

Wissenschaftliche Leitung

T. Fuchs-Buder, Nancy
A.R. Heller, Augsburg
M. Rehm, München
M. Weigand, Heidelberg
A. Zarbock, Münster



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation vergibt 1 Credit für die Zertifizierte Fortbildung in *Der Anaesthesist*.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

D. C. Richter¹ · T. Brenner¹ · A. Brinkmann² · B. Grabein³ · M. Hochreiter¹ · A. Heining⁴ · D. Störzinger⁵ · J. Briegel⁶ · M. Pletz⁷ · M. A. Weigand¹ · C. Lichtenstern¹

¹Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ²Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Klinikum Heidenheim, Heidenheim, Deutschland; ³Stabsstelle „Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene“, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; ⁴Zentrum für Infektiologie, Sektion für Krankenhaus- und Umwelthygiene, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁵Apotheke, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁶Klinik für Anästhesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ⁷Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Infektionen durch multiresistente Erreger

Erreger, Resistenzmechanismen und etablierte Therapieoptionen

Zusammenfassung

Die Zunahme resistenter Erreger ist längst zu einem globalen Problem geworden. Komplizierte, lebensbedrohende Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) kommen mittlerweile regelhaft in der Intensivmedizin vor. Ein wichtiger und potenziell modifizierbarer Faktor der rasanten Resistenzausbreitung ist der irrationale Einsatz von Breitspektrumantibiotika in der Humanmedizin. Neben vielen anderen Resistenzmechanismen spielen bei gramnegativen Erregern die β -Lactamasen eine wichtige Rolle. Sie sind nicht selten der führende Grund schwer zu therapierender Infektionen und des Versagens bekannter, in der Routine verwendeter Breitspektrumantibiotika wie z. B. der Cephalosporine, (Acylamino)Penicilline oder der Carbapeneme. Strategien zur Eindämmung von MRE zielen primär auf den rationalen Einsatz von Antibiotika ab. Hier spielen interdisziplinäre Behandlungsteams (Antibiotic Stewardship [ABS] und Infectious Diseases Stewardship [IDS]) die Hauptrolle.

Schlüsselwörter

Sepsis · β -Lactamasen · Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* · Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* · Vancomycin-resistente *Enterococci*

Schätzungen zufolge belaufen sich die MRE-assoziierten Todesfälle derzeit auf ca. 700.000 Todesfälle/Jahr

In Indien sind bereits über 40% der Bevölkerung mit ESBL kolonisiert

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- haben Sie einen Überblick über die wichtigsten multiresistenten Erreger (MRE) und mögliche Therapieregime gewonnen.
- können Sie die Wirkung von β -Lactamasen (BLM) als potenten Resistenzmechanismus gramnegativer Erreger beschreiben.
- kennen Sie Substanzen, die im Rahmen der definitiven Therapie und als Eskalation eingesetzt werden können.

Einleitung

In der Behandlung schwerer Infektionen respektive der **Sepsis** sehen sich Intensivmediziner durch die steigende Zahl von Infektionen mit MRE zunehmend herausgefordert [1, 2, 3, 4]. Die Ursachen **steigender Resistenzraten** sind zwar multifaktoriell, der vermehrte (und v.a. der irrationale) Einsatz von Breitspektrumantibiotika stellt aber sicher einen wichtigen und durch geeignete Maßnahmen potenziell modifizierbaren Faktor dar. Schätzungen zufolge belaufen sich die MRE-assoziierten Todesfälle derzeit auf ca. 700.000 Todesfälle/Jahr. Die zuschreibbaren Todesfälle durch resistente Erreger könnten bis zum Jahr 2050 enorm ansteigen [5] und damit auch eine Gefahr für die globale Wirtschaftskraft sein [6].

Das Vorliegen resistenter Erreger ist längst kein Merkmal der **nosokomialen Infektion** mehr [7, 8, 9, 10] und macht den vermehrten Einsatz von Breitspektrumantibiotika auch bei vermeintlich ambulant erworbenen Infektionen immer häufiger notwendig. Der Trend kann z. B. anhand von Erregern mit Expression von BLM mit erweitertem Wirkspektrum („extended spectrum beta-lactamases“, ESBL), die bis vor wenigen Jahren praktisch ausschließlich als Erreger nosokomialer Infektionen auftraten, illustriert werden [7, 8, 11]. So sind beispielsweise in Indien bereits über 40% der Bevölkerung mit ESBL kolonisiert [12]. In einer monozentrischen Studie aus Jena war jeder 8. Patient bereits bei Krankenhausaufnahme mit einem ESBL-bildenden Erreger kolonisiert [13]. Ein ähnliches Bild ergibt sich für Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) der Spezies *E. faecium*, die zunehmend auch im ambulanten Bereich Relevanz erlangen [1].

Als Folge der zunehmenden Präsenz von MRE (auch im ambulanten Bereich) werden Breit-spektrumantibiotika immer häufiger primär bei zunächst einmal unkomplizierten Infektionen eingesetzt [14, 15]. Dies führt, über kurz oder lang, zum Anstieg des Risikos eines Therapieversagens durch vermehrten **Selektionsdruck** und der zunehmenden Selektion (multi-)resistenter

Infections due to multidrug-resistant pathogens. Pathogens, resistance mechanisms and established treatment options

Abstract

The increase in resistant pathogens has long been a global problem. Complicated life-threatening infections due to multidrug-resistant pathogens (MRD) meanwhile occur regularly in intensive care medicine. An important and also potentially modifiable factor of the rapid spread of resistance is the irrational use of broad spectrum antibiotics in human medicine. In addition to many other resistance mechanisms, beta-lactamases play an important role in Gram-negative pathogens. They are not uncommonly the leading reason of difficult to treat infections and the failure of known routinely used broad spectrum antibiotics, such as cephalosporins, (acylamino)penicillins and carbapenems. Strategies for containment of MRDs primarily target the rational use of antibiotics. In this respect interdisciplinary treatment teams, e.g. antibiotic stewardship (ABS) and infectious diseases stewardship (IDS) play a major role.

Keywords

Sepsis · Beta-lactamases · Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* · Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* · Vancomycin-resistant *Enterococci*

Erreger [15]. Der beschriebene Teufelskreis macht klar, dass fundierte Kenntnisse der relevanten MRE, ihrer Resistenzmechanismen sowie der rationalen Anwendung etablierter und neuer Antibiotika für die Intensivmedizin unerlässlich sind. Die Einführung von **interprofessionellen Behandlungsteams** (Antibiotic [ABS] oder Infectious Diseases Stewardships [IDS]) sind nicht nur in der Intensivmedizin zunehmend etabliert und steigern den Behandlungserfolg nachweislich [16].

Im Folgenden werden einige MRE und mögliche Therapieregime für die klinische Praxis aufgezeigt. Der Beitrag lässt eine detaillierte Beschreibung aller Erreger nicht zu, weshalb nur auf 2 relevante Erreger des grampositiven Bereichs eingegangen wird, bevor dann eine ausführlichere Diskussion der großen Gruppe der gramnegativen Problemerreger (v. a. *Enterobacterales*-Spezies) folgt. Da **β -Lactamasen** einen potenten Resistenzmechanismus gramnegativer Erreger darstellen, ein häufiger Grund eines Therapieversagens sind und im Zentrum der Entwicklung neuer Antibiotika stehen, werden wir diese potenten Waffen bakterieller Pathogene ausführlicher erörtert, bevor im letzten Teil Substanzen (zugelassen und teils noch in klinischer Prüfung/im Zulassungsverfahren befindlich) vorgestellt werden, die im Rahmen der definitiven Therapie und als Eskalation eingesetzt werden können.

Relevante grampositive multiresistente Erreger in der Intensivmedizin

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Epidemiologie

Die Gesamtzahl nosokomialer Infektionen mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) in Deutschland ist in den letzten Jahren insgesamt rückläufig [4, 17]. Dennoch stellen Infektionen durch MRSA im Vergleich zu einer Infektion mit Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) häufig ein Behandlungsproblem dar, das zu längerer **Hospitalisation** führt (43,9% MRSA vs. 10,2% MSSA; [18]) und mit einer möglicherweise höheren Patientensterblichkeit einhergeht (30% vs. 21%; [19]). Inwieweit diese höhere Sterblichkeit bei Patienten mit einer MRSA-Infektion aber allein durch den resistenten Erreger bedingt ist, wird weiterhin diskutiert. Im Vergleich zu Patienten mit MSSA-Infektionen zeigt die Mehrheit der Patienten mit einer MRSA-Infektion nämlich häufigere Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Hämodialyse, Herzerkrankungen), die als relevante Confounder der Sterblichkeit in Studien auftreten [20] und somit, unabhängig von der Resistenz eines Pathogens, mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet sind.

Resistenzmechanismen

Die Resistenz von MRSA gegenüber β -Lactam-Antibiotika beruht im Wesentlichen auf der Expression des Resistenzgens *mecA* (mehrere Varianten). Dieses codiert einen gegenüber β -Lactam-Antibiotika unempfindlichen Subtyp (2A) des **penicillinbindenden Proteins** (PBP).

Therapieoptionen

Daher stehen zur Therapie von MRSA-Infektionen (■ Tab. 1) zunächst die **(Lipo-)Glykopeptide** (z. B. Vancomycin, Teicoplanin und das neu eingeführte Telavancin) sowie das Oxazolidinon Linezolid als primäre Therapieoptionen zur Verfügung [21]. Andere neu zugelassene Präparate sind die Cephalosporine Cefartarin und Ceftribiprol.

Vancomycin. Glykopeptide werden bei vielen MRSA-Infektionen als Therapie der Wahl angesehen. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Inhibition der Zellwandsynthese grampositiver Erreger, der auch bei MRSA perseveriert ist. Aufgrund ihrer Pharmakokinetik wirken Glykopeptide teilweise als **zeitabhängige Antibiotika**. Daher kommt für Vancomycin neben der klassischen Bolusapplikation (alle 12 h) auch die kontinuierliche Infusion der Substanz infrage. Eine initiale Bolusgabe („loading dose“, LD) ist in beiden Fällen notwendig und beträgt bei der intermittierenden Bolusgabe (IB) 15 mg/kgKG, während diese bei kontinuierlicher Applikation (CI) mit bis zu 35 mg/kgKG höher ist (■ Tab. 1).

Therapeutische (Tal-)Spiegelmessungen sind zur Vermeidung toxischer Nebenwirkungen (Nephro- und Ototoxizität) und Dosierung unerlässlich. Aufgrund weitgehend fehlender Spiegelschwankungen und einem konstanten „Steady-state“-Spiegel (15–20 mg/l), könnte der anti-

Die Mehrheit der MRSA-infizierten Patienten zeigt Komorbiditäten mit einem Konfundierungseffekt

Die Resistenz von MRSA gegenüber β -Lactam-Antibiotika beruht auf der Expression des Resistenzgens *mecA*

Der Wirkmechanismus der Glykopeptide beruht auf der Inhibition der Zellwandsynthese grampositiver Erreger

Tab. 1 Therapieoptionen bei Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA)

Antibiotikum	Dosierung	Hinweis
Pneumonie		
Vancomycin	LD (15 mg/kgKG), IB (Talspiegel 15 mg/l) oder LD (35 mg/kgKG), CI („steady state“ 15–20 mg/l)	Nur GP-Spektrum Penetration des Parenchyms ↓ Bessere Penetration mit Kombinationspartner
Teicoplanin	1. Tag: 2-mal 400 mg 6–12 mg/kgKG alle 24 h	Nur GP-Spektrum
Linezolid	600 mg alle 12 h	Nur GP-Spektrum Blutbildveränderungen Therapie max. über 28 Tage Keine Anpassung bei Niereninsuffizienz
<i>Kombinationspartner</i>		
+ Fosfomycin	3–5 g alle 8 h oder 5–8 g alle 12 h (max. 20 g/Tag)	Nur Kombination Keine RCT zu HAP/VAP Cave: Nierenfunktion
+ Rifampicin	10 mg/kgKG in 24 h	Kombination bei schwerer Pneumonie
<i>Alternativen</i>		
Ceftobiprol	500 mg alle 8 h (2-h-Infusion)	Nur HAP Prolongierte Infusion möglich
Ceftarolin	600 mg alle 12 h (1-h-Infusion)	Nur CAP Keine prolongierte Infusion
<i>Second-line</i>		
Telavancin	10 mg/kgKG alle 12 h	KI bei CrCL <30 ml/min
Intraabdominelle Infektionen		
Tigecyclin	LD 100 mg, dann 500 mg alle 12 h Schwere Infektion: LD 200 mg, dann 100 mg alle 12–24 h	Monitoring der Leberenzyme
Vancomycin	s. o.	–
Daptomycin	4 mg/kgKG alle 24 h	CK-Monitoring Rhabdomyolyse, Myopathie Nicht bei Pneumonie
Linezolid	s. o.	Keine Daten zur IAI Nur GP

krobielle Effekt von Vancomycin durch CI höher und toxische Effekte niedriger sein [22, 23]. Die **Nephrotoxizität** wird mit 5–7% angegeben. Allerdings kommt eine systematische Metaanalyse von Lodise et al. [24] zu dem Schluss, dass erhöhte Talspiegel (15–20 mg/l) und die Therapiedauer Prädiktoren der Vancomycin-induzierten Nephrotoxizität (Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration um 0,5 mg/dl oder >50%iger Anstieg von der Ausgangsmessung in 2 konsekutiven Messungen) zu sein scheinen. Daher muss ebenfalls ein engmaschiges **Nierenfunktion-Monitoring** erfolgen. Insbesondere die Kombination von Vancomycin mit Piperacillin/Tazobactam scheint (im Gegensatz zur Kombination mit anderen β -Lactamen) das Risiko von Nierenfunktionsstörungen deutlich zu erhöhen [25].

Teicoplanin. Alternativ zu Vancomycin kann Teicoplanin verwendet werden. Am Tag 1 der Therapie wird mit 400 mg alle 12 h, in den Folgetagen in einer Dosierung von 6–12 mg/kgKG alle 24 h dosiert.

Linezolid. Das Oxazolidinon Linezolid ist aktiv gegenüber den meisten grampositiven Kokken, einschließlich MRSA und VRE. Obwohl die Metaboliten hauptsächlich renal ausgeschieden wer-

Tab. 1 (Fortsetzung)

Antibiotikum	Dosierung	Hinweis
„Skin and soft tissue infections“ (SSTIs)		
<i>Nosokomial</i>		
Linezolid	s. o.	s. o.
Daptomycin	4 mg/kgKG alle 24 h	s. o.
Vancomycin (Teicoplanin)	s. o.	s. o.
Ceftarolin	s. o.	s. o.
Ceftobiprol	s. o.	s. o.
Oritavancin	1,2 g alle 24 h	–
Dalbavancin	Tag 1: 1 g, dann 0,5 g alle 24 h	–
Tedizolid	200 mg alle 24 h (für 6 d)	Keine Anpassung an die Nierenfunktion nötig
<i>Ambulant</i>		
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	800 mg alle 12 h	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und schwerer Leberinsuffizienz
Clindamycin	200–600 mg alle 8–12 h	Insbesondere bei PVL-Varianten
Doxycyclin (höhere Dosis)	Tag 1: 200 mg, dann 100 mg alle 24 h	Kontraindikation Leberfunktionsstörung
Ggf. Fluorchinolone	–	–
Bakteriämie/Blutstrominfektion		
Vancomycin	s. o.	s. o.
Daptomycin	8(–12) mg/kgKG alle 24 h	s. o.

CAP „community-acquired pneumonia“ (ambulant erworbene Pneumonie), CI kontinuierliche Infusion, CK Kreatinkinase, CrCL Kreatinin-Clearance, GN gramnegative Erreger, GP grampositive Erreger, HAP „hospital-acquired pneumonia“ (nosokomiale Pneumonie), IAI intraabdominelle Infektion, IB intermittierende Bolusgabe, LD „loading dose“ (initiale Bolusgabe), KI Kontraindikation, PVL Panton-Valentine-Leukozidin, RCT „randomized controlled trial“, VAP „ventilator-associated pneumonia“ (beatmungsassoziierte Pneumonie)

den, ist eine Adaptation bei Niereninsuffizienz nicht notwendig. Die fixe Dosierung beträgt 2-mal 600 mg. Nebenwirkungen (Myelosuppression) und Interaktionen (z. B. mit Sympathikomimetika) sind vielfältig; vor allem **Thrombopenien** unter der Therapie sind gefürchtet.

Die Therapiedauer mit Linezolid ist daher auf 28 Tage begrenzt. Linezolid wird aufgrund seiner Anreicherungskinetik in der Alveolarflüssigkeit (ca. 4-fach höhere Anreicherung in der Alveolarflüssigkeit im Vergleich zum Plasma; [26, 27, 28]) und der guten **Gewebepenetration** im Vergleich zu Vancomycin häufig als das effektivere Präparat zur Behandlung von Pneumonien sowie „skin and soft tissue infections“ (SSTI) durch MRSA postuliert [27, 28]. Während dies für die SSTI zutrifft, werden beide Präparate zur Behandlung der Pneumonie als (gleichwertige) Alternativen genannt. [29].

Zu beachten ist, dass alle 3 Substanzen exklusiv das grampositive Erregerspektrum abdecken, was bei einem Risiko einer multimikrobiellen Infektion u. U. zu einer Kombinationstherapie mit β -Lactamen oder Präparaten wie Fosfomycin führt (■ Tab. 1).

Tigecyclin. Aus der Gruppe der **Glycylcycline** dient Tigecyclin v. a. zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen. Sein Wirkspektrum umfasst neben den grampositiven Erregern auch relevante gramnegative Erreger der Gruppe der *Enterobacterales* (einschließlich ESBL), resistente *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Proteus*-Spezies und andere.

Daptomycin. Daptomycin (Gruppe der zyklischen Lipopeptide), das eine hervorragende Potenz gegenüber grampositiven Erregern (v. a. MRSA und VRE) zeigt, wird v. a. bei den durch MRSA verursachten Blutstrominfektionen/Bakteriämien (BSI) eingesetzt. Da es durch Surfactant inaktiviert wird, ist Daptomycin bei einer MRSA-Pneumonie strikt kontraindiziert [30]. Es soll angemerkt sein, dass Daptomycin in der Behandlung einer BSI als **Hochdosistherapie** erfolgen

Die Linezolidtherapiedauer ist auf 28 Tage begrenzt

Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid decken exklusiv das grampositive Erregerspektrum ab

Eine Daptomycingabe ist zur Therapie einer (MRSA-)Pneumonie strikt kontraindiziert

Tab. 2 Therapieoptionen bei Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Antibiotikum	Dosierung	Hinweis
Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI)		
Tigecyclin	LD 100 mg, dann 500 mg alle 12 h Schwere Infektion: LD 200 mg, dann 100 mg alle 12–24 h	Monitoring der Leberenzyme Monotherapie möglich (GN- und GP-Spektrum)
Linezolid	600 mg alle 12 h	Nur GP-Spektrum Blutbildveränderungen Therapie max. 28 Tage Keine Anpassung bei Niereninsuffizienz <i>Cave:</i> linezolidresistente Enterokokken
Daptomycin	4 mg/kgKG alle 24 h	Monitoring CK Rhabdomyolyse, Myopathie Keine kontrollierten Daten
Bakteriämie/Blutstrominfektion (BSI)		
Daptomycin	8(–12) mg/kgKG alle 24 h	s. o.
Linezolid	s. o.	s. o.

CK Kreatin-Kinase, *GN* gramnegative Erreger, *GP* grampositive Erreger, *LD* „loading dose“ (initiale Bolusgabe)

sollte (8–12 mg/kgKG). *Cave:* Eine **In-vitro-Testung** von Daptomycin ist v. a. bei vorheriger Therapie mit Vancomycin dringend angeraten, da die Vorbehandlung mit Vancomycin die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Daptomycin beträchtlich erhöhen kann oder sogar Resistenz induziert. Des Weiteren sollten unter einer Therapie mit Daptomycin wiederholt Kontrollen der **Kreatinkinase** (CK) erfolgen, da Myopathien und Rhabdomyolysen unter Therapie auftreten können [31, 32].

Ältere Präparate. Grundsätzlich ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass stabile, immunkompetente, ambulant behandelte Patienten (nach entsprechender mikrobiologischer Identifizierung) mit vermeintlich alten Präparaten wie Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Clindamycin (Zellulitis) oder Fusidinsäure leitliniengerecht behandelt werden können und sollten. Allerdings beschränkt sich der Einsatz dieser Präparate primär auf ambulant erworbene MRSA-SSTI bzw. nach Vorliegen der Resistenztestung. Clindamycin kann darüber hinaus auch eine sinnvolle Ergänzung bei Infektionen durch *S. aureus* mit Nachweis des Panton-Valentin-Leukozidins (PVL) sein, da es durch Hemmung der intrazellulären Proteinbiosynthese den PVL-Toxinsturm effektiv blockiert [33]. **Fosfomycin** wird als Kombinationspartner zunehmend bei MRSA-Infektionen propagiert. Es ist zur Behandlung der meisten Organsysteme zugelassen und besitzt eine hervorragende Gewebepenetration.

Bei biofilmassoziierten Infektionen bzw. der Infektion von Implantaten/Prothesen sollte das antibiotische Regime durch Rifampicin erweitert werden [34]. Dies gilt im Übrigen auch für Infektionen durch MSSA [35]. Rifampicin interagiert mit dem **Zytochrom-P450-System** der Leber. So werden z. B. CYP-3A4 und CYP 2A/B/C induziert und damit Interaktionen mit einer Reihe von Medikamenten möglich. Beispielsweise kommt es bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin zu einer Reduktion des Serumspiegels von Tacrolimus sowie von Reverse-Transkriptase- und Proteaseinhibitoren.

Da Rifampicin überwiegend hepatobiliär metabolisiert wird (Hauptmetabolit 25-Desacetyl-Rifampicin) kann es bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu einem Anstieg der Serumspiegel kommen. In dieser Situation ist ein engmaschiges Monitoring der **Leberenzyme** und der Rifampicin-Serum-Konzentration obligat. Auch bei schwerer MRSA-Pneumonie kann eine Kombination mit Rifampicin erfolgen.

Clindamycin kann eine sinnvolle Ergänzung bei Infektionen durch *S. aureus* mit PVL-Nachweis darstellen

Im Fall von biofilmassoziierten Infektionen ist das antibiotische Regime durch Rifampicin zu erweitern

Bei der Rifampicinbehandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es zum Anstieg der Serumspiegel kommen

Tab. 3 Ambler-Klassifikation

Gruppe	Zentrum	BLM-Typ	Beispielerreger
A	Serin	Breitspektrum-BLM: z. B. TEM und SHV <i>Extended-spectrum-BLM</i> (ESBL): TEM, SHV, CTX-M Carbapenemase: KPC, GES, SME	<i>Enterobacterales</i> und Nonfermenter (<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>)
B	Zink	Metallo-BLM: 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-Carbapenemase (OXA) u. a.	<i>Enterobacterales</i> und Nonfermenter

BLM β -Lactamase, *KPC* *K. pneumoniae*-Carbapenemase, *NDM* Neu-Delhi-Metallo- β -Lactamase, *VIM* Verona-Integron-Metallo- β -Lactamase, *TEM* Temoniera-BLM

Vancomycin-resistente Enterokokken

Epidemiologie

Aus der Gruppe der VRE ist in Deutschland v. a. die Spezies **Enterococcus faecium** klinisch relevant. Eine Abfrage der *Antibiotika-Resistenz-Surveillance* (ARS)-Datenbank des Robert Koch-Instituts zeigt zwischen 2008 und 2017 einen Anstieg Vancomycin-resistenter Isolate von 7,3 auf 16,8% (www.ars.rki.de). Aus den Daten des *Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems* (KISS) konnten Gastmeier et al. bereits 2014 einen dramatischen Anstieg von VRE-Infektionen (*E. faecium*) auf deutschen Intensivstationen nachweisen [1]. Zwischen 2007 und 2012 stieg die Rate nosokomialer, chirurgischer Infektionen von 0,8 auf 4,58% (+526%, $p < 0,01$) und die nosokomialen Blutstrominfektionen mit VRE im gleichen Zeitraum von 4,91 auf 12,99% (+265%, $p < 0,01$).

Resistenzmechanismen

Die Vancomycinresistenz ist auf den **Van-Genen** codiert. Für erworbene Resistenzen sind v. a. *VanA*, *VanB* und *VanD* verantwortlich, die chromosomal oder, im Fall von *VanA* und *VanB*, auch plasmidisch vorkommen können [36]. Weitere *Van*-Gene werden selten isoliert. *VanC* führt zur **intrinsischen Resistenz** (nichtinduzierbar). Von den 2 Vertretern *E. faecium* und *E. faecalis* vereint der Letztgenannte 60–95% aller Infektionen und Besiedlungen auf sich (*E. faecium* ca. 5–40%, [36]).

Therapieoptionen

Vancomycin-resistente Enterokokken besitzen im Kontext der Intensivmedizin v. a. Relevanz bei [30, 37]:

- komplizierten intraabdominellen Infektionen („complicated intra-abdominal infection“, cIAI) und
- BSI.

Die Therapie der VRE-Infektion ist der entsprechenden MRSA-Infektionen ähnlich (■ Tab. 2), da beide Erreger von praktisch den gleichen Antibiotika erfasst werden.

Komplizierte intraabdominelle Infektion. Die VRE-cIAI wird primär mit **Tigecyclin** behandelt, da es ein breites (v. a. auch gramnegatives Spektrum) abdeckt. Alternativ kann **Linezolid** verwendet werden (u. U. in Kombination mit gramnegativ-wirksamen Substanzen). Der Einsatz von Daptomycin ist bei der cIAI zwar möglich, allerdings nicht durch ausreichende Daten gestützt.

Blutstrominfektion/Bakteriämie. Eine VRE-BSI sollte hingegen primär mit Daptomycin behandelt werden, auch wenn die vergleichende Datenlage zwischen Daptomycin und Linezolid schlecht ist und sich im Wesentlichen aus den Review-Artikeln und Metaanalysen [38, 39, 40, 41] weniger Studien rekrutiert. Die Kontroverse wird exemplarisch an 2 Studien deutlich: Balli et al. [39] zeigten in einer Metaanalyse, dass die Therapie mit Daptomycin (im Vergleich zu Linezolid) in den 10 inkludierten Studien ($n = 967$ Patienten) insgesamt mit einer höheren 30-Tage-Sterblichkeit

Zwischen 2008 und 2017 stieg die Rate Vancomycin-resistenter *E. faecium*-Isolate von 7,3 auf 16,8%

Die Gene *VanA* und *VanB* kommen in Plasmiden vor

Eine VRE-BSI ist primär mit Daptomycin zu behandeln

Tab. 4 Klinisch relevante multiresistente Erreger und häufig exprimierte β -Lactamasen

„Extended-spectrum beta-lactamasen“ (ESBL)	Resistenz: Penicilline und Cephalosporine
	ESBL-Gene plasmidisch übertragbar zwischen gramnegativen Erregern (mobile genetische [extrachromosomale] Elemente)
	Enzymvarianten: CTX-M-ESBL, TEM- und SHV-ESBL
AmpC- β -Lactamasen	Resistenzen: Penicilline und Cephalosporine
	<i>AmpC</i> -Gene sind zwischen gramnegativen Erregern austauschbar
	Plasmidische Enzymvarianten sind z. B. CMY, DHA, ACC
Carbapenemasen	Resistenzen: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme
	Carbapenemasen sind zwischen gramnegativen Erregern austauschbar
	Relevante Varianten: KPC, OXA-48, VIM, NDM

KPCK.-pneumoniae-Carbapenemase, *NDM* Neu-Delhi-Metallo- β -Lactamase, *VIM* Verona-Integron-Metallo- β -Lactamasen
Beachte: häufig zusätzliche Resistenz gegenüber anderen Antibiotikaklassen (z. B. Aminoglykosiden, Fluorchinolonen, Sulfonamiden) bei ESBL- und Carbapenemase-bildenden Erregern

(„adjusted odds ratio“ [aOR] 2,56; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,29–5,08) und der höheren Rekurrenz einer VRE-Bakteriämie (aOR 2,52; 95 %-KI 0,94–6,72) assoziiert war. Dagegen kamen Britt et al. [38] im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie zum Ergebnis einer niedrigeren Dreißigtagesterblichkeit unter Therapie mit Daptomycin (34 % vs. Linezolid 43 %; $p = 0,014$). Da Enterokokken im Vergleich zu Staphylokokken eine höhere MHK für Daptomycin besitzen, sollte zur Vermeidung einer schnellen Resistenzausbildung Daptomycin bei der BSI in einer höheren Dosierung angewandt werden (8–12 mg/kgKG, [42]). Auch die hohe Dosierung von Daptomycin scheint für Patienten sicher zu sein [43].

Eine primäre Kombination mit einem β -Lactam (z. B. Ampicillin) scheint die Entstehung von De-novo-Resistenzen gegenüber Daptomycin zu verzögern bzw. primär bestehende Resistenzen zu durchbrechen. Wahrscheinlich kommt es durch Bindung von Ampicillin an seine Zielstruktur in der Zellwand (PBP) zu einer **Ladungsverschiebung** der Zellmembran, sodass Daptomycin wieder transmembranär eingelagert werden kann. Aufgrund der kurzen Verweildauer im Blut und der schnellen Gewebepenetration ist Tigecyclin zur Behandlung der VRE-Bakteriämie nicht geeignet.

Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCL) <30 ml/min ist das Dosierungsintervall auf 48 h zu erhöhen und die Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren. Eine weitere Therapiekomplication kann ein Anstieg der Kreatinkinase (CK) bis hin zur **Rhabdomyolyse** und Myopathie unter der Therapie mit Daptomycin sein [31]. Regelmäßige CK-Kontrollen sind daher obligat und Zeichen einer Myolyse oder Myopathie müssen evaluiert werden. Die gleichzeitige Therapie mit Statinen scheinen Myopathie und Rhabdomyolyse zu begünstigen [44].

Relevante gramnegative multiresistente Erreger in der Intensivmedizin

Erregerspektrum

Neben den intensivmedizinisch relevanten grampositiven Erregern sind es v. a. gramnegative Spezies, die aufgrund von Resistenzen regelhaft **schwere Infektionen** auslösen, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen. Die von der WHO definierte Prioritätenliste der resistenten Erreger [45] wird angeführt von:

- *Acinetobacter baumannii*,
- *Pseudomonas aeruginosa* und
- der Gruppe von gegenüber Carbapenemen und Cephalosporinen resistenten *Enterobacterales*-Gruppe (CRE und ESBL).

Andere für die Intensivmedizin relevante Pathogene nosokomialer Infektionen sind z. B. *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia*-, *Providencia*-, *Proteus*-, *Citrobacter*- und *Enterobacter*-Spezies.

Die primäre Kombination mit einem β -Lactam kann eine bestehende Daptomycin-Resistenz durchbrechen

Bei Patienten mit einer CrCL <30 ml/min ist das Dosierungsintervall auf 48 h zu erhöhen

Resistenzmechanismen

Die Behandlungsprobleme der genannten gramnegativen Erreger liegen weniger in ihrer anteilig sehr hohen Inzidenz bei nosokomialen Infektionen (vgl. hierzu z. B. MRSA) als in den (häufig synchron exprimierten) Resistenzmechanismen dieser Spezies. Obwohl zwar eine ausgeprägte geografische Variabilität in der Ausbreitung der verschiedenen Resistenzphänotypen besteht [46], steigen die Resistenzen im gramnegativen Bereich europaweit insgesamt an. Resistente *K.-pneumoniae*-Stämme, *E. coli* und *A.-baumannii*-Spezies verzeichneten nach den Daten des *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* bis zum Jahr 2014 einen deutlichen Anstieg [46, 47]. Aktuelle Daten der ARS zeigen diesen Trend in Deutschland mit Blick auf bestimmte Erreger ebenfalls: Zwischen 2008 und 2017 verdoppelte sich die Zahl resistenter *E. coli* (**Dritte-Generation-Cephalosporine**) von 6,6 auf 12,1 % der untersuchten Isolate, während die der *K.-pneumoniae*-Spezies mit Resistenz gegenüber Meropenem im gleichen Zeitraum (wenn auch weniger dramatisch) von 0,1 auf 0,3 % anstieg. Entgegen dem Trend der ECDC belegen die Daten des ARS für Deutschland bis 2017 eine Stagnation bzw. leichte Regredienz von carbapenemresistentem *A. baumannii* (2008 von 4 % auf 2017 3,6 %).

Klinische Resistenzen bakterieller Pathogene entstehen nicht selten durch die **synchrone Expression** verschiedener Resistenzmechanismen. Damit verbunden ist die wichtige Feststellung, dass das Vorliegen bzw. der Nachweis von Resistenzgenen (und damit theoretisch möglichen Resistenzen) vom letztlich klinisch exprimierten Resistenzphänotyp zu trennen ist (s. unten, [46, 48]). Da BLM v. a. in der großen Gruppe der **Enterobacterales** den wichtigsten Resistenzmechanismus darstellen, wird im Folgenden eine Übersicht der BLM vorangestellt und über diesen Abschnitt auf etablierte Therapieoptionen übergeleitet.

Beispiel der β -Lactamasen

Das Vorliegen von Resistenzgenen im Genom eines Erregers bedeutet nicht automatisch, dass diese auch exprimiert werden und der Erreger damit im Antibiogramm phänotypisch resistent erscheint. *Vice versa* kann eine phänotypische Resistenz aber damit auch auf mehreren Resistenzmechanismen beruhen. β -Lactamasen sind dennoch isoliert relevant, da sie Resistenzen gegen Breitspektrum- β -Lactame vermitteln, indem sie den allen β -Lactamen eigenen **β -Lactam-Ring** (zyklische Verbindung mit einem Amidrest) hydrolysieren. Das resultierende Ringöffnungsprodukt decarboxyliert spontan, und das β -Lactam-Antibiotikum ist damit wirkungslos. Zu den β -Lactamen zählen die Gruppe der Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame – also antimikrobielle Substanzen, die in der klinischen Routine häufig und gern zur kalkulierten Therapie schwerer Infektionen angewandt werden.

Etablierte Einteilungen der BLM sind die Ambler-Klassifikation (Gruppen A bis D; [49]; [Tab. 3](#)) oder die Bush-Jacoby-Medeiros-Klassifikation (Gruppen 1 bis 3). Gemäß ihrem katalytischen Zentrum sind Ambler-BLM der Gruppe A, C und D Serin- β -Lactamasen (aktives Zentrum bildet die Aminosäure Serin). Gruppe-B-BLM sind **Metallo- β -Lactamasen** (MBL), deren katalytisches Zentrum von einem Zinkion gebildet wird [7]. Relevante Vertreter der Gruppen A und D sind:

- ESBL,
- Lactamasen vom OXA-Typ und
- Carbapenemasen.

Zur Gruppe B zählen die MBL, und die Gruppe C wird von den **AmpC- β -Lactamasen** gebildet. Neben der ausführlichen Diskussion sind klinisch relevante BLM und deren wichtigste Informationen sowie die Gruppe der Carbapenemasen zur besseren Übersichtlichkeit in [Tab. 4](#) bzw. [Abb. 1](#) aufgeführt.

Gruppen A und D. Gemäß der Ambler-Klassifikation subsumieren diese die folgenden 3 wesentlichen Lactamasen ([Tab. 3](#)):

1. *Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL) sind durch Punktmutation und Veränderung einer Aminosäure entstandene Enzyme mit breitem Spektrum. Als klinisch relevante Varianten gelten TEM, SHV und CTX-M, die v. a. eine Resistenz gegenüber 3.-Generation-Cephalosporinen, Penicillinen und Aztreonam vermitteln [7, 50]. Diese finden sich regelhaft in *E. coli*, *Klebsiella*- und *Proteus*-Spezies. Der Einsatz von Fluorchinolonen und 3.-Generation-Cepha-

Die Resistenzen gramnegativer Erreger steigen europaweit insgesamt an

Das Vorliegen/der Nachweis von Resistenzgenen ist vom klinisch exprimierten Resistenzphänotyp zu trennen

Die phänotypische Resistenz eines Erregers kann sich aus mehreren Resistenzmechanismen rekrutieren

Gemäß ihrem katalytischen Zentrum sind Ambler-BLM der Gruppen A, C und D Serin- β -Lactamasen

	<i>K. pneumoniae</i>-Carbapenemase
KPC	<u>Wer:</u> überwiegend <i>Klebsiella</i> spp. <u>Endemiegebiete:</u> Import aus Griechenland, Israel, Italien
	Oxacillinase-Typ
OXA-48	<u>Wer:</u> <i>Enterobacterales</i> <u>Endemiegebiete:</u> Türkei, Nordafrika, Indien
	Verona-Integron-borne metallo-β-lactamase
VIM	<u>Wer:</u> <i>Enterobacterales</i> , <i>P. aeruginosa</i> <u>Wo:</u> Mittelmeerraum (v.a. Italien, Griechenland)
	New Delhi metallo-β-lactamase
NDM	<u>Wer:</u> <i>Enterobacterales</i> , <i>A. baumannii</i> <u>Wo:</u> Indien, Nordafrika, Balkan, arabischer Raum
	Imipenemase-type-Carbapenemase
IMP	<u>Wer:</u> <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> >> <i>E. cloacae</i> , <i>K. pneumoniae</i>
	German imipenemase-Carbapenemase
GIM	<u>Wer:</u> <i>E. cloacae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. pittii</i> <u>Wo:</u> vereinzelt Nordrhein-Westfalen
	Adelaide imipenemase
AIM	<u>Wer:</u> <i>P. aeruginosa</i> (EN)
	Florence imipenemase
FIM	<u>Wer:</u> <i>P. aeruginosa</i> (EN)
	Dutch imipenemase
DIM	<u>Wer:</u> <i>Pseudomas</i> spp. (EN)
	Seoul imipenemase
SIM	<u>Wer:</u> <i>A. baumannii</i> (EN)
	Sao Paulo metallo-β-lactamase
SPM	<u>Wer:</u> <i>P. aeruginosa</i> (EN) (Fluorchinolone, Aminoglykoside, Sulfonamide)
OXA-23/72/58	ausschließlich <i>Acinetobacter</i> spp.

Abb. 1 ▲ Übersicht der Carbapenemasen

Isoptorinen ist ein Risikofaktor für eine ESBL-Selektion [51, 52]. Zur praktischen Behandlung eines Erregers mit *ESBL* ist zu bemerken, dass die in vitro positive Suszeptibilitätstestung gegenüber einem Antibiotikum in vivo nicht zwangsweise einen Therapieerfolg vorhersagt [46].

2. β -Lactamasen vom OXA-Typ vermitteln prinzipiell eine Resistenz gegenüber Penicillinen. Von den knapp 50 verschiedenen Varianten weisen aber nur OXA-1 und OXA-10 dieses sehr enge Spektrum auf. So gibt es eine Reihe von Subtypen, die Resistenzen gegenüber Cefotaxim, Ceftazidim, und Aztreonam vermitteln. Typ OXA-23 ist eine Kenn-BLM von *A. baumannii*, während OXA-48 für diverse *Enterobacterales* kennzeichnend ist [7, 46]. Die Typen OXA-

Infobox 1 Zusätzliche Mechanismen der Carbapenemresistenz

- **Effluxpumpen:** aktiver Transport von Antibiotika nach extrazellulär (z. B. *P. aeruginosa*, ca. 80%)
- **Porinverlust:** Mutation in Poringenen führen zu Porinverlust und damit zu verminderter Permeabilität der bakteriellen Zellmembran (*Enterobacter aerogenes* >90%, *K. pneumoniae*). Ein Porinverlust kann bei ESBL- oder AmpC-Bildnern zur Carbapenemresistenz (Meropenem, Ertapenem) führen

48 und OXA-23 werden aufgrund ihrer Fähigkeit, Carbapeneme zu spalten, zur Gruppe der Carbapenemasen gerechnet (■ **Abb. 1**).

3. **Carbapenemasen** stellen eine potente Waffe der Erreger gegenüber vielen häufig eingesetzten Antibiotika dar ([46]; ■ **Tab. 4**). Die Assoziation der Klasse-A-Carbapenemasen mit *K. pneumoniae* führte zur Benennung dieses Typs als *K.-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC). Entgegen ihrem Namen hydrolysieren sie effektiv Penicilline, alle Cephalosporine, Monobactame, β -Lactamase-Inhibitoren (BLI) und Carbapeneme [7]. Von den diversen Subgruppen spielen v. a. NDM, Verona-Integron-Metallo- β -Lactamasen (VIM), IMP und die bereits genannten OXA-Typen eine Rolle, während andere Varianten Einzelnachweise bei Nonfermentern und *Enterobacterales* sind.

Gruppe C. Gemäß der Ambler-Klassifikation (■ **Tab. 3**) werden hierzu insbesondere *AmpC*- β -Lactamasen gerechnet. Funktionell sind sie **Cephalosporinasen**, die aber auch Resistenz gegenüber BLI und Penicillinen vermitteln können. AmpC-hyperproduzierende Spezies sind auch gegen Aztreonam und 3.-Generation-Cephalosporine (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) resistent [7].

AmpC- β -Lactamasen treten klassischerweise in Erregern wie *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*- und *Serratia*-Spezies (*SPICE*-Erreger) auf. An dieser Stelle wird darauf verwiesen, dass AmpC-BLM bei *SPICE*-Erregern häufig Ausdruck einer intrinsischen Resistenz sind (*Citrobacter*-Spezies oder *Serratia marcescens*). Die Expertenkommentare („expert rules“) des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST; www.eucast.org) geben hierzu eine erschöpfende Übersicht. Neben der chromosomalen Variante der AmpC- β -Lactamasen sind mittlerweile auch plasmidische Varianten in *E. coli* und *K. pneumoniae* identifiziert worden. Außer dem Risikofaktor der antibiotischen Vorbehandlung und des damit erhöhten Selektionsdrucks existieren für AmpC-BLM auch **Spontanmutationen** [53].

Gruppe B. Die zu dieser Gruppe gerechneten *MBL* (■ **Tab. 3**) zeichnen sich durch ein **katalytisches Zinkion** aus. Sie hydrolysieren alle Carbapeneme, sind durch BLI wie Tazobactam oder Clavulansäure nicht inhibierbar und stellen damit in der Behandlungsrealität ein enormes Problem dar. Aztreonam ist das einzige β -Lactam, das gegenüber MBL stabil ist, und wird daher therapeutisch eingesetzt. Anzumerken ist allerdings, dass viele Erreger mehrere BLM mit teils überlappenden Spektren exprimieren (z. B. MBL und KPC) und damit eine Wirksamkeit von Aztreonam nicht immer antizipiert werden kann [54]. Klinisch relevante Varianten sind (■ **Abb. 1**):

- Verona-Integron-Metallo- β -Lactamasen (VIM),
- IMP-Typ-Metallo- β -Lactamasen (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) und
- Neu-Delhi-Metallo- β -Lactamase (NDM).

Neben den erwähnten Resistenzmechanismen existieren zahlreiche weitere, die hier nicht im Detail besprochen werden sollen. So werden Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden durch Effluxpumpen, Veränderung der ribosomalen Untereinheiten, aktiven transmembranösen Transport des Antibiotikums und Veränderung der Zielstruktur vermittelt [7]. Zusätzliche Mechanismen der Carbapenemresistenz sind in ■ **Infobox 1** zusammengefasst.

Vor diesem Hintergrund muss jedwede Antibiotikatherapie kritisch hinterfragt und deren Indikation ständig reevaluiert werden. Jeder Arzt sollte sich darüber bewusst sein, dass durch die Therapie ein vermehrter Selektionsdruck auf Erreger ausgeübt wird. Dieser Druck fördert die Entstehung und die Weitergabe von Resistenzgenen zwischen Erregern [46, 48, 55]. Daher gehört die **Deeskalation** schon deshalb zum festen Bestandteil eines rationalen Antibiotikaeinsatzes [56].

AmpC-hyperproduzierende Spezies sind gegen Aztreonam resistent

In *E. coli* und *K. pneumoniae* wurden plasmidische Varianten der AmpC-BLM identifiziert

Das einzige gegenüber MBL stabile β -Lactam ist Aztreonam

Jedwede Antibiotikatherapie muss kritisch hinterfragt und deren Indikation ständig reevaluiert werden

Plasmidische Resistenzen breiten sich besonders leicht aus

Über 50 % der isolierten *E. coli* aus ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen sind ampicillinresistent

Die Therapie der BSI mit Piperacillin-Tazobactam führte im Vergleich zu Meropenem zum schlechteren Behandlungsergebnis

Bedeutung der Resistenzverbreitung durch Plasmide

Da es sich bei Plasmiden um mobile Elemente handelt, können Resistenzen schnell und über eine Spezies hinaus per **Konjugation** ausgetauscht werden. Es wird davon ausgegangen, dass viele Resistenzdeterminanten, die auf Plasmiden zu finden sind, chromosomalen Ursprungs waren. Beispiele sind u. a. die SHV-BLM von *K. pneumoniae*. Die AmpC-BLM von *Klebsiella*-Spezies und *E. coli* erscheinen z. B. plasmidisch-erworbene Resistenzen von *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* und *Enterobacter cloacae* zu sein. Auch ESBL und aminoglykosidmodifizierende Enzyme sind größtenteils plasmidcodiert [57, 58]. Plasmidische Resistenzen besitzen nach dem oben Gesagten daher eine besondere epidemiologische Bedeutung, da sie sich besonders leicht ausbreiten. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die globale Ausbreitung von KPC-tragenden ***Klebsiella*-Stämmen**.

Merke.

- Multiresistente Erreger sind zunehmend Auslöser lebensbedrohlicher Infektionen, deren Behandlung erhebliche Probleme bereiten.
- Der Einsatz von Breitspektrumantibiotika ist eine maßgebliche und treibende Kraft der Selektion dieser Erreger. Daher ist ein rationaler Einsatz dieser Substanzen ein Schlüssel zur MRE-Prävention.
- Neben anderen sind es v. a. die BLM, die bei gramnegativen Erregern häufig zum Therapieversagen der klassischen Breitspektrumantibiotika (β -Lactame wie z. B. Cephalosporine, Penicilline, Carbapeneme) führen.
- Die Kenntnis über relevante bakterielle Resistenzmechanismen ist zur Therapiesteuerung, zur effektiven Behandlung und zur sinnvollen Anwendung von Antibiotika essenziell.

Enterobacterales mit Expression von β -Lactamasen mit erweitertem Spektrum

Epidemiologie

Ein Problem stellen *Enterobacterales* mit ESBL-Expression dar. Gramnegative ESBL-Erreger sind gegen nahezu alle Cephalosporine und teilweise auch Acylaminopenicilline wie Piperacillin-Tazobactam resistent (■ **Abb. 2**). Die Resistenzgene für diese Gruppe der BLM sind meist auf Plasmiden lokalisiert, was eine relativ schnelle Übertragung zwischen Bakterien ermöglicht. Heute sind bereits über 50 % der isolierten *E. coli* aus ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen ampicillinresistent [11]. Zwischen 2002 und 2014 stieg der Anteil von ESBL-bildenden *E. coli* aus Blutkulturen von 1,7 auf 10,5 % an. Das ARS verzeichnete einen relevanten Anstieg **cefotaximresistenter *E.-coli*-Stämme** (CTX-resistent) in Krankenhäusern allgemein (6,5 % in 2008 auf 12,6 % in 2014) und auf Intensivstationen im Speziellen (2,9 % in 2008 auf 7,5 % in 2014). Dabei werden in über 90 % der Fälle CTX-M-Enzyme isoliert, von denen der Subtyp CTX-M-15 mit über 50 % und CTX-M-1 (>30 %) die häufigsten Varianten sind.

Therapieoptionen

Über viele Jahre herrschte Diskurs darüber, wie eine Infektion mit ESBL-Bildnern effektiv zu behandeln sei. Da einige ESBL-Bildner (TEM, SHV, CTX-M; ■ **Abb. 2**) gegenüber Piperacillin-Tazobactam sensibel sind (in höherer Dosis, [7]), wurde lange gehofft, bei der Behandlung dieser Untergruppe ein **carbapenemsparendes Regime** sicher durchsetzen zu können. Entgegen den Ergebnissen einer Studie von Tamma et al. [59], die einen Vorteil der Therapie mit Carbapenemen bei ESBL-BSI demonstrierten (OR für Tod bei Piperacillin: 1,92; 95 %-KI 1,07–3,45), zeigte eine weitere, prospektive multizentrische Studie [60] keinen Nachteil der Therapie mit Piperacillin-Tazobactam im Vergleich zu Meropenem. Die Publikation der MERINO-Studie durch Harris et al. [61] wirft ein neues Licht auf die Therapie von ESBL-Infektionen. Die Therapie der BSI mit Piperacillin-Tazobactam führte im Vergleich zu Meropenem zu einem schlechteren Behandlungsergebnis (Mortalität 12,3 vs. 3,7 %). Dies galt nicht nur für die Mortalität der BSI, sondern auch für nosokomiale (16,8 vs. 3,7 %), Harnwegs- (6,9 vs. 3,1 %) und Nichtharnwegsinfektionen (18,8 vs. 4,8 %). Damit kann eine Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam bei ESBL-BSI nicht mehr empfohlen werden.

Auch bei Infektionen außerhalb der Blutbahn erscheinen Carbapeneme effektiver zu sein. Die Therapie von ESBL-Bildnern mit Piperacillin-Tazobactam ist daher eine **individuelle Entscheidung** unter Einbeziehung klinischer Infektiologen/Mikrobiologen. Ein carbapenemsparendes

	ESBL			Klasse C AmpC	Carbapenemase		
	Klasse A				Klasse A	Klasse B	Klasse D
	TEM	SHV	CTX-M		KPC	MBL	OXA-48
4G Cephalosporine	Rot	Rot	Rot	Orange	Rot	Rot	Orange
Piperacillin/Tazobactam	Orange	Orange	Orange	Rot	Rot	Rot	Rot
Carbapeneme	Grün	Grün	Grün	Grün	Rot	Rot	Rot
Aztreonam	Rot	Rot	Rot	Rot	Rot	Grün	Orange

Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Wirksamkeit bei Vorliegen verschiedener Klassen von β -Lactamasen. Rot keine Wirkung, grün wirksam, orange intermediär bzw. nicht vorhersagbar. AmpC beta-Laktamase mit Wirkung ggü. Penicillin, einigen Cephalosporinen und Oxymino-beta-Laktamen, CTX-M Cefotaxim-München-b-laktamase, KPC *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase, MBL Metallo- β -Lactamasen, OXA-48 Oxacillinase-48, TEM Temoniera-BLM

Therapieregime wäre z. B. weiterhin bei Infektionen der ableitenden Harnwege möglich (Harnwegsinfektion, Pyelonephritis), da die Elimination von Piperacillin (und Tazobactam) überwiegend renal erfolgt und somit in diesem Bereich mit hohen Konzentrationen am Infektionsort zu rechnen ist [62].

Carbapenemresistente Erreger

Epidemiologie

Carbapenemresistente Erreger zählen heute zu den drängenden Problemerkregern weltweit [45]. Die bereits 2015 veröffentlichte Studie von Maechler et al. [63] zur Prävalenz von CRE zeigte anhand der Daten von 341 deutschen Intensivstationen eine Zahl von 848 Fällen. Hiervon wurden 325 Erreger auf der Intensivstation erworben, und insgesamt 373 (44%) der Patienten erlitten eine Infektion mit einem CRE. Die Prävalenz der CRE betrug 0,29/100 Patienten. Nach Zahlen des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauskeime (NRZ) aus dem Jahr 2017 [64] sind *Enterobacterales* (*E. coli* und *K. pneumoniae*) mit insgesamt 1427 carbapenemresistenten Isolaten (44,4%) vertreten. Es folgen *P. aeruginosa* und *A. baumannii* mit jeweils 360 (24,7%) bzw. 431 (93,9%) carbapenemresistenten Isolaten.

Therapieoptionen

Die genannten Erreger werden als 4-MRGN (multiresistente, gramnegative Erreger mit Resistenz gegenüber 4 Kennantibiotika) zusammengefasst. Sie entstehen aus 3-MRGN durch Erwerb einer Carbapenemase. Die häufigsten Carbapenemase bei *Enterobacterales* sind OXA-48, VIM-1, KPC-2/3 und NDM-1 ([64]; ▣ Abb. 1). Damit sind die Erreger fast komplett resistent, und ihre Behandlung ist auf wenige Substanzen beschränkt (▣ Abb. 1 und 3).

Entsprechend hoch ist die Patientensterblichkeit bei Infektionen mit CRE (BSI 31,2%; „hospital-acquired pneumonia“ [HAP] 33,3%; „ventilator-associated pneumonia“ [VAP] 35%; „complicated urinary tract infection“ [cUTI] 17,3%). Allerdings bedeutet – wie bereits oben erwähnt – der Nachweis einer Carbapenemase nicht automatisch das Vorliegen eines phänotypisch resistenten Erregers. Daher ist es wichtig, dass die MHK gegenüber Imipenem und Meropenem ermittelt und kommuniziert werden (MHK <8 mg/l gegenüber Meropenem bedeutet z. B. Wirksamkeit als Kombinationspartner).

Zur Therapie einer Infektion mit CRE existieren insgesamt kaum kontrollierte Studien. Eine aktuelle, prospektive kontrollierte Studie [66] fand keinen Vorteil einer Kombinationstherapie von Colistin und Meropenem gegenüber der Colistinmonotherapie. Das Therapieversagen der **Monotherapie** betrug 79% (156/198 Patienten) und 73% (152/208 Patienten), wenn eine Kombinationstherapie erfolgte. Eine weitere Studie rekrutiert aktuell Patienten (NCT01597973).

Prinzipiell stehen für die Therapie von CRE Aminoglykoside, Tigecyclin, Colistin und Fosfomycin zur Verfügung. Aber auch Ceftazidim/Avibactam stellt eine Alternative dar. Eine primäre Kombinationstherapie scheint nach aktueller Datenlage vorteilhaft zu sein. So zeigte die retrospektive Arbeit zur *K. pneumoniae*-BSI mit KPC von Tumbarello et al. [62], dass eine Kombination von 2 sensiblen Substanzen die Letalität deutlich senkte konnte (34 vs. 54%). Die niedrigste

Im Jahr 2015 betrug die Prävalenz der CRE auf Intensivstationen 0,29/100 Patienten

Die 4-MRGN entstehen durch Erwerb einer Carbapenemase aus 3-MRGN

Bei CRE-Infektionen müssen die MHK gegenüber Imipenem und Meropenem ermittelt und kommuniziert werden

Zur Therapie einer CRE-Infektion existieren insgesamt kaum kontrollierte Studien

Eine primäre Kombinationstherapie scheint nach aktueller Datenlage vorteilhaft zu sein

Carbapenemase	Resistenz/Suszeptibilität	Therapieoption
CR-Enterobacterales		
MBL	AGS +	AGS + MER ^a
	FCH +	FCH + MER / FCH + AGS
		COL + COL + MER
	AGS -	TIG + TIG + MER
		CFT/AV + CFT/AV+AZT
KPC	AGS +	AGS + MER
	FCH +	FCH + MER
		COL + COL + MER ^a
	AGS -	TIG + TIG + MER
		CFZ/AV + CFZ/AV (± AGS)
OXA-48	CFZ/AV +	CFZ/AV (± AGS oder MER)
KPC/GES	FOS +	FOS + MER
Nicht-typisiert		COL + COL + MER
		CFZ/AV + CFZ/AV
Salvage-Therapie	→ Therapieversagen	COL + COL + ERT + MER
		COL - ERT + MER (TIG)
A. baumannii		
	COL +	COL + MER
	COL + TIG +	COL + TIG
Salvage-Therapie 1	→ Therapieversagen	COL + MER + AMP/SB
		COL + MER + TIG
Salvage-Therapie 2	→ Therapieversagen	MIN + MER/IMI (+COL)
		MIN + COL CFZ/AV
P. aeruginosa		

Die Therapie CR- *P. aeruginosa* ist grundsätzlich schwierig, da die CR-Resistenz häufig nicht (nur) durch eine Carbapenemase vermittelt wird, sondern vielmehr Efflux-Pumpen, Porin-Verlust etc. eine wichtigere Rolle spielen. Aus diesem Grund sind in dieser Situation häufig Substanzen wie Fluorchinolone, Aminoglykoside, Piperacillin/Tazobactam noch wirksam. Daher ist die Resistenztestung bei dieser Konstellation absolut existenziell. Substanzen wie Ceftazidim/Avibactam, v.a. aber Ceftolozan/Tazobactam sind bei Vorliegen eines 4-MRGN (=Resistenz ggü. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Ciprofloxacin und Carbapeneme) wirksam.

Abb. 3 ◀ Therapieoptionen relevanter carbapenemresistenter, gramnegativer Erreger (CRE). + Sensibilität gegenüber Substanz; – Resistenz gegenüber Substanz. ^aBei Vorliegen einer Metallo- β -Lactamase (MBL) sind erhöhte Carbapenemdosierungen und prolongierte (möglicherweise kontinuierliche Infusionen) Applikation sinnvoll. Beträgt die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Carbapenems über 8 mg/l, ist eine Therapie mit Carbapenemen nicht sinnvoll. AGS Aminoglykosid, AMP-SB Ampicillin-Sulbactam, AZT Aztreonam, CFT-TAZ Ceftolozan-Tazobactam, CFZ-AV Ceftazidim-Avibactam, COL Colistin, ERT Ertapenem, FCH Fluorchinolon, FOS Fosfomycin, GES *Guiana extended-spectrum*-Carbapenemase, IMI Imipenem, KPC *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase, MER Meropenem, MIN Minocyclin, OXA-48 Carbapenemase vom Oxacillinasetyp, TIG Tigecyclin. (Mod. nach [65])

Sterblichkeit (OR 0,27) ergab sich unter einer **Triple-Therapie** mit Meropenem, Colistin und Tigecyclin [62]. Entsprechend der Empfehlung oben war die Kombination mit einem Carbapenem nur sinnvoll, wenn die MHK ≤ 8 mg/l betrug.

Bei Vorliegen carbapenemresistenter *K. pneumoniae* konnte ein günstiger, synergistischer Effekt von Colistin (interagiert mit äußerer Zellwand) mit Tigecyclin (Hemmung der Proteinbiosynthese) nachgewiesen werden [54]. Die retrospektive INCREMENT-Studie an 437 Patienten mit einer CPE-BSI aus dem Jahr 2017 [67] zeigte, dass Risikopatienten und schwer betroffene Patienten (hoher INCREMENT-Score) im Fall einer CPE-BSI von einer Kombinationstherapie profitierten (OR 0,56; $p = 0,02$). Die am häufigsten verwendeten Kombinationen waren Colistin-Tigecyclin (31%), Aminoglykoside-Tigecyclin (35%) und Colistin-Carbapenem (44%).

Bei **Pneumonien** durch carbapenemaseproduzierende MRE sollte auch an die Möglichkeit der inhalativen Colistinapplikation (zusätzlich zur systemischen Therapie) gedacht werden. Bei systemischer Gabe erzielt Colistin nur unzureichende Spiegel im Lungengewebe [68], was sich durch eine (zusätzliche) inhalative Therapie verbessern lässt und den Behandlungserfolg erhöhen kann [69]. Ein Effekt der inhalativen Applikation auf die Serumspiegel von Colistin scheint kaum zu existieren [70]. Der inhalative Einsatz von Colistin ist allerdings nicht evidenzbasiert und der Einsatz damit eine individuelle Entscheidung auf Basis der Erkrankungsschwere und dem isolierten Erreger [71]. Obwohl CRE-Resistenzen gegenüber **Aminoglykosiden** aufweisen, soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass neben Colistin die Aminoglykoside wie Tobramycin und Amikacin inhalativ appliziert werden können [72].

Die Therapie einer Infektion mit **carbapenemresistentem A. baumannii** stellt in Abwesenheit prospektiver Studien praktisch immer eine individuelle Maßnahme dar. Neben den „klassischen“ CRE-Antibiotika Tigecyclin und Colistin spielen Sulbactam und Trimethoprim/Sulfamethoxazol hier eine Rolle. Sulbactam besitzt als einziger β -Lactamase-Inhibitor eine Aktivität gegenüber *A. baumannii*. **Trimethoprim-Sulfamethoxazol** wirkt ebenfalls gegen carbapenemresistenten *A. baumannii*. Studien fehlen auch hier. Dennoch ist die Substanz eine Therapieoption, die v. a. bei cUTI erfolgreich angewendet werden kann (überwiegend renale Elimination).

Weiterhin muss bei kritisch kranken Patienten an eine individualisierte Anwendung und Dosisanpassung einiger Antibiotika – allen voran der β -Lactame – gedacht werden [73, 74]. Hierzu zählen neben der durch **therapeutisches Drugmonitoring** (TDM) gesteuerten Dosisanpassung [75] des Antibiotikums auch die prolongierte oder kontinuierliche Applikation von z. B. β -Lactamen [76, 77, 78] oder Vancomycin [22]. Bewährte Präparate, neue Antibiotika, individualisierte Therapiestrategien mit TDM und Dosisoptimierung sowie die Einbindung **infektiologischer Teams** in die Behandlung von Patienten mit MRE-Infektionen sind Kernaspekte der rationalen Therapie auf der Intensivstation [79].

Fazit für die Praxis

- Die zunehmende Inzidenz von Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) stellt die Intensivmedizin vor große Herausforderungen.
- Neben grampositiven Erregern (insbesondere Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* [MRSA] und Vancomycin-resistente Enterokokken [VRE]) sind es v. a. gramnegative Erreger mit Expression von „extended spectrum beta-lactamases“ (ESBL) und Carbapenemasen, die zum Therapieversagen führen können.
- Außer der Kenntnis von Resistenzmechanismen sind Maßnahmen zum rationalen Einsatz antimikrobieller Substanzen ein wichtiger Schritt zur Eindämmung der rasanten Ausbreitung resistenter Erreger. Hier hat sich insbesondere das Antibiotic Stewardship (ABS) oder auch das Infectious Diseases Stewardship (IDS) als interprofessioneller Ansatz etabliert.

Bei carbapenemresistenter *K. pneumoniae* wurde ein günstiger, synergistischer Effekt von Colistin mit Tigecyclin nachgewiesen

Der inhalative Colistineinsatz ist eine individuelle Entscheidung auf Basis der Erkrankungsschwere und des isolierten Erregers

Sulbactam ist als einziger BLI aktiv gegenüber *A. baumannii*

Bei kritisch kranken Patienten muss die individuelle Dosisanpassung einiger Antibiotika erwogen werden

- Obwohl neue Antibiotika zugelassen wurden und viele aktuell klinisch erprobt werden, müssen bekannte Substanzen effektiver als bisher eingesetzt werden. Daher sind Erregerdetektion, Resistenztestung und entsprechende (de-)eskalierende Maßnahmen relevant. Hierfür steht eine Vielzahl an Therapieleitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften zur Verfügung.
- Zunehmend rücken individuelle Dosierungen und die Nutzung von therapeutischen Spiegelbestimmungen in den Vordergrund der Betrachtungen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. D. C. Richter

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Deutschland
daniel.richter@med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **D. Richter:** A. Finanzielle Interessen: Reisekostenerstattung: Gilead Sciences Inc., Astellas Pharma Inc., MSD. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Anästhesiologie, Assistenzarzt | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). **T. Brenner:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Heidelberger Stiftung Chirurgie (HSC). – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Baxter Deutschland GmbH, Schöchl medical education GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, CSL Behring GmbH, Astellas Pharma GmbH, B. Braun Melsungen AG, MSD Sharp & Dohme GmbH. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä.: Baxter Deutschland GmbH. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leitender Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg. **A. Brinkmann:** A. Finanzielle Interessen: finanzielle Forschungsförderung: FMC. – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Grünenthal GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Fresenius Medical Care – FMC, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, LADR-Labor (Bremen), Laborbetriebsgesellschaft, Dr. Dirkes Kersting GmbH (Gelsenkirchen), Labor Volkmann (Karlsruhe). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Kliniken des Landkreises Heidenheim | Mitgliedschaften: DGAI – Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin, DIVI – Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, DIVI – Nationale Steuerungsgruppe Peer Review, BDA – Berufsverband Deutscher Anästhesisten | kooptiertes Mitglied im Präsidium des BDA für den Bereich Intensivmedizin, Vorstand der Stiftung Binz, Vorsitzender der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Intensivmedizin Landesärztekammer Baden-Württemberg. **B. Grabein:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: BMBF. – Referentenhonorare von Biotest, BioMérieux, Correvio, Infectopharm, MSD, Pfizer, Roche, Shionogi, Verity Pharma. – Mitglied in Advisory Boards von Correvio, MSD, Pfizer, Shionogi. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leitende Ärztin, Klinikum der Universität München, Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene | Mitgliedschaften: PEG, DGI, DGHM, ESCMID, BÄMI, DIVI, DMYkG. **M. Hochreiter:** A. Finanzielle Interessen: M. Hochreiter gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Heidelberg | Mitgliedschaft ESA, ESCIM, DGAI, BDA, AGNN, AGSW, DEGUM. **D. Störzinger:** A. Finanzielle Interessen: D. Störzinger gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Krankenhausapotheker. **J. Briegel:** A. Finanzielle Interessen: J. Briegel gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Klinikum der LMU München, Klinik für Anästhesiologie. **M. Pletz:** A. Finanzielle Interessen: Shionogi: Leiter Klinische Prüfung Deutschland für eine epidemiologischen Studie | MSD: Leiter Klinische Prüfung Deutschland für eine interventionelle Studie | Pfizer: – Vortragshonorare: Pfizer, MSD, Bayer, Thermofisher, Infectopharm | Kongressteilnahme: Pfizer, MSD. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä.: Bayer, Pfizer, Thermofisher, Correvio, MSD, Roche, Becton Dickenson (die Beraterhonorare erhielt das Uniklinikum Jena). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz, Internist, Pneumologe, Infektiologe, Krankenhaushygieniker, Direktor am Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene Universitätsklinikum Jena. **C. Lichtenstern:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Astellas Pharma, Gilead Pharma, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä.: Gilead Pharma, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leitender angestellter Arzt | Mitgliedschaften: DGAI, BDA, PEG. **A. Heining:** A. Finanzielle Interessen: Vortragshonorare: MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer GmbH. – Schulungsreferent für MSD Sharp & Dohme. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassener Arzt | Mitglied, Gesellschaft/Verband: BDA/DGAI, Deutsche Sepsisgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, DGHM. **M. Weigand:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: MSD, Pfizer, Astellas, Cytosorb, Köhler Chemie. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä.: Advisory Board MSD. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Uniklinikum | Vorsitzender DSG, Wissenschaftlicher Beirat PEG | Mitgliedschaften: DGAI, BDA, DIVI.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Gastmeier P et al (2014) Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother* 69(6):1660–1664
- Mattner F et al (2012) Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 109(3):39–45
- De Kraker ME et al (2011) Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 8(10):e1001104
- Geffers C et al (2016) Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 51(02):104–111
- de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S (2016) Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med* 13(11):e1002184
- Mendelson M (2015) The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance: guest editorial. *S Afr Med J* 105(5):325
- Sartelli M et al (2016) Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* 11(1):33
- Woerther P-L et al (2013) Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 26(4):744–758
- Arcilla MS et al (2017) Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 17(1):78–85
- van der Bij AK, Pitout JD (2012) The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 67(9):2090–2100
- Wagenlehner F et al (2010) Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. *Ger Results Resc Study* 49(2):253–261
- Karanika S et al (2016) Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 63(3):310–318
- Hagel S et al (2019) ESBL colonization and acquisition in a hospital population: the molecular epidemiology and transmission of resistance genes. *PLoS One* 14(1):e208505
- Bassetti M et al (2018) Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care* 24(5):385–393
- Bassetti M, Poulakou G, Timsit J-F (2016) Focus on antimicrobial use in the era of increasing antimicrobial resistance in ICU. *Intens Care Med* 42(6):955–958
- Rieg S et al (2009) Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation—a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 59(4):232–239
- Meyer E et al (2014) The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012. *Dtsch Arztebl Int* 111(19):331–336
- Pollack CV et al (2015) Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med* 48(4):508–519
- Khatib R et al (2006) Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25(3):181–185
- Yaw LK, Robinson JO et al (2014) A comparison of long-term outcomes after methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 14(10):967–975
- Forstner C, Pletz MW (2016) Multiresistente Erreger – Therapiestrategien. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 51(02):126–134
- Cristallini S et al (2016) A new regimen for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*: 330–316. <https://doi.org/10.1128/AAC.00330-16>
- Hanrahan T et al (2015) Vancomycin-associated nephrotoxicity: a meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 46(3):249–253
- Van Hal S, Lodise T, Paterson D (2012) The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 54(6):755–771
- Mullins BP et al (2018) Comparison of the nephrotoxicity of vancomycin in combination with cefepime, meropenem, or piperacillin/tazobactam: a prospective, multicenter study. *Ann Pharmacother* 52(7):639–644
- Wunderink RG et al (2012) Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 54(5):621–629
- Chastre J et al (2014) European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 4):19–36
- Chavanet P (2013) The ZEPHYR study: a randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia. *Med Mal Infect* 43(11):451–455
- Kalil AC et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- Dalhoff K et al (2012) Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Pneumologie* 66(12):707–765
- Papadopoulos S et al (2006) Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis* 42(12):e108–e110
- Arbeit RD et al (2004) The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 38(12):1673–1681
- Dumitrescu O et al (2007) Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Pantone-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chem* 51(4):1515–1519
- Liu C et al (2011) Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
- Rieg S et al (2017) Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia—a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect* 23(6):406e1–406e8
- Klare I et al (2012) Vancomycin-resistente enterokokken (VRE). *Bundesgesundheitsbl* 55(11–12):1387–1400
- Maschmeyer G et al (2003) Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. *Annals of Hematology* 82(2):S118–S126
- Britt NS et al (2015) Comparison of the effectiveness and safety of linezolid and daptomycin in vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: a national cohort study of veterans affairs patients. *Clin Infect Dis* 61(6):871–878
- Balli EP, Venetis CA, Miyakis S (2014) Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 58(2):734–739
- Zhao M et al (2016) Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48(3):231–238
- Chuang Y-C et al (2014) Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 14(1):687
- Avery LM et al (2018) Pharmacodynamic analysis of daptomycin-treated enterococcal bacteremia: it is time to change the breakpoint. *Clin Infect Dis* 68(10):1650–1657
- Chuang Y-C et al (2017) Effect of daptomycin dose on the outcome of vancomycin-resistant, daptomycin-susceptible enterococcal faecium bacteremia. *Clin Infect Dis* 64(8):1026–1034
- Dare RK et al (2018) Effect of statin coadministration on the risk of daptomycin-associated myopathy. *Clin Infect Dis* 67(9):1356–1363
- Tacconelli E et al (2018) Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria

- and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 18(3):318–327
46. Karam G et al (2016) Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care* 20(1):136
 47. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (2014). <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
 48. Peleg AY, Hooper DC (2010) Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 362(19):1804–1813
 49. Hall BG, Barlow M (2005) Revised ambler classification of {beta}-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 55(4):1050–1051
 50. Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18(4):657–686
 51. Paterson DL et al (2004) Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 39(1):31–37
 52. Rodríguez-Baño J et al (2006) Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 42(1):37–45
 53. Sanders CC, Sanders Jr WE (1986) Type I β -lactamases of gram-negative bacteria: interactions with β -lactam antibiotics. *J Infect Dis* 154(5):792–800
 54. Stein C et al (2015) Three dimensional checkerboard synergy analysis of colistin, meropenem, tigecycline against multidrug-resistant clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. *PLoS ONE* 10(6):e126479
 55. Goossens H (2009) Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 15(53):12–15
 56. Gomes Silva BN et al (2010) De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Libr.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007934.pub2>
 57. Livermore DM (2002) Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 34(5):634–640
 58. Philippon A et al (2002) Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 46(1):1–11
 59. Tamma PD et al (2015) Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 60(9):1319–1325
 60. Gutiérrez-Gutiérrez B et al (2016) A multinational, preregistered cohort study of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Ch* 60(7):4159–4169
 61. Harris PN et al (2018) 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* 320(10):984–994
 62. Tumbarello Metal (2012) Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 55(7):943–950
 63. Maechler F et al (2015) Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infection* 43(2):163–168
 64. Pfennigwerth N (2017) Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger
 65. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner FM, Zimmer KP, Chakraborty T (2018) Treatment Options for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections. *Dtsch Arztebl Int* 115(20–21):345–352. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0345>
 66. Paul M et al (2018) Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 18(4):391–400
 67. Gutiérrez-Gutiérrez B et al (2017) Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 17(7):726–734
 68. Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S (2015) Colistin: efficacy and safety in different populations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 8(4):423–448
 69. Tumbarello M et al (2013) Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 144(6):1768–1775
 70. Michalopoulos A et al (2005) Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect* 11:335
 71. Vardakas KZ et al (2018) Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J Infection* 76(4):321–327
 72. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ (2015) Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 45(3):221–233
 73. Roberts JA, Kumar A, Lipman J (2017) Right dose, right now: customized drug dosing in the critically ill. *Crit Care Med* 45(2):331–336
 74. Udy AA et al (2015) Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 19(1):1
 75. Brinkmann A et al (2018) Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 113:82
 76. Abdul-Aziz MH et al (2016) Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 42(10):1535–1545
 77. Dulhunty JM et al (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 56(2):236–244
 78. Rhodes NJ et al (2018) Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 46(2):236–243
 79. Timsit J-F et al (2019) Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 45(2):172–189

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Besonderheit weist Vancomycin zur Therapie einer Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE) auf?

- Vancomycin sollte aufgrund seiner toxischen Nebenwirkungen nicht als kontinuierliche Infusion angewendet werden.
- Ein „therapeutic drug monitoring“ ist beim Einsatz von Vancomycin obligat.
- Auf ein engmaschiges Monitoring der Nierenfunktion kann verzichtet werden.
- Durch die Anwendung supramaximaler Dosen von Vancomycin können auch glykopeptidresistente Enterokokken behandelt werden.
- Teicoplanin stellt keine Alternative zu Vancomycin bei der Behandlung von Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) dar.

? Welches Antibiotikum ist kein Antibiotikum, das zur Therapie von Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) geeignet ist?

- Teicoplanin
- Telavancin
- Vancomycin
- Linezolid
- Ceftazidim

? Welche Besonderheit weist die Daptomycinbehandlung einer Infektion mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) auf?

- Daptomycin ist ein Mittel der Wahl bei schwerer MRSA-Pneumonie.
- Unter Therapie mit Daptomycin können Myopathien und Rhabdomyolysen auftreten.

- Daptomycin sollte nur in niedrigen Dosierungen (1–2 mg/kgKG) alle 24 h angewendet werden.
- Eine Kombinationstherapie von Daptomycin und Vancomycin ist häufig sinnvoll.
- Bei Vorliegen einer Endokarditis ist der Einsatz von Daptomycin kontraindiziert.

? Welches Antibiotikum ist für die Therapie einer komplizierten intraabdominellen Infektion mit Vancomycin-resistentem *Enterococcus* (VRE), nicht aber bei VRE-Bakteriämie geeignet?

- Tigecyclin
- Linezolid
- Daptomycin
- Teicoplanin
- Clindamycin

? Wann ist die Differenzierung der Gruppe der Van-Gene für die Vancomycin-resistenz auch für die Klinik relevant?

- VanA* führt zu einer nichtinduzierbaren intrinsischen Resistenz.
- Bei *VanB* kann noch eine Wirksamkeit des Erregers gegenüber Teicoplanin bestehen.
- Erworbene Resistenzen sind v. a. auf *VanC* zurückzuführen.
- VanD* weist eine komplette Glykopeptid-resistenz auf.
- VanC* und *VanD* haben häufig ein plasmidisches Vorkommen.

? Was ist hinsichtlich der Resistenzmechanismen zwingend zu beachten?

- Das Vorliegen eines Resistenzgens macht den Erreger auch zu einem klinisch resistenten Pathogen.

- β -Lactamasen sind selten die Ursache von antibiotischer Resistenz bei gramnegativen Erregern.
- Resistenzgene sind fest im Genom des Erregers integriert und daher für einen distinkten Erreger bezeichnend.
- Plasmidische Resistenzgene können aufgrund ihrer Größe nicht zwischen Bakterien ausgetauscht werden.
- Der Resistenzphänotyp eines Erregers leitet sich u. U. aus mehreren Resistenzmechanismen ab.

? Nach welchen Kriterien kann die Einteilung von β -Lactamasen erfolgen?

- Anhand der Henderson-Einteilung
- Anhand der Brach-Jacoby-Medeiros-Klassifikation
- Anhand der Aminosäuresequenz am N-Terminus
- Anhand der modifizierten Berlin-Kriterien
- Eine Einteilung ist für den Intensivmediziner nicht relevant.

? Welche Zuordnung zur Ambler-Klassifikation von β -Lactamasen ist korrekt?

- Metallo- β -Lactamasen gehören zur Gruppe A.
- Ambler- β -Lactamasen der Gruppe B sind Serin- β -Lactamasen.
- Eine relevante Metallo- β -Lactamase ist z. B. Oxacillinase(OXA)-48.
- Carbapenemasen sind typische Vertreter der Gruppe C.
- „Extended spectrum beta-lactamasen“ (ESBL) werden Gruppe A zugeordnet.

- ? Was ist bei der Behandlung von „Extended-spectrum-beta-lactamases“ (ESBL)-Erregern zu beachten?**
- Es besteht in der Regel eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen.
 - Es besteht generell eine Resistenz gegenüber Acylaminopenicillinen.
 - Bei ESBL-Bakteriämie besteht laut aktuellen Daten kein Vorteil einer Therapie mit Carbapenemen.
 - ESBL-Harnwegsinfektionen sollten immer mit Piperacillin/Tazobactam (renale Exkretion) behandelt werden.
 - Die Wirksamkeit von Aztreonam ist bei ESBL-Infektionen zumeist hoch wahrscheinlich.
- ? Ein Patient mit abdomineller Sepsis bei Sigmaperforation wird auf Ihrer Intensivstation kalkuliert mit Piperacillin/Tazobactam behandelt. Der diensthabende Mikrobiologe teilt Ihnen telefonisch mit, dass aus den Blutkulturen ein *E. coli* mit Nachweis einer „extended-spectrum beta-lactamase“ (ESBL) isoliert werden konnte. Das Resistogramm liegt noch nicht vor. Wie beurteilen Sie diesen Befund, bzw. was ist Ihr nächster Schritt?**
- Es handelt sich wahrscheinlich um eine Kontamination, und eine Deeskalation kann nach 3 Tagen trotzdem erfolgen.
 - Unabhängig vom Resistogramm scheint die Therapie zu funktionieren, und ich gebe weiter Piperacillin/Tazobactam.
 - Eine Eskalation der antibiotischen Therapie auf z. B. Meropenem ist angezeigt.
 - Da ESBL-Bildner mit mykotischen Infektionen assoziiert sind, muss eine zusätzliche Therapie mit Micafungin erfolgen.
 - Ein Wechsel von Piperacillin/Tazobactam auf Aztreonam scheint sinnvoll, da Aztreonam auch Metallo- β -Lactamasen inhibiert.



e.Med AINS – das Fortbildungs-Abo passend zu Ihrem Fachgebiet

SpringerMedizin.de bietet allen Ärzten, die sich effizient auf dem Laufenden halten wollen, ein maßgeschneidertes Fortbildungs-Abo mit CME-Fortbildungen und Premium-Inhalten der Fachzeitschriften passend zu Ihrem Fachgebiet. Inklusive einer gedruckten Zeitschrift nach Wahl.

> Gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren: Mit e.Med AINS erhalten Sie Zugriff auf die AINS-Fachzeitschriften und die dazugehörigen Fortbildungen.

> Nutzen Sie unser umfangreiches AINS-Kursangebot, um sich fortzubilden und ganz einfach online CME-Punkte zu sammeln.

> Profitieren Sie von der aktuellen und fundierten Berichterstattung über Entwicklungen und Neuheiten in der Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie.

 e.Med | AINS

> Greifen Sie auf die Volltexte von deutschen und englischsprachigen AINS-Fachzeitschriften zu – direkt auf der Website, als ePaper oder als PDF-Download.

> Darüber hinaus ist im e.Med AINS Abo eine Springer Medizin AINS-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Testen Sie e.Med AINS kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter
<http://bit.ly/2ieRfzh>
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

