

Multiresistente Infektionserreger: Gramnegative Bakterien – eine zunehmende Herausforderung

Autoren:

Prof. Dr. med. Holger Rohde

UKE Hamburg

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene

Dr. med. Stefan Angermair,

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charité Centrum Anästhesiologie und Intensivmedizin CC 7

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Dr. rer. nat. Kora Huber

Mikrobiologin

Consultant Infektiologie

Hintergrund

Multiresistente Erreger (MRE) spielen eine zunehmende Rolle als Infektionserreger – vor allem im Kontext nosokomialer Infektionen. Diese Tatsache stellt die Antibiotikatherapie weltweit vor immer größere Herausforderungen, und in der Folge sind MRE in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus von Politik und der Öffentlichkeit gerückt. MRE stellen in der Tat eine relevante Bedrohung dar. Dies gilt vor allem für Patienten auf einer Intensivstation sowie mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Jedoch spielen MRE-Infektionen auch außerhalb dieses Hochrisikokollektivs eine zunehmende Rolle

(Vincent et al. 2009, Roca et al. 2015, Köck und Cuny 2018, Cassini et al. 2019). Nach Schätzungen des European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) versterben pro Jahr etwa 25 000 Patienten an Infektionen durch resistente Erreger (Codjoe und Donkor 2018), wobei in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der „attributable deaths“ beobachtet wurde (Median-Wert im Jahr 2007 n = 11 144, im Jahr 2015 n = 27 249). Die Kosten für Infektionen durch resistente Erreger belaufen sich mittlerweile auf etwa 21 bis 34 Milliarden Dollar pro Jahr allein in den USA (Cassini et al. 2019).

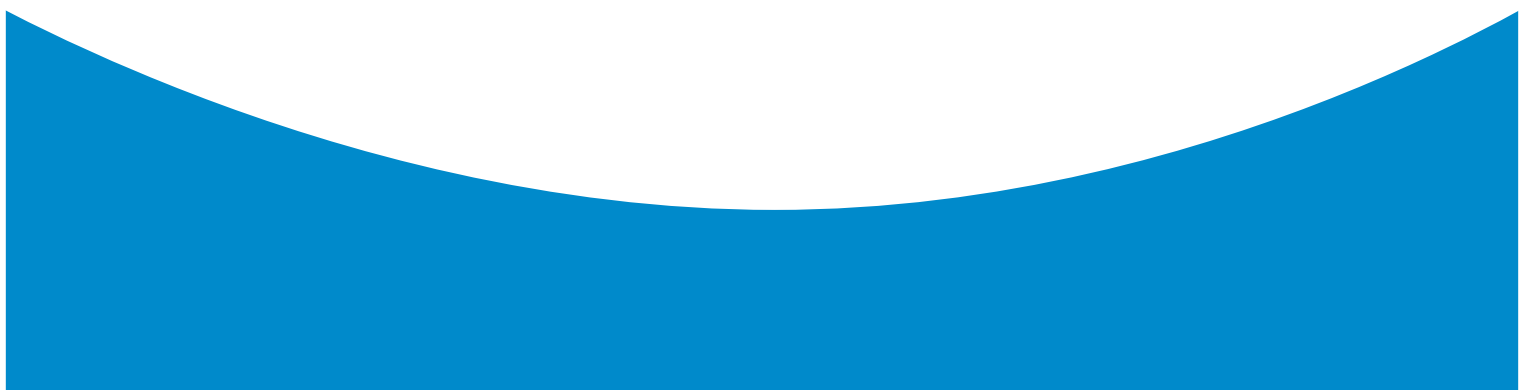
Multiresistente Erreger: „ESKAPE“-Gruppe und WHO-Definition

Unter dem Begriff „ESKAPE“ wurden 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 sind dies:

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

Auch *Clostridium difficile* wird von einigen Autoren in diese Gruppe einbezogen (Peterson 2009). Im Gegensatz zu den anderen oben genannten Erregern besteht die Problematik hier allerdings nicht in einer hohen Resistenzrate, sondern in der hohen Virulenz, der raschen Ausbreitung und Übertragbarkeit auf andere Patienten und den hohen Rückfallraten nach zunächst erfolgreicher Antibiotikabehandlung. Durch Antibiotic-Stewardship-Maßnahmen konnten *C.-difficile*-Infektionen bei hospitalisierten Patienten reduziert werden (Baur et al. 2017).

Die besondere Herausforderung liegt mittlerweile bei den o. g. gramnegativen Erregern (MRE/MRGN). MDR grampositive Erreger (MRSA und VRE) werden daher nur kurz bewertet.



Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

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 Echokardiographie
- Dosisadjustierung von Vancomycin
- Gezielte Therapie von MSSA mit Flucloxacillin
- Behandlungsdauer mindestens 14 Tage, bei kompliziertem Verlauf auch länger

Die MRSA-Prävalenz ist in den meisten europäischen Ländern rückläufig (Geffers et al. 2016). In Deutschland liegt der MRSA-Anteil unter 20% (Köck und Cuny 2018, Kresken 2018). Der Trend zu rückläufigen MRSA-Zahlen drückt sich auch 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-Resistenz-Situation beigetragen. Die aktuelle Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) bestätigt eine rückläufige MRSA-Rate (Kresken 2018).

Zur Behandlung von MRSA-Infektionen steht heute eine Vielzahl von Antibiotika unterschiedlicher Klassen zur Verfügung, die in Abhängigkeit von Fokus, Schweregrad und Begleiterkrankungen eingesetzt werden. So konnten für das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid Vorteile bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie gezeigt werden, Daptomycin und Vancomycin werden bevorzugt bei Bakteriämien und Sepsis empfohlen (Bodmann und Grabein 2018 p-e-g.org_Leitlinien).

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

E. faecalis und *E. faecium* kommen vor allem bei schweren intraabdominellen Infektionen (sekundäre, postoperative Peritonitis, tertiäre Peritonitis) oder schwerer abdomineller Sepsis vor. 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, Tigecyclin, Linezolid) sind bei *E. faecium* wirksam. Bei Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) sind Tigecyclin oder Linezolid oftmals die einzigen Therapieoptionen (Schmitz 2012, Eckmann et al. 2013, www.p-e-g.org).

- Klinisch bedeutsame Enterokokken-Spezies sind *E. faecalis* und *E. faecium* als Erreger von Endokarditiden und nosokomialen Infektionen. Aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber den Cephalosporinen der 1.– 4. Generation ist die Zahl der therapeutischen Alternativen gering. Mittel der Wahl bei *E. faecalis*-Infektionen ist Ampicillin. Da die meisten *E. faecium*-Isolate auch Aminopenicillin-, Acylureidopenicillin- und Carbapenem-resistent sind, wird häufig Vancomycin eingesetzt. *E. faecium* wird vermehrt bei nosokomialen Infektionen nachgewiesen. Besorgniserregend ist der Anstieg an VRE-Stämmen (Gastmeier et al. 2014). Bei *E. faecium* zeigte die aktuelle PEG-Resistenzstudie einen Anstieg der Vancomycin-Resistenz auf 24,4% (Abb. 1) (Kresken 2018).
- Im europäischen Vergleich ist der Anteil Vancomycin-resistenter Stämme bei *E. faecium* in Deutschland mit am höchsten (Gastmeier et al. 2014).

WHO-Definition

Im Februar 2017 hat die World Health Organization (WHO) ihre erste Liste zum Thema „Antibiotic resistant priority Pathogens“ präsentiert. Die multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN) *Enterobacterales* (ESBL-produzierend; Carbapenem-resistent) sowie Carbapenem-resistente *Pseu-*

domonas aeruginosa und *Acinetobacter baumannii* werden als Erreger mit höchstem Bedrohungspotenzial bewertet (Priorität 1: CRITICAL) (Tab. 1) (WHO-Guideline 2017, Hawkey 2019).

Tabelle 1: Infektionserreger mit höchstem Bedrohungspotenzial nach WHO (WHO-Guideline 2017, Hawkey 2019).

<p>Priority 1: Critical</p> <p><i>Enterobacterales = Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	<p>Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend Carbapenem-resistent Carbapenem-resistent</p>
<p>Priority 2: High</p> <p><i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Salmonellae</i> <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>

In Deutschland gibt es eine steigende Zahl von MRGN-ausgelösten Infektionen, in anderen Regionen haben diese bereits bedrohliche Ausmaße angenommen (Bush 2018a, Fritzenwanker et al. 2018, Köck und Cuny 2018, Pfennigwerth, RKI 2018). Aufenthalte in Regionen mit hoher MRGN-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 (Armand-Lefèvre et al. 2018, Fritzenwanker et al. 2018, Ruppé et al. 2018, Cassini et al. 2019).

Viele MRGN-Infektionen sind Folge schwerer Grunderkrankungen oder größerer chirurgischer Eingriffe und können nur teilweise durch verbesserte krankenhaushygienische Maßnahmen vermieden werden (Fussen und Lemmen 2016, Gastmeier et al. 2016). Intensivpatienten erfüllen gleichzeitig mehrere Risikofaktoren, sodass die Behandlung von schwer kranken Patienten mit Infektionen zu den Kernaufgaben in der Intensivmedizin gehört (Fussen und Lemmen 2016). Im Rahmen der EPIC-II-Prävalenzstudie aus dem Jahr 2009 (1265 teilnehmende Intensivstationen, 13 796 behandelte Patienten) wurden bei 51 % der Patienten Infektionen festgestellt, von denen 23 % durch resistente Erreger verursacht worden waren

(Vincent et al. 2009). Vor allem die Zunahme der MRGN-Inzidenz erschwert die Behandlung und erhöht die Morbidität und Letalität erheblich (Kaye und Pogue 2015, Köck und Cuny 2018, Chen et al. 2019). Für mehrere Jahrzehnte wurden überwiegend Beta-Laktam-Antibiotika (hierzu gehören Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame) eingesetzt, um Infektionen durch gramnegative Erreger zu behandeln. Die zunehmende Resistenz dieser Erreger, die überwiegend durch Beta-Laktamase-Produktion verursacht wird, erschwert jedoch zunehmend den klinischen Einsatz dieser Antibiotika (http://ecdc...Antimicrobial_resistance_interactive_database, Codjoe und Donkor 2018, Fritzenwanker et al. 2018, Cassini et al. 2019).

Beta-Laktamasen sind Bakterienenzyme, die in der Lage sind, den Beta-Laktam-Ring zu hydrolysieren und das Antibiotikum dadurch irreversibel zu zerstören. Sie werden vor allem von gramnegativen Bakterien, insbesondere aus der Ordnung der *Enterobacterales* und der Gruppe 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, Bush 2018b, Bush und Bradford 2019).

Tabelle 2: Beta-Laktamase-Klassifikation nach Ambler (Nordmann 2016)..

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

Heute sind fast 3000 verschiedene Beta-Laktamasen bekannt, im Jahr 1961 waren es vermutlich weniger als ein Dutzend. Tabelle 3 gibt eine Übersicht zur Zunahme der bekannten Beta-Laktamasen seit dem Jahr 1995 (Bush 2018b).

Tabelle 3: Zunahme der bekannten Beta-Laktamasen seit 1995 (mod. nach Bush 2018b).

Enzym	Klasse*	Gruppe	Anzahl im Jahr		
			1995	2005	2018
CMY	C	1	1	22	139
PDC1	C	1	1	1	226
ADC2	C	1	0	7	81
TEMs	A	2b, 2be, 2br	36	153	224
SHVs	A	2b, 2be, 2br	6	89	193
CTX-M	A	2be	2	51	182
KPC	A	2f	0	3	24
OXAs	D	2d	18	88	520
IMP	B	3	1	23	53
VIM	B	3	0	12	46
NDM	B	3	0	0	14
Gesamt			217	584	2771

* Klassen nach Ambler (1980); Gruppen nach Bush-Jacoby-Medeiros (1995)

1: PDC = *Pseudomonas*-derived Cephalosporinase

2: ADC = *Acinetobacter*-derived Cephalosporinase

Die Entwicklung von Beta-Laktamase-Inhibitoren wie Sulbactam, Clavulansäure oder Tazobactam wurde 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-Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL). ESBL sind Enzyme, die neben den Penicillinen auch Cephalosporine hydrolysieren. ESBL-produzierende Stämme weisen häufig zusätzlich weitere Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen auf (z. B. Fluorchinolone). Aus diesem Grund werden für die Therapie von ESBL-produzierenden *Enterobacterales* häufig Carbapeneme eingesetzt werden – dies ist auch als eine Ursache für die gravierende Zunahme Carbapenem-resistenter Organismen (CRO) zu sehen. In manchen europäischen Ländern wie Griechenland und Italien sowie im asiatischen Raum wird die Carbapenem-Resistenz maßgeblich durch Carbapenemasen verursacht. Hier hat die Prävalenz von CRO inzwischen bedrohliche, nicht vorhersehbare Ausmaße angenommen. Carbapenem-Antibiotika werden durch Carbapenemasen irreversibel zerstört, und die genetische Lokalisation der entsprechenden Enzyme auf mobilen Elementen (Plasmiden) ermöglicht eine rasche Weiterverbreitung auch über Speziesgrenzen hinaus. Aus diesem Grund werden Carbapenemase-bildende MRGN als Erreger mit höchster Bedrohungsstufe eingeschätzt (<https://www.cdc.gov/drugresistance>, WHO 2017, Bush 2018b, Cassini et al. 2019). Wichtige Carbapenemasen sind die *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. NDM-1, VIM u. a.) und vor allem OXA-48, die in Deutschland am häufigsten vorkommen (Pfennigwerth RKI 2018, Bush und Bradford 2019). Durch die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten bei Infektionen durch MRGN besteht ein dringender Bedarf an neuen Behandlungsstrategien, um der wachsenden Bedrohung begegnen zu können.

Der neu entwickelte Beta-Laktamase-Inhibitor Avibactam hemmt neben ESBLs auch Carbapenemasen des Serin-Typs wie KPC und auch OXA-48-Carbapenemasen, nicht aber Metallo-Beta-Laktamasen. Die klinische Wirksamkeit der Kombination Ceftazidim-Avibactam, die weltweit und auch in Deutschland zugelassen ist, konnte bei MRGN einschließlich KPC- und OXA-48-Produzenten in Zulassungsstudien sowie im klinischen Alltag unter Beweis gestellt werden (Bush 2018a, Bush 2018b, Van Duin et al. 2018, Bush und Bradford 2019, Pogue et al. 2019, Tumbarello et al. 2019).

Nach ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) sind multiresistente Bakterien in Europa für insgesamt 25 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich, führen zu einer Zunahme der Hospitalisierung um 2,5 Tage und verursachen zusätzliche jährliche Kosten von über 1,5 Milliarden Euro (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx, Mutters und Mutters 2010, Cassini et al. 2019).

Die weltweit zunehmende Resistenzentwicklung bakterieller Infektionen bestimmt zunehmend auch die politische Diskussion und führt zu erhöhter medialer Aufmerksamkeit. Sowohl auf dem G7-Gipfel, beim B-Debate-Meeting als auch im Rahmen der Weltgesundheitsversammlung (WHO) 2015 und 2017 wurden Möglichkeiten zur Vermeidung der Entstehung und Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger diskutiert (Roca et al. 2015, WHO 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 den sich daraus entwickelnden Risiken für die Entstehung und Weiterverbreitung von Resistenzplasmiden über Nutztiere und Nahrungsmittel im humanmedizinischen Bereich (Roca et al. 2015, Madec et al. 2017, Köck und Cuny 2018, Madec und Haenni 2018).

Als eine effektive Maßnahme, die Resistenzsituation kontinuierlich zu verbessern und einer weiteren Entstehung und Ausbreitung von MRGN entgegenzuwirken, hat sich die Etablierung von Antibiotic-Stewardship-Programmen (ABS) erwiesen (Baur et al. 2017). 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 des 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. 4) (de With et al. 2013). Ein englisches Update wurde publiziert (de With et al. 2016).

Tabelle 4: Antibiotic Stewardship (ABS): Strategien für eine effizientere Antibiotikabehandlung bei Klinikinfektionen (de With et al. 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 sobald möglich**
- **Geeignete Kombinationsregime nur 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 Letalität um 35%, RR: 0,65; 95%-KI: 0,54–0,80; $p > 0,0001$)
- Deeskalation (Reduktion der Letalität 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. zeigten, dass die Nutzung unterschiedlicher Therapieoptionen (Substanzen), indikations- und patientenspezifisch, die Resistenzselektion reduzieren kann (Sandiumenge et al. 2006). Dies ist essentiell, da mit allen Antibiotika bei zu häufigem und einseitigem Einsatz Resistenzen auftreten können (Bush und Bradford 2019).

Resistenzsituation in Deutschland: Aktuelle Surveillance-Daten

Seit vielen Jahren führt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) Untersuchungen zur Resistenzsituation in Deutschland durch. Die aktuellen Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt und beinhalten Isolate aus dem Jahr 2016. Die ESBL-Raten für *Enterobacterales* liegen bei *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* im Bereich von 15–20%. Unveränderte oder rückläufige Resistenzraten wurden für *Pseudomonas aeruginosa*

erhoben, allerdings liegt die Carbapenem-Resistenz bei Isolaten von Intensivpatienten bei 20%. Bezogen auf alle Isolate ging die Resistenz bei *Acinetobacter baumannii* deutlich zurück. Im grampositiven Bereich fällt ein Rückgang der Resistenz bei *Staphylococcus aureus* auf, einschließlich MRSA, demgegenüber erhöhte sich die Rate an Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VRE) (Abb. 1) (Kresken 2018).

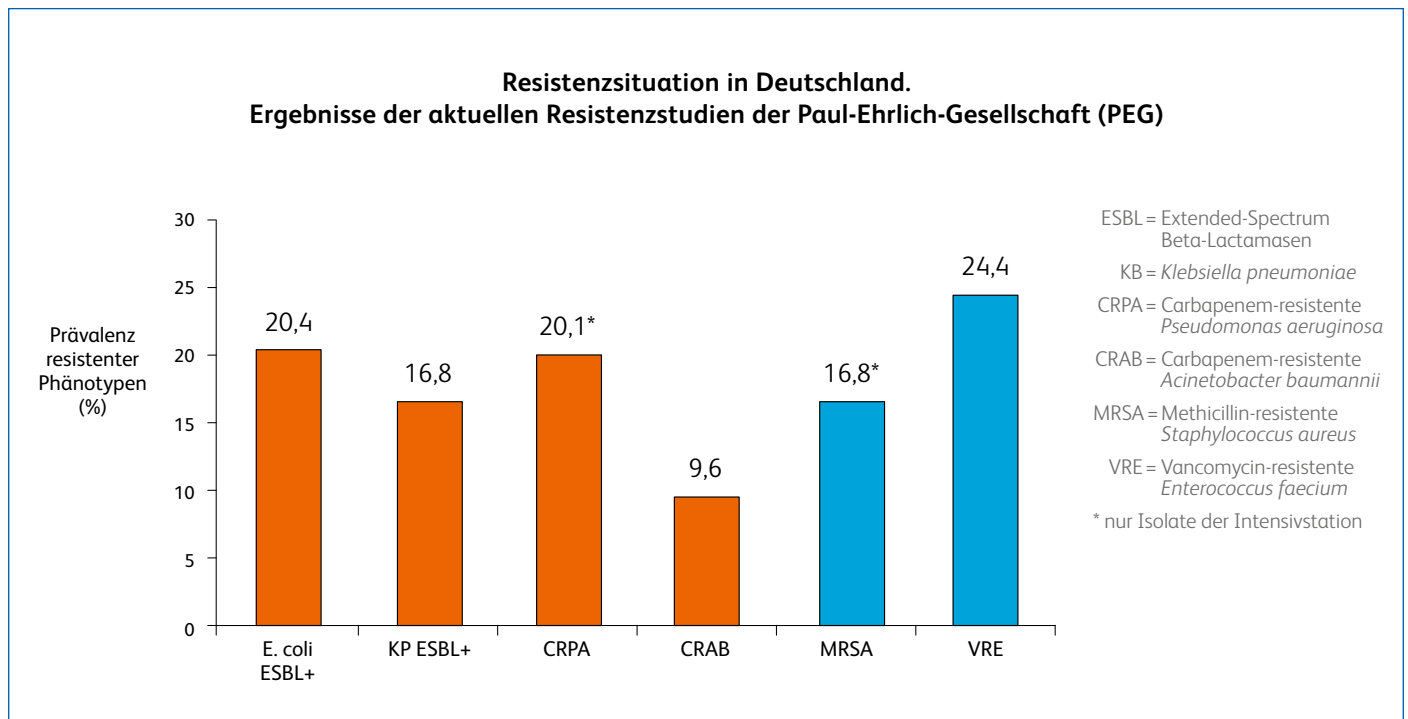


Abbildung 1: Resistenzsituation in Deutschland. Ergebnisse der aktuellen Resistenz-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) (Kresken 2018).

Nach RKI-Informationen wurde im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Deutschland im Jahr 2017 bei 2533 Isolaten (2016: 2262) eine Carbapenemase nachgewiesen. Es zeigten sich, wie in den Vorjahren, deutliche Unterschiede in der Häufigkeit einer Carbapenemase in den einzelnen Spezies. Während bei einigen Spezies der Anteil der Carbapenemase-Produzenten hoch war, wie bei *Acinetobacter baumannii* mit 96,4%, *E. coli* mit 55% und *Klebsiella pneumoniae* mit 53,2%, war bei anderen Spezies eine Carbapenemase weniger häufig Ursache erhöhter Carbapenem-

MHKs (MHK = Minimale Hemmkonzentration). So fanden sich bei *Pseudomonas aeruginosa* nur in 27,7% und bei *Klebsiella* (früher *Enterobacter*) *aerogenes* nur in 3,7% der im NRZ untersuchten Isolate Carbapenemasen (Tab. 5) (Pfennigwerth RKI 2018).

Tabelle 5: Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate nach Spezies im Jahr 2017 in Deutschland (Pfennigwerth RKI 2018).

	Anzahl der getesteten Isolate	Anzahl der Carbapenemase-produzierenden Isolate
<i>Enterobacterales</i>	3.541	1.594 (45,0%)
<i>E.coli</i>	596	328 (55,0%)
<i>Klebsiella . pneumoniae</i>	1.412	752 (53,2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	617	199 (32,3%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	323	12 (3,7%)
<i>andere Enterobacterales</i>	593	304 (51,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.532	424 (27,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	474	457 (96,4%)

Die besondere Problematik multiresistenter gramnegativer Erreger (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 ≥ 5 ehemals wirksame Antibiotikaklassen resistent geworden sind, zu einem erheblichen Problem entwickelt (Maragakis 2010, Doi et al. 2017, Codjoe und Donkor 2018, Fritzenwanker 2018, Cassini et al. 2019, http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages.aspx).

Innerhalb der MRGN-Gruppe sind Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern (CRO = carbapenem resistant organisms) besonders bedrohlich, da bei häufig vorliegenden Ko-Resistenzen nur noch wenige Therapieoptionen verbleiben (Maechler et al. 2015, Doi et al. 2017, Codjoe et al. 2018, Fritzenwanker et al. 2018, Mischnik et al. 2018, Cassini et al. 2019).

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. MRGN-Infektionen stellen aktuell die größte Herausforderung bei der Antibiotikatherapie dar (Maragakis 2010, Maechler et al. 2015).



Multiresistente gramnegative Erreger: 3MRGN und 4MRGN

Die Vielzahl der multiresistenten Phänotypen macht es schwierig, krankenhaushygienische Maßnahmen auf dem Boden komplexer Erregertypisierungen zu etablieren. 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 gegen über 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 *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli*), *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. 6) (Noll et al. 2015, Fritzenwanker et al. 2018).

Tabelle 6: MRGN-Klassifizierung in Deutschland: 3MRGN (Resistenz gegenüber 3 Antibiotikaklassen) und 4MRGN (Resistenz gegenüber 4 Antibiotikaklassen) (Noll et al. 2015, Fritzenwanker et al. 2018).

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

3MR = 3-fache Resistenz; 4MR = 4-fache Resistenz; RI=resistent oder intermediär; S=empfindlich

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 *Enterobacterales*

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 ande-

ren 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 *Enterobacterales* 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 *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 4–23 % 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 et al. 2016, Hamprecht 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. Es 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. Unter 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 % 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. 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 Hemmkonzentration (MHK < 4 mg/l), eine höhere Dosierung von mindestens 4 x 4,5 g Piperacillin/Tazobactam und ein Fokus in den Harn- oder Gallenwegen, da hier das Antibiotikum besonders hohe Wirkspiegel erreicht (Rodriguez-Baño et al. 2012). Bei Patienten mit *E.-coli*- oder *Klebsiella-pneumoniae*-Blutstrominfektionen und Ceftriaxon-Resistenz resultierte die Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam im Vergleich zu Meropenem nicht in einer Nichtunterlegenheit bezüglich der 30-Tage-Letalität (Merino-Trial). Diese Ergebnisse befürworten nicht den Einsatz von Piperacillin-Tazobactam bei diesen Patienten (Harris et al. 2018).

- 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 *Enterobacterales* in der Klinik beigetragen. Dies gilt auch für andere über viele Jahre im Klinikalltag eingesetzte Standardantibiotika (Hendrik et al. 2015, Pletz et al. 2015).

- Mittlerweile konnte eine Vielzahl an unterschiedlichen ESBL isoliert und identifiziert werden. In Übereinstimmung mit den europäischen Ergebnissen stellen ESBLs vom CTX-M-15-Typ den Hauptanteil bei den in deutschen Kliniken isolierten *Enterobacterales* (Kresken et al. 2016).
- In Deutschland beträgt nach Angaben der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2016 die ESBL-Prävalenz bei klinischen *Klebsiella-pneumoniae*-Isolaten 16,8%, bei *E.-coli*-Isolaten 20,4% (Abb. 1) (Kresken 2018).
- In anderen europäischen Ländern liegt der ESBL-Anteil bei klinischen Isolaten deutlich höher ($\geq 30\%$ in Frankreich, $\geq 40\%$ in Italien) (Lob et al. 2016).
- Bei Fluorchinolonen und Cotrimoxazol liegen die Resistenzraten bei ESBL-bildenden *Enterobacterales* bei über 60%. Sie sind nur nach entsprechender Empfindlichkeitsprüfung für eine Therapie von ESBL-Infektionen geeignet (Navarro-San Francisco 2016).
- Mit Ceftazidim-Avibactam und Ceftolozan-Tazobactam stehen zwei neue Cephalosporin-Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen mit Aktivität bei ESBL-produzierenden *Enterobacterales* zur Verfügung (Bush 2018b, Fritzenwanker et al. 2018, Morrissey et al. 2018, Bush und Bradford 2019, Pogue et al. 2019).
- Morrissey et al. testeten die Empfindlichkeit bei 191 ESBL-bildenden *Enterobacterales*, die von Patienten in Deutschland, Frankreich, Italien, UK und den USA isoliert worden waren. In einer weiteren Auswertung derselben *In-vitro*-Studie wurden nur ESBL-bildende *Klebsiella-pneumoniae*-Isolate (n=87) berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt und bestätigen eine schlechte *In-vitro*-Wirksamkeit der 3.-Generations-Cephalosporine am Beispiel Ceftazidim und der Fluorchinolone (Ciprofloxacin). Für die neue Cephalosporin-Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombination Ceftolozan-Tazobactam liegen die Empfindlichkeitsraten bei ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* deutlich niedriger als für das gesamte ESBL-Kollektiv. Gleiches gilt für Piperacillin-Tazobactam und das Aminoglykosid-Antibiotikum Gentamicin. Alle ESBL-Isolate erwiesen sich als empfindlich gegenüber der neuen Beta-Laktamase-Inhibitor-Kombination Ceftazidim-Avibactam (Morrissey et al. 2018).
- Die Ergebnisse werden bestätigt durch eine Untersuchung bei 90 ESBL-positiven *Enterobacterales*-Isolaten (*E. coli* n=45; *Klebsiella pneumoniae* n=45). Alle 90 Ceftazidim-nichtempfindlichen ESBL-Isolate waren empfindlich gegenüber Ceftazidim-Avibactam, da durch Kombination mit Avibactam die Ceftazidim-*In-vitro*-Wirksamkeit bei ESBL-bildenden *Enterobacterales* wieder voll hergestellt werden kann und die MHK_{50} - und MHK_{90} -Werte um das 64- und >256-Fache reduziert werden konnten (Viaggi et al. 2018).
- 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.

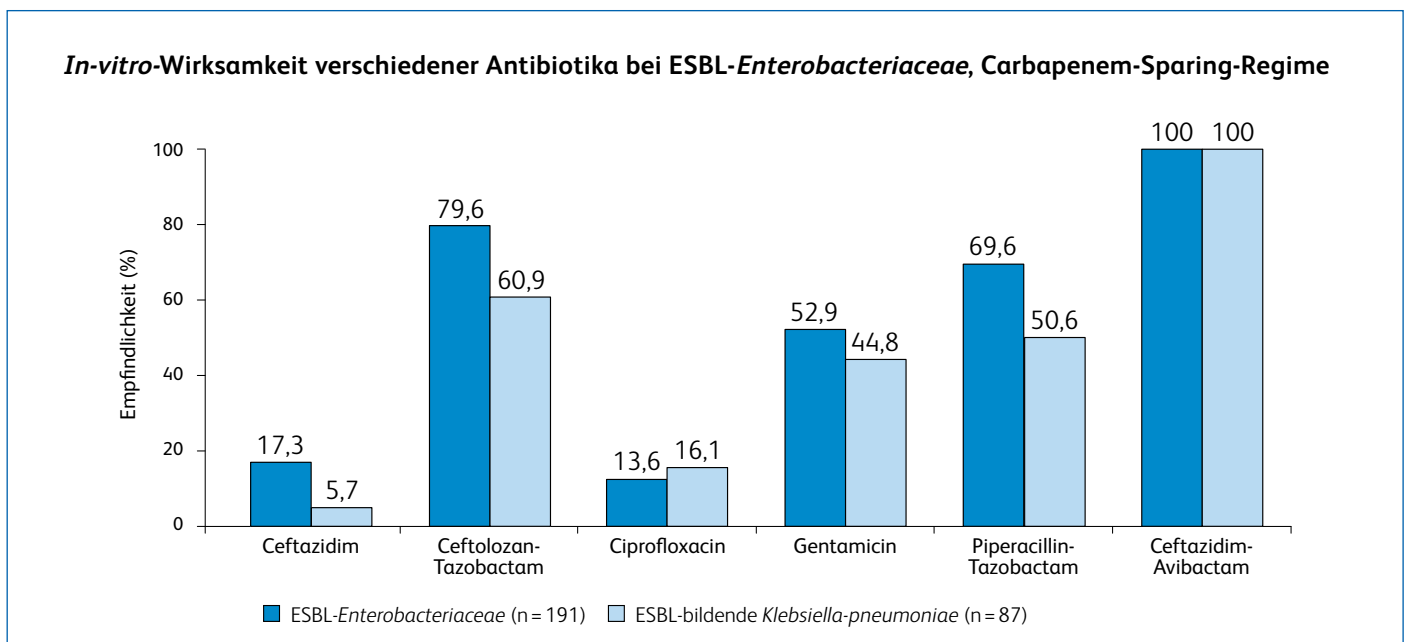


Abbildung 2: *In-vitro*-Wirksamkeit verschiedener Antibiotika bei ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae/Enterobacterales*. Ergebnisse aus Europa/Deutschland (Morrissey et al. 2018).

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 auf *Enterobacterales* (waren in der Vergangenheit zu fast 100% Carbapenem-empfindlich) (Doi et al. 2017). In Ländern mit sehr hohem Carbapenem-Verbrauch (Griechenland, Italien) liegen die Carbapenem-Resistenz-Raten bei 30% und mehr (z. B. auf Transplantationsstationen) (Cornaglia 2016, Nordmann 2016).

Es besteht Bedarf an Nicht-Carbapenem-Antibiotika, die auch bei schweren ESBL-Infektionen als sogenannte „Carbapenem-Sparing-Regime“ zum Einsatz kommen können (Cornaglia 2016, Navarro-San Francisco 2016, Nordmann 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 nur bei *E. coli* und HWI); Tigecyclin (Glycylcyclin-Antibiotikum); (Eckmann und Solomkin 2015, Navarro-San Francisco 2016, Bodmann und Grabein 2018, Morrissey et al. 2018).
- 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) (Rodriguez-Baño et al. 2012, Navarro-San Francisco 2016)

Therapieoptionen bei ESBL-Infektionen

- Carbapenem-Antibiotika gelten als Mittel der Wahl bei 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).
- Experten bewerten Ceftazidim-Avibactam als potenzielle therapeutische Option für die Behandlung von Infektionen durch ESBL-bildende *Enterobacterales*, die dazu beitragen könnte, den Carbapenem-Einsatz sinnvoll zu reduzieren (Bassetti und Shields 2018, Bush 2018b, Viaggi et al. 2018, Bush und Bradford 2019).
- Eine potenzielle Option bei komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis durch ESBL-produzierende *E. coli* ist Ceftolozan-Tazobactam.
- Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen durch ESBL-bildende Erreger können bei nachgewiesener Empfindlichkeit oral bioverfügbare Substanzen wie Nitrofurantoin oder Fosfomycin eingesetzt werden.

Carbapenem-resistente gramnegative Erreger (CRO)

Klinisch relevante Mikroorganismen mit erworbenen Carbapenem-Resistenzen lassen sich sowohl den *Enterobacterales* als 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 kann durch Kombination von Mechanismen, die allein keine verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit induzieren würden, ein Carbapenem-resistenter Phänotyp entstehen. Verschiedene Erreger nutzen diese Mechanismen in unterschiedlicher Häufigkeit (Chen et al. 2019).

Carbapenemasen lassen sich strukturell und biochemisch in unterschiedliche Klassen einordnen. Gebräuchlich ist die Klassifikation nach Ambler. In dieser finden sich Carbapenemasen in Klasse A, B und D (Abb. 3) (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. 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 beim Menschen zugelassene Inhibitoren 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 (Tab. 7). Wichtige Ausnahme hiervon sind die bei *Acinetobacter baumannii* nachgewiesenen OXA-Enzyme (Bush und Bradford 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 3: Einteilung der verschiedenen Carbapenemasen nach Ambler-Klasse A, B und D sowie deren Hauptvorkommen nach unterschiedlichen geographischen Regionen (Nordmann 2016).

Eine aktuelle Übersicht zur Wirksamkeit verschiedener neuer Beta-Laktamase-Inhibitoren im Vergleich bei Beta-Laktamasen vom Typ ESBL, AmpC und Carbapenemasen zeigt Tabelle 7 (Bush und Bradford 2019, Hawkey 2019).

Tabelle 7: Wirksamkeit neuer Beta-Laktamase-Inhibitoren im Vergleich (Bush und Bradford 2019, Hawkey 2019).

Struktur Gruppe	Inhibitor	β-Laktam-Partner	Entwicklungsstufe	Inhibitionsspektrum				
				ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	MBL
DBO	Avibactam	Ceftazidim	Zugelassen Ceftazidim-Avibactam	✓	✓	✓	✓	--
		Aztreonam	Phase 3	✓	✓	✓	✓	✓
	Relebactam	Imipenem	Phase 3	✓	✓	✓	--	--
	Nacubactam	Meropenem	Phase 1	✓	✓	✓	--	--
	Zidebactam	Cefepim	Phase 1	✓	✓	✓	--	--
	ETX2514	Sulbactam	Phase 2	✓	✓	✓	✓	--
Boronsäure	Vaborbactam	Meropenem	Zugelassen Meropenem-Vaborbactam	✓	✓	✓	--	--
	VNRX-5133	Cefepim	Phase 1	✓	✓	✓	✓	✓
Pyridin-2-Carboxylsäure	ANT431	Meropenem	Präklinisch	--	--	--	--	✓

Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE)

Es gibt keine *Enterobacterales* (früher *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 *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 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.

- Weltweit werden bei *Enterobacterales* viele unterschiedliche Carbapenemasen, die Carbapenem-Antibiotika inaktivieren können, isoliert und identifiziert (Tab. 2, 3 und 6; Abb. 3) (Nordmann 2016, Bush 2018ab, Bush und Bradford 2019).
- Carbapenemasen werden in erster Linie von *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* gebildet, kommen aber auch bei anderen *Enterobacterales* (*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* u. a.) vor (Nordmann 2016).
- Nach Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenserreger ist im Verlauf der Jahre ein kontinuierlicher Anstieg der Nachweise Carbapenemase-bildender *Enterobacterales* in Deutschland zu verzeichnen (Abb. 4) (Pfennigwerth RKI 2018).
- OXA-48 ist nach wie vor die häufigste Carbapenemase bei *Enterobacterales* in Deutschland, gefolgt von Carbapenemasen des KPC-Typs (Abb. 5).
- Zunehmend werden Isolate identifiziert, die über mehr als eine Carbapenemase verfügen (Abb. 5).
- Carbapenemasen werden am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* isoliert, wurden aber auch bei *E. coli* nachgewiesen (Pfennigwerth RKI 2018).

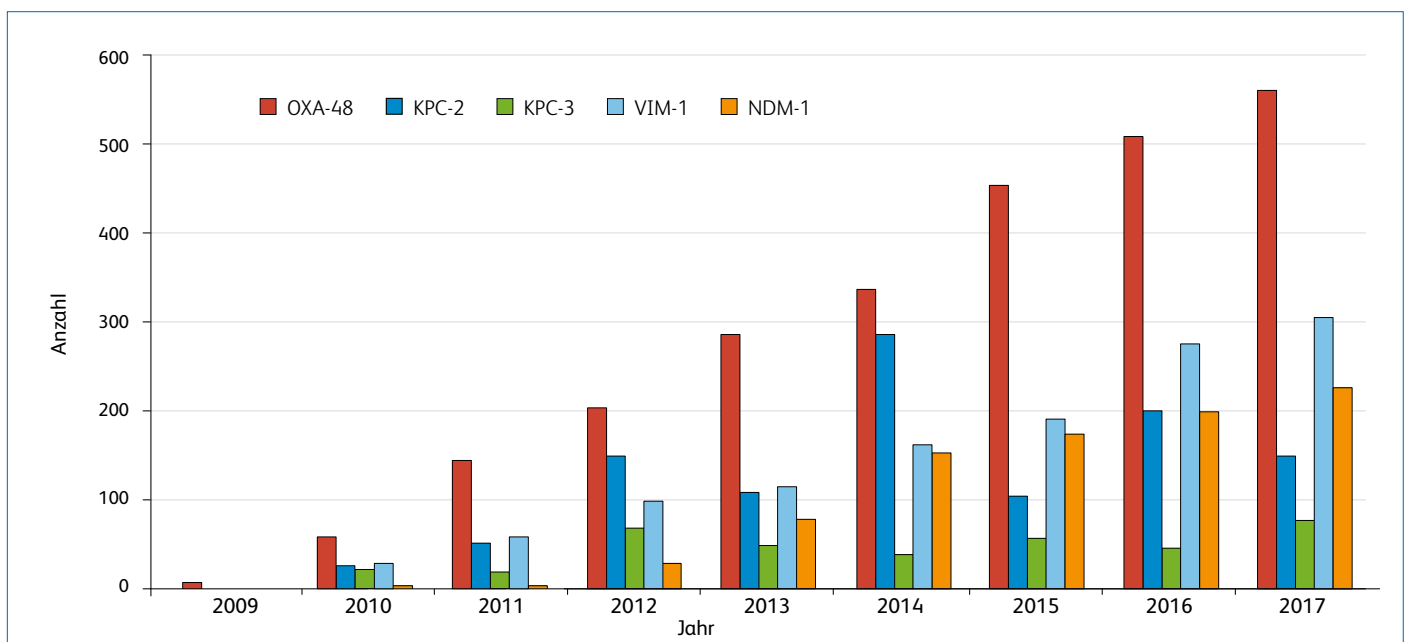


Abbildung 4: Carbapenemasen bei *Enterobacterales* in Deutschland im Verlauf der Jahre 2009–2017 (Pfennigwerth RKI 2018).

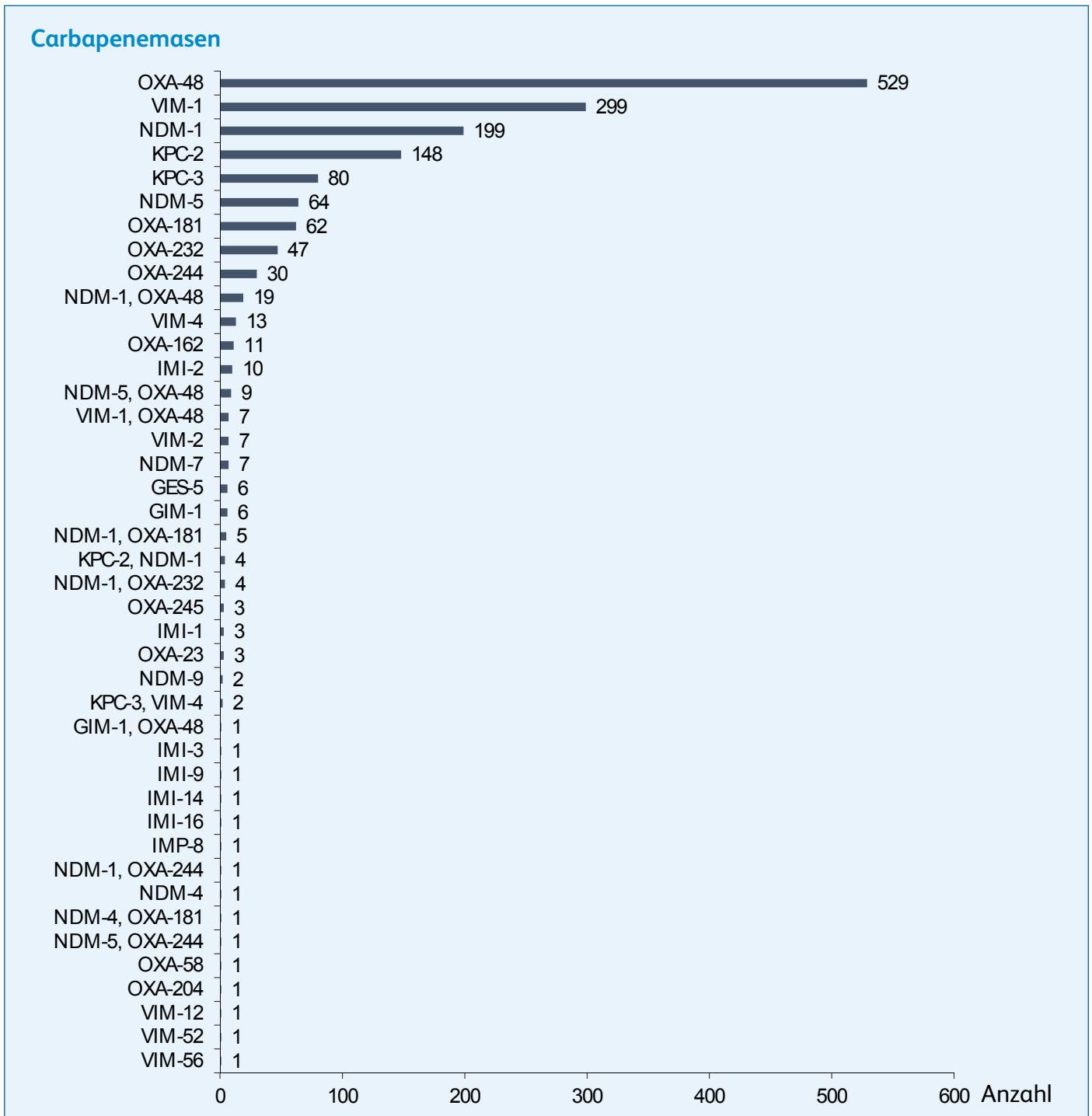


Abbildung 5: Carbapenemasen bei *Enterobacteriales* im Jahr 2017 in Deutschland (Pfennigwerth RKI, 2018).

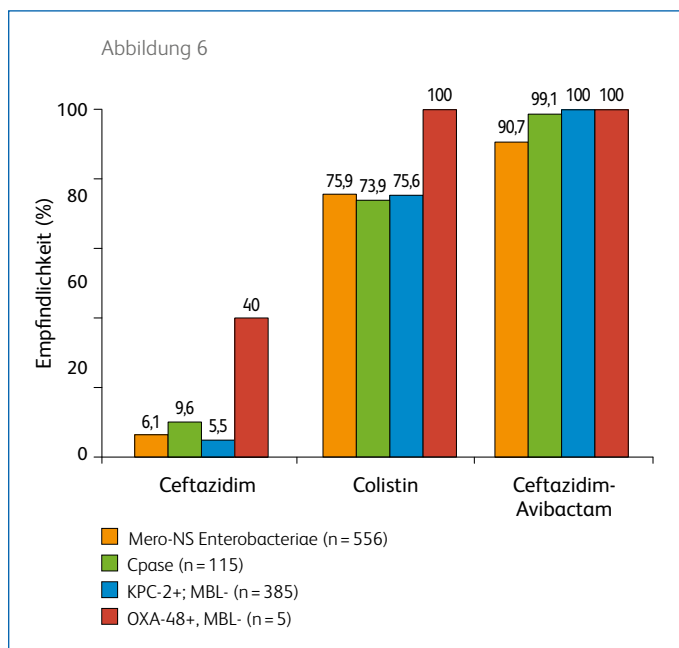
- Die weltweite Ausbreitung von CRE-Infektionen stellt eine besondere Bedrohung dar, da nur noch wenige Antibiotika über eine gute In-vitro-Wirksamkeit verfügen (Abb. 6 und 7) (Nordmann 2016, Kazmierczak 2018a, Kazmierczak 2018b, Mischnik et al. 2018, Pogue et al. 2019, Tumbarello et al. 2019).
- WHO und CDC (Center for Diseases Control) bewerten CRE als höchste Bedrohung (www.cdc.gov/drugresistance-threat-report-2013, WHO 2017).
- Invasive CRE-Infektionen sind mit hoher Letalität assoziiert (20–50 %) und betreffen meist Patienten mit hoher Morbidität (Pogue et al. 2019).
- Mit Ceftazidim-Avibactam steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, die gegenüber CRE und auch gegenüber Beta-Laktam-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* wirksam ist (Pogue et al. 2019). Höhere Überlebensraten versus Vergleichsregime wurden gezeigt (Van Duin 2018, Tumbarello et al. 2019).

Die therapeutischen Optionen bei Vorliegen eines Carbapenem-resistenten Phänotyps sind eingeschränkt. Grundsätzlich kommen neben Ceftazidim-Avibactam, Colistin und Tigecyclin auch Fosfomycin und Aminoglykoside infrage, die beiden

Letztgenannten allerdings nur als Kombinationstherapie, außerdem ist ihr Einsatz durch häufig vorliegende Ko-Resistenzen eingeschränkt. In Abhängigkeit vom nachgewiesenen Resistenzphänotyp sollen zur Therapie von CRE vorzugsweise Kombinationstherapien zum Einsatz kommen (Kofteridis 2016, Tumbarello et al. 2019). Hier wird in der Regel Colistin oder Ceftazidim-Avibactam mit weiteren Substanzen kombiniert (Rodriguez-Baño et al. 2018, Rodvold 2018).

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 % mit Blutstrominfektionen und Pneumonien) eine Überlegenheit in allen Zielparametern (Versterben in der Klinik, Entlassung nach Hause nach 30 Tagen vs. keine Entlassung bei Überleben) erreicht werden. Die prospektive Beobachtungsstudie war von 2011 bis 2016 in den USA durchgeführt worden (Tab. 7) (Van Duin et al. 2018). Vergleichbare Daten liefert eine Studie aus Italien (Tumbarello et al. 2019).

Kürzlich publizierte Therapieempfehlungen zur Behandlung von CRE-Infektionen differenzieren „Low Risk“- und „High Risk“-Patienten sowie Resistenzgrade der Erreger (Tab. 8a und 8b) (Rodriguez-Baño et al. 2018, Rodvold 2018).



MERO-NS: Meropenem-nichtsensibel; Cpase: Carbapenemase;
KPC: *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase; OXA-48; OXA-48-Carbapenemase;
MBL: Metallo-Beta-Laktamase

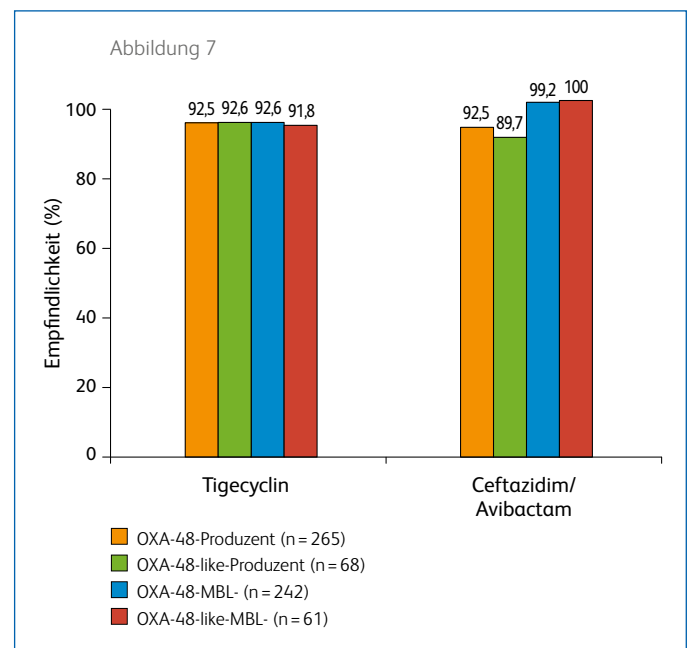


Abbildung 6 und 7: In-vitro-Wirksamkeit (% Empfindlichkeit) bei Carbapenem-nichtempfindlichen *Enterobacterales* (CRE) (Kazmierczak et al. 2018a, 2018b).

Tabelle 8: Initiale Colistin-Regime versus Ceftazidim-Avibactam-Regime (CAZ-AVI) bei CRE-Infektionen – CRACKLE-Studie (Van Duin et al. 2018)

	Ceftazidim-Avibactam 1st	Colistin 1st
BSI, n (%)	15 (39)	48 (48)
Pneumonie, n (%)	9 (24)	21 (21)
Colistin S, n/N (%)	23/30 (77)	63/68 (93)
Klinische Wirksamkeit		
Klinikletalität	9 %	32 %
Überleben in der Klinik	72 %	61 %
Entlassung nach Hause	18 %	7 %

Tabelle 8a: Empfohlene Therapieregime für Infektionen mit Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* (CRE) (Rodriguez-Baño et al. 2018, Rodvold 2018).

Risiko-Level, Erreger-Empfindlichkeit	„Backbone“-Antibiotikum	Zusätzliches Antibiotikum (Antibiotika)
Niedrigrisiko*, Monotherapie (entsprechend der Empfindlichkeit)	Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Meropenem, Ceftazidim, Aztreonam, Colistin, Tigecyclin oder Aminoglykosid	Bei intermediärer Empfindlichkeit: andere Option wählen oder Kombination
Hochrisiko*, Kombinationstherapie, Beta-Laktam-empfindlich (Einsatz entsprechend Empfindlichkeit)	Ceftazidim-Avibactam**, Meropenem-Vaborbactam**, Meropenem (MHK \leq 8 mg/l), Ceftazidim oder Aztreonam	Colistin, Tigecyclin, Aminoglykosid oder Fosfomycin

* IMCREMENT Mortality-Score: Niedrigrisiko < 8 points, Hochrisiko \geq 8 points

** Keine Daten für Notwendigkeit einer Kombinationstherapie bei Einsatz als „Backbone“-Substanz. Infektionsort/Ausgangspunkt bei Antibiotikawahl berücksichtigen.

Tabelle 8b: Carbapenem-resistente *Enterobacterales* „High-risk“-Kombinationstherapie (Rodriguez-Baño et al. 2018, Rodvold 2018).

Risiko-Level, Erreger-Empfindlichkeit	„Backbone“-Antibiotikum	Zusätzliches Antibiotikum (Antibiotika)
Resistent gegenüber allen Beta-Laktam-Antibiotika; empfindlich gegenüber mindestens 2 Antibiotika, einschließlich Colistin	Colistin	Tigecyclin, Aminoglykosid oder Fosfomycin
Resistent gegenüber allen Beta-Laktam-Antibiotika und Colistin; empfindlich gegenüber mindestens 2 Antibiotika	Tigecyclin oder Aminoglykosid	Tigecyclin oder Aminoglykosid, Fosfomycin
Pandrug-resistent* oder empfindlich gegenüber nur einem Antibiotikum	Meropenem plus Ertapenem, oder Ceftazidim-Avibactam plus Aztreonam	Zusätzlich jedes aktive Antibiotikum; Erwägung: Antibiotikum i.d. Entwicklung; <i>In-vitro</i> -Testung auf synergistische Kombinationen

*resistent gegenüber allen Antibiotika

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 $\leq 8\text{mg/l}$ beträgt (Kofteridis 2016). Für die Wahl geeigneter Kombinationsregime stehen jedoch keine Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Verfügung.

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

- Ceftazidim-Avibactam (Nicht-Metallo-Beta-Laktamasen)
- Colistin
- Tigecyclin

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 *Enterobacterales* bewährt; auch Dreifachkombinationen wurden erfolgreich eingesetzt (Rodriguez-Baño et al. 2018, Pogue et al. 2019, Tumbarello et al. 2019, Watkins und Van Duin 2019).

Multiresistente *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. 8)
3. 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, Carbapenemen wie Imipenem und Meropenem) ist in den letzten Jahren zu beobachten (Athanasίου und Kopsini 2018). Diese Resistenzen liegen häufig in Kombination vor, sodass entsprechend die Isolate als multiresistent betrachtet 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

27,7% im Jahr 2017 in Deutschland (s. Tab. 4) (Pfennigwerth RKI 2018). Aufgrund der ursächlichen Resistenzmechanismen ist es möglich, dass auch Carbapenem-resistente Stämme empfindlich gegenüber Acylaminopenicillinen (Piperacillin+/-Tazobactam) oder Ceftazidim bleiben.

- 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.
- Neue Antibiotika mit guter *Pseudomonas-aeruginosa*-Aktivität sind Ceftolozan-Tazobactam (Kombination aus neuem Cephalosporin mit bekanntem Beta-Laktamase-Inhibitor [BLI]) und Ceftazidim-Avibactam die Kombination mit neuem BLI (Eckmann und Solomkin 2015, Sader et al. 2018, Hackel und Sahm 2019).
- Im Rahmen des INFORM-Surveillance-Programms untersuchten Sader et al. insgesamt 1337 *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme, die im Jahr 2017 von Patienten in US-Kliniken isoliert worden waren. Die Ergebnisse zur Empfindlichkeit der Isolate zeigt Tabelle 9. Die Autoren folgern, dass Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam eine vergleichbare *In-vitro*-Wirksamkeit (% Empfindlichkeit S) bei *Pseudomonas aeruginosa* aufweisen (96,5 bzw. 96,2 % S) einschließlich gegenüber MDR-Stämmen (84,9 bzw. 86,4 % S) und XDR-Stämmen (79,4 bzw. 80,4 % S) (Sader et al. 2018).

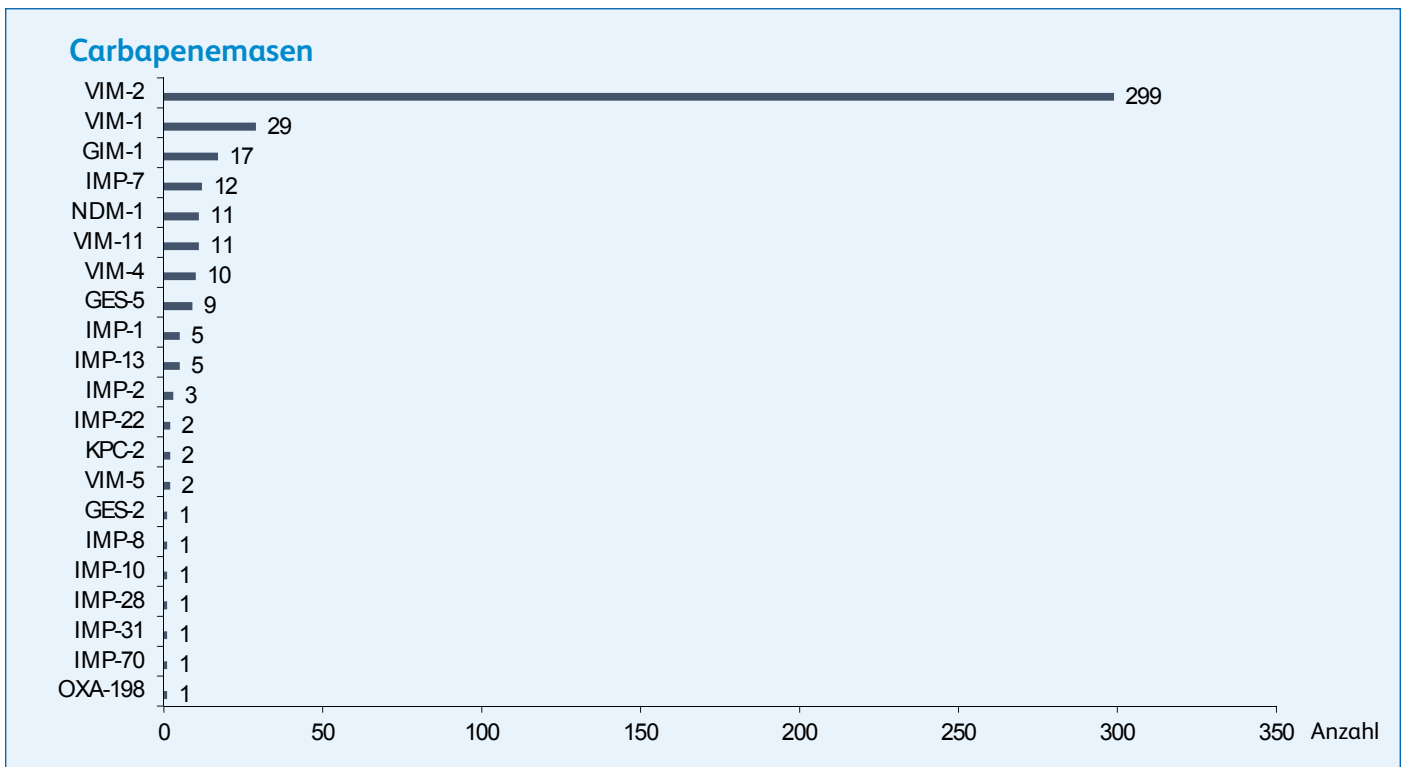


Abbildung 8: Carbapenemasen bei *Pseudomonas aeruginosa* im Jahr 2017 in Deutschland (Pfennigwerth RKI 2018).

Tabelle 9: In-vitro-Wirksamkeit verschiedener Breitspektrum-Beta-Laktam-Antibiotika gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* isoliert von Pneumonie-Patienten auf Intensivstationen im Jahr 2017 (Sader et al. 2018).

Erreger (Anzahl getestet)	% empfindlich			
	Ceftazidim/ Avibactam	Ceftolozan/ Tazobactam	Meropenem	Piperacillin/ Tazobactam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1337)	96,2	96,5	71,1	74,8
MER-NS (n=386)	88,1	89,4	0	42,5
MDR (n=331)	84,9	86,4	18,1	23,0
XDR (n=204)	79,4	80,4	9,3	9,3

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 2016 in Deutschland bei insgesamt 12,1 %, auf Intensivstationen bei 20,1 % (Abb.1) (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 seit kurzem Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam zur Verfügung (Eckmann und Solomkin 2015, Sader et al. 2018, Wise et al. 2018, Pogue et al. 2019).

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 Wildtyp-Isolaten 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 (Maechler et al. 2015).

- Der Anteil Meropenem-nichtempfindlicher *A.-baumannii*-Stämme liegt in Europa und den USA bei etwa 45% (Biedenbach et al. 2015). Shorr berichtet über eine Verdoppelung der Carbapenem-Resistenz-Rate im Verlauf von 3 Jahren auf Intensivstationen (bis zu 60%) in den USA (Shorr 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 von 29,5% im Jahr 2013 auf 9,6% im Jahr 2016 (Kresken 2018).
- Carbapenem-Resistenzen bei *Acinetobacter baumannii* sind in erster Linie durch Carbapenemasen bedingt, wie die Untersuchungen des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Deutschland im Jahr 2017 bestätigen (Tab. 4 und Abb. 9) (Pfennigwerth RKI 2018).

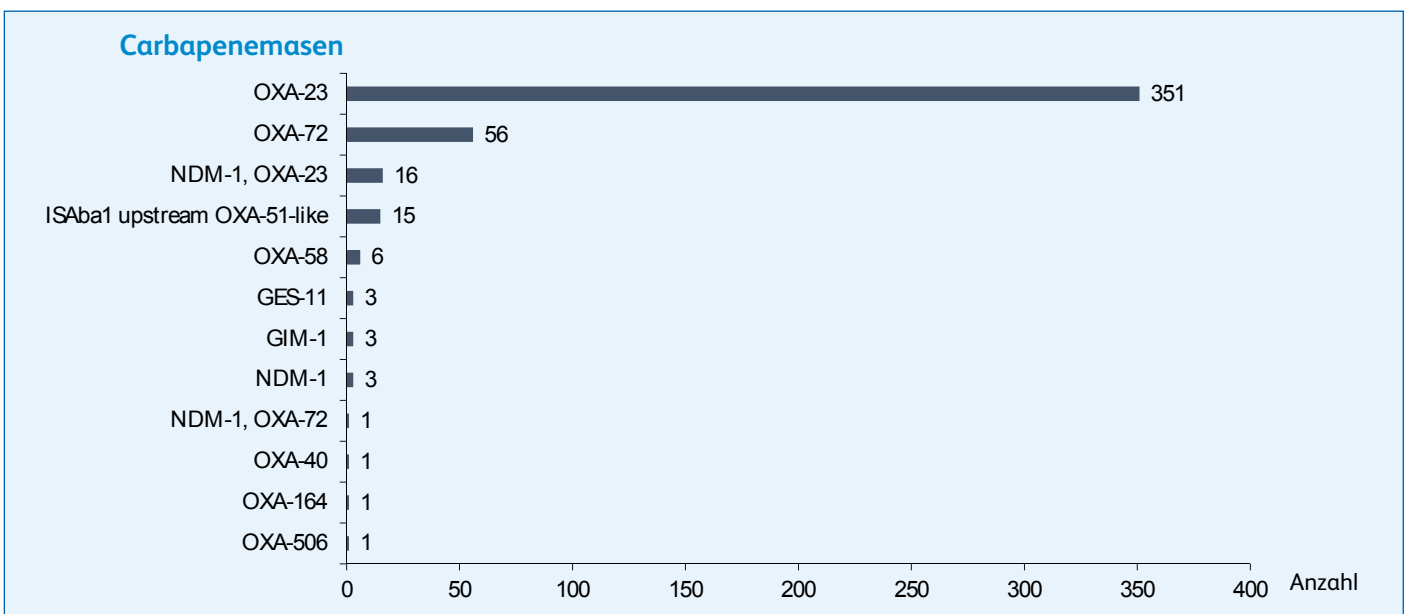


Abbildung 9: Carbapenemasen bei *Acinetobacter baumannii* im Jahr 2017 in Deutschland (Pfennigwerth RKI 2018).

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 (Rossolini 2015, Bassetti und Shields 2018).

Anstieg der Colistin-Resistenz

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 zugrunde liegenden genetischen Determinanten

sind nicht zwischen Bakterien transferierbar. Der Nachweis eines Plasmid-kodierten Colistin-Resistenz-Markers (*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. Betroffen von Colistin-Resistenzen sind vor allem *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* (Jeannot et al. 2017).

Bedeutung der adäquaten empirischen Initialtherapie

Eine frühzeitige und adäquate Antibiotikatherapie bestimmt bei Patienten mit einer lebensbedrohlichen Infektion wesentlich das Überleben in der Intensivmedizin (Abb. 10) (Fernandez-Cruz et al. 2009, Merchant et al. 2018). 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 (Abb. 10) (Fernandez-Cruz et al. 2009, Micek et al. 2012).

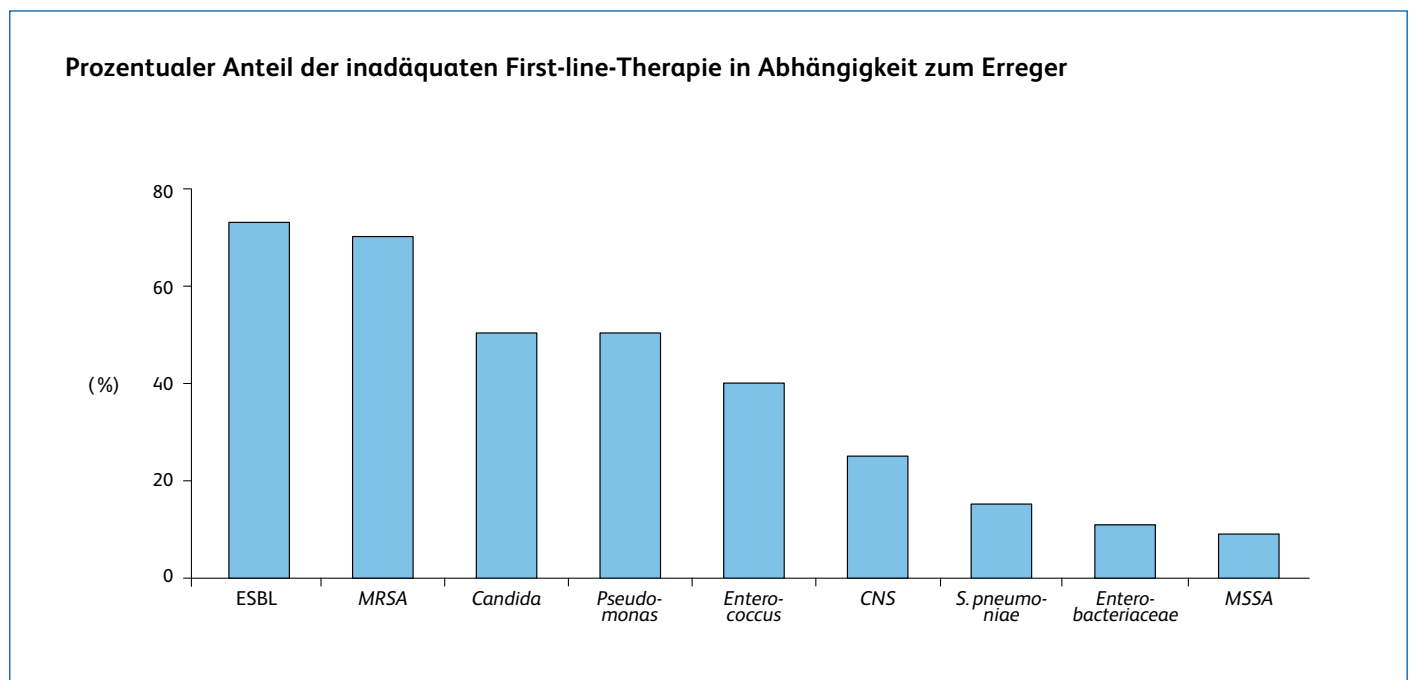


Abbildung 10: Inadäquate empirische Initialtherapie in Abhängigkeit zum Erreger (Fernandez-Cruz et al. 2009).

ESBL: Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen

MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

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

MSSA: Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus*

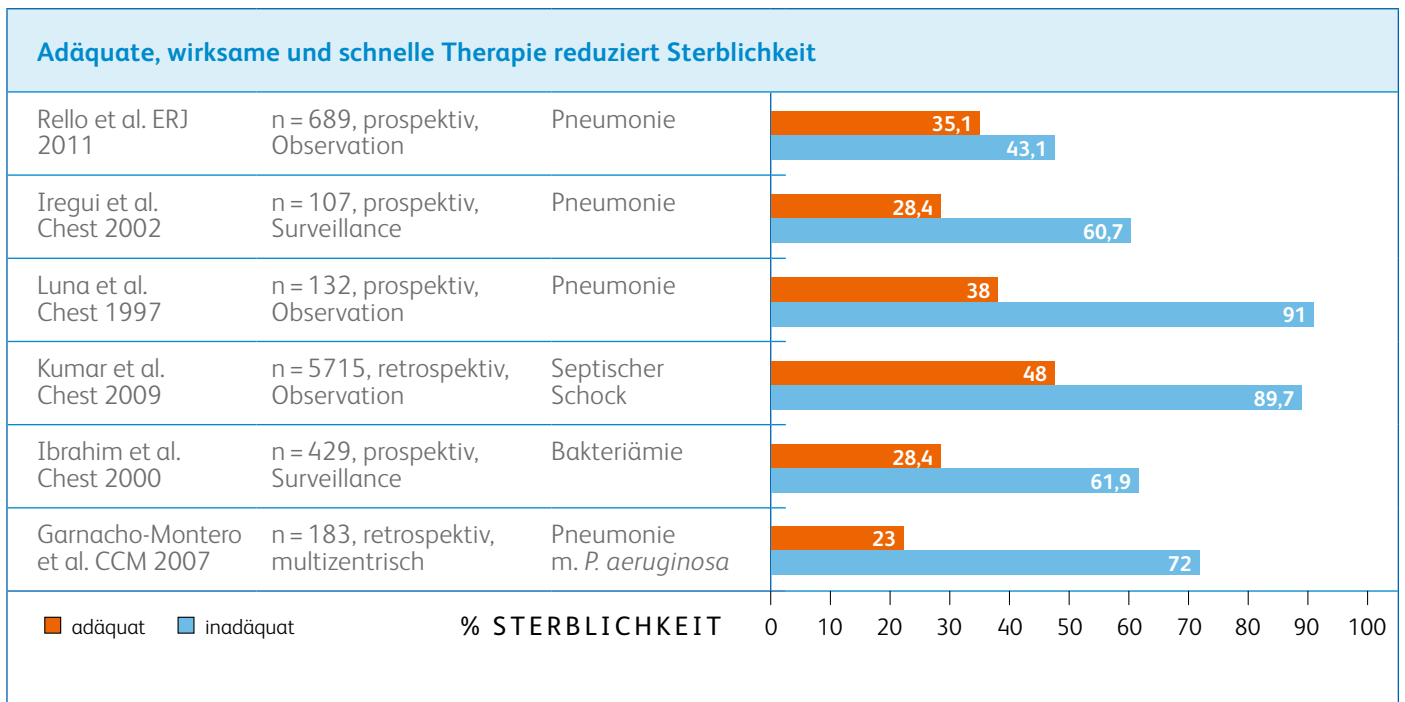


Abbildung 11: Letalität in Abhängigkeit zur adäquaten/inadäquaten empirischen Initialtherapie bei Patienten mit schweren Infektionen (Deja, Charite Berlin).

Bei schwerkranken Patienten ist die inadäquate empirische Therapie mit längeren Klinikaufenthalten, höheren Kosten und signifikant höheren Letalitätsraten assoziiert (Abb. 11) (Schindler und Wilke 2013).

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)

Bei der Wahl der Antibiotika zur kalkulierten (empirischen) Initialtherapie sollten verschiedene Parameter berücksichtigt werden (Abb. 12). Patientenspezifischen Risikofaktoren, die das Auftreten multiresistenter Erreger begünstigen (Abb. 13), kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

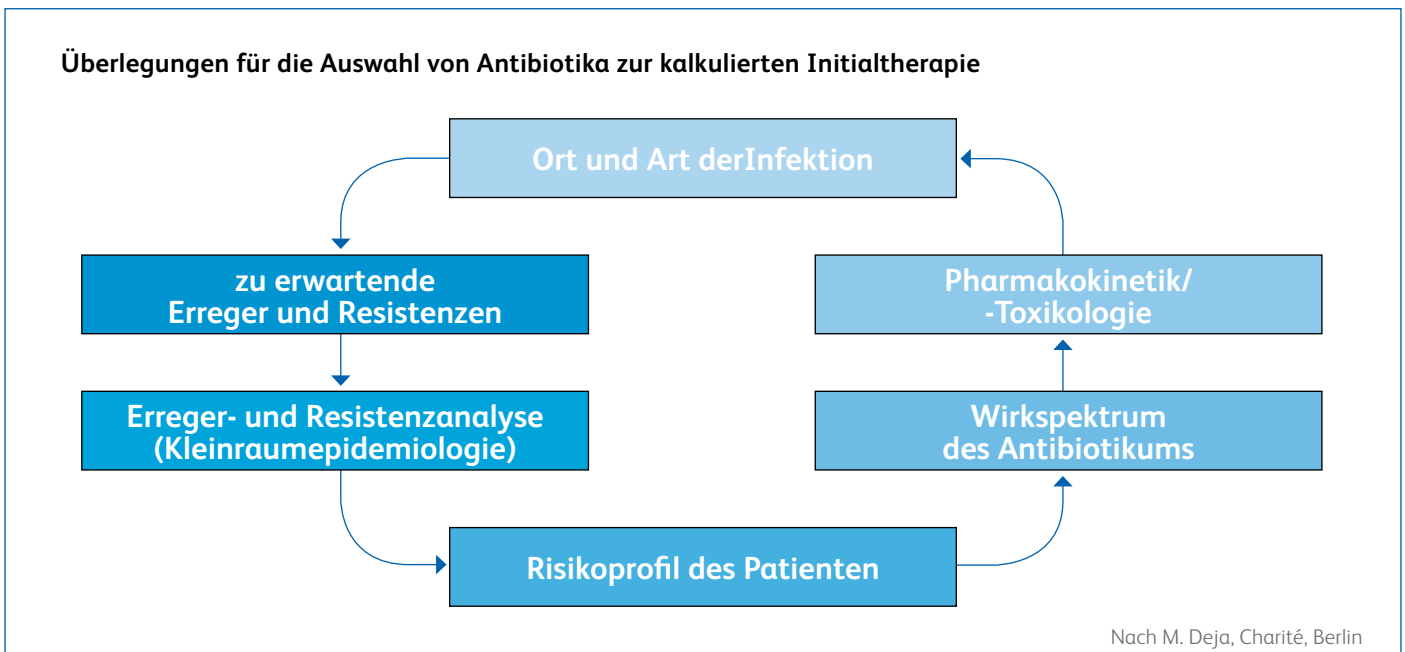


Abbildung 12: Faktoren, die bei der Wahl der kalkulierten Initialtherapie berücksichtigt werden sollten (Deja Vortrag).

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

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.

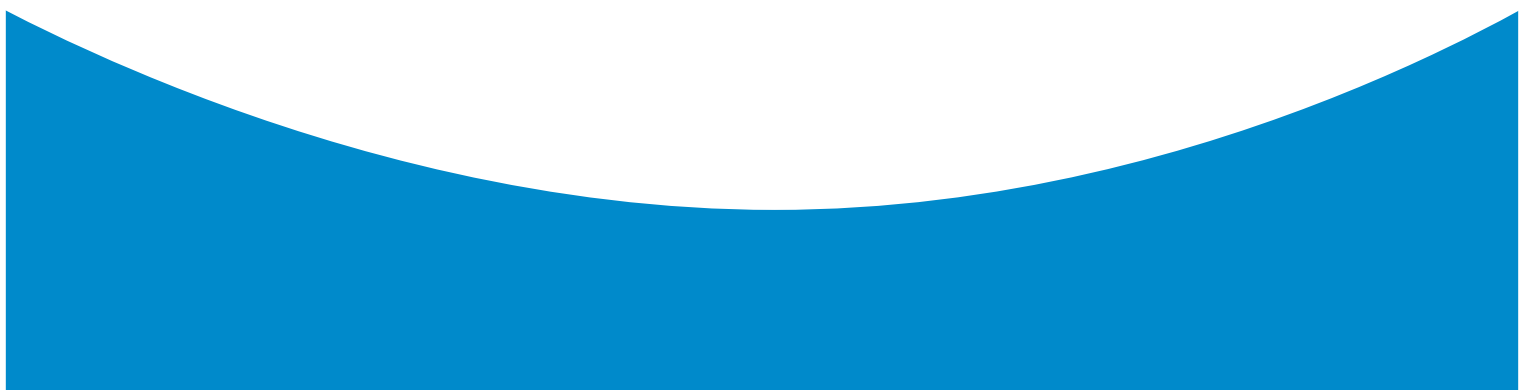
Es werden Therapiepfade aufgezeigt, in denen die in Abbildung 12 aufgezeigten Parameter Berücksichtigung finden (www.dgai-abx.de).

Antibiotische Vielfalt und substanzspezifische Stärken nutzen

Um die Gefahr einer weiteren Resistenzselektion zu reduzieren, ist der ausgewogene Einsatz unterschiedlicher antibiotischer Substanzen erforderlich (Sandiumenge et al. 2006, de With 2013). 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 et al. 2006, Bush 2018a, Bush 2018b). Eine indikations- und patientenspezifische Therapie mit unterschiedlichen antibiotischen Substanzen wird empfohlen (Eckmann et al. 2013, de With 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 (BLI) kombiniert werden und so auch Carbapenem-resistente Stämme erfassen (s. hierzu Tab. 6). Vor kurzem wurde die Zulassung für die Kombination Meropenem plus Vaborbactam erteilt (Tab. 6). Keiner der verfügbaren BLI kann alle Beta-Laktamasen inhibieren. Das Monobaktam Aztreonam ist stabil gegenüber Metallo-Beta-Laktamasen, aber empfindlich gegenüber ESBLs. Die Kombination mit Avibactam verfügt über eine breite BLI-Stabilität (Tab. 6). Die Dreifachkombination Ceftazidim-Avibactam plus Aztreonam findet Anwendung im klinischen Alltag. Kürzlich zugelassen wurden Plazomicin, ein neues Aminoglykosid (Neoglykosid), sowie Eravacyclin und Omadacyclin zwei neue Glycylcycline ähnlich Tigecyclin (Watkins und Van Duin 2019).



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 Anti-microb 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.
- 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, Kopenhagen, 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 2018. www.p-e-g.org.
- Boucher WW, 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.
- Bush K. Game changers: new beta-lactamase inhibitor combinations targeting antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *ACS Infect Dis* 2018;4(2):84-87.
- 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;17(5):295–306.
- Cassini A, Högberg LD, 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(1):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;6(2):ofz006 2019. Doi:10.1093/ofid/ofz006.
- Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a A review. *Med Sci* 2018;6(1):1-35.
- Cornaglia G. Carbapenemases 2016, a worldwide overview. ECCMID 2016, S202.
- 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, 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.
- 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.
- 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. 2019, 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.

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 Klin Intensivmed* 2016;111:743–754.

Gastmeier P, Schröder C, Behnke M et al. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1660–1664.

Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(6):421–426.

Geffers C, Maechler F, Behnke M, Gastmeier P. 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 2016 doi:10.1093/cid/ciw425; first published online June 28, 2016.

Hackel M, Sahm 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(10):2957–2963.

Harris PN, 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.

<http://www.bmbf.de/de/16183.php>.

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

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

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages.aspx.

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 Klin Intensivmed* 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.

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

Kazmierczak K, de Jonge BL, Stone G et al. In vitro activity of novel ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam combinations against carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae isolates by phenotype collected in Latin America from 2014-2017 as part of the INFORM Surveillance Program. *IDWeek 2018a, San Francisco, CA*, P1372.

- Kazmierczak KM, Bradford PA, Stone GG et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against OXA-48-carrying Enterobacteriaceae isolated as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Global Surveillance Program from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2018b;62(12). pii: e00592-18.
- Köck R, Cuny C. Multiresistente Erreger bei Tier und Mensch. *Med Klin Intensivmed* 2018;doi:10.1007/s00063-018-0487-x.
- 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
- Kresken M. Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie. *Bad Honnef Symposium* 2018.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Madec JY, Haenni M. Antimicrobial resistance plasmid reservoir in food and food-producing animals. *Plasmid* 2018;99:72–81.
- 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(Suppl 8):S345–S351.
- 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.
- Micek S, Johnson MT, Reichley R, 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 Infect Dis* 2012;12:562012; DOI: 10.1186/1471-2334-12-56.
- Mischnik A, Lübbert C, Mutters NT. Neue Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamase-Inhibitoren gegen multiresistente Gram-negative Erreger. *Internist* 2018;59(12):1335–1343.
- Morrissey I, Magnet S, Hawser S et al. Activity of the novel extended-spectrum beta-lactamase inhibitor AA/101 in combination with cefepime against ESBL-producing Enterobacteriaceae collected from US and European hospitals during 2014/2015. *ECCMID* 2018, Madrid, P2415.
- Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaption, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:39.
- Mutters NT, 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.
- Peterson LR. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis* 2009;49(6):992–993.
- Pfennigwerth N. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger – Zeitraum 1. Januar 2017 – 31. Dezember 2017. *Epid Bull* 2018;28:263–267.
- Pletz MW, Eckmann C, Hagel S et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(13):975–981.
- Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, or Both? Clinical and Formulary Considerations. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):519–524.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Ratamar P 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(2):167–174.
- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I et al. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(2):. 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.
- Roca I, Akova M, Baquero F et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect* 2015;6:22–29.
- Rossolini GM. The continuing threat of MDR pathogens: the European perspective. 25th ECCMID 2015, IS08; 1030.
- 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, Flamm RK, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against Gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in US medical centers (2017). IDWeek 2018, San Francisco, CA, P2427.
- Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A. 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.
- Schmitz FJ. In-vitro-Wirksamkeit von Tigecyclin bei *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. *Chemother J* 2012;21:33–38.
- 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 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.
- Tamma PD, Han JH, Rock C 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.
- Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68(3):355–364.
- 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.

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.

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/f1000ese-arch.16517.2.

Wise M, Kazmierczak K, Stone GG et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa* causing intra-abdominal, lower respiratory, and urinary tract infections collected in Latin America as part of the INFORM Global surveillance program, 2012-2016. *IDWeek 2018, San Francisco, CA, P1358*.

WHO 2017: Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017, <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/>.

www.p-e-g.org_Leitlinien (Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen, Update 2018)

www.dgai-abx.de.

