

Diplomarbeit

**Neue Therapiekonzepte der Sepsis mit speziellem Blick
auf die Bedrohung durch multiresistente Keime**

eingereicht von

Julian Lesser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von BetreuerInnen

**Ao.Univ.-Profin. Drin.phil. Drin.h.c. Irmgard Lippe,
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Rudolf Schicho**

Graz, 14.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.06.2024

Julian Lesser eh.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die multiresistente Keimentwicklung ist ein aktuelles Problem und wird von der WHO als eines der größten Risiken für die globale Gesundheit gesehen. Gerade bei PatientInnen mit einem septischen Krankheitsbild ist der schnelle Einsatz wirksamer Antibiotika ein essenzieller Faktor, der das Therapieergebnis bestimmt. Die Arbeit befasst sich neben allgemeinen Aspekten des septischen Krankheitsbilds mit der Resistenzentwicklung im weltweiten und europäischen Raum. Hier werden auch die häufigsten Problemkeime und ihre speziellen Resistenzmechanismen vorgestellt. Es werden neue antibiotische Therapien vorgestellt und aktuelle Daten zur Wirksamkeit bei schweren Infektionen herangezogen. Außerdem wird ein Ausblick gegeben, welche alternativen Therapiestrategien in der Zukunft interessant werden könnten.

Methoden: Bei der Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche.

Für theoretische Grundlagen wurden Fachbücher, aktuelle Leitlinien sowie Internetportale genutzt. Besonders wurden Portale wie PubMed und Google Scholar benutzt, um die Entwicklung neuer Antibiotika und ihr Potenzial gegen schwere Infektionen zu diskutieren.

Ergebnisse: Die antibiotische Therapie der Sepsis sollte umgehend erfolgen. Die Erwägungen zur Wahl des passenden Antibiotikums sind komplex, sollten jedoch immer den Infektionsherd und die lokale Resistenzsituation beinhalten. Die multiresistenten Keime, die global für die meisten Probleme sorgen, sind Staphylococcus aureus, E.coli, Acinetobacter baumannii, Pneumokokken, Klebsiella pneumoniae und Pseudomonas aeruginosa. Ihre Verbreitung ist national sowie lokal sehr unterschiedlich. Genauso verhält es sich mit den Resistenzen, die sie tragen. Neben antibiotischen Substanzen, die neu auf den Markt kommen, werden auch etablierte Antibiotika mit neuen β -Lactamasehemmern kombiniert, um Extended spectrum β -Lactamase (ESBL) Bakterien erfolgreich zu behandeln.

Diskussion: Die Gefahr, die von multiresistenten Bakterien ausgeht, ist enorm. Es konnten gute Fortschritte gemacht werden, um für das Thema zu sensibilisieren. Jedoch verhindert eine geringe Wirtschaftlichkeit weiterhin die pharmazeutische Entwicklung und neue Therapeutika zeigen bisher keinen durchschlagenden Erfolg. Ideen für Alternativen zu klassischen Antibiotika sind vielfältig. Phagentherapien, Antimikrobielle Peptide und der Einsatz von Impfungen werden alle erforscht, jedoch sind diese Methoden von einem breiten klinischen Einsatz noch Jahre entfernt.

Abstract

Background: The development of multi-resistant germs is a significant problem and is considered by the WHO as one of the greatest global health risks. Especially in patients with a septic syndrome, the rapid use of effective antibiotics is an essential factor that determines therapy outcomes. In addition to general aspects of the septic syndrome, the paper also deals with the development of resistance in the global and European context. Here, the most common problem germs and their specific resistance mechanisms are presented. New antibiotic therapies are introduced, and current data on their effectiveness in severe infections are used. In addition, an outlook is given on what alternative therapy strategies could be of interest in the future.

Methods: The work is a literature review. For theoretical basics, specialist books, current guidelines, and internet portals were used. Portals such as PubMed and Google Scholar were particularly used to summarize the development of new antibiotics and their potential against severe infections.

Results: Antibiotic therapy of sepsis should be initiated promptly. Considerations for the choice of the appropriate antibiotic are complex but should always include the focus of infection and the local resistance situation. The multi-resistant germs that cause the most problems globally are *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, pneumococci, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Their distribution varies greatly nationally and locally. The same applies to the resistances they carry. In addition to antibiotic substances that are newly introduced to the market, old familiar antibiotics are also combined with new β -lactamase inhibitors to successfully treat ESBL bacteria.

Discussion: The threat posed by multi-resistant pathogens is enormous. Good progress has been made in raising awareness of the issue. However, low profitability continues to hinder much pharmaceutical development, and new therapeutics have so far shown no breakthrough success. Ideas for alternatives to conventional antibiotics are diverse. Bacteriophage therapies, antimicrobial peptides, and the use of vaccinations are all being researched, but these methods are still years away from clinical use.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Es haben vorher keine Veröffentlichungen stattgefunden.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungen	VI
Einleitung	1
1.1 <i>Allgemeine Einleitung</i>	1
1.2 <i>Grundlagen Sepsis</i>	1
1.2.1 Definition	1
1.2.2 Epidemiologie	2
1.2.3 Pathophysiologie.....	3
1.2.4 Sepsis Pathogene	5
1.3 <i>Allgemeine Bakteriologie</i>	7
1.3.1 Bakterien	7
1.3.2 Aufbau	7
2 Material und Methoden	9
3 Antibiotikaresistenz	10
3.1 <i>Resistenzarten</i>	10
3.2 <i>Resistenzmechanismen</i>	11
3.2.1 Genetisch	11
3.2.2 Zelluläre Resistenzmechanismen.....	11
3.2.3 Ökologische Resistenzmechanismen	13
3.3 <i>Spezifische Problempathogene</i>	14
3.3.1 Staphylococcus aureus.....	14
3.3.2 Escherichia coli.....	16
3.3.3 Klebsiella pneumoniae.....	18
3.3.4 Streptococcus pneumoniae	19
3.3.5 Acinetobacter baumannii	20
3.3.6 Pseudomonas aeruginosa.....	22
3.4 <i>Antibiotika</i>	23
3.4.1 Allgemeine Wirkmechanismen	24
3.4.2 β -Lactam Antibiotika.....	24
3.4.3 Glykopeptidantibiotika	26
3.4.4 Makrolidantibiotika.....	26
3.4.5 Tetracycline Antibiotika	26
3.4.6 Fluorchinolone Antibiotika	27
3.5 <i>Spezifische Antibiotikatherapie der Sepsis</i>	27
3.5.1 Antibiotikatherapien je nach Primärinfektionslokalisation	31
3.6 <i>Antibiotikatherapie multiresistenter Keime</i>	33
3.6.1 Staphylococcus aureus Bakteriämie	33
3.6.2 Penicillinresistenter Streptococcus pneumoniae	33
3.6.3 ESBL Keime.....	34
3.6.4 Multiresistente Gramnegative Keime.....	34

3.7	<i>Überblick neue Antibiotische Substanzen</i>	36
3.7.1	Ceftobiprole	36
3.7.2	Ceftaroline.....	36
3.7.3	Dalbavancin.....	36
3.7.4	Tedizolid	37
3.7.5	Ceftalozane- Tazobactam	37
3.7.6	Ceftazidime-Avibactam	38
3.7.7	Meropenem-Vaborbactam	39
3.7.8	Imipenem-Cilastatin-Relebactam	39
3.7.9	Plazomicin	40
3.7.10	Minocyclin	41
3.7.11	Aztreonam und die Kombination Aztreonam-Avibactam	41
3.7.12	Cefiderocol	42
3.7.13	Eravacycline.....	43
3.7.14	Sulbactam-Durlobactam	43
3.7.15	Cefepime-Taniborbactam	44
3.8	<i>Antibiotikaresistenz Prävention</i>	44
3.9	<i>Ausblicke</i>	48
3.9.1	Neue Antibiotika	48
3.9.2	Phagentherapie	49
3.9.3	Anti-virulente therapeutische Strategien und Antimikrobielle Peptide.....	50
3.9.4	Impfungen	51
3.9.5	Möglichkeiten von Künstlicher Intelligenz.....	51
4	Diskussion	53
	Literaturverzeichnis	57

Abkürzungen

Ac. Baumannii.....	Acinetobacter baumannii
CRP.....	C-reaktives Protein
CRE.....	Carbapenem-resistente Enterokokken
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
E.coli.....	Escherichia coli
EAEC.....	Enteroaggregativer Escherichia coli
ECDC.....	Europäisches Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten
EHEC.....	Enterohämorrhagischer Escherichia coli
EIEC.....	Enteroinvasiver Escherichia coli
ESBL.....	Extended-spectrum β -Lactamase
ETEC.....	Enterotoxischer Escherichia coli
FDA.....	Food and Drug Administration
GI.....	Gastrointestinal
HHC.....	Händehygiene-Compliance
HWI.....	Harnwegsinfektion
HWZ.....	Halbwertszeit
ICAM1.....	Intercellular Adhesion Molecule 1
IL-1.....	Interleukin 1
IL-6.....	Interleukin 6
K. pneumoniae.....	Klebsiella pneumoniae
KPC.....	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
LPS.....	Lipopolysaccharid
MBK.....	Minimale bakterizide Konzentration
MDR.....	Multidrug Resistance (Multiresistenz)
MHK.....	Minimale Hemmkonzentration
MIC.....	Minimale Hemmkonzentration
MSSA.....	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
MRGN.....	Multiresistente Gramnegative Bakterien
MRK.....	Multiresistente Keime
MRSA.....	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NEJM.....	New England Journal of Medicine
NKI.....	Nosokomiale Infektionen

NW.....	Nebenwirkungen
PAMP.....	Pathogen-assoziierte molekulare Muster
PBP.....	Penicillin-bindende Proteine
PRR.....	Pathogen Recognition Receptors (Pathogenerkennungsrezeptoren)
PSE.....	Pseudomonas-spezifisches Enzym
RNA.....	Ribonukleinsäure
RND.....	Resistance-Nodulation-Division
SOFA.....	Sequential Organ Failure Assessment Score
SIRS.....	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STIKO.....	Ständige Impfkommission
TNF-Alpha.....	Tumornekrosefaktor Alpha
VCAM1.....	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1
VRSA.....	Vancomycin-resistenter Staphylococcus aureus
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation

Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Antibiotikaresistenzbildung ist ein globales Problem mit höchster Priorität.

Die Gefahr einer Postantibiotischen-Welt, in der Antibiotika auf viele Keime nicht mehr anschlagen und bakterielle Infektionen nicht adäquat behandelt werden können, ist ein gefürchtetes Szenario.

Besonders bei schweren Infektionen führt diese Entwicklung zu lebensbedrohlichen Therapieversagen. Wie bei septischen PatientInnen aktuell präventiv und therapeutisch gehandelt werden sollte wird beleuchtet.

Außerdem soll erläutert werden, wie Antibiotika funktionieren, wie man sie einsetzen sollte und wie der aktuelle Stand der Entwicklung neuer Therapeutika ist.

1.2 Grundlagen Sepsis

1.2.1 Definition

Die Sepsis wird von der aktuellen S3 Leitlinie definiert als „akut lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion“.(1)

Diese Definition ist ein jüngerer Ansatz aus dem Jahre 2016 und wurde von einem 19-köpfigen Expertengremium verfasst, welches von der „Society of Critical Care Medicine“ und der „European Society of Intensive Care Medicine“ berufen wurde.

Die vorangegangenen Definitionen aus den Jahren 1991 und deren Überarbeitung 2001 legten den Schwerpunkt zu sehr auf die Entzündungsreaktion in Form der SIRS Kriterien (siehe Tabelle 1), welche sich als nicht besonders sensitiv und spezifisch erwiesen haben.(1, 2)

Es handelt sich bei der Sepsis um ein phänotypisch heterogen auftretendes Syndrom, welches als gemeinsames Merkmal die überschießende Entzündungsreaktion des Wirtes und eine akute Organdysfunktion auf eine Infektion hat. Zu unterscheiden sind akute organspezifische Entzündungen, die zum akuten Organversagen führen, jedoch nicht die systemische unangemessene Wirtsreaktion zeigen. (2)

Als Alternativkriterien zur genaueren Diagnostik wurden die SOFA-Kriterien (siehe Tabelle 2) definiert. Eine Sepsis liegt bei einer akuten Änderung der SOFA-Kriterien von

der Baseline ≥ 2 vor. Ein SOFA Score von ≥ 2 ist assoziiert mit einer Mortalität über 10 % in einer allgemeinen PatientInnenkohorte, bei der eine Infektion vermutet wird.(1)

Bisherige Termini wie z.B. schwere Sepsis wurden verworfen, da die Sepsis laut Definition ein schweres Krankheitsbild darstellt. Der septische Schock wird definiert als „trotz adäquater Volumentherapie persistierende arterielle Hypotension mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu erreichen. Gleichzeitig muss der Laktatwert im Serum > 2 mmol/l betragen“.(1, 2)

Beschreibung:
Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
Leukozytenzahl $> 12.000/\mu\text{l}$ oder $< 4.000/\mu\text{l}$ oder $> 10\%$ unreife Neutrophile

Tabelle 1: SIRS- Kriterien der Sepsis (1)

System oder Organ und Maßnahme	SOFA Punktzahl 0	SOFA Punktzahl 1	SOFA Punktzahl 2	SOFA Punktzahl 3	SOFA Punktzahl 4
Respiratorisch: PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 400	300-399	200-299	100-199 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Koagulation: Thrombozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Leber: Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 20 (1.2)	20-32 (1.2-1.9)	33-101 (2.0-5.9)	102-204 (6.0-11.9)	> 204 (12.0)
Kreislauf: Mittlerer arterieller Druck, mmHg	≥ 70	< 70	Niedrige Dosis Dopamin oder Dobutamin	Mittlere Dosis Dopamin oder niedrige Dosis Adrenalin/Noradrenalin	Hohe Dosis Dopamin oder Adrenalin/Noradrenalin
Zentrales Nervensystem: Glasgow-Koma-Skala	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Nieren: Kreatinin, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	< 110 (1.2)	110-170 (1.2-1.9)	171-299 (2.0-3.4)	300-440 (3.5-4.9)	> 440 (5.0)
Nieren: Urinausscheidung, mL/Tag	—	—	—	< 500	< 200

Tabelle 2: SOFA- Skala (Sequential Organ Failure Assessment Score) (2)

1.2.2 Epidemiologie

Im Jahre 2017 wurden global ca. 50 Millionen Fälle von Sepsis mit 11 Millionen Todesfällen gemeldet. Damit machte Sepsis ca. 20 % der globalen Todesfälle aus. (3)

Die Inzidenz der Sepsis liegt in Deutschland anhand einer Analyse von Abrechnungsdaten der Krankenkassen bei 158/100000 EinwohnerInnen und ist tendenziell am ansteigend. Es wird vermutet, dass diese Zahl wahrscheinlich zu niedrig ist, da ähnliche Analysen in vergleichbaren Ländern deutlich höher liegen. Schweden hat eine Inzidenz von 780/100000 EinwohnerInnen und die USA 517/100000.(4)

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 schätzt die 30-Tages-Mortalität von Sepsis in Deutschland auf 26,5 %. Besteht das Krankheitsbild eines septischen Schocks, steigt die Sterblichkeit sogar auf 30 %.(5)

1.2.3 Pathophysiologie

Wie in der Definition beschrieben ist die Sepsis eine pathologisch inadäquate Entzündungsreaktion auf eine Infektion, die in Folge zu Organdysfunktion und bis zum Organversagen führt.(1)

Am Beginn der Entzündungsreaktion steht ein Pathogen. Entzündungsreaktionen, ob physiologisch oder pathologisch, laufen sowohl lokal als auch systemisch ab. Durch verschiedenste Mechanismen werden sowohl lokal als auch systemisch humorale, immunologische, bioenergetische, metabolische Reaktionskaskaden aktiviert. (6)

Die ursächliche Infektion kann in ihrer Charakteristik stark variieren. Respiratorische Infektionen, Harnwegsinfektionen (HWI), Gastrointestinale Infektionen, sowie Haut- und Schleimhautinfektionen gehören zu den häufigsten Primärinfektionsherden, die zu einer schweren Infektion führen können. (7)

Das Pathogen, insbesondere ein Bakterium, hat auf seiner Oberfläche pathogen assoziierte Muster (PAMP). Diese werden von Zellen des unspezifischen Immunsystems per PRR (pattern-recognition-receptors) erkannt, das Pathogen phagozytiert und eine Entzündungsreaktion eingeleitet. Diese Entzündungsreaktion wird durch Freisetzen von verschiedenen Mediatoren, z. B. Zytokinen und Chemokinen ausgelöst.(6)

Immunzellen werden zum Ort der Entzündung gelotst und das Komplementsystem aktiviert. Makrophagen und ihre Vorläuferzellen Monozyten phagozytieren die Pathogene und sind für die Ausschüttung von Entzündungsanregenden Mediatoren verantwortlich.

Die Aktivierung des Komplementsystems erfolgt durch das Antigen.

Es folgt eine lokale Vasodilatation, was die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verlangsamt. Endothelzellen exprimieren unter anderem Selektin-1, VCAM1, ICAM1. Selektin 1 ist ein Adhäsionsmolekül, welches die Adhäsion von Immunzellen am Endothel erleichtert. Durch VCAM1 weiten sich die Gap-junctions um den Leukozyten den Übertritt aus dem Blut ins Gewebe zu erleichtern. Die aktivierten Endothelzellen setzen auch vermehrt Mediatoren frei, die die Gerinnungskaskade aktivieren und Thrombozyten anlocken. Dies dient der Bildung von Thromben bei Verletzungen und verhindert die Ausbreitung von Pathogenen. (6, 8)

Makrophagen setzen IL-1, IL-6, TNF-Alpha frei, was zu einer Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen, wie CRP, Ferritin und Fibrinogen in der Leber führt. Die Akute-Phase-Proteine hemmen das Wachstum von Pathogenen, stimulieren Chemotaxis und unterstützen die vaskuläre Permeabilität.

IL-1, IL-6 und TNF-Alpha wirken auf mehrere Organsysteme und führen beispielsweise im Gehirn zur Müdigkeit. Durch ihre Wirkung auf den Hypothalamus kommt es zur Fieberreaktion. Außerdem wird das Knochenmark stimuliert und vermehrt Leukozyten gebildet.

Als Gegenspieler werden IL-10 und Prostaglandine ausgeschüttet, um die Entzündungsreaktion in einer Balance zu halten. (6, 8)

Bei der Sepsis verläuft die Entzündungsreaktion aus bisher nicht gänzlich geklärten Ursachen aus dem Ruder. Faktoren wie Lebensalter, Geschlecht, bestehende Vorerkrankungen, Fragilität, Vormedikation, Genetik und Umwelt des Individuums spielen eine Rolle. Außerdem sind die Virulenz des spezifischen Pathogens und die Erregerlast der Infektion von Bedeutung. (6)

Eine Überreaktion der PRR führt zur Über- oder Untersteuerung der vielen simultanen Abläufe der Entzündungsreaktion. Es kann sowohl zu einer verstärkten Vasodilatation als auch zur Vasokonstriktion führen. Das Gerinnungssystem kann mit vermehrter Thrombenbildung reagieren oder eine abgeschwächte Gerinnungsreaktion kann die Verbreitung der Pathogene begünstigen. Dadurch können sich Bakterien besser ausbreiten und über das Blut- und Lymphsystem neue Organe befallen. Überexprimierte Zytokine können an unbeteiligten Orten im Körper eine Entzündungsreaktion auslösen. Ebenso wie die physiologische Entzündungsreaktion den ganzen Körper und seine verschiedenen

Subsysteme betrifft, führt ein Ungleichgewicht zur möglichen Dysregulation von Sympathikus und Parasympathikus, Proteinsynthesen, Immunreaktionen oder vom Gerinnungssystem. Jedes Organsystem kann unterschiedlich stark betroffen sein.(6)

Im Herz können mikro- und makrovaskuläre Veränderungen zur Einschränkung der Herzleistung führen. Mikrovaskuläre Veränderungen, die die verstärkte Adhäsion von vermehrten Leukozyten und Vasokonstriktion begünstigen, können in den Koronararterien verminderte Perfusion auslösen. Die Entzündungsreaktion in den Myokardzellen verringert die Calciumempfindlichkeit, was die Kontraktilität der Herzmuskelzellen reduziert.

Außerdem haben septische PatientInnen eine eingeschränkte Funktion der Mitochondrien, was bei einem energieintensiven Organ, wie dem Herz, zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führen kann. (9)

Durch Verstärkung der Gefäßwanddurchlässigkeit kann es zum vermehrten Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe kommen. Dies kann unter anderem die Perfusion, den kolloidosmotischen Druck und den Medikamentenspiegel beeinflussen. Bei den septischen PatientInnen kommt es aufgrund erhöhter Temperatur, möglicher Diarrhoe und vermehrter Mundatmung generell schon zum erhöhten Körperflüssigkeitsverlust. (6)

Der Sympathikus ist während der Sepsis hochreguliert, allerdings können die Katecholaminrezeptoren bei septischen PatientInnen verminderte Sensibilität zeigen. Zusätzlich kann eine durch Zytokine stimulierte Überexpression von Stickoxiden zur peripheren Vasodilatation und daraus resultierender Hypotension führen.

Die Hypotension gekoppelt mit einer geringeren Herzfunktion kann zur Minderperfusion von Organen führen, was deren Funktion beeinträchtigt.

Die pathophysiologischen Mechanismen in septischen PatientInnen sind vielfältig und je nach Risikofaktoren, Pathogen und Infektionsort unterschiedlich. Hervorzuheben ist, dass die Sepsis ein schweres Krankheitsbild darstellt, welches den ganzen Körper und alle seine Subsysteme befällt. (6, 9)

1.2.4 Sepsis Pathogene

Aufgrund der ansteigenden Bedrohungslage durch multiresistente bakterielle Erreger brachte die WHO im Jahre 2015 einen Aktionsplan heraus. Die zentralen Maßnahmen beinhalteten die Schaffung eines Problembewusstseins durch Aufklärung. Außerdem

wurde die Förderung der Forschung zu multiresistenter Keimentwicklung und die Etablierung von Überwachungssystemen beschlossen. Präventive Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Ausbreitung wurden besprochen und angemahnt. Zentral wurde die Optimierung der humanmedizinischen und veterinärmedizinischen Antibiotikanutzung hervorgehoben. Der Plan ruft dazu auf, ökonomische Anreize zur Entwicklung neuer Therapeutika, diagnostischer Werkzeuge und Impfstoffe zu schaffen. (10)

Eine Sepsis wird durch Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten ausgelöst. Die ursprünglichen Infektionsorte, sowie die möglichen ursächlichen Mikroorganismen sind vielfältig. Bakterielle Erreger sind sowohl ambulant als auch im Krankenhaus Auslöser von Infektionen. (1)

Laut der Global Burden of Disease Study von 2019 waren die wichtigsten bakteriellen Erreger, die für die meisten zum Tode führenden Infektionen global verantwortlich waren: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*. (11)

Eine Untersuchung ergab, dass 56 % der durch Sepsis verursachten Todesfälle von nur 33 verschiedenen bakteriellen Erregern ausgelöst wurden. (12)

Staphylococcus aureus war in 135 Ländern die Ursache für die meisten Todesfälle einer bakteriellen Infektion bei Menschen über 15 Jahren. Bei Kindern unter 5 Jahren waren Pneumokokken das tödlichste Bakterium.

Bakterielle Infektionen waren weltweit für circa 7,7 Millionen Todesfälle im Jahre 2019 verantwortlich. (12)

Eine systematische Analyse der globalen Antibiotikaresistenzen aus dem gleichen Jahr ergab, dass bei fast 5 Millionen globalen Todesfällen antibiotikaresistente Bakterien eine Rolle spielten. Wobei in 1,3 Millionen dieser Fälle multiresistente bakterielle Keime als direkte Todesursache festgestellt wurden. (11)

Um zu verstehen warum multiresistente Keime ein solches Gesundheitsproblem darstellen, muss man den Aufbau, die Virulenzfaktoren und die Resistenzmechanismen betrachten.

1.3 Allgemeine Bakteriologie

1.3.1 Bakterien

Bakterien gehören zu den Mikroorganismen und haben meistens eine Größe zwischen 0,2-2 µm. Ihr Aufbau lässt sich in 3 Grundformen unterteilen: Stäbchen, Kokken und spindelförmige Strukturen. (13)

Kokken sind runde/ovale Bakterien und lassen sich durch ihre Anordnung unter dem Mikroskop unterteilen. Besonders relevant sind die Diplokokken, die sich in Zweierpaaren anordnen, Streptokokken lagern sich in Kettenform an und Staphylokokken in Haufenform. (13)

Spindelförmige Bakterien lassen sich in die Untergruppen: Spirillien, Borellien, Treponemen und Leptospirillien unterteilen. (13)

1.3.2 Aufbau

Zellwand: Bakterien haben als äußerste Hülle im Gegensatz zu menschlichen Zellen keine Zellmembran, sondern eine robuste Zellwand, die der Membran aufsitzt. Bakterien fehlen zelluläre Strukturen wie das Endoplasmatisches Reticulum, Golgi-Apparat oder Mitochondrien. (13)

Die Zellwand besteht hauptsächlich aus dem Peptidoglycan Murein, welches in mehreren Schichten das Bakterium umhüllt. (14)

Die klassische Gramfärbung, die zur Klassifikation von Bakterien genutzt wird, macht sich zu nutzen, dass verschiedene Bakterienarten unterschiedlich viele Schichten von Murein in ihrer Zellhülle haben. Zellen werden mit einem violetten Farbstoff gefärbt, der danach mit Alkohol ausgewaschen wird. Bei grampositiven Bakterien bleibt der Farbstoff in der Zellwand vorhanden, da diese bis zu 40 Mureinschichten besitzen. Sie präsentieren sich im Mikroskop violett. Gramnegative Bakterien haben meistens 1–2 Schichten Murein in ihrer Zellwand und somit wird das Violett ausgewaschen. Eine darauffolgende Färbung mit einem roten Farbstoff lässt gramnegative Bakterien im Mikroskop rötlich erscheinen. (14)

Die Zellwand unterscheidet sich in der Dicke zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien. Außerdem besitzen Gramnegative Bakterien eine zusätzliche Membran, die ihre Zellwand umhüllt. Sie besteht aus Lipopolysacchariden (LPS), die eine endotoxische Wirkung haben. (13)

Es entsteht zwischen den Membranen ein periplasmatischer Raum, in dem sich z. B. β -Lactamasen ansiedeln können. β -Lactamasen sind Enzyme, die β -Lactam Antibiotika spalten können und somit diese Antibiotikagruppe unwirksam machen. (14)

Die Funktionen der Zellhülle sind die Bildung des formgebenden Exoskelettes, Permeabilitätsbarriere, Träger von Virulenzfaktoren und Sitz von Bakteriophagen. In den Zellen herrscht ein starker osmotischer Innendruck, welchem die Zellhülle standhält. (13)

Die Mureinsynthese ist ein mehrschrittiger Prozess, welcher für verschiedene Antibiotika einen Angriffsort bildet. Dazu gehören zum Beispiel: Fosfomycin, Vancomycin und β -Lactam Antibiotika. (13)

Zellkapseln: Manche Bakterienarten sind von einer aus Aminosäuren und Zuckern bestehenden Kapsel umgeben. Diese Kapsel ist bei gewissen Pneumokokkenstämmen und Milzbrandbakterien ein Virulenzfaktor, der die Bakterien vor der Phagozytose schützt. Gleichzeitig sind Kapseln auch häufig ein immunogenes Antigen. (13)

Zellmembran: Die Zellmembran von Bakterien besteht klassischerweise aus einer doppelten Lipidschicht, die außen hydrophil und innen hydrophob ist. Für den Stofftransport sind unterschiedliche Arten von Transportmolekülen ein- und aufgelagert. Die Stoffzusammensetzung unterscheidet sich zu eukaryotischen Zellen und die Zellmembran spielt eine wichtige Rolle in der Energieproduktion der Zelle. (13)

Penicillin-bindende Proteine: In der Wand eingelagert sind sogenannte Penicillin-bindende-Proteine (PBP). Wie der Name suggeriert, sind sie ein Bindungsort für Antibiotika. Die PBP haben verschiedene Funktionen, die hauptsächlich dem Wandaufbau und der Wandstabilität dienen. (13)

Kernäquivalent: Die DNA der Bakterien ist nicht in einem Zellkern geordnet, sondern befindet sich frei im Zytoplasma. (13)

Plasmide: Bakterien besitzen ringförmige-doppelsträngige DNA-Moleküle, die frei im Zytoplasma schwimmen. Diese Plasmide sind nicht unbedingt essenziell für die Lebensprozesse des Bakteriums, jedoch können wichtige Selektionsvorteile durch sie kodiert werden. Sie können das Bakterium virulenter machen, Toxinproduktion gegen andere Bakterien ermöglichen, die Überlebensfähigkeit der Bakterien stärken und besonders Resistenzen gegen Antibiotika tragen. (13)

Zum Beispiel können Plasmide Enzyme codieren, die Antibiotika wie Penicillin, Tetracyclin, Streptomycin oder Sulfonamide abbauen oder inaktivieren.

Ebenso kann die Durchlässigkeit der Membran für gewisse Antibiotika vermindert werden.

Plasmide, die Antibiotikaresistenzgene tragen, werden Resistenztransferfaktoren genannt.

(13)

Bakteriophagen: Bakteriophagen sind Viren, die Bakterien befallen. Sie tragen wie humane Viren genetisches Material in Form von RNA oder DNA. Wenn sie ein Bakterium befallen, nutzen sie die Zellorganellen der Bakterien zur Vermehrung und gleichzeitiger Lyse der Bakterien, um die neugebildeten Bakteriophagen aus der Zelle zu lassen.(13)

Transposons: Transposons sind mobile DNA-Elemente des Bakteriums, die sich aus der Bakterien-DNA herauslösen und an anderer Stelle integrieren können. Die Transposition wird durch das Enzym Transposase, welches auch von den Transposons kodiert wird, durchgeführt. (13)

Die mobilen DNA-Elemente haben auch die Fähigkeit, sich in andere DNA zu integrieren, z. B. in Plasmid-DNA und Phagen-DNA. Transposons, die Antibiotikaresistenzgene tragen, haben einen wichtigen Stellenwert in der Resistenzentwicklung. Es hat sich gezeigt, dass Antibiotika-Kombinationstherapien zur Akkumulation von Transposons mit Resistenzgenen führen können. (13)

2 Material und Methoden

Diese Arbeit ist eine Literaturrecherche zum Thema antibiotischer Therapie der Sepsis im Zusammenhang mit multiresistenter Keimentwicklung.

Für die Grundlagen wurden Fachliteratur, aktuelle Leitlinien und Quellen aus dem Internet verwendet.

Für die Recherche nach Neuerungen in der antibiotischen Sepsistherapie, neuen antibiotischen Therapeutika, neuen Therapiestrategien und multiresistenter bakterieller Ausbreitungsprävention wurden Plattformen wie PubMed und Google Scholar benutzt.

Hier wurden unter anderem Schlüsselwörter benutzt wie:

Antibiotic resistance, MRSA, VRE, Multidrug resistant Pathogens, Antibiotic stewardship, new developments in antimicrobial treatment.

3 Antibiotikaresistenz

Eine Antibiotikaresistenz liegt vor, wenn das Antibiotikum in therapeutischer Dosierung das Bakterienwachstum nicht aufhalten kann.

Es wird eine primäre (natürliche) Resistenz von einer sekundären (erworbene) Resistenz unterschieden.(14, 15)

Es wurde lange davon ausgegangen, dass Antibiotikaresistenzen ein modernes Phänomen sind, das auf die Entdeckung und den breiten Einsatz von Antibiotika in der Medizin zurückzuführen ist. Genetische Analysen von Mikroben aus 30.000 Jahre altem Permafrostsediment der Region Beringa offenbarten jedoch, dass Antibiotikaresistenzen lange vor dem klinischen Einsatz von Antibiotika existierten. In den Proben wurden verschiedene Gene für Resistenzen gegen β -Lactam Antibiotika, Tetracycline und Glykopeptidantibiotika gefunden. (16)

3.1 Resistenzarten

Primäre Resistenz: Manche Antibiotikagruppen können bei gewissen Bakterienarten nicht wirken. Das liegt an der Inkompatibilität des Wirkmechanismus der Antibiotikagruppe mit den speziellen Charakteristika der Bakterienart.

Antibiotika, die die Zellwandsynthese hemmen, können logischerweise bei zellwandlosen Bakterien wie z.B. Chlamydien nicht wirken.

Tetracycline sind unwirksam gegen Proteusbakterien, da diese Effluxpumpen besitzen, die die Tetracycline aus der Zelle befördern.

Auch die Größe und Eigenschaften der Antibiotikamoleküle spielen eine Rolle, da sie die Zellwände durchtreten müssen. Penicillin G ist beispielsweise unwirksam gegen gramnegative Stäbchen, da es die äußere Membran nicht passieren kann.(15)

Sekundäre Resistenz: Die sekundäre Antibiotikaresistenz ist eine erworbene Resistenz. Das heißt, dass die Resistenz nicht von Anfang an bestand, sondern unter Antibiotikatherapie ausgebildet wurde. Diese Art von Resistenz resultiert aus einer Vielzahl möglicher Resistenzmechanismen und kann auch zwischen den Bakterienzellen ausgetauscht werden. Dieser Austausch führt zur Entstehung multiresistenter Keime, die im klinischen Alltag therapeutisch besondere Probleme verursachen. (15)

Induzierte Resistenz: Viele Bakterien tragen in ihrem Genom inaktive, unexprimierte Gene, die Resistenzmechanismen codieren. Durch eine nicht ausreichende Dosierung eines

Antibiotikums kann Bakterien genug Zeit geben werden, diese Gene zu exprimieren. Fast alle gramnegativen Stäbchen tragen Gene zur Bildung von β -Lactamasen, die aber bei den wenigsten Bakterien exprimiert sind.(15)

Kreuzresistenz: Resistenzmechanismen sind nicht auf ein spezifisches Antibiotikum beschränkt, sondern betreffen meistens mehrere Antibiotika und auch ganze Antibiotikaklassen. Dies liegt daran, dass Antibiotika gleiche strukturelle Eigenschaften und/oder Angriffspunkte besitzen.(17)

3.2 *Resistenzmechanismen*

3.2.1 *Genetisch*

Resistenzen können sowohl durch spontane Punktmutationen als auch durch die Mechanismen der Inversion, Duplikation, Insertion, Deletion und Translokation entstehen, gerade wenn ein gewisser Selektionsdruck durch die äußere Umgebung besteht. Umgekehrt können Bakterien auch wieder sensibel auf Antibiotika werden, wenn der Selektionsdruck fehlt. (17)

Resistenzen können auch durch die Umgebung in das Bakterium gelangen.

Bakterien können sich über sogenannte Sexpilli vereinen und DNA in Form von Plasmiden und Chromosomenteilen übertragen. Dies nennt man Konjugation. Wenn ein Plasmid sowohl genetische Resistenzinformationen als auch die Information zur Bildung von Sexpilli trägt, spricht man von Resistenztransferfaktoren. (17)

Als Transformation bezeichnet man es, wenn das Bakterium freie DNA durch Membranmoleküle aufnimmt. Bakteriophagen können ebenfalls durch den Mechanismus der Transduktion Resistenz-DNA in das Bakterium schleusen.

Oft werden nicht nur einfache Resistenzen übertragen, sondern ganze Genkassetten, die multiple Resistenzen codieren.(17)

3.2.2 *Zelluläre Resistenzmechanismen*

Produktion inaktivierender Enzyme:

Ein wichtiger Resistenzmechanismus ist die Bildung von Enzymen, die Antibiotika inaktivieren. Sehr bedeutend sind die β -Lactamasen.

β -Lactamasen besitzen die Fähigkeit, den strukturellen β -Lactamring von Antibiotika zu spalten und sie dadurch unwirksam zu machen. Zu den β -Lactam Antibiotika gehören Penicilline, Aminopenicilline, Ureidopenicillin, Cephalosporine Generation 1–4,

Carbapeneme und Aztreonam. Die Resistenzgene, die β -Lactamasen codieren, befinden sich meistens auf Chromosomen oder Plasmiden. (15)

Die chemische Zusammensetzung der β -Lactamasen variiert. β -Lactam Antibiotika sind auf β -Lactamasen unterschiedlich sensibel. Das Vorhandensein von β -Lactamasen in einem Bakterium bedeutet nicht, dass alle β -Lactam Antibiotika unwirksam werden.

Es gibt besonders potente β -Lactamasen, die sogenannten „Extended-spectrum β -Lactamasen“ (ESBL). Diese können oft gleich mehrere β -Lactam Antibiotikaklassen unwirksam machen. ESBL sind besonders in Bakterien wie Klebsiellen, Proteus und Escherichia zu finden. (15)

β -Lactamasen werden in 4 Klassen nach Ambler eingeteilt. Klasse A sind Penicillinasen und Cephalosporinasen. Klasse B sind Metallo- β -Lactamasen, die häufig in der Inaktivierung von Carbapenemen eine Rolle spielen und besonders resistent gegen β -Lactamase-Inhibitoren sind. Klasse C sind auch Cephalosporinasen und Klasse D sind die Oxacillinasen. OXA-48 ist ein Beispiel für ein häufiges resistenzbildendes Enzym. (18)

Klinisch werden β -Lactamase-Inhibitoren mit den Antibiotika zusammen gegeben, um die Antibiotika vor der Inaktivierung zu schützen. Eine klassische Kombination stellt Amoxicillin mit Clavulansäure dar. (15)

Eine weitere Enzymgruppe sind die Aminoglykosidasen, welche die Antibiotikaklasse der Aminoglykoside inaktivieren können. (15)

Permeabilitätsbarrieren: Da fast alle Antibiotika intrazellulär wirken, müssen sie die Zellwände passieren können. Gerade die Zellwand der gramnegativen Bakterien ist für viele Antibiotika undurchlässig.

Faktoren wie Molekülgrößen und Porengrößen spielen hier eine Rolle. Für aktive Transporte durch Zellwände muss Energie bereitstehen. Außerdem erschweren äußere Lipidschichten hydrophilen Antibiotika den Membrandurchtritt. (15)

Aktiver Efflux: Manche Bakterien sind mit Effluxpumpen ausgestattet, die die Antibiotika aus der Zelle transportieren können. Der Grad der Spezialisierung dieser Pumpen ist variabel. Ebenfalls kann dieser Mechanismus unter laufender Antibiotikatherapie auch verstärkt werden. (15)

Veränderung der Zielstruktur: Durch Mutationen der Zielstrukturen verändern sich die Angriffspunkte der Antibiotika und die Affinität wird herabgesetzt. Dies betrifft z. B. die PBP, was zu einer Resistenz gegen β -Lactam Antibiotika führt. (15)

Überproduktion von Zielmolekülen: Durch vermehrte Produktion der Zielstrukturen für die Antibiotika kommt es dazu, dass die nötige Antibiotikakonzentration zur Wachstumshemmung ansteigt. Wenn das Antibiotikum nicht ausreichend hohe Konzentrationen intrazellulär aufbringen kann, wird die Resistenzbildung durch die Kombination von Selektionsdruck und nicht ausreichender bakterizider Wirkung verstärkt. (17)

3.2.3 *Ökologische Resistenzmechanismen*

Der wichtigste Treiber der Resistenzentwicklung ist die übermäßige Nutzung von Antibiotika. Die humanmedizinische Nutzung in stationären und ambulanten Bereichen ist nur ein Teil des Problems. Der tonnenweise Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft und Veterinärmedizin trägt ebenfalls zum Selektionsdruck auf die Bakterien bei. (19)

Die Einsatzfelder der Antibiotika in der Landwirtschaft sind vielfältig. Die Verwendung in der Fleischproduktion soll dazu beitragen, dass gesündere Tiere gezüchtet werden, die mehr Fleischmasse und bessere Qualität erbringen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass dies nicht nur zur Resistenzentwicklung in der direkten Umgebung der Tiere führt. Ebenso bleiben Antibiotikareste im Fleisch zurück, welches dann vom Menschen konsumiert wird und infolgedessen zur Resistenzbildung im menschlichen Gastrointestinaltrakt (GIT) beiträgt. Dies gilt für den Konsum von jeglichen Tierprodukten, da auch in Eiern und Milch Antibiotikarückstände verbleiben. (19)

Die resistenten Bakterien bleiben nicht auf die Umgebung des Stalls beschränkt. Durch die Düngung und das Halten von Tieren auf Feldern gelangen die Antibiotikareste und Antibiotikaresistenzen in die Umwelt und belasten Nährböden und Grundwasser. Nutztierkot ist ein beliebter Dünger und ist meistens besonders mit Antibiotikaresten und resistenten Bakterien belastet. (19)

In der Fischzucht werden Antibiotika direkt ins Wasser gegeben. Sie sollen die Fische präventiv vor Krankheiten schützen und die Wasserqualität verbessern. Dies führt ebenfalls zu einem starken Selektionsdruck und in Folge zur Entwicklung resistenter Keime. Fische lagern Antibiotika in ihrem Fleisch ein, was die KonsumentInnen belastet und die Umwelt durch das Abwasser kontaminiert. (19)

Durch die Düngung und die Verwendung von kontaminiertem Abwasser gelangen die resistenten Keime, Antibiotikarückstände und Resistenzgene auch in pflanzliche landwirtschaftliche Produkte. (19)

In einer Studie aus dem Jahr 2021 konnten Cho et al. in frisch aus einem Supermarkt in Norddeutschland gekauften Gemüse 42 resistente Enterobakterienkolonien nachweisen. Fast 40 % dieser Enterobakterien erwiesen sich als resistent gegen Tetrazykline. Es zeigten sich auch Resistenzen gegen Streptomycin, Ampicillin und Chloramphenicol. Einige wiesen sogar multiple Resistenzen auf. (20)

Nahrungsmittel und unsere Umwelt werden vielschichtig durch Antibiotika belastet. Die Antibiotika lösen einen ständigen Selektionsdruck auf Bakterien, gerade im menschlichen GIT, aus. Der ständige Selektionsdruck führt zur Resistenzentwicklung. Bakterien können durch die im vorherigen Kapitel beschriebenen Mechanismen ihre Resistenzen austauschen. Dies führt in der Gesamtheit dazu, dass Bakterien viele mögliche Resistenzmechanismen in der menschlichen Umgebung finden und besitzen, wenn sie im klinischen Kontext mit Antibiotika therapiert werden. (19)

3.3 *Spezifische Problempathogene*

Es wurde festgestellt, dass es bestimmte Problemkeime gibt, die für einen Großteil der Sepsisfälle verantwortlich sind und aufgrund von Antibiotikaresistenzen schwer zu behandeln sind und in Folge besonders häufig zum Tod führen. (11)

Diese Pathogene sind *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* und sind für fast $\frac{3}{4}$ der Todesfälle, die direkt Antibiotikaresistenzen verursacht oder mindestens in Verbindung gebracht wurden, verantwortlich. (11)

3.3.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus gehört zu den grampositiven Kokkenbakterien.

In der Staphylokokkengruppe gehört es zu den koagulasebildenden Bakterien. (21, 22)

Staph. aureus ist ein Keim, der Haut und Schleimhäute besiedelt. Es besitzt einige Virulenzfaktoren und ist für den Großteil von Wundinfektionen und mehr als die Hälfte aller Osteomyelitiden verantwortlich. Ebenfalls ist bei Gefäßprotheseninfektionen, Sepsis und Endokarditisfällen ein erheblicher Anteil auf Staph. aureus Befall zurückzuführen. (21, 22)

Der Keim stand 2019 statistisch im Zusammenhang mit über 1 Million Todesfällen weltweit. Damit war es das Bakterium, das mit den meisten Todesfällen im direkten

Zusammenhang stand. 300.000 dieser Todesfälle waren auf Blutstrominfektionen zurückzuführen. (12)

Laut einer weiteren Analyse aus dem Jahr 2019 stand der Methicillin-resistente Staph. aureus (MRSA) im Zusammenhang mit über 100.000 Todesfällen weltweit. (11)

Im europäischen Vergleich ist der Anteil der Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus Keime in Deutschland und Österreich relativ gering, mit jeweils 3,9 % (2022). Dies ist ein deutlicher Rückgang. 2012 betrug der Anteil resistenter Staph. aureus Keime in Österreich 8 % und in Deutschland 15 %. In süd- und osteuropäischen Ländern ist der Anteil deutlich höher. So gehören in Italien fast 30 % der getesteten Staph. aureus Keime zur Gruppe der MRSA. Zypern verzeichnete mit 50,8 % den höchsten MRSA-Anteil in Europa. (23)

Der aktuell jährliche Antibiotikaresistenzbericht des European Centre for Disease and Control (ECDC) aus dem Jahre 2022 zeigt eine Abnahme von MRSA-Pathogenen in Europa. Im europäischen Durchschnitt zeigen sich 15,2 % der getesteten Staph. aureus Bakterien methicillinresistent, dies bedeutet ein Rückgang von 2,6 % seit 2018. Auch ging die Inzidenz der MRSA Blutstrominfektionen im gleichen Zeitraum zurück (5,8 auf 4,9 Fälle auf 100.000 Einwohner). (24)

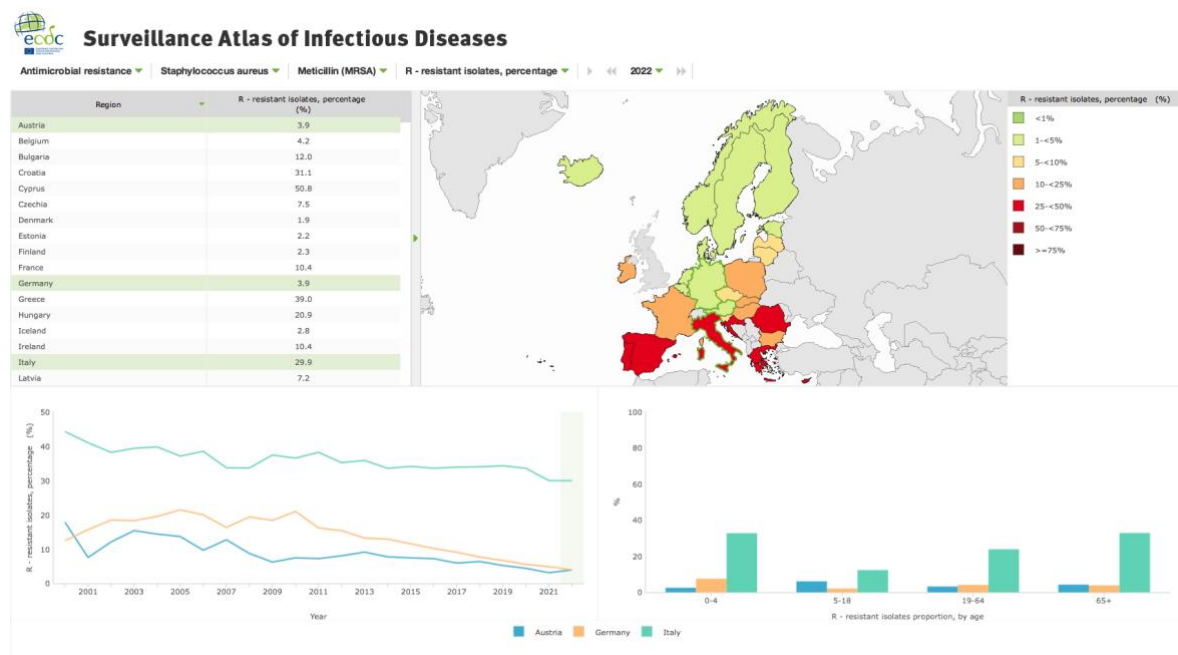


Bild: Resistente Staph. aureus Entwicklungsverteilung in Europa 2022 (23)

Methicillin-resistente Staph. aureus Stämme stellen die Welt vor eine besondere Herausforderung. Methicillin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der β -Lactam Antibiotika und wurde Ende der Fünfzigerjahre entwickelt. (25)

Im Jahre 1961 wurden MRSA-Stämme das erste Mal nachgewiesen und auch wenn Methicillin nicht mehr im Einsatz ist, ist die Bezeichnung geblieben. (22)

Sie sind aufgrund eines veränderten PBP (2a), encodiert von einem mobilen genetischen Element, resistent gegen die meisten β -Lactam Antibiotika und können potenziell Resistenzen gegen alle wirksamen Antibiotika tragen. (21, 22)

Therapeutisch werden gegen Staph. aureus primär β -Lactam Antibiotika eingesetzt. Der Keim ist in seiner sensiblen Form auf eine Vielzahl von Antibiotikaklassen wie: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Makrolide und Clindamycin, Fosfomycin, Glykopeptide, Rifampicin, Fusidinsäure und Linezolid sensibel.

Gerade bei nosokomialen Infektionen verursachenden Keimstämmen finden sich häufig plasmidkodierte Penicillinasen, die auf Penicillin basierende Antibiotika abbauen. Diese Art von Resistenz kann erfolgreich durch Zugabe von Penicillinaseblocker, wie Sulbactam und Clavulansäure behandelt werden.

Gegen MRSA werden auch Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid eingesetzt, obwohl MRSA ebenso in der Lage ist, auch gegen Vancomycin Resistenzen zu entwickeln. (21, 22)

3.3.2 *Escherichia coli*

Escherichia coli Bakterien sind gramnegative Stäbchen.

Je nach Stamm bilden sie Kapseln aus, die aus extrazellulären Polysacchariden bestehen und bewegen sich mit Flagellen fort. (26)

Bei gramnegativen Bakterien besteht die äußere Zellhülle teilweise aus Lipopolysacchariden. Die Lipopolysaccharide wirken bei Freisetzung toxisch und setzen eine Entzündungsreaktion in Gang. (26)

Über Fimbrien an der Zelloberfläche besitzen viele Subtypen die Fähigkeit, sich an Epithelzellen zu haften. Dies unterstützt ihre Ausbreitung im Darm- und Urogenitaltrakt.

Es gibt Stämme, die apathogen sind und den Darm des Menschen dauerbesiedeln. Außerdem gibt es fakultativ pathogene Stämme, die sowohl im Darm, als auch an anderen Orten zu Entzündungen führen können. Ein Großteil der HWI wird durch eine *E.coli* Besiedelung ausgelöst. Im GIT kann *E.coli* Auslöser von Appendizitis, Peritonitis und Cholangitis sein. (26)

Durch Invasion können Epithel- und Endothelbarrieren überwunden und Bakterien in die Blutbahn übertreten, was gerade bei Säuglingen zu Sepsis und Meningitiden führen kann.

Die obligat pathogenen Stämme, zu denen EPEC, ETEC, EAEC, EIEC, EHEC zählen, besiedeln den Darm und verursachen Durchfallerkrankungen verschiedener Schweregrade. (26)

In Industrieländern war die Inzidenz für E.coli Bakteriämien zwischen 2007 und 2018 48/100.000. Der E.coli Keim war in der Zeit ursächlich für 27 % der nachgewiesenen Bakteriämien, meistens ausgehend von einer HWI. Gerade ältere Menschen waren überproportional häufig betroffen. Die Mortalitätsrate lag bei 12 %. E.coli Infektionen waren im Zeitraum von 1990 bis 2017 die Ursache für die meisten bakteriell verursachten Todesfälle in 37 Ländern und damit global das zweit tödlichste Bakterium. (12, 27)

Resistenzentwicklung: Forschungen haben ergeben, dass die Resistenzentwicklung bei E.coli Bakterien nicht nur im Krankenhaus oder in der Veterinärmedizin isoliert stattfindet, sondern dass es einen regen Resistenzfaktorenaustausch mit der Umwelt gibt. Dies konnten Proben aus Klärschlamm zeigen. (28)

ESBL: Die Extended-spectrum- β -Lactamase sind Lactamasen, die ein breites Spektrum von β -Lactam Antibiotika hydrolysieren und damit unwirksam machen können. Zusätzlich können sie die Wirkung von β -Lactamase Inhibitoren aufheben. Die Gene, die ESBL codieren, findet man in Plasmiden und Transposons, was die Ausbreitung zwischen den Bakterien erleichtert und in den vergangenen Jahrzehnten zu einer großen Verbreitung geführt hat. Behandelt werden sie hauptsächlich mit Carbapenemen, was jedoch zu Bildung von Carbapenemresistenzen führt. β -Lactam Antibiotika/ β -Lactamase Inhibitoren Kombinationen werden auch eingesetzt. (29)

Eine klinische Studie von 2018 an PatientInnen mit E.coli oder Klebsiella pneumoniae Bakteriämie mit Ceftriaxon Resistenz zeigte ein schlechteres Outcome für die PatientInnen mit Piperacillin-Tazobactam Behandlung gegenüber einer Meropenembehandlung. Die Mortalität bei der Meropenembehandlung lag bei 3,7 % gegenüber der Pip/Taz Behandlung, die 12,3 % betrug. (30)

Aktuelle Daten des ECDC von 2022 zeigen, dass 46 % der getesteten E.coli Keime in Österreich und Deutschland resistent gegenüber Aminopenicilline sind. In Deutschland sind 15 % und in Österreich 13,9 % resistent gegenüber Fluorchinolonen.

Fast 10 % zeigen Resistenzen gegen 3. Generation Cephalosporine. E.coli Bakterien waren in den Jahren 2016–2020 der häufigste und tödlichste Erreger von Blutstrominfektionen mit multiresistenten Bakterien in Europa. (24)

Multiresistenzen gegen Cephalosporine, Fluorchinolone und Aminoglykoside sind mit einer Prävalenz von 2 % in Deutschland und Österreich selten.

Jedoch ist die Lage in Ost- und Südeuropa deutlich prekärer. Zum Beispiel finden sich in Italien solche kombinierten Multiresistenzen bei 10% von fast 25.000 getesteten Isolaten. Carbapenemresistenzen sind in ganz Europa jedoch sehr selten (<1 %, bis auf Griechenland mit 1,5 %). (23)

3.3.3 *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae sind gramnegative Stäbchen. Die Bakterien besitzen Fimbrien und sind mit einer Polysaccharidkapsel ausgestattet. Die Stämme kommen in der natürlichen Umwelt vor (Erde, Pflanzen, Wasser). Bei Menschen besiedeln sie hauptsächlich die Darmflora. Sie können sich jedoch auch in dem oberen Respirationstrakt aufhalten.

Ursprünglich wurden sie als Erreger von Pneumonie entdeckt. Hauptsächlich sind die Bakterien jedoch Auslöser von Harnwegsinfektionen. Zusätzlich sind sie Verursacher von Wundinfektionen, Leberabszessen und Sepsis. Die Infektionen können sowohl nosokomial als auch ambulant entstanden sein. (14, 26, 31)

Klebsiella pneumoniae Bakterien lassen sich in drei verschiedene Subtypen einteilen. Unterteilt wird in hypervirulente Erreger, opportunistische Erreger und die multiresistente Erreger. Opportunistische Infektionen mit *Klebsiella pneumoniae* betreffen häufig immunsupprimierte PatientInnen. Aber auch immunkompetente junge Menschen können Opfer von aggressiven, mehrere Orte betreffende Infektionen werden. (31)

Virulenz: Die gramnegativen Stäbchen tragen Pilli, welche die Adhäsion an Epithelzellen erleichtert. Die Bakterien sind gekapselt, was sie vor der Immunreaktion schützt. Die äußere Zellhülle besitzt die gramnegativ typischen Lipopolysaccharide. Außerdem besitzen sie zusätzlich die Fähigkeit Eisen aufzunehmen. Dies unterstützt die Bakterien beim Wachstum und bei der Zellteilung.(31)

Klebsiella pneumoniae ist ein bekannter Biofilmbildner. Biofilm hilft den Bakterien, sich an festen Objekten wie Katheter und Endobronchialtuben festzusetzen und sich ungestört zu vermehren. Gleichzeitig schirmt der Biofilm die Bakterienkolonie vor dem Immunsystem ab.(31)

Resistenzfaktoren: Die Keime sind als ESBL-Bildner bekannt und gerade in Krankenhäuser weitverbreitet.

Aminoglykosidresistenzen sind sowohl Plasmiden und Chromosomenteilen in *K. pneumoniae* gefunden worden. (31)

Fluorchinolonresistenzen werden durch die Mutation des Zielgens, Efflux-Pumpen, Enzymmodifikationen und Proteine, die das Zielprotein schützen, verursacht. (32)

Laut des „Surveillance Atlas of Infectious Diseases“ zeigen ca. 10 % der Keime in Österreich und Deutschland Resistenzen gegen Fluorchinolone. Dies ist leicht rückläufig. Im Jahre 2010 waren es in beiden Ländern noch über 15 %. In Ländern des europäischen Südens und Osten sind Resistenzraten über 50 % keine Seltenheit. (23)

Der Anteil von 3 MRGN *Klebsiella pneumoniae* (Multiresistente gramnegative Bakterien, die gegen 3 Antibiotikaklassen resistent sind) war 2022 in Deutschland und Österreich recht gering mit 3,1 %/1,6 %. Jedoch waren sie in Süd- und Osteuropa deutlich häufiger (bis zu 50%). (23)

Klebsiella pneumoniae kann Carbapenemasen bilden und hat auch schon Resistenzen gegen neuartige Antibiotika wie Tigecyclin gebildet. Carbapenemresistenz ist in Deutschland und Österreich sehr selten (<1 %). In Griechenland waren im Jahre 2022 72 % der getesteten Keime gegen Carbapeneme resistent. (23) (31)

Im europäischen Kontext zeigen die carbapenemresistenten *K. pneumoniae* einen Anstieg der Nachweiszahlen im Zeitraum 2018–2022. Außerdem zeigen Infektionen mit ihnen eine besonders hohe Mortalität, was die Relevanz ihrer Eindämmung unterstreicht. (24)

3.3.4 *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae ist ein grampositives Kokkenbakterium und gehört zu der Gruppe der α -hämolisierenden Diplokokken. Alpha-hämolyse beschreibt eine vergrünende Reaktion auf hämoglobinhaltigen Kulturmedien. Diese beruht auf der Bakterienproduktion von H_2O_2 , wodurch das Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert wird. Diese Form von Streptokokken lebt physiologisch in Schleimhäuten. Es sind in der Regel opportunistische Erreger, im Gegensatz zu den β -hämolisierenden Streptokokken, die obligat pathogen sind. (33)

Streptokokken besiedeln in ihrer avirulenten Form die Rachenschleimhaut von Menschen. Als pathogene Erreger sind sie häufig für eitrige Meningitiden, Pneumonien und Sepsis verantwortlich. Außerdem sind sie auch Auslöser von Peri- und Endokarditis, Pleuraemphyem und Gonarthrit. In der Nähe des oberen Respirationstraktes können sie Otitis media, Sinusitiden und Mastoiditis auslösen. (33)

Virulenz: Es gibt mit einer Polysaccharid Schicht bekapselte und nicht bekapselte Bakterienstämme. Die bekapselten Stämme sind virulent und werden von der Kapsel vor dem Immunsystem geschützt. Umso mehr steigt die Virulenz mit der Dicke der Kapsel an. (33)

Resistenz: Durch massiven Gebrauch haben sich Penicillinresistenzen bei Pneumokokken in manchen Teilen der Welt sehr weit ausgebreitet. Der Mechanismus dahinter ist ein

verändertes PBP, was die Bindung von Penicillinen erschwert. Wenn die Pneumokokken eine Kombination der PBP (PBP2X, PBP2B, PBP1A) tragen, führt dies zu unterschiedlichen Ausprägungen der Resistenz. (34)

Zusätzlich gibt es noch weitere Mechanismen, die die Penicillinresistenz verstärken. Das veränderte PBP in den resistenten Stämmen kann auch gegen die 3. Generation Cephalosporine und Carbapeneme wirken. Tetrazyklinresistenzen, Makrolidresistenzen, Fluorchinolone und Sufamethaxole-Trimethoprim sind auch häufig verbreitet.

(34)

Im Jahre 2022 zeigten sich in Deutschland 5,9 % der getesteten Pneumokokken als penicillinresistent. In Österreich waren es 4,8 % und in Frankreich waren es im gleichen Jahr 33 %. Die Makrolidresistenz lag bei 10,9 % in Österreich und 6,4 % in Deutschland. Europaweit war Italien das Negativbeispiel, mit vielen getesteten Proben (N=1143), und 25 % makrolidresistenten Pneumokokken. Sowohl die Penicillinresistenz, als auch die Makrolidresistenz halten sich in den genannten Ländern relativ konstant in den vergangenen 10 Jahren, mit Ausnahme Frankreichs, wo die Penicillinresistenz 2014 noch bei 22 % lag. Dazu muss erwähnt werden, dass die Anzahl der getesteten Proben sich gerade in Deutschland und Italien seit 10 Jahren deutlich erhöht hat, was für eine bessere Datenlage sprechen könnte. (23)

Die Fluorchinolonresistenz ist eher selten. In getesteten Ländern in den vergangenen 20 Jahren (China, Russland, Spanien und Argentinien) waren Resistenzraten im niedrig einstelligen Bereich und teilweise auch gar nicht vorhanden.(34)

Gegen die Kombination Sulfamethoxazole-Trimethoprim waren in China im Zeitraum 2010–2015 65 % der getesteten Keime resistent. (34)

Im Jahre 2007 waren im globalen Durchschnitt 30 % der Pneumokokken MDR (Gegen 3≤ Antibiotikagruppen resistent).(34)

Gegen Pneumokokken wurden Impfstoffe eingeführt. Diese Impfstoffe zeigten eine Verminderung der Infektionsraten der Serotypen, gegen die sie wirksam sind. Allerdings zeigte sich, dass diese Serotypen durch andere ersetzt werden und somit die Wirksamkeit der Impfstoffe mit der Zeit sinkt. Dies konnte man besonders in Ländern beobachten, in denen die Impfstoffe im Impfplan fest verankert sind. (34)

3.3.5 *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii ist ein aerobes gramnegatives Stäbchen, welches ubiquitär in der Umwelt vorkommt. Beim Menschen besiedelt es die Haut und Schleimhäute und gehört zur Gruppe der opportunistischen Keime.

Es ist verantwortlich für Hautinfektionen, Sepsis, Harnwegsinfektionen und Weichteilinfektionen. Gerade in Krankenhäusern sind multiresistente *Acinetobacter* häufig anzutreffen. Dieses Bakterium ist weltweit verantwortlich für 20 % aller Infektionen auf Intensivstationen. (35)

Virulenz: *Ac. baumannii* besitzt Membranproteine (Porine), die für den Stofftransport zuständig sind. Diese dienen dem Bakterium als Virulenzfaktoren, helfen gegen Therapeutika und schützen es vor dem Immunsystem.

Besonders das Porin vom Typ OmpA, welches in der äußeren Membran lokalisiert ist, kann Apoptose in menschlichen Zellen einleiten. Außerdem spielt es bei der Adhärenz und Invasion eine wichtige Rolle und hilft zusätzlich dabei, dem Complementsystem zu entkommen. (35)

OmpA spielt auch in der Antibiotikaresistenzbildung eine wichtige Rolle. Es wird vermutet, dass es Antibiotika aus der Zelle transportieren kann. Das Protein ist ein möglicher Angriffspunkt von Therapien und potenziellen Impfstoffen und zeigte in Tierstudien ein gewisses Potenzial. (35)

Manche Stämme produzieren bekapselte Polysaccharide. Diese Stämme zeigen eine höhere Überlebensrate im menschlichen Serum und eine höhere Pathogenität. Die Kapsel schützt die Bakterien vor der Antibiotikawirkung und das Bakterium kann die Kapselbildung unter Antibiotikatherapie sogar verstärken. (35)

Als gramnegatives Bakterium besitzt *Ac. baumannii* auch LPS, welches eine entscheidende Rolle in der Virulenz des Bakteriums spielt. Der LPS Anteil Lipid A ist endotoxisch und führt zur Aktivierung der Entzündungskaskade. (35)

In Südosteuropa steigt der Anteil antibiotikaresistenter *A. baumannii* stark an. Zwischen den Jahren 2010 und 2015 stieg der Resistenzanteil gegen Ampicillin/Sulbactam in Griechenland von 46 % auf 88 %. Auch Resistenzen gegen Gentamycin und Tobramycin stiegen auf 86 %/76 %. Die Carbapenemresistenz blieb stabil, jedoch auf einem Niveau von über 90 %. (36)

Im Jahre 2022 gab es in Europa einen absteigenden Trend von gemeldeten resistenten *Acinetobacter* spp. Kulturen. Allerdings zeigten 67,8 % Resistenzen gegen mindestens eine Antibiotikagruppe von Fluorchinolonen, Aminoglykoside oder Carbapeneme. Carbapenem

resistente *Ac. baumannii* Stämme werden mit besonderer Priorität beobachtet, da von ihnen ein hohes Risiko für die globale Gesundheit ausgeht. (24)

In Deutschland und Österreich ist der Anteil von multiresistenten *Acinetobacter* Stämmen noch sehr gering. Nur 2,7 % der Bakterien waren in Deutschland gegen Fluorchinolone, Aminoglykoside und Carbapeneme kombiniert resistent. In Österreich waren es sogar weniger. (23)

3.3.6 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ist ein gramnegatives aerobes Stäbchenbakterium. Es ist ein weitverbreiteter Krankenhauskeim und für nosokomiale Infektionen und opportunistische Infektionen bei immunsupprimierten PatientInnen verantwortlich. Unter anderen werden Infektionen der Haut, HWI, Pneumonien und Sepsis durch *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöst. (37)

Laut Schätzungen gehen 7,1-7,3 % (mit steigender Prävalenz) aller nosokomial erworbenen Infektionen auf *P. aeruginosa* zurück. Besonders häufig sind nosokomiale Pneumonien. Gerade auf Intensivstationen sind Infektionen weitverbreitet. *Staph. aureus* und *P. aeruginosa* sind die häufigsten Infektionserreger bei beatmeten PatientInnen. Außerdem ist *P. aeruginosa* der häufigste Erreger nosokomial erworbener Blutstrominfektionen. Diese zeigen eine hohe Mortalitäts- und Komplikationsrate. (37)

In Europa zeigte sich im Jahre 2022 ein allgemeiner Anstieg der auf *P. aeruginosa* getesteten Kulturen sowohl zum Vorjahr als auch zu 2019. Die Resistenzlage zeigte sich gemischt. Fluorchinolonresistenzen des Bakteriums sind seit dem Jahr 2018 am Abnehmen. Allerdings sind die Resistenzen gegen Piperacillin/Tazobactam am Zunehmen. (24)

Im Jahre 2022 waren in Deutschland 14 % und Österreich 11 % der getesteten *P. aeruginosa* Bakterien gegen die Wirkstoffkombination Piperacillin-Tazobactam resistent. Gegen Fluorchinolone waren im selben Jahr in Österreich 16 % der getesteten Keime resistent und in Deutschland immerhin 10 %. Kombinierte Resistenzen, gegen mindestens drei der Antibiotika Piperacillin/Tazobactam, Fluorchinolone, Ceftazidim, Aminoglykoside und Carbapeneme, zeigten in Österreich 16 % und in Deutschland 13 % der Bakterien. (23)

Virulenz: *P. aeruginosa* ist ein biofilmproduzierendes Bakterium, das zur Fortbewegung ein Flagellum besitzt.

Als gramnegatives Bakterium sind die Virulenzfaktoren LPS.

Das Bakterium ist mit Pili vom Typ VI versehen, welche Adhäsion unterstützen. Außerdem produzieren sie ein Exotoxin A, welches durch Sekretionsmechanismen extrazellulär geleitet wird. (37)

Resistenzmechanismen: Die Bakterien sind in der Lage β -Lactamasen zu produzieren. Auch ESBL können sich in *P. aeruginosa* befinden. Die Aktivität von AMPc β -Lactamasen führt zur Resistenz gegen Cephalosporine. Dieser Mechanismus ist resistent gegen die Wirkung von Lactamase-Inhibitoren. Ein *Pseudomonas* spezifisches Enzym (PSE) produziert Carbapenemicillinasen. Dieses kann in verschiedenen Ausbildungen zur Resistenz gegen Carboxypenicilline, Ureidopenicilline und Cefulodine führen. Es gibt auch Stämme mit veränderten PBP, die eine niedrigere Affinität zu β -Lactam Antibiotika zeigen. (38)

Quinolonresistenz wird durch die Mutation der Zielstruktur, Änderungen der Membrandurchlässigkeit oder Effluxmechanismen ausgelöst.

Effluxmechanismen gibt es gegen die meisten Antibiotika. In gramnegativen Bakterien gibt es ein breites Effluxsystem der „Resistance-Nodulation-Division“ RND-Familie, welches β -Lactam Antibiotika, Chloramphenicol, Makrolide, Novobiocin, Sulfonamide, Tetracycline und weitere Detergentien aus den Bakterien pumpt. (38)

3.4 Antibiotika

Seit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahre 1928 hat sich das Arsenal der Antibiotika deutlich erweitert.

Antibiotika werden anhand ihrer Strukturen und Wirkmechanismen in verschiedene Gruppen unterteilt. (39)

Die Antibiotika werden auch anhand ihrer Wirkungsbreite unterschieden. Wirkt das Antibiotikum nur gegen eine geringe Anzahl von Bakterien, spricht man von einem schmalen Wirkspektrum. Ist das Antibiotikum gegen mehrere grampositive und gramnegative Bakterien wirksam, spricht man von einem breiten Wirkspektrum. Je nach Infektionslage und vermuteten Erregern kann es von Vorteil sein, ein Schmalspektrum- oder ein Breitspektrumantibiotikum zu wählen. (39)

3.4.1 Allgemeine Wirkmechanismen

Antibiotika wirken intrazellulär. Daher müssen sie durch die Zellwand ins Innere der Zelle gelangen. Sie wirken dort an unterschiedlichen Stellen, abhängig von Antibiotikaklasse und spezifischem Wirkstoff. Zum Beispiel können sie in die Zellwandsynthese eingreifen, die Proteinsynthese an unterschiedlichen Stellen hemmen, in DNA-Synthese und Replikation eingreifen oder den Folsäuremetabolismus der Bakterien hemmen.

Für ihre Wirksamkeit muss ein gewisser Wirkspiegel intrazellulär gewährleistet sein und das Antibiotikum muss sich an die Zielorte sicher binden können.(39)

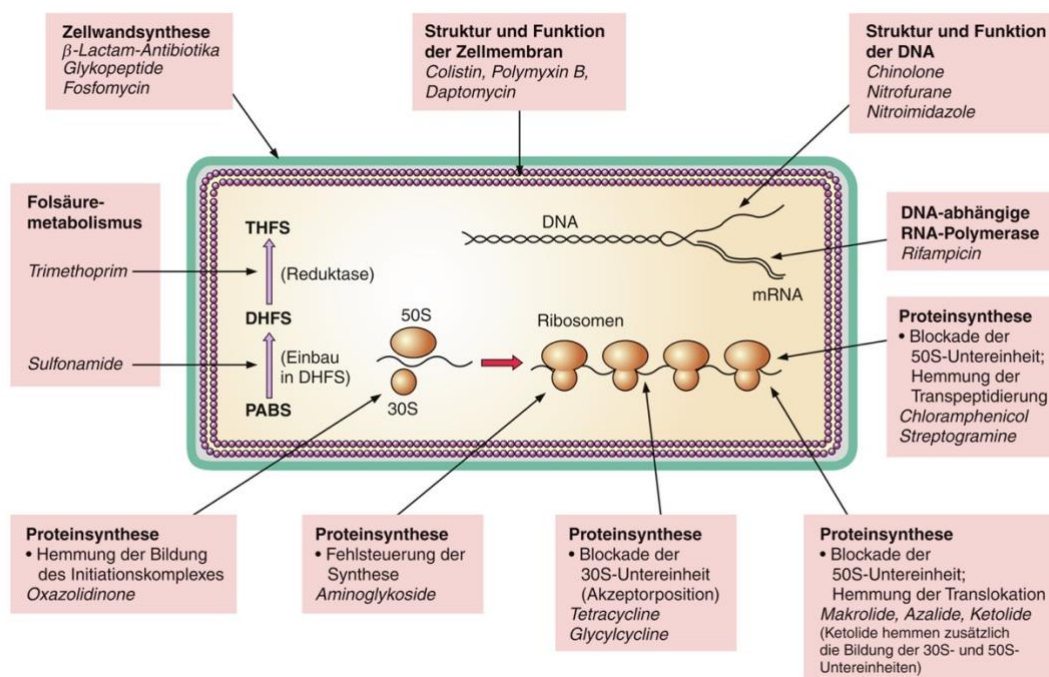


Bild: Zelluläre antibiotische Wirkmechanismen (39)

3.4.2 β-Lactam Antibiotika

β-Lactam Antibiotika zeichnen sich in ihrem Aufbau durch einen β-Lactam Ring aus. Die unterschiedlichen Wirkstoffklassen ergeben sich aus unterschiedlichen Molekülkomponenten. (39)

Klasse	Untergruppen	Beispiele
Penicilline	Natürliche Penicilline	Penicillin G, Penicillin V
	Penicillinase-resistente Penicilline	Methicillin, Nafcillin, Oxacillin
	Aminopenicilline	Amoxicillin, Ampicillin
	Antipseudomonale Penicilline	Piperacillin, Ticarcillin

Klasse	Untergruppen	Beispiele
	Carboxypenicilline	Carbenicillin, Ticarcillin
	Ureidopenicilline	Piperacillin
Cephalosporine	Erste Generation	Cephalexin, Cefazolin
	Zweite Generation	Cefuroxim, Cefaclor, Cefotetan
	Dritte Generation	Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim
	Vierte Generation	Cefepim
Carbapeneme	Fünfte Generation	Ceftarolin, Ceftobiprole
		Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem
Monobactame		Aztreonam

Tabelle 3: β -Lactam-Antibiotika (39)

Wirkmechanismus: β -Lactam Antibiotika stören die Zellwandsynthese der Bakterien. Dafür verbinden sie sich mit PBP und hemmen die Mureinsynthese. Transpeptidasen sind dafür zuständig Peptidoglykanstränge zu verknüpfen. Durch die Störung dieses Prozesses kommt es zur Schädigung und Destabilisierung der Bakterienmembran. Das Bakterium muss sein Wachstum stoppen, um Reparaturprozesse einzuleiten, oder der hohe intrazelluläre osmotische Druck lässt das Bakterium platzen. (39)

Da β -Lactam Antibiotika gegen die Zellwand wirken, sind sie bei zellwandlosen Bakterien wie Mykoplasmen wirkungslos. Außerdem zeigen sie keine Wirkung gegen Bakterien, die intrazellulär angesiedelt sind oder sehr langsam wachsen wie Mykobakterien.

Die Überwindung der Zellwand unterscheidet sich bei grampositiven und gramnegativen Bakterien aufgrund der unterschiedlichen Zellwände. Die Porengröße kann Antibiotika mit großen Molekülen die Passage erschweren. Die Zellwanddurchlässigkeit ist ein Resistenzmechanismus der Bakterien resistent gegenüber Antibiotika macht. (39)

Die Zielstrukturen sind die PBP. Wenn diese genetisch verändert sind und die β -Lactam Antibiotika nicht binden können, kommt es zur Resistenz.

Die Bildung von β -Lactam spaltenden β -Lactamasen ist der häufigste vorkommende Resistenzmechanismus in Bakterien. Diese Lactamasen sind meistens ziemlich spezifisch, zum Beispiel Penicillinasen oder Cephalosporinasen. Die Bildung von ESBL führt zur Resistenz gegen ein breites Spektrum β -Lactam Antibiotika. (39)

Resistenzmechanismus gegen β -Lactam Antibiotika: Die bakterielle Bildung von β -Lactamasen kann unter Antibiotikatherapie aktiviert werden. Ampicillin kann bei gramnegativen Stäbchen zur Induktion oder deutlich vermehrten Bildung von β -

Lactamasen führen. Durch den Selektionsdruck kommt es zu Mutationen und zur Bildung dauerhaft Lactamase produzierender Bakterien. (39)

Die Lactamase Produktion kann auf Chromosomen, Plasmiden oder Transposons codiert sein. Die weite Verbreitung von β -Lactamase bildenden Bakterien führt dazu, dass β -Lactam Antibiotika häufig gemeinsam mit einem β -Lactamase-Inhibitor verabreicht werden müssen. Aufgrund der stetigen Mutationen und Neubildungen neuer β -Lactamasen ist es wichtig, ein Antibiotikum mit schmalem Wirkspektrum zu wählen, um bei physiologischen Umgebungskeimen keine Resistenzbildung zu verursachen. (39)

3.4.3 Glykopeptidantibiotika

Zu den Glykopeptidantibiotika gehören die Wirkstoffe: Vancomycin, Teicoplanin, Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin. (39)

Wirkmechanismus: Glykopeptidantibiotika wirken gegen grampositive Bakterien. Gegen gramnegative Bakterien sind sie wirkungslos. Sie binden sich an das Substrat der Zellwand und verhindern die Quervernetzung und Polymerisation. Dies reduziert die Wandstabilität der Bakterien. (39)

Resistenzmechanismen gegen Glykopeptidantibiotika:

Neben der Veränderung der Zellwanddurchlässigkeit für Glykopeptidantibiotika kann es zu einer Strukturänderung des Substrats kommen, sodass die Antibiotika sich nicht mehr an ihre Zielstruktur binden können. (39)

3.4.4 Makrolidantibiotika

Beispiele für Makrolidantibiotika sind Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin.

Wirkmechanismus: Makrolidantibiotika setzen am Bakterienribosom an und stören die Proteinsynthese in der Translation der t-RNA.

Sie teilen diesen Wirkmechanismus mit Leicosamiden, was bei Resistenzbildung meistens zu einer Parallelresistenz führt. Plasmid vermittelte Methylasen verursachen eine schlechtere Bindung der Antibiotika an die Ribosomen.(39)

3.4.5 Tetracycline Antibiotika

Wirkstoffe dieser Gruppe sind: Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin und Oxytetracyclin. (39)

Wirkmechanismus: Tetracycline hemmen die Proteinsynthese ebenfalls, jedoch an einer anderen Stelle als Makrolide und Leicosamide. Sie verhindern das Andocken der t-RNA an das Ribosom. (39)

Resistenzmechanismus: Beruht auf aktiven Efflux der Antibiotika. Auch der Transport durch die Zellwand kann verhindert werden oder die Antibiotikabindungsstelle an den Ribosomen geschützt werden. (39)

3.4.6 Fluorchinolone Antibiotika

Wirkstoffe der Gruppe der Fluorchinolone sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin und Ofloxacin. (39)

Wirkmechanismus: Fluorchinolone wirken auf die Topoisomerasen II oder IV der Bakterien ein und hemmen so die DNA-Spaltung, DNA-Faltung und Verdrillung. Das führt zur Hemmung der DNA-Synthese, DNA-Replikation und DNA-Rekombination. Die Topoisomerase IV ist verantwortlich für den Trennungsprozess der DNA-Stränge nach Replikation. (39)

Resistenzmechanismen: Plasmidvermittelte Resistenzen führen zur Strukturänderung der Topoisomerasen und verhindern so das Andocken der Antibiotika. Zusätzlich kommt es zum starken Efflux, der die Chinolone aus der Zelle transportiert. (39)

3.5 Spezifische Antibiotikatherapie der Sepsis

Die Sepsis stellt die BehandlerInnen vor unterschiedliche Herausforderungen. Das Krankheitsbild ist heterogen und erfordert daher unterschiedliche Maßnahmen. Grundsätzlich kann die Behandlung von septischen PatientInnen hämodynamische Stabilisierung, antimikrobielle Therapie, Fokuskontrolle, Flüssigkeitstherapie, vasoaktive Medikation, Corticosteroidtherapie, Blutproduktapplikation, Immunglobulintherapie, Antikoagulanzen, Beatmungstherapien (Niv oder invasiv), Sedierung, Analgesie, Blutzuckerkontrolle, Nierenersatztherapien, Bicarbonattherapien, Thromboseprophylaxe, Ukusprophylaxe und vieles mehr umfassen.(1)

Essenziell ist die schnelle Gabe von intravenöser antimikrobieller Therapie, hämodynamischen Stabilisierung und aggressive Flüssigkeitstherapie bei allen PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock. Innerhalb der ersten Stunde sollte mit einer entsprechenden antimikrobiellen Behandlung begonnen werden. (40)

Die internationalen Leitlinien von 2021 betonen die Wichtigkeit, bei PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock auch alternative Ursachen in Betracht zu ziehen. Wenn eine Infektion nicht als wahrscheinlicher Auslöser des klinischen Zustands gilt, sollte die antimikrobielle Therapie beendet oder nicht begonnen werden. (40)

Bei PatientInnen ohne septischen Schock und fraglicher Infektion kann ein Zeitfenster von drei Stunden genutzt werden, um diagnostische Schritte zur Feststellung der Ursache durchzuführen. Der Entzündungswert Procalcitonin sollte eher nicht zur Evaluation herangezogen werden, ob eine Infektion besteht oder nicht. Jedoch kann Procalcitonin als Verlaufsmarker benutzt werden, um antibiotische Therapien zu beenden oder zu deeskalieren. Besteht weiterhin der Verdacht, dass eine Infektion besteht, sollte die antimikrobielle Therapie in den ersten drei Stunden begonnen werden. (40)

Als antimikrobielle Therapie wird die empirische Gabe eines Breitspektrumantibiotikums empfohlen. Die Wahl des Breitspektrumantibiotikums richtet sich hauptsächlich nach dem diagnostizierten oder angenommenen Infektionsfokus. (1, 40, 41)

Insgesamt sollten diese Faktoren bei der Wahl des Antibiotikums berücksichtigt werden:

Der Fokus der Infektion, die Vorerkrankungen, die aktuellen Medikation der PatientInnen, der aktuelle klinische Zustand, Immunkompetenz der PatientInnen, die PatientInnenhistorie, die Besiedelungshistorie, nosokomiale vs. ambulant erworbene Infektion, die lokale Pathogen- und Resistenzsituation und die Reiseanamnese.

Bei RisikopatientInnen sollte überprüft werden, ob eine antimykotische oder antivirale Therapie indiziert ist. (1)

Die Blutkulturentnahme sollte vor dem Beginn der antibiotischen Therapie erfolgen.

Eine empirische Therapie, die das Zielpathogen nicht erfasst, kann die Mortalität deutlich erhöhen. Dies ist besonders wichtig, da bei einem Drittel der Sepsis-PatientInnen kein ursächliches Pathogen nachgewiesen werden kann. (1)

Wenn bei PatientInnen eine MRSA-Infektion wahrscheinlich scheint, sollte dies die Wahl des Breitspektrumantibiotikums beeinflussen.(40)

Kombinationstherapien oder Zusatzgaben von Wirkstoffen müssen erwogen werden, wenn ein erhöhtes Risiko für multiresistente Keime besteht oder gramnegative Keime wahrscheinlich sind. Die gewählten Therapeutika sollten möglichst alle potenziellen Erreger abdecken. (40)

Bei PatientInnen mit einem entsprechenden Risikoprofil (z. B. Immunsuppression, längere Liegedauer von vaskulären Kathetern) sollte eine antifungale empirische Therapie begonnen werden.

Breitbandantibiotika sollten dann frühestmöglich den Antibiogrammergebnissen angepasst werden. (40)

Bei schweren Entzündungsprozessen, bei denen keine Infektion besteht (z.B. akute Pankreatitis) sollte keine lang anhaltende systemische antimikrobielle Prophylaxe erfolgen.(1)

Die Antibiotikadosis sollte für PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock optimiert werden.

Das extrazelluläre Volumen ist bei septischen PatientInnen häufig erhöht. Gleichzeitig ist oft das Herzzeitvolumen erhöht und die Clearance durch unterschiedliche Leber- und Nierenperfusion beeinflusst. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Antibiotika und verringerter Wirkung. (1)

Plasmakonzentrationen sollten gerade bei Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und Vancomycin geprüft werden.

Ein Erreichen von hohen, adäquaten Wirkkonzentrationen korreliert mit der Erfolgsrate. Bei Nierenschädigung sollten die Gaben verringert werden und Wirkspiegelkontrollen sicherstellen, dass die Aminoglykoside nicht renal toxisch wirken.

Ciprofloxacin 600 mg zweimal täglich oder Levofloxacin 750 mg einmal täglich wird bei den Fluorchinolonen empfohlen. (1)

Vancomycin sollte mindestens einen Talspiegel von 15-20 mg/ml erreichen, um die Wirksamkeit zu maximieren. Dazu sollte es mit einer Initialdosis von 25-30 mg/kgKG aufgesättigt werden.

Die Aufsättigungsdosis verkürzt die Zeit, bis der Antibiotikaspiegel eine ausreichende antibakterielle Wirkung erreicht.(1)

Bei den β -Lactam-Antibiotika wird ebenfalls eine Bolusgabe zur Aufsättigung empfohlen, gefolgt von einer kontinuierlichen oder verlängerten Infusionsgabe über mehr als 30 Minuten. Eine hohe Plasmakonzentration und verlängerte hohe Wirkspiegel haben eine effektivere Wirkung auf die Bakterien. Dies kann durch häufigere Gaben der Antibiotika erreicht werden. Piperacillin/Tazobactam kann je nach Schweregrad der Erkrankung bis zu alle 6 Stunden (3,375g) oder alle 8 Stunden (4,5g) verabreicht werden. (1, 40)

Therapien, bei denen die kalkulierte Antibiose mit einem β -Lactam durch ein weiteres Antibiotikum ergänzt wird, um den Wirkungsgrad auf den Keim zu erhöhen und um schneller die bakterizide Wirkung zu erreichen als mit einer Monotherapie, werden nicht als Routine empfohlen. (1)

Es zeigte sich ein gewisser Nutzen von Kombinationstherapien bei HochrisikopatientInnen mit schwererem septischem Schock, jedoch gab es auch Hinweise auf eine erhöhte Mortalität bei PatientInnen mit weniger schweren Erkrankungen. (40)

Bei der Anwendung von Kombinationstherapien ist es wichtig, schnell und zeitig zu deeskalieren. (1)

Zur antibiotischen Therapie gehört auch die umgehende Fokussuche der Infektion und Entfernung/Sanierung des Auslösers. Dies beinhaltet Ausräumung von Abszessen, den Wechsel oder die Entfernung von infiziertem Fremdmaterial, sowie die chirurgische Sanierung infizierter Organe/ Weichteile (z. B. Cholezystitis, Adnexitis, nekrotisierendes Gewebe). Die Sanierung sollte nach Identifizierung nicht mehr als 6-12 Stunden dauern. Sie muss unter Analyse der Eingriffsrisiken erfolgen, wobei immer die minimal invasive Methode gewählt werden sollte, die das beste Outcome verspricht.

Intravasale Katheter sollten entfernt und gewechselt werden, wenn sie einen möglichen Fokus darstellen. (1, 40)

Behandlungsdauer bei Infektionen mit Sepsis oder septischen Schock: Jede Antibiotikatherapie sollte bei septischen PatientInnen und bei PatientInnen mit septischem Schock täglich evaluiert werden.

Im Allgemeinen wird eine antibiotische Behandlungsdauer von 7 bis 10 Tagen empfohlen. Eine längere Gabe sollte bei schlechtem klinischem Ansprechen oder rezidivierenden Infektionen mit bestimmten Pilz- oder Virusarten erfolgen. Sowie bei PatientInnen mit einer Immunsuppression, mit oder ohne Neutropenie. Bei *Staphylococcus aureus* Bakteriämie sollte eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen angestrebt werden. (1)

Aktuelle Daten der SABATO Studie suggerieren, dass bei PatientInnen mit einer *Staph. aureus* Bakteriämie, die ein niedriges Risiko aufweist, ein früher Wechsel auf orale Antibiose vertretbar sein könnte. Bei der Studie handelt es sich um eine internationale kontrollierte, randomisierte, offene Studie, die im Januar 2024 publiziert wurde. Der Wechsel wurde durchschnittlich am 5. bis 7. Tag durchgeführt. Die PatientInnen zeigten im Durchschnitt keine schlechteren Therapieergebnisse als jene, die 14 Tage intravenös antibiotisch behandelt wurden. (42)

Verkürzen kann man die Therapie nach gutem klinischem Ansprechen bei unkomplizierter Pyelonephritis, Urosepsis oder intraabdominellen Infektion mit guter Fokuskontrolle. Der

Procalcitoninwert sollte herangezogen werden, um die Infektionslage zu beurteilen. Hierfür können auch Algorithmen genutzt werden. (1)

Bei unkomplizierten Bakteriämien in PatientInnen mit einem niedrigen Risikoprofil, ausgelöst durch gramnegative Bakterien, zeigte sich ebenfalls, dass ein früher Wechsel auf orale Gabe nicht zu schlechteren Behandlungsergebnissen führt. Dies ist das Ergebnis einer randomisierte klinische Studie, die im April 2024 publiziert wurde. In der Studie wurde die intravenöse Antibiose auf orale Gabe am Tag 3–5 gewechselt, was im Durchschnitt sogar zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes führte. (43)

Nicht nur bei unkomplizierter Bakteriämie können PatientInnen potenziell von einer verkürzten antibiotischen Therapie und geringeren Nebenwirkungen profitieren. Auch PatientInnen mit beatmungsassoziiertes Pneumonie, welche häufig schwer verläuft und eine hohe Mortalität aufweist, erwies sich in einer aktuellen randomisierten, offenen klinischen Studie kein schlechteres Ergebnis bei kürzerer Antibiotikatherapie. Die im Mai 2024 hauptsächlich in Thailand durchgeführte Studie konnte darlegen, dass die PatientInnen mit einer durchschnittlichen 6-Tage-Antibiotikatherapie keine signifikant schlechteren Therapieergebnisse erzielten als die Kontrollgruppe. Bei der die PatientInnen im Durchschnitt 14 Tage die Antibiose erhielten. Die Verkürzung der Therapie erfolgte nur bei PatientInnen, bei denen es der klinische Zustand zuließ. Kürzere Antibiotikatherapien führen tendenziell zu weniger Nebenwirkungen. Es zeigte sich, dass auch bei schweren Erkrankungen eine kürzere Dauer der Antibiose vorteilhaft sein kann, wenn der klinische Zustand es zulässt. (44)

3.5.1 Antibiotikatherapien je nach Primärinfektionslokalisation

Respiratorische Infektionen: Infektionen des respiratorischen Systems sind am häufigsten der Ausgangsort einer Sepsis. Das bakterielle Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien ist breit und kann unter anderen Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staph. aureus, Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa umfassen. (45)

Die empfohlene antibiotische Therapie für schwere ambulant erworbene Pneumonien ist Piperacillin/Tazobactam 4,5 g iv. 3-4 mal täglich. Eine Alternative ist Ceftriaxon 4 g i.v. zur Aufsättigung, danach Weiterführung mit 2 g i.v. täglich. Außerdem kann Clarithromycin zusätzlich verabreicht werden, wenn Legionellen, Mykoplasmen oder

Clamydrien als Ursache vermutet werden. Eine weitere Alternative ist Moxifloxacin 400 mg einmal täglich. (41)

Bei nosokomial erworbenen Pneumonien wird im Therapieschema unterschieden, ob ein erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger besteht oder nicht.

Ein erhöhtes Risiko für MRSA haben PatientInnen mit kürzlichem Aufenthalt in einer Klinik oder Pflegeeinrichtung, ebenso PatientInnen mit chronischen Haut- und Weichgewebeeinfektionen wie diabetischem Fuß und Dekubitus. Auch eine vorangegangene Antibiotikatherapie ist ein Risikofaktor. (41)

Bei einer nosokomialen Pneumonie ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger umfasst das Erregerspektrum meistens Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staph. aureus*. Die kalkulierte Therapie für dieses Erregerspektrum besteht aus Ampicillin/Sulbatam 3–4 mal täglich 3 g i.v., oder Ceftriaxon einmal täglich 2g i.v., oder Moxifloxacin einmal täglich 400 mg i.v.. (41)

Wenn der Verdacht auf MRSA, ESBL-Bildner oder multiresistenter *Pseudomonas aeruginosa* besteht, sollte Piperacillin/Tazobactam 3–4 mal täglich 4,5 g i.v. oder Meropenem dreimal täglich 1g i.v. verabreicht werden. Bei Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa* Infektion ist Ceftazidim 3 mal 2g i.v. täglich das Antibiotikum der Wahl. Kombiniert werden können diese Antibiotika mit Clarithromycin 2 mal 500 mg täglich. Wenn ein hochgradiger Verdacht auf MRSA besteht, kann mit Vancomycin 2 mal täglich 1 g i.v. oder Linezolid 2 mal 600 mg i.v. täglich kombiniert werden.(41)

Primär abdominelle Infektionen: Eine primäre bakterielle Peritonitis hat meistens ein Erregerspektrum von *E. coli*, Klebsiellen oder Enterokokken. Bei Kindern sind vorwiegend Streptokokken der Auslöser. Kalkuliert antibiotisch wird mit Ceftriaxon behandelt. Initialdosis ist einmalig 4 g i.v. zur Aufsättigung und die Erhaltungsdosis einmal 2g täglich. Enterokokken besitzen gegen Cephalosporine eine Wirkungslücke. Wenn Enterokokken nachgewiesen werden, ist Ampicillin das Antibiotikum der Wahl. Wenn eine sekundäre Peritonitis besteht, sind häufig Enterobakterien, Enterokokken oder Mischinfektionen mit Anaerobier beteiligt.

Hier sollte kalkuliert mit Meropenem 3 mal 1-2 g i.v. oder Piperacillin/Tazobactam behandeln werden. (41)

Harnwegsinfekte: Bei diesem Auslöser sollten immer möglichst schnell Urinkulturen und Blutkulturen abgenommen werden.

Urosepsis wird am häufigsten durch *E.coli* ausgelöst. Es können aber auch andere Enterobakterien sein, die durch die Harnwege aufgestiegen sind. Als kalkulierte Antibiose

kann man Ceftriaxon i.v. einmal täglich 2 g (Aufsättigungsdosis 4 g) verabreichen. Piperacillin/Tazobactam 4 mal 4,5 g i.v. ist ebenso eine Alternative. Meropenem 3 mal 1-2 g i.v. kann gegeben und mit Ciprofloxacin 3 mal 400 mg i.v. täglich kombiniert werden. Gentamycin einmal 5-7 mg/kgKG täglich kann ebenfalls als Monotherapie gegeben werden.(41)

3.6 *Antibiotikatherapie multiresistenter Keime*

3.6.1 *Staphylococcus aureus Bakteriämie*

Staph. aureus ist der zweithäufigste Auslöser von Bakteriämien. Bei positiver Blutkultur sollte mindestens 14 Tage antibiotisch therapiert werden. Es sollte spätestens nach 3 Tagen eine Verlaufsblutkultur erfolgen. (40)

Bei MSSA ist die Therapie der Wahl Flucloxacillin i.v. oder Cefazolin i.v..

Bei MRSA sollte man Vancomycin oder Daptomycin verwenden. Linezolid sollte bei Sepsis eher nicht eingesetzt werden, da es als Nebenwirkungen Thrombopenien und Neutropenien auslösen kann und kein Wirkungsvorteil hat.

Daptomycin wird durch Surfactant inhibiert und sollte bei pulmonalem Fokus nicht verwendet werden. Vancomycin kann mit Rifampicin oder Fosfomycin kombiniert werden. Dies konnte bisher keine bessere Wirksamkeit auf MRSA zeigen und sollte nur bei Versagen der Monotherapie von Vancomycin dazugegeben werden. (41)

Handelt es sich um eine unkomplizierte Bakteriämie, sollte diese Therapie 14 Tage i.v. erfolgen, wobei Daten aus aktuellen Studien einen früheren Wechsel auf eine orale Antibiose bevorzugen. (42)

Kommen komplizierende Faktoren wie Endokarditis, implantiertes Fremdmaterial, septische Embolien oder anhaltendes Fieber über 48-72 h nach dem Beginn der antibiotischen Therapie dazu, sollte 6–8 Wochen behandelt werden. Dies trifft ebenfalls zu, wenn der Infektionsfokus unbekannt ist, tief sitzt oder die Verlaufsblutkulturen positiv sind. (41)

3.6.2 *Penicillinresistenter Streptococcus pneumoniae*

Penicillinresistenter S. pneumoniae kommt in Deutschland und Österreich selten vor. Wenn der Keim intermediäre Resistenzen zeigt, sollte man ihn mit erhöhten Dosen Penicillin oder Ceftriaxon und Cefotaxim behandeln. Wenn eine Meningitis vorliegt, sollte Ceftriaxon mit Vancomycin kombiniert werden.(41)

3.6.3 ESBL Keime

ESBL produzierende Bakterien sind besonders Klebsiellen und E. coli.

Bei kritisch kranken PatientInnen sollten Carbapeneme, wie Meropenem, Imipenem-Cilastatin, oder Ertapenem eingesetzt werden, da ESBL-Keime meistens noch gegen Carbapeneme sensibel sind. Die Infectious Disease Society of America (IDSA) rät von der Nutzung von Ertapenem bei kritisch kranken PatientInnen eher ab, da es hochgradig proteingebunden ist und bei Hypoalbuminämie eine stark verkürzte HWZ zeigt. Meropenem und Imipenem-Cilastatin zeigen ein pharmakokinetisch und pharmakodynamisch unproblematischeres Profil, weswegen sie bevorzugt werden sollten. (46)

Bei komplizierten HWI und Pyelonephritis kommt Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Plazomicin in Frage.

Je nach Resistenzlage können Fluorchinolone oder Cotrimoxazol als Deeskalationstherapeutika oral eingesetzt werden. Von Deeskalationstherapien bei Bakteriämien mit Nitrofurantoin, Fosfomycin, Amoxicillin-Clavulansäure, Doxycyclin oder Omadacyclin wird abgeraten. (46)

β -Lactam Antibiotika mit Lactamase-Inhibitoren scheinen einen protektiven Faktor auf die Entstehung von ESBL-Keime zu haben. Dennoch sollte man eher davon absehen, sie zu verwenden, da es immer wieder Therapieversagen zeigt.

Neue Therapeutika wie Ceftazidime-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Cilastatin-Relebactam und Cefiderocol sollten für den Einsatz von ESBL-Keimen reserviert werden, die gegen Carbapeneme resistent sind. (46)

3.6.4 Multiresistente Gramnegative Keime

Zur Gruppe der multiresistenten gramnegativen Bakterien gehören E.coli, Klebsiellen, Proteus, Morganella, Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii, die gegen mindestens 3 der 4 Antibiotikaklassen resistent sind (3MRGN). Die Klassen sind Acylaminopenicilline mit der Leitsubstanz Piperacillin, Cephalosporine der 3. und 4. Generation mit den Leitsubstanzen Cefotaxim und/oder Ceftazidim, Carbapeneme mit den Leitsubstanzen Imipenem oder Meropenem und Chinolone mit der Leitsubstanz Ciprofloxacin. Wenn gramnegative Bakterien gegen alle Gruppen Resistenzen zeigen, dann werden sie als 4MRGN klassifiziert. (41)

Zur Behandlung von 3MRGN *E.coli* und *Klebsiella pneumoniae* sind Carbapeneme empfohlen. Je nach Antibiogramm können auch andere Substanzen wie Cotrimoxazol berücksichtigt werden. (46)

Enterobakterien werden als 4 MRGN klassifiziert, wenn sie Resistenzen gegen Carbapeneme besitzen. Allerdings sind sie oft noch Chinolonsensibel. Chinolone, Tigecyclin und Cotrimoxazol sind mögliche Therapeutika. (41)

Tetracyclin-Derivate wie Tigecyclin und Eravacyclin sind gegen carbapenemresistente Keime wirksam. Tigecyclin verteilt sich schnell im Gewebe und erreicht keine ausreichenden und länger anhaltenden Wirkspiegel im Urin und Serum, weswegen bei HWI und Bakteriämien lieber andere Therapeutika eingesetzt werden sollten. Weichteilinfektionen und abdominale Infektionen können mit Tigecyclin behandelt werden, wobei β -Lactam-Antibiotika vorzuziehen sind. (46)

Wenn carbapenemresistente Enterokokken der Auslöser von komplizierten HWI oder Pyelonephritiden sind, ist bei Sensibilität Cotrimoxazol, Ciprofloxacin oder Levofloxacin zu bevorzugen. Alternativen sind Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Cilastatin-Relebactam und Cefiderocol. (46, 47)

Bei Infektionen außerhalb des Harntraktes mit carbapenemresistenten Enterokokken sollten Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam und Imipenem-Cilastatin-Relebactam eingesetzt werden. (46)

4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* sollte mit den neueren Substanzen Ceftalozan/Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam oder Imipenem-Cilastatin-Relebactam behandelt werden. Als Alternative kommt Cefiderocol infrage. Cefiderocol ist das präferierte Therapeutikum bei multiresistenten Keimen mit Metallo- β -Lactamasen-Aktivität. Laut IDSA ist von Kombinationstherapien abzusehen, außer der Keim zeigt auch gegen die neuen β -Lactam Antibiotika/ β -Lactamasen-Inhibitoren Kombinationen Resistenzen. In diesem Fall kann Tobramycin oder Polymyxin B bei nachgewiesener Sensibilität addiert werden. (46)

4 MRGN *Acinetobacter baumannii*, welche carbapenemresistent sind, sollten mit hochdosiertem Ampicillin-Sulbactam behandelt werden, auch wenn sie im Antibiogramm als resistent klassifiziert werden. Sulbactam wirkt besonders potent gegen *Ac. baumannii* durch gute Bindung an dessen PBP. Die IDSA empfiehlt die Kombinationstherapie mit einem zusätzlichen Antibiotikum, zumindest bis eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen

wird. Polymyxin B, Minocyclin, Tetracyclin und Cefiderocol sind mögliche Kombinationspartner. (46)

3.7 Überblick neue Antibiotische Substanzen

3.7.1 Ceftobiprole

Ceftobiprole ist ein 5. Generation Cephalosporin. Es hat ein breites Therapiespektrum und zeigt sowohl gegen grampositive wie gramnegative Erreger Wirkung. Es wird schon gegen nosokomiale Pneumonie und beatmungsassoziierte Pneumonie eingesetzt. Es ist besonders gegen MSSA und MRSA wirksam. (48)

In einer Phase-III-Studie, vom Oktober 2023, publiziert im NEJM an PatientInnen mit komplizierter Staphylococcus aureus Bakteriämie, war Ceftobiprole der Wirkung von Daptomycin nicht unterlegen. Sowohl bei MSSA- und MRSA-Keimen kam es zum gleichen Ergebnis. Die PatientInnen der Ceftobiprole Gruppe zeigten etwas häufiger gastrointestinale Probleme und Hypokaliämien. Ernsthafte NW waren sowohl bei Daptomycin (2 %) als auch bei Ceftobiprole (1 %) selten. (49)

Eine publizierte Stellungnahme zur Studie merkte an, dass die Analyse bei MRSA-Bakteriämie und die hochdosierte Daptomycin-Therapie gegenüber der Ceftobiprole-Therapie noch kritischer betrachtet werden müsse. Die Daptomycin-Dosis wurde in der Kontrollgruppe nicht ausgereizt. (50)

3.7.2 Ceftaroline

Ein weiteres 5. Generation Cephalosporin ist Ceftaroline. Ceftaroline ist wirksam gegen grampositive Erreger. Es bindet mit hoher Affinität an ein verändertes PBP2A. Ceftaroline zeigt ebenfalls gute Wirksamkeit bei MRSA-Bakteriämie und ist dafür zugelassen. Das Wirkspektrum umfasst MRSA, Vancomycin-resistenter Staph. Aureus (VRSA), S. pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis. Es zeigt keine Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien mit multiplen Resistenzen und Anaerobier. Ob gewisse Kombinationstherapien mit Ceftaroline und Daptomycin oder Vancomycin einen besseren Effekt zeigen muss noch weiter erforscht werden. (48)

3.7.3 Dalbavancin

Dalbavancin ist ein Lipoglykopeptid, das die Zellwandsynthese von Bakterien stört. Durch seine lipophile Eigenschaften verankert sich Dalbavancin in der bakteriellen Zellwand.

Bisher ist es zur Behandlung von akuten bakteriellen Weichteilinfektionen zugelassen, die von grampositiven Bakterien ausgelöst werden. Das Therapeutikum hat auch Wirkung gegen MRSA gezeigt und VRE gezeigt. Der lipophile Charakter ermöglicht dem Medikament, sich in die Zellen einzulagern und muss nur zweimal die Woche gegeben werden. (48)

Direkte Daten über Sepsis und die Wirkung von Dalbavancin gibt es nicht. Häufig wird auf die gute Applizierbarkeit und das Potenzial für ambulante Therapien von Endokarditis und chronische Bakteriämien hingewiesen. Außerdem zeigen Studien und Metaanalysen gute Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Osteomyelitis und katheter-assoziierten chronischen Bakteriämien. (48, 51, 52)

3.7.4 *Tedizolid*

Tedizolid gehört zu der Gruppe der Oxazolidinone. Ein bekannter und etablierter Vertreter dieser Gruppe ist Linezolid. Oxazolidinone wirken als Proteinsynthesehemmer durch Bindung an die 50S-Ribosomenuntereinheit. In Studien zeigte Tedizolid einen inhibierenden Effekt auf die Toxinbildung von Staph. aureus und auch einen insgesamt entzündungshemmenden Effekt durch eine verminderte Ausschüttung von Zytokinen.

Tedizolid wurde zuerst 2014 in den USA zugelassen und wird hauptsächlich gegen bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen eingesetzt.

Das Medikament zeigte in vitro gute Wirksamkeit gegen MRSA und VRSA, die deutlich potenter war als die Wirkung von Linezolid.

(48, 53, 54)

3.7.5 *Ceftalozane- Tazobactam*

Ceftalozane ist ein 5. Generation Cephalosporin. In Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor Tazobactam ist es für komplizierte Harnwegsinfektionen, komplizierte intraabdominelle Infektionen und nosokomiale Pneumonien von der FDA zugelassen. Ceftalozane wirkt besonders gut gegen β -Lactam-resistente und multiresistente (MR) *Pseudomonas aeruginosa* Stämme aufgrund breiter Bindungsfähigkeit an veränderte PBP. Es ist resistent gegen den Abbau von AMPc β -Lactamasen und lässt sich nicht von den in *Pseudomonas* häufigen Efflux-Pumpen beeinflussen. (48)

In einer 2020 durchgeführten retrospektiven Beobachtungsstudie aus den USA an 200 PatientInnen, die mit einer resistenten Form von *Pseudomonas aeruginosa* erkrankt waren,

zeigte die Kombination Ceftalozane-Tazobactam ein besseres Behandlungsergebnis als bei PatientInnen, die mit Polymyxin und Aminoglykosiden behandelt wurden. Die Hälfte der Erkrankten waren an einer invasiven beatmungsassoziierten Pneumonie erkrankt. Jeweils 15 % litten an nosokomialen Pneumonien und Harnwegsinfektionen und bei 7 % lag eine Bakteriämie vor. Nicht nur war die Heilungsrate höher (81 %; 66 %; $p=0,5$), auch zeigten PatientInnen, die mit Ceftalozane-Tazobactam behandelt wurden, signifikant selteneres Auftreten von akutem Nierenversagen als die VergleichspatientInnen. (55)

Ein systematisches Review der Daten ergab, dass gerade bei multiresistenter Pseudomonasbakteriämie die Kombination Ceftalozane-Tazobactam gut einsetzbar war. (56)

3.7.6 Ceftazidime-Avibactam

Ceftazidim ist ein 3. Generation Cephalosporin mit einem breiten gramnegativen Wirkspektrum, welches mit einem neuen β -Lactamase-Inhibitor kombiniert wurde. Avibactam wirkt gegen ESBL, genauer gegen AmpC und OXA-48 β -Lactamasen.

Der Wirkmechanismus von Ceftazidim funktioniert über Bindung an PBP und Zellwandsynthesehemmung. Dies wird durch Avibactam unterstützt, mit den Vorteilen einer langen HWZ, kleinen Molekülgrößen und -gewichten und geringer Resistenzinduktion. (48)

Die Medikamentenkombination ist für komplizierte Harnwegsinfektionen, komplizierte intraabdominelle Infektionen, nosokomiale Pneumonien und beatmungsassoziierte Pneumonien zugelassen. (48)

Eine durchgeführte Post-hoc-Analyse von Torres et al. aus dem Jahre 2023 untersuchte, ob Ceftazidime-Avibactam sicher und effektiv gegen ESBL-bildende Bakterien eingesetzt werden kann. Als Ausgangspunkt wurden Daten mehrerer Phase-III-Studien herangezogen. Die Ergebnisse unterstützten vorangegangene Ergebnisse, dass Ceftazidime-Avibactam eine gute Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien mit ESBL, AMPc und Serin-Carbapenemasen zeigte und genauso zuverlässig funktionierte wie Carbapeneme. Die PatientInnen litten unter komplizierten HWI, Pyelonephitiden, intraabdomielle Infektionen, nosokomiale Pneumonien und beatmungsassoziierte Pneumonien. (57)

Ceftazidime-Avibactam zeigte geringe Nephrotoxizität und sollte als Therapieoption erwogen werden. Die AutorInnen einer 2022 durchgeführten Metaanalyse diskutieren, ob es nicht als Erstlinienmedikation bei Verdacht auf Blutstrominfektion mit CRE benutzt werden sollte. Jedoch befasste sich diese Metaanalyse nur mit retrospektiven Studien. Es

sollte beachtet werden, welche Art von Carbapenemasen die Bakterien besitzen, da Avibactam keine Wirkung gegen Klasse B und D β -Lactamasen zeigt.

(58)

3.7.7 *Meropenem-Vaborbactam*

Die Kombinationstherapie Meropenem-Vaborbactam ist zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis seit 2018 von der EMA zugelassen. Vaborbactam ist ein neuer β -Lactamase-Inhibitor.

Vaborbactam wirkt gegen Ambler-Klasse A und C β -Lactamasen und eingeschränkt auch gegen D-Enzyme. Besonders geeignet ist das Molekül gegen *Klebsiella pneumoniae*, die Carbapenemasen bilden (KPC). (48)

Eine randomisierte Studie von 2018 an 47 PatientInnen mit bestätigter Carbapenem-resistenter-Enterokokken Infektion verglich den Effekt und die Sicherheit von der Meropenem-Vaborbactam Behandlung gegenüber der bestmöglichen Alternativtherapie.

Die Krankheitsbilder umfassten Bakteriämie, komplizierte Harnwegsinfekte, nosokomiale und invasive beatmungsassoziierte Pneumonien und abdominale Infektionen mit überwiegend *K. pneumoniae* als Krankheitsauslöser. (59)

Die Studie ergab eine signifikant bessere Heilungsrate bei signifikant weniger Therapieabbrüchen oder nephrotoxischen Ereignissen. Gerade bei Bakteriämien und Pneumonien war die Mortalität signifikant niedriger bei Meropenem-Vaborbactam Therapie. (59)

Eine neuere retrospektive italienische Studie aus dem Jahr 2022 unterstützt die Ergebnisse, dass Meropenem-Vaborbactam gut gegen KPC ausgelöste Bakteriämie und Pneumonie wirkt und sicher eingesetzt werden kann. Diese zeigte auch auf, dass Infektionen ausgelöst durch *K. pneumoniae*, die gegen Ceftazidim-Avibactam resistent waren, mit Meropenem-Vaborbactam erfolgreich behandelt werden konnten.

(60)

3.7.8 *Imipenem-Cilastatin-Relebactam*

Eine weitere Kombination eines bekannten Carbapenems mit einem neuen β -Lactamase-Inhibitor ist Imipenem-Cilastatin-Relebactam. Cilastatin ist ein Dehydropeptidase-Inhibitor welcher Imipenem stabilisiert.

Relebactam ist ein nicht- β -Lactam β -Lactamase-Inhibitor und zeigt Wirkung gegen Klasse A und C β -Lactamasen. Die Kombination wurde 2019 für die Behandlung von

komplizierten intraabdominellen Infektionen und komplizierten Harnwegsinfektionen und 2020 für die Behandlung von nosokomialen und beatmungsassoziierten Pneumonien von der FDA zugelassen. (48)

Die Kombinationstherapie zeigt in vitro guten Schutz und Wirkungsverstärkung von Imipenem gegen ESBL, Carbapenemasen produzierende Enterobakterien und besonders Imipenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*. (48)

Außerdem hatte die Kombinationstherapie eine gute Wirksamkeit gegen MDR-Enterobakterien, die keine B oder D β -Lactamasen besitzen, und ist als Therapieoption zu erwägen. Insgesamt zeigt die Kombination eine gute Verträglichkeit und ist in den Leitlinien für komplizierte Harnwegsinfekte, nosokomiale und beatmungsassoziierten Pneumonien und komplizierte intraabdominelle Infektionen vertreten. Bei multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen, die schwer zu behandeln sind, ist sie ebenfalls empfohlen. (46, 61)

Eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie aus dem Jahr 2021 an 537 PatientInnen mit nosokomialen Pneumonien oder beatmungsassoziierte Pneumonien ergab, dass Imipenem-Cilastatin-Relebactam bessere Heilungsraten besaß, bei geringeren Raten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und geringerer 28-Tages-Mortalität, als die Vergleichstherapie mit Piperacillin-Tazobactam. (62)

Die häufigsten Pathogene waren *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *E.coli*. Über 60 % der PatientInnen mussten aufgrund der Schwere ihrer Infektion auf der Intensivstation behandelt werden. (62)

3.7.9 *Plazomicin*

Plazomicin ist ein neues semisynthetisches Aminoglykosid, welches für komplizierte Harnwegsinfektionen inklusive Pyelonephritis zugelassen wurde. Es wirkt als Hemmer der Proteinsynthese und zeigt in vitro gute Wirkung gegen ESBL und Carbapenem-resistente Enterobakterien.

Es wurde entwickelt, um gegen den häufigen Resistenzmechanismus der Aminoglykosid-modifizierenden Enzyme unsensibel zu sein. (63)

In einer Multicenter-Phase-II-Studie mit 145 PatientInnen aus dem Jahr 2019 konnte Plazomicin erfolgreich gegen komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis eingesetzt werden. Es war Levofloxacin nicht unterlegen, bei allgemein gutem Sicherheitsprofil. Der häufigste pathogene Keim war *E.coli*. Keime mit Resistenzen gegen

Levofloxacin, Ceftazidime, Gentamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol konnten alle erfolgreich mit Plazomicin behandelt werden. In der Studie zeigte sich, dass eine Dosis von 15 mg/kg bessere Heilungsraten zeigten als 10 mg/kg. (64)

Ein Review aus dem Jahr 2022 hat sich mit den genauen Einsatzgebieten von Plazomicin beschäftigt. Es warf einen genauem Blick auf welche resistenten Keime behandelt werden können. Die Datenlage für die Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen ist solide und Plazomicin hat sich im Vergleich mit Meropenem als wirksam erwiesen. Außerdem ist Plazomicin geeignet für Behandlungen von Infektionen mit MR-Enterobakterien. Für Blutstrominfektionen und nosokomiale Pneumonien fehlt noch etwas die Datenlage, um genauere Aussagen zu tätigen.(65)

3.7.10 Minocyclin

Durch das Auftreten neuer Resistenzen sind auch ältere Therapeutika wieder in den Fokus gerückt, die aufgrund anderer potenterer Substanzen aus der klinischen Praxis verschwunden waren.

Minocyclin ist ein Tetrazyklin-Derivat, das schon in den 1960er Jahren zugelassen wurde. Es ist nun eine mögliche Alternative gegen nosokomiale multiresistente *Ac. Baumannii*, die gehäuft Resistenzen gegen Carbapeneme zeigen. Der Vorteile von Minocyclin ist, dass es ein gutes Sicherheitsprofil hat, auch wenn es noch zu beantwortende Fragen bezüglich höherer Dosierungen und potenzielle Nierenschädlichkeit gibt.(66)

Aufgrund seines Aufbaus und seiner Wirkungsweise hat Minocyclin die Fähigkeit, wirksam zu bleiben, da es nicht auf Resistenzmechanismen reagiert, die andere Tetracycline unwirksam machen. Wie es bei Schwerkranken optimal gegeben wird, ob als Monotherapie oder Kombinationstherapie, muss zukünftige Forschung noch klären. (66)

3.7.11 Aztreonam und die Kombination Aztreonam-Avibactam

Aztreonam ist ein Monobactam (eine Klasse von β -Lactam Antibiotika) das schon 1986 zugelassen wurde. Es wurde lange gegen Harnwegsinfektionen, Pneumonien, intraabdominelle Infektionen und Septikämien eingesetzt. (48)

Es besitzt ein potentes gramnegatives Wirkspektrum und ist gegen Metallo- β -Lactamasen resistent. Allerdings ist es gegen ESBL und Amp-C sensibel, was in der Vergangenheit, mit dem vermehrten Gebrauch von Carbapenemen, dazu führte, dass es an klinischer

Relevanz verloren hat. Aufgrund der Zunahme an MR-gramnegativen Bakterien die Metallo- β -Lactamasen tragen, hat das Interesse an Aztreonam wieder zugenommen.

Die Kombination von Azetronam und Avibactam zum Schutz vor AmpC und ESBL könnte eine gute Möglichkeit sein, um MR-Enterobakterien und Pseudomonaden beizukommen.

In vitro zeigte die Kombination von Aztreonam mit Avibactam oder Ceftazidime gute Ergebnisse gegen MBL-produzierende Enterobakterien, allerdings keine ausreichenden Ergebnisse bei MBL-produzierenden Pseudomonaden. (67)

Aztreonam kombiniert mit Ceftazidime konnte in zwei Vergleichskohorten mit jeweils 64 PatientInnen mit Blutstrominfektionen ein besseres Therapieergebnis erzielen (19 % 30-Tage-Mortalität) als die Vergleichstherapie (44 % 30-Tage-Mortalität). Das Keimspektrum der behandelten Bakterien war hauptsächlich Enterobakterien mit MBL.(67)

Die Kombination von Aztreonam-Avibactam konnte sich bei PatientInnen mit komplizierten intraabdominellen Infektionen als sicher erweisen bei einer 500/167 mg Aufsättigungsdosis und 1500/500 mg Erhaltungsdosis. Fragen, wie gut diese Kombination bei schweren Infektionen funktioniert, müssen noch in Zukunft durch noch weitere Studien geklärt werden.

(68)

3.7.12 *Cefiderocol*

Cefiderocol ist ein neues Cephalosporin, welches sich durch einen Siderophor auszeichnet, der an Eisen-Ionen binden kann. Durch das Eisentransportsystem kann es in die Bakterienzellen gelangen und gut an PBP3 binden. Es zeigt gegen die meisten β -Lactamasen Resistenz. Zugelassen ist es zur Behandlung von nosokomialen Pneumonien und komplizierten Harnwegsinfekten. In verschiedenen klinischen Studien zeigte Cefiderocol gute Wirksamkeit bei Harnwegsinfekten gegenüber Imipenem/Cilastatin. Bei nosokomialen Pneumonien durch Keime wie *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa* und *A. baumannii* war es ebenbürtig gegenüber Meropenem.(69)

Eine randomisierte, im Paralleldesign, nichtverblindete Phase-III-Studie aus dem Jahr 2020 an 152 PatientInnen verglich Cefiderocol mit der nächstbesten Therapieoptionen bei schweren Infektionen mit MR-gramnegativen Bakterien. Die häufigsten carbapenemresistente Keime waren *A. baumannii*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Bei PatientInnen mit Sepsis hatte Cefiderocol die gleiche Heilungsrate wie die Vergleichstherapien. (70)

Eine Analyse der Daten von zwei Phase-III-Studien zeigte, dass Cefiderocol wirksamer in der Behandlung von schweren Infektionen mit Metallo- β -Lactamasen produzierenden Bakterien war als die Vergleichstherapien. (69)

Cefiderocol ist somit eine Alternative bei schwer zu behandelnden MR-gramnegativen Infektionen.(69)

3.7.13 Eravacycline

Eravacycline ist ein neues Breitspektrumtherapeutikum aus der Gruppe der Fluorchinolone mit gramnegativem Wirkspektrum. Es war sowohl gegen Vancomycin-sensible als auch gegen resistente *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* in vitro gut wirksam. Außerdem hatte es auch Aktivität gegen grampositive resistente *Staph. aureus* und Pneumokokken. (71)

Es ist für die Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen von der FDA und der EMA zugelassen.

In mehreren randomisierten klinischen Studien an PatientInnen mit komplizierten intraabdominellen Infektionen konnte es sicher angewendet werden. Außerdem zeigte es eine gute Wirksamkeit gegen ESBL und CRE verglichen mit Carbapenemen wie Ertapenem oder Meropenem. Es kann als weitere Option bei Infektionen mit ESBL und CRE erwogen werden.(71)

3.7.14 Sulbactam-Durlobactam

Sulbactam-Durlobactam ist eine neue β -Lactam Antibiotikum/ β -Lactamase-Inhibitorenkombination, die im Mai 2023 von der FDA zugelassen wurde. (72)

Sulbactam ist ein etabliertes β -Lactam Antibiotikum mit einem breitem Wirkspektrum. Durlobactam ist ein neuer β -Lactamase-Inhibitor, welcher gute Wirkung gegen Ambler-Klasse A, C und D β -Lactamasen hat. In vitro war diese Kombination wirksam gegenüber multiresistenten *A. baumannii* Bakterien, die auch gegen Carbapeneme resistent waren. Die Medikamentenkombination ist die erste, die gegen Infektionen mit *A. baumannii-calcoaceticus*-Komplex zugelassen wurde. (72, 73)

Die im September 2023 veröffentlichte randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-ATTACK-Studie ergab, dass die Kombination aus Sulbactam-Durlobactam bei PatientInnen mit schweren respiratorischen Infektionen, verursacht durch den A.

baumannii-calcoaceticus-Komplex, nicht schlechter als die Vergleichstherapie mit Colistin abschnitt. (73)

A. baumannii-calcoaceticus-Komplex ist eine eng verwandte Gruppe von A. baumannii Bakterien die aufgrund multipler Resistenzen, einschließlich gegen Carbapeneme, schwer zu behandeln sind. Die PatientInnen der Studie litten unter schweren Pneumonien, beatmungsassoziierten Pneumonien und Blutstrominfektionen. Insgesamt zeigten PatientInnen mit der Kombinationstherapie Sulbactam-Durlobactam bessere Überlebensraten als die VergleichspatientInnen. Die Vergleichstherapie mit Colistin zeigte ein hohes Maß an Nephrotoxizität. In der Studie hatten 38 % der PatientInnen, die mit Colistin behandelt wurden, abnehmende Nierenfunktion im Sinne der RIFLE Kriterien gegenüber 13% der Sulbactam-Durlobactam Gruppe. (73)

3.7.15 Cefepime-Taniborbactam

Cefepime ist ein bekanntes Cephalosporin der 4. Generation mit einem breiten Wirkspektrum. Um der Resistenz von ESBL-bildenden Bakterien entgegenzuwirken, wurde Cefepime mit Taniborbactam kombiniert.

Taniborbactam ist ein neuer β -Lactamase-Inhibitor mit in vitro Aktivität gegen Ambler Klasse A, B, C und D β -Lactamasen. Gerade die potentielle Wirksamkeit gegen Metallo- β -Lactamasen macht Taniborbactam interessant. (74)

Eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, publiziert im NEJM im Februar 2024, verlief vielversprechend. Die StudienpatientInnen litten unter komplizierten HWI bis hin zur Urosepsis. Die Therapiekombination Cefepime-Taniborbactam war im Therapieerfolg gegenüber der Vergleichsgruppe, die mit Meropenem behandelt wurde, überlegen bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil. Zusätzlich zeigte sich Cefepime-Taniborbactam erfolgreich in der Behandlung von Infektionen, die durch meropenemresistente gramnegativen Bakterien ausgelöst wurden. (75)

3.8 Antibiotikaresistenz Prävention

Eine verantwortliche Antibiotikanutzung sollte immer die Abwägung, zwischen dem individuellen Nutzen für die PatientInnen und dem gesellschaftlichen Risiko der Entwicklung multiresistenter Keime berücksichtigen. Diese beiden Ziele können je nach individuellem Fall auch diametral entgegengesetzt sein. Trotzdem ist es wichtig, immer beide Ebenen in die Therapieentscheidung einzubeziehen.(76)

Die „Antibiotic Stewardship“ und die „Resistance Working Group“ der International Society for Chemotherapy haben zehn grundsätzliche Regeln für die Antibiotikagabe im stationären Setting erstellt: (77)

Jedes Krankenhaus sollte ein Team aus HygienikerInnen, MikrobiologInnen, PharmazeutInnen und EpidemiologInnen besitzen, die die KlinikerInnen unterstützen und aktuelle Guidelines implementieren.

Grundsätzlich sollte beurteilt werden, ob eine bakterielle Infektion vorliegt und welche Art von Infektion es ist, anstelle der grundsätzlichen Anwendung von Antibiotika bei Fieber. Fieber kann sowohl bei stabilen als auch kritisch kranken PatientInnen unterschiedlichste Ursachen haben, diese müssen ebenfalls ermittelt werden. (77)

Im stationären Setting sollte vor jeder Antibiotikagabe eine mikrobielle Analyse der Bakterien erfolgen. Hierbei muss beachtet werden, welche Keime als pathogen zu werten sind und bei welchen es sich um apathogene oder krankenhaussassoziierte Besiedelungen handelt. Asymptomatische Besiedelungen müssen meistens nicht behandelt werden.(77) Anschließend sollte eine empirische Therapie erfolgen, die das wahrscheinliche Bakterienspektrum abdeckt, je nach Fokus und Art der Infektion, PatientInnenhistorie, Behandlungssituation, Risikoprofil und lokaler Resistenzlage.(77)

Die Dosierung und Dauer der Gabe müssen an die individuelle Situation angepasst werden. Grundsätzlich sind kürzere Antibiotikaprotokolle sicherer für die PatientInnen und vermindern das Risiko einer Selektion resistenter Bakterien. Die Dosis muss hoch genug sein, dass die minimale Hemmkonzentration in der Zelle überschritten und somit die Effektivität der Therapie maximiert wird. (77)

Die gemeinsame Gabe von verschiedenen Antibiotika sollte nur nach Evidenzlage erfolgen. Carbapenemasen-bildenden Enterobakterien hatten beispielsweise bessere Behandlungsergebnisse bei Kombination eines Carbapenems mit Aminoglykosiden, Tigecycline oder Colistin, gegenüber der Monotherapie ohne Carbapeneme. (78)

Antibiotika, die ein erhöhtes Risiko für Resistenzbildung oder Krankenhausinfektionen haben, sollten möglichst vermieden werden. Unterschiedliche Arten von Antibiotika üben unterschiedliche Selektionsdrücke auf die Bakterien aus. Manche Antibiotika tun dies stärker aufgrund ihres Wirkspektrums, ihrer Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Eine längere HWZ kann eher zur Resistenzbildung führen. Der Einsatz von Antibiotika führt zwangsläufig zur Selektion gegen die eingesetzte Substanz. Deshalb muss versucht werden, den Einsatz von Breitspektrumantibiotika zu minimieren und

Schmalspektrumantibiotika zu bevorzugen. Es ist notwendig Reserveantibiotika, wie Carbapeneme, gegen die meisten Bakterien noch sensibel sind, nur wenn unbedingt nötig einzusetzen.(77)

Mögliche Infektionsquellen wie Katheter oder Tubus müssen möglichst schnell entfernt oder gewechselt werden.

Nach spätestens 72 Stunden sollte jede Antibiotikatherapie überdacht und, wenn möglich, deeskaliert werden. Nach Sichtung der mikrobiologischen Testung ist das Antibiotikum auszuwählen, was möglichst das schmalste Spektrum, eine hohe Effektivität, die geringste Toxizität und die geringsten Kosten aufweist. Außerdem muss eine Umstellung von intravenöser auf orale Gabe frühestmöglich erwogen werden. Sobald die Infektion abgeklungen ist, sollte die Antibiose abgesetzt werden. (77)

Ebenso wichtig wie der richtige Umgang mit Antibiotika ist es, Rahmenbedingungen zu schaffen, welche die nosokomiale Infektionsausbreitung zu bekämpfen. Aus allen Infektionen kann potenziell eine Sepsis entstehen. In Krankenhäusern sind multiresistente Keime weitverbreitet und die Ausbreitung nosokomialer Infektionen muss möglichst verhindert werden. (1)

Laut Untersuchungen der WHO entwickeln 7 % der PatientInnen in Industrieländern eine nosokomiale Infektion, in Entwicklungsländern sind es sogar 15 %. Die geschätzte Mortalität liegt bei 10 %.(79)

Die WHO entwickelte 2017 elf evidenzbasierte Empfehlungen zur Bekämpfung der Weiterverbreitung nosokomialer Infektionen.

Die erste Empfehlung lautet, dass jedes Krankenhaus Zugriff auf ein Team von Experten haben sollte, die sich mit dem Thema vor Ort beschäftigen. Auf nationaler Ebene sind Programme zu entwickeln, die sich nur mit der Verhinderung von nosokomialer Infektionen beschäftigen und sich international austauschen.

Nationale Leitlinien müssen formuliert und dem zuständigen medizinischen Personal beigebracht werden, sowie dem gesamten medizinischen Fachpersonal die Grundlagen vermittelt werden.(79)

Systeme zur Überwachung auf nationaler und Krankenhausebene von nosokomialen Infektionen und multiresistenter Keimentwicklung sind zu entwickeln und zu implementieren, ebenso wie multimodale Strategien zu deren Eindämmung.

Die Strategien und die Einhaltung der Maßnahmen sind zu überwachen, und es sollte sichergestellt werden, dass das nötige Equipment vorhanden ist, um die Maßnahmen

umzusetzen. Auf nationaler Ebene sind die Maßnahmen zu evaluieren und zu optimieren. Die Umsetzung guter Händehygienemaßnahme muss ein zentraler Maßstab bei der Evaluierung sein.

Durch überfüllte Krankenhäuser kommt es zur erleichterten Ausbreitung nosokomialer Infektionen, daher sollte die PatientInnenbelegung im Rahmen der Kapazität der Räumlichkeiten und des Personals liegen. Bei überbelegten Kapazitäten kommt es eher zur Vernachlässigung hygienischer Maßnahmen.

Handhygienemaßnahmen sind der Dreh- und Angelpunkt der Ausbreitungsprophylaxe. Für alle hygienischen Maßnahmen ist das notwendige Equipment bereitzustellen, sowie eine Infrastruktur zu schaffen, damit im klinischen Alltag die Hygienemaßnahmen effizient umgesetzt werden können. (1, 79)

Das präventive Screening auf Intensivstationen hatte bei der MRSA-Ausbreitung keinen präventiven Nutzen, wenn ein hoher Standard an Händehygienemaßnahmen und Chlorhexidinbädern bestand. Bei Infektionen, ausgelöst durch Carbapenem resistente gramnegative Bakterien, konnte eine koreanische Studie aus dem Jahr 2023 von Jiwon Jung und KollegInnen, keinen signifikanten Unterschied zwischen Intensivstationen feststellen, auf denen PatientInnen standardmäßig präventiv auf Carbapenem-resistente Keime getestet wurden oder nicht. Die Interventionsgruppe hatte 1,75 Fälle auf 1000 Personentage und die Kontrollgruppe 3,3. Dieses statistisch nicht signifikante Ergebnisse könnten bei Krankenhäusern, die besonders belastet sind, zum Anlass nehmen, präventiv zu testen. Insgesamt zeigte sich jedoch kein klarer Effekt. (80)

PatientInnen, die schon eine Infektion mit MRSA durchgemacht haben, führen ein höheres Risiko, nach Entlassung aus dem Krankenhaus erneut an einer MRSA Infektion zu erkranken. Das Gleiche gilt für Personen, die dauerhaft mit MRSA besiedelt sind. Eine monatelang durchgeführte Dekolonisierungstherapie mit Chlorhexidinbädern und Mupirocintherapie konnte das Risiko für Folge-MRSA-Infektionen deutlich senken. (81)

Dieser Effekt konnte in einer großen Folgestudie von Miller und KollegInnen aus dem Jahr 2023 bestätigt werden. In der randomisierten Doppelblindstudie mit über 2000 TeilnehmerInnen wurde die Wirksamkeit der Dekolonisierungstherapie genauer beleuchtet. Das Dekoloniesierungsprotokoll bestand aus zweimal im Monat fünftägigen Maßnahmen, die Chlorhexidinbäder, Chlorhexidin-Mundspülung und nasale Gabe von Mupirocin beinhalteten. Die Maßnahmen wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt. Die Studie konnte beleuchten, dass die MRSA Kolonisierung auch nach dem Ende der Maßnahmen nicht wieder zunahm. Außerdem gab sie Aufschluss darüber, an welchen

Besiedlungsstellen sich der beste Effekt befand. Bei nasaler Besiedelung und Wundbesiedelung wurde der beste Effekt erreicht, während die Rachenbesiedelung am schwierigsten zu beseitigen war. Sie war dennoch effektiv, mit einer 40 % Reduktion zur Vergleichsgruppe, die nur Bildungsmaßnahmen erhielt. Es sollten Bildungsmaßnahmen mit Dekolonisierungsmaßnahmen kombiniert werden, um die bestmögliche Adhärenz zu erreichen. Adhärenz scheint ebenfalls ein wichtiger Prädiktor für den Erfolg dieser Maßnahmen zu sein. (82)

Ein systematisches Review aus dem Jahre 2022 hat sich mit der Frage auseinandergesetzt, wie hoch die Hände Hygiene Compliance (HHC) von Krankenhausmitarbeitern sein muss, um nosokomiale Infektionen (NKI) optimal zu verhindern und ob es einen Zusammenhang zwischen hohen Raten HHC und niedrigen Raten NKI gibt. Die AutorInnen fanden heraus, dass eine höhere HHC einen vermindernden Effekt auf die Entwicklung nosokomialer Infektionen hat. Ab 60 % HHC schien der Effekt sich voll ausgeprägt zu haben, mit wenig Verbesserung durch höhere HHC. (83)

Die Inzidenzrate für die Entwicklung resistenter Keime war bei 60–70 % HHC am niedrigsten, wobei bei höheren HHC die Inzidenzraten wieder deutlich anstiegen. Die AutorInnen zogen Bilanz, dass HHC-Raten von 80 %, wie sie von der WHO empfohlen werden, auch in entwickelten Ländern mit optimalem Equipment, schwer zu erreichen sind, da die meisten Studien maximal 60-70 % HHC Raten maßen.(83)

Dieses Review hatte große Limitationen, da die meisten Studien nicht die HHC-Raten und NKI-Raten direkt gemessen haben, sondern NKI-Raten sekundäres Outcome waren. Weitere Limitationen waren die mäßige Studienqualität und auch die Schwierigkeit, Händehygieneraten und ihre Qualität im großen Maßstab zu messen. (83)

3.9 Ausblicke

3.9.1 Neue Antibiotika

Aktuell werden ca. 30 bis 40 neue Antibiotika entwickelt, welche aber hauptsächlich neue Therapeutika bestehender Antibiotikaklassen sind. Dies ist problematisch, da bestehende Resistenzmechanismen auch die neuen Therapeutika betreffen.

Es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Therapeutika den benötigten Durchbruch gegen die multiresistenten Keime bringen, den es benötigt. Fehlende ökonomische Anreize führen dazu, dass die großen pharmazeutischen Unternehmen neue Antibiotika und

Antibiotikaklassen nicht auf ihrer Prioritätenliste haben und sich zunehmend aus der Antibiotikaentwicklung zurückziehen.(84, 85)

Es gibt einige erwähnenswerte Beispiele für neue Moleküle, die derzeit in klinischen Studien evaluiert werden. Benapenem ist ein neues Carbapenem, welches gegen ESBL-bildende Enterobakterien Wirkung zeigt und derzeit in einer Phase-II/III-Studie untersucht wird.(74)

Eine Phase-III-Studie über die Wirksamkeit von Cefepime-Zidebactam bei komplizierten HWI und Pyelonephritiden steht kurz vor der Vollendung. Zidebactam ist ein neuer β -Lactamase-Inhibitor, welcher gegen β -Lactamasen der Ambler-Klasse A, B, C und D Wirkung zeigt.(74, 86)

Sulopenem ist ein synthetisches Thiopenem, welches gegen ESBL-Enterobakterien wirksam ist. In einer Phase-III-Studie zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen war es Ertapenem unterlegen. Klinisch wirkte es vergleichbar, war jedoch in der mikrobiellen Erradikation weniger effektiv. Sulopenem i.v. kombiniert mit der oralen Deeskalationstherapie Sulopenem-Etzadroxil und dem Urikosurikum Probenecid war der Vergleichstherapie mit Ertapenem i.v. und Deeskalationstherapie mit Ciprofloxacin unterlegen. (74) (87)

Gepotidazin ist das erste Antibiotikum der neuen Klasse der Triazaacenaphthylenen. Der bakterizide Wirkmechanismus funktioniert über die Inhibition der bakteriellen DNA-Replikation durch Hemmung der DNA Gyrase und Topoisomerase IV. Im Jahr 2024 wurden im Lancet die Ergebnisse der Phase-II und -III (EAGLE-2, EAGLE-3) Studie zur Behandlung von unkomplizierten HWI veröffentlicht. Gepotidacin oral war in der Phase-III-Studie Nitrofurantoin überlegen. (88)

Durch die Etablierung einer neuen Antibiotikaklasse wird das Portfolio der einsetzbaren Antibiotika diversifiziert, was hoffentlich positive Effekte auf die Resistenzentwicklung hat. Ob diese Klasse i.v. gegen schwere Infektionen eingesetzt werden kann, muss zukünftige Forschung zeigen.

3.9.2 Phagentherapie

Die Nutzung von Bakteriophagen ist ein alter Ansatz, der im Angesicht der Bedrohung durch multiresistenten Keime neuen Aufwind erhalten hat.

Die Idee der Phagentherapie ist, Viren, die häufig einen engen Wirtsbereich besitzen, gegen das infektionsverursachende Bakterium einzusetzen. Bakteriophagen sollen das Bakterium befallen und somit bei der Bekämpfung der Infektion helfen.

Es wird zwischen virulenten Phagen und temperenten Phagen unterschieden. Virulente Phagen befallen die Bakterienzellen, replizieren sich in diesen und werden dann durch Zerstörung der Bakterienzelle freigesetzt, um infolgedessen weitere Bakterien zu befallen. Dadurch haben sie einen direkten bakteriziden Effekt. Temperente Phagen hingegen können sich in die DNA des Bakteriums integrieren und an die nächste Generation von Bakterien weitergegeben werden.

Bakteriophagen sind hochgradig wirtsspezifisch, befallen keine eukaryotischen Zellen und sollten daher geringe Nebenwirkungen zeigen.

In Einzelfällen wurden sie schon erfolgreich und erfolglos gegen verschiedenste bakterielle Infektionen mit multiresistenten Keimen eingesetzt, bei denen Antibiotikatherapien versagt hatten. (89, 90)

Es konnten Phagen hochdosiert hergestellt werden und parenteral in mehreren Dosen verabreicht werden. Bakterien verloren unter Phagentherapie an Fitness und waren somit weniger resistent gegen die gleichzeitig verabreichten Antibiotika. Ein weiterer Mechanismus wurde beobachtet, bei dem Phagen gezielt an die Effluxpumpen andockten, wodurch die Wirkung der Antibiotika verstärkt wurde.

Außerdem wurden Phagen schon genetisch erfolgreich verändert, um sie potenter gegen neue Wirtszellen zu machen.

Vor den meisten erfolgreichen Phagentherapieansätzen wurden die Phagen vorher an den kulturell gewonnenen Bakterien *in vitro* auf ihre Wirksamkeit getestet.

Die Herausforderungen der Phagentherapie liegen in der Wahl der spezifischen Phagen und ihrem Transport zur Infektionsstelle. Insgesamt haben die wenigen Therapieversuche gezeigt, dass Phagen sicher eingesetzt werden können und sie ihre beste Wirkung in der Kombination mit Antibiotika zeigen.

Die meisten AutorInnen sind sich einig, dass Phagentherapie ein potenzieller Hoffnungsträger in der Behandlung von multiresistenten Keimen ist. Bis zum breiten Einsatz dieser Therapieform muss noch viel geforscht werden. Hoffnung macht, dass Bakterien selten Mutationen zeigen, die sie gegen Phagen resistent machen und dies dann häufig auf Kosten ihrer allgemeinen Fitness geschieht.

(89, 90)

3.9.3 *Anti-virulente therapeutische Strategien und Antimikrobielle Peptide*

Eine weitere innovative Therapiestrategie ist die Blockierung der Virulenzfaktoren von Bakterien. Ziel ist es durch Deaktivierung der Virulenz, den Schaden an den Organzellen

und die Entzündungsreaktion zu minimieren, ohne das Wachstum der Bakterienzelle direkt zu stoppen. Häufige Angriffspunkte dieser Komponenten sind Toxine, Adhäsion, nicht kodierende RNA, Signaltransduktionssysteme und die Kommunikationsfähigkeit der Bakterien. (91)

Biofilmbildung spielt bei vielen Infektionen eine wesentliche Rolle und bietet den Bakterien einen guten Schutz vor Immunsystem und Antibiotika. Biofilmblocker können die Resistenzbildung reduzieren und in Kombination mit Pathoblockern zu einem geringeren Einsatz von Antibiotika führen.

Ein Beispiel ist Bezlotoxumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Toxin B von *Clostridium difficile*, der bei rezidivierenden CI-Infektionen vielversprechende Ergebnisse erzielt hat.

Es gibt zahlreiche Ansätze und potenzielle Moleküle, von denen sich einige in Phase I-III Studien befinden.

(91)

3.9.4 *Impfungen*

Erfolgreiche Impfungen gegen bakterielle Infektionen gibt es schon lange, und sie sind in den von der STIKO empfohlenen Impfungen breit vertreten.

Der größte Vorteil von Impfungen ist, dass es eine präventive Maßnahme ist, die die bakterielle Infektion bereits bei Erstkontakt neutralisieren kann, bevor klinische Symptome auftreten. Außerdem bieten Impfungen eine hohe Spezifität gegen bestimmte pathogene Keime und sind sicher sowie nebenwirkungsarm.

Der bisherige Fokus der Impfforschung gegen MRK lag bei *A. baumannii*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Es wurden unterschiedliche Ansätze ausprobiert: Zu den ersten Versuchen wurden häufig inaktivierte ganze Zellen oder bakterielle Polysaccharide eingesetzt. Außerdem wurden auch Impfstoffe auf Basis gereinigter rekombinanter Proteine, DNA-Impfstoffe und Impfstoffe auf Virusvektorbasis verwendet. Neuerdings wurden auch Impfstoffe auf Basis von Außenmembranvesikeln (OMVs) und „bacterial-ghosts“ erforscht. (92)

3.9.5 *Möglichkeiten von Künstlicher Intelligenz*

Durch ChatGPT sind nun auf Large-Language-Models basierende Chatbots in aller Munde. Ein Paper von Abavisani und KollegInnen aus dem Jahre 2024 hat sich mit der

Frage befasst, wie KI betriebene Chatbots den Kampf gegen die multiresistente Keimentwicklung unterstützen könnten.

Diese Chatbots könnten relevante Informationen bereitstellen, optimale Therapiestrategien für das individuelle Patientenprofil vorschlagen und Fragen im Sinne des Antibiotic Stewardships beantworten. Dadurch können sie ÄrztInnen und das Gesundheitspersonal unterstützen.

Indem sie mit den aktuellen Patientendaten gefüttert werden, könnten sie auf mögliche Infektionsrisiken und Therapieoptimierungen hinweisen. Beispielsweise könnten sie, durch aktuelle Studien unterstützt, das optimale Antibiotikum herausuchen. (93)

Ein weiteres Beispiel, wie KI helfen könnte, liefert eine aktuelle klinische Studie von Leismann und KollegInnen, publiziert im Februar 2024. In dieser Studie alarmierte eine „sepsis care tracking platform“, die mit elektronischen Patientendaten gefüttert wurde, ÄrztInnen, wenn die Patientendaten eine Sepsis wahrscheinlich machten. Außerdem informierte die Plattform den zuständigen Arzt über notwendige Schritte, die bei Sepsisverdacht durchzuführen seien. Es wurden signifikant höhere Raten an Antibiotikagaben und Blutkulturabnahme in den ersten 3 Stunden bei PatientInnen, bei denen ein Alarm ausgelöst wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe, festgestellt. Insgesamt wurden die Sepsis-Frühmaßnahmen bei der Interventionsgruppe häufiger und zuverlässiger durchgeführt. Klinisch wurde der Verdacht auf Sepsis bei 48,9 % der ausgelösten Alarme bestätigt. In Bezug auf 28-Tagesmortalität und andere klinische Erfolgsparameter zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen. (94)

Diese Studie liefert ein anschauliches Beispiel, wie KI solche automatischen Systeme unterstützen und verfeinern kann. Dies könnte bereits bei der Triage helfen, um ÄrztInnen effektiveres Arbeiten zu ermöglichen.

Weiteres könnten Fortbildungen zum Thema durch Chatbots angeboten werden. Außerdem besteht die Hoffnung das ChatGPT und ähnliche Chatbots die PatientInnenkommunikation unterstützen könnten, um das Gesundheitspersonal zu entlasten und bessere Behandlung zu ermöglichen. (93)

Im ambulanten Bereich könnte ChatGPT als unkompliziertes Nachschlagewerk für PatientInnen dienen und somit eine bessere Compliance in der Nutzung von Antibiotika zu ermöglichen. Oft führen Unsicherheiten dazu, dass Antibiotika nicht/zu kurz/zu lang von

PatientInnen eingenommen werden. Diese Unsicherheiten könnten durch die Chatbots verringert werden.

Das Potenzial von KI, die medizinische Praxis zu verändern ist groß. Allerdings gibt es zahlreiche Fragen und Einwände, wie ein immer größerer Einfluss von KI im Gesundheitssystem aussehen wird. Themen wie Informationssicherheit, Datenschutz, Akzeptanz von KI, Haftungsfragen und viele weitere müssen geklärt werden um den Übergang möglichst gut zu gestalten. (93)

4 Diskussion

2016 traf sich die UN zu einer Sondersitzung in New York, um sich den Problemen der multiresistenten Keimentwicklung zu widmen. Dies war erst das vierte Mal, dass sich die UN Generalversammlung einem Gesundheitsthema widmete, nach HIV, nichtübertragbare Krankheiten und Ebola. Die Weltgemeinschaft verschrieb sich damals offiziell dem Kampf gegen die Entwicklung multiresistenter Keime. (95)

Herausfordernd ist nicht nur die globale Skala, sondern auch die Zusammenarbeit der Sektoren Humanmedizin, Veterinärmedizin und Landwirtschaft zur Eindämmung der Gefahr.

Es widerspricht auch der Wachstumslogik der globalen Wirtschaftsordnung. Präventive Antibiotikanutzung zur Maximierung der Tierherden, um billiger Lebensmittel zu produzieren, ermöglichte vielen Menschen einen neuen Ernährungsstandard.

Solche Praktiken gefährden jedoch die neue Weltordnung nach der Entdeckung des Penicillins. Auch im Gesundheitswesen muss nun der individuelle Nutzen einer bestimmten antibiotischen Therapie, stärker denn je mit der gesellschaftlichen Gefahr der resistenten Keimentwicklung abgewogen werden. (10)

Laut dem jährlichen epidemiologischen Bericht des ECDC von 2022 bleibt die Resistenzsituation in Europa seit 2018 größtenteils stabil. Es gibt auch teilweise positive Entwicklungen, wobei zu bedenken ist, dass die Resistenzsituation in Europa auf nationaler und regionaler Ebene sehr unterschiedlich ist. Ein besorgniserregender Trend ist die Zunahme von carbapenemresistenten *K. pneumoniae* in Europa und die allgemeine Zunahme von Blutstrominfektionen. Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass die Maßnahmen weiterhin nicht ausreichen, um dem Problem beizukommen.

Im Jahr 2020 sind mehr als 35.000 Tode in der EU direkt auf multiresistente Keime zurückzuführen. Programme, die eine bessere Umsetzung von Hygienemaßnahmen, mehr Testungen zur Unterscheidung von viralen und bakteriellen Infektionen, große Aufklärungskampagnen und Ausbau von Antibiotic Stewardship Programmen fördern würden, hätten schätzungsweise im selben Jahr 27.000 Tode davon verhindern können. (24)

In der Entwicklung neuer Strategien wird nun breiter gedacht. Alte Konzepte wie die Phagentherapie werden wieder aus der Schublade geholt oder neue nanotechnologische Ansätze verfolgt. Wie erfolgreich diese Ansätze am kranken Menschen sein werden, wird die Zukunft zeigen. Jedoch gibt es in der Suche und Entwicklung neuer Antibiotika erhebliche Probleme. Es befinden sich nur wenige Substanzen in Entwicklung, die einen echten Durchbruch versprechen. Außerdem fehlt es auch am marktwirtschaftlichen Anreiz für die großen Akteure der Medikamentenentwicklung, an diesen Projekten mitzuwirken. Stattdessen wird lieber ein weiteres Immunmedikament gegen Krebs erforscht, da dies deutlich mehr Profit verspricht. Hier müssen mehr Anreize geschaffen werden, um die Antibiotikaentwicklung voranzutreiben. (84)

Ein geplanter Ansatz der Europäischen Union ist ein Voucher-System für die Entwicklung einer neuen Wirkstoffklasse von Antiinfektiva. Eine Firma könne diesen Voucher einsetzen, um den Patentschutz eines anderen Medikamentes zu verlängern und somit die Marktexklusivität länger zu behalten. Außerdem sollen diese Voucher auch verkauft werden können. Dieses System ist nicht unumstritten und es ist noch unklar, wann es eingeführt wird. (96)

Die Entwicklung neuer Moleküle und die Testung ist stark technisiert. KI könnte in Zukunft eine große Rolle spielen, um die Prozesse der Molekülfindung, Aussiebung und Weiterentwicklung bis hin zur Marktreife deutlich effizienter zu machen und somit möglicherweise die Antibiotikaentwicklung voranzubringen. (97)

Für das Überleben septischer PatientInnen spielt die Gabe eines wirksamen Antibiotikums so früh wie möglich eine elementare Rolle. (1)

Eine beginnende Sepsis ist als Notfall zu betrachten und innerhalb der ersten Stunde sollte die antibiotische Therapie beginnen.

Durch die Zunahme multiresistenter Keime wird es jedoch schwieriger, das richtige Antibiotikum zu wählen, und man muss auf die mikrobiologische Analyse warten, um das richtige Antibiotikum zu finden.

Hier ist es wichtig, die Resistenzsituation in seiner Region gut zu kennen, um eine fundierte Wahl zu treffen.

Intensivstationen, in denen viele septische PatientInnen behandelt werden, sind zudem ein Ort, an dem viel Resistenzbildung stattfindet. Deshalb ist die strikte Einhaltung der Präventionsregeln besonders wichtig. (10, 40)

Bei den Abwägungen zur antibiotischen Therapie und der frühen Erkennung von Sepsis könnte in Zukunft die schnelle Weiterentwicklung von KI-Systemen eine Hilfe sein. (93)

Es konnte gezeigt werden, dass Algorithmen im ambulanten klinischen Setting ÄrztInnen bei der Entscheidungsfindung unterstützen und dadurch Antibiotikaverschreibungen deutlich gesenkt werden konnten bei gleichbleibenden Therapieergebnissen. (98)

Die antibiotische Therapielänge ist ein Thema, an dem weiterhin geforscht wird. Einige aktuelle klinische Studien suggerieren, dass kürzere antibiotische Therapien und ein schnellerer Umstieg auf orale Antibiotika im Behandlungsergebnis längeren intravenösen Therapien nicht unterlegen sind. Eine Verkürzung der Therapie erspart den PatientInnen Nebenwirkungen, kann in manchen Fällen den Krankenhausaufenthalt verkürzen und spart dem Gesundheitssystem Geld. Auch bei schweren Infektionen sollte erwogen werden, ob der klinische Zustand es zulässt, die Therapie umzustellen oder abzusetzen. Kürzere Krankenhausaufenthalte und ein insgesamt geringerer Einsatz von Antibiotika können sich ebenfalls positiv auf die Resistenzentwicklung auswirken. (42, 44, 99, 100)

Einige in den vergangenen 10 Jahren auf den Markt gekommene Therapeutika sind nun wichtige Reserveantibiotika gegen MRGN-Bakterien. Ceftazidime-avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Cilastatin-Relebactam und Cefiderocol sind in den Leitlinien zur Behandlung von Carbapenem-resistente Enterobakterien verankert. (46)

Insbesondere Metallo- β -Lactamasen sind schwer zu behandeln, da sie gegen die meisten Antibiotika resistent sind. Die neuen Therapeutika Sulbactam-Durlobactam und Cefepime-Taniborbactam haben in klinischen Studien ihre Wirksamkeit gezeigt. (73, 75)

Therapeutika, die bei septischen PatientInnen eingesetzt werden können, müssen pharmakokinetisch und pharmakodynamisch besondere Eigenschaften aufweisen. Sie müssen über längere Zeit gute Wirkspiegel im Blut, Urin und Gewebe aufrechterhalten können. Pathophysiologischen Prozesse führen zu Umverteilungsprozessen von Flüssigkeit

und Proteinen. Nephrotoxizität und Hepatotoxizität von Wirkstoffen sind verstärkt aufgrund geringerer Perfusion der Organe. Dies können nicht alle Therapeutika leisten.

Die Entwicklung neuer Therapeutika mit neuen Wirkstoffklassen, wie Triazaacenaphthylene mit dem Wirkstoff Gepotidacin, oder Spiropyrimidinetrione mit Zoliflodacin, trägt dazu bei, den Pool an möglichen Therapeutika zu erweitern. Somit wird der Selektionsdruck von Bakterien verschoben und etablierte Antibiotika entlastet. Auch wenn sie nicht direkt für schwere Infektionen entwickelt wurden, können sie so septischen PatientInnen helfen. (101)

Ein Review aus dem Jahre 2014 von Jim O'Neil prophezeit, dass weltweit im Jahre 2050 die Todeszahl durch multiresistente Keime 10 Millionen erreichen könnte und damit prognostisch Krebs als Todesursache überholen würde. (102)

Ob man dieser Prognose nun glauben mag oder nicht, dassⁱ noch sehr viel mehr getan werden muss, ist unstrittig.

Literaturverzeichnis

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:
persönliche Kommunikation, ChatGPT 4o, OpenAI, 01.06.2024; <https://chatgpt.com>

1. Brunkhorst FM WM, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge Langversion 3.1 2018.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
4. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2022;117(4):264-8.
5. Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F, Dickmann P, Vogelmann T, Gerlach H. Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland. Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse. *Der Anaesthesist*. 2021;70(8):673-80.
6. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(2):77-84.
7. EB140/12 WHOEB. Report by the Secretariat: Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. 2017.
8. Silbernagl S, Lang, Florian Taschenatlas Pathophysiologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
9. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(6):424-34.
10. WHO Team Antimicrobial Resistance Division (AMR) NAPaMaEN. Global action plan on antimicrobial resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>: WHO; 2015. Report No.: ISBN: 9789241509763 (aufgerufen am 22.02.24)

11. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
12. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-48.
13. Josenhans C, Hahn H. Bakterien: Definition und Aufbau. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 229-41.
14. Holtmann H, Schorn, L. K. F., Nitschke, J. 1., & Lommen, J. . *Basics Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie und Hygiene*. München: Elsevier; 2020.
15. Hof H. Resistenz. In: Hof H, Schlüter D, editors. *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
16. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477(7365):457-61.
17. Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 939-42.
18. Höck M. β -Laktam-Antibiotika III: Carbapeneme. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 965-70.
19. Iwu CD, Korsten L, Okoh AI. The incidence of antibiotic resistance within and beyond the agricultural ecosystem: A concern for public health. *MicrobiologyOpen*. 2020;9(9):e1035.
20. Cho G-S, Stein M, Fiedler G, Igbinsosa EO, Koll LP, Brinks E, et al. Polyphasic study of antibiotic-resistant enterobacteria isolated from fresh produce in Germany and description of *Enterobacter vonholyi* sp. nov. isolated from marjoram and *Enterobacter dykesii* sp. nov. isolated from mung bean sprout. *Systematic and Applied Microbiology*. 2021;44(1):126174.
21. Gatermann S. Staphylokokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 249-60.
22. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033.

23. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases2022> (aufgerufen am 26.02.24)
24. Control ECfDPa. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
25. Wikipedia. Methicillin <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Methicillin&oldid=212329488>: Wikipedia – Die freie Enzyklopädie.; 2021 [Versions-ID der Seite: 212329488:[aufgerufen am 07.02.24)
26. Suerbaum S, Hornef M, Karch H. Enterobakterien. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 299-335.
27. Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AHJ, Georgalis L, Geurtsen J, de Palacios PI, et al. Epidemiology of Escherichia coli Bacteremia: A Systematic Literature Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(7):1211-9.
28. Reinthaler FF, Galler H, Feierl G, Haas D, Leitner E, Mascher F, et al. Resistance patterns of Escherichia coli isolated from sewage sludge in comparison with those isolated from human patients in 2000 and 2009. *J Water Health*. 2013;11(1):13-20.
29. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(3):dlab092.
30. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(10):984-94.
31. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17).
32. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*. 2014;22(8):438-45.
33. Gatermann S. Streptokokken. In: Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 261-80.

34. Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiological Research*. 2023;266:127221.
35. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:55.
36. Dafopoulou K, Tsakris A, Pournaras S. Changes in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group isolated in Greece, 2010–2015. *Journal of Medical Microbiology*. 2018;67(4):496-8.
37. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs*. 2021;81(18):2117-31.
38. Rocha AJ, Barsottini MRdO, Rocha RR, Laurindo MV, Moraes FLLd, Rocha SLd. *Pseudomonas Aeruginosa*: Virulence Factors and Antibiotic Resistance Genes. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2019;62.
39. Aktories K-H, Flockerzi, Veit 1955- (HerausgeberIn), Förstermann, Ulrich 1955- (HerausgeberIn), Hofmann, Franz 1942- (HerausgeberIn); Stahlmann, Ralf; Lode, Hartmut; Barth, Holger; Käser, Lisa-Marie. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Lehrbuch und Nachschlagewerk für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und Veterinärmedizin, für Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und Tierärzte sowie für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwandter Disziplinen*. 13. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer 2022 2022. p. 765-895.
40. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
41. Kreft I, Atug E, Döring S, Grothe W, Stoehr A, Wenner-Ziegler S, et al. *Antibiotika-Fibel 2022/23 : Rationale Antibiotikatherapie*. Berlin, GERMANY: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2022.
42. Kaasch AJ, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Dolores Navarro M, Fätkenheuer G, et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(5):523-34.

43. Omrani AS, Abujarir SH, Ben Abid F, Shaar SH, Yilmaz M, Shaukat A, et al. Switch to oral antibiotics in Gram-negative bacteraemia: a randomized, open-label, clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(4):492-8.
44. Mo Y, Booraphun S, Li AY, Domthong P, Kayastha G, Lau YH, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(5):399-408.
45. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4-11.
46. Tamma PD AS, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections.2023; Version 3.0.
47. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection.* 2022;28(4):521-47.
48. Giurazza R, Mazza MC, Andini R, Sansone P, Pace MC, Durante-Mangoni E. Emerging Treatment Options for Multi-Drug-Resistant Bacterial Infections. *Life.* 2021;11(6):519.
49. Ceftobiprole for Staphylococcus aureus Bacteremia. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(26):2498-9.
50. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, Jenkins TC, Turner NA, Boucher HW, et al. Ceftobiprole for Treatment of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(15):1390-401.
51. Wang Y, Wang J, Wang R, Li Y, Cai Y. Efficacy and safety of dalbavancin in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2021;24:72-80.
52. Monteagudo-Martínez N, Solís-García Del Pozo J, Ikuta I, Galindo M, Jordán J. Systematic review and meta-analysis on the safety of dalbavancin. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2021;20(9):1095-107.
53. Hall 2nd RG, Smith WJ, Putnam WC, Pass SE. An evaluation of tedizolid for the treatment of MRSA infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2018;19(13):1489-94.

54. Liu F, Rajabi S, Shi C, Afifirad G, Omidi N, Kouhsari E, et al. Antibacterial activity of recently approved antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2022;21(1):37.
55. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;71(2):304-10.
56. Khankhel ZS, Dillon RJ, Thosar M, Bruno C, Puzniak L. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of bacteremia: a systematic literature review (SLR). *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21(1):42.
57. Torres A, Wible M, Tawadrous M, Irani P, Stone GG, Quintana A, et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by β -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the Phase 3 clinical trial programme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(11):2672-82.
58. Chen Y, Huang HB, Peng JM, Weng L, Du B. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0260321.
59. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018;7(4):439-55.
60. Tumbarello M, Raffaelli F, Cascio A, Falcone M, Signorini L, Mussini C, et al. Compassionate use of meropenem/vaborbactam for infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre study. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2022;4(1).
61. Heo Y-A. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021;81(3):377-88.
62. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(11):e4539-e48.

63. Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, Ortwine JK, Pogue JM. Plazomicin: A Novel Aminoglycoside for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2019;79(3):243-69.
64. Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, Armstrong ES, Miller LG. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4).
65. Alfieri A, Di Franco S, Donatiello V, Maffei V, Fittipaldi C, Fiore M, et al. Plazomicin against Multidrug-Resistant Bacteria: A Scoping Review. *Life (Basel)*. 2022;12(12).
66. Lashinsky JN, Henig O, Pogue JM, Kaye KS. Minocycline for the Treatment of Multidrug and Extensively Drug-Resistant *A. baumannii*: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):199-211.
67. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8).
68. Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Hernández MJ, Tallón-Aguilar L, Calbo E, et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;75(3):618-27.
69. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. *Front Pharmacol*. 2022;13:896971.
70. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2):226-40.
71. Solomkin JS, Sway A, Lawrence K, Olesky M, Izmailyan S, Tsai L. Eravacycline: a new treatment option for complicated intra-abdominal infections in the age of multidrug resistance. *Future Microbiol*. 2019;14:1293-308.
72. Keam SJ. Sulbactam/Durlobactam: First Approval. *Drugs*. 2023;83(13):1245-52.

73. Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG, Du B, Poirier GE, Rana K, et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis*. 2023;23(9):1072-84.
74. Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics*. 2023;12(4):761.
75. Wagenlehner FM, Gasink LB, McGovern PC, Moeck G, McLeroth P, Dorr M, et al. Cefepime-Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2024;390(7):611-22.
76. Dyar OJ, Obua C, Chandy S, Xiao Y, Stålsby Lundborg C, Pulcini C. Using antibiotics responsibly: are we there yet? *Future Microbiol*. 2016;11:1057-71.
77. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(3):239-46.
78. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(4):2322-8.
79. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:6.
80. Jung J, Park JH, Yang H, Lim YJ, Kim EO, Lim CM, et al. Active surveillance testing to reduce transmission of carbapenem-resistant, gram-negative bacteria in intensive care units: a pragmatic, randomized cross-over trial. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):16.
81. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, Park S, Gombosev A, Eells SJ, et al. Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers. *N Engl J Med*. 2019;380(7):638-50.
82. Miller LG, Singh R, Eells SJ, Gillen D, McKinnell JA, Park S, et al. Chlorhexidine and Mupirocin for Clearance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization

After Hospital Discharge: A Secondary Analysis of the Changing Lives by Eradicating Antibiotic Resistance Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1208-e16.

83. Mouajou V, Adams K, DeLisle G, Quach C. Hand hygiene compliance in the prevention of hospital-acquired infections: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*. 2022;119:33-48.

84. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nature Reviews Chemistry*. 2021;5(10):726-49.

85. Terreni M, Taccani M, Pregnolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021;26(9):2671.

86. Study of Cefepime-zidebactam (FEP-ZID) in Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04979806?tab=table>: clinicalTrials.gov; [updated 14.12.2023 (aufgerufen am 02.04.24)].

87. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Breen J, Zelasky MT, et al. Sulopenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Including Pyelonephritis: A Phase 3, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):78-88.

88. Wagenlehner F, Perry CR, Hooton TM, Scangarella-Oman NE, Millns H, Powell M, et al. Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2024;403(10428):741-55.

89. Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Annual Review of Medicine*. 2022;73(1):197-211.

90. Aranaga C, Pantoja LD, Martínez EA, Falco A. Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4577.

91. Dehbanipour R, Ghalavand Z. Anti-virulence therapeutic strategies against bacterial infections: recent advances. *Germes*. 2022;12(2):262-75.

92. López-Siles M, Corral-Lugo A, McConnell MJ. Vaccines for multidrug resistant Gram negative bacteria: lessons from the past for guiding future success. *FEMS Microbiology Reviews*. 2020;45(3).

93. Abavisani M, Khoshrou A, Karbas Foroushan S, Sahebkar A. Chatting with artificial intelligence to combat antibiotic resistance: Opportunities and challenges. *Current Research in Biotechnology*. 2024;7:100197.
 94. Leisman DE, Deng H, Lee AH, Flynn MH, Rutkey H, Copenhaver MS, et al. Effect of Automated Real-Time Feedback on Early-Sepsis Care: A Pragmatic Clinical Trial. *Crit Care Med*. 2024;52(2):210-22.
 95. High-Level Meeting on Antimicrobial Resistance [press release]. <https://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/2016>(aufgerufen am 01.03.2024).
 96. EU-Pharmapaket: Widerstand gegen Antibiotika-Voucher und schärfere Verschreibungs-pflichten. *ärzteblatt.de*. 2023.
 97. Liu GY, Yu D, Fan MM, Zhang X, Jin ZY, Tang C, et al. Antimicrobial resistance crisis: could artificial intelligence be the solution? *Mil Med Res*. 2024;11(1):7.
 98. Tan R, Kavishe G, Luwanda LB, Kulinkina AV, Renggli S, Mangu C, et al. A digital health algorithm to guide antibiotic prescription in pediatric outpatient care: a cluster randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(1):76-84.
 99. Islam K, Khatun N, Das K, Paul S, Ghosh T, Nayek K. Ten- vs. 14-day antibiotic therapy for culture-positive neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2023;69(6).
 100. de Wijkerslooth EML, Boerma EG, van Rossem CC, van Rosmalen J, Baeten CIM, Beverdam FH, et al. 2 days versus 5 days of postoperative antibiotics for complex appendicitis: a pragmatic, open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet*. 2023;401(10374):366-76.
 101. Butler MS, Henderson IR, Capon RJ, Blaskovich MAT. Antibiotics in the clinical pipeline as of December 2022. *The Journal of Antibiotics*. 2023;76(8):431-73.
 102. J. ON. Review on Antimicrobial Resistance Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations 2014.
-