

Epidemiologie und Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE)

Ch. Lübbert

Zusammenfassung

Multiresistente, gramnegative Erreger (MRGN) gewinnen unter den ca. 400.000 bis 600.000 nosokomialen Infektionen, die jedes Jahr in Deutschland auftreten, zunehmend an Bedeutung. Ein besonderes Problem stellen dabei Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae dar, insbesondere Klebsiella pneumoniae. Entsprechende Stämme mit Produktion der wichtigsten bislang bekannten Carbapenemasen OXA-48, KPC, VIM, IMP und NDM-1 sind in Deutschland noch selten, machen im südeuropäischen (Reise-)Ausland (insbesondere Griechenland und Italien) in Hochrisikobereichen wie der Intensivmedizin jedoch bereits bis zu 70 % der klinischen Isolate aus. Die genannten Resistenzmechanismen

implizieren Kreuzresistenzen gegenüber einer Vielzahl anderer Antibiotika. Schwere Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) werden daher in der Regel mit Kombinationen sogenannter „Reserveantibiotika“ therapiert. Die vorgestellten Behandlungsprotokolle basieren fast ausschließlich auf retrospektiven und nicht randomisierten Studien. Auch die wenigen absehbaren Antibiotika-Neuentwicklungen bieten in dieser klinischen Situation nur einen eingeschränkten Fortschritt.

Schlüsselwörter

Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE); Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC); Kolonisation; Infektion; Therapie; Surveillance; Review

Einführung

Laut Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) (www.nrz-hygiene.de) sowie zweier umfassender nationaler Prävalenzstudien aus den Jahren 1994 und 2011 ereignen sich in Deutschland jährlich mindestens 400.000 bis 600.000 nosokomiale Infektionen

mit mindestens 10.000 bis 15.000 Todesfällen (Letalität 2,6 %; auf Intensivstationen bis zu 10 %) [1]. Eine kontinuierliche Zunahme ist hier vor allem bei den multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN), insbesondere bei Bakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae, zu verzeichnen. Diese werden in Deutschland seit 2012 nach ihrem Resistenzphänotyp als 3MRGN oder 4MRGN klassifiziert [2].

Aktuelle Epidemiologie

Enterobacteriaceae verursachen etwa 30 % aller Krankenhausinfektionen in Europa und in den USA [3]. Mit dem Aufkommen von extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-produzierenden Enterobakterien hat die Anwendung von Carbapenemen in den letzten Jahren dramatisch zugenommen [4]. Daraus resultierend hat sich weltweit eine Zunahme von Carbapenem-Resistenzen ergeben, insbesondere bei Klebsiella pneumoniae. Beispielsweise ist der Anteil der Carbapenemase-bildenden Klebsiella-Isolate in US-Krankenhäusern von <1 % im Jahr 2001 auf 12 % im Jahr 2010 angestiegen [3]. In Grie-

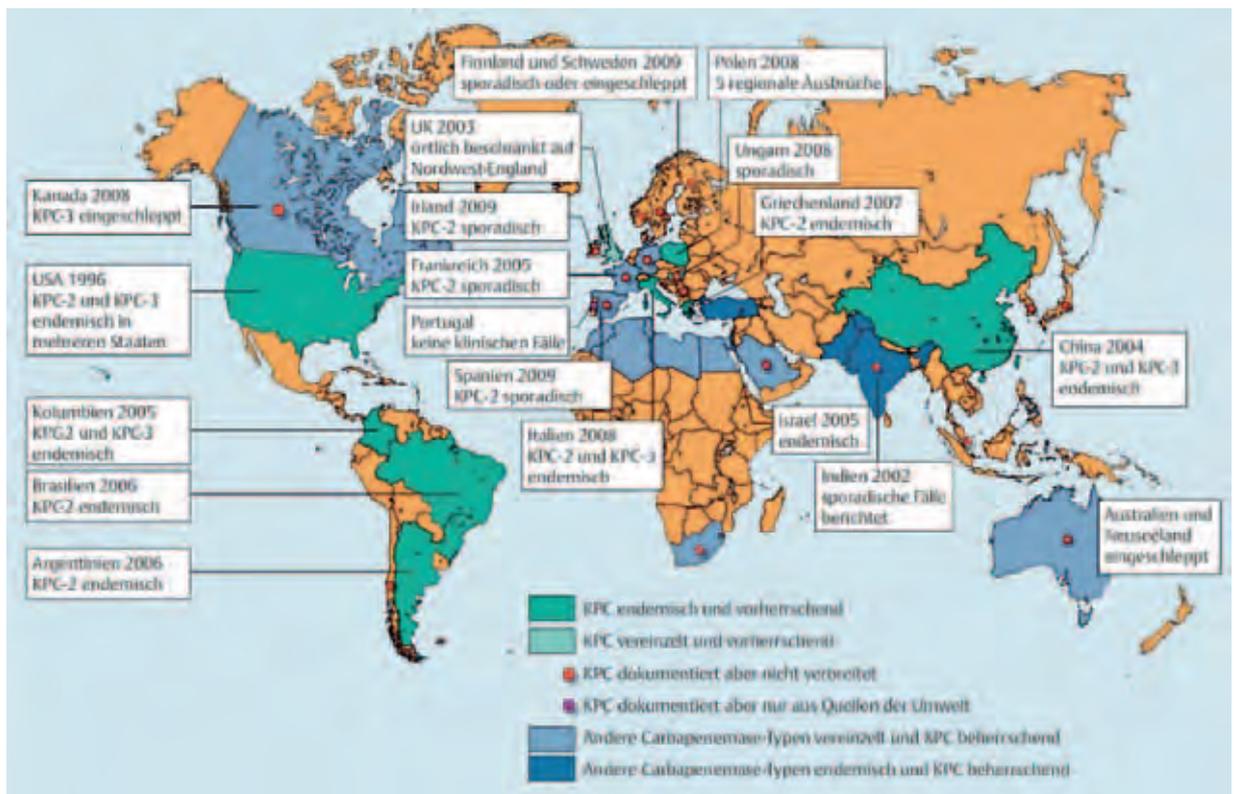


Abb. 1: Übersicht sogenannter KPC-Endemiegebiete, modifiziert nach [40]

chenland stieg die gleiche Zahl von <1 % im Jahr 2001 auf rund 70 % im Jahr 2012 an, und in Italien von <2 % im Jahr 2008 auf rund 35 % im Jahr 2013 [6] (Abb. 1). Die aktuelle Entwicklung in Deutschland ist graphisch in Abb. 2 dargestellt. Die Prävalenz von Carbapenem-resistenten Klebsiella-Isolaten liegt hier noch unter 1 % [7].

Wichtige Mechanismen der Carbapenem-Resistenz

Eine Carbapenem-Resistenz entsteht bei Enterobacteriaceae entweder durch die Produktion Carbapenem-hydrolysierender Enzyme (Carbapenemasen) oder sehr viel seltener durch den Verlust äußerer Membranporine in Kombination mit einer Überproduktion von AmpC-Beta-Laktamasen oder ESBL-Produktion [3, 8]. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) ist eine Klasse A-Beta-Laktamase und stellt den derzeit dominierenden Resistenzmechanismus bei CRE in den USA, Südamerika, Südeuropa, Israel und China dar [3, 8, 10]. Die verschiedenen KPC-Varianten hydrolysieren alle von der FDA und EMA zugelassenen Beta-Laktame und sind gegenüber den derzeit verfügbaren Beta-Laktamase-Inhibitoren einschließlich Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam stabil [8]. KPC-produzierende Bakterien weisen darüber hinaus in der Regel weitere Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen wie Fluorchinolonen und Aminoglykosiden auf, so dass nur wenige Behandlungsmöglichkeiten verbleiben [7, 8, 10].

Metallo-Beta-Lactamasen (MBL) hydrolysieren ebenfalls alle bekannten Beta-Laktam-Antibiotika bei Stabilität gegenüber derzeit verfügbaren Beta-Laktamase-Inhibitoren [3, 8]. Im Gegensatz zu KPCs können MBLs jedoch keine Monobaktame wie zum Beispiel Aztreonam hydrolytisch aufspalten [8], sodass deren Wirksamkeit erhalten bleibt. Bis vor einigen Jahren waren Verona-Integron-Encoded-MBL (VIM) und selten Imipenemase (IMP) die bei Enterobakterien dominierenden MBL-Typen. Im Jahr 2009 jedoch wurde die ebenfalls plasmidisch kodierte New-Delhi-MBL (NDM) erstmals in Indien nachge-

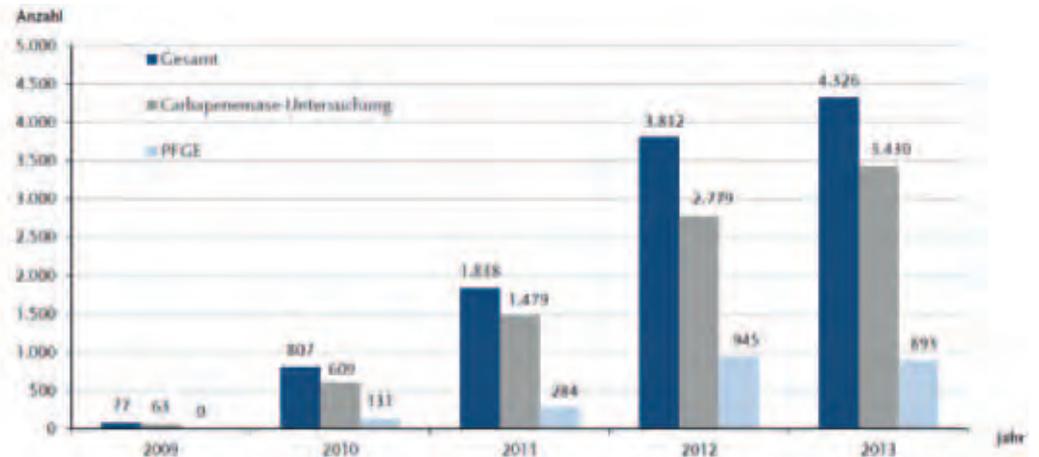


Abb. 2: Nachweise Carbapenemase-bildender Enterobakterien in Deutschland im Verlauf (Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum [NRZ] für gramnegative Krankenhauserreger 2009 bis 2013), modifiziert nach [41]

wiesen und avancierte dank ihrer raschen Verbreitung innerhalb weniger Jahre zur häufigsten MBL in Indien, Pakistan und Großbritannien [5, 8, 11]. Wie KPCs wird die NDM primär bei Klebsiella spp., aber auch bei verschiedenen anderen Spezies und Gattungen der Familie Enterobacteriaceae nachgewiesen [8, 11]. Oxacillinasen (OXA) sind Klasse D-Beta-Laktamasen, die nach ihrer Fähigkeit zur hydrolytischen Spaltung von Oxacillin benannt wurden. Innerhalb dieser Familie zeigen Enzyme vom OXA-48-Typ ausgeprägte Carbapenemase-Aktivität. Der Verbreitungsschwerpunkt von OXA-48-bildenden Bakterien liegt bislang in Südosteuropa, den Ländern Nordafrikas und in Indien [3, 7, 8, 10].

Mikrobiologischer Nachweis von Carbapenemasen

Carbapenemasen lassen sich durch den Einsatz verschiedener Verfahren detektieren. Der molekulargenetische Nachweis des Resistenzmechanismus mittels PCR bei Anzucht eines Carbapenemresistenten Isolates spielt im klinischen Alltag derzeit die größte Rolle. Bei Fehlen einer Carbapenemase ist die Bestimmung des Resistenzmechanismus meist sehr viel aufwändiger und epidemiologisch weniger bedeutsam [8]. Eine Empfindlichkeitstestung auf Basis der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ist therapierelevant. Der direkte Einsatz von PCR-Techniken aus Originalmaterial vermag die „turn-around-time“ (TAT)

erheblich zu verkürzen (<24 Stunden) im Vergleich zur herkömmlichen kulturellen Anzucht [10], jedoch lassen sich hierbei nur bereits bekannte – und somit „testbare“ – Carbapenemasen erfassen.

Derzeit verfügbare antibiotische Therapieoptionen

Die verfügbaren Daten zur Behandlung von Infektionen durch CRE stammen meist aus retrospektiven oder nicht-randomisierten Studien. Dementsprechend ist die Evidenz für bestimmte Empfehlungen begrenzt. Bei klinisch schwer verlaufenden CRE-Infektionen wird in der klinischen Praxis überwiegend mit einer Kombination aus unterschiedlichen Antibiotika therapiert [8].

Die derzeit verfügbaren Antibiotika mit hinreichender Aktivität gegen CRE sind Polymyxine (Colistin und Polymyxin B), Tigecyclin, Fosfomycin, Gentamicin und Amikacin (Tab. 1). Jede dieser Substanzen weist erhebliche Einschränkungen und relevante Nebenwirkungen auf [3, 7, 8]. Polymyxine sind mit Nephrotoxizitätsraten von 43 bis 60 % behaftet und weisen zusätzlich eine klinisch relevante Neurotoxizität auf [14, 15]. Ihre optimale Dosierung ist weitgehend unklar, da pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften erst vor kurzem besser charakterisiert wurden [16, 17]. Aus klinischer Sicht weisen Polymyxine oftmals Wirkdefizite auf, insbesondere bei Unterdosierung [20]. Mehrere Beobachtungsstudien lassen den Schluss

Antibiotikum	Wirkmechanismus	Empfohlene Dosierung	Dosisanpassung an die Nierenfunktion	Klinische Einschränkungen
Zugelassene Substanzen				
Colistin (i.v.)	Bindet an Lipopolysaccharide und Phospholipide in der äußeren Membran von Bakterien, so dass eine Membranpenetration intrazellulärer Komponenten erfolgt, wird als Prodrug Colistimethat-Natrium verabreicht	<ul style="list-style-type: none"> • Colistimethat-Natrium 6 bis 12 Mio. IE alle 24 h (aufgeteilt in 2 bis 3 Einzeldosen), Ladungsdosis: 9 bis 12 Mio. IE • 1 Mio IE Colistimethat-Natrium entspricht ca. 33 mg Colistin-Base • Eine Ladungsdosis von 9 bis 12 Mio. IE Colistimethat-Natrium ist notwendig, um rasch therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen 	Erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotoxizität und Neurotoxizität • Klinische Wirkungseinschränkung bei Anwendung als Monotherapie • Optimale Dosierung und mikrobiologische Resistenztestung noch nicht abschließend geklärt • Heteroresistenz ist verbreitet • Nur niedrige Konzentration im Respirationstrakt, daher (zusätzliche) inhalative Therapie sinnvoll
Polymyxin B (i.v.)	Ähnlich wie Colistin, allerdings wird die Substanz bereits in der aktiven Form appliziert	1.5 – 2.5 mg/kg KG (entspricht 15.000 – 25.000 IE) alle 24 h	Nicht erforderlich	Wie Colistin, erreicht jedoch nur geringe Konzentrationen in den ableitenden Harnwegen
Tigecyclin (i.v.)	Bindet an die 30S Untereinheit von Ribosomen, dadurch Blockade der Bindung von tRNA	100 mg Ladungsdosis, gefolgt von 50 mg alle 12 h	Nicht erforderlich (biliäre Exkretion)	<ul style="list-style-type: none"> • Nur geringe Konzentration in Blut und Urin • Nicht bakterizid • Übersterblichkeit in klinischen Studien bei Anwendung der zugelassenen Dosierung von 50 mg alle 12 h
Fosfomycin (i.v.)	Inhibiert die Peptidoglykan-Biosynthese (und damit den Aufbau der Zellwand)	<ul style="list-style-type: none"> • Orale Formulierung: 3 g (als Einmaldosis p.o.) • i.v.-Formulierung: 2 – 8 g alle 6 – 8 h (übliche Tagesdosis max. 24 g) 	Nicht erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • i.v.-Formulierung in den USA nicht erhältlich • Optimale Dosierung bei CRE-Infektionen unklar • Geringe Resistenzbarriere, daher außerhalb der Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen kein Einsatz als Monotherapie
Gentamicin (i.v.)	Bindet an 16S-rRNA als Teil der 30S-Untereinheit bakterieller Ribosomen, dadurch Blockade der mRNA-Translokation. Bindet ebenfalls an die äußere Membran, so dass eine Membranpenetration intrazellulärer Komponenten erfolgt	<ul style="list-style-type: none"> • Empfohlen: 5 – 7 mg/kg KG alle 24 h • Konventionell: 2 – 3 mg/kg KG Ladungsdosis, gefolgt von 1.5 – 2 mg/kg KG alle 8 h 	Erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotoxizität und otovestibuläre Toxizität • Suboptimale klinische Wirksamkeit bei bakteriämischen Infektionen in der Anwendung als Monotherapie • Geringe Konzentration im Respirationstrakt und verminderte Aktivität bei saurem pH-Wert • Variable Aktivität gegen CRE (ca. 40 % der KPC-bildenden Bakterien in den USA und fast alle NDM-Bildner sind resistent)
Amikacin (i.v.)	Wie Gentamicin	<ul style="list-style-type: none"> • Empfohlen: 15 mg/kg KG alle 24 h • Konventionell: 7.5 mg/kg KG alle 12 h 	Erforderlich	Wie Gentamicin, aber: <ul style="list-style-type: none"> • Geringere Nephrotoxizität und Ototoxizität • Geringere antibakterielle Aktivität gegen CRE
Avibactam (i.v.)	Beta-Laktamase-Inhibitor mit Aktivität gegen Carbapenemasen der Ambler-Klasse A (z. B. KPC)	Zulassung durch die FDA (als Avycas®) bzw. EMA (als Zavicefta®) bislang nur in fixer Kombination mit Ceftazidim in einer Dosierung von 2 g / 0,5 g alle 8 h	Erforderlich	Besitzt keine Aktivität gegen Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. VIM, NDM)

In klinischer Prüfung befindliche Substanzen

Relebactam (i.v.)	Beta-Laktamase-Inhibitor mit Aktivität gegen Carbapenemase der Ambler-Klassen A (z. B. KPC) und C (AmpC)	Wird derzeit in fixer Kombination mit Imipenem/Cilastatin in Phase-3-Studien für die Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen bzw. komplizierten Infektionen der ableitenden Harnwege untersucht	Erforderlich	Besitzt keine Aktivität gegen Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. VIM, NDM)
Plazomicin (i.v.)	Gleicher Wirkmechanismus wie andere Aminoglykoside, jedoch ohne Einschränkung der Aktivität durch Aminoglykosid-modifizierende Enzyme	Wird derzeit in einer Dosierung von 15 mg/kg KG alle 24 h in Phase-3-Studien untersucht	Erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger nephrotoxisch und ototoxisch als andere Aminoglykoside • Nicht aktiv gegen Isolate, die durch ribosomale Methyltransferasen resistent gegen Aminoglykoside sind (z. B. die meisten NDM-produzierenden Bakterien)

Tabelle 1: Zugelassene und in klinischer Prüfung befindliche Antibiotika mit Wirksamkeit gegen Carbapenem-resistente Enterobakterien, modifiziert nach [3, 7].

Abkürzungen: CRE = Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae; d = Tag; h = Stunde; IE = internationale Einheiten; i.v. = intravenös; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KPC = Klebsiella pneumoniae Carbapenemase; mRNA = Messenger-RNA; NDM = New Delhi Metallo-Beta-Laktamase; rRNA = ribosomale RNA; tRNA = Transfer-RNA; VIM = Verona-Integron-Encoded Metallo-Beta-Laktamase

zu, dass die Behandlung von Infektionen mit einer Polymyxin-Monotherapie ungünstigere klinische Ergebnisse liefert als die mit Beta-Laktam-Antibiotika, auch nach Adjustierung für sogenannte „confounders“ [3, 7, 8, 20].

Für Tigecyclin gelten hinsichtlich der Behandlung von invasiven CRE-Infektionen noch gravierendere Vorbehalte. Tigecyclin ist nicht bakterizid [21], so dass seine Wirksamkeit gerade bei abwehrgeschwächten Patienten als eingeschränkt betrachtet werden muss, und es besitzt keine Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Die Anwendung von Tigecyclin geht mit niedrigen Plasmaspiegeln und geringen Harnwegskonzentrationen einher, woraus unzureichende Behandlungserfolge bei bakteriämischen Infektionen und Harnwegsinfektionen resultieren [21]. Die Zulassung von Tigecyclin durch die FDA und die europäische Arzneimittelbehörde EMA umfasst die Therapie von komplizierten Infektionen der Haut-/Weichgewebe, intraabdominellen Infektionen sowie ambulant erworbenen Pneumonien. Selbst bei Anwendung für diese Indikationen zeigen sich innerhalb von randomisierten Studien eine erhöhte Mortalität und geringere Heilungsraten im Vergleich zu anderen Antibiotika, insbesondere bei der Behandlung bakteriämischer

Infektionen [3, 22]. Unter Berücksichtigung von Pharmakodynamik/Pharmakokinetik-Aspekten und verfügbaren klinischen Daten wird daher eine Erhöhung der üblichen Tagesdosis auf zum Beispiel die doppelte Dosis diskutiert [8]. Bislang ist eine Ladungsdosis von 100 mg i.v. am Tag 0 und eine Erhaltungsdosis von zweimal 50 mg i.v. an den nachfolgenden Tagen üblich.

Fosfomycin liegt in einer oralen und einer intravenösen Darreichungsform vor. Das orale Fosfomycin-Trometamol spielt nur in der Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen eine Rolle und wird für diese Indikation als Einmalgabe (3 g p.o.) empfohlen [8]. Eine orale Therapie bei schwer verlaufenden Infektionen durch empfindlich getestete Erreger ist nicht sinnvoll. Die intravenöse Formulierung von Fosfomycin wird wegen der guten Gewebegängigkeit häufig als synergistischer Kombinationspartner eingesetzt. Eine Monotherapie mit Fosfomycin i.v. hingegen kann zu einer raschen Resistenzentwicklung führen [8]. Bei einer Infektion durch CRE wählt man eine eher hohe Dosis von 3 x 5 – 8 g i.v. Auch bei Fosfomycin wird analog zur Applikation von Colistin der Einsatz einer Ladungsdosis von z. B. 12 g i.v. diskutiert. Wegen des hohen Natriumgehalts von 14,5 mmol Na⁺ in 1 g Fosfomycin kann die Substanz

jedoch nicht bei jedem intensivmedizinischen Patienten zum Einsatz kommen. Studien über eine Kombination von Fosfomycin mit Colistin bei Fremdkörperassozierten Infektionen oder von Fosfomycin mit einem Aminoglykosid bei *P. aeruginosa*-Infektionen liefern Hinweise für eine indifferente bis additive Wirkung gegenüber einer Monotherapie [8]. Die Aktivität von Aminoglykosiden gegen CRE ist variabel. CRE sind in aller Regel besser mit Gentamicin behandelbar als mit Amikacin und werden fast immer resistent gegen Tobramycin getestet [3, 7]. NDM-produzierenden CRE sind in der Regel resistent gegen alle verfügbaren Aminoglykoside [11]. Auch im Falle einer guten in-vitro Aktivität gelten Aminoglykoside als suboptimale Therapieoptionen wegen ihrer hohen Nephrotoxizitätsrate und der otovestibulären Toxizität mit irreversibler Innenohrschwerhörigkeit [27]. Zudem weisen sie eine schlechte Penetration ins Lungengewebe [8] und eine vergleichsweise geringe Wirksamkeit bei der Anwendung als Monotherapie für gramnegative Bakteriämien auf [8].

Zusätzlich zu den bereits genannten klinischen Einschränkungen müssen leider auch für Polymyxine, Tigecyclin, Fosfomycin und Aminoglykoside ansteigende Resistenzraten bei der Behandlung von CRE-Infektionen

berücksichtigt werden [3, 8]. Daher erscheint die Verwendung von Kombinationstherapien sinnvoll und notwendig [3, 7, 8]. In-vitro Synergien gegen CRE sind insbesondere für Polymyxine und Carbapeneme dokumentiert [28, 29], trotz Vorliegen einer Resistenz gegen Carbapeneme. In einer klinischen Beobachtungsstudie aus Italien bei 125 Patienten mit Bakteriämien durch KPC-produzierenden *K. pneumoniae* war die 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, deutlich niedriger als bei der Anwendung von Monotherapien (34 % vs. 54 %) [25]. Andere Studien haben diese Ergebnisse bestätigt, wobei am häufigsten ein Benefit für Polymyxin-Carbapenem-Kombinationstherapien gezeigt werden konnte [8, 28]. Der Einsatz von Carbapenemen bei Infektionen durch CRE mag zunächst ungewöhnlich wirken, aber nicht in allen Fällen liegen tatsächlich gleichmäßig hohe MHK-Werte für die einzelnen Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Doripenem und Ertapenem) vor [8]. Nutzen sollte man eine Dosissteigerung sowie verlängerte Infusionsdauer als Option der Wirkverstärkung. Dabei müssen die therapeutische Breite, die physikalisch-chemische Stabilität der Infusionslösung, die erreichbaren Plasma- und Gewebespiegel und die gemessene MHK des Erregers berücksichtigt werden [8]. Nach Modellrechnungen kann man auch bei gesteigerter renaler Clearance (150 ml/min) zum Beispiel mit einer Tagesdosis von 4 g Meropenem verteilt auf vier Einzeldosen mit verlängerter Infusionsdauer (2 – 4 Stunden) eine Plasmakonzentration erreichen, die für Erreger mit einer MHK von 4 – 8 mg/l (niedriggradige Resistenz) ausreichend sein kann. Ein infektiologisches Konsil bzw. Rücksprache mit einem Experten für antimikrobielle Chemotherapie ist jedoch nötig, da viele Details – vor allem auch die therapeutische Breite und das Erreichen ausreichender Wirkspiegel im Zielkompartiment – zu beachten sind [7, 8].

Die optimale Behandlung von Infektionen durch CRE, die resistent gegen alle genannten Antibiotika

sind, ist gegenwärtig unklar. Ein in Griechenland verfolgter Ansatz bei Infektionen durch panresistente KPC-produzierende *K. pneumoniae* ist, Ertapenem entweder mit Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Doripenem zu kombinieren [3, 7, 8]. Die Rationale für diese Kombination ist, dass KPC größere Affinität für Ertapenem als für andere Carbapeneme aufweist, so dass Ertapenem als „Enzymfänger“ primär der Bindung von KPC dienen soll, um die Verfügbarkeit für die Hydrolyse des anderen angewandten Carbapenems zu reduzieren. Dieser Ansatz hat sich in-vitro sowie im Mausmodell als wirksam erwiesen [30] und wurde bei der Behandlung von vier Patienten mit panresistenten KPC-produzierenden *K. pneumoniae* klinisch erfolgreich angewandt [31, 32].

Neue Antibiotika mit Wirksamkeit gegen CRE

Die Pipeline der Neuentwicklung von Substanzen mit Wirkung gegen CRE ist überschaubar [3, 7, 8] (Tab. 1). Nennenswert sind das neue Aminoglykosid Plazomicin (ACHN-490) sowie die neuen Beta-Laktamase-Inhibitoren Avibactam (NXL 104) und Relebactam (MK-7655), die in Kombination mit unterschiedlichen Beta-Laktam-Antibiotika getestet wurden und für die bereits Zulassungsverfahren angebahnt bzw. eingeleitet wurden [7, 8]. Für die fixe Kombination von Ceftazidim und Avibactam ließ sich in Phase-3-Studien eine ausgezeichnete in vitro-Aktivität gegen KPC-bildende Enterobacteriaceae zeigen, so dass von der US Food and Drug Administration (FDA bzw. EMA) kürzlich eine Zulassung erteilt wurde [33]. Bemerkenswert ist, dass Avibactam leider keine Aktivität gegen MBLs wie VIM oder NDM besitzt [34, 35]. Das gleiche gilt für Relebactam, das in Phase 3 der klinischen Prüfung in einer festen Kombination mit Imipenem/Cilastatin getestet wurde [36]. Plazomicin ist ein neues Aminoglykosid, das sich ebenfalls in Phase 3 der klinischen Prüfung befindet und eine Aktivität gegen CRE besitzt, wenn diese bereits resistent gegen herkömmliche Aminoglykoside aufgrund Amino-

glykosid-modifizierender Enzyme sind [37]. Allerdings ist Plazomicin nicht ausreichend gegen NDM-bildende Bakterien wirksam, die in der Regel ribosomale Methyltransferasen besitzen, die zur Resistenz gegen Aminoglykoside führen [3, 7].

Fazit

Die bestehenden Grenzen der genannten, kurz vor der Zulassung stehenden Antibiotika sowie der Mangel an erfolgversprechenden experimentellen Substanzen verdeutlichen sehr einprägsam, wie wichtig eine Erhöhung von Investitionen in die klinische Antibiotika-Forschung und die damit verbundene gesamtgesellschaftliche Verantwortung ist [38, 39]. Die Verbesserung der Heilungschancen von invasiven Infektionen durch CRE wird maßgeblich an die Entwicklung und Zulassung neuer Antibiotikaklassen geknüpft sein. Da die derzeit verfügbaren antibiotischen Therapiemöglichkeiten äußerst begrenzt sind, kommt stringent praktizierten Maßnahmen zur Infektionsprävention sowie sorgsam praktiziertem Antibiotic Stewardship (ABS) herausragende Bedeutung zu.

Die ungekürzte Vollversion des Artikels kann in der Online-Ausgabe der Zeitschrift *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2/2016 (erschieden im April 2016), dem Publikationsorgan der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), im Internet unter www.avponline.de abgerufen werden.

Finanzielle Unterstützung

Dieser Beitrag wurde ohne finanzielle Unterstützung Dritter verfasst.

Interessenkonflikt

Der Autor erhielt Vortragshonorare bzw. Unterstützung für Kongressbesuche von den Firmen Astellas, InfectoPharm, MSD, Novartis, Pfizer sowie von der Falk Foundation.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Lübbert, D.T.M.&H. (Liv.)

Leiter des Fachbereichs Infektions- und Tropenmedizin, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de