

Management von Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern in der Intensivmedizin

– Ein Fallbeispiel –

Zusammenfassung

Antibiotikaresistenzen stellen ein zunehmendes Problem in der Medizin dar. Insbesondere im gramnegativen Bereich zeichnet sich hierbei durch 3- und 4MRGN (multiresistente gramnegative) Erreger eine ernst zu nehmende Entwicklung ab. Bei größer werdender Patientenmobilität scheint hierbei der „Import“ multiresistenter Keime relevant zu sein.

Im Fallbeispiel wird über eine kritisch kranke lybische Patientin berichtet, welche trotz Ausschöpfen aller medikamentöser und nicht-medikamentöser Maßnahmen im therapierefraktären septischen Multiorganversagen aufgrund einer Sepsis mit 4MRGN *Klebsiella pneumoniae* verstarb.

Aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten ist die Prävention von Infektionen und Keimausbreitung besonders wichtig, sodass auch die Empfehlungen hierzu vorgestellt werden.

Abstract

The emergence of resistance to antibiotics is a problem which is getting more and more important. Especially carbapenem-resistant Gram-negative bacteria are a growing problem. International travel of patients leads to spreading of resistant strains.

This article describes the case of a critically ill Lybian woman, who under treatment died from septic organ failure due to a systemic infection with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*.

Management of patients with multi-resistant Gram-negative bacteria in the ICU – a case report

A. Rieger¹ · M. M. Heiss¹ · F. Wappler² · S. G. Sakka²

Because of very limited therapeutic options, prevention of infection and spreading is very important and current recommendations are presented.

Einleitung

Die Sepsis stellt eine der Haupttodesursachen in Industrieländern dar. Im Jahre 2009 starben in den USA 229.044 Menschen an einer schweren Sepsis (nach „alter“ Sepsis-2-Definition), somit war dies nach kardiovaskulären und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache [1]. Gleichzeitig sank allerdings die Krankenhaussterblichkeit im Zeitraum von 2004–2009 von 35,2% auf 25,6% bzw. von 17,8% auf 12,1%, je nach verwendeter Berechnungsmethodik [1], was möglicherweise auf eine gestiegene Sensibilisierung in Hinblick auf die Prävention, Diagnose und Therapie zurückzuführen ist.

In Deutschland stieg von 2007 bis 2013 die Krankenhaushäufigkeit der Sepsis jährlich um durchschnittlich 5,7% an, 2013 starben 67.849 Menschen an oder mit einer Sepsis [2]. Mit 58,8% für den septischen Schock bleibt die Sterblichkeitsrate in Deutschland weiterhin hoch [2].

Klebsiella spp. gehören mit einem Anteil von 6,7 % zu den häufigsten Erregern der bakteriellen Sepsis und mit bis 9,8% zu den häufigsten Erregern der nosokomial erworbenen Pneumonie [3,4]. Hierbei findet sich vorwiegend *K. pneumoniae*

- 1 Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
- 2 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Klinikum der Universität Witten/Herdecke mit Sitz in Köln, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Krankenhaus Merheim, Köln
(1. Direktor: Prof. Dr. M. M. Heiss,
2. Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)

Schlüsselwörter

Multiresistente gramnegative Erreger – Colistin – Intensivmedizin – Septisches Multiorganversagen

Keywords

Multi-resistant Gram-negative Bacteria – Colistin – Critical Care – Septic Multiple Organ Failure

(KP). Andere *Klebsiella* spp., wie z.B. *K. oxytoca*, sind epidemiologisch weniger relevant, die Differenzierung kann über unterschiedliche biochemische oder molekularbiologische Verfahren wie beispielsweise den Indol-Test oder eine PCR erfolgen.

Nach den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI) werden multiresistente gramnegative Erreger (MRGN; international: multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDR-GNB)) gemäß ihrer Resistenz gegenüber vier verschiedenen Antibiotikagruppen klassifiziert, d.h. eine Resistenz gegenüber allen Gruppen entspricht 4MRGN [5] (Tab. 1).

International existieren verschiedene Klassifizierungssysteme zur Beschreibung resistenter gramnegativer Erreger. Eine

Tabelle 1

Klassifizierung multiresistenter Enterobakterien auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R = resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel; aus [5]).

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien	
		3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cefotaximid	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R

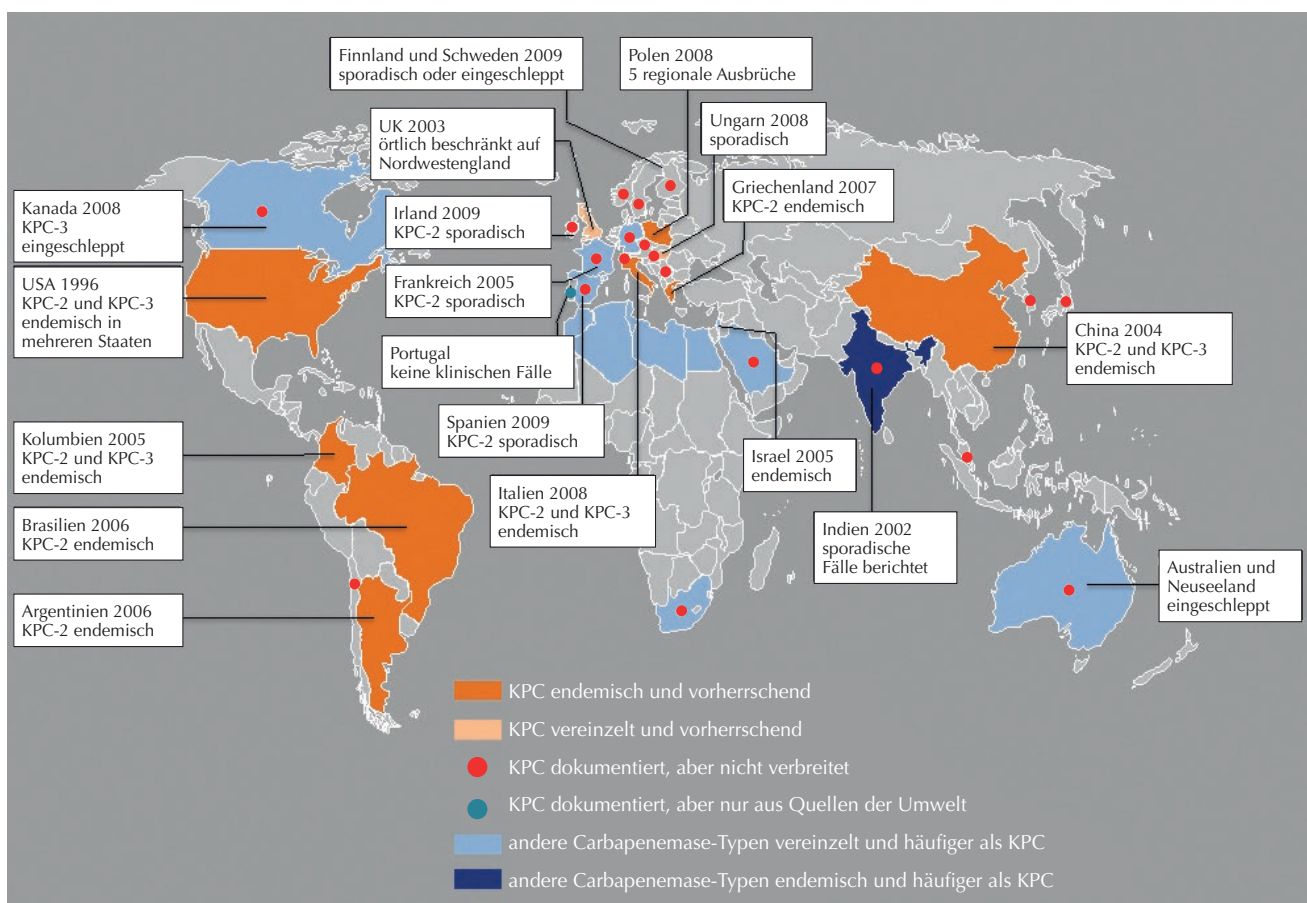
¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Expertengruppe mit Mitgliedern vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und des Centers

for Disease Control and Prevention (CDC) definierte beispielsweise multi-drug-resistant (MDR)-, extensively drug-

Abbildung 1



Übersicht der Endemiegebiete für Carbapenemase-bildende *K. pneumoniae*-Stämme (sog. KPC-bildende *K. pneumoniae*-Stämme). Modifiziert nach [8,9].

resistent (XDR)- oder pandrug-resistent (PDR)-Erreger [6]. MDR bedeutet eine Resistenz in mindestens drei der gelisteten Substanzen, XDR definiert eine Resistenz gegen alle außer zwei der gelisteten Antibiotikaklassen und PDR impliziert eine Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen. In diesem System würden MDR den 3MRGN und XDR und PDR den 4MRGN entsprechen.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI hat eine Definition multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) auf Basis der phänotypischen Resistenz gegen klinisch relevanten Antibiotikagruppen eingeführt (Tab. 1).

Gemäß des nationalen Surveillance Systems of Antibiotic Use and Bacterial Resistance in Intensive Care Units (SARI) waren im Jahre 2010 auf den teilnehmenden Intensivstationen 0,5% bzw. 0,6% der analysierten *K. pneumoniae*-Stämme resistent gegenüber Imipenem bzw. Meropenem als Surrogat für 4MRGN [5]. Im Jahre 2007 zeigten sich in der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) noch keine Resistenzen gegen Imipenem oder Meropenem, das Antibiotikaresistenz-Surveillance-System (ARS) des RKI aus dem Jahre 2010 benannte eine Resistenz gegenüber Imipenem von 0,1%. Die in den letzten Jahren steigende Anzahl an Einsendungen Carbapenem-resistenter Isolate, beispielsweise an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger (Abteilung für Medizinische Mikrobiologie der Ruhr-Universität Bochum), deutet darauf hin, dass sich Deutschland gerade am Beginn einer Entwicklung befindet, bei der es zur Zunahme von Carbapenemase-bildenden *K. pneumoniae*-Stämmen kommt [5].

Ein nicht unerhebliches Problem scheint hierbei der „Import“ resistenter Stämme zu spielen [7] (Abb. 1). Auch die Einfuhr Carbapenemase-produzierender Enterobacteriaceae von reisenden Deutschen hat eine zunehmende Bedeutung erlangt. In einer prospektiven Kohortenstudie konnte kürzlich gezeigt werden, dass 30,4% zuvor gesunder Reiserück-

kehrer (vornehmlich aus Asien, Afrika und Südamerika) mit *E. coli* (3MRGN) und 8,6% zusätzlich mit *K. pneumoniae* (3MRGN) kolonisiert waren [10].

Dies ist insofern relevant, da allgemein angenommen wird, dass eine Kolonisation in den meisten Fällen einer Infektion vorausgeht. So konnte in einer griechischen Studie bei Patienten mit einer Bakteriämie durch Carbapenemase-tragende *K. pneumoniae* in mehr als der Hälfte der Fälle (54,7%) eine vorausgegangene Kolonisation nachgewiesen werden [11]. Aufgrund der großen infektionsbezogenen Mortalität und der sehr limitierten Therapiemöglichkeiten stellen Infektionen mit MRGN auch in Deutschland nicht nur auf Intensivstationen ein zunehmendes Problem dar.

Im Folgenden soll beispielhaft ein Fall aus unserer Klinik dargestellt werden. Anhand einer Fallpräsentation einer lybischen Patientin sollen exemplarisch die Probleme bei der Diagnostik und Therapie einer durch 4MRGN *K. pneumoniae*-bedingten Sepsis aufgezeigt werden.

Kasuistik

Anamnese

Die 59-jährige Patientin wurde im Februar 2015 auf der operativen Intensivstation unserer Klinik aufgenommen, nachdem im Oktober 2014 eine Spondylodese (C0-C4) in einem anderen deutschen Krankenhaus aufgrund einer zervikalen Stenose durchgeführt worden war. Klinisch führend war ein progredientes Querschnittssyndrom. Es bestanden multiple Vorerkrankungen, u.a. ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus II mit Nephropathie, ein arterieller Hypertonus, eine koronare Herzerkrankung mit Z.n. aortokoronarer Bypassoperation im Jahre 2010 und ein sakraler Dekubitus aufgrund der Immobilität der Patientin.

Befund

Bereits bei Aufnahme waren die Infektparameter erhöht: Leukozytenzahl 11,1/nl (Referenzbereich 3,5–9,8), C-

reaktives Protein (CRP) 174 mg/l (Referenzbereich <5) und Procalcitonin (PCT) 0,56 ng/ml (Referenzbereich <0,5). Die Patientin war febril (38,8°C).

In der mikrobiologischen Aufnahmediagnostik ließen sich im Dekubitusabstrich *E. faecalis*, *P. mirabilis*, 3MRGN *E. coli*, 3MRGN *P. aeruginosa* sowie 4MRGN *K. pneumoniae* (Colistin-sensibel, MHK-Bestimmung (nach EUCAST für Enterobakterien): Imipenem: 12 mg/l (S bis 2; I 4-8; R ab 16) = R, Meropenem: 16 mg/l (S bis 2; I 4-8; R ab 16) = R, Ertapenem: >32 mg/l (S bis 0,5; I=1; R ab 2) = R; Aminoglykosid- und Tigecyclin-resistent) nachweisen. Im Urin fanden sich zwei verschiedene KP-Stämme, von denen sich einer als resistent gegenüber Colistin erwies. Das nationale Referenzzentrum ermittelte den Typ OXA-232 (Variante von OXA-48, OXA-48-like). Bei Aufnahme gewonnene Blutkulturen blieben steril.

Therapie und Verlauf

Zwei Tage nach Aufnahme erfolgte bei Progredienz der neurologischen Defizite und CT-morphologischem Verdacht auf eine Spondylodisizitis die Korporektomie von HWK 5 und 6 mit osteosynthetischer Stabilisierung. Ein intraoperativer Abstrich blieb steril. Postoperativ konnte die Patientin zunächst vom Respirator entwöhnt und extubiert werden, musste jedoch bei respiratorischer Insuffizienz reintubiert werden.

Der intensivmedizinische Verlauf gestaltete sich prolongiert, es erfolgten mehrere chirurgische Débridements im Bereich des sakralen Dekubitus mit Einsatz einer Vakuum-Verband-Therapie.

Am Tag 7 entwickelte die Patientin Temperaturen bis 38,2°C und einen Anstieg der Infektparameter (Leukozytenzahl 19,5/nl, CRP 236 mg/l, PCT 1,01 ng/ml; Tab. 2).

Die antibiotische Therapie mit einem Carbapenem (Imipenem 3x1 g tgl.) wurde begonnen. Hierunter fielen die Infektparameter zunächst ab, waren dann allerdings wieder ansteigend. Nach mikrobiologischem Nachweis von Colistin-

Tabelle 2

Übersicht über den Verlauf von laborchemischen Entzündungsparametern, Körpertemperatur und Katecholaminbedarf anhand der Höchstwerte für die jeweiligen Tage.

Tag	Leukozytenzahl [nl]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Körpertemperatur [°C]	Noradrenalin [µg/kg/min]
1	11,1	174	0,56	38,8	0
7	19,5	236	1,01	38,2	0,12
14	19,8	201	5,44	37,5	0,60
30	21,5	225	1,11	37,0	0,16
53	74,4	229	4,47	36,7	0,88
86	14,4	97	2,31	37,1	2,04

CRP = C-reaktives Protein, PCT = Procalcitonin.

Referenzbereiche für Leukozytenzahl: 3,5-9,8/nl, CRP: <5 mg/l und PCT: <0,5 ng/ml.

sensibler 4MRGN K. pneumoniae in Blutkulturen wurde die antibiotische Therapie um Colistin erweitert (Loading-Dose 150.000 IE/kg KG (=9 Millionen IE) i.v., danach 4,5 Millionen IE/Tag i.v. bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Bereits ab dem 4. Tag nach der Aufnahme bestand ein wechselhaft ausgeprägter Vasopressorbedarf. Die Patientin wurde tracheotomiert, der Dekubitus

plastisch gedeckt und ein Sigmastoma angelegt, um ein Ausheilen der plastischen Deckung ohne Stuhlkontamination zu ermöglichen. Bei erneut ansteigendem Infektlabor wurde die antibiotische Therapie bei Nachweis von S. epidermidis an der Katheterspitze eines ZVKs und Vancomycin-resistenten Enterokokken (E. faecium) im Dekubitus um Daptomycin erweitert. Blutkulturen

unter dieser antiinfektiven Therapie erbrachten keinen Erregernachweis.

Das Infektlabor war in der Folge rückläufig, sodass eine ca. 3 Wochen anhaltende Antibiotikapause folgte. Am Tag 53 nach der Aufnahme stiegen die Sepsismarker erneut massiv an (Leukozytenzahl 74,4/nl, CRP 229 mg/l, PCT 4,47 ng/ml), sodass bei zunehmendem Vasopressorbedarf (Noradrenalin 0,79 µg/kg/min) eine Therapie mit Daptomycin (700 mg tgl., entspricht ca. 6 mg/kg KG tgl.), Colistin (s.o.) und Meropenem (4 g tgl.) eingeleitet wurde. Mikrobiologisch war die 4MRGN K. pneumoniae (Colistin/Tigecyclin/Aminoglykosid-resistent, Carbapenem-MHK s. „Befund“) mittlerweile im Urin, im Dekubitusabstrich, in der Wundbiopsie sakral und im Trachealsekret nachweisbar. Zusätzlich fand sich ein pansensibler P. aeruginosa in der Blutkultur und im Trachealsekret.

Unter o.g. Therapie kam es erneut zu einer klinischen und laborchemischen Befundbesserung.

Nach 5-tägiger Dauer wurde die Therapie mit Daptomycin, nach 10-tägiger Dauer

die Therapie mit Colistin und Meropenem beendet. Wenige Tage später war die Colistin-resistente *K. pneumoniae* nun in mehreren Blutkulturen nachweisbar. Der Wechsel vom Carbapenem auf Ceftazidim war ohne klinischen Erfolg. Die Patientin verstarb ca. 3 Monate nach der Aufnahme auf unserer Intensivstation unter breiter antiinfektiver Medikation im therapierefraktären septischen Multiorganversagen.

Diskussion

Die Übertragung von *Klebsiella* spp. erfolgt in den meisten Fällen als Schmierinfektion, dies zeigen Analysen von Ausbruchsdatenbanken [5]. Das natürliche Reservoir ist der menschliche Darm. Dies begründet die Notwendigkeit geeigneter hygienischer Maßnahmen, insbesondere einer adäquaten Händedesinfektion.

Infektionen und Kolonisationen mit 4MRGN sind ein Problem von zunehmender Bedeutung und erfordern nicht nur auf Intensivstationen besondere Vorkehrungen. Oberstes Gebot in der Behandlung von Verläufen wie dem oben genannten ist die Prävention von Infektionen und einer Keimübertragung. Dies begründet sich mitunter durch die extrem limitierten therapeutischen Möglichkeiten sowie die schwer durchführbare Möglichkeit einer Dekontamination von Patienten [12]. Bei einer Blutstrominfektion mit 4MRGN *K. pneumoniae* ist die infektionsbezogene Mortalität deutlich größer als bei einer Infektion mit 3MRGN *K. pneumoniae* (48% versus 22%) [13]. Auch unsere Patientin verstarb letztendlich an einer systemischen Infektion.

KRINKO-Empfehlungen

Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim RKI beinhalten, dass Patienten mit nachgewiesener Kolonisation oder Infektion mit 4MRGN *K. pneumoniae* in allen Krankenhausbereichen zu isolieren sind. Bei 3MRGN-Keimen sollte in sog. Risikobereichen

wie Intensivstationen und hämatologischen Stationen eine Isolierung vorgenommen werden, in anderen Bereichen sind Maßnahmen der Basishygiene ausreichend [14]. Bei unserer Patientin erfolgten während des gesamten intensivstationären Behandlungszeitraumes strenge Isolierungsmaßnahmen gemäß der KRINKO-Empfehlungen, was dazu führte, dass eine Übertragung des 4MRGN *K. pneumoniae*-Stammes auf andere Patienten vermieden werden konnte. Bei allen Maßnahmen ist die Anwendung einer korrekt durchgeführten Händedesinfektion grundlegend. Eine konsequente Händehygiene ist Mittel der ersten Wahl, um nosokomiale Infektionen zu verhindern. Non-Compliance ist hier ein persistierendes Problem und Pittet et al. konnten mit Hilfe von Modellen zu einem gesteigerten Verständnis von Übertragungsmechanismen von Keimen und Fehlerquellen bei der Händehygiene beitragen [14].

Ungeklärt ist, ob eine personenbezogene medizinische Betreuung der MRGN-Träger angezeigt ist. Bei einer Besiedlung mit MRGN der gleichen Spezies und identischem Resistenzmuster ist prinzipiell eine Kohortenisolierung möglich [15]. Ein mikrobiologisches Screening wird bei Risikopopulationen empfohlen. Zu diesen zählen **1.** Patienten aus Hochrisikogebieten (wie in unserem Falle), **2.** Patienten, die in den letzten drei Monaten mindestens drei antibiotische Therapien erhalten haben (hiervon war in unserem Fall nicht auszugehen, da die Patientin zunächst ambulant und ca. eine Woche zuvor in Dubai hospitalisiert war und im Entlassbrief keine antibiotische Therapie erwähnt war), **3.** Patienten mit schweren immunsupprimierenden Grunderkrankungen und **4.** Patienten, die aus Phase-B-Einrichtungen nach mehr als 4-wöchigem Aufenthalt verlegt werden. In diesen Fällen sollten ein tiefer Rektalabstrich sowie ggf. Proben aus Urin und Wunden erfolgen [16]. Auch in unserem Falle erfolgte ein umfangreiches Aufnahmescreening, was bereits initial ein mikrobiologisches Risikoprofil offenlegte.

Therapie bei nachgewiesener Infektion

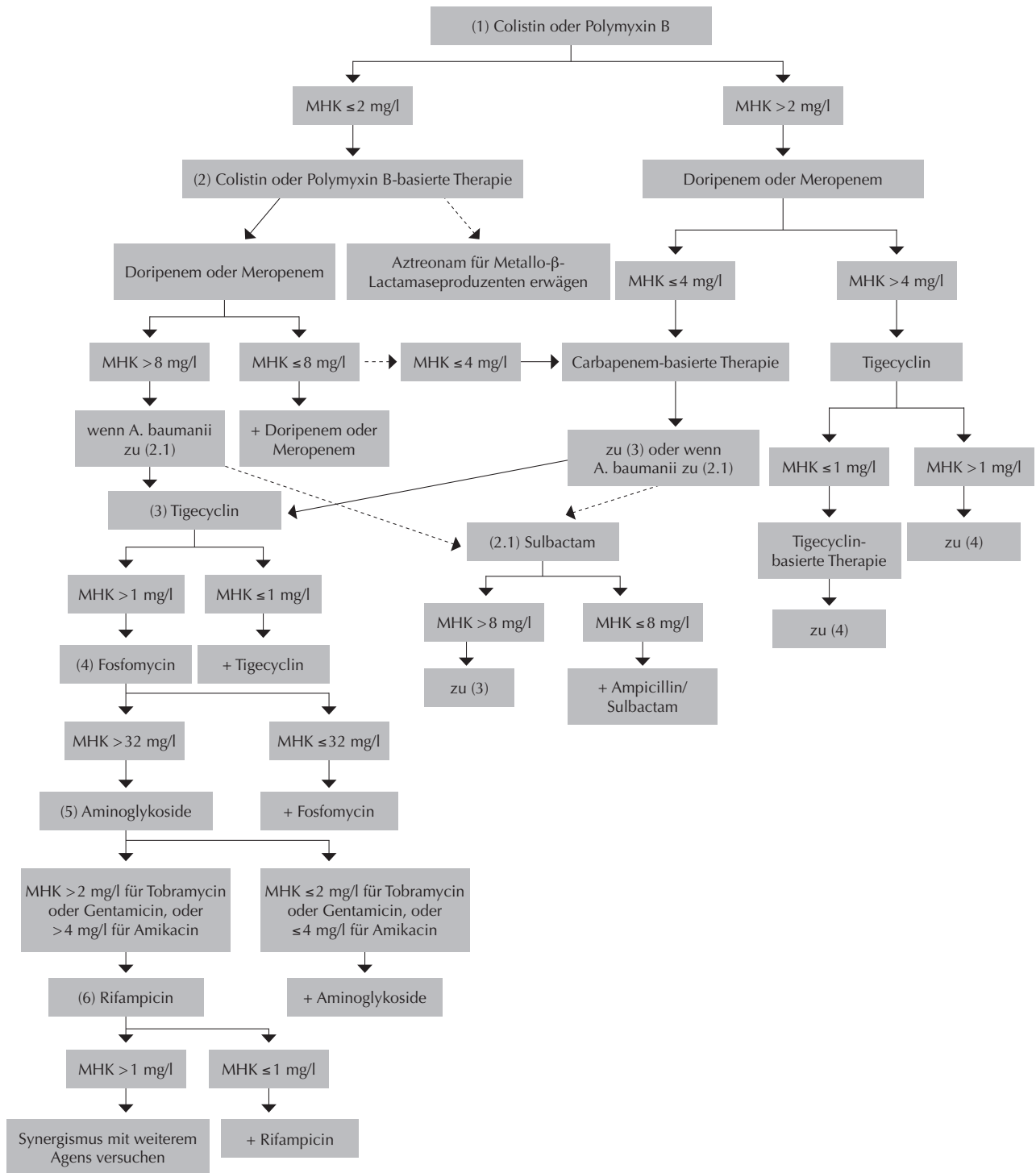
Prospektive Daten bezüglich einer antibiotischen Therapie von Infektionen mit 4MRGN *K. pneumoniae* sind nur sehr begrenzt verfügbar. Klinische Daten legen nahe, dass eine Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist [17]. Eine auf der jeweiligen mikrobiologischen Testung basierende Vorgehensweise erscheint sinnvoll. Eine Empfehlung zur praktischen Vorgehensweise in der Therapieauswahl beinhaltet ein Expertenreview aus dem Jahre 2013 [21] (Abb. 2).

Demnach sollte zunächst geklärt werden, ob Colistin eine Therapieoption darstellt. Für den Fall eines Einsatzes ist eine relativ hoch dosierte Gabe notwendig [18], auch in unserem Fallbeispiel wurde so vorgegangen. Als Bestandteil einer Kombinationstherapie stellt bei entsprechender MHK ein Carbapenem in ggf. höherer Dosierung eine therapeutische Option [18] dar. Gemäß der Empfehlung sollten Meropenem 2 g alle 8 Stunden über 3–4 Stunden bzw. Imipenem 1 g alle 6 Stunden verabreicht werden. In unserem Falle wurde jeweils an die Nierenfunktion adaptiert (berechnete GFR initial 46 ml/min/m²) mit Imipenem bzw. Meropenem therapiert. Bei Enterobakterien, welche Carbapenemase OXA-48 bilden, ist eine Therapie mit Ceftazidim möglich [19]. Der Einsatz von Ceftazidim erfolgte auch bei unserer Patientin, blieb jedoch ohne klinischen Erfolg. Je nach mikrobiologischer Testung kann eine Kombinationstherapie unter Einsatz von Aminoglykosiden, z.B. Gentamicin, sinnvoll sein [20]. In diesem Falle ist dessen ausgeprägte Nephrotoxizität zu beachten. Bei *Acinetobacter baumannii* ist ggf. eine Kombinationstherapie mit Rifampicin und bei *P. aeruginosa* mit Fosfomycin sinnvoll.

Die zum Zeitpunkt unseres Fallbeispiels noch nicht zugelassenen neuen Substanzen Ceftazidim/Avibactam und Ceftolozan/Tazobactam können ebenfalls eine Therapieoption darstellen [23]. Avibactam ist ein neuer Beta-Lactamase-

Abbildung 2

Flussdiagramm zur Therapiefindung bei multiresistenten gramnegativen Bakterien (modifiziert nach [21]).



MHK = minimale Hemmkonzentration. Anmerkung: Doripenem wurde im Jahre 2014 vom deutschen Markt genommen; es kann als Einzelimport eingeführt werden.

Inhibitor, welcher die Effektivität von Cefazidim verbessern kann. Cefzolozan ist ein neues, bakterizid wirkendes Cephalosporin, welches als Kombinationspräparat mit Tazobactam existiert. Beide Substanzen sind für die Behandlung intraabdomineller Infektionen (in Kombination mit Metronidazol) sowie Harnwegsinfektionen inkl. Pyelonephritis zugelassen.

Schlussfolgerung

Insgesamt sind die therapeutischen Optionen bei der Behandlung von MRGN sehr begrenzt. Aus klinischer Sicht bleibt letztlich die Hoffnung auf Entwicklung neuer Substanzen. Zudem ist aus klinischer Sicht die Erweiterung der Möglichkeiten wie ein therapeutisches Drugmonitoring wünschenswert, was in aktuellen internationalen Leitlinien unterstützt wird [23]. Generell sind ein effektives Screening, geeignete Barriere- und Prophylaxemaßnahmen von besonderer Bedeutung. Die WAAAR (World Alliance Against Antibiotic Resistance) hat zehn Maßnahmen vorgeschlagen, um den „Kampf“ gegen Antibiotikaresistenzen zu gewinnen [25].

Unser Fallbeispiel unterstreicht, dass aufgrund der zunehmenden Prävalenz von multiresistenten gramnegativen Erregern nicht nur intensivmedizinisch Tätige, sondern alle behandelnden Berufsgruppen mit der Problematik vertraut sein sollten. Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Mobilität und Einwanderung steht Deutschland erst zu Beginn einer ernst zu nehmenden Entwicklung.

Literatur

- Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG: Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41: 1167–1174
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al: Hospital incidence and mortality rates of sepsis – an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:159–166
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–1596
- Jones RN: Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51 (Suppl. 1):S81–S87
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI): Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsbl* 2012;55:1311–1354
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011; 18:286–281
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan and the UK: a molecular, biological and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 597–602
- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al: Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:785–796
- Lübbert C: Was lernen wir aus dem Leipziger KPC-Ausbruch? *Krankenhaushygiene up2date* 2014;9:13–20
- Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mössner J, et al: Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* 2015;305:148–156
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al: Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1798–1803
- Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al: Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:565–570
- Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al: Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:54–60
- Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al: Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006;6:641–652
- Just HM: Neue KRINKO-Empfehlung zu multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Krankenhaushygiene up2date* 2012;7:259–273
- von Baum H, Ley F: Multiresistente gramnegative Stäbchen in deutschen Krankenhäusern: Epidemiologische Daten und Erfahrungen mit der Umsetzung der KRINKO-Empfehlung im MRE-Netzwerk Karlsruhe. *Das Gesundheitswesen* 2014;76:518–525
- Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS: Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58: 654–663
- Mischnik A, Kaase M, Lübbert C, Seifert H, Kern WV: Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140:172–176
- Mimos O, Grégoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, Nordmann P: Broad-spectrum beta-lactam antibiotics for treating experimental peritonitis in mice due to *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2759–2760
- Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, et al: Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant

- Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2015;70:905–913
21. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB: Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11:1333–1353
22. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB: Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 2015;46:266–271
23. Van Duin D, Bonomo RA: Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. Clin Infect Dis 2016;63:234–241
24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304–377
25. Carlet J: Ten tips on how to win the war against resistance to antibiotics. Intensive Care Med 2015;41:899–901.

**Korrespondenz-
adresse****Dr. med.
Anna Rieger**

Chirurgische Klinik
St. Elisabeth-Krankenhaus
Köln-Hohenlind
Werthmannstraße 1
50935 Köln, Deutschland

Tel.: 0221 46771201

Fax: 0221 46771207

E-Mail: Anna.Rieger@hohenlind.de