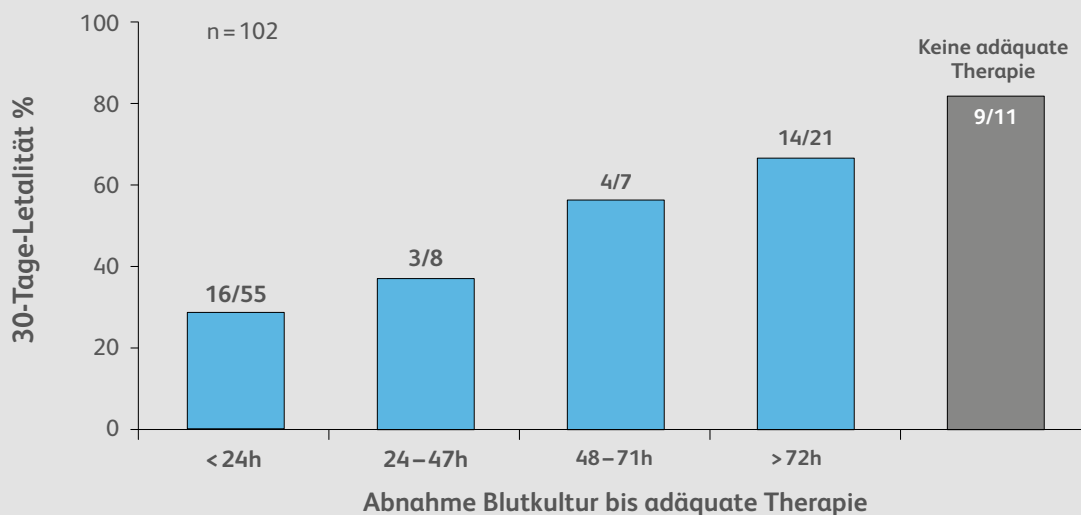
### Bedeutung der adäquaten empirischen Initialtherapie

Eine frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie bestimmt bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Infektion wesentlich das Überleben in der Intensivmedizin (Abb. 11 u. Abb. 12) (Fernandez-Cruz 2009; Merchant et al. 2018; Falcone et al. 2020). 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 *Enterobacterales* am häufigsten initial inadäquat therapiert, gefolgt von Patienten mit MRSA-Infektionen (Fernandez-Cruz 2009; Micek et al. 2012).

Bei schwer kranken Patienten ist die inadäquate empirische Therapie mit längeren Klinikaufenthalten, höheren Kosten und signifikant höheren Letalitätsraten assoziiert (Abb. 12) (Deja Vortrag; Schindler 2013; Merchant et al. 2018; Micek et al. 2012).

Bei der Wahl der Antibiotika zur kalkulierten (empirischen) Initialtherapie sollten verschiedene Parameter berücksichtigt werden (Abb. 13). Patientenspezifischen Risikofaktoren, die das Auftreten multiresistenter Erreger begünstigen (Abb. 14), kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

### Schnelle adäquate Therapie verringert Letalität KPC-Klebsiella Blutstrominfektionen



Falcone et al. Critical Care, Epub 30. Januar 2020

Abbildung 11: Adäquate Abnahme Blutkultur bis adäquate Therapie verringert die Letalität (Falcone et al. 2020).

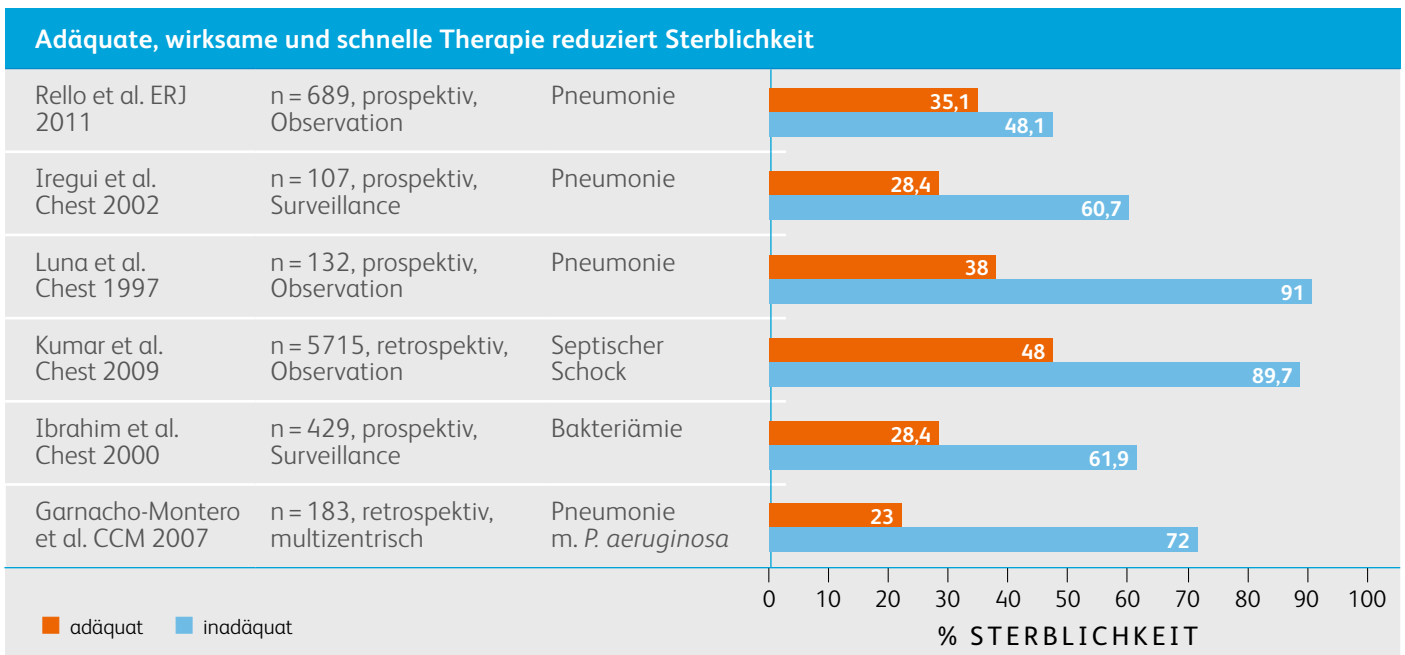


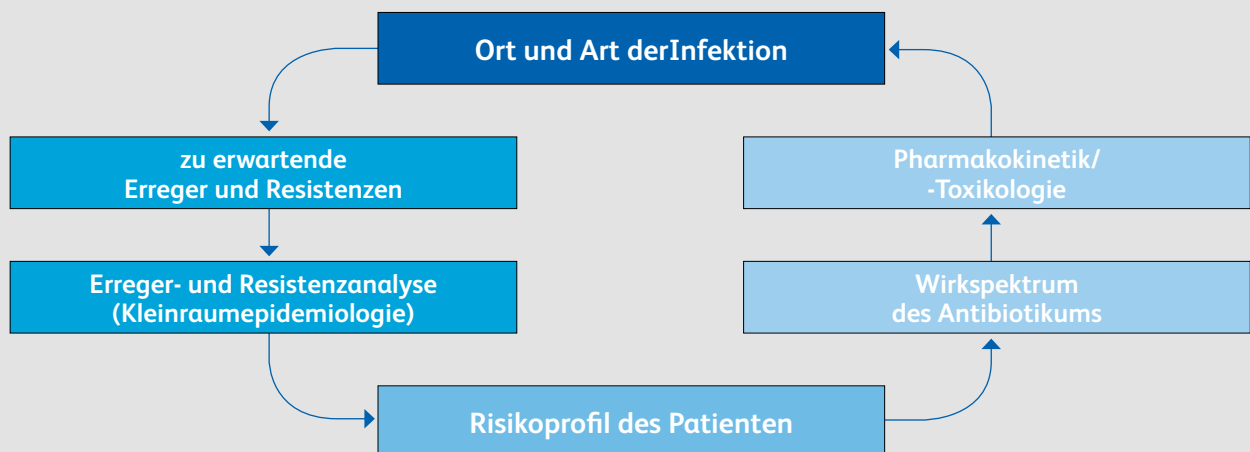
Abbildung 12: Letalität in Abhängigkeit zur adäquaten/inadäquaten empirischen Initialtherapie bei Patienten mit schweren Infektionen (Deja, Charite Berlin).

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)

### Überlegungen für die Auswahl von Antibiotika zur kalkulierten Initialtherapie



Nach M. Deja, Charité, Berlin

Abbildung 13: Faktoren, die bei der Wahl der kalkulierten Initialtherapie berücksichtigt werden sollten (Deja M, Vortrag).

- Langer Krankenhausaufenthalt/Intensivstation
- Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 3 Monate
- Inadäquate Antibiotikatherapie (Dauer, Dosierung)
- Enterale Ernährung (Magen- oder Duodenalsonde)
- Chronische Fremdmaterialien (Katheter, Sonden)
- Dauer der antibiotischen Therapie (besonders verlängerte Therapie)
- Unterbringung in einem Pflegeheim
- Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten
- Art und Schwere der Begleiterkrankungen
- Immundefizienz
- Mangelernährung
- Alter über 75 Jahre
- Maschinelle Beatmung
- Dialyse, chronische Wunden, Diabetes, Multimorbidität
- Falsche Dosierung von Antibiotika (besonders Unterdosierung, inadäquate Prophylaxe)
- Einseitiger Antibiotikaeinsatz → hoher Selektionsdruck

Abbildung 14: Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (nach Pletz et al. 2015, Hamprecht et al. 2016, Merchant et al. 2018).



## Ausblick neue Antibiotika

Die klinische Forschung konzentriert sich auf (neue) Cephalosporine und Carbapeneme, die mit geeigneten (neuen) Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI) kombiniert werden und so auch Carbapenem-resistente Stämme erfassen (s. hierzu Tab. 3). Vor kurzem wurde die Zulassung für die Kombination Meropenem plus Vaborbactam und Imipenem plus Relebactam erteilt (s. Tab. 3). Keiner der bisher verfügbaren BLI ist in der Lage, alle klinisch relevanten Beta-Laktamasen zu inhibieren. Das Monobaktam Aztreonam ist stabil gegenüber Metallo-Beta-Laktamasen, aber empfindlich gegenüber ESBLs. Die Kombination mit Avibactam verfügt über eine breite BLI-Stabilität, einschließlich MBL. Die Dreifachkombination Ceftazidim-Avibactam plus Aztreonam findet Anwendung im klinischen Alltag. Das kürzlich zugelassene Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol ist stabil gegenüber allen klinisch relevanten Carbapenemasen (Doi 2019; Paterson 2020). Ebenfalls zugelassen

wurden Plazomicin, ein neues Aminoglykosid (Neoglykosid), das jedoch nicht vermarktet wird. Ebenso ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt, ob und wann mit einer Vermarktung der bereits zugelassenen Kombination Meropenem-Vaborbactam in Deutschland gerechnet werden kann. Gleiches gilt zurzeit für Eravacyclin und Omadacyclin, zwei neue Glycylcycline ähnlich Tigecyclin (Watkins 2019). Zurzeit befinden sich die Kombinationen Aztreonam-Avibactam, sowie Kombinationen mit den neuen Beta-Laktamase-Inhibitoren Durlobactam/Sulbactam und Cefepim-Taniborbactam, sowie Cefepim-Zidebactam in der klinischen Prüfung (Paterson 2020). Die neuen Beta-Laktamase-Inhibitoren haben eine verbesserte Stabilität gegenüber MBL-Carbapenemasen. Auch soll die Wirksamkeit bei *Acinetobacter baumannii* verbessert werden (Durlobactam/Sulbactam). Eine Übersicht diesbezüglich zeigt Tabelle 8 (Paterson 2020).

**Tabelle 8:** Neu zugelassene Therapieoptionen und Substanzen in der Pipeline zur Behandlung von MDR gramnegativen Erregern (mod. nach Paterson 2020).

	ESBL	KPC	OXA-48	MBL	CRPA	DRAB	Phase
<b>β-Laktam/ β-Laktamaseinhibitor (BL-BLI)</b>							
Meropenem/Vaborbactam	✓	✓	–	–	–	–	Zulassung erteilt <sup>1</sup>
Imipenem/Relabactam	✓	✓	–	–	✓	–	Zulassung erteilt <sup>1</sup>
Ceftazidim/Avibactam	✓	✓	✓	–	✓	–	Zulassung erteilt
Ceftolozan/Tazobactam	✓	–	–	–	✓	–	Zulassung erteilt
Cefipim/Tazobactam (2g/2g)	✓	–	✓	–	–	–	Phase III
Cefipim/Enmetazobactam	✓	–	–	–	–	–	Phase III
Cefipim/Taniborbactam	✓	✓	✓	±	±	–	Phase III
Aztreonam/Avibactam	✓	✓	✓	✓	–	–	Phase III
Sulbactam/Durlobactam	✓	✓	✓	✓	–	✓	Phase III
<b>β-Laktam (BL)</b>							
Cefiderocol	✓	✓	✓	±	✓	±	Zulassung erteilt
Tebipenem	✓	–	–	–	–	–	Phase III
Sulopenem	✓	–	–	–	–	–	Phase III
<b>Aminoglykoside</b>							
Plazomicin	✓	✓	✓	±	–	–	Zulassung erteilt <sup>2</sup>
<b>Tetracycline</b>							
Eravacyclin	✓	✓	✓	✓	–	±	Zulassung erteilt <sup>1</sup>

1: EMA-Zulassung erteilt, aber aktuell in Deutschland nicht vermarktet (Stand: Mai 2021)

2: Zulassung zurückgezogen

**ESBL:** Extended-Spectrum-Beta-Lactamases; **KPC:** *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase; **MBL:** Metallo-Beta-Lactamases; **CRPA:** Carbapenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*; **CRAB:** Carbapenem-resistenter *Acinetobacter baumannii*

## Antibiotic Stewardship Programme (ABS) im Kampf gegen steigende bakterielle Resistenzraten

Als eine effektive Maßnahme, die Resistenzsituation kontinuierlich zu verbessern und einer weiteren Entstehung und Ausbreitung von MRGN-Erregern entgegenzuwirken, hat sich die Etablierung von Antibiotic-Stewardship Programmen (ABS) erwiesen (Baur et al. 2017). 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>). Die Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG) kümmert sich um klinische Studienprogramme bei Patienten mit MRGN-Infektionen und untersucht hier verschiedene Fragestellungen (Doi et al. 2017).

Ein besonderes Augenmerk gilt auch dem Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung und die sich daraus entwickelnden

Risiken für die Entstehung und Weiterverbreitung von Resistenzplasmiden über Nutztiere und Nahrungsmittel in den humanmedizinischen Bereich (Madec 2017; Köck, Cuny 2018).

Unter dem Begriff ABS werden Bemühungen und Maßnahmen zusammengefasst, die einer Verbesserung der Antibiotikaverordnungspraxis dienen. Durch ABS wird die Auswahl des Antibiotikums, die Applikationsart, Dosierung und Dosierungsintervall optimiert und dadurch sowohl der individuelle Nutzen für den Patienten verbessert, aber 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 Antibiotikaaanwendungen im Krankenhaus“ die wesentlichen Eckpunkte von ABS definiert und ausführlich beschrieben (Tab. 9) (de With et al. 2013). Ein englisches Update wurde publiziert (de With, Allerberger 2016).

**Tabelle 9:** Antibiotic-Stewardship (ABS): Strategien für eine effizientere Antibiotikabehandlung bei Klinikinfektionen (de With 2013)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablierung globaler Netzwerke zur aktuellen Resistenzsituation sowie Zugriff auf aktuelle Resistenzstatistiken des Hauses</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung der hauseigenen Therapierichtlinien an Empfehlungen/Leitlinien von Fachgesellschaften unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• An PK/PD-Werten orientierte antibakterielle Infektionsbehandlung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beachtung von Interaktionen und Verträglichkeit/Nebenwirkungen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasche Diagnostik (Tests) zur Resistenzerkennung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker für Beginn und Beendigung der Antibiotikatherapie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapiedauer: so lange wie nötig, so kurz wie möglich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umsetzung geeigneter krankenhaushygienischer Maßnahmen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochqualifizierte Schulungen für den Umgang mit und den Einsatz von Antibiotika, sowie im Bereich Krankenhaushygiene</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deeskalationstherapie, wenn möglich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oralisierung: Umstellung auf orale Antibiotika sobald möglich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geeignete Kombinationsregime nur dann, wenn erforderlich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein einseitiger Antibiotikaeinsatz</li> </ul>

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

Sandiumenge et al. zeigten, dass die Nutzung unterschiedlicher Therapieoptionen (Substanzen), indikations- und patientenspezifisch, die Resistenzselektion reduzieren kann (Sandiumenge A et al. 2006). Dies ist essenziell, da mit allen Antibiotika bei zu häufigem und einseitigem Einsatz Resistenzen auftreten können (Bush 2019).

### CAVE:

#### Interaktionen und Nebenwirkungen; Nephrotoxizität, Lebertoxizität

Multimorbide Patienten auf der Intensivstation sind für Medikamenteninteraktionen besonders prädestiniert. Grundsätzlich sind Antibiotika, die über ein geringes Interaktionspotential 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>).

## Antibiotische Vielfalt und substanzspezifische Stärken nutzen

Um die Gefahr einer weiteren Resistenzselektion zu reduzieren, ist der ausgewogene Einsatz unterschiedlicher antibiotischer Substanzen erforderlich (de With 2013; Sandiumenge 2006). Antibiotika, die nachweislich eine MRE-Selektion fördern, sollten zurückhaltend eingesetzt werden. 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; Bush 2018). Eine indikations- und patientenspezifische Therapie mit unterschiedlichen antibiotischen Substanzen wird empfohlen (de With et al. 2013; Eckmann C 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.

## Literatur

- Armand-Lefèvre L, Andremont A, Ruppé E. Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect* 2018;48(7):431–441.
- Athanasiou CI, Kopsini A. Systematic review of the use of time series data in the study of antimicrobial consumption and *Pseudomonas aeruginosa* resistance. *J Global Antimicrob Resist* 2018;15:69–73.
- Baur D, Gladstone BP, Burkert F et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17(9):990–1001.
- Bassetti M, Shields R. Combating the challenge of resistant Gram-negative infections: reviewing a novel treatment option. Ceftazidime-avibactam: our latest real-world experience from USA and Europe. *ECCMID 2018, Madrid, IS04:1044*.
- Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Published online October 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9)
- Biedenbach D, Hackel M, Leister-Teppe H et al. Trends in susceptibility of ESKAPE pathogens in hospitalized patients in the US compared to Europe (EU). 25th ECCMIC, Copenhagen, DK 2015; EV0225.
- Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Vehreschild MJ. 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 2019. [www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)
- Bush K. Past and present perspectives on beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01076–18.
- Bush K, Bradford PA. Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol* 2019; doi:10.1038/s41579-019-0159–8.
- Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56–66.
- Chen WK, Yang Y, Tan BH. Increased mortality among carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriers who developed clinical isolates of another genotype. *Open Forum Infectious Diseases* 2019. Doi:10.1093/ofid/ofz006.
- Clancy CJ, Nguyen MH: Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? *Clin Infect Dis* 2020 17;71(10):2736–2743.
- Codjoe FD, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Med Sci* 2018;6(1):1–35.
- DART <http://www.bmbf.de>.
- 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. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: *Infection* 2016;44(3):395–439.
- Doi Y, Bonomo RA, Hooper DC et al. Gram-negative bacterial infections: research priorities, accomplishments, and future directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis* 2017;64(Suppl 1):S30–S35.
- Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*.2019;69(S7):S565–75
- Dagher M, Ruffin F, Marshall S et al. Case Report: Successful Rescue therapy of extensively Drug Resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis with cefiderocol. *Oxford university press IDSA*; DOI: 10.1093/ofid/ofaa150
- 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](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).

- Falcone M, Bassetti M, Tiseo G et al. Care Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Jan 30;24(1):29. doi: 10.1186/s13054-020-2742-9
- Falcone M, Daikos GL, Tiseo G et al. . Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL- producing *Enterobacterales*. *Clin Infect Dis*. 2020 May 19:ciaa586.
- Feng X, Li S, Feng Q et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* . 2020 Jun 9;7:301
- 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.
- Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S et al. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative infections. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(20-21):345–352.
- Fussen R, Lemmen S. Multiresistente Erreger auf der Intensivstation. Sinnvolle Maßnahmen zur Prävention. *Med Klein Intensivmed Notfmed* 2016;111:743–54.
- Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:421–426.
- Geffers C, Maechler F, Behnke M, Gastmeier P. Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2016 Feb;51(2):104–110.
- Goepel S, Beryl P, Eisenbeis S et al. Short-term and long-term mortality rates among patients with bloodstream infections receiving appropriate antibiotic therapy: a multi-centre, prospective cohort study. *ECCMID 2020*, A7068
- Goldenberg S, Dodgson A, Barlow G et al. A retrospective study to evaluate the epidemiology, standard of care, outcomes and resource utilization in patients with confirmed or suspected infection by a carbapenem-resistant Gram-negative organism in the UK: the CARBAR study part 2. *ECCMID 2020*, A4994
- Goodman KE, Lessler J, Cosgrove S et al. A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an ESBL-producing organism. *Clin Infect Dis* 2016 doi:10.1093/cid/ciw425;first published online June 28, 2016.
- Graça L, Torres J, Silva-Pinto A et al. Occurrence and predictors of nephrotoxicity in adult patients treated with intravenous colistin: a cohort study. *ECCMID 2020*, A5678
- Hackel M, Sahn D. Antimicrobial activity of cefepime in combination with VNRX-5133 against a global 2018 surveillance collection of clinical isolates. *ECCMID 2019*, Amsterdam, P1175.
- Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M et al. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2957–2963.
- Harris PMA, Tambyah PA, Lye DC et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(10):984–994.
- Hawkey PM. Improving the paradigm of care – Future threats and opportunities in optimizing patient management. *ECCMID 2019*, Amsterdam; IS22 1213.
- Hendrik TC, Voor In't Holt AF, Vos MC. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella spp.*: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2015;10(10):e0140754.
- [www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc](http://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc)
- <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages.aspx)
- [www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc](http://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc)
- Jeannot K, Bolard A, Plésiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(5):526–535.
- Kämmerer W. Klinisch relevante Interaktionen in der Intensivmedizin. Eine Übersicht. *Med Klinik Intensivmed Notfallmed* 2012;2:128–140.

- Karanika S, Karantanos E, 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.
- Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A et al. Ceftazidime/Avibactam Registry Study Group. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother*. 2021 11;76(3):775–783.
- Khawaja T, Kirveskari J, Johansson S et al. Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria—a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2017 Sep;23(9):673. e1-673.e8.
- Köck R, Cuny C. Multiresistente Erreger bei Tier und Mensch. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018;doi:10.1007/s00063-018-0487-x.
- Kofteridis D. An outbreak of KPC in an intensive care unit. *ECCMID* 2016, E082.
- Kresken M. Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie. Bad Honnef Symposium 2018.
- KRINKO: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. *Epid Bull* 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916
- 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.
- Lubbert 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;42:309–316.
- Lubbert 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;305:148–156.
- Madec JY, Haenni M, Nordmann P et al. Extended-spectrum beta-lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? *Clin Microbiol Infect* 2017;23(11):826–833.
- Maechler F, Pena 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;43:163–168.
- Malik P, Patel U, Metha D et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2020 Sep 15;bmjebm-2020–111536
- Merchant S, Proudfoot EM, Quadri HN et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy. A systematic literature review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;14:33–44.
- Meurs L, Lempp FS, Lippmann N et al. Intestinal colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-PE) during long distance travel: A cohort study in a German travel clinic (2016–2017). *Travel Med Infect Dis* 2020; 101521.
- Meyer E, Schröder C, Gastmeyer P et al. The Reduction of Nosocomial MRSA Infection in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 331–6
- Micek S, Kollef MH 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 Infectious Diseases* 2012; DOI: 10.1186/1471-2334-12-56.
- Morata L, Moreno RC, Huarte R et al. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in Spain. *ECCMID* 2020, A1265
- Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaption, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:39–88.
- 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.
- Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H et al. National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. *J Infect Public Health. Clin Infect Dis*. 2021 Jan 29;72(Supplement\_1): S17–S26.
- Neubeiser A, Bonsignore M, Tafelski S et al. Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. 2020 13(2):204–210

- Noll I, Eckmanns T, Sin MA. Antibiotikaresistenzen: Ein heterogenes Bild. *Deutsches Ärzteblatt* 2020;117:1–2
- Nordmann P. Epidemiology of multi/extreme drug resistance in Enterobacteriaceae. *ECCMID* 2016, S204.
- Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al.. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Dec;54(6):735-740. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479738.
- Paterson DL, Isler B, Stewart A. New treatment options for multiresistant gram negatives. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Apr;33(2):214–223.
- Pfennigwerth N: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger, 2019. *Epid Bull* 2020;26:3-10 | DOI 10.25646/6920
- Pfennigwerth N, Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Anzahl der gemäß IfSG meldepflichtigen Nachweise von Erregern mit Antibiotikaresistenzen und *C. difficile*-Infektionen. *Epid Bull* 2021;7:8.
- Pletz MW, Eckmann C, Hagel S et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *DMW* 2015;140:975–981.
- Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, or both? Clinical and formulary considerations. *Clin Infect Dis* 2019;68:519–524.
- Remschmidt C, Schneider S, Meyer E et al. Surveillance of antibiotic use and resistance in intensive care units (SARI): a 15-year cohort study *Deutsches Ärzteblatt Int*, 114 (50) (2017), p. 858
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD et al. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167–174.
- Rodríguez-Baño J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31. doi:10.1128/CMR.00079–17.
- Rodvold KA. Emerging treatment options for multidrug resistant Gram-negative intra-abdominal and urinary tract infections. Emerging options for complicated Gram-negative infections: considerations for intra-abdominal and urinary tract infections. CME Lunch Symposium. IDWeek 2018, San Francisco, CA.
- Roth S, Berger FK, Link A et al. Application and clinical impact of the RESIST-4 O.K.N.V. rapid diagnostic test for carbapenemase detection in blood cultures and clinical samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Feb;40(2):423–428.
- Ruppé E, Andremont A, Armand-Lefèvre L. Digestive tract colonization by multidrug-resistant Enterobacteriaceae in travelers: an update. *Travel Med Infect Dis* 2018;21:28–35.
- Sader HS, Carvalhaes CG, Streit JM et al. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam and Comparators Tested Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates from United States Medical Centers in 2016–2018. *Microb Drug Resist* 2020 Aug 7. doi: 10.1089/mdr.2020.0217
- Sandiumenge A. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1197–1204.
- Schindler A, Wilke M. Finanzierung und Entgeltsystem 2013. Erreger im Keim ersticken. *f&w* 2013;3:288–292.
- Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW et al. (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065–7.
- Shorr A. Setting the stage – Gram-negative resistance in the ICU: epidemiology, outcomes, and strategies. Emerging options for complicated Gram-negative infections: considerations for intra-abdominal and urinary tract infections. CME Lunch Symposium. IDWeek 2018, San Francisco, CA.
- Tacconelli E, McKinnell JA. Head scratching cases of MDR Gram-negatives other than Enterobacterales – *Pseudomonas aeruginosa*. IDWeek 2019, Washington DC, ISLL2 S076–822
- Tamma PD et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2015; 60(9):1319–1325.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections, abrufbar unter <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>
- Thelen P, Hamprecht A et al. In-vitro-Aktivität von Cefiderocol gegenüber klinischen multiresistenten und Carbapenem-resistenten gramnegativen bakteriellen Isolaten in Deutschland. *DIVI* 2020

Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021; 22: ciab176.

Van Duin D, Lok JJ, Earley M et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66(2):163–171.

Viaggi V, Meroni E, Mauri C et al. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against clinical isolates of ESBL-producing Enterobacteriaceae: a carbapenem-sparing therapeutic option. *ECCMID 2018, Madrid P2440*.

Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *ECCMID 2020, A5292*

Watkins RR, Van Duin D. Current trends in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *F1000 Res* 2019;doi:10.12688/f1000research.16517.2. WHO 2017: Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities.

Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M 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. Published Online October 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30731-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3)

Zingg S, Nicoletti GJ, Kuster S et al. Cefiderocol for Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Real-world Experience From a Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 6, June 2020, ofaa185