

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

Neue Antibiotika bei schweren Infektionen durch multiresistente Erreger

Definitive Therapie und Eskalation

Zusammenfassung

Multiresistente Erreger führen häufig zum Therapieversagen etablierter antimikrobieller Regime. Nach einer Zeit des Ungleichgewichts zwischen dem Auftreten/der Ausbreitung von Resistenzmechanismen und der Entwicklung neuer Präparate wurden nun einige neue Präparate zugelassen; viele weitere befinden sich in klinischer Erprobung. Sie wirken gegen spezifische Resistenzmechanismen/Erreger besonders effektiv und sollten der definitiven Therapie eines isolierten Erregers vorbehalten sein. In Ermangelung von Alternativen haben Reserveantibiotika wie Aztreonam oder Colistin in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt. Sie werden in speziellen infektiologischen Szenarien wieder eingesetzt sowie in Kombination mit neuen Substanzen klinisch getestet. Trotz Einführung und Entwicklung neuer Substanzen wird die Resistenzausbildung auch diese irgendwann (zumindest teilweise) unwirksam machen. Daher muss ihr Einsatz gemäß dem Antibiotic oder Infectious Diseases Stewardship erfolgen.

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00101-019-00646-z>) enthält eine Übersicht relevanter Zulassungsstudien. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein; das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



Innovative Therapieansätze können im Kontext von MRE-Infektionen zur deutlichen Steigerung der Therapieeffizienz (auch lang etablierter Substanzen) führen

Schlüsselwörter

Neue Antibiotika · Therapie multiresistenter Erreger · Eskalationstherapie · Polymyxine · Aztreonam

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- **haben Sie einen Überblick über die mannigfaltigen Therapieoptionen bei Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) gewonnen.**
- **ist Ihnen das Prinzip der pharmakokinetischen Optimierung bekannt.**
- **können Sie begründen, warum Reserveantibiotika wie Aztreonam oder Colistin eine Renaissance erlebt haben, und darlegen, in welchen infektiologischen Szenarien diese wieder eingesetzt werden.**
- **wissen Sie, welche Antibiotika sich zur inhalativen Applikation oder zur topischen Anwendung eignen.**
- **kennen Sie eine Vielzahl neuer Präparate aus diversen Substanzklassen, deren gemeinsames Merkmal die Effektivität gegen bestimmte MRE/Resistenzphänotypen ist.**

Hintergrund

Ein zunehmendes Verständnis der Pathophysiologie kritisch kranker Patienten mit schweren Infektionen und deren Einfluss auf die substanzspezifische Pharmakokinetik antimikrobieller Substanzen hat dazu geführt, dass – neben der Anwendung neuer Präparate – v. a. individualisierte Therapieansätze, die **pharmakokinetische Optimierung** durch prolongierte oder kontinuierliche Infusion von Antibiotika ([1, 2, 3]; meist aus der Gruppe der β -Lactame, aber auch z. B. Vancomycin [4]) und die Anwendung von therapeutischen Spiegelmessungen [5] die Gabe von Standarddosen in der Intensivmedizin zunehmend verlassen wird [6, 7, 8]. Diese innovativen Ansätze können im Kontext von Infektionen mit MRE zu einer deutlichen Steigerung der Therapieeffizienz führen und den Nutzen „alter“ Breitspektrumantibiotika der Gruppe der β -Lactame maximieren. Mittlerweile erwähnen auch nationale und internationale Leitlinien das Mittel der pharmakokinetischen Optimierung [9, 10, 11, 12]. Andere Möglichkeiten umfassen z. B. die zusätzliche inhalative Applikation oder topische Anwendung von Antibiotika bei ausgewählten Krankheitsbildern.

New antibiotics for severe infections due to multidrug-resistant pathogens. Definitive treatment and escalation

Abstract

Multidrug-resistant pathogens often lead to treatment failure of antimicrobial regimens. After a period of imbalance between the occurrence/spread of resistance mechanisms and the development of new substances, some new substances have meanwhile been approved and many more are currently undergoing clinical testing. They are particularly effective against specific resistance mechanisms/pathogens and should be preserved for definitive treatment of an isolated pathogen. In the absence of alternatives reserve antibiotics, such as aztreonam and colistin have experienced a renaissance. They are again used in special infection scenarios and clinically tested in combination with new substances. Despite the introduction and development of new substances the building of resistance will at some time also render these (at least partially) ineffective. Therefore, their implementation must be carried out according to the antibiotic or infectious diseases stewardship.

Keywords

New antibiotics · Treatment of multidrug-resistant pathogens · Escalation therapy · Polymyxins · Aztreonam

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

Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Wirksamkeit bei Vorliegen verschiedener Klassen von β -Lactamasen. *Rot* keine Wirkung, *grün* wirksam, *gelb* Wirkung variabel (Wirkung kann nicht antizipiert werden; daher nur bei vorliegender Resistenztestung sicher). *AmpC* β -Lactamase mit Mediation von Cephalosporin-Resistenz, *CTX-M* Cefotaxim-Typ- β -Lactamase, *KPC* *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen, *MBL* Metallo- β -Lactamasen, *OXA-48* Oxacillinase-48, *TEM* Temoniera- β -Lactamase

Dennoch wird oftmals eine Therapieeskalation über die pharmakokinetisch Optimierung und individuelle Dosierung hinaus notwendig werden und den Einsatz von **Reservepräparaten nach sich ziehen**. Hier haben, aus dem Ungleichgewicht zwischen der raschen Entstehung neuer Resistenzen sowie der dezelerierten Entwicklung und Marktreife neuer Antibiotika in den letzten Jahren, das Monobactam Aztreonam und die Polymyxine [13] eine Renaissance erlebt. Insbesondere bei Infektionen durch carbapenemresistente Erreger (CRE) bilden diese Präparate in der Intensivmedizin heute noch weiterhin die Eskalationsstufe der antimikrobiellen Therapie. Daneben stehen eine Vielzahl neuer Präparate [14] aus diversen Substanzklassen, deren gemeinsames Merkmal die Effektivität gegen bestimmte MRE/Resistenzphänotypen ist, als neue Alternativen zur Therapieeskalation zur Verfügung.

Monobactame und Polymyxine

Aztreonam

Aztreonam ist das in Deutschland aktuell einzig verfügbare Monobactam und kann nur i.v. verabreicht werden (orale Bioverfügbarkeit <1 % [15]). Das Wirkspektrum umfasst aerobe, gramnegative Erreger. Aztreonam selbst besitzt keinen Effekt gegenüber grampositiven und/oder anaeroben Erregern [16]. Aztreonam zählt zu den **zeitabhängigen Antibiotika**, weshalb die Zeitspanne, in der die freie Konzentration über der erregerspezifischen minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegt ($fT_{>MHK}$ über 50–60 % des Dosisintervalls), für die Therapieeffizienz maßgeblich ist [16, 17, 18].

Obwohl bereits 1986 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, ist Aztreonam heute weiterhin ein relevantes Präparat in der Salvage-Therapie von Erregern mit Expression von Metallo- β -Lactamasen (MBL; [16, 19]; [Abb. 1](#)).

Aktuell wird die Kombinationen von Aztreonam mit neuen β -Lactamase-Inhibitoren (BLI, Avibactam) in klinischen Studien untersucht ([Abb. 2](#)). Hintergrund ist die häufige Koexpression von MBL und „extended spectrum beta-lactamasen“ (ESBL; Serin- β -Lactamase). Da Aztreonam durch ESBL hydrolysiert wird, erfolgt durch z. B. Avibactam die Hemmung der ESBL und Aztreonam kann die effektiv MBL inhibieren [19, 20, 21, 22, 23]. Damit ist die Behandlung von gramnegativen Erregern mit den Enzymen *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase(KPC)-3 und „New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) 1“ möglich.

Colistin

Colistin ist ein **kationisches Polypeptid**. Es entfaltet seine Wirkung überwiegend durch Bindung an das in der bakteriellen Zellwand gramnegativer Erreger lokalisierte Lipopolysaccharid (LPS). Durch die Bindung kommt es zur Desintegration der Strukturen und konsekutiv zur **osmotischen Lyse** des Erregers [24, 25]. Zusätzlich bindet und neutralisiert Colistin **bakterielles**

Aztreonam und Polymyxine bilden in der Intensivtherapie die Eskalationsstufe bei einigen CRE-Infektionen

Das Wirkspektrum von Aztreonam umfasst aerobe, gramnegative Erreger

Aztreonam ist ein relevantes Präparat in der Salvage-Therapie von Erregern mit MBL-Expression

Die Kombination mit dem ESBL-hemmenden Avibactam ermöglicht Aztreonam die MBL-Inhibition

Colistin bindet an das in der bakteriellen Zellwand gramnegativer Erreger lokalisierte LPS

Ambler	Enzyme	Ceftolozan/ Tazobactam	Ceftazidim/ Avibactam	Meropenem/ Vaborbactam	Imipenem/ Relebactam	Aztreonam	Aztreonam/ Avibactam
A	ESBL	+	+	+	+	-	+
	KPC	-	+	+	+	-	+
B	MBL	-	-	-	-	+	+
C	AmpC	variabel	+	+	+	-	+
D	OXA-48	-	+	-	-	variabel	variabel

Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung der Wirkspektren neuer (teils noch in klinischer Erprobung) befindlicher Substanzen und Kombinationen. *Rot* keine Wirkung, *grün* wirksam, *gelb* Wirkung variabel (Wirkung kann nicht antizipiert werden; daher nur bei vorliegender Resistenztestung sicher). *AmpC* β -Lactamase mit Mediation von Cephalosporin-Resistenz, *ESBL* „extended spectrum beta-lactamases“, *KPC* *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen, *MBL* Metallo- β -Lactamasen, *OXA-48* Oxacillinase-48

Endotoxin/Lipopolysaccharid (LPS) gramnegativer Erreger, das maßgeblich an der Ausbildung eines septischen Schocks durch Vasoplegie beteiligt ist [26].

Colistin wurde bereits 1947 beschrieben und ab 1959 klinisch angewandt. Aufgrund der **toxischen Effekte** (Nephro- und Neurotoxizität) wurde die i.v.-Therapie mit Colistin rasch wieder verlassen. Literaturangaben berichten von neurotoxischen Effekten bei bis zu 7% der Patienten [27, 28].

Das von Colistin erfasste Erregerspektrum deckt praktisch alle relevanten gramnegativen Erreger und einige Mykobakterien ab [26]. Colistin wird heute nach positiver In-vitro-Testung zur Behandlung von Infektionen mit resistenten gramnegativen Erregern im Sinne einer maximalen Eskalation klinisch eingesetzt. Die Dosierung beträgt zwischen 2,5 und 5 mg/kgKG (31.250–62.500 IU/kgKG), aufgeteilt in 2 bis 4 Einzeldosen [29]. Als Dosierungsbeispiel einer **intensivierten Therapie** kann die Applikation z. B. folgendermaßen erfolgen: Initiale „loading dose“ von 9 Mio. IU als i.v.-Bolus, gefolgt von jeweils 4,5 Mio. IU alle 12 h i.v. Die erfolgreiche und sichere Anwendung von Colistin als **kontinuierliche Infusion** über 24 h [30] ist beschrieben und kann alternativ verabreicht werden.

Gerade in der Therapie der Pneumonie ist eine inhalative Applikation von Colistin möglich [30]. Wenngleich **Colistinresistenzen** noch selten sind, gab es 2015 erste entsprechende Berichte für *Escherichia-coli*-Stämme; zunächst in China, dann auch in den USA [31, 32]. Colistinresistenzen werden mittlerweile auch in *Salmonella-Spezies* beschrieben. Ursächlich ist das **mcr-1-Gen**, das via horizontale Weitergabe auf andere Stämme übertragen werden kann [33, 34, 35].

Neu zugelassene und in klinischer Erprobung befindliche Antibiotika

Die neu zugelassenen und die noch in klinischer Erprobung befindlichen Antibiotika umfassen praktisch alle Substanzklassen und werden nachfolgend systematisch besprochen. Sie stellen Therapeutika zur **definitiven Therapie** eines isolierten und mikrobiologisch differenzierten Erregers dar (▣ Abb. 2).

Colistin wird nach positiver In-vitro-Testung zur Behandlung von Infektionen mit resistenten gramnegativen Erregern eingesetzt

Zur Pneumonietherapie ist die inhalative Colistinapplikation möglich

Cephalosporine

Ceftobiprol

Ceftobiprol entfaltet seine bakterizide Wirkung über die Bindung an **penicillinbindende Proteine** (PBP) und die selektive Hemmung der Peptidoglykansynthese der bakteriellen Zellwand. In grampositiven Spezies (einschließlich Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, MRSA) erfolgt die Bindung über PBP2a. Ceftobiprol ist ein Gruppe-5-Cephalosporin, das neben einer Vielzahl von gramnegativen Erregern (etwa dem Spektrum von Cefepim entsprechend) auch gegen MRSA und Vancomycin-resistente (VRE-) *E. faecalis* wirkt. Ceftobiprol ist für die Monotherapie der „community-acquired pneumonia“ (CAP) sowie der „hospital-acquired pneumonia“ (HAP, [36]) zugelassen. Für Deutschland ist der Einsatz zur kalkulierten Therapie bei CAP allerdings kritisch zu hinterfragen, da weder die *Pseudomonas*- noch die MRSA-Wirksamkeit erforderlich ist (im Gegensatz zu den USA, in denen ambulant erworbene MRSA-Stämme wesentlich häufiger vorkommen).

Ceftobiprol war in den Phase-III-Studien an Patienten mit einer HAP der Kombinationstherapie mit Ceftazidim/Linezolid nicht unterlegen [37], sodass Ceftobiprol 2014 zur Therapie der HAP zugelassen (MRSA-Wirkung) wurde. Die Gleichwertigkeit von Ceftobiprol bei vorliegender VAP konnte aber nicht nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund wurde Ceftobiprol nicht zur Therapie der VAP zugelassen [37].

Ceftobiprol ist gegenüber β -Lactamasen der Gruppen A (v. a. ESBL wie TEM, SHV, CTX-M und KPC), B und D (z. B. ESBL und Carbapenemase OXA-48) unwirksam. Ebenso wirkungslos bleibt Ceftobiprol bei *A. baumannii*-Infektionen mit den Resistenzphänotypen VEB-1 (Ambler A), IMP-1, IMP-4 (Ambler B) und OXA-25, OXA-26 (Ambler D). Ein Wirkverlust droht außerdem bei Mutation und Überexpression von **Effluxpumpen** (MexXY).

Ceftarolin

Seine bakterizide Wirkung entfaltet Ceftarolin ebenso über die Hemmung der **Peptidoglykansynthese** der Zellwand durch Bindung an PBP (insbesondere PBP-2a). Ceftarolin ist ein weiteres **Gruppe-5-Cephalosporin** mit guter Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* (MRSA und Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* [MSSA]) sowie gegen diverse (auch penicillinunempfindliche) Streptokokken (*S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*). Weiterhin zeigt Ceftarolin Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger wie *E. coli*, *Klebsiella*-Spezies (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) und *Haemophilus influenzae*.

In den Studien CANVAS 1 und 2 wurde die Wirksamkeit des Präparats bei der Behandlung komplizierter Weichgewebeeinfektionen mit MRSA untersucht. Ceftarolin (600 mg alle 12 h) wurde gegen eine Kombination von Vancomycin und Aztreonam (jeweils 1 g alle 12 h) getestet und zeigte sich als Monotherapie ebenso wirksam [38]. Die anschließende COVERS-Studie [39] untersuchte die Effektivität von Ceftarolin in erhöhter Dosierung (600 mg alle 8 h) in der Therapie von „complicated skin and soft-tissue infections“ (cSSTI) und konnte die Effektivität und Sicherheit im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Vancomycin (15 mg/kgKG) plus Aztreonam (1 g alle 8 h) nachweisen.

Die Studien FOCUS 1 und 2 analysierten die Effektivität von Ceftarolin (600 mg alle 12 h) in der Behandlung der CAP im Vergleich zu einer Standardtherapie aus Clarithromycin (2 Dosen à 500 mg am ersten Behandlungstag) und Ceftriaxon (1 g alle 24 h). Hier zeigte sich eine numerisch höhere Ausheilungsrate unter Ceftarolin (84,3% vs. 77,2%; [40]). Die **Verträglichkeit** war in FOCUS und CANVAS vergleichbar gut. Weitere Studien zur CAP ermittelten unter Therapie mit Ceftarolin ebenfalls höhere Ansprechraten als unter der Standardtherapie mit Ceftriaxon [41, 42]. Neben der höheren Effektivität im Vergleich zu anderen Präparaten belegte die ASIA-CAP-Studie [41] ebenso eine gute **Lungenparenchympenetration** von Ceftarolin.

Seither konnten diese Ergebnisse durch Monitoring des Therapieerfolgs und der Nebenwirkungen in der CAPTURE-Datenbank [43, 44] weiter untermauert werden und bestätigen einen hohen Therapieerfolg insbesondere bei Vorliegen von Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes mellitus und starkem Übergewicht. Klinische Daten und 5 Fallberichte weisen auf die Möglichkeit einer Therapie mit Ceftarolin bei Patienten mit persistierender MRSA-Bakteriämie bei **infektiöser Endokarditis** als Ultima Ratio hin [45, 46, 47, 48, 49].

Das Gruppe-5-Cephalosporin Ceftobiprol wirkt neben einer Vielzahl von gramnegativen Erregern gegen MRSA und VRE-*E. faecalis*

Ceftobiprol ist gegenüber β -Lactamasen der Gruppen A, B und D unwirksam

Ceftarolin war als Monotherapie komplizierter Weichgewebeeinfektionen mit MRSA ebenso wirksam wie Vancomycin + Aztreonam

Ceftarolin erzielte eine numerisch höhere Ausheilungsrate bei CAP als Clarithromycin

Der hohe Therapieerfolg von Ceftarolin ist insbesondere bei vorliegenden Komorbiditäten bestätigt

Cefiderocol besitzt hervorragende Stabilität gegenüber Serin- und Metallo- β -Lactamasen relevanter gramnegativer Problemkeime

Ceftolozan-Tazobactam besitzt eine hohe Aktivität gegenüber *P. aeruginosa*

In der Behandlung von cUTI war Ceftolozan-Tazobactam der Therapie mit Levofloxacin überlegen

Resistenzen

Allerdings werden für beide neuen Cephalosporine erste Resistenzen bei **MRSA-Laborstämmen** nachgewiesen [50]. Dieses Resistenzverhalten lag mitunter bereits vor der Markteinführung der Präparate vor, scheint aber aktuell in der klinischen Praxis (noch) keine Rolle zu spielen.

Ceftarolin ist unwirksam in der Therapie von *Enterobacterales* mit ESBL der TEM-, SHV- oder CTX-M-Familien. Auch Carbapenemasen (z. B. KPC), Metallo- β -Lactamasen und AmpC-Cephalosporinasen bedingen einen Wirkungsverlust von Ceftarolin. Die Ausbildung von Effluxpumpen kann auch bei dieser Substanz zum Therapieversagen führen.

Cefiderocol

Cefiderocol ist ein neues, aktuell noch nicht zugelassenes Cephalosporin mit einer sogenannten **Siderophoreneigenschaft**. Siderophoren sind u. a. für den transmembranären Transport von Eisenionen wichtig. Als unerlässliches Ion für eine Vielzahl von Stoffwechselwegen (auch der Bakterien) wird Eisen von Bakterien unter Vermittlung von Siderophoren aktiv über die äußere Zellmembran transportiert. Im aktiven Symport wird Cefiderocol so zusammen mit Eisen in das Bakterium aufgenommen und kann an seine Zielstruktur binden (PBP; [51]).

Cefiderocol besitzt hervorragende Stabilität gegenüber Serin- und Metallo- β -Lactamasen (KPC, VIM, NDM, IMP) der relevanten gramnegativen Problemkeime [52]. In APEKS-cUTI (Phase II, NCT02321800) konnte die Effektivität von Cefiderocol in der Behandlung **komplizierter Harnwegsinfektionen** („complicated urinary tract infection“, cUTI) im Vergleich zu Imipenem/Cilastatin nachgewiesen werden.

Mit CREDIBLE-CR rekrutiert aktuell eine Phase-III-Studie zur Validierung von Cefiderocol in der Therapie schwerer Infektionen durch carbapenemresistente, gramnegative Pathogene (NCT02714595). Die doppelt verblindete, randomisierte APEKS-NP-Studie (NCT03032380) rekrutiert aktuell Patienten mit nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonie (HAP, VAP) durch einen gramnegativen Erreger. Hierbei wird die **14-Tage-Sterblichkeit** der Patienten unter einer Therapie mit Cefiderocol (2 g alle 8 h für 7 bis 14 Tage) plus Linezolid (600 mg alle 12 h über mindestens 5 Tage) gegenüber der Therapie mit Meropenem (2 g alle 8 h für 7 bis 14 Tage) plus Linezolid (600 mg alle 12 h über mindestens 5 Tage) verglichen.

Kombinationen

Ceftolozan-Tazobactam

Wie andere Cephalosporine wirkt die neue Substanz Ceftolozan über die selektive Bindung an PBP und konsekutive Hemmung der Peptidoglykansynthese der Zellwand bakterizid. Tazobactam – strukturell mit dem Penicillin verwandt – ist ein potenter Inhibitor bakterieller β -Lactamasen der Klasse A (einschließlich ESBL der TEM-, SHV-, CTX-M-Familien). Ceftolozan-Tazobactam besitzt eine hohe Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, insbesondere gegenüber Resistenzmechanismen des Erregers wie Effluxpumpen (MexXY-OprM, MexAB-OprM), Porinverlust (OprD) und AmpC- β -Lactamasen [53]. Wie erwähnt, kann Ceftolozan zwar durch ESBL gespalten werden, was aber durch die Kombination mit Tazobactam effektiv verhindert wird.

Vorsicht ist bei der Anwendung von Ceftolozan-Tazobactam gegen *Enterobacterales* geboten, wenn AmpC-Enzyme oder Serin-Carbapenemasen (v. a. KPC) vorliegen. Hier besteht, wie auch bei Metallo- β -Lactamasen vom NDM-Typ oder OXA-Carbapenemasen, meist keine Wirkung.

Im Rahmen der ASPECT-cIAI-Studie war die Therapie mit einer Kombination von Ceftolozan-Tazobactam und Metronidazol bei komplizierten intraabdominellen Infektionen („complicated intra-abdominal infection“, cIAI) der Therapie mit Meropenem auch gegenüber resistenten Erregern nicht unterlegen (ESBL-Bildner; klinischer Therapieerfolg; [54]). In der Behandlung von cUTI konnte sogar eine Überlegenheit von Ceftolozan-Tazobactam (einfache Dosis, 1500 mg alle 8 h) gegenüber der Therapie mit Levofloxacin nachgewiesen werden [55]. In den Zulassungsstudien (ASPECT) führten Ceftolozan-Tazobactam und die Standardtherapien zu ähnlichen Nebenwirkungen ([56]; Zusatzmaterial online: Übersicht über relevante Zulassungsstudien).

Eine klinische Studie zur Effektivität des Präparats bei der Behandlung der VAP (hier mit der höheren Dosis von 3000 mg alle 8 h für 8 Tage) hat die Rekrutierungsphase vorzeitig beendet, um eine Studie mit größerer Patientenzahl zu konzipieren (ASPECT-NP, NCT01853982, Stand November 2018). Weitere Studien zur Lungengewebspenetration (NCT02387372) bei kritisch Kranken

und zur **nosokomialen Pneumonie** (ASPECT-NP, NCT02070757) haben die Rekrutierungsphase abgeschlossen. Im Rahmen von ASPECT-NP wurde Ceftolozan-Tazobactam in erhöhter Dosis (3000 mg alle 8 h für 8 bis 14 Tage) gegen Meropenem (1000 mg alle 8 h) getestet. Die Ergebnisse werden im Kontext komplizierter Pneumonien von großem Interesse sein, da Ceftolozan und das Kombinationspräparat mit dem BLI Tazobactam eine sehr gute Wirksamkeit bei Infektionen mit **resistenten *P.-aeruginosa*-Spezies** vorweisen. Im Gegensatz zu anderen Substanzen sind Ceftolozan und Ceftolozan-Tazobactam gegenüber einem Porinverlust, (Meropenem-Resistenz), Effluxpumpen (Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim bzw. Ceftazidim-Avibactam) oder AmpC- β -Lactamasen (Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim) stabil [53, 57, 58, 59]. Die Kombination Ceftolozan-Tazobactam zur Therapie von cIAI und cUTI wurde 2015 zugelassen.

Ceftazidim-Avibactam

Avibactam ist ein neuer **Nicht- β -Lactam- β -Lactamase-Inhibitor** ohne intrinsische antibakterielle Aktivität. Avibactam inhibiert β -Lactamasen der Gruppen A und C sowie wenige Enzyme der Gruppe D kompetitiv. Hierzu zählen neben den ESBL auch KPC-, OXA-48-Carbapenemasen, sowie AmpC-Lactamasen. Es besteht keine Wirksamkeit gegenüber Klasse B-Enzymen (Metallo- β -Lactamasen) [19]. In der Kombination von Ceftazidim-Avibactam besteht somit eine gute Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum an Erregern. Wie zuvor kann es bei **erworbener Impermeabilität** oder der Expression von Efflux-Mechanismen zum Wirkungsverlust kommen.

Bei *P. aeruginosa* ist Ceftazidim-Avibactam v. a. bei Vorliegen von AmpC- β -Lactamasen und Stämmen ohne OprD wirksam. Die Steigerung der Ansprechraten von Ceftazidim wird durch Avibactam vermittelt [60]. Die MHK für Ceftazidim-Avibactam im Vergleich zu Ceftazidim oder Meropenem liegt mit <4 mg/l für die meisten Pseudomonaden mit Expression diverser β -Lactam-Resistenzmechanismen im wirksamen Bereich [60]. Wie bereits Lucasti et al. 2013 konnten Mazuski et al. im Rahmen der Phase-III-Studie RECLAIM zeigen, dass Ceftazidim-Avibactam zusammen mit Metronidazol der Therapie mit Meropenem bei cIAI nicht unterlegen war und auch gegen ceftazidimresistente Erreger effektiv wirkte [61, 62]. In der Behandlung von cUTI/Pyelonephritis war Ceftazidim-Avibactam der Therapie mit Doripenem (500 mg alle 8 h) in der RECAPTURE-Studie nicht unterlegen [63]. Vasquez et al. konnten die Effektivität der Kombination aus Ceftazidim-Avibactam im Vergleich zu Imipenem-Cilastatin in der Therapie der cUTI ebenso nachweisen [64]. Die REPROVE-Studie [65] untersuchte die Wirksamkeit von Ceftazidim-Avibactam (2000 mg/500 mg über 2 h alle 8 h) in der Therapie von HAP und VAP, verglichen zu einer Standardtherapie mit Meropenem (1000 mg über 30 min alle 8 h). Hier zeigte sich Ceftazidim-Avibactam in der Behandlung von HAP und VAP der Standardtherapie mit Meropenem nicht unterlegen. Bereits 2017 erfolgte die Zulassung der Kombination Ceftazidim-Avibactam zur Therapie der cIAI, der cUTI und der HAP/VAP.

Anmerkung. Ceftazidim-Avibactam besitzt eine **pathogenbezogene Zulassung** und kann bei aeroben, gramnegativen Erregern mit begrenzter Behandlungsoption auch kalkuliert verwendet werden. Das Autorenteam merkt hierzu an, dass Ceftazidim-Avibactam in dieser Indikation eine individuelle Einzelfallentscheidung und die Anwendung als regelhafte Alternative in der kalkulierten Therapie nicht indiziert ist.

Aztreonam-Avibactam

Die Kombination aus Aztreonam-Avibactam soll v. a. zur Behandlung resistenter *Enterobacterales* dienen und das Problem der Instabilität von Aztreonam gegenüber Serin- β -Lactamasen lösen. Mit der fixen Kombination werden somit künftig hochresistente Erreger erfasst, die sowohl Metallo- also auch Serin- β -Lactamasen exprimieren. Erste murine In-vivo-Studien bei Infektionen mit *Enterobacterales* lieferten positive Ergebnisse [19, 20, 21, 22, 23]. Auch die Avibactamresistenz bei Vorliegen von KPC-3 und NDM-A (ebenso VIM, IMP) kann durch Zusatz von Aztreonam durchbrochen werden [19, 23]. Mit Aztreonam-Avibactam könnte somit künftig eine potente Kombination für **schwerwiegende MRE-Infektionen** vorliegen, die eine Kombination aus Metallo- β -Lactamasen und z. B. ESBL oder AmpC aufweisen [23]. Erste Berichte über die erfolgreiche Therapie hochresistenter gramnegativer Erreger mit z. B. der Kombination aus Ceftazidim-Avibactam und Aztreonam existieren [66, 67, 68].

Ceftolozan und Ceftolozan-Tazobactam sind gegenüber einem Porinverlust, Effluxpumpen oder AmpC- β -Lactamasen stabil

In der Kombination Ceftazidim-Avibactam liegt eine gute Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum an Erregern

Avibactam vermittelt eine Steigerung der Ansprechraten von Ceftazidim

Bereits 2017 erfolgte die Zulassung der Kombination Ceftazidim-Avibactam zur Therapie von cIAI, cUTI und HAP/VAP

Aztreonam-Avibactam wird künftig Metallo- und Serin- β -Lactamasen exprimierende Erreger erfassen

Colistin plus ein Carbapenem war bei 4-MRGN-*A.-baumannii*-Infektionen mit einer niedrigeren 14-Tage-Sterblichkeit assoziiert

Relebactam inhibiert Klasse-A- und Klasse-C- β -Lactamasen

Bei primär imipenemresistenten Isolaten zeigte sich unter zusätzlicher Gabe von Relebactam ein Ansprechen auf die Therapie

Meropenem-Vaborbactam erreichte die Endpunkte Behandlungserfolg am Ende der i.v.-Therapie und mikrobiologische Eradikation

Aztreonam-Colistin, Aztreonam-Meropenem und Aztreonam-Colistin-Meropenem

In-vitro-Studien zur Effektivität von Aztreonam in Kombination mit Colistin oder Meropenem gegen *K.-pneumoniae*-Isolate mit Produktion von Metallo- β -Lactamasen (VIM- und NDM-Variante) zeigten synergistische (Aztreonam-Colistin) bzw. bakterizide Effekte (Aztreonam-Meropenem). Gegenüber der hochresistenten NDM-Variante von *K. pneumoniae* war nur die Dreifachtherapie synergistisch und effektiv wirksam [69]. Im Jahr 2015 konnten Cheng et al. [70] in einer prospektiven, multizentrischen Studie an 55 Patienten zeigen, dass die Kombination aus Colistin und einem Carbapenem (verglichen mit der Kombination Colistin-Tigecyclin) bei Infektionen mit einem 4-MRGN-*A.-baumannii* mit einer deutlich niedrigeren 14-Tage-Sterblichkeit assoziiert war (4-MRGN: gramnegative Bakterien, resistent gegen 4 Antibiotikagruppen). Auch wenn weitere randomisierte, klinische Studien zu Doppel- oder Dreifachkombinationen wünschenswert sind, zeigen diese Daten zusammenfassend doch, mit welchem Aufwand hochresistente Erreger in der Zukunft vielleicht therapiert werden müssen.

Imipenem (+Cilastatin)-Relebactam

Ein weiterer Vertreter der Gruppe der BLI ist Relebactam, das in Kombination mit Imipenem zur Verfügung steht. Relebactam inhibiert Klasse A- und Klasse-C- β -Lactamasen [71]. Imipenem-Relebactam ist aktiv gegen *Enterobacteriales* und Nonfermenter wie *E. coli* (ESBL, KPC), *K. pneumoniae* (ESBL, KPC, AmpC, OXA), imipenemresistente *K. pneumoniae* mit Expression von AmpC- β -Lactamasen oder KPC und *P. aeruginosa*-Spezies mit OprD-Defizienz oder AmpC-Expression [72, 73, 74]. Keine Wirkung besteht hingegen bei den folgenden, imipenemresistenten Erregern: *Enterobacteriales* mit Expression von IMP, VIM, NDM sowie *A. baumannii* und *P. aeruginosa* mit Expression von IMP oder VIM [74].

Eine aktuelle prospektive und doppelt verblindete Studie [75] zur Therapie der cUTI mit Imipenem-Cilastatin und Relebactam (125 und 250 mg) fand eine **gute Verträglichkeit** und vergleichbare Ausheilungsraten zur Therapie mit Imipenem-Cilastatin allein. Dabei hatte die Relebactamdosis (125 vs. 250 mg) keinen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen der Therapie oder die Ausheilungsraten. Allerdings zeigte sich bei 23 primär imipenemresistenten Isolaten unter zusätzlicher Gabe von Relebactam ein Ansprechen auf die Therapie. Der multizentrische RCT RESTORE-IMI 1 (NCT02452047) verglich die Effektivität und Verträglichkeit von Imipenem-Relebactam mit Colistin plus Imipenem bei HAP, VAP, cIAI und cUTI. Hier erzielte Imipenem-Relebactam ein deutlich besseres Therapieergebnis (71,4% vs. 40%) und eine Reduktion der **Patientensterblichkeit** (9,5% vs. 30%) im Vergleich zur Colistingruppe.

Zwei weitere Phase-II-Studien (RESTORE-IMI 2, NCT02493764 und NCT03583333) befinden sich aktuell in der Rekrutierungsphase. Hierbei wird Imipenem-Relebactam einerseits gegen Piperacillin-Tazobactam bei HAP und VAP getestet. Damit steht mit Imipenem-Relebactam ein potentes Präparat zur Behandlung schwerer nosokomialer Infektionen mit gramnegativen MRE zur Verfügung. Die FDA hat Imipenem/Relebactam 2014 zur Behandlung von HAP, VAP, cIAI und cUTI einen „Fast-track“-Status erteilt [76]. Eine Zulassung besteht noch nicht.

Meropenem-Vaborbactam

Mit Vaborbactam steht in dieser Kombination erstmals ein Nicht- β -Lactam-BLI auf Basis von **Borsäure** zur Verfügung. Vaborbactam ist ein potenter Inhibitor von KPC [73]. Weiterhin besteht eine gute Wirkung gegenüber ESBL und AmpC. Meropenem-Vaborbactam zeigt keinen Effekt bei Vorliegen von MBL oder OXA-48-Isolaten. Das Kombinationspräparat wurde bisher in 2 randomisierten, doppelt verblindeten Phase-III-Studien (TANGO I & II) klinisch getestet. Die Studie TANGO I [77] untersuchte Meropenem-Vaborbactam (2 g/2 g alle 8 h) gegen Piperacillin-Tazobactam (4 g/0,5 g alle 8 h) bei 550 Patienten mit cUTI. Hier fand sich eine Äquivalenz beim Endpunkt klinischer Therapieerfolg (98,4 vs. 94%). Ebenso wurden beide Endpunkte der FDA (Behandlungserfolg am Ende der i.v.-Therapie) und der *European Medicines Agency* (EMA; mikrobiologische Eradikation) erreicht. Die 2017 abgeschlossene TANGO-II-Studie [78] ermittelte unter der Therapie mit Meropenem-Vaborbactam höhere klinische Erfolgsraten und eine **verminderte 28-Tage-Sterblichkeit** bei der Behandlung von cUTI, HAP/VAP und CRE-BSI (Blutstrominfektion durch Carbapenem-resistente Erreger), verglichen mit der besten, sonst möglichen Therapie. Die Studie TANGO-III (NCT03006679) vergleicht aktuell Meropenem-Vaborbactam mit Piperacillin-Tazobactam zur Behandlung von HAP und VAP.

Tedizolid

Das neue Oxazolidinon Tedizolid steht für die orale und die parenterale Applikation zur Verfügung und besitzt in beiden Darreichungsformen eine **hohe Bioverfügbarkeit**. Durch Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit führt Tedizolid zur Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese und wirkt damit bakteriostatisch. Tedizolid wirkt in erster Linie gegen grampositive Erreger, einschließlich MRSA [79]. Im Rahmen der ESTABLISH-Studien wurde v.a. die Wirkung bei Haut- und Weichteilinfektionen untersucht. Hinsichtlich des klinischen Ansprechens zeigte sich Tedizolid der Behandlung mit Linezolid bei einer deutlich geringeren Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht unterlegen [80]. Im Vergleich zu Linezolid ist Tedizolid mit deutlich niedrigeren MHK und **längerer Halbwertszeit** gegen wichtige grampositive Erreger (MRSA, MSSA, *Enterococcus*-Spezies) antimikrobiell wirksam [80]. In der ESTABLISH-2-Studie war die orale Einmalgabe von 200 mg über 6 Tage der oralen Gabe von 2-mal 600 mg Linezolid über 10 Tage bei akuten Haut- und Weichgewebeeinfektionen nicht unterlegen [80, 81]. In den Subgruppenanalysen der Studie ergab sich bei sehr kleinen Fallzahlen ein Therapievorteil von Tedizolid bei bakteriämischen Patienten.

Insgesamt ist die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Tedizolid niedriger und die Interaktion mit Monoaminoxidase(MAO)-Inhibitoren und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) im Vergleich zu Linezolid geringer [79]. Im Jahr 2015 erfolgte die Zulassung von Tedizolid zur Behandlung von akuten und schweren Infektionen der Haut und Weichgewebe („acute bacterial skin and skin structure infections“, ABSSSI) durch grampositive Erreger.

Dalbavancin

Dalbavancin ist ein neues **Lipoglykopeptid** mit hoher Lipophilie und langer Wirkdauer. Es wirkt gegenüber grampositiven Erregern und auch bei Infektionen mit resistenten Stämmen wie MRSA [82]. Dalbavancin hat gegenüber grampositiven Erregern niedrigere MHK als Referenzsubstanzen [83, 84]. Das Dosierungsregime sieht für Dalbavancin die Einmalgabe von 1,5 g als i.v.-Applikation vor. Alternativ kann es nach der Erstgabe von 1 g am Tag 8 noch einmal mit 500 mg repetiert werden.

Die Untersuchungen DISCOVER 1 und 2 zur Effektivität von Dalbavancin (1 g am Tag 1 und 500 mg am Tag 8 der Behandlung) in der Behandlung von akuten Haut-/Weichgewebeeinfektionen zeigten gegenüber der Therapie mit Vancomycin (15 mg/kgKG alle 12 h für mindestens 3 Tage) eine gleiche Therapieeffizienz (Erfolgsrate der Therapie 79,7 % Dalbavancin vs. 79,8 % für Vancomycin, [85]). Dalbavancin wies ein **günstigeres Nebenwirkungsprofil** als Vancomycin oder Linezolid auf [85]. Bei Infektionen durch grampositive Erreger (insbesondere **katheterassoziierte Infektionen**) zeigte Dalbavancin in einer Studie von Raad et al. eine signifikant bessere Wirkung als Vancomycin [83, 86]. Die Zulassung erfolgte 2016 zur Behandlung von cSSTI (einschließlich MRSA).

Oritavancin

Das synthetische Glykopeptid Oritavancin besitzt als neue Substanz eine gute Wirkung gegenüber den meisten grampositiven Erregern und **Anaerobiern**. Weiterhin wirkt es effektiv gegen VRE-*Enterococcus*-Spezies und MRSA [87]. Die Studien SOLO 1 und 2 randomisierten Patienten mit Weichteilinfektionen in eine Therapiegruppe mit einer Einmalgabe von Oritavancin oder in die Standardtherapiegruppe mit Gabe von Vancomycin über 7 bis 10 Tage. Die Therapieeffizienz von Oritavancin war der des Vancomycins vergleichbar, unabhängig davon, ob eine stationäre oder ambulante Behandlung durchgeführt wurde [88, 89]. Oritavancin wurde stets gut vertragen. Gelegentlich zeigten sich lokale und transiente **Hautreaktionen** an der Injektionsstelle [87, 88, 89]. Oritavancin wurde, wie sein Verwandter Dalbavancin, 2016 zur Therapie cSSTI (einschließlich MRSA) zugelassen.

Tedizolid wirkt in erster Linie gegen grampositive Erreger

Die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Tedizolid ist niedriger als bei der Linezolidtherapie

Dalbavancin hat gegenüber grampositiven Erregern niedrigere MHKs als die Referenzsubstanzen

Dalbavancin war in der Behandlung von akuten Haut-/Weichgewebeeinfektionen gleich effizient wie Vancomycin

Die Therapieeffizienz von Oritavancin bei Weichteilinfektionen war der des Vancomycins vergleichbar

Eravacyclin ist das erste vollsynthetische Tetrazyclin

Eravacyclin besitzt eine In-vitro-Aktivität gegen die NDM-Carbapenemasen

Eravacyclin zeigte ein mikrobiologisches Ansprechen von 88,9 gegenüber ESBL-produzierenden *Enterobacterales*

Wichtig ist die Wirkung von Plazomicin auf Erreger mit Metallo- β -Lactamasen

Bei BSI und HAP/VAP erzielte Plazomicin eine reduzierte 28-Tage-Sterblichkeit von 11,8 % im Vergleich zu Colistin mit 40 %

Eravacyclin und Omadacyclin

Beide Präparate zählen zur Gruppe der Tetrazykline. Eravacyclin ist das erste vollsynthetische Tetrazyclin in klinischer Testung und wirkt über eine Bindung an die ribosomale 30S-Untereinheit antimikrobiell [90]. Es zählt zu den **Breitspektrumantibiotika** mit einer Wirkung gegen grampositive (ca. 2- bis 4-fach potenter als Tigecyclin, einschließlich MRSA und VRE [91]), gramnegative (2- bis 8-fach potenter als Tigecyclin) und anaerobe Erreger. Eravacyclin hat keine Wirkung gegenüber *P. aeruginosa* [92] oder *Burkholderia cenocepacia*, wirkt aber suffizient gegen **carbapenemresistente A. baumannii** [93, 94] und gegenüber den Biofilmen uropathogener *E. coli* [95].

Ebenso besitzt Eravacyclin (neben wenigen anderen Wirkstoffen) eine In-vitro-Aktivität gegen die NDM-Carbapenemasen [96]. Die Studien IGNITE-1 (NCT01844856) und IGNITE-2 (NCT01978938) untersuchten jeweils die Wirkung von Eravacyclin bei cIAI und bei cUTI. In IGNITE-1 zeigte sich Eravacyclin gegenüber der Vergleichstherapie (Ertapenem) bezüglich der klinischen Therapieerfolgsrate nicht unterlegen (86,6 % vs. 87,6 %). Kürzlich wurden die Daten einer Post-hoc-Analyse von IGNITE 1 und einer Phase-III-Studie (NCT02784704; IGNITE 4) publiziert (<https://ir.tphase.com/node/10051/pdf>). Eravacyclin zeigte ein mikrobiologisches Ansprechen von 88,9 und 100 % gegenüber ESBL-produzierenden Enterobacterales und *A. baumannii*. Eine Zulassung der FDA und der EMA zur Therapie der cIAI liegt vor.

In der Phase-III-Studie OASIS wurde Omadacyclin in der i.v.- und oralen Therapie von ABSSSI mit Linezolid verglichen (NCT02378480, [97, 98]). Insgesamt war Omadacyclin der Therapie mit Linezolid nicht unterlegen (früher klinischer Erfolg 84,8 % vs. 85,5 % und Therapieerfolg nach Abschluss der Therapie 86,1 % vs. 83,6 %). Eine weitere Phase-III-Studie vergleicht Omadacyclin mit Moxifloxacin in der Behandlung der CAP (NCT02531438, [97]). Bezüglich des primären Endpunkts deutet sich eine Nichtunterlegenheit von Omadacyclin gegenüber Moxifloxacin an (klinischer Erfolg 81,2 % vs. 82,7 %, Therapieversagen 12,7 % vs. 12,1 %).

Plazomicin

Mit Plazomicin befindet sich ein neues **Aminoglykosid** in der Zulassung, das in Studien eine breite Wirksamkeit gegen grampositive und -negative Erreger besitzt. Plazomicin wurde synthetisiert, um gegen Erreger mit aminoglykosidmodifizierenden Enzymen (AME) wirken zu können. Hintergrund ist auch hier die zunehmende Resistenz einiger Erreger gegenüber Substanzen wie Tobramycin oder Gentamicin. Da viele AME mit β -Lactamasen (v. a. Carbapenemasen) koexistieren, ist Plazomicin insbesondere gegen gramnegative KPC-Bildner wie *A. baumannii*, aber auch gegen MRSA wirksam. Wichtig ist die Wirkung von Plazomicin auf Erreger mit Metallo- β -Lactamasen [99, 100, 101]. Im Vergleich zu den verwandten Präparaten Amikacin und Gentamicin konnte die signifikant bessere Wirksamkeit gegenüber resistenten *Enterobacterales* bereits in Studien gezeigt werden [102, 103, 104]. Ebenso existieren Daten zum synergistischen Effekt von Kombinationstherapien von Plazomicin mit Colistin, Meropenem oder Fosfomycin gegenüber VIM-1 und KPC-2-exprimierenden *K. pneumoniae*-Isolaten [105]. Wahrscheinlich besteht aber keine Wirkung bei NDM-1-produzierenden *Enterobacterales* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*-Spezies).

Die multinationale, randomisierte und doppelt verblindete EPIC-Studie ([106]; Phase-III, NCT02486627) zur Behandlung von cUTI und **Pyelonephritiden** mit Plazomicin im Vergleich zu Meropenem zeigte bisher eine effektive Therapie resistenter *Enterobacterales* mit Plazomicin in der modifizierten „Intention-to-treat“ (mITT)-Gruppe. Die mikrobiologische Eradikation war bei den Patienten mit cUTI mithilfe des Plazomicins deutlich höher (Plazomicin 86,9 % vs. Meropenem 75,6 %; 95 %-KI 0,4–21,7 %) und war auch in der Subgruppe der Patienten mit Pyelonephritis für Plazomicin höher (85,7 % vs. 71,8 %; 95 %-KI 0,4–21,1 %).

Ebenso war die tägliche Einmalgabe von Plazomicin (15 mg/kgKG) der Therapie mit Meropenem (1 g alle 8 h) bezüglich Sicherheit und Therapieerfolg nicht unterlegen (klinisch und mikrobiologisch, [107]). Die multizentrische und randomisierte Phase-III-Studie CARE (NCT0197037, [108]) zur Therapie carbapenemasebildender *Enterobacterales* (BSI, HAP, VAP, cUTI) mit Plazomicin oder Colistin ist abgeschlossen. Bei BSI und HAP/VAP erzielte Plazomicin eine reduzierte 28-Tage-Sterblichkeit von 11,8 % im Vergleich zu Colistin mit 40 % (90 %-KI 0,7–52,5 %). Bei Vorlie-

gen einer BSI schien in dieser Studie auch die **mikrobiologische Effektivität** unter Plazomicin im Vergleich zu Colistin höher zu sein (92,9 % vs. 60 %). In den USA ist Plazomicin zur Behandlung der cUTI (und Pyelonephritis) zugelassen. Eine Zulassung zur Therapie der BSI erfolgte auf Basis der EPIC-Daten (kein substanzialer Wirkungsnachweis) nicht. In Europa ist Plazomicin noch nicht zugelassen.

Resümee

Die neu zugelassenen Antibiotika zeichnen sich durch eine gute Wirkung auf bestimmte resistente Erreger aus. Resistenzen gegenüber diesen Präparaten sind derzeit noch selten. Aufgrund ihrer sehr effektiven Wirkung gegen bestimmte MRE sollten diese Präparate (trotz des breiten Wirkspektrums gegenüber MRE) nicht als neue Breitspektrumantibiotika in der kalkulierten Therapie eingesetzt werden. Sie stellen aktuell Optionen zur gezielten Behandlung von MRE-assoziierten Infektionen dar. Sie bilden die **Eskalationsstufe** bei Versagen etablierter Präparate.

Der Einsatz der neuen Antibiotika sollte im Rahmen der Maßnahmen von **Antibiotic Stewardship** (ABS) oder Infectious Diseases Stewardship (IDS) koordiniert werden. Vermeintlich alte Präparate wie Colistin oder das Monobactam Aztreonam wurden aus Ermangelung von Alternativen in den letzten Jahren wieder zunehmend klinisch angewendet. Aufgrund ihrer sehr guten MRE-Wirkung auch bei hochresistenten Erregern (gramnegative Erreger mit Expression von Metallo-BLM) werden aktuell neue Kombinationen dieser Antibiotika klinisch getestet. Dies geschieht auch vor dem Hintergrund des Auftretens colistinresistenter *E.-coli*-Isolate und kaum behandelbarer Infektionen mit Todesfolge in China und den USA im Jahr 2016.

Fazit für die Praxis

- Die Therapieoptionen bei Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) sind mannigfaltig und sollten klinikintern standardisiert werden, um ineffiziente Therapien bestmöglich zu vermeiden.
- Komplexe Infektionen sind immer eine interprofessionelle Herausforderung und bedürfen der infektiologischen Mitbetreuung.
- Neue Präparate zeichnen sich durch meist hervorragende Wirkung gegen bestimmte MRE aus, weshalb ihr Einsatz der definitiven Therapie des isolierten Erregers vorbehalten (mögliche Ausnahme: Ceftazidim-Avibactam) ist.
- Durch den zwischenzeitlichen Mangel an Alternativen werden aktuell Colistin oder Aztreonam als Eskalationsstufe der Therapie wieder vermehrt eingesetzt und deren Anwendung in neuen Kombinationen klinisch getestet.

Korrespondenzadresse

Dr. 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, Facharzt | 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 Ober-

Die neu zugelassenen Antibiotika stellen Optionen zur gezielten Behandlung von MRE-assoziierten Infektionen dar

arzt, 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, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (BÄMI), DIVI, Deutsche Mykologische Gesellschaft (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 European Society of Anaesthesiology (ESA), European Society of Intensive Care Medicine (ESCIM), DGAI, BDA, Arbeitsgemeinschaft in Norddeutschland tätiger Notärzte e.V. (AGNN), Arbeitsgemeinschaft Südwestdeutscher Notärzte (AGSW), Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (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 epidemiologische 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 Dickinson (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. Heininger:** 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

- Abdul-Aziz MH et al (2016) Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother* 71(1):196–207
- Roberts JA et al (2016) Continuous versus Intermittent Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 6:681
- Vardakas KZ et al (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 18(1):108–120
- Cristallini S et al (2016) A new regimen for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 60(8):4750
- Brinkmann A et al (2018) Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 113:82
- 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
- Roberts JA et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14(6):498–509
- Brinkmann A et al (2018) Adäquate Antiinfektivtherapie. *Anaesthesist* 67:461
- Rhodes A et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 45(3):486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Brinkmann A et al (2018) S2k-Leitlinie der PEG zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Anaesthesist* 67(12):936–949
- 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 (2018) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. *Pneumologie* 72(01):15–63. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121734>
- Stocker H, Kern W (2013) Colistin. *Internist* 54(8):936–944
- Gastmeier P et al (2014) Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. *J Antimicrob Chemother* 69(6):1660–1664
- Swabb EA (1985) Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. *Am J Med* 78(2):11–18
- Ramsey C, MacGowan AP (2016) A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother* 71(10):2704
- Soriano F et al (1996) Correlation of pharmacodynamic parameters of five beta-lactam antibiotics with therapeutic efficacies in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 40(12):2686–2690
- Turnidge J (1998) The pharmacodynamics of β -lactams. *Clin Infect Dis* 27(1):10–22
- Biedenbach DJ et al (2015) In vitro activity of aztreonam-avibactam against a global collection of gram-negative pathogens from 2012–2013. *Antimicrob Agents Chemother* 59(7):4239
- Wang X et al (2013) In vitro activity of ceftazidime-avibactam

- and aztreonam-avibactam against 372 Gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). <https://doi.org/10.1128/AAC.02123-13>
21. Ehmann DE et al (2012) Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(29):11663–11668
 22. Singh R et al (2015) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of a β -lactam and β -lactamase inhibitor combination: a novel approach for aztreonam/avibactam. *J Antimicrob Chemother* 70(9):2618
 23. Crandon JL, Nicolau DP (2013) Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging gram-negative organisms, including metallo- β -lactamase producers. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 57(7):3299–3306
 24. Davis SD, Iannetta A, Wedgwood RJ (1971) Activity of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*: inhibition by calcium. *J Infect Dis* 124(6):610–612
 25. Newton B (1956) The properties and mode of action of the polymyxins. *Bacteriol Rev* 20(1):14
 26. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravatz LD (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 40(9):1333–1341
 27. Koch-Weser J et al (1970) Adverse effects of sodium colistimethanemansifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 72(6):857–868
 28. Markou N et al (2003) Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 7(5):R78
 29. Coly-Mycin M (2002) Parenteral (package insert). Monarch Pharmaceuticals, Bristol
 30. Michalopoulos A et al (2005) Aerosolised colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect* 11:335
 31. Liu Y-Y et al (2016) Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 16(2):161–168
 32. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agersø Y, Zankari E, Leekitcharoenphon P, Stegger M, Kaas RS, Cavaco LM, Hansen DS, Aarestrup FM, Skov RL (2015) Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill* 20(49):pii=30085. 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085
 33. Arcilla MS et al (2016) Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 16(2):147–149
 34. Webb HE et al (2016) Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 16(2):144–145
 35. Tse H, Yuen K-Y (2016) Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 16(2):145–146
 36. Liapikou A, Cilloniz C, Torres A (2015) Ceftobiprole for the treatment of pneumonia: a European perspective. *Drug Des Devel Ther* 9:4565–4572
 37. Awad SS et al (2014) A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 59(1):51–61
 38. Corey GR et al (2010) Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis* 51(6):641–650
 39. Dryden M et al (2016) A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. *J Antimicrob Chemother* 71(12):3575–3584
 40. File TM et al (2010) Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 51(12):1395–1405
 41. Zhong NS et al (2015) Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *Lancet Infect Dis* 15(2):161–171
 42. Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH (2015) A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet* 54(9):915–931
 43. Guervil DJ et al (2016) Ceftaroline fosamil as first-line versus second-line treatment for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) or community-acquired bacterial pneumonia (CABP). *J Chemother* 28(3):180–186
 44. Lipsky BA et al (2015) Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: the CAPTURE study experience. *Diabetes Metab Res Rev* 31(4):395–401
 45. Jongsma K, Joson J, Heidari A (2013) Ceftaroline in the treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and osteomyelitis: case report. *J Antimicrob Chemother* 68(6):1444–1445
 46. Tattevin P et al (2014) Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother* 69(7):2010–2013
 47. Lin JC et al (2013) The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother* 19(1):42–49
 48. Ho TT et al (2012) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 67(5):1267–1270
 49. Paladino JA et al (2014) Use of ceftaroline after glycopeptide failure to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia with elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 44(6):557–563
 50. Kern WV (2015) New antibacterial agents on the market and in the pipeline. *Internist*. <https://doi.org/10.1007/s00108-015-3705-0>
 51. Ito A et al (2018) In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. <https://doi.org/10.1128/aac.01454-17>
 52. Falagas ME et al (2017) Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *J Antimicrob Chemother* 72(6):1704–1708
 53. Castanheira M et al (2014) Mutation-driven beta-lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 58(11):6844–6850
 54. Solomkin J et al (2015) Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis* 60(10):1462–1471
 55. Huntington JA et al (2016) Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *J Antimicrob Chemother* 71(7):2014–2021
 56. Wagenlehner FM et al (2015) Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 385(9981):1949–1956
 57. Mushtaq S, Warner M, Livermore DM (2010) In vitro activity of ceftazidime+ NXL104 against *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenters. *J Antimicrob Chemother* 65(11):2376–2381
 58. Livermore DM (2002) Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 34(5):634–640
 59. Keepers TR et al (2014) Bactericidal activity, absence of serum effect, and time-kill kinetics of ceftazidime-avibactam against β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 58(9):5297
 60. Torrens G et al (2016) Activity of ceftazidime-avibactam against clinical and isogenic laboratory *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing combinations of most relevant β -Lactam resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 60(10):6407–6410
 61. Mazuski JE et al (2016) Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 62(11):1380–1389
 62. Lucasti C et al (2013) Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother* 68(5):1183–1192
 63. Wagenlehner FM et al (2016) Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 63(6):754

64. Vazquez JA et al (2012) Efficacy and safety of ceftazidime–avibactam versus imipenem–cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Current Medical Research and Opinion* 28(12):1921–1931
65. Torres A et al (2017) Ceftazidime–avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18(3):285
66. Jayol A et al (2017) Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 73(2):542–544
67. Mojica MF et al (2016) Successful treatment of bloodstream infection due to metallo- β -lactamase-producing *Stenotrophomonas maltophilia* in a renal transplant patient. *Antimicrob Agents Chemother* 60(9):5130–5134
68. Mojica MF et al (2017) Avibactam restores the susceptibility of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. <https://doi.org/10.1128/aac.00777-17>
69. Tängdén T et al (2014) Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 58(3):1757–1762
70. Cheng A et al (2015) Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii* bacteraemia: a multicenter prospective observational study. *Crit Care Med* 43(6):1194–1204
71. Blizzard TA et al (2014) Discovery of MK-7655, a β -lactamase inhibitor for combination with Primaxin. *Bioorg Med Chem Lett* 24(3):780–785
72. Lapuebla A et al (2015) Activity of imipenem with relebactam against Gram-negative pathogens from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 59(8):5029–5031
73. Lapuebla A et al (2015) Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel β -lactamase inhibitor, against Gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 59(8):4856–4860
74. Livermore DM, Warner M et al (2013) Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2286–2290. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt178>
75. Sims M et al (2017) Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 72:2616–2626. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx139>
76. <http://mrknewsroom.com/news-release/corporate-news/merck-investigational-beta-lactamase-inhibitor-relebactam-mk-7655-grant>. Zugegriffen: 27.05.2019
77. Kaye KS et al (2018) Effect of meropenem–vaborbactam vs piperacillin–tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA* 319(8):788–799
78. Wunderink RG et al (2018) Effect and safety of meropenem–vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 7(4):439–455. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>
79. Durkin MJ, Corey GR (2014) New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections—focus on tedizolid. *Ther Clin Risk Manag* 11:857–862
80. Moran GJ et al (2014) Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 14(8):696–705
81. Prokocimer P et al (2013) Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 309(6):559–569
82. Scott LJ (2015) Dalbavancin: a review in acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs* 75(11):1281–1291
83. Roberts KD, Sulaiman RM, Rybak MJ (2015) Dalbavancin and oritavancin: an innovative approach to the treatment of gram-positive infections. *Pharmacotherapy* 35(10):935–948
84. Wenzler E, Liao S, Rodvold KA (2016) Pharmacodynamics of lipoglycopeptides. *Antibiot Pharmacodyn*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3323-5_12
85. Boucher HW et al (2014) Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 370(23):2169–2179
86. Raad I et al (2005) Efficacy and safety of catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 40(3):374–380
87. Kmeid J, Kanafani ZA (2015) Oritavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: an evidence-based review. *Core Evid* 10:39
88. Corey GR et al (2015) Single-dose oritavancin versus 7–10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 60(2):254–262
89. Corey GR et al (2014) Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 370(23):2180–2190
90. Liu F, Myers AG (2016) Development of a platform for the discovery and practical synthesis of new tetracycline antibiotics. *Curr Opin Chem Biol* 32:48–57
91. Macone A et al (2013) The in vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). <https://doi.org/10.1128/AAC.01242-13>
92. Zhanel GG et al (2016) Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent. *Drugs* 76(5):567–588
93. Pogue JM, Cohen DA, Marchaim D (2015) Polymyxin-resistant *acinetobacter baumannii*: urgent action needed. *Clin Infect Dis* p. <https://doi.org/10.1093/cid/civ044>
94. Seifert H et al (2018) In-vitro activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 51(1):62–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.022>
95. Grossman TH et al (2015) Eravacycline (TP-434) is active in vitro against biofilms formed by uropathogenic *Escherichia coli*. 59(4):2446–2449. <https://doi.org/10.1128/AAC.04967-14>
96. Zmarlicka MT, Nailor MD, Nicolau DP (2015) Impact of the New Delhi metallo- β -lactamase on beta-lactam antibiotics. *Infect Drug Resist* 8:297
97. Stets R et al (2019) Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med* 380(6):517–527 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800201>
98. O’Riordan W et al (2019) Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections. *N Engl J Med* 380(6):528–538. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800170>
99. Connolly LE et al (2015) Baseline pathogens and patient outcomes in a phase 2 study comparing Plazomicin (ACHN-490) to Levofloxacin in complicated urinary tract infection (cUTI) including acute Pyelonephritis (AP). 25th ECCMID. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
100. García-Salguero C et al (2015) Could plazomicin alone or in combination be a therapeutical option against carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii*? *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). <https://doi.org/10.1128/AAC.00873-15>
101. Fernandes P, Martens E (2016) Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.025>
102. Landman D et al (2010) Activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from New York City. *J Antimicrob Chemother* 65(10):2123–2127
103. Sutcliffe JA (2011) Antibiotics in development targeting protein synthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1241(1):122–152
104. Galani I et al (2012) Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *klebsiella pneumoniae*, *escherichia coli*, and *enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother* 24(4):191–194
105. Rodríguez-Avial I et al (2015) In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomycin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *International Journal of Antimicrobial Agents* 46(6):616–621. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.07.021>
106. Cloutier DJ et al (2017) Plazomicin versus meropenem for complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis: diagnosis-specific results from the Phase 3 EPIC study. *In: Open Forum Infect Dis*
107. Wagenlehner FM et al (2019) Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med* 380(8):729–740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801467>
108. Connolly LE, Jubb A, Keeffe B (2017) Plazomicin is associated with improved survival and safety compared to colistin in serious carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections: results of the CARE study. *In: Annual meeting of the American Society of Microbiology*

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 Eigenschaft weist Ceftobiprol *nicht* auf?

- Ceftobiprol ist gegenüber Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) hochwirksam.
- Ceftobiprol ist eine Alternative zur Behandlung der nosokomialen Vancomycin-resistenten Enterokokken(VRE)-Pneumonie.
- Ceftobiprol ist auch zur Behandlung der ventilatorassoziierten MRSA-Pneumonie zugelassen.
- Ceftobiprol zählt zu den Cephalosporinen der 3. Generation.
- Ceftobiprol wirkt u. a. über Penicillinbindende Proteine.

? Welchen positiven Effekt weist die Kombination Aztreonam–Avibactam auf?

- Die Kombination nutzt synergistische Effekte, da insbesondere die Inhibition von Effluxpumpen gramnegativer Erreger den aktiven Transport der Substanzen über die Zellmembran verhindert.
- Die Kombination führt zu einer Potenzierung der bakteriziden Wirkung, da beide Substanzen zusammen alle Subgruppen der Serin- β -Lactamasen hemmen.
- Wird die Kombination bereits in der kalkulierten Therapie eingesetzt, so können steigende Resistenzraten vermindert werden.
- Die Kombination kann bei Koexpression von Serin- und Metallo- β -Lactamasen als Therapieoption eingesetzt werden, da Aztreonam allein nicht stabil gegenüber Serin- β -Lactamasen (z. B. „extended spectrum beta-lactamases“, ESBL) ist.
- Das Cephalosporin Aztreonam hemmt penicillinbindende Proteine und erleichtert so die Penetration von Avibactam.

? Wogegen ist das erste vollsynthetische Tetracyclin Eravacyclin *nicht* wirksam?

- Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- Pseudomonas aeruginosa*
- Carbapenemresistente *Acinetobacter baumannii*
- Biofilme uropathogener *Escherichia coli*

? Gegen welche Erreger ist die Kombination Imipenem–Relebactam *nicht* wirksam?

- Enterobacteriales*-Spezies und Nonfermenter wie *Escherichia coli* („extended spectrum beta-lactamases“, ESBL)
- Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemasen, KPC)
- Pseudomonas aeruginosa*-Spezies mit „Outer-membrane-porin-D“-(*OprD*)-Defizienz
- Imipenemresistente *Klebsiella pneumoniae* mit Expression von AmpC- β -Lactamasen
- Pseudomonas aeruginosa* mit Expression von IMP

? Welches Antibiotikum stellt eine neue und zugelassene Therapieoption einer Weichteilinfektion durch Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) dar?

- Ceftobiprol
- Tedizolid
- Dalbavancin
- Plazomicin
- Ceftarolin

? Wogegen ist Plazomicin *nicht* wirksam?

- Acinetobacter baumannii*
- „New-Delhi-metallo-beta-lactamase-1“(NDM-1)-produzierende *Enterobacteriales*
- Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*
- Erreger mit Metallo- β -Lactamasen
- Erreger mit aminoglykosidmodifizierenden Enzymen

? Gegenüber welchem Resistenzmechanismus von Erregern besitzt Cef-tolozan–Tazobactam zumeist *keine* Wirkung?

- AmpC- β -Lactamasen
- Porinverlust („outer membrane porin D“, *OprD*)
- Effluxpumpe (MexXY-*OprM*)
- OXA-Carbapenemasen
- Effluxpumpe (MexAB-*OprM*)

? Für welche Indikation liegt *keine* Zulassung einer antibiotischen Therapie mit Ceftazidim–Avibactam vor?

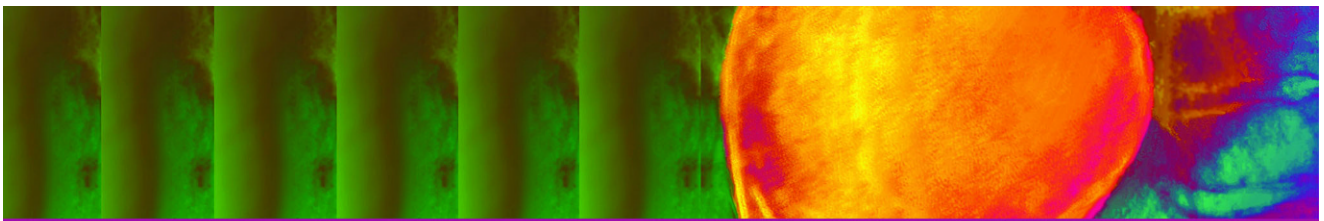
- Komplizierte Intraabdominale Infektion („complicated intra-abdominal infection“, cIA)
- Nosokomiale Pneumonie („hospital-acquired pneumonia“, HAP)
- Beatmungsassoziierte Pneumonie („ventilator-associated pneumonia“, VAP)
- Komplizierte Harnwegsinfektion („complicated urinary tract infection“, cUTI)
- Kalkulierte Therapie bei Verdacht auf grampositive Erreger

? Welche Besonderheit trifft auf Colistin zu?

- Colistinresistenzen sind bisher bei gramnegativen Erregern nicht bekannt, daher ist der Einsatz von Colistin in der Regel von einem Therapieerfolg begleitet.
- Ein initialer Bolus von Colistin sollte zu Therapiebeginn erfolgen. Additiv kann bei Pneumonie die inhalative Applikation erwogen werden.
- Colistin wirkt über die Bindung an intrazelluläre Strukturen und verhindert so die Proteinbiosynthese gramnegativer und grampositiver Pathogene gleichermaßen.
- Toxische Nebenwirkungen sind irrelevant, da die Therapiedauer auf eine Woche begrenzt ist.
- Die Dosierung von Colistin beträgt 10–20 mg/kgKG.

? Welche Eigenschaft weist das neue Oxazolidinon Tedizolid *nicht* auf?

- Schlechte Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation
- Hohe Bioverfügbarkeit bei parenteraler Applikation
- Bakteriostatische Wirkung
- Vorrangig wirksam gegen grampositive Erreger, inklusive Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Zugelassen zur Behandlung von akuten, schweren Haut-/Weichgewebeinfektionen



Der neue Kurs zu Herzinsuffizienz

Alles Wichtige kompakt und aktuell auf den Punkt gebracht!



- ✓ Leitlinienorientiert und fallbasiert
- ✓ Optimiert für Smartphones
- ✓ Zertifiziert mit 3 Punkten

Diesen CME-Kurs finden Sie auf

» **DGIM-eAkademie.de**

Das Fortbildungs-Portal der DGIM: Kostenfrei für alle Mitglieder und e.Med-Abonnenten

DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

