**Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie**

Zusammenfassung

Dies ist das zweite Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung. Entscheidend für die Kalkulation einer Therapie mit Antibiotika im Einzelfall sind vorausgehende mikrobiologische Befunde des Patienten selbst und seiner unmittelbaren Umgebung sowie die Resistenzsituation der Abteilung, in der der Patient versorgt wird. Sind solche Daten nicht verfügbar, kann auf regionale oder überregionale Daten zurückgegriffen werden. Dieses Kapitel beschreibt die Methoden der Empfindlichkeitsprüfung, informiert über die überregionale Resistenzsituation in Deutschland und beschreibt die wichtigsten Resistenzzmechanismen bakterieller Krankheitserreger gegen Antibiotika. Ferner informiert das Kapitel über Kollateralschäden von Antibiotika sowie medizinische Maßnahmen gegen die zunehmende Resistenz.

Michael Kresken¹²
Beatrice Grabein³
Karsten Becker⁴
Eberhard Straube⁵
Thomas A. Wichelhaus⁶
Birgit Willinger⁷

1 Antinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Deutschland
2 Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln, Deutschland
3 Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, Deutschland
4 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland
5 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
6 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Deutschland
7 Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich
Einleitung

Der rationale Einsatz von Antibiotika, einschließlich der Berücksichtigung ökonomischer Aspekte, kann nur auf der Basis fundierter mikrobiologischer Daten erfolgen, die direkt vom Patienten stammen bzw. in seiner unmittelbaren Umgebung erhoben wurden. Dazu gehören die Kenntnisse des Erregerspektrums einer Infektion (z.B. Pneumococcus, Cholezystitis, Harnwegsinfektion), die Ergebnisse von Screening-Untersuchungen zum Nachweis multiresistenter Bakterien im Zusammenhang mit einer stationären Aufnahme, die Anamnese zu vorausgegangenen Aufenthalten in anderen medizinischen Einrichtungen und Auslandsaufenthalten sowie die Kenntnisse der sich ständig verändernden, lokalen bis regionalen, aber auch der nationalen und globalen Resistenzsituation. Zusätzlich soll dieses Wissen in das krankenhaushygienische Management einfließen. Hierbei ist die enge Kooperation des behandelnden Arztes mit den mikrobiologisch bzw. hygienisch tätigen Ärzten unabdingbar. Die Kooperation beginnt mit der Präanalytik, d.h. der Auswahl und korrekten Entnahme sowie dem bestmöglichen Transport des für die vermutete oder bestehende Infektion relevanten Untersuchungsmaterials, da hier auftretende Fehler nicht mehr korrigiert werden können. Darüber hinaus sind Angaben zur Infektion und zur Krankenhaus- oder Reisanamnese für den Untersucher notwendig, da sich aus diesen Angaben ggf. die Indikation zu gezielten Verfahren zum Nachweis (multiresistenter) Infektionserreger ableiten lässt.

Trotz erheblicher Fortschritte in der Molekularbiologie bleibt die kulturelle Anzucht der Erreger eine zwingende Voraussetzung für eine hinreichende Empfindlichkeitsprüfung. DNA-basierte molekulare Tests können nur ausgewählte Resistenzgene von Bakterien oder Pilzen detektieren, aber keine Aussage zum Resistenzphänotyp liefern. Für die Erregerkultur ist die Gewinnung von möglichst hochwertigem Untersuchungsgut in ausreichender Menge erforderlich (Gewebe- und Aspirate sind besser als Abstriche!). Die Zusammenarbeit zwischen Klinik und mikrobiologischem Labor wird fortgesetzt durch eine gemeinsame fachärztliche Bewertung der nachgewiesenen Mikroorganismen und ihrer Antibiotika-Empfindlichkeit für die klinische Diagnose sowie durch eine Abstimmung zur Klinische Antibiotika-Therapie und ggf. zur Veranlassung krankenhaushygienischer Maßnahmen. Kulminieren sollten die enge Abstimmung zwischen Klinik und medizinischer Mikrobiologie/Krankenhausthygiene in der gemeinsamen Erarbeitung und Durchsetzung von lokalen Leitlinien zum Antibiotikaeinsatz („Antibiotic Stewardship“), zur Erregersurveillance und zu hygienisch-antiepidemischen Maßnahmen. Von besonderer Bedeutung ist hierfür, dass der klinische Mikrobiologe/Krankenhausthygieniker vor Ort verfügbar ist, um regelmäßig an Visiten im Sinne eines infektiologischen Konsils und Ad-hoc-Fallbesprechungen teilnehmen zu können. Dieses erlaubt eine zielgerichtete Diagnostik, vermeidet unnötigen Aktionsmus und sichert eine rationale Antibiotika-Therapie.

Empfindlichkeitsprüfung

Die Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber einem Antibiotikum wird über die Bestimmung der In-vitro-Aktivität ermittelt. Referenzmethode ist die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK in mg/l) gemäß ISO 20776-1 [1]. In der Laborroutine werden zumeist abgeleitete Methoden eingesetzt, die die ISO 20776-2 [2] erfüllen sollten. Darüber hinaus wird auch der Agar-Diffusionstest eingesetzt. Die spezifischen Hinweise der Mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) sowie die Grundsätze der Qualitätssicherung gemäß der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) sind zu beachten [3].

Der numerische Wert der MHK und des Hemmholdurchmessers (in mm) gibt Auskunft über die Empfindlichkeit eines Erregers in vitro. Zur Erstellung eines mikrobiologischen Befundes ist in der Regel eine speziesspezifische Interpretation des Antibiotigramms erforderlich. Die klinische Interpretation des Ergebnisses erfolgt mithilfe von Grenzkonzentrationen (Grenzwerten) in den Kategorien sensibel (S), intermediär (I, wenn definiert) oder resistent (R). Mittlerweile liegen für die meisten Antibiotika europäisch harmonisierte Grenzwerte vor, die vom European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt wurden (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Das EUCAST hatte dazu aufgefordert, nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees zu gründen, um die EUCAST-Grenzwerte in den europäischen Laboratorien zu etablieren und diese ggf. an nationale Gegebenheiten anzupassen. Auf Initiative von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und des Robert Koch-Instituts (RKI) ist in 2012 daraufhin ein Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) des EUCAST in Deutschland (http://www.nak-deutschland.org) gegründet worden. In Österreich hat das National Antimicrobial Susceptibility Testing Committee Austria (NAC-AT; https://www.analyse.eu/content/inhalte/nationales_referenzzentrum/nac_at/) diese Aufgabe übernommen.

Die von EUCAST und NAK festgelegten Grenzwerte berücksichtigen die in Deutschland zugelassenen Dosierungen; sie sind in den Fachinformationen niedergelegt und somit Teil der Zulassung der betreffenden Arzneimittel. Aus diesem Grund sollten die Grenzwerte des US-amerikanischen Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) nicht mehr berücksichtigt werden. Die Bestimmung der Erreger-Sensibilität mittels MHK-Bestimmung bietet gegenüber dem Agar-Diffusionstest den Vorteil, dass sie nicht nur ein qualitatives (S, I, R), sondern auch ein quantitatives Untersuchungsergebnis liefert. Die Kenntnis der MHK ist vor allem dann von Bedeutung, wenn ein therapeutisches Drug-Monitoring zur Überprüfung ausreichender Wirkstoffkonzentrationen durchgeführt wird.
Tabelle 1: Gründe für Diskrepanzen zwischen Antibiotogramm und klinischem Therapieergebnis

| Antibiotogramm zeigt Wirksamkeit an, Therapie versagt jedoch |
|------------------------------------------------------------|
| - Fehler bei der Applikation (z.B. Inaktivierung von Antibiotika durch Inkompatibilitäten, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln) |
| - Zu geringe Konzentration des Antibiotikums am Infektionsort infolge zu niedriger Dosierung |
| - Erschwerte Diffusion |
| - Diskrepanz zwischen der Wirkung von Antibiotika in vivo und in vitro (pH, pO₂ etc.) |
| - Möglicher Antagonismus von Antibiotika-Kombinationen |
| - Mangelnde Compliance |
| - Immundefekte |
| - Resistenzentwicklung unter Therapie |
| - Erregerschwellung |
| - Phänotypische Resistenz (z.B. Vorkommen in Biofilmen, intrazelluläre Lage oder Small-Colony-Phänotyp/Persister) |

| Antibiotogramm zeigt Unwirksamkeit an, Therapie ist jedoch erfolgreich |
|---------------------------------------------------------------------|
| - Testung nicht relevanter Erreger (z.B. durch Abnahme falschen Untersuchungsmaterials) |
| - Kumulation des Antibiotikums am Ort der Infektion |
| - Synergistische Wirkung von Kombinationen trotz Resistenz einzelner Antibiotika, z.B. bei der Endokarditis |
| - Empfindlichkeit im Einzelfall trotz Gruppenresistenz (Laborproblematik) |
| - Spontanheilung |

In Zweifelsfällen und bei für die Therapie kritischen Resistenzergebnissen können bei gesicherter Erregeridentität zusätzlich eingesetzte Verfahren zum Nukleinsäurenachweis (z.B. PCR) oder zum Antigennachweis (z.B. PBP2a-Nachweis) die Bewertung spezieller Empfindlichkeiten bei ausgewählten Erregern untermauern. Die bei automatischen Resistenzbestimmungsverfahren verwendeten Interpretationshilfen ersetzen nicht die fachärztliche Bewertung des Untersuchungsergebnisses im Einzelfall.

Auch eine optimale mikrobiologische Diagnostik kann eine Diskrepanz zwischen Antibiotogramm und klinischem Ergebnis der Therapie nicht ausschließen. Häufigste Ursache sind Fehler in der präanalytischen Phase, die dazu führen, dass nicht der verursachende Erreger, sondern ein anderer Bakterienstamm untersucht wurde. Ein Qualitätsverlust tritt ebenfalls bei langer Transportzeit der Untersuchungsprobe auf, wodurch es leicht zum Verschieben der mikrobiologischen Flora wie Absterben empfindlicher Erreger, Überwachsen vereinzelter Erreger und Austrocknung des Materials kommen kann. Die Gründe für einen klinischen Misserfolg bei empfindlichen Erregern oder einen klinischen Erfolg bei resistenten Erregern können vielfältiger Natur sein und sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt muss man feststellen, dass die Sensibilitätsbestimmung (Antibiogramm) nach bisherigen Standards – je nach Methode – technische Grenzen hat, nicht immer mit der klinischen Situation korreliert, aber hilft, die klinische Wirksamkeit eines Antibiotikums abzuschätzen! Weiterhin liefert die Sensibilitätsbestimmung die notwendigen Daten zur Erreger-Epidemiologie vor Ort als Grundlage für eine lokal angepasste, kalkulierte Antibiotika-Therapie.

Resistenzsituation

Entscheidend für die Kalkulation einer Therapie mit Antibiotika im Einzelfall sind vorausgehende mikrobiologische Befunde des Patienten selbst und seiner unmittelbaren Umgebung sowie die Resistenzsituation der Abteilung, in der der Patient versorgt wird. Sind solche Daten nicht verfügbar, kann auf regionale oder überregionale Daten zurückgegriffen werden. Die überregionale Resistenzlage bei klinisch wichtigen Bakterienarten im Hospitalbereich wird in regelmäßigen Abständen von der Arbeitsgemeinschaft (AG) Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der PEG in ausgewählten Laboratorien Deutschlands, Österreichs und der Schweiz mithilfe einheitlicher und standardisierter Methoden untersucht (PEG-Resistenzstudie, https://www.p-e-g.org/resistenzdaten.html). Dabei werden Originaldaten als gemessene MHK-Werte verarbeitet. Aktuelle Daten zur Resistenzsituation liefern auch andere Initiativen, die zum Teil interpretierte Resistenzdaten unterschiedlicher Systeme verarbeiten, wie zum Beispiel die Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts (RKI; https://ars.rki.de/) sowie das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen mit den Projekten KISS (http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/) und SARI (http://sari.eu-burden.info/). Das vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) koordinierte European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) liefert länderspezifische nationale Resistenzdaten bei Isolaten von Patienten mit systemischen Infektionen (https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net). Weitere Datenquellen zur Überwachung der häufigsten Infektionserreger im Krankenhaus
stellen (inter-)nationale Resistenz-Surveillance-Studien der pharmazeutischen Industrie, regionale Netzwerke (z.B. das Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen ARMIN http://www.nlga.niedersachsen.de/infektionsschutz/armin_resistenzentwicklung/antibiotika-resistenz-monitoring-in-niedersachsen-armin-19418.html) sowie diverse andere NRZ (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_uebersicht_gesamt_node.html) dar. Eine zusammenfassende Darstellung von Daten über den Antibiotika-Verbrauch und die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen in der Human- und Veterinärmedizin findet sich in dem Bericht GERMAR (https://www.p-e-g.org/germap-27.html), der auf eine Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der PEG und der Infektiologie in Freiburg zurückgeht und regelmäßig aktualisiert wird.

Seit 1975 wird die PEG-Resistenzstudie mit dafür qualiﬁzierten Laboratorien durchgeführt. Im Rahmen von Teilprojekt H (Hospital) der im Jahr 2013 durchgeführten Studie wurden in 25 Laboratorien 5.852 bakterielle Erregerisolate aus verschiedenen Probenmaterialien (Wundmaterial 29%, Atemwegsmaterial 23%, Blut 12%, Harnwegsmaterial 11%, andere 26%) untersucht. Etwa 64% der Proben stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 26% von Patienten auf Intensivstationen und 10% von ambulanten Patienten. Im nachfolgenden Abschnitt werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sowie einige Daten aus ARS zur Resistenzsituation bei Blutkulturisolaten im Jahr 2015 [4] dargestellt. Die Ergebnisse der AG Empﬁndlichkeitsprüfungen und Resistenz stammen überwiegend aus Laboratorien an Krankenhäusern der Maximalversorgung. Sie dürfen somit nicht ohne weiteres auf die Situation in anderen Versorgungsbereichen übertragen werden.

Mehrfach resistente Erreger können erhebliche Schwierigkeiten bei der Antibiotika-Therapie bereiten. In vielen Fällen korrelieren Resistenzhäufung und Resistenzmuster der Erreger nosokomialer Infektionen mit der Auswahl und Häufung der im betreffenden Krankenhaus verwendeten Antibiotika. Eine kalkulierte Antibiotika-Therapie muss die Erreger-Epidemiologie sowie die stationsinterne Resistenzsituation berücksichtigen. Insbesondere auf Intensivstationen ist eine regelmäßige Erhebung dieser Daten eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgsreiche Therapie. Insgesamt spielen im klinischen Bereich die absoluten Verbrauchszahlen wahrscheinlich aber eine geringere Rolle als die Nicht-Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen und infektionskontrollierender Maßnahmen zur Vermeidung der Erregerübertragung.

**Beta-Lactam-Antibiotika**

Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie 2013 lag bei *Escherichia coli* (n=596) die Resistenzhäufung gegenüber Ampicillin bei 50,8% und die gegenüber Cefuroxim bei 18,3%. Der Anteil von Isolaten mit dem „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase (ESBL)-Phänotyp, die auch Cephalosporine der Gruppen 3–5 (entsprechend der Einteilung der Cephalosporine, siehe [5]) inaktivieren können, betrug bei *Escherichia coli* 15,4% und bei *Klebsiella pneumoniae* (n=304) 17,8%. Der Anteil von Blutkulturisolaten mit Resistenz gegen Cefotaxim betrug 11,5% bei *Escherichia coli* (n=9.958) und 13,0% bei *Klebsiella pneumoniae* (n=1.796). Enterobacteriaceae (v.a. *Klebsiella pneumoniae*) mit einer Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) sind in Deutschland ebenfalls bereits endemisch verbreitet. Die Prävalenz liegt aber zumeist (noch) unter 1%.

Von den *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten der Resistenzstudie (n=733) zeigten 13,4% eine Resistenz gegenüber Ceftazidim und 19,4% eine Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam. Die Blutkulturisolaten waren zu 9,1% resistent gegenüber Ceftazidim und zu 15,6% resistent gegenüber Piperacillin/Tazobactam (n=1.073). Der Anteil der Stämme mit intermediärer Empﬁndlichkeit oder Resistenz gegen Imipenem und Meropenem betrug ca. 15–17% für die Isolate von Patienten auf Allgemeinstationen und 25–30% für die Isolate von Patienten im Intensivpflegebereich, sowohl in der Resistenzstudie als auch bei den Blutkulturisolaten.

Die Resistenzraten von Imipenem und Meropenem für Acinetobacter-baumannii-Isolate (n=88) lagen in der Resistenzstudie bei 28,4% bzw. 29,5%. *Acinetobacter-pittii*-Isolate (n=85) mit einer Resistenz gegen Imipenem oder Meropenem wurden nicht gefunden.

Der Anteil Methicillin (Cefoxitin/Oxacillin)-resistenter Stämme an den Staphylococcus-aureus-Isolaten (MRSA) zeigte in den letzten Jahren einen rückläufigen Trend; er betrug in der Resistenzstudie (n=748) 13,5% und bei den Blutkulturisolaten (n=7.740) 11,8%. Dem gegenüber betrug die Rate Methicillin (Oxacillin)-resistenter Isolate bei Staphylococcus epidermidis (n=466) ca. 75% und bei Staphylococcus haemolyticus (n=95) >90%. Bei ARS ﬁnden sich keine speziesbezogenen Angaben zur Resisenzsituation Koagulase-negativer Staphylokokken. Insgesamt zeigten 58,8% der Blutkulturisolaten von Koagulase-negativen Staphylokokken (n=27.804) eine Resistenz gegen Oxacillin. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen Ampicillin bei Enterococcus faecium betrug 90,6% bei den Isolaten der Resistenzstudie (n=320) und 93,3% bei den Blutkulturisolaten (n=1.270). Dem gegenüber waren die *Enterococcus faecalis*-Isolate der Resistenzstudie (n=424) zu 100% und die Blutkulturisolate (n=1.705) zu >99% Ampicillin-sensibel.

Penicillin-resistente Pneumokokken (MHK >2 mg/l) sind in Deutschland weiterhin (sehr) selten. In der Resistenzstudie fand sich unter den Klinikisolaten (n=432) kein resistenter Stamm, während von den Blutkulturisolaten (n=980) 2% als Penicillin-resistent bewertet wurden. Die Rate von Isolaten mit intermediärer Penicillin-Empﬁndlichkeit (MHK 0,25–2 mg/l) betrug in der Resistenzstudie 10,6% und bei den Blutkulturisolaten 4,3%.
**Fluorchinolon**

Der Anteil der Ciprofloxacin-resistenter Stämme in der Resistenzstudie betrug 24,7% bei *Escherichia coli*, 16,8% bei *Klebsiella pneumoniae* und 16,6% bei *Pseudomonas aeruginosa*. Die Resistenzraten für Levofloxacin lagen bei 24,3% (*Escherichia coli*), 12,2% (*Klebsiella pneumoniae*) bzw. 20,9% (*Pseudomonas aeruginosa*). Die *Staphylococcus-aureus*-Isolate der Resistenzstudie zeigten zu 19,4% eine Resistenz gegen Moxifloxacin. Die Blutkulturisolaten waren zu 20,7% (*Escherichia coli*, n=11.611), 12,1% (*Klebsiella pneumoniae*, n=2.051) bzw. 13,8% (*Pseudomonas aeruginosa*, n=1.076) gegen Ciprofloxacin und zu 20,8% (*Staphylococcus aureus*, n=5.369) gegen Moxifloxacin resistent.

**Makrolide**

Die Rate Makrold-resistenter Pneumokokken (Testsubstanz Erythromycin) betrug bei den Isolaten der Resistenzstudie (n=432) 11,8% und bei den Blutkulturisolaten (n=944) 7,9%.

**Glykopeptide**

Die Resistenzsituation bei *Staphylococcus aureus* ist unverändert günstig. Während auf dem vanA-Resistenzmechanismus beruhende Vancomycin-resistente MRSA-Stämme (VRSA; MHK >8 mg/l) weltweit extrem selten sind, werden in vielen Ländern sog. MRSA-VISA (*Vancomycin-intermediäre Staphylococcus aureus* mit einer MHK von 4–8 mg/l entsprechend den Kriterien des CLSI; Vancomycin-resistent nach den Kriterien des EUCAST) beobachtet, wobei u.a. Veränderungen der Zellwand als verantwortlich für die verminderte Empfindlichkeit ange sehen werden. Als mögliche Vorstufen in der Entwicklung hin zu VISA finden sich zunehmend Isolate, die in der Testung zwar als Vancomycin-empfindlich erscheinen, aber häufig Subpopulationen von Organismen mit erhöhten MHK-Werten (≥4 mg/l) enthalten (heterogeneous Subpopulationen von Organismen mit erhöhter MHK) entwickelt haben. Diese Isolate zeigen häufig eine verminderte Empfindlichkeit gegen Vancomycin. Es ist anzunehmen, dass die bakterizide Aktivität einer fixen Konzentration von Vancomycin auf MRSA und MSSA unterhalb der entsprechenden Grenzwerte berichtet (in der Literatur als „MIC creep“ oder „MIC shift“ bezeichnet) [9, 10, 11, 12]. Andere Studien konnten diesen Effekt nicht belegen [13, 14]. Eine erhöhte MHK von Vancomycin ist jedoch von genereller Bedeutung, da gezeigt wurde, dass die bakterizide Aktivität einer fixen Konzentration von Vancomycin auf MRSA bereits ab einer MHK von 2 mg/l reduziert ist und dass eine Vancomycin-Therapie von bakteriämisch verlaufenden Infektionen durch solche Erreger mit der entsprechenden Grenzwerte berichtet (in der Literatur als „MIC creep“ oder „MIC shift“ bezeichnet) [9, 10, 11, 12]. Andere Studien konnten diesen Effekt nicht belegen [13, 14]. Eine erhöhte MHK von Vancomycin ist jedoch von genereller Bedeutung, da gezeigt wurde, dass die bakterizide Aktivität einer fixen Konzentration von Vancomycin auf MRSA bereits ab einer MHK von 2 mg/l reduziert ist und dass eine Vancomycin-Therapie von bakteriämisch verlaufenden Infektionen durch solche Erreger mit einer hohen Versagerrate assoziiert ist [15, 16, 17]. In der PEG-Resistenzstudie von 2013 fand sich kein Glykopeptid-resistentes *Staphylococcus-aureus*-Isolat. Die höchste MHK betrug 2 mg/l für Vancomycin und 1 mg/l für Teicoplanin. Unter den getesteten Koagulase-negativen Staphylokokken der Resistenzstudie fand sich gleichfalls kein Vancomycin-resistentes Isolat. Jedoch waren 35,8% der *Staphylococcus-epidermidis*-Isolate und 37,9% der *Staphylococcus-haemolyticus*-Isolate Teicoplanin-resistent.

Der Anteil der Vancomycin-resistenten Stämme an den *Enterococcus-faecium*-Isolaten erreichte in der Resistenzstudie 2013 einen Wert von 16,6%. Davon zeigten 7,5% den VanA-Phänotyp (resistent gegen Vancomycin und Teicoplanin) und 9,1% den VanB-Phänotyp (resistent gegen Vancomycin und sensibel gegen Teicoplanin). Im Gegensatz hierzu fand sich bei *Enterococcus faecalis* nur ein Vancomycin-resistentes Isolat (VanB-Phänotyp). Von den *Enterococcus-faecium*-Blutkulturisolaten (n=1.729) waren 12,2% Vancomycin-resistent, während die Blutkulturisolate von *Enterococcus faecalis* (n=2.288) zu 99,9% Vancomycin-sensibel waren. Bei Infektionen durch Stämme mit dem VanB-Phänotyp ist eine Resistenzentwicklung unter der Anwendung von Teicoplanin möglich [18].

**Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Von den *Escherichia coli*-Isolaten der Resistenzstudie waren 29,0% und von den Blutkulturisolaten (n=11.605) 26,4% resistent.

**Daptomycin, Linezolid, Tigecyclin, Colistin, Fosfomycin**

Die Resistenzsituation von Daptomycin und Linezolid bei Staphylokokken (einschließlich MRSA), Enterokokken (einschließlich VRE) und Streptokokken stellt sich weltweit (noch) sehr günstig dar. Eine Resistenzentwicklung unter der Therapie ist jedoch – wie bei allen Antibiotika – möglich [19], [20], [21], [22]. Allerdings wurde ein Plasmid-kodierter Resistenzmechanismus gegen Oxazolidinone bei Staphylokokken [23], [24] und Enterokokken [25, 26] beschrieben, der die Ausbreitung resisterter Stämme begünstigen könnte.

Tigecyclin-resistente grampositive Erreger sind zurzeit ebenfalls (noch) sehr selten. Isolate von *Escherichia coli* (einschließlich ESBL-bildender Stämme) sind nahezu immer Tigecyclin-sensibel, während 5–10% der Isolate von *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* als resistent beurteilt werden [27]. Bei *Acinetobacter baumannii* und *Klebsiella pneumoniae* ist eine Resistenzentwicklung unter der Therapie möglich [28], [29], [30]. Imipenem-resistente Stämme von *Acinetobacter baumannii* zeigen häufiger eine verminderte Empfindlichkeit gegen Tigecyclin als Imipenem-sensible Stämme [31]. Colistin ist eine mögliche Alternative zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente grammnegative Erreger. Vertreter der Proteae wie *Proteus* spp. und *Serratia* spp. sind von Natur aus Colistin-resistent. In der Resistenzstudie fand sich ein Colistin-resistentes *Escherichia coli*-Isolat. Als Resistenzgen wurde das übertragbare Gen *mcr-1* nachgewiesen [32]. Die Isolate von *Enterobacter aerogenes* (n=60), *Enterobacter cloacae* (n=197) und *Klebsiella pneumoniae* zeigten zu 3–5% eine Resistenz gegen Colistin. Dem gegenüber waren alle getesteten...
können getestete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken, die dazu führen können, dass in vitro empfindlich 
Hinzu kommen Phänotyp-bedingte Resistenzmechanis-
tenverantwortlich sind. 

Die für die Resistenz kodierenden genetischen Determinanten können intrinsischer Teil des Bakterienchromo-
soms sein; häufig sind sie jedoch auf chromosomale und/oder extrachromosomale gelagerten mobilen geneti-
kischen Elementen (z.B. Resistenzplasmiden, Transposons, Insertionssequenzen, genomischen Inseln und Antibiotika-
Resistenzkassetten) lokalisiert, die für eine rasche 
horizontal Ausbreitung von Resistenzten unter den Bak-
terien verantwortlich sind. 
Hinzu kommen Phänotyp-bedingte Resistenzmechanis-
men, die dazu führen können, dass in vitro empfindlich 
testete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken 
können [33], [34], [35]. Hierzu gehören u.a. die Bildung von Biofilmen auf natürlichen oder abiotischen Oberflä-
chen (z.B. Fremdkörper-assoziierte Infektionen), das 
Eindringen der Erreger in Wirtszellen und oder die Aus-
prägung des Small-Colony-Phänotyps oder ähnlicher 
Formen (Dormant-Formen, Persister) mit verändertem, 
aktiven Metabolismus. Zum Teil kann die Antibiotika-Applikation selbst zur 
Ausbildung derartiger Phänotypen führen. 

Isolate von Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii Colistin-sensibel. 
Der Anteil von Enterobacteriaceae-Isolaten mit Fosfomyc-
cin-Resistenz varierte von Spezies zu Spezies beträchtlich 
und betrug in der Resistenzstudie bei Escherichia coli 
1,8%, Klebsiella pneumoniae 20,1% und Enterobacter 
Cloacae 35,5%. 
Weitere evidenzbasierte Hinweise zur Resistenzsituation 
bei wichtigen bakteriellen Erregern finden sich in 
Tabelle 2. 

Resistenzmechanismen gegen 
Antibiotika 

Die klassischen Resistenzmechanismen der Bakterien 
lassen sich im Wesentlichen in drei Gruppen zusammen-
fassen: 
• Antibiotika-inaktivierende Enzyme 
• Veränderte oder fehlende Zielstrukturen 
• Veränderter Zugang zu den Zielstrukturen (gesteigerter 
Efflux, reduzierter Influx) 

Die für die Resistenz kodierenden genetischen Determinanten können in 
intrinsischer Weise Teil des Bakterienchromosoms sein; häufig sind sie jedoch auf chromosomalen 
oder extrachromosomalen gelagerten mobilen genetischen 
Elementen (z.B. Resistenzplasmide, Transposons, 
Insertionssequenzen, genomischen Inseln und Antibiotika-
Resistenzkassetten) lokalisiert, die für eine rasche 
horizontal Ausbreitung von Resistenzkassetten unter den Bakterien verantwortlich sind. 

Hinzu kommen Phänotyp-bedingte Resistenzmechanismen, die dazu führen können, dass in vitro empfindlich 
testete Antibiotika nicht oder nur eingeschränkt wirken können [33], [34], [35]. Hierzu gehören u.a. die Bildung von Biofilmen auf natürlichen oder abiotischen Oberflächen (z.B. Fremdkörper-assoziierte Infektionen), das Eindringen der Erreger in Wirtszellen und/oder die Ausprägung des Small-Colony-Phänotyps oder ähnlicher Formen (Dormant-Formen, Persister) mit verändertem, aktiven Metabolismus. Zum Teil kann die Antibiotika-Applikation selbst zur Ausbildung derartiger Phänotypen führen. 

Kollateralschäden von Antibiotika 

Als Kollateralschäden werden unerwünschte ökologische 
Wirkungen des Antibiotika-Einsatzes bezeichnet, nämlich die Verdrängung der Normalflora zugunsten von Hospita-leimen oder Pilzen, Selektion von Antibiotika-resisten-
ten Mikroorganismen in der Normalflora, das Auftreten 
der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe sowie die 
Besiedelung und Infektion mit multiresistenten Erregern. Als multiresistente Erreger sind in erster Linie Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii mit 3MRGN/4MRGN-Status [36] sowie MRSA und Vancomycin-resistente Enterococcus faecium (VRE) zu nennen. In epidemiologischen Studien konnte das Risiko von Kollateralschäden für verschiedene Antibiotika 
aufgezeigt werden. 

Patienten mit Infektionen durch gramnegative Bakterien, 
die mit Fluorchinolonen vorbehandelt wurden, haben ein 
erhöhtes Risiko für Infektionen durch Fluorchinolon-resis-
tente Erreger [37]. Dieser Zusammenhang konnte u.a. 
ineiner Studie an Patienten mit Harnwegsinfektionen 
gezeigt werden, bei den Patienten, die im Jahr vor dem 
Auftreten der Harnwegsinfektion mehr als einmal mit Ci-
profloxacin behandelt worden waren, ein signifikant erhöhtes Risiko für Ciprofloxacin-resistente Escherichia coli aufwiesen [38]. In einer weiteren Studie fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit der 
Fluorchinolon-Resistenz bei Escherichia coli von Patienten 
mit ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen und der Höhe des Fluorchinolon-Verbrauchs in der Population [39]. Überdies gibt es Hinweise, dass der Einsatz von 
Fluorchinolonen auch das Risiko für den Erwerb von 
MRSA und ESBL-bildenden Erregern erhöht [37], [40]. 

Der Zusammenhang kann damit erklärt werden, dass die 
Mehrzahl der MRSA- und ESBL-bildenden Stämme eine 
Resistenz gegen Fluorchinolone zeigt. 

In mehreren Fall-Kontroll-Studien wurden auch Cephalo-
sporine der Gruppe 3 als Risikofaktor für ESBL-bildende 
Erreger beschrieben. Sie wurden zudem als ein Risikofaktor für Infektionen durch MRSA und VRE identifiziert und 
stellen vermutlich auch ein Risiko für den Erwerb von 
Carbapenemase-bildenden Erregern dar, da letztere auch 
Cephalosporine inaktivieren können [37]. 

Carbapeneme haben einen hohen Stellenwert bei der 
Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Infolge der 
Zunahme von ESBL-bildenden Erregern, die nicht mehr mit 
Cephalosporinen und meist auch nicht mehr mit 
Fluorchinolonen therapiert werden können, hat die 
Bedeutung der Carbapeneme deutlich zugenommen. Da in den kommenden Jahren nicht mit der 
Lazulassung von Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen 
gegen gramnegative Bakterien zu rechnen ist, wäre eine 
Zunahme der Carbapenem-Resistenz dramatische Folgen für die 
Therapie. Es wurde bereits gezeigt, dass der Einsatz von 
Imipenem und Meropenem mit einem höheren Risiko für 
die Kolonisation durch MRSA, Ciprofloxacin-resistente 
Pseudomonas aeruginosa und VRE verbunden ist als die 
Verwendung von Cephalosporinen, Fluorchinolonen oder 
Piperacillin/Tazobactam [41]. Carbapeneme stellen zu-
dem einen Risikofaktor für Infektionen mit Stenotropho-
monas maltophilia dar. 

Medizinische Maßnahmen gegen 
zunehmende Resistenz 

Die Resistenzentwicklung bei Bakterien unter 
der Therapie beruht auf genetischer Variabilität und 
Selektion der selten auftretenden resistenten Varianten durch den 
Einsatz von Antibiotika. Die Hauptziele der Selektion 
dürfen in der Senkung des Selektionsdrucks und in der Verhinderung der Übertragung.
Tabelle 2: Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern

| Bakterien                          | Häufigkeit/Resistenzeigenschaften                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acinetobacter-baumannii-Gruppe    | Bedeutung als Erreger nosokomialer Infektionen. Mehrfachresistenz ist häufig. Viele unterschiedliche plasmidische und chromosomale Beta-Lactamasen (auch ESBL), Permeabilitätsänderungen, Effluxpumpen und Aminoglykosid-modifizierende Enzyme. Zunehmend Carbapenem-resistente Stämme (v.a. bei *Acinetobacter baumannii* sensu stricto). Resistenzen gegen Colistin sind selten. Unter Monotherapie häufiger Gefahr einer schnellen Resistenzentwicklung. Eigenaktivität des Beta-Lactamase-Inhibitors Sulbactam, aber keine klinischen Daten vorhanden. |
| Burkholderia cepacia             | Häufig bei Patienten mit zystischer Fibrose, dann meist Mehrfachresistenz. Permeabilitätsänderungen oder Efflux (besonders bei Fluorchinolonen), verschiedene plasmidische Beta-Lactamasen, selten Hyperproduktion chromosomaler Beta-Lactamasen. Oft noch Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei Resistenz gegenüber Beta-Lactamen oder Fluorchinolonen. |
| Campylobacter jejuni/coli         | Hohe Resistenzhäufigkeit gegenüber Fluorchinolonen (ca. 50%) und zunehmende Resistenz gegenüber Makroliden (ca. 40% bei *Campylobacter jejuni* und ca. 70% bei *Campylobacter coli*).                                                                                                   |
| Citrobacter freundii Enterobacter spp. Morganella morganii Proteus vulgaris Providencia spp. Serratia spp. | Häufige Erreger nosokomialer Infektionen. Keine Monotherapie mit Cephalosporinen der Gruppe 3 oder Acylaminopenicillinen, da unter der Therapie dereprimierte (hyperproduzierende) Mutanten der chromosomalen Beta-Lactamasen vom Typ AmpC auftreten können, gegen diese Antibiotika unwirksam sind. Vorkommen von ESBL wird beobachtet. Details siehe *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. Cefepim ist in vitro und in vivo wirksam gegenüber Hyperproduzenten von AmpC-Beta-Lactamasen. AmpC-Beta-Lactamasen können nicht durch die Beta-Lactamase-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam gehemmt werden. *Proteus vulgaris* kann über Beta-Lactamase verfügen, die eine Resistenz gegen Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefotaxim, nicht aber gegen Ceftazidim und Cefepim bewirken. |
| Clostridium difficile             | Epidemiol-Isolate vom PCR Ribotyp 027, wie auch andere häufiger vorkommende Ribotypen, zeigen zumeist Resistenz gegen Erythromycin und Fluorchinolone, sind aber wie andere Stämme sensibel gegen Metronidazol, Vancomycin, Daptomycin und Tigecyclin.                                                   |
| Corynebacterium jeikeium u.ä.     | Krankenhaussolate sind sehr häufig multiresistent. Hohe intrinsische Resistenz gegen viele Antibiotika. Cephalosporine sind immer unwirksam.                                                                                                       |
| Enterococcus faecalis             | *Enterococcus faecalis* häufig vorkommend. Nur <2% der Stämme mit Ampicillin-Resistenz, aber 30–40% mit hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin, z.T. mit Kreuzresistenz gegenüber Streptomycin. Penicillinase-bildende Stämme sind beschrieben, jedoch sehr selten vorkommend. |
| Enterococcus faecium              | *Enterococcus faecium* kommt zunehmend häufiger vor. Auf Intensivstationen z.T. bereits häufiger als *Enterococcus faecalis*. Häufiges Vorkommen von Resistenz; ca. 90% der Stämme mit Ampicillin-Resistenz, 30–40% mit hochgradiger Resistenz gegenüber Gentamicin, z.T. mit Kreuzresistenz gegenüber Streptomycin. Wirksame Antibiotika sind Daptomycin (in hoher, nicht zugelassener Dosierung), Glykopeptide (außer bei VRE), Linezolid (Resistenz noch selten, aber zunehmend) und Tigecyclin. Bei Endokarditis oder lebensbedrohlichen Infektionen synergistische Kombination eines Aminopenicillins mit Gentamicin (bzw. Streptomycin), auch wenn im Routinetest eine niedriggradige (low level) Resistenz nachgewiesen wird. In diesen Situationen ist eine Testung auf Hochresistenten (high level) gegen Gentamicin (bzw. Streptomycin) notwendig, da bei Hochresistenz diese Kombination nicht mehr synergistisch wirkt. Bei schwerwiegenden Endokarditiden ist das Aminoglykosid ausnahmsweise nicht als einzelne Tagesdosis, sondern aufgeteilt zusammengenommen mit dem Beta-Lactam-Antibiotikum zu applizieren. Resistenzen gegen Vancomycin (meist vanA, vanB) und Teicoplanin (vanA) durch den Erwerb eines zusätzlichen Plasmid-kodierten Gens, das das Target für Glykopeptide verändert. Sicherer Nachweis der Vancomycin-Resistenz mittels PCR. In Deutschland sind *Enterococcus-faecium*-Stämme mit dem VanB-Phänotyp vorherrschend. In vitro gelegentlich Sensibilität gegen Cephalosporine der Gruppen 1–4 oder Clindamycin. Diese Antibiotika sind klinisch unwirksam. Imipenem ist in der Regel nur gegen Ampicillin-sensible Enterokokken wirksam. *Enterococcus faecium* ist fast immer resistent. Fluorchinolone sind bei nachgewiesener Empfindlichkeit nur bei unkomplizierter Zystitis ausreichend wirksam. |
(Fortsetzung)

Tabelle 2: Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern

| Bakterien                              | Häufigkeit/Resistenzzeigenschaften |
|----------------------------------------|------------------------------------|
| **Escherichia coli**                   | Häufiger nosokomialer Erreger.     |
| Häufig resistent gegen ältere Standardantibiotika, z.B. Ampicillin (ca. 50%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol sowie Fluorchinolon (je 25–30%). 10–15% der Krankenhausisolate sind ESBL-Bildner. Cave: Fluorchinolon-resistente Stämme sind oft multiresistent. Bei ESBL-Bildnern besteht zumeist eine Parallellresistenz gegen Fluorchinolon und häufig auch eine Resistenz gegen Aminopenicilline ± Beta-Lactamase-Inhibitor und teilweise auch gegen Piperacillin ± Beta-Lactamase-Inhibitor. Klinisch schlechte Wirkung von Cephalosporinen bei Infektionen durch ESBL-Produzenten, auch wenn Resistenztest Empfindlichkeit zeigt. (Ausnahme Cefepim, aber Studienlage sehr eingeschränkt). Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Lactamasen noch sehr selten, aber weltweit zunehmend. Resistenz gegen Tigecyclin und Fosfomycin in D, A, CH sehr selten. |
| **Klebsiella spp.**                    | Beta-Lactamase-instabile Aminopenicilline und Acylaminopenicilline (v.a. Piperacillin) sind klinisch unwirksam, auch wenn die Resistenztestung andere Ergebnisse zeigt. In Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitoren sind sie u.U. wirksam. Resistzenen gegenüber diesen Kombinationen kommen bei etwa 15–20% der Stämme vor. Zunehmendes Vorkommen von Fluorchinolon-resistanten Stämmen und ESBL-Bildnern. Hospital-Epidemien möglich. Details siehe Escherichia coli. Vorkommen von Carbapenem-hydrolysierenden Beta-Lactamasen in D, A, CH noch selten, aber weltweit (in Europa v.a. in Griechenland und Italien) zunehmend. Resistenz gegen Tigecyclin bei bis zu 10% der Isolate von Klebsiella pneumoniae. |
| *Listeria monocytogenes*               | Ampicillin ist Mittel der Wahl. Cephalosporine sind immer unwirksam! |
| **Neisseria meningitidis**             | Bisher keine Resistenz gegen Cefotaxim/Ceftriaxon. Umgebungsprophylaxe mit Ciprofloxacinc, Rifampicin oder Ceftriaxon. |
| **Proteus mirabilis**                  | Gegen viele Antibiotika meist empfindlich. Vorkommen von ESBL selten. Details siehe Escherichia coli. |
| **Pseudomonas aeruginosa**             | Kombinationstherapie bei schweren Infektionen (Sepsis, Pneumonie) bis zum Vorliegen des Antibiogramms, aber nicht bei komplizierten Infektionen sowie gezielter Therapie empfohlen. Piperacillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination hat meist keinen Vorteil gegenüber dem Piperacillin alleine. Auf ausreichende Dosierung des Piperacillins achten! Multiresistente Stämme stammen meist aus einem Klon und verursachen nosokomiale Infektionen. |
| **Salmonellen**                        | Endemisches Vorkommen in bestimmten Ländern, vor allem in Entwicklungsländern, häufig mit Mehrfachresistenz (Reiseanamnese). Keine klinische Wirksamkeit von Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 sowie Aminoglykosiden und Tetracyclin, auch wenn im Resistenztest Sensibilität beobachtet wird. |
| **Staphylococcus aureus, Methicillin** | Etwa 80% der Stämme bilden Penicillinase. Sie gelten als resistent gegen alle Penicillinase-instabilen Penicilline, auch wenn der Resistenztest Empfindlichkeit anzeigt. Therapie mit Penicillinase-festen Penicillinen (Isoxazolpenicillinen), Cephalosporinen der Gruppen 1 und 2 bzw. Beta-Lactam/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen. Bei Penicillin-empfindlichen Isolaten und Ausschluss Beta-Lactamase-produzierender Misch-, Begleitflora sind Benzylpenicilline Mittel der Wahl. Bei Allergie gegen Beta-Lactam-Antibiotika vorzugsweise Clindamycin, alternativ Linezolid, Daptomycin oder Vancomycin (Zulassungsbegrenzungen beachten). Einsatz von Fluorchinolonen nicht empfohlen. Bei schweren Infektionen sind Kombinationen von Penicillinase-festen Penicillinen mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fudinsäure (in D und CH keine parenterale Formulierung verfügbar) in Erwägung zu ziehen (aufgrund schneller Resistenzentwicklung keine Monotherapie mit diesen Substanzen; Studienlage eingeschränkt). |
| **Methicillin (Cefozolin/Oxacillin)**   | Sensibel (MSSA) |
Tabelle 2: Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern

| Bakterien | Häufigkeit/Resistenzzeigenschaften |
|-----------|----------------------------------|
| *Staphylococcus aureus,* Methicillin (Cefoxitin/Oxacillin)-resistent (MRSA) | MRSA-Häufigkeit von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich; deutschlandweit mit Dominanz klassischer healthcare-associated (HA)-MRSA-Linien (nosokomiale MRSA), wie t003 (ST5, ST225), t032 (ST22) u.v.a. Resistenz durch Auftreten eines zusätzlichen Bindeproteins (PBPa) für Beta-Lactam-Antibiotika durch Erwerb eines zusätzlichen chromosomalen Gens (mecA-Gen; selten mecC-Gen) innerhalb eines mobilen genetischen Elementes (SCCmec-Kassette). Sicherer Nachweis nur mit mecA/mecC-PCR. Für Screeningzwecke auf nasale MRSA-Kolonisierung sowie SCCmec-Kassettenachweis (cave "Pseudo-MRSA" durch Kassettenreste bei sog. "remnant"/"drop-out"-Stämmen). MRSA müssen als resistent gegen alle Beta-Lactame angesehen werden, auch wenn einige im Resistenztest wirksam erscheinen (Ausnahme sog. MRSA-wirksame Cephalosporine [Gruppe 5], wie Ceftobiprol und Cefarol; klinische Studienlage hierzu noch eingeschränkt). HA-MRSA sind fast immer gegen Fluorchinolone (85–90%) und zu 50–70% gegen Clindamycin und Erythromycin resistent. 5–7% resistente Stämme bei Doxycyclin und jeweils <2% resistente Stämme bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Fosfomycin und Rifampicin. Isolate mit Resistenz gegen Daptomycin, Linezolid und Tigecyclin sind sehr selten. Die Prävalenz von community-associated (CA)-MRSA liegt in Deutschland noch bei ca. 2–3%, lokal auch höher. Die meisten Isolate in Deutschland gehören derzeit zu den klonalen Linien t044 (ST-80) und t008/t024 (auch als ST-8 bzw. USA300 bekannt). Seit wenigen Jahren mit steigender Prävalenz (deutschlandweit ca. 5%; regional in Gegenden mit intensiver Schweinehaltung bis ca. 30%) sind in Deutschland livestock-associated (LA)-MRSA zu verzeichnen. CA- und LA-MRSA weisen nicht die typischen HA-MRSA-Multiresistenzmuster auf; stammabhängig bestehen Resistenzkongruenzen für Tetracycline und Fusidinsäure, seltener gegen Makrolide, Fluorchinolone und/oder andere Non-Beta-Lactam-Antibiotika. MRSA mit Resistenz gegen Vancomycin (MHK>2 mg/l gemäß EUCAST-Kriterien) sind in Deutschland äußerst selten. Sporadisches Vorkommen von Stämmen mit Vancomycin-MHK 4–8 mg/l (nach der CLSI Nomenklatur als VISA oder GISA bezeichnet) bzw. von Stämmen mit Subpopulationen mit diesen MHK-Werten (hetero-VISA) auch in Deutschland (genaue Häufigkeit unbekannt). Gesicherte Nachweise von Vancomycin-resistenten MRSA (vanA-Resistenzbasierter) mit Vancomycin MHK>8 mg/l wurden bisher nur sehr selten und in wenigen Ländern, insbesondere in den USA, beschrieben. Zur MRSA-Therapie finden Glykopeptide sowie – je nach Zulassung und Indikation – Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin und Ceftobiprolmedocaril bzw. Ceftarolinfosamil Einsätze; je nach Empfindlichkeit auch weitere Substanzen (z.B. Clindamycin). Bei schweren Infektionen sind Kombinationen von Vancomycin mit Rifampicin, Fosfomycin oder Fusidinsäure in Erwägung zu ziehen (Anmerkungen, siehe MSSA). |
| *Staphylococcus epidermidis* und andere Koagulasenegative Staphylokokken | Vorkommen der Methicillin-Resistenz bei nosokomialen *Staphylococcus epidermidis* bei 70–80%, bei *Staphylococcus haemolyticus* bis >90%. Selten (aber häufiger als bei *Staphylococcus aureus*) Resistenz gegen Vancomycin; Resistenz gegen Teicoplanin deutlich häufiger; oft auch heterogen ausgeprägt mit resistenten Subpopulationen. Linezolid-Resistenz noch selten, aber häufiger als bei *Staphylococcus aureus*. Andere Resistenzzeigenschaften, siehe MRSA. |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | Meist Resistenz gegen Beta-Lactame (auch Carbapeneme) durch verschiedene Beta-Lactamasen (teilweise induzierbar). Mehrfachresistenz regelmäßig bei Isolaten von Patienten mit zystischer Fibrose. Meist sensitiv gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Mittel der Wahl). Z.T. bei multiresistenten Stämmen auch Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim, Ticarcillin/Clavulansäure (in D, A, CH nicht verfügbar), Fluorchinolonen (Levofloxacin, Moxifloxacin), Doxycyclin, Minocyclin und Tigecyclin, aber klinische Evidenz gering. |
| *Streptococcus pneumoniae* | Häufigkeit der Penicillin-Resistenz in D, A, CH selten, in D max. 2%. Häufigkeit „intermediär“ Stämme ca. 3–10%. Verminderte Penicillin-Empfindlichkeit durch veränderte Penicillin-Bindeproteine. Daher ist die Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor nicht sinnvoll. Penicillin-resistente Stämme (Auslandsanamnese!) zeigen immer auch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen. Parallel dazu sind Resistenzen gegenüber Makroliden, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Tetracyclin häufig. |
Tabelle 2: Hinweise zur Resistenzsituation bei wichtigen bakteriellen Erregern

| Bakterien                           | Häufigkeit/Resistenzzeigenschaften |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Streptokokken der Gruppen A, B, C, G, orale Streptokokken | Meist (*Streptococcus pyogenes* zu 100%) gegen Benzylpenicillin und weitere Beta-Lactame empfindlich. Vorkommen der Penicillin-Resistenz bei 5–10% der oralen Streptokokken (z.B. *Streptococcus anginosus* ["Streptococcus millen"-Gruppe], die als Sepsis-Erreger bei neutropenen Patienten isoliert werden. Makrolid-Resistenz ist in Abhängigkeit vom Makrolid-Einsatz häufiger (2–5% bei *Streptococcus pyogenes*, ca. 30% bei *Streptococcus agalactiae*). Penicillin-Toleranz bei *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, evtl. auch bei *Streptococcus mitis* (Endokarditis) ist zu beachten. Immer synergistische und bakterizide Wirkung der Kombination von Benzylpenicillin mit Gentamicin, auch wenn eine Niedrigresistenz gegen Gentamicin in der Empfindlichkeitsmessung nachgewiesen wird. Andere Resistenzzeigenschaften siehe *Streptococcus pneumoniae*. |

(multi)resistenter Erreger liegen. Mit folgenden Maßnahmen können Resistenzentwicklung und Ausbreitung resistenter Bakterien beeinflusst werden:

- Begründeter, auf den einzelnen Patienten bezogener, möglichst gezielter Einsatz von Antibiotika
- Adäquate Dosierung und Therapiedauer
- Kombinationstherapie (in gleicher Dosierung wie die Einzelsubstanzen) bei hoher Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens bei Vorliegen primär resistenter Erreger, z.B. empirische Therapie schwerer Infektionen wie Pneumonie oder Sepsis mit Verdacht auf Beteiligung von *Pseudomonas aeruginosa*
- Parallele Verwendung unterschiedlicher Antibiotikaklassen für die gleiche Indikation
- Anpassen der Therapie nach Vorliegen plausibler mikrobiologischer Befunde
- Strengere Indikationsstellung für den prophylaktischen und topischen Einsatz von Antibiotika
- strikte Einhaltung der hygienischen Händedesinfektion sowie weiterer Maßnahmen zur Infektionsprävention
- Kontinuierliches Erstellen von Erreger- und Resistenzstatistiken (lokal, regional bis [supra]national) als Grundlage für krankenhaushygienische Maßnahmen und Leitlinien für die Antibiotika-Therapie (§23 Abs.1 IfSG)
- Monatlicher Bericht an klinische Behandler über mit (multi)resistenten Erregern besiedelte und infizierte Patienten, mit Bewertung der epidemiologischen Entwicklung und Ableitung von spezifischen Hygienemaßnahmen [36]
- Fortlaufende, prospektive Erfassung nosokomialer Infektionen in definierter (ggf. rollierender) Klinikbereichen, mit Bewertung und Ableitung von Hygienemaßnahmen (§23 IfSG)
- Fortlaufende Surveillance bezüglich Auftreten von *Clostridium difficile* (patientenbezogen, Robert Koch-Institut [42])
- Screening (Suchabstriche) neu aufgenommener Patienten auf (multi)resistente Erreger wie z.B. MRSA und 4MRGN gemäß jeweils aktueller Vorgaben der Kommission für Krankenhaushygiene [36], [43]
- Fortlaufendes, kontinuierliches Screening auf definierter Erreger in der Neonatologie gemäß KRINKO-Vorgabe [44]
- Ständige Fortbildung auf dem Gebiet der Antibiotikatherapie sowie zur Prävention und Kontrolle von multiresistenten Erregern
- Sicherung der rationalen Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus durch die Einrichtung von Antibiotic-Stewardship (ABS)-Expertenteams, mindestens bestehend aus einem Infektiologen (bzw. einem infektiologisch ausgebildeten, klinisch tätigen Facharzt), einem für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch-mikrobiologische Beratung zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt sowie einem erfahrenen Fachapotheker für klinische Pharmazie/Krankenhauspharmazie [45]
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit aller an der Therapie von Infektionen beteiligter Berufsgruppen (Infektiologe bzw. infektiologisch ausgebildeter, klinisch tätiger Facharzt sowie Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie bzw. für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt) durch gemeinsameinfektiologische Konsile
- Impfungen

Anmerkung

Dies ist das zweite Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.
Literatur

1. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006; Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva: 2006. Available from: http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630

2. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-2:2007; Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Geneva: 2007; Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=41631

3. German Medical Association. Guideline of the German Medical Association for the Quality Assurance of Laboratory Medical Examinations – According to the decision of the board of the German Medical Association dated 11.04.2014 and 20.06.2014. Dtsch Arztebl. 2014;111(38):A1583-618.

4. Robert-Koch-Institute. ARS – Antibiotic Resistance Surveillance. [Timestamp 2016 Aug 22]; Available from: https://ars.rki.de

5. Bodmann KF, Kresken M, Grabein B, Dohmen PM, Wilke M. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Introduction and antibiotics]. GMS Infect Dis. 2020;8:Doc19. DOI: 10.2305/d000063

6. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA); Int J Antimicrob Agents. 2007 Nov;30(5):398-408. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.011

7. Bae IG, Federspiel JI, Miró JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, de la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Murdoch DR, Piesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattevin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis-Investigator. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. J Infect Dis. 2009 Nov;200(9):1355-66. DOI: 10.1086/606027

8. Conly JM, Johnston BL. VISA, hetero-VISA and VRSA: the end of the vancomycin era? Can J Infect Dis. 2002 Sep;13(5):282-4. DOI: 10.1155/2002/245109

9. Chang W, Ma X, Gao P, Lv X, Lu H, Chen F. Vancomycin MIC creep in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates from 2006 to 2010 in a hospital in China. Indian J Med Microbiol. 2015 Apr; 33(2):262-6. DOI: 10.4103/0255-0857.148837

10. Sader HS, Fey PD, Limaye AP, Madinger N, Fish DN, Pankey G, Rahal J, Rybak MJ, Snydman DR, Steed LL, Waites K, Jones RN. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Oct;53(10):4127-32. DOI: 10.1128/AAC.00616-09

11. Steinkraus G, White R, Friedlich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant S. aureus (MRSA) blood isolates from 2001-05. J Antimicrob Chemother. 2007 Oct;60(4):788-94. DOI: 10.1093/jac/dkm258

12. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for Staphylococcus aureus clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):3883-6. DOI: 10.1128/JCM.01388-06

13. Goldman JL, Harrison CJ, Myers AL, Jackson MA, Selvarangan R. No evidence of vancomycin minimal inhibitory concentration creep or heteroresistance identified in pediatric Staphylococcus aureus blood isolates. Pediatr Infect Dis J. 2014 Feb;33(2):216-8. DOI: 10.1097/INF.0000436281.16857.0c

14. Joana S, Pedro P, Elsa G, Filomena M. Is vancomycin MIC creep a worldwide phenomenon? Assessment of S. aureus vancomycin MIC in a tertiary university hospital. BMC Infect Dis. 2013 Feb;6:65. DOI: 10.1186/1756-0500-6-65

15. Moise PA, Sakoulias G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jul;51(7):2582-6. DOI: 10.1128/AAC.00939-06

16. Sakoulias G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. J Clin Microbiol. 2004; 42(6):2398-402. DOI: 10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004

17. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in Staphylococcus aureus infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012 Mar;54(6):755-71. DOI: 10.1093/cid/cir935

18. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, Howden BP. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. J Antimicrob Chemother. 2013 Sep;68(9):2134-9. DOI: 10.1093/jac/dkt130

19. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abruyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigilani GA, Cabeil CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brott HR, Tice A, Cosgrove SE; S. aureus endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2006 Aug;355(7):653-65. DOI: 10.1056/NEJMoa053783

20. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of Daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2005 Oct;43(10):5285-7. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5285-5287.2005

21. Hentschke M, Saager B, Horstkotte MA, Scherpe S, Wolters M, Kabisch H, Grosse R, Heissig P, Apefelpacher M, Rohde H. Emergence of linezolid resistance in a methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain. Infection. 2008 Feb;36(1):85-7. DOI: 10.1007/s15010-007-7220-7

22. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, Feldhuess RA, Hoppe-Tichy T, Buchler MW, Geiss HK. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolates during therapy: a case report. J Antimicrob Chemother. 2005 Oct;56(4):787-9. DOI: 10.1093/jac/dki318

23. Locke JB, Zuill DE, Scharn CR, Deane J, Sahm DF, Denys GA, Goering RV, Shaw KJ. Linezolid-resistant Staphylococcus aureus strain 1128105, the first known clinical isolate possessing the cfr multidrug resistance gene. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):6592-8. DOI: 10.1128/AAC.03493-14

24. Long KS, Poechlgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicols, Lincomomides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jul;50(7):2500-5. DOI: 10.1128/AAC.00131-06
25. Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, Pankey G, Jones RN, Farrell DJ, Mendes RE. Detection of a New cfr-Like Gene, cfr(B), in Enterococcus faecium Isolates Recovered from Human Specimens in the United States as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct;59(10):E256-61. DOI: 10.1128/AAC.01473-15

26. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul;56(7):3917-22. DOI: 10.1128/AAC.00419-12

27. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, Körber-Irrgang B, von Eiff C, Löschmann PA; Study Group. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multidrug-resistant pathogens, in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Sep;30(9):1095-103. DOI: 10.1007/s10096-011-1197-y

28. Anthony KB, Fishman ND, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. Clin Infect Dis. 2008 Feb;46(4):567-70. DOI: 10.1086/526775

29. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother. 2008 Jul;62(1):45-55. DOI: 10.1093/jac/dkn165

30. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, Janda WM, Clark NM. Rapid development of Acinetobacter baumannii resistance to tigecycline. Pharmacotherapy. 2007 Aug;27(8):1198-201. DOI: 10.1592/phco.2007.27.8.1198

31. Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G, von Eiff C. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. Nat Rev Microbiol. 2014 Aug;12(8):417-24. DOI: 10.1038/nrmicro3384

32. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016 Feb;16(2):161-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7

33. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27(4):870-926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13

34. Helaine S, Kugelberg E. Bacterial persisters: formation, eradication, and experimental systems. Trends Microbiol. 2014 Jul;22(7):417-24. DOI: 10.1016/j.tim.2014.03.008

35. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. Nat Rev Microbiol. 2006 Apr;4(4):295-305. DOI: 10.1038/nrmicro1384

36. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen – Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012;55(10):1311-54. DOI: 10.1007/s00103-012-1549-5

37. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004 May;38 Suppl 4:S341-5. DOI: 10.1086/382690

38. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2005 Nov;56(5):914-8. DOI: 10.1093/jac/dki44

39. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of Escherichia coli isolated from urine by culture in a community setting. Clin Infect Dis. 2009 Sep;49(6):869-75. DOI: 10.1086/605530

40. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishofberger C, Hernandez Navarrete M, Calbo-Torreellas F, Campayo J, Canton R; Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) Working Group. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. Euro Surveill. 2011 Oct 6;16(40). pii: 19983. DOI: 10.2807/ese.16.40.19983-en

41. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantegoni E, Sapan T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolzuoli L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Oct;53(10):4264-9. DOI: 10.1128/AAC.00431-09

42. Robert-Koch-Institute. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitsereignissen mit speziellen Resistenz- und Multiresistenzinhalten [ Surveillance of nosocomial infections as well as the detection of pathogens with special resistance and multi-resistance]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 Apr; 4(4):580-3. DOI: 10.1007/s00103-013-1705-6

43. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegersischen Einrichtungen [Recommendations for prevention and control of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in medical and nursing facilities]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014; 57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-015-2176-8

44. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) at the Robert Koch-Institute. Praktische Umsetzung sowie Krankenhauspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiol Bull. 2013;42:421-33. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Infekt/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile

45. Deutsche Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Infektiologie (DGI); Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheke (ADKA); Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG); Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheke (AAPH); Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT); Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH); S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registration Number 092/001. AWMF, 2013.
Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Michael Kresken
Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule
Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, 53359
Rheinbach, Deutschland
michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Bitte zitieren als
Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie. GMS Infect Dis. 2020;8:Doc18.
DOI: 10.3205/id000062, URN: urn:nbn:de:0183-id0000624

Artikel online frei zugänglich unter
https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000062.shtml

Veröffentlich: 26.03.2020

Copyright
©2020 Kresken et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.
Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology

Abstract

This is the second chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Preliminary microbiological findings regarding the patient and their immediate environment are crucial for the calculation of treatment with antibiotics in each case, as well as the resistance situation of the ward on which the patient is being cared for. If such data is not available, regional or supra-regional data can be used as a fallback. This chapter describes the methods of susceptibility testing, informs about the resistance situation in Germany and describes the main resistance mechanisms of bacterial pathogens against antibiotics. Further, the chapter informs about collateral damage of antibiotics as well as medical measures against increasing resistance.

Michael Kresken¹²
Béatrice Grabein³
Karsten Becker⁴
Eberhard Straube⁵
Thomas A. Wichelhaus⁶
Birgit Willinger⁷

¹ Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Germany
² Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Cologne, Germany
³ Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, Munich, Germany
⁴ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Germany
⁵ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Germany
⁶ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt, Germany
⁷ Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria
Introduction

The rational use of antibiotics, including the consideration of economic aspects, can only be done on the basis of well-founded microbiological data collected directly from the patient or their immediate environment. This includes knowledge of the pathogen spectrum of an infection (e.g. pneumonia, cholecystitis, urinary tract infection); the results of screening tests for the detection of multidrug-resistant bacteria in relation to in-patient admission; the history of previous stays in other medical facilities and stays abroad; knowledge of the constantly changing, local or regional but also national and global resistance situation.

In addition, this knowledge should be incorporated into hospital hygiene management. Here, close cooperation between the treating physician the microbiologists and hygiene doctors respectively is essential. Cooperation begins with pre-analytics, i.e. the selection and correct removal as well as the best possible transfer of the relevant material for examination of the suspected or existing infection, since errors that occur here cannot be corrected. In addition, information on the infection and on the hospital or travel history is necessary for the examiner, since this information may be used as appropriate to indicate specific methods for detecting (multidrug-resistant) infectious agents.

Despite considerable progress in molecular biology, cultivation of the pathogens remains a mandatory requirement for adequate susceptibility testing. DNA-based molecular tests can only detect selected resistance genes of bacteria or fungi but cannot provide any information on the resistance phenotype. For a pathogen culture it is necessary to obtain a sufficient amount of high-quality test material (tissue samples and aspirates are better than smears!). Cooperation between the clinic and the microbiology lab is continued by a joint specialist evaluation of the micro-organisms detected and their antibiotic susceptibility for a clinical diagnosis as well as by agreement on the rational antibiotic treatment and, if necessary, initiation of hospital hygiene measures. Close coordination between clinical and medical microbiology/hospital hygiene should culminate in joint development and enforcement of local guidelines on the use of antibiotics (“antibiotic stewardship”), pathogen surveillance and hygienic anti-epidemial measures. Of particular importance here is that the clinical microbiologist/hospital hygienist is available on-site to regularly attend ward rounds as a form of infectiology consultation and ad-hoc case discussions. This allows a targeted diagnosis, avoids unnecessary effort and ensures a rational antibiotic therapy.

Susceptibility testing

The susceptibility of a pathogen to an antibiotic is determined by in vitro activity. The reference method is the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC in mg/l) according to ISO 20776-1 [1]. In the laboratory mostly derived methods are used, which should fulfill ISO 20776-2 [2]. In addition, the agar diffusion test is also used. The specific instructions of the Microbiological-Infectiological Quality Standards (MiQ) of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM) as well as the principles of quality assurance according to the guidelines of the German Medical Association for the quality assurance of laboratory medical examinations (Rii-BÄK) must be followed [3].

The numerical value of the MIC and the inhibition diameter (in mm) gives information about the susceptibility of a pathogen in vitro. To create a microbiological profile, a species-specific interpretation of the antibiogram is usually required. The clinical interpretation of the result is done using limit concentrations (thresholds) in the categories susceptible (S), intermediate (I, if defined) or resistant (R). For most antibiotics, European harmonized limits have now been established by the European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (http://www.eu caste.org/clinical_breakpoints/). EUCAST had called for the establishment of National Antibiotic Susceptibility Test Committees in order to establish the EUCAST breakpoints in European laboratories and, if necessary, adapt them to national circumstances. On the initiative of representatives of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM), the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) and the Robert Koch-Institute (RKI), a National Antibiotic Susceptibility Test Committee (NAK) of the EUCAST was founded in Germany (http://www.nak.deutschland.org). In Austria, the National Antimicrobial Susceptibility Testing Committee Austria (NACAT; https://www.analyse.eu/content/inhalte/nationales_referenzzentrum/nac_at/) has taken on this task. The breakpoints set by EUCAST and NAK take into account the doses authorized in Germany; they are included in the technical information and therefore are part of the marketing approval for the medicinal product concerned. For this reason, the breakpoints of the US Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) should no longer be taken into account. The determination of the pathogen susceptibility by means of MIC determination offers the advantage over the agar diffusion test that it not only provides a qualitative (S, I, R), but also a quantitative test result. Knowledge of the MIC is especially important if therapeutic drug monitoring is carried out to check adequate drug concentrations.

In cases of doubt and in the case of therapy-critical resistance results, with established pathogen identity, additional methods of nucleic acid detection (e.g. PCR) or antigen detection (e.g. PBP2a detection) may underpin the evaluation of specific susceptibilities for selected pathogens. The interpretation aids used in automatic resistance determination methods do not replace the specialist evaluation of the examination result on a case-by-case basis.

Even optimal microbiological diagnosis cannot rule out a discrepancy between the antibiogram and the clinical outcome of treatment. The most common causes are errors in the pre-analytical phase, which lead to the inves-
Table 1: Reasons for discrepancies between antibiogram and outcome of clinical therapy

| Antibiogram indicates efficacy but treatment fails |
|--------------------------------------------------|
| - errors in administration (e.g. inactivation of antibiotics due to incompatibilities, interactions with other medicinal products) |
| - too low concentration of antibiotic at the site of infection due to low dosage |
| - difficult diffusion |
| - discrepancy between the effects of antibiotics in vivo and in vitro (pH, PO2 etc.) |
| - possible antagonism of antibiotic combinations |
| - lack of compliance |
| - immunodeficiencies |
| - development of resistance during therapy |
| - change of pathogens |
| - phenotypic resistance (e.g. biofilm occurrence, intracellular location or small colony phenotype/persister) |

| Antibiogram indicates inefficacy, however treatment is successful |
|---------------------------------------------------------------|
| - testing of non-relevant pathogens (for example by taking wrong specimens) |
| - cumulation of the antibiotic at the site of infection |
| - synergistic effect of combinations despite resistance to individual antibiotics, e.g. in endocarditis |
| - susceptibility in individual cases despite group resistance (laboratory problem) |
| - spontaneous healing |

Investigation not of the causative agent but of another bacterial strain. A drop in quality also occurs during extended transport time of test samples, which can easily lead to a shift in the microbiological flora such as death of susceptible pathogens, overgrowth of isolated pathogens and dehydration of the material. The reasons for clinical failure in susceptible pathogens or clinical success in resistant pathogens may be diverse in nature and are summarized in Table 1. All in all, it has to be said that susceptibility testing (antiobiogram) based on current standards has technical limitations – depending on the method – and does not always correlate with the clinical situation but helps to estimate the clinical effectiveness of an antibiotic! Furthermore, susceptibility testing provides the necessary data on pathogen epidemiology on-site as a basis for a locally-adapted, calculated antibiotic therapy.

Resistence situation

Preliminary microbiological findings regarding the patient and their immediate environment are crucial for the calculation of treatment with antibiotics in each case, as well as the resistance situation of the ward on which the patient is being cared for. If such data is not available, regional or supra-regional data can be used as a fallback. The supra-regional resistance situation in clinically important bacterial species in the hospital area is examined at regular intervals by the working party Antimicrobial Resistance of the PEG in selected laboratories in Germany, Austria and Switzerland using uniform and standardized methods (PEG resistance study, https://www.p-e-g.org/resistenzdaten.html) Original data is processed as measured MIC values. Current data on the resistance situation are also provided by other initiatives that process partially interpreted resistance data from different systems, such as the Antibiotics Resistance Surveillance (ARS) of the Robert Koch-Institute (RKI, https://ars.rki.de/) and the National Reference Center (NRZ) for Surveillance of Nosocomial Infections with the KiSS projects (http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/) and SARI (http://sari.eu-burden.info/). The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), coordinated by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), provides country-specific national resistance data for isolates of patients with systemic infections (https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net). Further data sources for the monitoring of the most common infectious agents in hospitals are provided by (inter-)national resistance surveillance studies of the pharmaceutical industry, regional networks (e.g. antibiotic resistance monitoring in Lower Saxony ARMIN (http://www.nlga.niedersachsen.de/infektionsschutz/armin_resistenzen/antibiotika-resistenz-monitoring-in-niedersachsen-armin-19418.html), as well as various other NRZ (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_uebersicht_gesamt_node.html). A summary of data on antimicrobial use and the spread of antibiotics resistance in human and veterinary medicine can be found in the report GERMAP (https://www.p-e-g.org/germap-27.html), which goes back to a joint initiative of the Federal Office for Consumer Protection and Food Safety (BVL), PEG and the Department of Infectiology in Freiburg and is updated regularly. Since 1975, the PEG resistance study has been conducted using qualified laboratories. Subproject H (Hospital) of the study carried out in 2013 examined 5,852 bacterial pathogen isolates from various sample materials (wound material 29%, airway material 23%, blood 12%, urinary tract material 11%, other 26%) in 25 laboratories. Approx-
imately 64% of the samples were from general care wards, 26% from ICU patients and 10% from outpatients. The following section presents the most important results of this study as well as some data from ARS on the resistance situation in blood culture isolates in 2015 [4]. The results of the working party Antimicrobial Resistance of the PEG originate mainly from laboratories at maximum care hospitals. They can therefore not be readily transferred to the situation in other care areas.

Multidrug resistant pathogens can pose significant difficulties in antibiotic treatment. In many cases the frequency of resistance and resistance patterns of pathogens of nosocomial infections correlate with the selection and frequency of antibiotics used in the hospital concerned. A calculated antibiotic therapy must take account of the pathogen epidemiology and the intra-station resistance situation. In intensive care units in particular, regular collection of these data is an indispensable prerequisite for successful treatment. Overall, however, in the clinical area, absolute usage figures are likely to play a lesser role than non-compliance with general hygiene measures and infection control measures to prevent pathogen transmission.

**Beta-lactam antibiotics**

According to the 2013 PEG resistance study, resistance to ampicillin was 50.8% for *Escherichia coli* (n=596) and 18.3% for cefuroxime. The proportion of isolates with the extended spectrum beta-lactamase (ESBL) phenotype, which can also inactivate cephaporins of groups 3–5 (as per the classification of the cephalosporins, see [5]), was 15.4% in *Escherichia coli* and 17.8% in *Klebsiella pneumoniae* (n=304). The proportion of cefotaxim-resistant blood culture isolates was 11.5% for *Escherichia coli* (n=9,958) and 13.0% for *Klebsiella pneumoniae* (n=1,796). Enterobacteriaceae (in particular *Klebsiella pneumoniae*) with resistance to group 1 carbapenems (imipenem, meropenem) are also already endemic in Germany. However, their prevalence is (still) below 1%. Of the *Pseudomonas aeruginosa* isolates of the resistance study (n=733), 13.4% showed resistance to ceftazidime and 19.4% resistance to piperacillin/tazobactam. Blood culture isolates were 9.1% resistant to ceftazidime (n=1,076) and 15.6% resistant to piperacillin/tazobactam (n=1,073). The proportion of strains with intermediate susceptibility or resistance to imipenem and meropenem was approximately 15–17% for the isolates of patients in general care wards and 25–30% for the isolates of intensive care patients, both in the resistance study and in the blood culture isolates.

The resistance rates of *Acinetobacter baumannii* isolates to imipenem and meropenem in the resistance study (n=88) were 28.4% and 29.5%, respectively. No *Acinetobacter pittii* isolates (n=85) with resistance to imipenem or meropenem were found. The proportion of methicillin (cefoxitin/oxacillin)-resistant strains in *Staphylococcus aureus* isolates (MRSA) has trended downwards in recent years; it was 13.5% in the resistance study (n=748) and 11.8% in the blood culture isolates (n=7,740). In contrast, the rate of methicillin (oxacillin)-resistant isolates in *Staphylococcus epidermidis* (n=466) was approximately 75% and in *Staphylococcus haemolyticus* (n=95) >90%. In the case of ARS, no species-related information can be found on the resistance situation of coagulase-negative staphylococci. Overall, 58.8% of blood culture isolates of coagulase-negative staphylococci (n=27,804) showed resistance to oxacillin. The proportion of strains resistant to ampicillin in *Enterococcus faecium* was 90.6% in the resistance study isolates (n=320) and 93.3% in the blood culture isolates (n=1,270). In contrast, 100% of the *Enterococcus faecalis* isolates of the resistance study (n=424) and >99% of the blood culture isolates (n=1,705) were ampicillin-susceptible.

Penicillin-resistant pneumococci (MIC >2 mg/l) are still (very) rare in Germany. In the resistance study, no resistant strain was found among the clinical isolates (n=432), while 2% of the blood culture isolates (n=980) were rated as penicillin-resistant. The rate of isolates with intermediate penicillin susceptibility (MIC 0.25–2 mg/l) was 10.6% in the resistance study and 4.3% in the blood culture isolates.

**Fluoroquinolones**

The proportion of ciprofloxacin-resistant strains in the resistance study was 24.7% for *Escherichia coli*, 16.8% for *Klebsiella pneumoniae* and 16.6% for *Pseudomonas aeruginosa*. The resistance rates for levofloxacin were 24.3% (*Escherichia coli*), 12.2% (*Klebsiella pneumoniae*) and 20.9% (*Pseudomonas aeruginosa*). The *Staphylococcus aureus* isolates of the resistance study showed 19.4% resistance to moxifloxacin. Of the blood culture isolates, 20.7% (*Escherichia coli*, n=11,611), 12.1% (*Klebsiella pneumoniae*, n=2,051) and 13.8% (*Pseudomonas aeruginosa*, n=1,076) were resistant to ciprofloxacin and 20.8% (*Staphylococcus aureus*, n=5,369) to moxifloxacin.

**Macrolides**

The rate of macrolide-resistant pneumococci (test substance erythromycin) was 11.8% in the isolates of the resistance study (n=432) and 7.9% in the blood culture isolates (n=944).

**Glycopeptides**

The resistance situation regarding *Staphylococcus aureus* remains favorable. While vancomycin-resistant MRSA strains (VRSA, MIC >8 mg/l) based on the vanA resistance mechanism are extremely rare worldwide, in many countries so-called MRSA-VISA (vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) with an MIC of 4–8 mg/l according to the criteria of CLSI; vancomycin-resistant according to the criteria of EUCAST) are observed, with changes in the cell wall considered to be responsible for the decreased susceptibility amongst other things. As possible
Mechanisms of resistance to antibiotics

The classical resistance mechanisms of bacteria essentially fall into three groups:

- Antibiotic-inactivating enzymes
- Altered or missing target structures
- Altered access to target structures (increased efflux, reduced influx)

The resistance-encoding genetic determinants may be intrinsic to the bacterial chromosome; however, they are often found on mobile genetic elements on and/or off the chromosomes (e.g., resistance plasmids, transposons, insertion sequences, genomic islands, and antibiotic resistance cassettes) which are responsible for the rapid horizontal spread of resistance among bacteria. In addition, there are phenotype-related mechanisms of resistance, which can lead to a lack of susceptibility or limited susceptibility to antibiotics which in vitro tested as susceptible [33], [34], [35]. These include, amongst other things, the formation of biofilms on natural or abiotic surfaces (e.g., foreign body associated infections), the invasion of pathogens into host cells and/or the expression of the small colony phenotype or similar forms (dormant forms, persisters) with a change in metabolism.
| Bacteria                          | Frequency/resistance characteristics                                                                                                                                 |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| **Acinetobacter baumannii group** | Significance as an agent of nosocomial infections. Multidrug resistance is common. Many different plasmidic and chromosomal beta-lactamas (also ESBL), permeability changes, efflux pumps and aminoglycoside-modifying enzymes. Increasing rates of carbapenem-resistant strains (especially in *Acinetobacter baumannii* sensu stricto). Resistance to colistin is rare. Under monotherapy there is frequent risk of rapid resistance development. Intrinsic activity of the beta-lactamase inhibitor sulbactam but no clinical data available. |
| **Burkholderia cepacia**          | Common in patients with cystic fibrosis, in these cases mostly multidrug resistance. Changes in permeability or efflux (especially with fluoroquinolones), various plasmidic beta-lactamas, rarely hyperproduction of chromosomal beta-lactamas. Often still susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole in case of resistance to beta-lactams or fluoroquinolones. |
| **Campylobacter jejuni/coli**     | High frequency of resistance to fluoroquinolones (approx. 50%) and increasing resistance to macrolides (approx. 40% for *Campylobacter jejuni* and approx. 70% for *Campylobacter coli*). |
| **Citrobacter freundii**          | Common pathogens of nosocomial infections. No monotherapy with group 3 cephalosporins or acylaminopenicillins, as derepressed (hyperproducing) mutants of AmpC chromosomal beta-lactamas may occur during treatment, against which these antibiotics are ineffective. Occurrence of ESBL is observed. For details see *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Ceftazidime is active in vitro and in vivo against hyperproducers of AmpC-beta-lactamas. AmpC-beta-lactamas cannot be inhibited by the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam and tazobactam. *Proteus vulgaris* may have beta-lactamas that confer resistance to cefotibiprole, ceftriaxone and cefotaxime but not to cefazidime and ceftazime. |
| **Enterobacter spp.**             |                                                                                                                                                                      |
| **Morganella morganii**           |                                                                                                                                                                      |
| **Proteus vulgaris**              |                                                                                                                                                                      |
| **Providencia spp.**              |                                                                                                                                                                      |
| **Serratia spp.**                 |                                                                                                                                                                      |
| **Clostridium difficile**         | Epidemic isolates of the PCR ribotype 027. as well as other more common ribotypes, are mostly resistant to erythromycin and fluoroquinolones but, like other strains, are susceptible to metronidazole, vancomycin, daptomycin and tigecycline. |
| **Corynebacterium jeikeium and similar.** | Hospital isolates are very often multi-drug resistant. High intrinsic resistance to many antibiotics. Cephalosporins are always ineffective. |
| **Enterococcus faecalis**         | *Enterococcus faecalis* is common. Only <2% of the strains with ampicillin resistance but 30–40% with high resistance to gentamicin, to some extent with cross-resistance to streptomycin. Penicillinase-producing strains are described but are very rare. *Enterococcus faecium* is becoming increasingly common. In intensive care wards to some extent it is already more common than *Enterococcus faecalis*. Frequent occurrence of resistance: approx. 90% of the strains with ampicillin resistance, 30–40% with high-level resistance to gentamicin, to some extent with cross-resistance to streptomycin. Effective antibiotics include daptomycin (in high, unauthorized doses), glycopeptides (except for VRE), linezolid (resistance still rare but increasing), and tigecycline. Synergistic combination of aminopenicillin with gentamicin (or streptomycin) in endocarditis or life-threatening infections, even if a low-level resistance is detected in the routine test. In these situations, a test for high-level resistance to gentamicin (or streptomycin) is necessary, since this combination no longer works synergistically with high resistance. In severe cases of endocarditis, exceptionally, the aminoglycoside should not be administered as a single daily dose but spread and administered together with the beta-lactam antibiotic. Resistance to vancomycin (mostly vanA, vanB) and teicoplanin (vanA) by acquisition of an additional plasmid-encoded gene that alters the target for glycopeptides. Most reliable detection of vancomycin resistance is by PCR. In Germany, *Enterococcus faecium* strains with the vanB phenotype are predominant. In vitro occasional susceptibility to cephalosporins of groups 1–4 or clindamycin. These antibiotics are clinically ineffective. Imipenem is usually effective only against ampicillin-susceptible enterococci. *Enterococcus faecium* is almost always resistant. With proven susceptibility, fluoroquinolones are only adequately effective in uncomplicated cystitis. |
Table 2: Information on the resistance situation in important bacterial pathogens

| Bacteria                     | Frequency/resistance characteristics                                                                                                                                 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| *Escherichia coli*           | Common nosocomial pathogen. Often resistant to older standard antibiotics, e.g. Ampicillin (approx. 50%), trimethoprim/sulfamethoxazole and fluoroquinolones (25–30% each). 10–15% of hospital isolates are ESBL producers. Note: Fluoroquinolone-resistant strains are often multi-drug resistant. For ESBL producers, there is usually a parallel resistance to fluoroquinolones and, in many cases, a resistance to aminopenicillin ± beta-lactamase inhibitor and in some cases to piperacillin ± beta-lactamase inhibitor. Clinically poor effectiveness of cephalosporins in infections by ESBL producers, even if resistance test indicates susceptibility (cefepime is the exception but studies are very limited). Occurrence of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamas is still very rare but increasing worldwide. Resistance to tigecycline and fosfomycin in Germany, Austria, Switzerland very rare. |
| *Klebsiella* spp.            | Beta-lactamase-unstable aminopenicillins and acylaminopenicillins (especially piperacillin) are clinically ineffective, even if resistance testing shows different results. In combination with beta-lactamase inhibitors under certain circumstances they may be effective. Resistance to these combinations occurs in about 15–20% of the strains. Increasing occurrence of fluoroquinolone-resistant strains and ESBL producers. Hospital epidemics possible. For details see *Escherichia coli*. Occurrence of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamas in Germany, Austria, Switzerland still rare, but increasing worldwide (in Europe, especially in Greece and Italy). Resistance to tigecycline in up to 10% of isolates of *Klebsiella pneumoniae*. |
| *Listeria monocytogenes*     | Ampicillin is the drug of choice. Cephalosporins are always ineffective! |
| *Neisseria meningitidis*     | So far, no resistance to cefotaxime/ceftriaxone. Environmental prophylaxis with ciprofloxacin, rifampicin or ceftriaxone. |
| *Proteus mirabilis*          | Usually sensitive to many antibiotics. Occurrence of ESBL is rare. For details see *Escherichia coli*. |
| *Pseudomonas aeruginosa*     | Combination treatment for severe infections (sepsis, pneumonia) until antibiogram has been prepared but not recommended for uncomplicated infections and targeted treatment. Piperacillin/beta-lactamase inhibitor combination usually has no advantage over piperacillin alone. Ensure adequate dosage of piperacillin! Multidrug-resistant strains usually come from one clone and cause nosocomial infections. |
| *Salmonellae*                | Endemic occurrence in certain countries, especially in developing countries, often with multiple resistance (travel history). No clinical efficacy of group 1 and 2 cephalosporins and aminoglycosides and tetracyclines, even if susceptibility is observed in the resistance test. |
| *Staphylococcus aureus, methicillin (cefoxin/oxacillin)-sensitive (MSSA)* | About 80% of the strains produce a penicillinase. They are considered resistant to all penicillinase-unstable penicillins, even if the resistance test indicates susceptibility. Treatment with penicillinase-resistant penicillins (isoxazolylpenicillins), cephalosporins of groups 1 and 2 or beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. For penicillin-susceptible isolates and the exclusion of beta-lactamase-producing mixed and associated flora, benzylpenicillins are the drug of choice. In case of allergy to beta-lactam antibiotics, preferably clindamycin, alternatively linezolid, daptomycin or vancomycin (observe the approval restrictions). Use of fluoroquinolones not recommended. In severe infections combinations of penicillinase-resistant penicillins with rifampicin, fosfomycin or fusidic acid (in Germany and Switzerland no parenteral formulation available) should be considered (due to rapid development of resistance no monotherapy with these substances; studies are limited). |
Table 2: Information on the resistance situation in important bacterial pathogens

| Bacteria                                      | Frequency/resistance characteristics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| *Staphylococcus aureus*, methicillin (cefoxitin/oxacillin)-resistant (MRSA) | MRSa incidence greatly from clinic to clinic; Germany-wide dominance of classical healthcare-associated (HA)-MRSA lineages (nosocomial MRSA), such as t003 (ST5, ST225), t032 (ST22) and many others. Resistance is due to an additional binding protein (PBP2a) for beta-lactam antibiotics by acquiring an additional chromosomal gene (mecA gene, rarely mecC) within a mobile genetic element (SCCmec). Reliable detection only with mecA/mecC-PCR. For screening purposes for nasal MRSA colonization also SCCmec cassette detection (beware “pseudo-MRSA” by cassette residues in so-called “remnant”/“drop-out” strains). MRSA must be regarded as resistant to all beta-lactams, even if some appear to be effective in the resistance test (except so-called MRSA-effective cephalosporins [group 5], such as ceftobiprole and ceftaroline; clinical studies are still limited). HA-MRSA are almost always resistant to fluoroquinolones (85–90%) and 50–70% to clindamycin and erythromycin. 5–7% of strains resistant to doxycycline and <2% strains resistant to trimethoprim/sulfamethoxazole, fosfomycin and rifampicin. Isolates with resistance to daptomycin, linezolid and tigecycline are very rare. The prevalence of community-associated (CA)-MRSA in Germany is still around 2–3%, locally higher. Most isolates in Germany currently belong to the clonal lineages t044 (ST-80) and t008/t024 (also known as ST-8 and USA300, respectively). For the last few years there has been a presence of livestock-associated (LA)-MRSA in Germany, with increasing prevalence (Germany-wide approx. 5%; regionally in areas with intensive pig husbandry to approx. 30%). CA and LA-MRSA do not exhibit the typical HA-MRSA multidrug resistance patterns; depending on the strain, there are resistances to tetracyclines and fusidic acid, more rarely to macrocolides, fluoroquinolones and/or other non-beta-lactam antibiotics. MRSA with resistance to vancomycin (MIC>2 mg/l according to EUCAST criteria) are extremely rare in Germany. Also there is sporadic occurrence in Germany (exact frequency unknown) of strains with vancomycin MIC 4–8 mg/l (according to the CLSI nomenclature referred to as VISA or GISA) or of strains with subpopulations with these MIC values (hetero-VISA). Conformed evidence of vancomycin-resistant MRSA (vanA resistance gene-based) with vancomycin MIC ≥8 mg/l has only rarely been reported to date and in a few countries, in particular the United States. For MRSA therapy, glycopeptides and, depending on the authorization and indication, linezolid, daptomycin, tigecycline and ceftriaxone are used; also other substances depending on the sensitivity (for example clindamycin). For severe infections, combinations of vancomycin with rifampicin, fosfomycin or fusidic acid should be considered (for comments, see MSSA). |
| *Staphylococcus epidermidis* and other coagulasenegative staphylococci | Occurrence of methicillin resistance in nosocomial *Staphylococcus epidermidis* is 70–80%, in *Staphylococcus haemolyticus* >90%. Rare (but more common than with *Staphylococcus aureus*) resistance to vancomycin; resistance to teicoplanin is much more common; often heterogeneous with resistant subpopulations. Linezolid resistance still rare but more common than with *Staphylococcus aureus*. Other resistance characteristics, see MRSA. |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | Mostly resistant to beta-lactams (also carbapenems) by various beta-lactamases (partially inducible). Multidrug resistance regularly in isolates of patients with cystic fibrosis. Most susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole (the drug of choice). To some extent multidrug-resistant strains are also susceptible to ceftazidime, ticarcillin/clavulanic acid (not available in Germany, Austria, Switzerland), fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), doxycycline, minocycline and tigecycline but lack of clinical evidence. |
| *Streptococcus pneumoniae* | Frequency of penicillin resistance rare in Germany, Austria, Switzerland, in Germany max 2%. Frequency of “intermediate” strains approx. 3–10%. Decreased penicillin susceptibility due to altered penicillin-binding proteins. Therefore combination with a beta-lactamase inhibitor does not make sense. Penicillin-resistant strains (foreign medical history) always show a reduced susceptibility to cephalosporins. In parallel, resistance to macrolides, trimethoprim/sulfamethoxazole and tetracyclines is common. |
Collateral damage of antibiotics

Collateral damage refers to undesirable environmental effects of antibiotic use, such as the displacement of the normal flora in favor of hospital bacteria or fungi, selection of antibiotic-resistant microorganisms in the normal flora, the occurrence of Clostridium difficile-associated diarrhea and the colonization and infection with multidrug-resistant pathogens. At the top of the list of multidrug-resistant pathogens are Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii with 3MRGN/4MRGN status [36] and MRSA and vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VRE). Epidemiological studies have shown the risk of collateral damage for various antibiotics.

Patients with Gram-negative bacterial infections treated with fluoroquinolones are at an increased risk of infections caused by fluoroquinolone-resistant pathogens [37]. This relationship was shown in a study, amongst others, of patients with urinary tract infections with a significantly increased risk of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in patients who had been treated with ciprofloxacin more than once in the year prior to the urinary tract infection [38]. Another study found a significant correlation between the frequency of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli in patients with community-acquired urinary tract infections and the level of fluoroquinolone consumption in the population [39]. Moreover, there is evidence that the use of fluoroquinolones also increases the risk of acquiring MRSA and ESBL-producing pathogens [37], [40]. The relationship can be explained by the fact that the majority of MRSA and ESBL-producing strains show resistance to fluoroquinolones.

Several case-control studies have also described group 3 cephalosporins as a risk factor for ESBL-producing pathogens. They have also been identified as a risk factor for MRSA and VRE infections and are also likely to be a risk for the acquisition of carbapenemase-producing pathogens, as the latter may also inactivate cephalosporins [37].

Carbapenems are highly important in the treatment of life-threatening infections. As a result of the increase in ESBL-producing pathogens, which can no longer be treated with cephalosporins and usually no longer with fluoroquinolones, the importance of carbapenems has increased significantly. Since it is unlikely that antibiotics with new mechanisms of action against Gram-negative bacteria will be approved in the coming years, an increase in carbapenem resistance would have dramatic consequences for treatment. It has already been shown that the use of imipenem and meropenem is associated with a higher risk of colonization by MRSA, ciprofloxacin-resistant Pseudomonas aeruginosa and VRE than the use of cephalosporins, fluoroquinolones or piperacillin/tazobactam [41]. Carbapenems are also a risk factor for infections with Stenotrophomonas maltophilia.

Medical measures against increasing resistance

The development of resistance in bacteria during medical treatment is based on genetic variability and selection of rarely occurring resistant variants through the use of antibiotics. The main goals for mitigating resistance must be to lower the selection pressure and prevent the transmission of (multi) resistant pathogens. The following measures can influence the development of resistance and the spread of resistant bacteria:

• Well-founded, targeted use of antibiotics aimed at the individual patient
• Adequate dosage and duration of treatment
• Combination treatment (in the same dosage as the individual substances) with a high probability of treatment failure in the presence of primarily resistant pathogens, e.g. empirical treatment of severe infections such as pneumonia or sepsis with suspected involvement of Pseudomonas aeruginosa
• Parallel use of different antibiotic classes for the same indication
Competition interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-1:2006: Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva, 2006. Available from: http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630

2. The International Organization for Standardization (ISO). ISO 20776-2:2007: Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Geneva, 2007. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=41631

3. German Medical Association. Guideline of the German Medical Association for the Quality Assurance of Laboratory Medical Examinations – According to the decision of the board of the German Medical Association dated 11.04.2014 and 20.06.2014. Dtsch Arztebl. 2014;111(38):A1583-618.

4. Robert-Koch-Institute. ARS – Antibiotic Resistance Surveillance. [Timestamp 2016 Aug 22]. Available from: https://ars.rki.de

5. Bodmann KF, Kresken M, Grabein B, Dohmen PM, Wilke M. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Introduction and antibiotics]. GMS Infect Dis. 2020;8:Doc19. DOI: 10.3205/iijantimicag.2007.07.011

6. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Int J Antimicrob Agents. 2007 Nov;30(5):398-408. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.011

7. Bae IG, Fenderspiel JJ, Miró JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, Rude TH, Bradley S, Bukovski S, de la Maria CG, Kanj SS, Korman TM, Marco F, Murdoch DR, Piesiat P, Rodriguez-Creixems M, Reinbott P, Steed L, Tattevin P, Tripodi MF, Newton KL, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis- Microbiology Investigator. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. J Infect Dis. 2009 Nov;200(9):1355-66. DOI: 10.1086/606027

8. Conly JM, Johnston BL, VISA, hetero-VISA and VRSA: the end of the vancomycin era? Can J Infect Dis. 2002 Sep;13(5):282-4. DOI: 10.1155/2002/245109

9. Chang W, Ma X, Gao P, Lv X, Lu H, Chen F. Vancomycin MIC creep in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates from 2006 to 2010 in a hospital in China. Indian J Med Microbiol. 2015 Apr;33(2):262-6. DOI: 10.4103/0255-0857.148837

10. Sader HS, Fey PD, Limaye AP, Madinger N, Fish DN, Pankey G, Rahal J, Rybak MJ, Snyderman DR, Steed LL, Waites K, Jones RN. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methillin-resistant Staphylococcus aureus isolates collected in nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Oct;53(10):4127-32. DOI: 10.1128/AAC.00616-09

Note

This is the second chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.
11. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical methillin-resistant S. aureus (MRSA) blood isolates from 2001-05. J Antimicrob Chemother. 2007 Oct;50(4):788-94. DOI: 10.1093/jac/dkm258

12. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for Staphylococcus aureus clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):3883-6. DOI: 10.1128/JCM.01388-06

13. Goldman JL, Harrison CJ, Myers AL, Jackson MA, Selvarangan R. No evidence of vancomycin minimal inhibitory concentration creep or heteroresistance identified in pediatric Staphylococcus aureus blood isolates. Pediatr Infect Dis J. 2014 Feb;33(2):216-8. DOI: 10.1097/INF.0b013e318281b187.

14. Joana S, Pedro P, Elsa G, Filomena M. Is vancomycin MIC creep a worldwide phenomenon? Assessment of S. aureus vancomycin MIC in a tertiary university hospital. BMC Res Notes. 2013 Feb;6:65. DOI: 10.1186/1756-0500-6-65.

15. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jul;51(7):2582-6. DOI: 10.1128/AAC.00939-06.

16. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. J Clin Microbiol. 2004;42(6):2398-402. DOI: 10.1128/JCM.42.6.2398-2402.2004.

17. van Haai SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in Staphylococcus aureus infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012 Mar;54(6):755-71. DOI: 10.1186/ci935.

18. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, Howden BP. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium faecium infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. J Antimicrob Chemother. 2013 Sep;68(9):2134-9. DOI: 10.1128/jac.dkt130.

19. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Denyer D, Brenner DJ, Bradley JA. The clinical spectrum and outcome of linezolid-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Microbiol Rev. 2006 Apr;19(2):242-61. DOI: 10.1128/cmrr.00095-05.

20. Goering RV, Shaw KJ. Linezolid resistance in Staphylococcus aureus strain 1128105, the first known clinical isolate possessing the cfr multidrug resistance gene. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):6592-8. DOI: 10.1128/AAC.03493-14.
36. Kommission für Krankenhausthygiene und Infektionsprävention (KRINKO). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen – Empfehlung der Kommission für Krankenhausthygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012;55(10):1311-54. DOI: 10.1007/s00103-012-1549-5

37. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2004 May;38 Suppl 4:S341-5. DOI: 10.1086/382690

38. Arslan H, Azap OK, Ergözül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2005 Nov;56(5):914-8. DOI: 10.1093/jac/dki344

39. Gottesman BS, Carmeli Y, Shithiri P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of Escherichia coli isolated from urine by culture in a community setting. Clin Infect Dis. 2009 Sep;49(6):869-75. DOI: 10.1086/605530

40. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, Hernandez Navarrete M, Calbo-Torrecillas F, Campayo J, Canton R; Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) Working Group. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. Euro Surveill. 2011 Oct 6;16(40). pii: 19983. DOI: 10.2807/ese.16.40.19983-en

41. Tacconelli E, DeAngelis G, Cataldo MA, Mantegoli E, Spanu T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolzoli L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Oct;53(10):4264-9. DOI: 10.1128/AAC.00431-09

42. Robert-Koch-Institute. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen [Surveillance of nosocomial infections as well as the detection of pathogens with special resistance and multi-resistance]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 Apr; 4(4):580-3. DOI: 10.1007/s00103-013-1705-6

43. Ruscher C. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen [Recommendations for prevention and control of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in medical and nursing facilities]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014; 57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-015-2176-8

44. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) at the Robert Koch-Institute. Praktische Umsetzung sowie Krankenhausthöppraventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Epidemiol Bull. 2013;42:421-33. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archive/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile

45. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI); Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheke (ADKA); Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG); Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheke (AHP); Österreichische Gesellschaft für Infektionsschäden und Tropenmedizin (ÖGIT); Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH). S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registration Number 092/001. AWMPF; 2013.

Corresponding author:
Prof. Dr. Michael Kresken
Antifungives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach, Germany
michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Please cite as
Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie. GMS Infect Dis. 2020;8:Doc18.
DOI: 10.3205/id000062, URN: urn:nbn:de:0183-id0000624

This article is freely available from https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000062.shtml
Published: 2020-03-26

Copyright
©2020 Kresken et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.