

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	067/011	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Antibiotikatherapie schwerer Infektionen mit multiresistenten Bakterien

S3-Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)

und

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeine und Krankenhaushygiene e.V. (DGKH)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)

Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH)

Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22010 gefördert.



Gefördert durch:



Version: V_1.0_2025

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
DGHM -Geschäftsstelle
c/o Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Med. Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Mobil: +49 15773057991
Tel.: +49 511-47380780
Email: office@dghm.de
www.dghm.org

Bitte wie folgt zitieren:

Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM) (Hrsg.): S3-Leitlinie:
Antibiotikatherapie schwerer Infektionen mit multiresistenten Bakterien – MREther – Neuerstellung Oktober
2025. Langversion, 1.0, AWMF-Registernummer 067-011, **VERFÜGBAR UNTER: LINK ZUR SEITE DER LEITLINIE BEI DER
AWMF (ZUGRIFF AM: TT.MM.JJ)**

Redaktioneller Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in der Leitlinie die maskuline Form generisch verwendet, wobei beide Geschlechter gemeint sind, soweit nicht aus medizinischen Gründen spezifische Differenzierungen erforderlich sind.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik

- Empfehlung 2.1.1 - Bei der erstmaligen Charakterisierung eines von einem Patienten isolierten Isolats mit multiresistentem Erreger (MRE)-Verdacht während eines stationären Aufenthaltes **soll** der Einsatz von jeweils zwei Verfahren* zur Erregeridentifizierung und zur Bestimmung der den MRE-Status bestimmenden Resistenzen erfolgen. (EK)
* einschließlich orientierender oder bestätigender Verfahren; zu Details siehe zutreffende MiQ
- Empfehlung 2.1.4 - Bei schweren MRE-Infektionen durch gramnegative Bakterien **soll** eine Bestimmung des Resistenzmechanismus, mindestens aber ein Nachweis/Ausschluss von Metallo- β -Laktamasen (MBL), erfolgen. (EK)

Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE)

- Empfehlung 2.2.2 - Schwere Infektionen durch CRE **sollten** unter Berücksichtigung des Antibiotogramms mit folgenden Medikamenten behandelt werden:

Erste Wahl: Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam oder Imipenem-Relebactam, sofern keine MBL nachgewiesen wurde.

Alternative bei Resistenz gegenüber der ersten Wahl oder Nachweis der MBL: Cefiderocol oder Aztreonam-Avibactam. (↑)

Schwer zu behandelnde *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

- Empfehlung 2.3.1 - Für die Behandlung von schweren DTR-PA Infektionen sind bei nachgewiesener Empfindlichkeit folgende Substanzen geeignet: Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Relebactam, Cefiderocol.

Unter Berücksichtigung von Antimicrobial Stewardship Aspekten **sollte** Ceftolozan-Tazobactam bevorzugt werden. (EK)

Cefiderocol **sollte** der Therapie von Infektionen mit dem Nachweis von Metallo- β -Laktamasen vorbehalten sein. (EK)

Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (CRAB)

- Empfehlung 2.4.1 - Schwere Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii* **sollten** mit Cefiderocol therapiert werden. (↑)
- Empfehlung 2.4.4 - Vor dem Einsatz von Cefiderocol **soll** ein Empfindlichkeitstest vorliegen. (EK)

Methicillin/Oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

- Empfehlung 2.5.1 - Für die Behandlung von MRSA-Blutstrominfektionen **sollen** Daptomycin oder Vancomycin (intravenös) als erste Wahl eingesetzt werden. Die Auswahl des Antibiotikums **soll** sich nach dem Infektionsfokus und dem Nephrotoxizitätsrisiko richten. (↑↑)
- Empfehlung 2.5.5 - Bei einer durch MRSA verursachten Pneumonie **sollte** (initial intravenös) mit Linezolid oder Vancomycin behandelt werden. Die Wahl des Antibiotikums **sollte** sich nach dem Toxizitätsrisiko und der Co-Medikation richten. (↑)
- Zur Frage von Zentrales Nervensystem (ZNS)-Infektionen s. Langversion.

Vancomycin-resistente *Enterokokken* (VRE)

- Empfehlung 2.6.1 - Bei Patienten mit Blutstrominfektionen (BSI) durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE-BSI) **sollte** eine Behandlung mit Linezolid (initial intravenös) oder Daptomycin erfolgen. Wenn Daptomycin eingesetzt wird, **soll** eine höhere Dosis (10-12 mg/kg/Tag) gegeben werden. (↑)
- Empfehlung 2.6.2 - Daptomycin **sollte** bei einer durch Boulliondilution bestimmten MHK >2 mg/l **nicht** mehr eingesetzt werden. (↑)

Inhaltsverzeichnis

HERAUSGEBENDE	2
DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	3
1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	7
1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	7
1.2 VERSORGUNGSBEREICH	7
1.3 PATIENTENZIELGRUPPE	7
1.4 ADRESSATEN	7
1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	8
2 INHALT	9
2. 1 ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN UND MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK	9
2.2 WELCHE ANTIBIOTIKA SOLLEN ZUR THERAPIE BEI SCHWEREN INFEKTIONEN DURCH CARBAPENEM-RESISTENTE ENTEROBACTERIALES ANGEWENDET WERDEN?	18
2.3 WELCHE ANTIBIOTIKA SOLLEN BEI SCHWEREN INFEKTIONEN DURCH PSEUDOMONAS AERUGINOSA MIT SCHWER ZU THERAPIERENDER RESISTENZ (DIFFICULT-TO-TREAT RESISTANCE) ANGEWENDET WERDEN?	25
2.4 WELCHE ANTIBIOTIKA SOLLTEN ZUR THERAPIE BEI SCHWEREN INFEKTIONEN DURCH CARBAPENEM-RESISTENTE ACINETOBACTER BAUMANNII ANGEWENDET WERDEN?	35
2.5 WELCHE ANTIBIOTIKA SOLLEN ZUR THERAPIE BEI SCHWEREN INFEKTIONEN DURCH METHICILLIN/OXACILLIN-RESISTENTE STAPHYLOCOCCUS AUREUS ANGEWENDET WERDEN?	41
2.6 WELCHE ANTIBIOTIKA SOLLEN ZUR THERAPIE BEI SCHWEREN INFEKTIONEN DURCH VANCOMYCIN-RESISTENTE ENTEROKOKKEN ANGEWENDET WERDEN?	61
2.7 SONDERASPEKTE ZUR STEUERUNG DER ANTIBIOTIKATHERAPIE	68
3. WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN	70
4. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	72
4.1 LEITLINIENKOORDINATION/ANSPRECHPERSONEN	72
4.2. BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	73
4.3 PATIENTEN/BÜRGERBETEILIGUNG	75
4.4 METHODISCHE BEGLEITUNG	75
5. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	76
5.1 METHODISCHE GRUNDLAGEN	76
6. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	76
6.1 FINANZIERUNG DER LEITLINIE	76

6.2 DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	76
<u>7. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG</u>	<u>77</u>
<u>8. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN</u>	<u>77</u>
<u>9. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN</u>	<u>79</u>
<u>10. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>84</u>

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) werden häufiger. Zur Therapie solcher Infektionen gibt es, je nach Erreger, ältere (z.B. Colistin) oder neuere (z.B. Cefiderocol) Antibiotika, die zur Therapie geeignet sein können. Die richtige Auswahl hängt von einer Vielzahl erreger- und patientenbedingter Faktoren ab, die nicht leicht überschaubar sind. Hier soll die Leitlinie Hilfestellung geben.

Da die Erreger und ihre Resistenzen ständigen Veränderungen unterliegen, kann die Leitlinie nur den Stand bis zu ihrem Erscheinen abbilden. Resistenzmechanismen, die im Text nicht besprochen sind, können gleichwohl bedeutsam sein. Therapeutische Interventionen bei solchen Isolaten sollten mit Kollegen besprochen werden, die in der Therapie von Infektionen durch MRE erfahren sind.

Weil Zulassungsstudien von Antibiotika in der Regel nur auf Nichtunterlegenheit zur Standardtherapie bei bestimmten Infektionen angelegt sind, werden auch Patienten mit Infektionen durch *in vitro* sensible Stämme eingeschlossen, für die das getestete Antibiotikum nicht notwendig wäre; für resistente, schwer zu therapierende Erreger, die vom *in vitro*-Wirkungsspektrum zum Indikationsbereich gehören könnten, fehlen häufig die Daten. Trotzdem versucht diese Leitlinie, auch für solche Situationen Hinweise zu geben, denn die Zulassungen enthalten bei sog. Reserveantibiotika den Passus, dass das Antibiotikum angewendet werden kann, wenn nur „begrenzte Behandlungsmöglichkeiten“ verfügbar sind.

1.2 Versorgungsbereich

Verbesserung des Krankheitsverlaufes bzw. Sicherung der Therapiequalität bei Infektionen durch multiresistente Bakterien, Reduktion der unerwünschten Wirkungen, Liegedauer, Letalität.

1.3 Patientenzielgruppe

Erwachsene

1.4 Adressaten

Die Leitlinie wendet sich an folgende im Krankenhaus tätigen Ärzte, die mit der Therapie von Patienten mit schweren Infektionen durch MRE konfrontiert sind: Fachärzte für Mikrobiologie und Hygiene, Anästhesisten, Infektiologen, Internisten, Pneumologen, Urologen, Infektionstherapeuten, Chirurgen, Gastroenterologen, Hämatologen, Onkologen und Tropenmediziner.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei dem hier vorliegenden Dokument handelt es sich um die **Langversion** der Leitlinie. Als weitere Dokumente zu dieser Leitlinie sind verfügbar:

- Leitlinienreport mit Evidenzauswertungen (inkl. Anlagen in Appendix 1 & 2)
- Kurzversion
- Patientenversion (inkl. Flyer in Appendix 3)

ERLÄUTERUNG: BITTE HIER LINK ZUR AWMF-SEITE (LEITLINIENDETAILANSICHT) EINFÜGEN.

2 INHALT

2. 1 Allgemeine Empfehlungen und mikrobiologische Diagnostik

Grundlagen und allgemeine Empfehlungen

Intrinsische und erworbene Antibiotika-Resistenzeigenschaften schränken grundsätzlich die Auswahlmöglichkeiten der zur Infektionstherapie zur Verfügung stehenden Medikamente ein; dieses trifft besonders auf MRE zu. Die Definition einer Multiresistenz ist nicht einheitlich, sondern abhängig vom Zweck (z.B. epidemiologische und Antibiotikatherapie-Studien oder krankenhaushygienische Maßnahmen) und vom Erreger (z.B. abweichende/erweiterte Definitionen für Mykobakterien oder MRSA). In dieser Leitlinie werden therapeutische Gesichtspunkte in den Vordergrund gestellt; die den Recherchen und Therapieempfehlungen zugrundeliegenden Definitionen sind in den jeweiligen Kapiteln erläutert.

Obwohl diese Leitlinie sich wesentlich mit der gezielten Therapie nach Vorliegen einer Antibiotika-Empfindlichkeitstestung befasst, werden gerade die hier behandelten Antibiotika häufig nicht bei der primären Testung berücksichtigt und es ergibt sich die Frage, welche Reserveantibiotika bei Vorliegen einer Schlüsselresistenz sinnvoll zu testen bzw. kalkuliert bis zum Ergebnis der Nachtestung zu verwenden wären. Hierbei kann es helfen, die Epidemiologie der Resistenzdeterminanten in der Region des wahrscheinlichen Erwerbs der Infektion zu kennen. Die Epidemiologie multiresistenter Erreger unterliegt neben allgemeinen Trends nationalen, regionalen und lokalen Entwicklungen, die nicht grundsätzlich vorhersehbar sind. Manche dieser Trends können einen Einfluss auf die möglicherweise verwendbaren Antibiotika haben. So waren in Deutschland über Jahre bei *Enterobacterales* mit Carbapenemresistenz Oxacillin (OXA)-48-like Carbapenemasen vorherrschend, nach 2022 wurden mehr Metallo- β -Laktamasen (MBL) als OXA-48-like Enzyme gefunden, inzwischen ist das Verhältnis in etwa ausgeglichen. Bei *P. aeruginosa* ist nach wie vor eine Resistenz gegen Carbapeneme meist durch Porindefekte, häufig in Kombination mit der Überexpression der chromosomalen Klasse-C- β -Laktamase (PDC) bedingt. Wenn eine Carbapenemase vorliegt, ist es mit der VIM-2 meist eine Verona Integron-encoded (VIM)-MBL, in Nordrhein-Westfalen auch eine German Imipenemase (GIM)-MBL, die GIM-1. Seit 2022 nehmen zudem Nachweise von der New Delhi Metallo- β -Laktamase (NDM)-1 zu. Bei *A. baumannii* liegt bei Carbapenemresistenz meist eine Carbapenemase vor, wobei es sich meist um ein Klasse-D-Enzym (OXA-23 oder OXA-72), inzwischen auch häufiger um eine NDM handelt. Auch bei grampositiven multiresistenten Isolaten, in dieser Leitlinie also *S. aureus* mit Methicillin-/Oxacillinresistenz (MRSA) und *E. faecium*/*E. faecalis* mit Vancomycinresistenz (VRE), waren in den vergangenen Jahren bzw. Jahrzehnten national und international unterschiedliche, sowohl zunehmende als auch abnehmende Trends und bei *E. faecium* und MRSA unterschiedliche genetische Grundlagen für die Resistenz zu verzeichnen.

Für in dieser Leitlinie behandelte Erreger können Daten zur Prävalenz der Resistenzen bzw. der zugrundeliegenden Gene über die Nationalen Referenzzentren (NRZ gramnegative, NZR Enterokokken, Staphylokokken) erfragt werden. Kumulative Resistenzstatistiken (z.B. über ARS, PEG, ECDC, EARS-Net) können Hinweise geben, reflektieren häufig aber nicht die aktuellen Entwicklungen bzw. die Situation vor Ort. Lokale Häufungen von Resistenzen zu erkennen, ist Aufgabe lokaler Statistiken, die bereits in vielen anderen Leitlinien gefordert werden.

Jede Applikation von Antibiotika und anderen antimikrobiell wirkenden Substanzen führt zu einem Selektionsdruck nicht nur auf den zu eliminierenden Erreger, sondern auf die gesamte mikrobielle

Population im Wirkungsbereich der Substanz (z.B. die Mikrobiota eines Patienten, Krankenhaus-Sanitäranlagen, Abwässer). Einmal entstandene oder selektierte Resistenzen können darüber hinaus vertikal (Vermehrung) oder horizontal (mittels mobiler genetischer Elemente auch über Speziesgrenzen) hinweg vererbt und über Wirte (menschliche und tierische Wirte) und die Umwelt verbreitet werden. Obwohl mikrobielle Resistenz und Pathogenität nur bedingt zusammenhängen, können evolutionäre Prozesse zur Entstehung von Stämmen führen, die kombiniert Multiresistenz und Hypervirulenz aufweisen (Konvergenz). Besonders hoher Selektionsdruck entsteht beim nicht unmittelbar therapeutisch notwendigen Einsatz, wie prophylaktischen Gaben (z.B. perioperative Antibiotikaprophylaxe) und der Mitbehandlung gesunder Tiere (z.B. Metaphylaxe in der Veterinärmedizin zur Herdentherapie). Prozesse von Kreuzresistenz sowie von Ko-Selektion über parallel vorhandene Resistenzen gegenüber Bioziden (z.B. Desinfektionsmittel) und Schwermetallen/Metalloiden können den Selektionsdruck zusätzlich unterhalten. Sub-inhibitorische Konzentrationen, beispielsweise im Abwasser, spielen ebenfalls eine Rolle bei der Verbreitung von Resistenzen.

Jeder Einsatz antimikrobieller Agentien ist somit verantwortungsbewusst zu gestalten. In ihrer Verwendung sind diese im Gegensatz zu allen anderen Arzneimitteln auch als „sozial“-wirksame Medikamente zu betrachten, da ihre rationale Verwendung positive und bei Fehlern im Einsatz negative Auswirkungen über den patientenindividuellen Einsatz hinaus besitzen. Hierzu zählen z.B. nosokomiale Infektionen mit MRE und Erregerübertragungen bis hin zu Ausbruchssituationen, beides mit der Potenz zu erheblichen individuellen, aber auch sozioökonomischen Folgen. Multiresistenz ist somit kein ausschließlich medizinisches, sondern auch ein gesellschaftliches Problem. Der allgemeine Leitsatz zum kalkulierten und gezielten Antibiotikaeinsatz „So schmal wie möglich und so breit wie nötig!“ ist als genereller Handlungsleitfaden ungebrochen gültig.

Mikrobiologische Diagnostik

Eine qualifizierte mikrobiologische Diagnostik ist notwendige Voraussetzung für den Nachweis, die Identifizierung und Antibiotika-Resistenzbestimmung von MRE. Sie ist Teil der Infektionsdiagnostik, die zusätzlich auch anamnestische Angaben, klinische Befunde und die Bestimmung unspezifischer infektionsassoziierter Biomarker (z.B. C-reaktives Protein und Procalcitonin) umfasst. Die mikrobiologische Diagnostik ist sowohl patientenindividuell für die Charakterisierung kultivierter mikrobieller Isolate und deren spezifischer Antibiotikatherapie erforderlich als auch Basis für die kalkulierte Antibiotikatherapie als Ergebnis lokaler, regionaler bzw. nationaler Resistenzstatistiken sowie als Rationale für krankenhaushygienische Maßnahmen zur Verhinderung von MRE-Übertragungen.

Eine rationale, dem State-of-the-Art entsprechende, schnelle mikrobiologische Diagnostik wird mit einem besseren klinischen Verlauf von Infektionskrankheiten verbunden. Schnellere mikrobiologische Diagnosen sollen Morbidität und Letalität senken. Die MRE-Diagnostik bedient folgende grundsätzliche Anforderungen:

1. den gezielten Nachweis von MRE-Kolonisationen im Rahmen von Screening-Untersuchungen entsprechend den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO; seit 2024 Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und in Einrichtungen und Unternehmen der Pflege und Eingliederungshilfe) des Robert Koch-Instituts (RKI) [1-3] sowie
2. den Nachweis von MRE-Infektionen entweder gezielt bei entsprechendem MRE-Verdacht aufgrund von Vorbefunden oder Risikoanalysen oder ungezielt (hypothesenfrei) bei unbekanntem Erreger.

Der MRE-Status eines Erregerisolats beruht immer auf zwei Voraussetzungen, einerseits auf der definitiven Zugehörigkeit zu einer bestimmten Erregerspezies (z.B. *Staphylococcus aureus* bei MRSA) oder Erregergruppe (z.B. *Enterococcus faecalis* oder *Enterococcus faecium* bei VRE bzw. *Enterobacterales*-Vertreter bei MRGE) und andererseits auf den MRE-Status definierenden phänotypischen Resistenzen und/oder dem Nachweis der den Resistenzphänotyp kodierenden Resistenzgene bzw. -determinanten.

Die MRE-Diagnostik beinhaltet zwei wesentliche Analysen:

1. die sichere Bestimmung des Erregertaxons und
2. die eindeutige Kategorisierung der MRE-determinierenden Resistenz(en).

Hierzu stehen jeweils kulturbasierte Verfahren und Nukleinsäurenachweisverfahren zur Verfügung. Die Auswahl der kulturbasierten Methoden sowie die Verwendung von Breakpoints zur Kategorisierung als „empfindlich“, „empfindlich bei erhöhter Exposition“ und „resistent“ soll entsprechend den Empfehlungen des European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; <https://www.eucast.org/>), ggfs. präzisiert durch das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK; <https://www.nak-deutschland.org/>), erfolgen. Grundsätzlich richtet sich die Auswahl der Zielgene bzw. -determinanten eingesetzter Nukleinsäurenachweisverfahren inklusive Sequenzierverfahren nach dem Stand der Wissenschaft. Die krankenhaushygienische Kategorisierung als MRE erfolgt entsprechend den KRINKO-Empfehlungen [1-3]. Therapeutische oder epidemiologische Erwägungen können zu abweichenden Definitionen führen. Bei MRE-Infektionsverdacht richtet sich die Auswahl der Untersuchungsmaterialien nach dem vermuteten Infektionsort; hierbei sind vorhandene klinische Leitlinien, die KRINKO-Empfehlungen sowie die Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (MiQs) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) [4] zu berücksichtigen. Zusätzlich sind auch Untersuchungsmaterialien von

den jeweiligen MRE-assoziierten Prädilektionsstellen, wie für MRE-Screeningmaßnahmen empfohlen (siehe KRINKO-Empfehlungen [1-3]), zu gewinnen.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Empfindlichkeitstestungen und Resistenzgen-Nachweise auf *in vitro*-Bestimmungen beruhen. Patienten-, Organ- und Gewebe-individuelle Bedingungen, pharmakokinetische Einflüsse, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie abweichende *in vivo*-Resistenzgen-Expression können die Wirksamkeit *in vitro* als wirksam getesteter Antibiotika negativ beeinflussen.

2.1.1	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Bei der erstmaligen Charakterisierung eines von einem Patienten igewonnenen Isolats mit Verdacht auf Multiresistenz während eines stationären Aufenthaltes soll der Einsatz von jeweils zwei Verfahren* zur Erregeridentifizierung und zur Bestimmung der den MRE-Status bestimmenden Resistenzen erfolgen.	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

* einschließlich orientierender oder bestätigender Verfahren; zu Details siehe zutreffende MiQ [5].

Für MRSA wird aufgrund der besonderen klinischen und krankenhaushygienischen Relevanz in der MiQ gefordert, dass beim Erstnachweis die Speziesidentifizierung und Methicillin-Resistenzbestimmung durch ein zweites unabhängiges Verfahren gesichert wird [5]. Von vergleichbaren Auswirkungen auf den kolonisierten bzw. infizierten Patienten, enge Kontaktpersonen und die Einrichtung ist auch für andere MRE auszugehen. Erregerbezogene Einzelheiten zu den Resistenzmechanismen, ihrem Nachweis und möglichen Fehlerquellen und Interpretationsschwierigkeiten finden sich in den nachfolgenden Kapiteln.

Sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse bei der MRE-Diagnostik haben erhebliche Konsequenzen für den individuellen Patienten als auch für andere Personen (z. B. Angehörige, medizinisches Personal) und die jeweilige Einrichtung. Nicht erkannte (Multi-) Resistenz kann zum Therapieversagen mit den Folgen erhöhter Morbidität und Letalität führen und die Quelle unerkannter MRE-Übertragungen bis hin zu Ausbruchsgeschehen bilden [6-11]. Ein falsch-positiver MRE-Befund kann zu einer unnötigen Einschränkung der Antibiotikaauswahl und damit zur Vorenthaltung von Antibiotika mit u.U. günstigerer Pharmakokinetik und –dynamik mit der Folge erhöhter Morbidität und Letalität führen. Hinzu kommen mögliche Folgen unnötig veranlasster, zusätzlicher krankenhaushygienische Maßnahmen für den Patienten und die Einrichtung [12, 13].

Den MRE-Nachweis negativ beeinflussende Faktoren sind im gesamten diagnostischen Prozess von der Präanalytik (z.B. falsches Probenmaterial, ungünstige Transport- und Zwischenlagerungsbedingungen) über die Analytik (siehe zutreffende MiQ [4]) bis hin zur Postanalytik (z.B. Übermittlungsfehler, Verzögerungen in der Befundübermittlung, Fehler in der Befundinterpretation) zu beachten.

Hat die mikrobiologische Diagnostik Einfluss auf den Ausgang (Outcome) schwerer Infektionen mit MRE?

Randomisierte klinische Studien zur generellen Notwendigkeit von mikrobiologischer Diagnostik und ihrem Einfluss auf den Ausgang schwerer bakterieller Infektionen sind medizinisch-ethisch nicht vertretbar. Somit existieren entsprechende Studien nur auf der Basis von technologischen Weiterentwicklungen der mikrobiologischen Diagnostik (hinsichtlich verbesserter Sensitivität und Spezifität sowie der Beschleunigung von Verfahren) und dem Vergleich mit dem jeweiligen Goldstandard. Da die Studienlage hierzu jedoch insgesamt unzureichend ist, führt dies zu schwachen Empfehlungen oder bei fehlender Evidenz nur zu Best Practice-Aussagen bzw. Expertenkonsens-Empfehlungen (EK) [14].

Die Erregerbiologie sowie technologische Limitationen der eingesetzten Testverfahren lassen einen unmittelbaren mikrobiologischen Befund zum Zeitpunkt eines klinischen Infektionsverdachts und damit der Notwendigkeit eines unmittelbaren Therapiestarts bei schweren Infektionen nicht zu. Die Zeitdauer bis zu den ersten, noch vorläufigen mikrobiologischen Befunden (z.B. als Ergebnis der Mikroskopie von Direktpräparaten oder dem Einsatz von Schnellmethoden) sowie weiter bis zur endgültigen mikrobiologischen Diagnose hat jedoch grundsätzlich Einfluss auf die Umstellung von der kalkulierten Antibiotikatherapie auf eine gezielte Therapie. Hierzu können neben neuen bzw. optimierten technischen Verfahren zur Beschleunigung von Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eine optimierte Labororganisation einschließlich beschleunigter prä- und postanalytischer Prozesse und Automatisierung sowie verlängerte Laboröffnungszeiten bis hin zum 24/7-Service beitragen [15-18]. Positive Effekte solcher Maßnahmen für das klinische Outcome werden oft erst möglich oder erzielen verbesserte Effekte als Teil eines Maßnahmenbündels, wie Antimicrobial/Diagnostic-Stewardship-Konzepte [19-24].

2.1.2	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Bei schweren MRE-Infektionen sollten Labororganisation und Verfahren in der mikrobiologischen Diagnostik einschließlich prä- und postanalytischer Prozesse grundsätzlich so gestaltet werden, dass die Zeitdauer von der Gewinnung des Untersuchungsmaterials bis zur (vorläufigen) Befundmitteilung möglichst kurzgehalten wird.	
	Konsensstärke: 100% (eine Enthaltung)	

Eine beschleunigte Erreger- und Resistenzbestimmung kann sich auf klinische Outcome-Parameter vorteilhaft auswirken, da dadurch 1.) eine Infektion eher verifiziert, 2.) ein Erreger eher identifiziert sowie 3.) der Erreger eher charakterisiert (Empfindlichkeitstestung, ggfs. Virulenzfaktorbestimmung, Genotypisierung) werden kann. Klinische Studien bei Patienten mit schweren Infektionen gibt es hierzu jedoch kaum und ihre Evidenzqualität ist insgesamt gering. Vorhandene Studien differenzieren zumeist nicht hinsichtlich MRE-Therapie und umfassen häufig nur bestimmte Patientenklientele (fast ausschließlich Sepsis-Patienten), einzelne Outcome- oder Therapieparameter (z.B. Zeit bis zur Therapieanpassung) sowie ausgewählte mikrobiologische Verfahren. Die meisten Studien befassen sich mit der beschleunigten Erregeridentifizierung aus positiv-gemeldeten Blutkulturen mittels Multiplex-/Panel-Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Verfahren, MALDI-ToF Massenspektrometrie

sowie Peptid-Nukleinsäure-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (PNA-FISH) plus Mikroskopie [15, 25-40] und/oder einer beschleunigten Resistenzbestimmung [20, 41-46]. Der Zeitgewinn von etwa 12-24 Stunden beruht hierbei auf einer schnelleren Identifizierung und/oder Resistenztestung nach erfolgter Kultivierung mit einer Dauer von durchschnittlich ca. 1-2 Tagen (oder länger) in dem Flüssignährmedium einer Blutkultur.

In einer systematischen Überprüfung und Metaanalyse von „Best Practice“-Labortechniken aus dem Jahr 2016 wurden drei diagnostische Strategien, eine schnelle molekularbiologische Diagnostik mit und ohne direkter Kommunikation des Ergebnisses sowie schnelle phänotypische Methoden mit direkter Kommunikation untersucht, ob sie einen Einfluss auf die Zeit bis zur Umstellung auf eine gezielte Antibiotikatherapie haben [47]. Als Schnellteste galten Verfahren, die bei positiv-gemeldeten Blutkulturflaschen innerhalb von acht Stunden Ergebnisse lieferten. Der Einsatz molekularer Schnelltests und phänotypischer Schnellverfahren verkürzte mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Umstellung auf eine gezielte Therapie. Die durchschnittlichen Standarddifferenzen der Mittelwerte (mean difference, MD) waren -1,483 (95 %-Konfidenzintervall (KI), -2,691 bis -0,275; $p < 0,05$) für die Studien zu molekularen Schnelltesten mit zusätzlicher Kommunikation sowie -0,175 (95 %-KI, -0,279 bis -0,072; $p < 0,05$) für die kommunikationsbegleiteten phänotypischen Schnellteste. Das Ergebnis für molekulare Schnelltests ohne direkte Kommunikation war nicht eindeutig. Nach Ausschluss einer Studie mit hoher Heterogenität zeigte sich jedoch gleichfalls ein Vorteil (-0,634; 95 %-KI, 0,882 bis -0,389; $p < 0,001$). Bei Anwendung von molekularen Schnelltests in Kombination mit direkter Kommunikation der Ergebnisse an die behandelnden Ärzte zeigten die Studien eine signifikante und homogene Verringerung der Sterblichkeit. Da die meisten Studien nur mittelmäßige („fair“) Bewertungen der Studienqualität erhielten, wurde die Gesamtstärke der Evidenz lediglich als „suggestive“ eingestuft. Somit wurde zwar insgesamt keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Schnelltestverfahren gegeben, jedoch festgestellt, dass Schnellverfahren das Potenzial besitzen, die Zeit bis zur Einleitung einer zielgerichteten Therapie zu verkürzen und möglicherweise auch andere Outcome-Parameter für die Patienten zu verbessern [47].

2.1.3	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Bei Verdacht auf eine schwere MRE-Infektion kann eine mikrobiologische Schnelldiagnostik <u>direkt</u> aus dem Untersuchungsmaterial (Blut, Liquor) mit Nukleinsäure-basierten Testmethoden erwogen werden.	
	Konsensstärke: 100% (eine Enthaltung)	

Zur Erreger-Schnelldiagnostik direkt aus dem Untersuchungsmaterial (Blut, seltener Liquor, Gelenkflüssigkeit) sind nur wenige kommerzielle Systeme verfügbar bzw. sind, da vom Markt genommen, verfügbar gewesen. Neben der Erregeridentifizierung können derartige Systeme auch ausgewählte Resistenzdeterminanten mitbestimmen. Diese beruhen auf Nukleinsäure-basierten Testmethoden, wie Multiplex-PCR/Array-Verfahren einschließlich Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie (PCR/ESI-MS) und T2-Magnetresonanz-Signalverstärkung [48-56] sowie Sequenziermethoden [57-60]. Derzeit verfügbare Sequenzieranwendungen sind bisher nicht schneller als kulturbasierte Verfahren, da sie vorgeschaltete Aufreinigungs- und Amplifikationsprozesse umfassen und bei kommerziellen Systemen auch einen Probenversand zu einem Sequenzierzentrum

bedingen können. Abgesehen vom Zeitgewinn als generelles diagnostisches Ziel und dem damit verbundenen Nutzen sind die Effekte der Schnelldiagnostik auf das klinische Outcome aufgrund fehlender Studienlage bisher wenig untersucht [59]. Hinzu kommen ungelöste Fragen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Blutkultur, das bei den PCR- und Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierungs- (FISH) Verfahren limitierte Erregerspektrum, die fehlende Aussage zur Vitalität des Erregers und das Fehlen eines angezüchteten Isolats für die weitere Charakterisierung, wie die Antibiotika-Empfindlichkeitstestung sowie ggfs. Stammtypisierung und Virulenzbestimmung [16, 61, 62].

In einer multizentrischen Studie mit Intensivpatienten von Vincent et al. 2015 [55] mit vermuteter schwerer Infektion ergab sich in der Gruppe mit zusätzlicher molekularer Direktdiagnostik aus dem Blut eine Änderung der Antibiotikatherapie im Vergleich zur Vergleichsgruppe (konventionelle Blutkulturdiagnostik) von 41%; bei alleiniger Positivität des molekularen Ergebnisses von 57 %. Eine prospektive Beobachtungsstudie [56] bei febrilen oder hypothermen Intensivpatienten zeigte durch Einsatz eines kommerziellen Multiplex-PCR-Systems direkt für Blutproben eine Senkung der Zeit von der Probengewinnung bis zur Befundmitteilung von 24-72 h auf 7-15 h [56]. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von Idelevich et al. 2015 [49] mit dem gleichen Testsystem konnte bei Patienten mit febriler Neutropenie die Zeit von der Umstellung der kalkulierten Initialtherapie auf eine gezielte Therapie gegenüber einer Kontrollgruppe mit herkömmlicher Blutkulturdiagnostik signifikant reduziert werden (21,4 h versus 47,5 h; $p = 0,018$). Ein weiteres RCT mit gleichem Nachweissystem von Tafelski et al. 2015 [53] konnte im Ergebnis einen ähnlichen Trend für Intensivpatienten mit pulmonal oder abdominal bedingter Sepsis beobachten ($18,8 \pm 5,6$ h in der Interventionsgruppe versus $38,3 \pm 14,5$ h in der Kontrollgruppe; $p = 0,063$). In einer monozentrischen Kohorten-Studie von De La Villa et al. 2023 [63] wurden 66 prä- und 43 postinterventionelle Episoden von Blutstrominfektionen mit Carbapenemase-produzierenden *Enterobacterales* (CPE) einbezogen und der Einfluss der Zeit von der Positivmeldung einer Blutkultur bis zur Benachrichtigung des Arztes (time to results, TTR) untersucht. Zur TTR-Verkürzung wurde ein Bündel an diagnostischen Maßnahmen etabliert einschließlich eines phänotypischen Trübungs-Schnellverfahrens (4 Stunden bis zum Ergebnis) zur Empfindlichkeitstestung aus positiv gemeldeten Blutkulturflaschen. Die CPE-Bestätigung erfolgte mittels PCR und Immunchromatographie. Die Schnellverfahren-Einführung resultierte in einer TTR-Verkürzung (34 h vs. 21 h, $p = 0,07$) und einer signifikanten Reduzierung der Zahl von Patienten mit einer TTR >30 h (61,7 % vs. 35,5 %, $p = 0,02$). Letztere war signifikant assoziiert mit einem schlechteren klinischen Outcome (73,9 % vs. 41,8 %, $p = <0,01$).

2.1.4	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Bei schweren MRE-Infektionen durch gramnegative Bakterien soll eine Bestimmung des Resistenzmechanismus, mindestens aber ein Nachweis/Ausschluss von Metallo- β -Laktamasen und ggf. der nachgewiesenen Carbapenemasen, erfolgen.	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Routinemäßig erfolgt die Klassifikation von MRE anhand der Bestimmung des Resistenzphänotyps durch die Bestimmung der Antibiotika-Empfindlichkeiten auf Basis der Testung von Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) oder der Hemmhofdurchmesser entsprechend den EUCAST-Empfehlungen, ggfs. präzisiert durch das NAK. Eine Bestimmung des Resistenzmechanismus mittels

molekularer oder anderer Methodik kann die MRE-Kategorisierung eines Isolats bestätigen bzw. im Zweifelsfall verifizieren. Auch zu MRE-Screeningzwecken können Tests Einsatz finden, die z.B. durch einen Resistenzgenachweis unmittelbar einen Hinweis auf den jeweiligen MRE inklusive Resistenzmechanismus geben. Da die Kategorisierung als MRE-Träger für einen Patienten erhebliche medizinische und soziale Auswirkungen haben kann, ist jede zusätzliche Sicherung eines MRE-Befundes aus medizinisch-fachlicher sowie Patientensicht sinnvoll. Aus therapeutischer Sicht gibt die Kenntnis des Resistenzmechanismus insbesondere bei MRE zusätzliche Hinweise für eine rationale Auswahl des zu applizierenden Antibiotikums. Das erklärt sich aus der Vielfalt der zugrundeliegenden Resistenzmechanismen und ihrer Varianten und der zunehmenden Marktverfügbarkeit neuerer Antibiotika, die nur bei ausgewählten Varianten der Resistenzmechanismen wirken, wie z.B. nur bei bestimmten β -Laktamasen/Carbapenemasen, und somit hochspezifisch einzusetzen sind. Allerdings erschwert die Vielfalt möglicher Kombinationen aus Resistenzmechanismus-Diversität und Antibiotika bzw. Antibiotika- β -Laktamase-Inhibitoren die Generierung möglicher Studien zur Beurteilung des Wertes der Bestimmung von Resistenzmechanismen. Das erklärt u.a. die bisher wenig aussagekräftige Studienlage zu dieser Problematik. Hinzu kommt, dass in einigen Studien bereits bei der Rekrutierung bestimmte Resistenzmechanismen ausgeschlossen wurden.

Speziell auf den Nachweis mikrobieller Resistenzgenen direkt aus Untersuchungsmaterialien (Blut, seltener Liquor, Gelenkflüssigkeit) konzipierte Testsysteme sind kommerziell nicht verfügbar. Bei einigen Testsystemen, die zum direkten Nachweis mikrobieller Nukleinsäuren zur Speziesidentifizierung entwickelt worden sind, sind oder waren z.T. auch Resistenzmarker eingeschlossen (z.B. *mecA/mecC*; *vanA/vanB*, *bla_{KPC}*). Die meisten molekularen Testsysteme zum Nachweis von Resistenzmarkern wurden für die Charakterisierung bakterieller Isolate entwickelt oder sind Teil von Testsystemen zur beschleunigten Identifizierung von Erregern aus positiv gemeldeten Blutkulturen. Routinemäßig erfolgt nach der üblichen phänotypischen Empfindlichkeitsbestimmung keine weitere Bestimmung zugrundeliegender Resistenzmechanismen, jedoch kann bei zweifelhaften Ergebnissen der phänotypischen Bestimmung eine Verifizierung über molekulare Verfahren erreicht werden.

In einer multizentrischen, quasi-experimentellen, retrospektiven Prä-Post-Kohortenstudie von Chang et al. 2023 [27] konnte anhand von Multiplex-PCR-Untersuchungen positiv-gemeldeter Blutkulturen nicht gezeigt werden, dass ein Nachweis des Gens der Cefotaximase-Munich (*bla_{CTX-M}*), welches das häufigste ‚Extended spectrum β lactamase‘ (ESBL)-kodierende Gen in der Studienregion war, mit geringerer Letalität, 30-Tage-Wiederaufnahme und Krankenhausliegezeit assoziiert war. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie von Satlin et al. 2022 [46] zu Patienten (n = 137) mit Bakteriämie verursacht durch Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) wurde der Einsatz einer *bla_{KPC}*-PCR aus positiver Blutkultur-Bouillon bei 51 Patienten im Vergleich zu Patienten untersucht, bei denen eine konventionelle Blutkulturdiagnostik durchgeführt wurde. Bei den Patienten mit PCR-Diagnostik vergingen im Median 22 Stunden (Interquartilsabstand (IQR): 15-72 Stunden) von der Blutkulturentnahme bis zum Nachweis einer CRE-Bakteriämie verglichen mit 67 Stunden (IQR: 54-88 Stunden) bei den Patienten ohne PCR-Diagnostik (p < 0,0001). Die Patienten mit PCR-Diagnostik erhielten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine wirksame antimikrobielle Therapie innerhalb von 24 Stunden (43 % vs. 24 %; p = 0,02) und innerhalb von 48 Stunden (63 % vs. 37 %; p = 0,004) nach Beginn der Bakteriämie als die Vergleichsgruppe.

Empfindlichkeitstestungen

Die Bestimmung der Antibiotika Empfindlichkeit soll nach den Vorgaben der EUCAST (www.eucast.org) ggf. präzisiert und auf deutsche Verhältnisse angepasst durch das NAK (www.nak-deutschland.org) durchgeführt werden. Das EUCAST gibt neben den Grenzwerten für die Bewertung von Empfindlichkeitstestungen auch Hinweise zu Testverfahren auch Anleitungen zur Befundmitteilung in Fällen, bei denen Grenzwerte aufgrund unzureichender klinischer Daten fehlen. Ebenfalls liegen dort Vorschläge für die Detektion von wichtigen Resistenzmechanismen vor.

Da bei multiresistenten Infektionserregern häufiger gute klinische Studien fehlen, die eine Grenzwertsetzung erlauben würden, muss man sich in einigen Fällen mit Analogschlüssen behelfen. Sofern diese Ableitungen spezifisch für einen Erreger oder eine Erregergruppe sind, werden sie dort erwähnt.

Colistin stellt bei allen drei behandelten Gruppen gramnegativer Erreger grundsätzlich eine therapeutische Alternative dar, obwohl seine klinische Wirkung als unzureichend angesehen werden muss [64], so dass EUCAST einen geklammerten Grenzwert festgesetzt hat, dessen Bedeutung ist, das Antibiotikum nur in Kombination mit einer zweiten, wirksamen Therapie zu verwenden. Für Colistin gilt zudem, dass viele Bestimmungsverfahren unzuverlässig sind (<https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings>) und deshalb für die Therapieplanung nur ein nach dem Referenzverfahren durchgeführter Test verwendet werden soll.

Mit Schwierigkeiten ist ebenfalls die Bestimmung der Empfindlichkeit gegen Cefiderocol verbunden. Bisher konnte noch kein kommerzielles Testsystem vollkommen überzeugen (<https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings>). Derzeit ist die Testung durch Plättchendiffusion die beste Annäherung und es liegen Bewertungskriterien für die drei hier angesprochenen Gruppen multiresistenter Erreger vor.

Gramnegative Bakterien

Von besonderer Bedeutung als Resistenzmechanismus bei multiresistenten gramnegativen Bakterien ist die Produktion von Carbapenemase. Daher richtet sich der Fokus der in dieser Leitlinie behandelten Multiresistenten gramnegativen Erreger ausschließlich auf diese Gruppe.

2.2 Welche Antibiotika sollen zur Therapie bei schweren Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales angewendet werden?

Carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) werden im folgenden Text definiert als *Enterobacterales*, die eine phänotypische Resistenz gegenüber Carbapenemen der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem) oder eine Carbapenemase aufweisen. Die wichtigsten Mechanismen einer Carbapenemresistenz bei *Enterobacterales* sind:

Expression von Carbapenemasen:

β -Laktamasen lassen sich nach Ambler in 4 Klassen einteilen, die Klassen A, C und D haben Serin im aktiven Zentrum, die Klasse B Zink. Nach Bush-Jacoby lassen sich phänotypisch drei Gruppen von β -Laktamasen unterscheiden: ESBL, AmpC- β -Laktamasen und Carbapenemasen. Carbapenemasen sind Enzyme, die in der Lage sind, auch Carbapeneme zu inaktivieren. Klinisch relevante Carbapenemasen finden sich vor allem in den Klassen A, B und D:

- Klasse A: Carbapenemasen vom Typ *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen (KPC)
- Klasse B: MBL, wie NDM und VIM
- Klasse D: OXA-BL; bei *Enterobacterales* spielen Insbesondere OXA-48 und ihre Abkömmlinge wie OXA-244 eine relevante Rolle.

Carbapenemasen lassen sich molekularbiologisch oder mittels Immunchromatografischer Tests oder mittels Inhibitor-basierten Tests differenzieren ([Vorgehen_Carbapenemase_NAK_20210930.pdf \(nak-deutschland.org\)](#)).

Abbildung (Abb.) 1 stellt das Wirkspektrum der, in diesem Kapitel diskutierten Antibiotika, in Abhängigkeit der vorliegenden Carbapenemase dar.

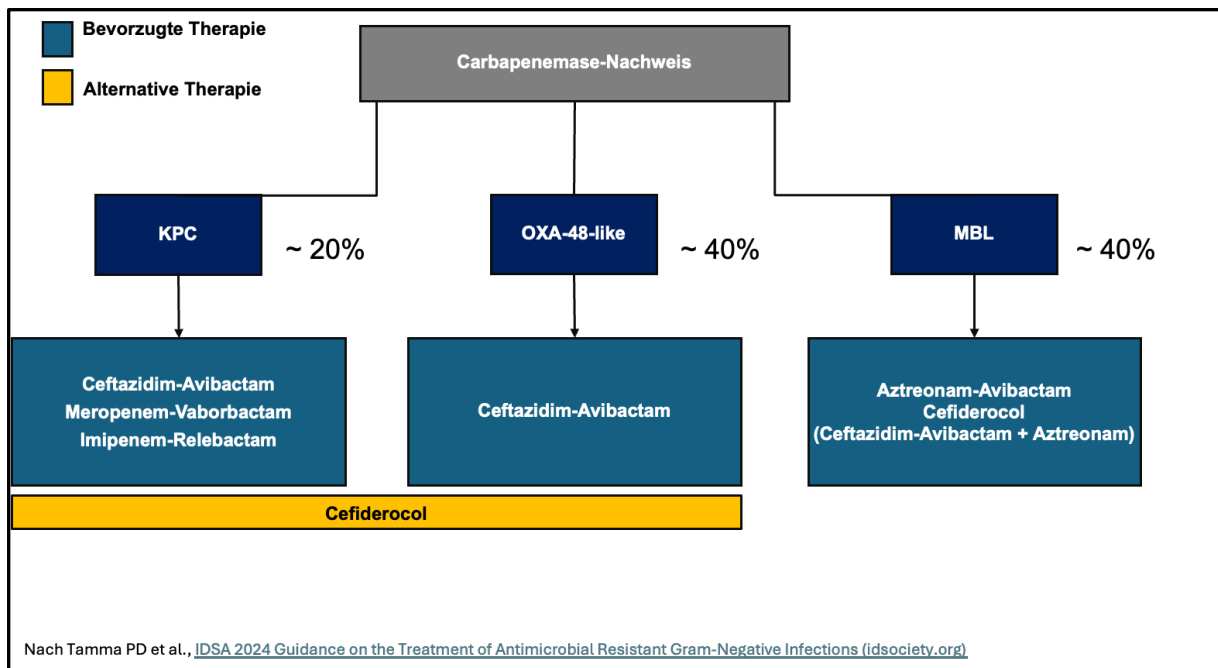


Abb. 1: Wirkspektrum der in diesem Kapitel diskutierten Antibiotika in Abhängigkeit der vorliegenden Carbapenemase. Neben den Enzymklassen ist die derzeitige (2023) Häufigkeit in Deutschland angegeben. OXA-48-like: Carbapenemasen, die dem OXA-48-Enzym sehr ähnlich sind (z.B. OXA-181, OXA-244).

Expression einer ESBL oder AmpC- β -Laktamase in Kombination mit einer Porinmodifikation:

Dieser Mechanismus stellt einen weiteren Grund für eine verminderte Carbapenem-Sensitivität oder auch eine Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacterales* dar. Ursächlich ist hierbei eine Modifikation von Porin-Proteinen der äußeren Zellmembran (bei *E. coli* z.B. OmpC, OmpF und PhoE; bei *K. pneumoniae* z.B. OmpK, PhoR, PhoB). Diese Veränderungen führen zu einer begrenzten, wesentlich langsameren Diffusion des antimikrobiellen Wirkstoffs in die Zelle). Da derzeit keine in der Routinediagnostik einsetzbaren Tests für den Nachweis einer Porinmodifikation existieren, wird pragmatisch der Verdacht einer Porinmodifikation geäußert, wenn bei Carbapenem nicht-sensitiven Erregern, bei gleichzeitigem Vorliegen einer ESBL oder AmpC- β -Laktamase, keine Carbapenemase detektiert wurde.

2.2.1	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Eine gezielte Therapie von schweren Infektionen durch CRE soll immer basierend auf einem Antibiogramm und unter Berücksichtigung des Resistenzmechanismus erfolgen.	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Schwere Infektionen mit CRE sind typischerweise Blutstrominfektionen, nosokomiale Pneumonien, schwere Haut-Weichgewebsinfektionen und Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen wie Pyelonephritiden, Prostatitiden oder Epididymitiden und intraabdominelle Infektionen. In der Regel stammen die infektionsverursachenden Isolate aus dem Gastrointestinaltrakt und insbesondere dem Dickdarm. Eine reine (intestinale) Besiedlung stellt jedoch keine Therapieindikation dar und ist nicht Gegenstand dieser Empfehlung.

2.2.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: B ↑	Schwere Infektionen durch CRE sollten unter Berücksichtigung des Antibiogramms mit folgenden Medikamenten behandelt werden: Erste Wahl: Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam oder Imipenem-Relebactam sofern keine MBL nachgewiesen wurde. Alternativ bei Resistenz gegenüber der ersten Wahl oder Nachweis einer MBL: Cefiderocol oder Aztreonam-Avibactam.	
Qualität der Evidenz		
Ceftazidim-Avibactam (CAZ-AVI): 28/30-Tage Sterblichkeit sehr niedrig (⊕⊕⊕⊕) Mikrobielle Eradikation sehr niedrig (⊕⊕⊕⊕) Heilungsrate sehr niedrig (⊕⊕⊕⊕) Nephrotoxizität sehr niedrig (⊕⊕⊕⊕) Unerwünschte Ereignisse sehr niedrig (⊕⊕⊕⊕)	Karampatakis 2023 (META) [65], Ackley 2020 [66], Alraddadi 2019 [67], Hakeam 2021 [68], Lima 2022 [69], Prayag 2023 [70], Tumbarello 2021 [71] Karampatakis 2023 (META) [65], Ackley 2020 [66], Hakeam 2021 [68], Prayag 2023 [70] Karampatakis 2023 (META) [65], Ackley 2020 [66], Alraddadi 2019 [67], Hakeam 2021 [68], Lima 2022 [69], Prayag 2023 [70] Karampatakis 2023 (META) [65], Ackley 2020 [66], Hakeam 2021 [68], Prayag 2023 [70] Ackley 2020 [66], Lima 2022 [68], Tumbarello 2021 [71]	
Ceftazidim-Avibactam +Aztreonam (CAZ-AVI +ATM): 28/30-Tage Sterblichkeit Therapieversagen niedrig (⊕⊕⊕⊕) Nephrotoxizität sehr niedrig (⊕⊕⊕⊕)	Falcone 2020 [72] Falcone 2020 [72]	
Meropenem-Vaborbactam (MER-VAB): 28/30-Tage Sterblichkeit Mikrobielle Eradikation Nephrotoxizität Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse	Wunderink 2018 (RCT) [73], Ackley 2020 [66]	

sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	
Imipenem-Relebactam (IMI-REL): Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse niedrig (⊕⊕⊖⊖)	Motsch 2020 (RCT) [74]
Cefiderocol (CEF): Gesamtsterblichkeit Mikrobiologische Eradikation Heilungsraten Unerwünschte Ereignisse niedrig (⊕⊕⊖⊖)	Bassetti 2021 (RCT) [75]
Aztreonam-Avibactam (AZT-AVI): Heilungsraten sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	Carmeli 2024 (RCT, phase3) [76]
	Konsensstärke: 95,7% (eine Enthaltung)

2.2.3	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Bei Patienten mit schweren intraabdominellen Infektionen kann eine Behandlung mit Eravacyclin oder Tigecyclin erwogen werden.	
	Konsensstärke: 100% (drei Enthaltungen)	

Für die Festlegung einer gezielten Antibiotikatherapie bei Infektionen mit CRE ist das Vorliegen eines Antibiogramms unter Berücksichtigung der relevanten Resistenzmechanismen notwendig. Entsprechende Kategorisierungen bilden jedoch in der Regel nicht die Grundlage für die Abgrenzung der Zielpopulationen klinischer Studien. Vielmehr werden in Studien oft Patienten zusammengefasst, die an Infektionen erkrankt sind, denen verschiedene multiresistente gramnegative Erreger und verschiedene Resistenzmechanismen zu Grunde liegen. Daher sind die der Evidenzbewertung zugrunde liegenden Studien nicht für jede Erreger- und Resistenzkonstellation repräsentativ.

Es konnten insgesamt 7 relevante Publikationen identifiziert werden, in denen eine Therapie mit Ceftazidim-Avibactam (CAZ-AVI) untersucht wurde. Hierbei handelt es sich um das systematische Review (SR) mit Metaanalyse (META) von Karampatakis et al. 2023 [65] sowie die retrospektiven Einzelstudien von Ackley et al. 2020, Alraddadi et al. 2019, Hakeam et al. 2021, Lima et al. 2022, Prayag et al. 2023 und Tumbarello et al. 2021 [66-71]. Die Übersichtsarbeit von Karampatakis et al. 2023 untersuchte den Effekt von CAZ-AVI Monotherapie oder Kombinationstherapie im Vergleich zu anderen Antibiotika (Colistin, Tigecyclin, Aminoglykoside, Fosfomycin, Carbapeneme) [65]. Insgesamt wurden 11 Beobachtungsstudien berücksichtigt – 4 Studien (n= 439 Infektionen) für das Outcome 28-Tage Sterblichkeit und 7 Studien (n= 774 Infektionen) für das Outcome 30-Tage Sterblichkeit. Zusätzlich wurden für die Bewertung der **28- und 30-Tage-Sterblichkeit** dabei sechs Einzelstudien berücksichtigt, die nicht in der Übersichtsarbeit eingeschlossen waren. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit zeigen, dass unter einer Therapie mit CAZ-AVI sowohl die 28- als auch die 30-Tages-Sterblichkeit signifikant niedriger lag (Odds Ratio (OR) = 0,38, 95 %-KI 0,21–0,71 für 28 Tage Sterblichkeit und OR = 0,33, 95

%-KI 0,23-0,48 für 30-Tage Sterblichkeit). Die Einzelstudien von Ackley et al. 2020, Alraddadi et al. 2019, Hakeam et al. 2021, Prayag et al. 2023, Lima et al. 2022 und Tumbarello et al. 2021 zeigen zwar ebenfalls eine numerisch geringere Sterblichkeit bei CAZ-AVI, jedoch sind diese Unterschiede in den individuellen Studien statistisch nicht signifikant [66-71].

In Bezug auf die **mikrobielle Eradikation** konnte die Übersichtsarbeit von Karampatakis et al. 2023 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit CAZ-AVI (81.6%) und den Vergleichsgruppen (44.2%) (OR = 5,39, 95 %-KI 2,20–13,21, $p = 0,0002$, $I^2 = 69\%$) identifizieren [65]. Es wurden 5 Observationsstudien mit insgesamt 430 Infektionen ausgewertet. Diese Effekte zeigten sich zumindest als Trend auch in den zusätzlich ausgewerteten Einzelstudien. In Bezug auf die Endpunkte **Heilungsrate und Nephrotoxizität** wiesen je nach Vergleichstherapie einige, aber nicht alle Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer Behandlung mit CAZ-AVI auf. In Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse zeigte sich in keiner der hier identifizierten Studien ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Evidenzqualität wird insgesamt als „sehr niedrig“ eingestuft, da viele der Studien keine Adjustierung von Confoundern vorgenommen haben, was die Zuverlässigkeit der Ergebnisse einschränkt.

In zwei Studien wurde eine Therapie mit Meropenem-Vaborbactam (MER-VAB) untersucht: Ackley et al. 2020 (RC) und Wunderink et al. 2018 (RCT) [66, 73]. Bei Wunderink et al. 2018 handelt es sich um ein RCT, welches die Therapie mit MER-VAB im Vergleich zur Best available therapy (BAT) (Mono- oder Kombinationstherapie mit Polymyxinen, Carbapenemen, Aminoglykosiden, Tigecyclin oder CAZ-AVI) an 77 Patienten untersuchte, wovon 47 Patienten eine Infektion durch CRE aufwiesen [73]. Es zeigt sich eine höhere 28-Tage Sterblichkeit bei der Behandlung mit BAT im Vergleich zu MER-VAB, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war (MER-VAB 15,6%, 5/32 vs. BAT 33,3%, 5/15; Differenz -17,7%, 95 %-KI -44,7 – 9,3%, $p=0,20$). Bei Ackley et al. 2020 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der CAZ-AVI im Vergleich zu MER-VAB an 131 Patienten mit CRE untersucht wurde [66]. In Bezug auf die mikrobiologische Eradikation widersprechen sich die Ergebnisse von Ackley et al. und Wunderink et al. Die Unterschiede sind in beiden Studien aber nicht statistisch signifikant. In beiden Studien zeigte sich ein Trend hin zu einer niedrigeren Nephrotoxizität und einer niedrigeren Rate an unerwünschten Ereignissen unter einer Therapie mit MER-VAB im Vergleich zu anderen Therapien. Bezüglich der Heilungsraten lässt sich festhalten, dass beide Einzelstudien eine höhere Heilungsrate bei der Behandlung mit MER-VAB im Vergleich zu anderen Therapien bei der Behandlung von CRE beobachteten, wobei der Unterschied bei Wunderink et al. 2018 statistisch signifikant war. Die Evidenzqualität wird auch hier als „sehr niedrig“ eingestuft, da beide Studien keine Adjustierung von Confoundern vorgenommen haben, was die Zuverlässigkeit der Ergebnisse einschränkt. Zum Zeitpunkt der Evidenzrecherche ist MER-VAB noch nicht in Deutschland verfügbar.

Zum Einsatz von Imipenem-Relebactam (IMI-REL) konnte eine relevante Studie mit niedriger Evidenzqualität identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Studie von Motsch et al. 2020, eine randomisierte, multizentrische Studie, die den Einsatz von IMI-REL mit einer Therapie mit Colistin-IMI verglich [74]. In der IMI-REL Gruppe waren fünf der Infektionen auf Imipenem-resistente *Enterobacterales* zurückzuführen; in der Colistin-IMI-Gruppe waren es zwei. Es zeigte sich bei zwei von fünf Patienten der IMI-REL Intervention ein „Favorable overall response“ im Vergleich zu zwei von zwei Patienten der Colistin + Imipenem Vergleichsgruppe. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl mit Relevanz für die Therapie von Infektionen mit CRE ist die Aussagekraft dieser Studie in Hinblick auf das Therapieansprechen äußerst begrenzt. Da der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nicht abhängig

von den behandelten Erregern ist, wurde hier die gesamte Studienpopulation berücksichtigt. Zu einem schweren unerwünschten Ereignis kam es in 9.7% der Fälle nach IMI-REL Behandlung und in 31.3% nach Colistin-IMI-Behandlung.

Es konnte eine Studie zur Nutzung von Cefiderocol (CEF) zur Therapie von Infektionen mit CRE identifiziert werden. Dabei handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie von Bassetti et al. 2021, in der eine CEF-Behandlung mit BAT verglichen wurde [75]. Eingeschlossen wurden Patienten mit schweren Infektionen verursacht durch *K. pneumoniae*, aber auch CR-*Acinetobacter baumannii* und *P. aeruginosa*. Insgesamt wurden 39 Patienten mit CR-*Klebsiella pneumoniae* eingeschlossen. Das Outcome 28-Tage Sterblichkeit wurde in dieser Studie nur für die Gesamtpopulation analysiert. Daher wurden in den Evidenzauswertungen der Leitlinie die Gesamtsterblichkeit (anstatt der 28/30-Tage Sterblichkeit) der Patienten mit CR-*K. pneumoniae* bei Studienende analysiert, für die eine Subgruppen-Analyse durch die Studienautoren zur Verfügung stand. Diese lag unter einer Behandlung mit CEF bei 21% und mit BAT bei 27% (nicht signifikant). Hinsichtlich der Endpunkte „Mikrobiologische Eradikation“, „Heilungsraten“ und „Unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich für den Nutzen einer Therapie mit CEF ein positiver Trend verglichen mit BAT, wobei bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss, dass nur eine Studie ausgewertet und nur wenige Patienten eingeschlossen wurden. Die Qualität der Evidenz für alle ausgewerteten Outcomes wurde niedrig bewertet.

Im Rahmen der systematischen Suche konnte keine Studie zur Nutzung von Aztreonam plus Avibactam (ATM-AVI) identifiziert werden. Von der Leitliniengruppe wurde jedoch der RCT von Carmeli et al. 2024 nominiert [76]. Hier wurde der Einsatz von ATM-AVI mit dem von Meropenem verglichen. Untersucht werden komplizierte intra-abdominale Infektionen und nosokomiale bzw. beatmungsassoziierte Pneumonie (HAP/VAP) verursacht durch gramnegative Bakterien. Bezüglich dieses RCTs sollte berücksichtigt werden, dass hier in der Mehrheit die Infektionen auf Pathogene zurückzuführen waren, die keine MBL produzieren und auch keine Subgruppen-Analysen für diese Population durchgeführt wurden. Die Studie entspricht daher formal nicht den Einschlusskriterien. Für die Outcomes Überleben, Therapieversagen, Nephrotoxizität und Progression zu Organversagen wurden keine Studien identifiziert und diese konnten daher nicht ausgewertet werden. Die Heilungsraten zwischen Meropenem-Behandlung und ATM-AVI Behandlungen lagen in ähnlichen Bereichen. Die Rate der unerwünschten Ereignisse lag in der Meropenem-Therapie Gruppe bei 64% (n= 87/137) und in der ATM-AVI-Gruppe bei 64% (n= 177/275). Ein direkter Vergleich durch die Autoren erfolgte jedoch in beiden Endpunkten nicht.

"Ceftazidim-Avibactam mit Aztreonam (CAZ-AVI+ATM)" kann theoretisch ebenfalls bei Vorliegen einer MBL eingesetzt werden. Mit ATM-AVI liegt jedoch ein vom Spektrum her spezifischeres Antibiotikum vor, das daher bei Verfügbarkeit bevorzugt werden sollte. Die bisher erhobenen Daten zu CAZ-AVI+ATM können jedoch als unterstützende Evidenz zur noch begrenzten Datenbasis von ATM-AVI herangezogen werden. Eine Studie von Falcone et al. 2021 untersuchte "Ceftazidim-Avibactam mit Aztreonam (CAZ-AVI+ATM)" in einer prospektiven Kohortenstudie im Vergleich zu anderen aktiven Antibiotika als Mono- oder Kombinationstherapie [72]. Insgesamt wurden 102 Patienten mit Blutstrominfektionen, verursacht durch MBL-produzierende *Enterobacterales*, eingeschlossen. Im Rahmen einer Propensity Score-matched Analyse zeigte sich, dass CAZ-AVI+ATM mit einer signifikant niedrigeren 30-Tage Sterblichkeit (Hazard ration (HR) 0.31 (95 %-KI, 0,15– 0,66); p = 0,002) sowie einer signifikant niedrigeren Rate an Therapieversagen (OR 0.36 (95 %-KI, 0,18– 0,7); p = 0,003) assoziiert war. Im Endpunkt Mikrobiologische Eradikation waren die Unterschiede nicht signifikant. In der Polymyxin-Gruppe war die Inzidenz der Nephrotoxizität signifikant höher als in der CAZ-AVI+ATM-Gruppe (p = 0,017).

Für den Einsatz von Tigecyclin oder Eravacyclin im Falle einer schweren Bauchrauminfektion bei entsprechender Sensitivität liegen limitierte Daten vor. Für die Therapie von Harnwegsinfektionen, Pyelonephritiden und Blutstrominfektionen sind diese Medikamente nicht geeignet.

Die Nutzung von Kombinationstherapien unter Einbeziehung von Carbapenemen, Fosfomycin, Colistin, Aminoglykosiden oder Tigecyclin für eine gezielte Antibiotikatherapie zur Behandlung von schweren Infektionen mit CRE wird nicht mehr empfohlen, da hierdurch in verfügbaren Analysen keine Verbesserung des Ansprechens erreicht wurde und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Ereignisse zunahm [74, 77-79].

2.2.4	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Bezüglich der Behandlung von Infektionen durch CRE, die keine Carbapenemase exprimieren, ist die Datenlage begrenzt. Es sollten in Abhängigkeit des Antibiotogramms dieselben Therapien eingesetzt werden, die bei Vorliegen von CRE mit Expression einer Carbapenemase genutzt werden.	
	Konsensstärke: 100% (eine Enthaltung)	

2.3 Welche Antibiotika sollen bei schweren Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* mit schwer zu therapierender Resistenz (Difficult-to-Treat Resistance) angewendet werden?

Definition und Besonderheit von Difficult-to-Treat -*P. aeruginosa*

Dieses Kapitel befasst sich mit Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* mit sogenannter Difficult-to-Treat Resistance (DTR). Die Definition dieses Resistenzphänotyps wurde 2021 von Tamma et al. 2023 eingeführt und beschreibt eine gleichzeitige Nichtempfindlichkeit gegenüber allen klinisch relevanten antipseudomonalen Erstlinienantibiotika – insbesondere Carbapenemen, Piperacillin mit und ohne Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Aztreonam sowie den *Pseudomonas*-aktiven Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin)[80].

Im Unterschied zu den etablierten Klassifikationen der Multidrug-Resistenz (MDR), Extensively Drug-Resistenz (XDR) und Pan-Drug-Resistenz (PDR), die sich ausschließlich an der Anzahl resistenter Wirkstoffklassen orientieren, bildet die DTR-Kategorie therapieentscheidende Resistenzmuster praxisnäher ab. In aktuellen Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) findet diese Klassifikation bei schwer behandelbaren Infektionen durch *P. aeruginosa* bereits Anwendung [81].

Infektionen mit DTR-*P. aeruginosa* sind mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für Therapieversagen und Letalität verbunden und stellen eine besondere Herausforderung in der antiinfektiven Therapie dar [81].

Resistenzmechanismen bei *Pseudomonas aeruginosa* mit Difficult-to-Treat-Phänotyp

Die DTR bei *P. aeruginosa* beruht auf einer Kombination mehrerer Resistenzmechanismen, die zu einer ausgeprägten Unempfindlichkeit gegenüber Standardtherapeutika führen können. Die Zusammensetzung dieser Mechanismen variiert zwischen einzelnen klinischen Isolaten. Im Folgenden werden die wichtigsten Mechanismen, die zum DTR-Phänotyp beitragen, in ihrer jeweiligen Rolle kurz dargestellt.

Intrinsische Resistenz: *P. aeruginosa* zeigt eine natürliche Resistenz gegenüber vielen Antibiotika aufgrund der geringen Permeabilität der äußeren Membran und der konstitutiven Expression der chromosomalen AmpC- β -Laktamase (PDC). Unter Selektionsdruck können Stämme mit überexprimierter AmpC selektiert werden.

Adaptive Resistenz: Reversible Anpassungen wie der Verlust von Porinkanälen (z. B. OprD) oder die Aktivierung von Effluxsystemen (z. B. MexAB-OprM, MexXY) reduzieren die intrazelluläre Antibiotikakonzentration. Dies betrifft v. a. Carbapeneme, Chinolone und Aminoglykoside.

Genotypisch erworbene Resistenz: Mobilisierte Resistenzgene, insbesondere plasmidvermittelte MBL (VIM, NDM, IMP), inaktivieren nahezu alle β -Laktam-Antibiotika einschließlich der Carbapeneme.

Die komplexe Resistenzlage ergibt sich häufig aus dem Zusammenspiel mehrerer Mechanismen, deren relative Anteile innerhalb eines Isolats unterschiedlich ausgeprägt sein können [82]. Die phänotypische Testung bleibt daher unerlässlich, um die klinisch relevante Resistenzsituation korrekt zu erfassen und eine gezielte Therapie auszuwählen.

Carbapenem-Resistenz und multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* in Deutschland und weltweit

In Deutschland erfolgt derzeit keine systematische Erfassung des DTR-Phänotyps bei *Pseudomonas aeruginosa*. Die verfügbaren Surveillance-Daten des RKI und des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger beziehen sich primär auf Resistenzraten gegenüber einzelnen Wirkstoffklassen sowie auf das Vorkommen spezifischer molekularer Resistenzdeterminanten.

Besonderes Augenmerk gilt dabei den Carbapenemasen der Ambler-Klasse B, den sogenannten Metallo- β -Laktamasen (MBLs), da diese bei multiresistenten und extensiv resistenten *P. aeruginosa*-Isolaten am häufigsten nachgewiesen werden. Hierzu zählen unter anderem die Verona Integron-encoded Metallo- β -Laktamase (VIM), die New Delhi Metallo- β -Laktamase (NDM), die Imipenemase (IMP) sowie die in Deutschland erstmals identifizierte German Imipenemase-1 (GIM-1).

Laut den aktuellen Daten für das Jahr 2024 war VIM-2 mit 326 Nachweisen die am häufigsten identifizierte Carbapenemase bei *P. aeruginosa* in Deutschland, gefolgt von NDM-1 (n = 74), GIM-1 (n = 51) und IMP-1 (n = 32) [83]. Daneben spielt die Ambler-Klasse C, repräsentiert durch die chromosomal kodierte AmpC- β -Laktamase (PDC), eine zentrale Rolle bei der intrinsischen Resistenz gegenüber β -Laktamen.

International ist die Prävalenz Carbapenem-resistenter *P. aeruginosa*-Stämme besonders hoch in Regionen mit intensiver Antibiotikanutzung und eingeschränkter Infektionskontrolle – insbesondere in Südeuropa, Südamerika und Teilen Asiens. In diesen Hochprävalenzregionen dominieren Isolate mit Carbapenemasen der Ambler-Klasse B, insbesondere mit VIM-, IMP- und NDM-Enzymen. Reisen in diese Regionen, insbesondere im Rahmen medizinischer Behandlungen, stellen einen relevanten Risikofaktor für die Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten *P. aeruginosa*-Stämmen dar, einschließlich solcher mit einem DTR-Phänotyp [84, 85].

Neben den häufigen MBL der Ambler-Klasse B wurden in Europa auch vereinzelt Carbapenemasen der Klassen A (z. B. GES-5) und D (z. B. OXA-198) bei *P. aeruginosa* beschrieben. [86].

Angeichts der zunehmenden Heterogenität von Resistenzmechanismen und der limitierten Aussagekraft klassischer Klassifikationen wäre eine standardisierte Erhebung DTR-relevanter Phänotypen im Rahmen nationaler Surveillance-Strukturen wünschenswert, um die Behandlungsstrategien gezielter steuern zu können.

Diagnose und Therapie von *Pseudomonas aeruginosa* mit Difficult-to-Treat-Resistenz

Bei Verdacht auf eine Infektion mit einem *P. aeruginosa*-Stamm, der eine Resistenz gegenüber sämtlichen antipseudomonalen Standardtherapeutika aufweist (DTR-Phänotyp), ist eine umfassende Resistenztestung zwingend erforderlich.

Daher müssen alle potenziell wirksamen Reserveantibiotika getestet werden, um eine fundierte Auswahl einer zielgerichteten Therapie zu ermöglichen. Die Testung sollte sowohl klassische Empfindlichkeitstests als auch molekulare Schnellnachweise (z. B. Carba-R-Assays) umfassen. Letztere ermöglichen den raschen Nachweis bestimmter Carbapenemasen (z. B. KPC, VIM, NDM), erfassen jedoch keine adaptiven Resistenzmechanismen wie Porinverlust oder Effluxpumpenaktivierung.

Zur vollständigen phänotypischen Beurteilung der Empfindlichkeit gegenüber Reserveantibiotika sind daher ergänzende Testverfahren erforderlich. Die Resistenzbestimmung sollte insbesondere auch neu verfügbare Wirkstoffe einbeziehen, darunter:

Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Relebactam, Meropenem-Vaborbactam, Cefiderocol sowie Aztreonam-Avibactam, wobei es für letztere Kombination keine EUCAST-Grenzwerte gibt.

Nur durch die gezielte Testung dieser Substanzen lässt sich die Wirksamkeit zuverlässig beurteilen und eine geeignete antiinfektive Therapie für DTR-*P.aeruginosa*-Infektionen auswählen.

Bedeutung von Genotyp und Phänotyp für die Therapieauswahl bei *Pseudomonas aeruginosa* mit Difficult-to-Treat-Resistenz

Die Auswahl eines geeigneten Reserveantibiotikums bei Infektionen DTR-PA sollte sich primär an der phänotypischen Empfindlichkeit orientieren. Genotypische Resistenzdeterminanten – wie *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM} oder *bla*_{GES} – liefern wichtige Hinweise, reichen jedoch nicht aus, um die tatsächliche Wirksamkeit sicher vorherzusagen. Dies liegt daran, dass zusätzliche Resistenzmechanismen wie Porinverlust, Effluxpumpenüberexpression und regulatorische Mutationen molekulardiagnostisch häufig nicht erfasst werden [86, 87].

Die folgende kombinierte Diagnostikstrategie wird daher empfohlen:

1. Molekulare Diagnostik (z. B. PCR-basierte Carba-R-Assays oder Whole-Genome Sequencing): Ermöglicht den raschen Nachweis spezifischer Carbapenemasen (z. B. KPC, VIM, NDM), erlaubt aber meist keine Aussage über Porin- oder Efflux-vermittelte Resistenzen.
2. Phänotypische Empfindlichkeitstestung: Ist entscheidend, um die tatsächliche *in vitro*-Wirksamkeit aller therapeutisch relevanten Reserveantibiotika zu beurteilen.

Therapieoptionen bei Infektionen mit DTR-PA – Überlegungen auf Grundlage publizierter *in vitro*-Daten

Im Folgenden werden ausgewählte *in vitro*-Daten über die Wirksamkeit der Reserveantibiotika bei dem Vorliegen bestimmter Resistenzen in *P. aeruginosa* aufgenommen, da sie differenzierende Aussagen zur Aktivität einzelner antiinfektiver Substanzen gegenüber spezifischen Resistenzmechanismen erlauben und damit eine orientierende Ergänzung für die Therapieentscheidung bei Infektionen mit DTR-PA darstellen.

Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam: Beide Substanzen zeigten in *in vitro*-Untersuchungen eine gute Aktivität gegenüber *P. aeruginosa*-Isolaten, wenn kein Nachweis von Metallo- β -Laktamasen (*bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}) vorlag [88, 89]. Die eingeschränkte Wirksamkeit bei MBL-positiven Stämmen wurde durch die Studie von Salem et al. bestätigt, in der über 90 % der Isolate mit *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM} und/oder *bla*_{OXA-48} phänotypisch resistent gegenüber beiden Wirkstoffen waren [90].

Imipenem-Relebactam: Fraile-Ribot et al. 2020 untersuchten die Kombination von Imipenem mit dem β -Laktamase-Inhibitor Relebactam an 1.445 klinischen Isolaten sowie isogenen Mutanten und zeigten eine breite *in vitro*-Aktivität gegenüber Stämmen mit AmpC-Hyperproduktion, Porinverlust und Effluxaktivierung – auch bei Nachweis von *bla*_{KPC} [91].

Cefiderocol: Bei Isolaten mit Nachweis von *bla*_{VIM} zeigen *in vitro*-Daten eine gute Aktivität von Cefiderocol [92]. Eine aktuelle europäische Multicenter-Studie bestätigte diese Ergebnisse und zeigte, dass 84,9 % der multiresistenten *P. aeruginosa*-Isolate nach EUCAST-Kriterien, bzw. 96,2 % nach Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), *in vitro* empfindlich gegenüber Cefiderocol waren, auch bei Carbapenemase-produzierenden Stämmen [93].

Aztreonam-Avibactam: Diese Kombination wurde bei *bla*_{NDM}-positiven Isolaten *in vitro* als wirksam beschrieben. Aztreonam bleibt stabil gegenüber Metallo- β -Laktamasen, während Avibactam zusätzliche β -Laktamasen hemmt. Ergänzend zeigten Daten einer Studie von Le Terrier et al., dass Aztreonam-Avibactam in rekombinanten *P. aeruginosa*-Stämmen mit verschiedenen β -Laktamasen – darunter *bla*_{NDM}, *bla*_{VIM}, *bla*_{KPC} – eine relevante *in vitro*-Aktivität aufwies [94]. Pitart et al. 2025 berichten jedoch, dass *P. aeruginosa*-Isolate mit *bla*_{NDM-1} durch zusätzliche Mutationen (z. B. in *nalD* oder *mpl*) Resistenzen auch gegenüber Aztreonam-Avibactam entwickeln können [95]. Für Aztreonam-Avibactam liegen derzeit keine Grenzwerte von EUCAST für *P. aeruginosa* vor. Dies ist auf fehlende klinische Daten sowie auf die niedrigere Aztreonam-Dosierung in der Kombination zurückzuführen. Zur Orientierung bei der Empfindlichkeitstestung kann der Grenzwert für Aztreonam alleine herangezogen werden. Möglicherweise ist dann aber die Dosierung der wirksamen Komponente in Aztreonam-Avibactam zu gering. Ob eine zusätzliche Gabe von Aztreonam sinnvoll ist, ist nicht bekannt.

Diese Erwägungen beruhen ausschließlich auf publizierten *in vitro*-Daten und pharmakodynamischen Studien. Eine phänotypische Testung bleibt zwingend erforderlich, da Kombinationen mehrerer Resistenzmechanismen – z. B. *bla*_{NDM} mit Efflux oder Porinverlust – selbst die Aktivität moderner Substanzen einschränken können.

Einleitung zu den Therapieempfehlungen bei *Pseudomonas aeruginosa* mit Difficult-to-Treat-Resistenz

Die folgenden Empfehlungen basieren auf einer systematischen Sichtung der Literatur, die prospektive RCTs, kontrollierte Kohortenstudien sowie retrospektive Serien einschließt. Bewertet wurden ausschließlich Studien, die erwachsene stationär behandelte Patienten (> 18 Jahre) mit **schweren Infektionen** durch *Pseudomonas aeruginosa* mit einem DTR-Resistenzprofil einbezogen.

Als **schwer** galten Infektionen mit hoher Krankheitslast, septischem Organversagen oder signifikanter Letalität, insbesondere:

- **Sepsis** und **septischer Schock** (gemäß Sepsis-3-Kriterien),
- **Blutstrominfektionen (BSI)** mit systemischer Entzündungsreaktion,
- **nosokomiale Pneumonien**, insbesondere **beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP)**,
- **komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI)** mit systemischen Symptomen,
- **intraabdominelle Infektionen (cIAI)** mit Peritonitis oder Abszessbildung.

Zentrale Endpunkte waren Sterblichkeit, klinisches Ansprechen, mikrobiologische Eradikation, Organversagen und unerwünschte Ereignisse, insbesondere Nephrotoxizität.

Ergänzend wurde die Metaanalyse von Huang et al. 2024 berücksichtigt, in der 16 RCTs mit insgesamt 600 hospitalisierten Erwachsenen ausgewertet wurden, die Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Relebactam oder Cefiderocol zur Behandlung von beatmungsassoziierter Pneumonie, cUTI oder cIAI erhielten. Zwar wurden keine spezifischen Subgruppenanalysen für DTR-Isolate durchgeführt, jedoch zeigten alle vier Substanzen im Vergleich zu Standardtherapien – überwiegend Carbapeneme – konsistente Wirksamkeit hinsichtlich klinischen Ansprechens und mikrobiologischer Eradikation. Subgruppen- und Netzwerk-Analysen (NMA) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Wirkstoffen, unabhängig von Infektionsort oder Resistenzprofil. Auch wenn die Übertragbarkeit auf DTR-*P. aeruginosa* methodisch eingeschränkt und bislang kaum realisierbar ist, da keine valide Referenztherapie zur Verfügung steht, stützen die Ergebnisse die Berücksichtigung dieser Reserveantibiotika – bei nachgewiesener *in vitro*-Empfindlichkeit – als relevante Therapieoptionen [96].

Welche Antibiotikatherapie sollte bei schweren Infektionen durch *P. aeruginosa* mit Difficult-to-Treat Resistance angewendet werden?

Die Studienlage zur Therapie schwerer Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und DTR ist derzeit stark eingeschränkt. In den meisten verfügbaren Studien wurde keine gezielte Analyse für DTR-Isolate durchgeführt; häufig lagen lediglich generische Angaben zu Carbapenemresistenzen oder multiresistenten Stämmen vor. Methodische Limitationen vergleichender Studien zum Thema bestanden im Design, Auswahl der Kontrollgruppe und Auswahl der Wirkstoffe in der Kontrollgruppe (z.B. häufig sehr heterogene „best available therapy“-Regimes).

Vor diesem Hintergrund hat die Leitliniengruppe die verfügbare Evidenz intensiv diskutiert und sich auf ein expertenbasiertes Konsensverfahren gestützt. Dabei wurden Wirksamkeit, mikrobiologische Eradikationsraten und Sicherheitsprofile der vier relevanten Substanzen – Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Relebactam und Cefiderocol – kritisch bewertet. Alle vier

Substanzen wurden dabei grundsätzlich als geeignete Optionen zur Behandlung schwerer Infektionen mit DTR-*Pseudomonas aeruginosa* eingestuft

Ceftolozan-Tazobactam wird – bei nachgewiesener *in vitro*-Empfindlichkeit – als bevorzugte Substanz empfohlen, da Ceftazidim-Avibactam aus Antimicrobial-Stewardship-Erwägungen vorrangig für die Therapie anderer relevanter Infektionen, z. B. bestimmte Carbapenemase-produzierende *Enterobacterales*, insbesondere OXA-48- und KPC-produzierende *Klebsiella pneumoniae*, vorgehalten werden sollte. Bei *Pseudomonas aeruginosa* werden diese Resistenzgene sehr selten nachgewiesen. [97].

Cefiderocol sollte nach Bewertung der Leitliniengruppe nur dann eingesetzt werden, wenn MBL-Resistenzgene wie VIM, IMP oder NDM nachgewiesen sind, da seine klinische Anwendung in dieser Indikation als einzige Substanz durch die bisherige Evidenz klar gegenüber den anderen Optionen im Vorteil ist. In Abbildung 2 ist der konsensbasierte Therapiealgorithmus für DTR-*Pseudomonas aeruginosa* für die evidenzbasierte Auswahl und Einsatzkriterien für Reserveantibiotika zusammengefasst.

2.3.1	Statement/Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
Evidenzbasiertes Statement EK EK	Für die Behandlung von schweren DTR-PA Infektionen sind bei nachgewiesener Empfindlichkeit folgende Substanzen geeignet: Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Relebactam, Cefiderocol Unter Berücksichtigung von Antimicrobial Stewardship Aspekten sollte Ceftolozan-Tazobactam bevorzugt werden. Cefiderocol sollte der Therapie von Infektionen mit dem Nachweis von Metallo-β-Laktamasen vorbehalten sein.	
Evidenzgrad:		
CAZ-AVI: 28-Tage-Sterblichkeit sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Mikrobiol. Eradikation sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Heilungsrate sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Xu 2023 [98] Carmeli 2016 (RCT) [99], Xu 2023 [98] Carmeli 2016 (RCT) [99], Vena 2020 [100], Xu 2023 [98] Carmeli 2016 (RCT) [99], Vena 2020 [100]	
Ceftolozan-Tazobactam (C-T): 28-Tage-Sterblichkeit niedrig ⊕⊕⊖⊖ Therapieversagen	Bosaeed 2020 [101], Almangour 2023 [102], Balandin 2021 [103], Pogue 2020 [104] Balandin 2021 [103], Munita 2017 [105]	

sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Mikrobiol. Eradikation niedrig ⊕⊕⊖⊖ Nephrotoxizität niedrig ⊕⊕⊖⊖ Heilungsrate niedrig ⊕⊕⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse niedrig ⊕⊕⊖⊖	Bosaeed 2020 [101], Almangour 2023 [102], Balandin 2021 [103] Almangour 2023 [102], Pogue 2020 [104] Kollef 2019 (RCT) [106], Bassetti 2019 [107], Bosaeed 2020 [101], Almangour 2023 [102], Balandin 2021 [103], Pogue 2020 [104] Bassetti 2019 [107], Munita 2017 [105], Almangour 2023 [102], Balandin 2021 [103]
CEF: Überleben sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ 28-Tage-Sterblichkeit sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Mikrobiol. Eradikation Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Larcher 2022 [108] Bassetti 2021 (RCT) [75], Piccica 2023 [109] Bassetti 2021 (RCT) [75], Larcher 2022 [108]
IMI-REL: Überleben Mikrobiol. Eradikation sehr niedrig: ⊕⊖⊖⊖ Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse niedrig ⊕⊕⊖⊖	Larcher 2022 [108] Motsch 2020 (RESTORE-IMI, RCT) [74], Larcher 2022 [108]
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltungen)

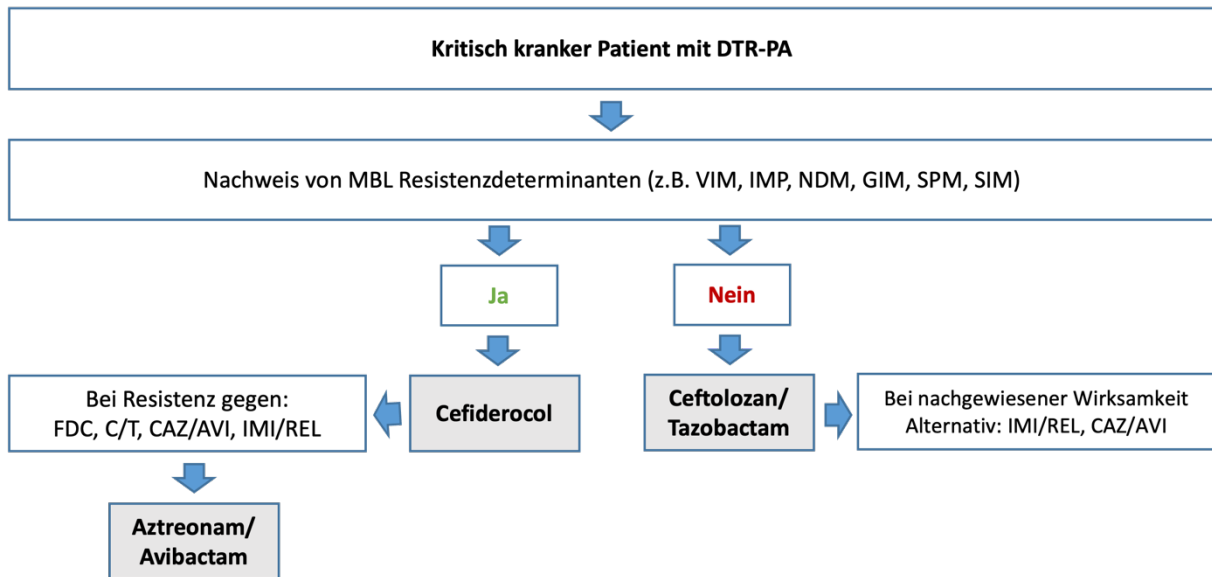


Abb.2 Konsensbasierter Therapiealgorithmus für DTR-*Pseudomonas aeruginosa*: evidenzbasierte Auswahl und Einsatzkriterien für Reserveantibiotika

Evidenzbasierte Bewertung der Studienlage zur Therapie von DTR-*Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen

Zur Therapie schwerer DTR-*P. aeruginosa*-Infektionen liegen bislang wenige RCTs und mehrere retrospektive Beobachtungsstudien vor. Insgesamt wurden mindestens 8 Studien berücksichtigt, darunter 3 RCTs [74, 75, 99] und weitere retrospektive Kohortenstudien (u. a. [98, 100-102, 104, 105, 108, 109]). Die Fallzahlen pro Studie reichen von 3 bis 333 Patienten; insgesamt wurden in den relevanten Studien über 700 Patienten mit schweren Infektionen durch meist Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* ausgewertet.

Ceftolozan-Tazobactam wurde in mehreren Studien untersucht, darunter die prospektive ASPECT-NP-RCT mit 128 Patienten mit nosokomialer Pneumonie [110]. C-T zeigte eine vergleichbare Letalität (24 %) wie Meropenem (25,3 %) und eine mikrobiologische Eradikationsrate von 73 %. Retrospektive Studien (z. B. [101, 104, 105, 111]) dokumentieren bei multiresistenten Stämmen klinische Heilungsraten zwischen 74 % und 95 %, bei meist geringer Toxizität. Eine klare Differenzierung nach DTR lag jedoch meist nicht vor.

Ceftazidim-Avibactam wurde in der REPRISE-Studie [99] untersucht. Dafür wurden 21 Patienten mit Infektionen durch ceftazidimresistente *P. aeruginosa* behandelt – 15 erhielten CAZ-AVI, 6 BAT). Die Infektionen betrafen vor allem Harnwege und Abdomen. Trotz teils hoher MHK-Werte zeigte CAZ-AVI eine klinische Heilungsrate von 86 % und eine mikrobiologische Eradikation von 79 %. Die Daten deuten auf eine gute Wirksamkeit von CAZ-AVI gegen ceftazidimresistente *P. aeruginosa*, allerdings basierend auf begrenzter Fallzahl [99]. Die retrospektive Studie von Xu et al. 2024 mit 84 DTR-PA Patienten wies bei MHK <8/4 µg/mL eine mikrobiologische Eradikation in 80 % und eine klinische Heilung in 63 % der Fälle nach [98]. Die Studie von Vena et al. 2020 (n = 41) bestätigte hohe Eradikationsraten, auch bei MDR/XDR-Stämmen [100]. Dabei waren CAZ-AVI-assoziierte

Nebenwirkungen selten. Allerdings gibt es Hinweise auf Resistenzentwicklung unter Therapie [102, 112].

Direkt vergleichend untersuchte Almangour et al. 2023 in einer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie an 200 Patienten mit MDR-*P. aeruginosa* die klinische Wirksamkeit von C-T versus CAZ-AVI. Beide Substanzen zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich klinischer Heilung, 30-Tage-Letalität und mikrobiologischer Eradikation – auch bei kritisch kranken Patienten, von denen ein Großteil intensivpflichtig oder beatmet war [102].

Imipenem-Relebactam: IMI-REL wurde in der RESTORE-IMI 1-Studie, einer randomisierten, kontrollierten doppelblinden Phase-3-Studie, bei hospitalisierten Erwachsenen mit Infektionen durch Imipenem-resistente, aber Imipenem-Relebactam-empfindliche *P. aeruginosa* untersucht [74]. In der mikrobiologisch modifizierten Intent-to-Treat-Population (mMITT) machten *P. aeruginosa*-Isolate 77 % der Fälle aus. Die häufigsten Infektionen in dieser Subgruppe waren VAP, cUTI und cIAI. Verglichen wurden IMI-REL mit Imipenem plus Colistin. Die klinische Heilungsrate bei *P. aeruginosa*-Infektionen lag unter IMI-REL bei 71,4 %, gegenüber 40 % in der Vergleichsgruppe. Die mikrobiologische Eradikationsrate betrug 81 % unter IMI-REL. Zudem war die 28-Tage-Letalität unter IMI-REL niedriger (9,5 %) als unter Colistin-basierten Regimen (30 %). Die Rate nephrotoxischer Nebenwirkungen war unter IMI-REL signifikant geringer (10 % vs. 56 %). Diese Ergebnisse sprechen für eine gute Wirksamkeit und ein günstigeres Sicherheitsprofil von IMI-REL bei Infektionen mit *P. aeruginosa*, sofern keine MBL vorliegen. Eine retrospektive Kohortenstudie zeigte bei drei DTR-Patienten unter IMI-REL eine 100 % klinische Heilung [108]. Auch eine *in vitro*-Studie bestätigte eine Aktivität von IMI-REL gegen nicht-MBL-bedingte DTR-Stämme [113].

Cefiderocol wurde in der CREDIBLE-CR-RCT [75] bei 22 Patienten mit Infektionen durch Carbapenem resistente *P. aeruginosa* randomisiert eingesetzt (12 unter Cefiderocol, 10 unter bestverfügbarer Therapie). Die häufigsten Infektionsarten waren nosokomiale Pneumonie, Bakteriämie und komplizierte Harnwegsinfekte. Die klinische Heilungsrate lag bei 50 % (CEF) vs. 53 % (BAT) bei Pneumonie und bei 43 % in beiden Gruppen bei Bakteriämien/Sepsis. Die mikrobiologische Eradikationsrate war vergleichbar. Die 28-Tage-Letalität bei *P. aeruginosa*-Infektionen betrug 35 % unter CEF und 17 % unter BAT. Resistenzen unter Therapie wurden nicht berichtet [107]. In der Studie von Larcher et al. (2022) wurden 21 Patienten mit DTR-*P. aeruginosa*-Infektionen behandelt (18 mit Cefiderocol, 3 mit Imipenem-Relebactam). Die klinische Heilungsrate lag bei 79 %, die mikrobiologische Eradikationsrate bei 63 %. Zwei Cefiderocol-Resistenzen traten unter Therapie auf; alle drei IMI-REL-Fälle verliefen erfolgreich [108]. In der retrospektiven Multicenter-Studie von Piccica et al. (2023) wurden 27 Patienten mit Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa*-Infektionen (u. a. Pneumonie, Harnwegsinfekte, Bakteriämie) unter Behandlung mit Cefiderocol ausgewertet. Die mikrobiologische Eradikationsrate lag bei 55 %, die 30-Tage-Letalität bei 30 %. Resistenzen traten nicht auf [109].

Zusammenfassend zeigt sich für alle vier Substanzen ein therapeutisches Potenzial bei schweren *P. aeruginosa*-Infektionen mit DTR-Phänotyp – insbesondere bei vorliegender phänotypischer Empfindlichkeit. Die Aussagen zur relativen Überlegenheit sind jedoch aufgrund methodischer Limitationen, heterogener Kollektive und fehlender Vergleichsgruppen bei DTR PA eingeschränkt. Für CAZ-AVI und IMI-REL liegen belastbarere klinische Daten vor, C-T und Cefiderocol sind vor allem in

retrospektiven Analysen oder *in vitro*-Studien belegt. Die Entscheidung sollte daher individuell auf Basis der Erreger-Empfindlichkeit, Infektionsfokus und Nebenwirkungsprofil erfolgen.

2.3.2	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Wenn Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Relebactam und Cefiderocol nicht wirksam sind, kann Aztreonam in Kombination mit Avibactam erwogen werden. Folgende Aspekte sind zu berücksichtigen: MHK-Wert von Aztreonam-Avibactam, Dosierungsmöglichkeiten, Toxizität und angenommene Wirksamkeit älterer Substanzen.	
	Konsensstärke: 100% (zwei Enthaltungen)	

Rolle von Aztreonam-basierten Kombinationen als Therapieoption für DTR-PA

Bei Infektionen durch DTR-*P. aeruginosa* kann die Kombination von Aztreonam mit Avibactam erwogen werden. Diese beruht auf der ergänzenden Wirkung von Aztreonam gegen Metallo-β-Laktamasen (Ambler-Klasse B, z. B. NDM, VIM), die durch Avibactam nicht erfasst werden. Damit erweitert die Kombination das Wirkspektrum gezielt auf multiresistente gramnegative Erreger mit Ambler-B-Carbapenemasen.

Seit 2024 steht mit Aztreonam-Avibactam auch eine Fixkombination zur Verfügung, deren Spektrum gegenüber MBL-bildenden *Enterobacterales* dem der Kombinationstherapie ähnelt. Für *P. aeruginosa* zeigte eine multizentrische *in vitro*-Studie aus China (Wu et al., 2024) jedoch eine im Vergleich zu Ceftazidim-Avibactam reduzierte Wirksamkeit: Während Ceftazidim-Avibactam bei 8 µg/mL 74,6 % der CR-*P. aeruginosa* hemmte, lag die Hemmmrate für Aztreonam-Avibactam bei nur 51,3 % [114]. Dies weist auf eine limitierte Aktivität von Aztreonam-Avibactam bei *P. aeruginosa* insgesamt hin, obwohl gegen MBL-produzierende Stämme ein Vorteil bestehen kann.

Wichtig: Für den Einsatz von Aztreonam-Avibactam bei DTR-*P. aeruginosa*-Infektionen liegen derzeit keine klinischen Daten vor. Die systematische Suche ergab keine relevanten Ergebnisse. Die Empfehlungen beruhen ausschließlich auf *in vitro*-Ergebnissen und mechanistischen Überlegungen. Die bisherigen klinischen Studien fokussieren primär auf multiresistente *Enterobacterales*, insbesondere *Klebsiella pneumoniae*.

2.4 Welche Antibiotika sollten zur Therapie bei schweren Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* angewendet werden?

Was ist bei der Auswahl des Antibiotikums zu berücksichtigen?

Der Carbapenem-Resistenz (CR) bei *A. baumannii* (CRAB) liegt in fast allen Fällen die Bildung einer Carbapenemase zugrunde. Meistens handelt es sich dann um Klasse-D- (OXA-) Carbapenemasen. Inzwischen kommen jedoch auch vermehrt Metallo- β -Laktamasen (NDM oder GIM) vor, deren Nachweis insofern von Bedeutung sein kann, als manche der neuen Antibiotika bei Vorliegen dieser Enzyme nicht wirksam sind.

Schwere Infektionen mit *A. baumannii* sind typischerweise Blutstrominfektionen oder nosokomiale Pneumonien, eine reine Besiedlung z.B. der Haut ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii* stellen weiterhin ein großes therapeutisches Problem dar, da nur wenige neuere Antibiotika in Europa zugelassen sind, die gegen den Erreger wirksam sind. Aus diesem Grunde wurden von der Leitliniengruppe auch ältere Substanzen und Kombinationen bewertet. Die Kombination Sulbactam-Durlobactam, die derzeit nur eine US-Amerikanische Zulassung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat, wurde eingeschlossen, weil sie bei Verfügbarkeit eine Alternative darstellen kann. Berücksichtigt wurden folgende Antibiotika, ggf. auch in Kombinationen

- Cefiderocol
- Sulbactam-Durlobactam
- Colistin
- Levofloxacin
- Tigecyclin
- Fosfomycin
- Ampicillin-Sulbactam
- Carbapeneme

Nähere Informationen zu den einzelnen Antibiotika finden sich in der S2k-Leitlinie zur Parenteralen Antibiotikatherapie (#082-006l [115]). Von den genannten Substanzen unterliegt derzeit Cefiderocol der G-BA-Definition als Reserveantibiotikum.

Empfehlungen

2.4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: B ↑	Schwere Infektionen durch <i>A. baumannii</i> sollten mit Cefiderocol therapiert werden.	
Qualität der Evidenz		
28-Tage Sterblichkeit Unerwünschte Ereignisse niedrig ⊕⊕⊖⊖	Onorato 2024 (META) [116]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

In einem systematischen Review mit Metaanalyse zeigte Cefiderocol im Vergleich zur „best available therapy“ in acht Studien, darunter eine RCT, eine signifikant niedrigere Letalität (Risk ratio (RR) 0,74; CI 0,57-0,95, p = 0,02) [116]. Dabei wurden insgesamt 800 Patienten eingeschlossen. Bei Analyse der Subgruppen Blutstrominfektionen und Pneumonie waren die Unterschiede erhalten, jedoch nicht mehr signifikant. In der Zulassungsstudie (CREDIBLE-CR, [75]) war bei Acinetobacter-Infektionen eine höhere Sterblichkeit unter Cefiderocol beobachtet worden, allerdings hatten die Patienten in der Cefiderocol-Gruppe bei Therapiebeginn häufiger Intensivstationsaufenthalt, Schock oder anamnestisch in den 31 Tagen vor Einschluss einen Schock gehabt als in der Vergleichsgruppe und die Letalität in der Vergleichsgruppe war deutlich niedriger (18%) als in anderen Studien zu nosokomialer Pneumonie durch Acinetobacter (>40%, [75]). Somit könnten die dort beobachteten Unterschiede auf ein primär höheres Letalitätsrisiko in der Cefiderocol-, oder ein ungewöhnlich geringes Risiko in der Vergleichs-Gruppe zurückzuführen sein. Bemerkenswert erscheint auch das Ergebnis weiterer sieben, in der Metaanalyse ausgewerteter Studien, dass die Monotherapie mit Cefiderocol eine niedrigere Sterblichkeit aufwies als Therapien, bei denen das Medikament in Kombinationen eingesetzt wurde, wobei der Kombinationspartner das häufig als Vergleich verwendete und nebenwirkungsreiche Colistin war [116]. Auch eine weitere Metaanalyse derselben Primärarbeiten kommt zu dem Schluss, dass eine Therapie mit Cefiderocol zu verringerter Letalität beiträgt [117].

Wegen der typischerweise verwendeten Vergleichstherapie mit Colistin waren in der Vergleichsgruppe mehr nephrotoxische Nebenwirkungen zu erwarten, was von der Metaanalyse von Onorato et al. 2024 [116] auch so festgestellt wurde.

2.4.2	Statement/Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: Konsens-basiertes Statement B ↑	Sulbactam-Durlobactam hat derzeit keine Europäische Zulassung. Bei Verfügbarkeit sollte es (in Kombination mit einem Carbapenem) als Alternative zu Cefiderocol eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz		
28-Tage Sterblichkeit Mikrobiol. Eradikation Heilungsraten hoch ⊕⊕⊕⊕	Kaye 2023 (RCT, ATTACK) [118]	
Unerwünschte Ereignisse moderat ⊕⊕⊕⊖	Kaye 2023 (RCT, ATTACK) [118]	
	Konsensstärke: 100% (zwei Enthaltungen)	

Derzeit keine Europäische Zulassung hat die Kombination Sulbactam-Durlobactam, bei der das Sulbactam, eine ansonsten in Kombinationen als β -Laktamase-Inhibitor eingesetzte Substanz, die gegen *Acinetobacter* wirksame Komponente ist. Durlobactam verhindert dabei die enzymatische Spaltung des Sulbactams durch viele β -Laktamasen der Spezies. In der auf Nichtunterlegenheit angelegte ATTACK-Studie von Kaye et al. 2023 [118] war die Letalität in der Sulbactam-Durlobactam-Gruppe niedriger (19%) als in der Vergleichsgruppe, die mit Colistin therapiert wurde (32%). In beiden Gruppen wurde gleichzeitig Imipenem verabreicht. Unerwünschte Wirkungen waren in der Colistin-Gruppe häufiger. Sollte die Kombination zugelassen werden, könnte sie eine Alternative zu Cefiderocol darstellen. Auch hier war das Vergleichsmedikament (Colistin) häufiger mit Nebenwirkungen assoziiert. In vielen aktuellen Berichten wird Sulbactam-Durlobactam wie in der ATTACK-Studie mit einem Carbapenem kombiniert eingesetzt. Potenziell entsteht dadurch die Kombination des β -Laktamase-Inhibitors Durlobactam mit einem Carbapenem. Außerdem könnten durch die Kombination mehr Penicillin-Bindeproteine inaktiviert werden als durch die jeweilige Substanzen allein [119]. Deshalb sollte Sulbactam-Durlobactam immer in Kombination mit einem Carbapenem gegeben werden.

Erwartungsgemäß zeigen auch Studien, bei denen Ampicillin-Sulbactam oder andere Kombinationen mit Sulbactam verwendet wurden, eine Wirksamkeit gegenüber *Acinetobacter*; einschränkend ist, dass in diesen Studien die Spaltung des Sulbactam durch β -Laktamasen des *Acinetobacter* nicht kontrolliert werden kann. Ein wichtiges Ergebnis auch dieser Studien war aber, dass Colistin mit schlechteren Ergebnissen und mehr Nebenwirkungen assoziiert war [120]. Die beiden RCTs [121, 122] kombinierten unterschiedliche Dosen von Ampicillin-Sulbactam entweder mit Colistin oder Meropenem und verglichen mit Colistin-Monotherapie oder Meropenem-Colistin. Beide Studien fanden keinen signifikanten Unterschied in der Letalität. Eine weitere retrospektive Studie [123] verglich Ampicillin-Sulbactam in Monotherapie gegen Colistin in Monotherapie und fand einen nicht-signifikanten Letalitätsunterschied zugunsten von Ampicillin-Sulbactam. Die Netzwerk-Metaanalyse von Liu et al. 2021 kommt zu dem Schluss, dass Sulbactam in hohen Dosen ($\geq 6\text{g/Tag}$) kombiniert mit

Levofloxacin oder Tigecyclin zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität hat, aber signifikant häufiger zu klinischer Verbesserung oder klinischer Heilung führt [120].

In Deutschland ist im Gegensatz zu anderen Ländern Sulbactam als Einzelsubstanz verfügbar, es kann also die wirksame Komponente der Kombination Ampicillin-Sulbactam, ohne das bei Acinetobacter unwirksame Ampicillin gegeben werden.

2.4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Wenn medizinische/mikrobiologische Gründe gegen die Verwendung von Cefiderocol oder Sulbactam-Durlobactam bestehen, kann Sulbactam* mit einer der folgenden Substanzen kombiniert eingesetzt werden: Levofloxacin bei vorliegender Empfindlichkeit, alternativ Tigecyclin bei niedriger MHK, oder Colistin bei vorliegender Empfindlichkeit. Falls keine dieser Substanzen einsetzbar ist, kann Co-Trimoxazol in Monotherapie verabreicht werden, falls dieses sensibel getestet ist. * Sulbactam in Studien nur untersucht als Ampicillin-Sulbactam oder Cefoperazon-Sulbactam.	
Qualität der Evidenz*	<i>*Evidenz untersucht die einzelnen Substanzen unabhängig voneinander, nicht im direkten Vergleich. Die Wichtung der Substanzen ist daher Expertenkonsens</i>	
Sulbactam-Kombinationen: 28-Tage Sterblichkeit sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	(Liu 2021 (NMA)) [120], Deng 2022 [124], Khalili 2018 [121], Makris 2018 [122], Mosaed 2018 [125], Ungthammakhun 2019 [126], Zalts 2016 [123]	
Levofloxacin: 28-Tage Sterblichkeit niedrig ⊕⊕⊖⊖	Momenzadeh 2023 (RCT) [127]	
Co-Trimoxazol: 28-Tage Sterblichkeit sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Raz-Pasteur 2019 [128]	
	Konsensstärke: 100% (5 Enthaltungen)	

Wenn Gründe gegen die Verwendung von Cefiderocol oder Sulbactam-Durlobactam bestehen, kann Ampicillin-Sulbactam in Kombination mit Levofloxacin oder Tigecyclin oder Colistin erwogen werden [120]. Die Studien zu Kombinationen mit Colistin haben keinen klaren Hinweis auf die Überlegenheit einer Kombination ergeben. Sollte Co-Trimoxazol sensibel getestet sein, kann auch diese Kombination verwendet werden [128]. Bei der zitierten Studie handelte es sich allerdings nur um eine retrospektive Kohortenstudie, bei der 31 Patienten in der Behandlungsgruppe 29 Patienten in der Kontrollgruppe gegenübergestellt wurden. In beiden Gruppen waren zu etwa 70% respiratorische Infektionen Therapiegrund. Der Unterschied der Letalität (29% vs. 55%) war knapp signifikant ($p = 0,04$). Die Dosis von Co-Trimoxazol betrug bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion 2 x 960 mg/Tag.

Häufig werden auch Kombinationen mit Fosfomycin verwendet, wobei der Partner typischerweise Colistin [129], in einer neueren Studie [130] auch Cefiderocol war. Die Funktion des Fosfomycin kann darin bestehen, dass es die MHK seines Kombinationspartners senkt [131], obwohl Fosfomycin selbst

bei *A. baumannii* typischerweise sehr hohe MHK-Werte aufweist. Aus diesem Grunde existieren für *Acinetobacter* keine Grenzwerte für das Antibiotikum und keine Testempfehlungen. Die Studie von Russo et al. 2021 fand bei Kombination mit Fosfomycin eine niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit als ohne Verwendung von Fosfomycin [129]. Die Kombinationspartner waren in 40% Colistin ansonsten Carbapeneme und Tigecyclin. Die neuere Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe zeigte bessere Ergebnisse bei Verwendung von Cefiderocol-Fosfomycin als bei Colistin-Fosfomycin, der Vergleich Cefiderocol gegen Cefiderocol-Fosfomycin fehlt allerdings [130]. Eine ältere Vergleichsstudie zwischen Colistin und Colistin-Fosfomycin fand bessere mikrobiologische Heilungsraten bei der Kombination mit Fosfomycin, die Letalität unterschied sich nicht signifikant [132]. Alle Arbeiten schließen mit der Forderung, die Bedeutung von Fosfomycin als Kombinationspartner in prospektiven Studien zu untersuchen.

Welche mikrobiologischen Untersuchungen sollen für die Therapieplanung vorliegen?

2.4.4	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Vor dem Einsatz von Cefiderocol soll ein Empfindlichkeitstest vorliegen. Wenn die Verwendung von Cefiderocol oder Sulbactam-Durlobactam angestrebt wird, sollte eine Bestimmung der Carbapenemase vorliegen. Die Empfindlichkeitstestung von Colistin soll mit dem Referenzverfahren erfolgen.	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

A. baumannii mit Carbapenem-Resistenz produzieren in der überwiegenden Mehrzahl (>95% nach Daten des NRZ) eine Carbapenemase, wobei die Enzyme OXA-23 und OXA-72 in Deutschland vorherrschen. Eine Empfindlichkeitstestung von *A. baumannii* gegen Cefiderocol ist mit Hilfe des Disk-Testes (Plättchentest) möglich, die MHK-Bestimmung ist mit erheblichen technischen Problemen behaftet und keinesfalls genauer oder verlässlicher. *Acinetobacter* mit einer OXA-Carbapenemase werden für Cefiderocol häufig sensibel getestet. Bei Vorliegen einer Metallo- β -Laktamase vom NDM-Typ hingegen wird meist ein resistentes Ergebnis erzielt. Ob es grundsätzlich sinnvoll ist, den Typ der β -Laktamase zu bestimmen, ist unklar, weil die Studien zu Cefiderocol keine Stratifizierung nach β -Laktamase zulassen, es muss allerdings berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt der Studien und an den Studienorten Metallo- β -Laktamasen eher unwahrscheinlich waren. Es muss also offenbleiben, ob ein Therapieerfolg bei Isolaten mit NDM-Enzym und sensiblem Testergebnis erwartet werden kann.

Nur die Studie zu Sulbactam-Durlobactam berichtet, dass auf den β -Laktamasetyp untersucht wurde, weil Stämme mit MBL ausgeschlossen worden wären. Es wurden jedoch keine Metallo- β -Laktamasen gefunden. Da für Sulbactam-Durlobactam in Europa kein Grenzwert verfügbar ist, wäre vor Therapie wenigstens der Ausschluss einer Metallo- β -Laktamase anzuraten, da auch dieses Medikament bei Metallo- β -Laktamasen unwirksam ist. Für Sulbactam-Durlobactam sind kommerzielle Testverfahren verfügbar. Bei der Beurteilung des Ergebnisses sollte man sich, solange ein europäischer Grenzwert nicht vorliegt, an dem CLSI-Grenzwert (4 mg/L Sulbactam-Durlobactam [133]) orientieren.

Die Testung von Colistin ist nur über das Referenzverfahren zuverlässig möglich [134].

Für Levofloxacin und Co-Trimoxazol sind Grenzwerte bei *Acinetobacter* verfügbar, für Tigecyclin gilt dies nicht. Weder EUCAST noch CLSI haben für dieses Tetracyclin Grenzwerte für *A. baumannii* gesetzt. Wesentlich liegt der Entscheidung die Diskrepanz der bei *A. baumannii* gefundenen, typischerweise hohen MHK-Werte zu den in klinischen Studien und experimentellen Infektionen als therapierbar festgestellten MHKs zugrunde. Für die Therapie einer Pneumonie sollten die MHK-Werte nach einer neueren Studie nicht höher als 2 mg/L sein; dann muss allerdings die Dosis (2 x 100 mg) das Doppelte der zugelassenen Dosis (2 x 50 mg) betragen [135]. Da der angegebene Wert in der MHK-Verteilung der *Acinetobacter*-Stämme liegt, muss aufgrund der allen MHK-Testungen inhärenten Variabilität mit physiologisch instabilen Bestimmungen gerechnet werden.

Für Sulbactam allein sind Gradiententests verfügbar, veröffentlichte Validierungsstudien wurden allerdings nicht gefunden. Da weder bei CLSI noch bei EUCAST Grenzwerte für die Substanz allein angegeben sind, ist allerdings fraglich, wie die Ergebnisse zu interpretieren sind. Berücksichtigt man die verfügbaren Daten zu MHK-Verteilungen [136, 137] und die CLSI-Grenzwerte für Sulbactam-Durlobactam (4 mg/L, [133]) dürfte man für Stämme mit einer MHK bis zu diesem Wert vorsichtig Therapierbarkeit annehmen.

Grampositive Bakterien

2.5 Welche Antibiotika sollen zur Therapie bei schweren Infektionen durch Methicillin/Oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus* angewendet werden?

Infektionen durch Methicillin/Oxacillin-resistente (MR) *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme schmälern substanziell die zur Verfügung stehende Auswahl an einsetzbaren antibiotischen Substanzen durch die fast komplette Resistenz gegenüber den bakterizid wirkenden β -Laktam-Antibiotika. Bereits die alleinige Methicillin Resistenz führt zur Klassifikation als multiresistenter Erreger, regelmäßig sind jedoch bei MRSA-Isolaten auch Resistenzen gegenüber Vertretern weiterer Antibiotikaklassen anzutreffen. Infektionen mit MRSA sind ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität [6, 138, 139], erhöhen die Krankheitslast und verursachen zusätzliche Kosten u.a. durch die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes [140-142].

Die β -Laktam-Resistenz bei MRSA betrifft Penicilline, Cephalosporine (Ausnahme: sog. MRSA-Cephalosporine der 5. Generation, wie Ceftobiprol und Ceftarolin), Carbapeneme und Kombinationspräparate mit β -Laktam-Inhibitoren. Die β -Laktam-Resistenz beruht auf dem Erwerb des sog. SCC_{mec} (Staphylococcal cassette chromosome *mec*)-Elements, einem chromosomal integrierten, mobilen genetischen Element, von dem derzeit 15 Haupttypen bekannt sind. In der Kasette finden sich u.a. die eigentlichen Resistenzgene, wobei die Gene *mecA* und *mecC* die Methicillinresistenz bedingen [143]. Ein *mecB*-Gen ist bisher nur in einem einzigen Fall beschrieben, hier allerdings als Teil eines Resistenzplasmids [144]. Der Besitz dieser *mec*-Gene führt zur Expression eines zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins (PBP 2a), dass die Resistenz gegenüber β -Laktamen vermittelt.

Sowohl der phäno- als auch der genotypische MRSA-Nachweis sind mit diagnostischen Schwierigkeiten verbunden. Die Cefoxitin-Empfindlichkeit als Surrogatmarker für MRSA hat die beste Sensitivität und Spezifität, jedoch ist eine Absicherung eines erstmaligen MRSA-Nachweises bei einem Patienten durch ein zweites Verfahren essenziell. Für detaillierte Informationen wird auf die Literatur verwiesen [3, 5, 145, 146].

Im Rahmen dieser Leitlinie ist folgendes zu beachten:

- Der Nachweis eines MRSA aus dem vermuteten Fokus der Infektion bzw. relevantem Untersuchungsmaterial soll gesichert sein (siehe: Kapitel: Allgemeine Empfehlungen und mikrobiologische Diagnostik).
- Schwere Infektionen mit MRSA im Sinne dieser Leitlinie sind u.a. Blutstrominfektion, Pneumonie (nosokomial oder ambulant erworben), Meningitis, Knochen- und Gelenkinfektion sowie komplizierte Haut- und Weichgewebeinfektion.
- Manche empfindlich-getestete Antibiotika weisen pharmakokinetische/-dynamische Limitationen auf, die die Verwendung bei MRSA-Infektionen einschränken (u.a. Gewebegängigkeit von Glykopeptiden; Surfactant-Inaktivierung von Daptomycin in den Alveolen)
- Hochvirulente MRSA-Isolate bzw. Isolate, die besondere Virulenzfaktoren exprimieren (z. B. Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) bei community-associated (CA)-MRSA) können zu schwer therapierbaren Infektionen führen.
- MRSA-Screeninguntersuchungen und die Konsequenzen aus einem positiven Nachweis sind nicht Gegenstand dieser Empfehlung.

Die pharmakokinetischen und -dynamischen Charakteristika und möglichen Nebenwirkungen der für die MRSA-Therapie infrage kommenden Antibiotika sind in die therapeutischen Überlegungen einzubeziehen (siehe nachfolgende Auswahl):

Glykopeptide/Lipoglykopeptide

Vancomycin: Vancomycin wirkt bakterizid auf sich teilende, empfindliche Mikroorganismen. Für Vancomycin gilt als primärer prädiktiver Parameter für die Wirksamkeit eine konzentrationsunabhängige Aktivität berechnet als Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Zielorganismus, wobei starke inter- und intraindividuellen Schwankungen auftreten können. Zur Erreichung von MHK-Werten $\geq 1,0$ mg/l, wie sie bei Staphylokokken und Enterokokken häufig vorkommen, sind eine Dosierung im oberen therapeutischen Bereich und dauerhaft hohe Talspiegel-Serumkonzentrationen (15 – 20 mg/l) erforderlich, die mittels therapeutischen Drug-Monitoring zu kontrollieren sind, auch eine Dosierung nach AUC ist etabliert [115, 147]. Der postantibiotische Effekt ist moderat bis prolongiert. Vancomycin-Gaben bergen ein Risiko u.a. für das Red-Man-Syndrom und Nephrotoxizität [148]. Die erhöhte Nephrotoxizitätsgefahr ab einem Vancomycin-Talspiegel von >15 mg/l bzw. bei gleichzeitiger Verabreichung anderer nephrotoxischer Substanzen (z. B. Aminoglykoside) sowie hydrophober β -Laktam-Antibiotika (Penicilline) ist zu beachten [149, 150]. Vancomycin weist eine schlechte Penetration in Knochen und Liquor, auch bei Meningitis, auf. Oral verabreicht kann Vancomycin nicht für systemische Infektionen eingesetzt werden, da bei intakter Darmmukosa eine Resorption nur in sehr geringem Umfang stattfindet.

Teicoplanin: Für Teicoplanin gibt es weniger klinische Studien als für Vancomycin. Zwei Metaanalysen ergaben keine therapeutische Unterlegenheit gegenüber Vancomycin, jedoch eine bessere Verträglichkeit [151, 152]. Die britischen Guidelines schließen dementsprechend Teicoplanin als vergleichbare First-line-Substanz (Ausnahmen: bei Bakteriämie nur bei kontraindiziertem Vancomycin; kein Einsatz bei Endokarditis aufgrund unzureichender Datenlage) ein [153, 154]. Das Risiko für ein Red-Man-Syndrom ist im Vergleich zu Vancomycin geringer [148]. Für Teicoplanin sind bei schweren Infektionen Konzentrationen deutlich oberhalb der MHK anzustreben (>15 mg/l bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen (HWGI) und Pneumonien; >20 mg/l bei Knochen- und Gelenkinfektionen; 30–40 mg/l bei Endokarditis (Bestimmung mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay, FPIA); andere Werte bei High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)-Testung) [150]. Teicoplanin besitzt keine Liquorgängigkeit.

Dalbavancin: Das langwirksame, bakterizide Lipoglykopeptid-Antibiotikum zeigt eine konzentrationsabhängige Wirkung und besitzt eine terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von durchschnittlich 333 bis 405 Stunden, wobei diese insbesondere für Gewebe und weniger für das Plasma zutrifft [155, 156]. Diese Eigenschaft ermöglicht Einzeldosisgaben oder einmal wöchentliche Behandlungsschemata.

Zyklische Lipopetide

Daptomycin: Da sich Daptomycin an das pulmonale Surfactant bindet, wird seine Aktivität in der alveolaren Epithelflüssigkeit reduziert und es ist somit nicht für Therapie der Pneumonie geeignet [157]. Weiterhin erreicht es auch keine therapeutisch relevanten Spiegel in Liquor und Galle. Ein Gebrauch kann zu einer reversiblen, organisierenden Pneumonie mit eosinophilen pulmonalen Infiltraten führen. Da Daptomycin reversible Myopathien der Skelettmuskulatur hervorrufen kann, ist eine Kontrolle auf Muskelschmerzen oder -schwäche angebracht einschließlich regelmäßiger Bestimmung der Serumkreatinkinase (CPK) und der eosinophilen Granulozyten (z.B. zweimal pro Woche).

Oxazolidinone

Linezolid: Linezolid wirkt bei Staphylokokken bakteriostatisch. Die orale Bioverfügbarkeit von Linezolid liegt bei >99% [158]. Linezolid ist in der Lage, die Toxinproduktion von Bakterien zu hemmen [159]. Linezolid ist mäßig lipophil. Es erfolgt eine Anreicherung in Lungenepithelien. Das Verhältnis der ELF (epithelial lining fluid) zur Plasmakonzentration von Linezolid erreicht bei gesunden Erwachsenen 2,3 mg/l (nach 2 Stunden) bis 4,2 mg/l (nach 12 Stunden) sowie bei schwerkranken Patienten mit VAP etwa 1,04 mg/l [160] und die Substanz eignet sich somit zur Therapie der Pneumonie. Die parallele Gabe von Rifampicin kann die C_{max} und AUC von Linezolid verringern. Linezolid ist im Vergleich zu Vancomycin mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit mit einer abnormalen Nierenfunktion oder Nephrotoxizität assoziiert [148]. Die C_{min} von Linezolid liegt im Bereich von 2-10 mg/l, wobei bei einer C_{min} von >10 mg/l die Thrombozytopenierate um 50 % steigt. Ab einer C_{min} >7,5 mg/l treten unerwünschte Wirkungen, einschließlich hämatologischer Toxizität und peripherer und optischer Neuropathien auf [161]. Bei einigen Patienten wurde unter Linezolid-Therapie von einer Myelosuppression (einschließlich Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie) sowie vom Auftreten einer Laktatazidose berichtet. Aufgrund der unerwünschten Wirkungen ist bei Langzeitgabe die maximale Therapiedauer auf 4 Wochen begrenzt. Eine serotoninerge Komedikation ist kontraindiziert.

Tedizolid: Die Substanz ist ein Oxazolidinon-Derivat der zweiten Generation. Die Wirksamkeit korreliert am besten mit der fAUC bezogen auf die MHK (fAUC/MIC). Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. >85-90%. Tedizolid ist ausgesprochen lipophil und zeigt eine hohe Gewebepenetration sowohl in die Haut als auch in das Lungengewebe (noch besser als Linezolid) und besitzt eine gute intrazelluläre Aktivität [162]. Tedizolid erreicht in der ELF eine etwa 40-mal höhere Konzentration gegenüber der freien Plasmakonzentration [160]. Für Tedizolid wurde im Vergleich zu Linezolid eine geringere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen und ein geringeres Risiko einer Thrombozytopenie (allerdings bei kürzerer Therapiedauer als mit Linezolid) beobachtet [163]. Bei Langzeitgabe (Median: >100 Tage) gab es Hinweise auf eine Thrombozytopenie und periphere Neuropathie vergleichbar mit Linezolid [164].

5.-Generations-Cephalosporine (sog. "MRSA-aktive Cephalosporine")

Ceftobiprol: Gegenüber MRSA wird eine bakterizide Wirkung ausgeübt. Die Wirksamkeit der Substanz korreliert am besten mit dem prozentualen Zeitraum des Dosierungsintervalls, in dem die MHK überschritten wird (%T > MHK), die mit etwa 30-50% bei üblicher Dosierung erreicht wird. Die Anreicherung in den Lungenepithelien gemessen als ELF-Konzentration im Verhältnis zur freien Plasmakonzentration beträgt beim Menschen ca. 25,5% (höhere Werte von 60 bis 94% beziehen sich auf Tierversuchsergebnisse); bei VAP-Patienten wurden zwei- bis vierfach höhere Werte erzielt [160, 165]. Bei ≥3% der mit Ceftobiprol behandelten Patienten traten u.a. Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und

Geschmacksstörungen sowie Überempfindlichkeiten (einschließlich Arzneimittelallergie, Urtikaria, juckender Hautausschlag) auf. Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine stellen eine Kontraindikation dar.

Ceftarolin (Prodrug: Ceftarolinfosamil): Die Substanz besitzt gleichfalls eine bakterizide Wirkung gegenüber MRSA und die Wirkung beruht ebenfalls auf der $\%T > \text{MHK-Korrelation}$. Die Penetrationsverhältnisse von ELF zur freien Plasmakonzentration betrugen auf der Grundlage der Ceftarolin-AUC bei gesunden erwachsenden Probanden 23% (12-Stundendosierung) bzw. 24% (8-Stundendosierung) und überstiegen die MHK (FDA-Wert) von 1 µg/ml mit errechneten Zeiten von 42% $fT > MIC$ in der ELF [160, 166]. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen milde bis moderate Verläufe mit Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen sowie Hautausschlag (häufiger bei asiatischen Patienten) und Juckreiz. Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine stellen eine Kontraindikation dar.

Lincosamide

Clindamycin: Die Substanz zeigt bei Staphylokokken unter üblicher Dosierung eine bakteriostatische Wirkung. Die Wirkung ist zeitabhängig (AUC₂₄/MHK) mit moderatem bis prolongierten postantibiotischem Effekt. Clindamycin ist in der Lage, die Toxinproduktion von Bakterien zu hemmen [159]. Clindamycin weist eine gute Gewebegängigkeit bis in tiefere Gewebeschichten einschließlich Knochen auf und ist daher besonders gut zur Behandlung einer Knochen-, Gelenk- und Weichgewebe-Infektion geeignet [167]. Es findet keine Diffusion in den Liquorraum statt, auch nicht bei entzündeten Meningen. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe (nicht für schwere Infektionen) beträgt bis zu 90%. Clindamycin gehört zu den Antibiotika mit dem höchsten Risiko für die Ausprägung einer *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) [168]. Bei der Anwendung von Clindamycin können selten akute Nierenschädigungen oder schwere allergische Reaktionen auftreten (einschließlich akut generalisierenden pustulösen Exanthems (AGEP), DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)).

Epoxyde

Fosfomycin: Es wirkt bakterizid auf sich teilende, empfindliche Mikroorganismen. Die Substanz wirkt rasch und besitzt eine gute Gewebegängigkeit (Weichgewebe, Lunge, Galle), insbesondere auch in Knochen. Fosfomycin kann das Risiko für die Ausprägung einer *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) erhöhen und eine Hyponatriämie hervorrufen.

Ansamycine

Rifampicin: Das bakterizid wirkende Rifampicin besitzt aufgrund seiner lipophilen Struktur eine sehr gute Zell- und Gewebepenetration (Muskeln, Knochen, Leber, Lunge und Nieren) sowie Biofilmmaktivität und kann sowohl extra- als auch intrazellulär (z.B. in Makrophagen) wirken [169]. Es ist deshalb auch besonders geeignet zur Therapie von Small Colony-Variants (SCV), einem intrazellulär persistierenden Phänotyp von *S. aureus*/MRSA bei chronisch-persistierenden/rekurrierenden Infektionen [170]. Rifampicin soll immer Teil einer Kombinationstherapie sein, da sich durch Mutationen im *rpoB*-Gen (β -Untereinheit der RNA-Polymerase) sehr rasch Resistenzen gegen Rifampicin entwickeln können [171]. Als schwere Nebenwirkungen wurden u.a. Hepatotoxizität und Nephrotoxizität (zumeist als interstitielle Nephritis), Zytopenien und neurologische Störungen berichtet. Medikamenteninteraktionen können eine Kontraindikation darstellen, da Rifampicin ein starker Induktor für Cytochrom-P450-Enzyme ist.

Fluorchinolone

Nach dem Profil ihrer Wirksamkeit können die Fluorchinolone laut PEG für Infektionstherapie in Gruppen eingeteilt werden. Charakteristischerweise zeigen Fluorchinolone ein hohes Verteilungsvolumen als Zeichen für eine gute Gewebegängigkeit mit der Möglichkeit, hohe Gewebsspiegel auch in üblicherweise schwer zugänglichen Organen bzw. Geweben (z.B. Prostata, Knochen) zu erreichen. Als Nebenwirkungen sind muskuloskelettale (z.B. Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Muskelschmerz und -schwäche) und neurotoxische/psychiatrische (u.a. Parästhesien, Neuropathie, Depression, Halluzination, Psychose, Fatigue, Kopfschmerzen, Gedächtnis- und Schlafstörungen, Beeinträchtigung der Sinneswahrnehmungen) Reaktionen bekannt, die sich nicht selten erst mit einer Zeitverzögerung von Monaten manifestieren. Hinzu kommen mögliche kardiale Nebenwirkungen. Die Gesamtheit dieser ernsten Nebenwirkungen führten zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für eine Reihe von Indikationen, so dass diese Substanzklasse u.a. nicht zur Behandlung von nicht schweren bzw. selbstlimitierenden Infektionen eingesetzt werden soll. Die gleiche Einsatzbeschränkung gilt auch bis mittelschwere Infektionen außer die üblicherweise für diese Infektionen empfohlenen Antibiotika ungeeignet sind (siehe auch Änderung der Fachinformation und Rote-Hand-Brief aus 2019) [172].

Tetrazykline/Glycylzykline

Doxycyclin: Die Substanz wirkt bakteriostatisch und ihre Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus AUC und der MHK des Erregers ab. Ein besonderes Charakteristikum ist die Membrangängigkeit, die die Wirkung auch auf intrazellulär lokalisierte Erreger erklärt. Neben Überempfindlichkeitsreaktionen (auch induziert gegen UV-Strahlung) bis hin zu Atemversagen und Schock sind Reizungen und Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut sowie seltener gastrointestinale Beschwerden (bei Überdosierung Leberschäden und Pankreatitis) als Nebenwirkungen vermerkt. Bei längerer Anwendung werden als Resultat der breiten Wirkung auf die Darmmikrobiota auch CDAD sowie Candidosen von Haut und Vagina beschrieben.

Tigecyclin: Das Glycylzyklin ist ein Derivat des Minocyclins und wirkt überwiegend bakteriostatisch und zeigt eine gute Gewebeverteilung und reichert sich in den Geweben an. Häufig vorkommende Nebenwirkungen sind vorübergehende Übelkeit und Erbrechen. In verschiedenen Studien wurde bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten eine zahlenmäßig höhere Sterblichkeit als unter der Vergleichsmedikation beobachtet.

Sulfonamide/Pyrimidine

Cotrimoxazol: Das fixe Arzneistoffgemisch aus Trimethoprim (Diaminopyrimidin) und Sulfamethoxazol wirkt in Kombination synergistisch und dadurch zumeist bakterizid (Einzelkomponenten wirken bakteriostatisch). Die Wirkung ist konzentrationsabhängig mit einem moderaten postantibiotischen Effekt. Die sehr gute Bioverfügbarkeit erreicht annähernd 100% und die Verteilung erfolgt rasch und nahezu in alle Gewebe und Gewebeflüssigkeiten. Unter der Vielzahl an Nebenwirkungen sind als zwar selten bzw. sehr selten auftretende, aber ernsthafte u. a. Blutbildveränderungen (Thrombo- und Leukozytopenie, Agranulozytose, akut-hämolytische, aplastische oder megaloblastische Anämie), Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson Syndrom, Periarteritis nodosa, Purpura Schoenlein-Henoch, systemischer Lupus erythematodes, akute interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen, QT-Zeit Verlängerung und ventrikulären Tachykardie (Torsade de pointes), akute Pankreatitis, fokale oder diffuse Lebernekrose, Myalgie und Arthralgie, pseudomembranöse Enterokolitis sowie akute Psychosen und Halluzinationen zu nennen. Hinzu kommen leichte bis schwere Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, die häufig (Pruritus, Exantheme, Purpura,

Photodermatosen und Erythema nodosum) bis selten (Erythema exsudativum multiforme und exfoliative Dermatitis) zu verzeichnen sind und häufig auch oro-gastro-intestinale Symptome (u.a. Glossitis, Gingivitis, Stomatitis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen) und Tinnitus. Eine Vielzahl von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (u.a. Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Cumarinen, Hyperkaliämie bei ACE-Hemmern, erhöhtes Hypoglykämie-Risiko bei oralen Antidiabetika) ist zu beachten.

Allgemeine Bemerkungen zur Therapie von MRSA-Infektionen

Zur Therapie von MRSA-Infektionen stehen prinzipiell als empfindlich getestete nicht- β -Laktam-Antibiotika zur Verfügung, wie Vertreter der Glykopeptide/Lipoglykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin und Dalbavancin), der zyklischen Lipopetide (Daptomycin), der Glycylcycline (Tigecycline) sowie der Oxazolidinone (Linezolid und Tedizolid); darüber hinaus Lincosamide (Clindamycin), Tetrazykline (Doxycyclin und Minocyclin) und Chinolone (Ciprofloxacin und Levofloxacin). Hinzu kommt als einzige Möglichkeit einer β -Laktam-Antibiotika-Therapie der Einsatz von Cephalosporinen der 5. Generation, Ceftobiprol oder Ceftarolin. Eine Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin wird gelegentlich angewendet. Ob Kombinationstherapien Vorteile bringen, wird zurzeit in RCTs getestet. Grundsätzlich sind alle Antibiotika vor ihrem gezielten Einsatz zur MRSA-Therapie auf ihre Empfindlichkeit zu testen. Bei den aufgelisteten Antibiotika handelt es sich um solche, deren MRSA-Aktivität in klinischen Studien in unterschiedlichem Ausmaß und für verschiedene Infektionslokalisationen belegt worden ist und die für die Therapie von MRSA-Infektionen in unterschiedlichem Ausmaß zugelassen sind. Die konkrete Auswahl beruht auf der Einschätzung der Gewebegängigkeit, der Neben- und Wechselwirkungen, Kontraindikationen und weiteren pharmakokinetischen/-dynamischen Eigenschaften, sowie der Art und Lokalisation der MRSA-verursachten Infektion (siehe unten, entitätsbezogene Empfehlungen).

Die Rationale für eine Kombinationstherapie bei schweren MRSA-Infektionen beruht auf der Annahme von synergistischen oder zumindest additiven (bei notwendiger Dosisreduktion) Effekten zur Verbesserung des klinischen Outcomes. Hinzu kommt eine Wirkungserweiterung u.a. durch unterschiedliche Organ- und Gewebegängigkeit sowie die Fähigkeit zur intrazellulären Wirkung, Biofilmaktivität oder Toxininhibition (siehe unten, entitätsbezogene Empfehlungen). Dem gegenüber stehen eine unzureichende Studienlage und die zunehmende Therapiekomplexität einschließlich erhöhter Wahrscheinlichkeit von Arzneimittel-Interaktionen und Nebenwirkungen.

MRSA-Blutstrominfektion ohne Endokarditis

2.5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: A ↑↑↑	Für die Behandlung von MRSA-Blutstrominfektionen sollen Daptomycin oder Vancomycin (intravenös) als erste Wahl eingesetzt werden. Die Auswahl des Antibiotikums soll sich nach dem Infektionsfokus und dem Nephrotoxizitätsrisiko richten.	
Qualität der Evidenz		
28/30-Tage Sterblichkeit Unerwünschte Ereignisse niedrig (⊕⊕⊖⊖)	Maraolo 2021 (META) [173]	
Therapieversagen Mikrobiologische Eradikation sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	Maraolo 2021 (META) [173]	
Heilungsraten sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	Kawasuji 2023 (META) [174]	
	Konsensstärke: 91% (eine Enthaltung)	

* zur Therapie MRSA-verursachter Endokarditis, siehe unten.

2.5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Wenn Daptomycin und Vancomycin kontraindiziert sind, können Blutstrominfektionen* durch MRSA mit Teicoplanin, Linezolid oder Ceftobiprol behandelt werden.	
Qualität der Evidenz		
Linezolid, Teicoplanin: 28/30-Tage Sterblichkeit Mikrobiologische Eradikation Unerwünschte Ereignisse Heilungsrate sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	Kawasuji 2023 (META) [174]	
Ceftobiprol: 28/30-Tage Sterblichkeit Mikrobiologische Eradikation Unerwünschte Ereignisse niedrig (⊕⊕⊖⊖) Heilungsrate moderat (⊕⊕⊕⊖)	Holland 2023 [175] Holland 2023 [175]	
	Konsensstärke: 100% (eine Enthaltung)	

* zur Therapie MRSA-verursachter Endokarditis, siehe unten.

Das Glykopeptid Vancomycin galt über viele Jahrzehnte als Goldstandard zur Behandlung von MRSA-Infektionen. In nationalen und internationalen Leitlinien wird die Substanz zur primären Therapie von schweren MRSA-Infektionen weiterhin als Therapie der ersten Wahl empfohlen [115, 153, 176]. Sowohl für die unkomplizierte als auch komplizierte Bakteriämie empfiehlt die Infectious Diseases Society of America (IDSA) in ihrer Leitlinie von 2011 i.v. Vancomycin oder Daptomycin; bei der komplizierten Bakteriämie (Endokarditis; implantierte Prothesen; MRSA-Nachweis in Nachfolge-Blutkulturen (2-4 Tage nach dem ersten Blutkultur-Satz); keine Entfieberung innerhalb von 72 Stunden nach Beginn einer wirksamen Therapie und Anzeichen für metastatische Infektionsherde) eine Therapiedauer von 4-6 Wochen anstatt 2 Wochen [176]. Daptomycin wird bei komplizierter MRSA-Bakteriämie in höherer Dosierung (8-10 mg/kg anstatt 6 mg/kg) empfohlen. Die Vorteile einer höheren Daptomycin-Dosierung bei dieser Indikation hinsichtlich 30-Tage-Überleben, Behandlungsversagen und/oder geringerer Nephrotoxizität im Vergleich zu Vancomycin konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden [177-180]. Die British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) empfiehlt in ihrem Update von 2021 weiterhin Vancomycin als Erstlinientherapie für die unkomplizierte Bakteriämie bzw. Linezolid bei kontraindiziertem Vancomycin. Daptomycin bzw. Teicoplanin wird empfohlen, wenn beide Therapieoptionen der ersten Wahl kontraindiziert sind [153].

Nur wenige RCT haben Antibiotika bei *S. aureus*-Blutstrominfektionen untersucht. Die Nichtunterlegenheit von Daptomycin versus Vancomycin plus Gentamicin wurde in der zur Zulassung führenden Studie von Fowler et al. 2006 an 124 Patienten gezeigt [181]. In einer Subgruppen-Analyse dieser Studie bei Patienten mit MRSA (n=88) ergab ähnliche Ergebnisse (Therapieerfolg 44,4% für

Daptomycin versus 32,6% für Vancomycin-Gentamicin, Therapieunterschied 11,9%, 95 %-KI -8,3 bis 32,1%) [182]. In einer Metaanalyse (7 Kohortenstudien und eine Subgruppenanalyse eines RCT) wurde Vancomycin mit Daptomycin zur Therapie bei MRSA-Infektionen verglichen[173]. Bei insgesamt niedriger Evidenzlage wies diese Metaanalyse auf eine niedrigere Rate an Therapieversagen und weniger therapiebedingten Nebenwirkungen unter Daptomycin-Therapie hin. Bei der Auswahl der Antibiotikatherapie zwischen Vancomycin und Daptomycin kann die Berücksichtigung von Nierenfunktion und Dosierung (Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)!) hilfreich sein.

In einem systematischen Review mit Metaanalyse von Kawasuji et al. 2023 [174] wurde die Therapie mit Linezolid im Vergleich zur Therapie mit Vancomycin, Teicoplanin oder Daptomycin bei MRSA-Bakteriämie untersucht. In neun Studien (2 RCTs, einer gepoolten Analyse von 5 RCTs, einer RCT-Subgruppen-Analyse und 5 Kohorten- und Fallkontrollstudien) mit insgesamt 5.328 Patienten ergab sich ein vergleichbares klinisches Outcome bezüglich Sterblichkeit (Linezolid versus Vancomycin in 2 RCTs; OR 1,0; 95 %-KI 0,49-2,07; $I^2=0\%$). Bei den sekundären Endpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich klinischer Heilungsraten (Vergleich 3 RCTs Linezolid versus Vancomycin-Daptomycin; OR 1,43; 95 %-KI 0,67-3,06; $I^2=0\%$) und mikrobiologischer Sanierung (Vergleich 1 RCT Linezolid versus Vancomycin-Teicoplanin-Daptomycin; OR 0,70; 95 %-KI 0,15-3,34). Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse, einschließlich Nephrotoxizität und Thrombozytopenie, unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Vergleichsgruppen; allerdings wurde aussagemindernd für die Bewertung jedoch nur eine Studie einbezogen.

Ein RCT (ERADICATE) mit 390 Patienten von Holland et al. 2023 [175] verglich Ceftobiprol mit Daptomycin bei Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie. Hier zeigte sich kein Unterschied im Heilungserfolg zwischen den Substanzen (adjustierte Differenz, 2.0 Prozentpunkte; 95 %-KI, -7.1 bis 11.1 %). In der Subgruppe von Patienten mit MRSA (n=94) war der Heilungserfolg nicht signifikant verschieden (-8.3 Prozentpunkte; 95 %-KI -25,3 bis 8,6 %).

Ceftarolin wurde in keinem RCT zu Patienten mit MRSA-Blutstrominfektion untersucht. Aufgrund fehlender Studien entschied das Panel, Ceftarolin nicht generell zu empfehlen.

MRSA-Endokarditis

2.5.3	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Eine durch MRSA verursachte Endokarditis sollte mit intravenösem Daptomycin oder Vancomycin als Therapie der ersten Wahl behandelt werden.	
	Carvajal 2020 [183]	
	Konsensstärke: 95.7% (keine Enthaltung)	

Endokarditiden gelten aufgrund des infizierten avaskulären Klappengewebes und der Biofilmbildung als besonders schwer zu therapierende Infektionen. Ein Cochrane-Review zur Therapie der Endokarditis (MRSA oder Methicillin/Oxacillin-sensitiver *Staphylococcus aureus*, MSSA) konnte aufgrund der geringen verfügbaren Evidenz keine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Therapie geben [183].

In einer Subgruppenanalyse eines RCT an Patienten mit *S. aureus*-Blutstrominfektionen, die entweder Daptomycin oder Standardtherapie erhielten, wurde die Subgruppe der Patienten mit Nativklappen-Endokarditis analysiert [184]. Die Heilungsrate bei 53 Patienten (davon 24 mit MRSA) war in beiden Gruppen ähnlich (42% für Daptomycin versus 44% für Standardtherapie). Die kleine Stichprobe lässt jedoch keine klaren Schlüsse zu. Bei der Auswahl der Antibiotikatherapie zwischen Vancomycin und Daptomycin kann die Berücksichtigung von Nierenfunktion und Dosierung (TDM!) hilfreich sein.

2.5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Bei einer durch MRSA verursachten Kunstklappen-Endokarditis oder sonstigem intrakardialen Fremdmaterial kann zusätzlich zu Daptomycin oder Vancomycin eine Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin erwogen werden.	
Qualität der Evidenz		
DAP-Fosfomycin: 28/30-Tage Sterblichkeit moderat (⊕⊕⊕⊖)	Pujol 2021 (RCT) [185]	
Therapieversagen Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse Mikrobiologische Eradikation niedrig (⊕⊕⊖⊖)	Pujol 2021 (RCT) [185]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Nur ein einziger RCT hat auch Patienten mit MRSA-Endokarditis enthalten. Pujol et al untersuchten eine Kombinationstherapie von Daptomycin mit Fosfomycin [185]. Insgesamt 155 Patienten mit MRSA-Bakteriämie erhielten entweder Daptomycin allein oder Daptomycin plus Fosfomycin. Die Kombinationstherapie mit Fosfomycin ergab eine höhere Heilungsrate (51% versus 42%, RR 1,29, 95

%-KI 0,93 bis 1,8; $p = 0,135$), jedoch ohne statistische Signifikanz. Im Kombinationstherapie-Arm traten häufiger unerwünschte Wirkungen auf, die zum Therapieabbruch führten (17,6% versus 4,9%, $p=0,18$). In der Subgruppe von 18 Patienten (11,6%) mit Linksherz-Endokarditis zeigten sich keine Unterschiede gegenüber Patienten ohne Endokarditis.

Ein RCT von Tong et al. 2020 mit 352 Patienten [186] mit *S. aureus*-Bakteriämie (darunter 42 Patienten mit Endokarditis) untersuchte die Kombination von Vancomycin oder Daptomycin mit einem β -Laktam (Flucloxacillin, Cloxacillin oder Cefazolin). Aufgrund des gehäufteten Auftretens von akutem Nierenversagen bei der Kombinationstherapie wurde die Studie abgebrochen. Der primäre Endpunkt (bestehend aus Sterblichkeit, persistierender Bakteriämie, wiederkehrender Bakteriämie und mikrobiologischem Therapieversagen) unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (35% bei Kombinationstherapie, 39% bei Monotherapie, -4,2%, 95 %-KI -14,3% bis 6,0%).

Eine weitere Studie untersuchte Imipenem plus Fosfomycin versus Vancomycin bei MRSA-Endokarditis, konnte aber nur Daten von 15 randomisierten Patienten auswerten und erlaubt aufgrund der geringen Fallzahl keine klaren Schlüsse (Heilungsrate 50% für Monotherapie und 43% für Kombinationstherapie [187]).

Ebenso gibt es für eine Kombinationstherapie mit Rifampicin oder Gentamicin keine aktuellen randomisierten klinischen Studien zur MRSA-Endokarditis. In der ESC-Leitlinie wird eine Kombinationstherapie mit Rifampicin und Gentamicin für Kunstklappenendokarditis empfohlen [188]. Klare Belege für einen Vorteil dieser Kombination gibt es nicht.

MRSA-Pneumonie

2.5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei einer durch MRSA verursachten Pneumonie sollte (initial intravenös) mit Linezolid oder Vancomycin behandelt werden. Die Wahl des Antibiotikums sollte sich nach dem Toxizitätsrisiko und der Co-Medikation richten.	
Qualität der Evidenz		
Heilungsrate hoch (⊕⊕⊕⊕)	Zhang 2019 (NMA) [189], Wunderink 2021 (RCT) [190], Wang 2023 [191]	
Unerwünschte Ereignisse hoch (⊕⊕⊕⊕)	Zhang 2019 (NMA) [189], Wang 2023 [191]	
Therapieversagen Nephrotoxizität sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	Wang 2023 [191]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

In einer NMA von Zhang et al. von 2019 zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Antibiotika zur Behandlung stationärer Patienten wurden 15 RCT zu HAP bzw. VAP einbezogen [189]. Die klinische Heilungsrate von Linezolid war mit Vancomycin vergleichbar (OR 1,20; 95 %-KI 0,96-1,50). Es gab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf unerwünschte Ereignisse insgesamt. Die Inzidenz der Nephrotoxizität von Vancomycin war ähnlich hoch wie die von Linezolid (OR 1,02; 95 %-KI 0,93-1,12) und auch bei der Thrombozytopenie-Inzidenz war der Unterschied zwischen Vancomycin und Linezolid statistisch nicht signifikant (OR 0,99; 95 %-KI 0,86-1,55). Einschränkend ist festzuhalten, dass die analysierten Studien nicht primär MRSA-Pneumonien untersucht haben.

In einer Metaanalyse verglichen Kato et al. [192] in 2021 die Therapie von Vancomycin mit Linezolid bei Patienten mit nachgewiesener MRSA-Pneumonie aus 7 RCT (1239 Patienten) und 8 Beobachtungsstudien (6125 Patienten). Die klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation waren unter Therapie mit Linezolid sowohl bei RCT als auch bei den Beobachtungsstudien besser (für RCT: klinische Heilung RR = 0,81, 95% KI 0,71 bis 0,92; mikrobiologische Eradikation: RR = 0,71, 95 %-KI 0,62-0,81). Sie konnten keinen Unterschied bezüglich des Überlebens oder unerwünschten Ereignissen feststellen.

In einer multizentrischen Phase 3-RCT von Wunderink et al. aus dem Jahr 2021 mit 726 Patienten (davon 123 mit MRSA) mit durch grampositive Erreger verursachter VAP oder nosokomialer Pneumonie wurde die Gabe von Tedizolid mit der von Linezolid verglichen, wobei sich Tedizolid bezüglich der 28-Tage-Gesamtletalität als nicht unterlegen zeigte (28.1% vs. 26.4%; Differenz, -1,8%; 95 % CI: -8,2 bis 4,7) [190]. Eine Nichtunterlegenheit von Tedizolid konnte allerdings nicht für die prüferbewertete klinische Heilung gezeigt werden (56,3 % vs. 63,9 %; Differenz, -7,6 %; 97,5 % CI: -15,7 bis 0,5). Der Stellenwert von Tedizolid für eine Therapie bei MRSA ist somit unklar.

In einer Kohortenstudie von Wang et al. aus 2023 zum Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vancomycin versus Linezolid unter Einschluss von 291 Patienten mit MRSA-verursachter HAP war zwar die Anzahl der klinisch geheilten Patienten in der Linezolid-Kohorte größer, aber der Unterschied in der klinischen Heilungsrate war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5356$; CI: 19,054 bis 10,027) [191]. Nephrotoxizität trat in der Vancomycin-Kohorte häufiger auf ($p = 0,0464$) und ein akutes Nierenversagen war in dieser Kohorte doppelt so häufig wie in der Linezolid-Kohorte (9% vs. 4%).

Die 2021 aktualisierte britische Leitlinie zur Behandlung von MRSA-Infektionen [153] empfiehlt Linezolid oder Vancomycin bei nekrotisierender (mit starker Empfehlung) oder nosokomialer (mit schwacher Empfehlung) Pneumonie.

MRSA-Knochen- und Gelenkinfektionen

2.5.6	Empfehlung	Neu 2025
EK	Knochen- und Gelenkinfektionen ohne Fremdmaterialbeteiligung durch MRSA sollten initial mit Daptomycin, Linezolid oder Vancomycin therapiert werden.	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

2.5.7	Empfehlung	Neu 2025
EK	Bei Infektionen von Fremdkörpern in Knochen und Gelenken durch MRSA kann eine Kombinationstherapie mit Fosfomycin oder Rifampicin erwogen werden.	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Zur optimalen Therapie von Knochen- und Gelenkinfektionen ist ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich, siehe hierzu u.a. die S2k-Leitlinien „Akute und chronische exogene Osteomyelitis langer Röhrenknochen des Erwachsenen“ und „Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis“.

Es gibt keine RCT, die spezifisch die Therapie von Knochen und Gelenkinfektionen mit MRSA adressieren. In der OVIVA Studie zur oralen Therapie bei Knochen- und Gelenkinfektionen wurden nur 19 Personen mit MRSA eingeschlossen [193]. Eine Subgruppenanalyse zu MRSA liegt nicht vor.

In einem weiteren RCT wurde Daptomycin mit Standardtherapie (Vancomycin, Teicoplanin oder semisynthetisches Penicillin) bei 75 Patienten mit *S. aureus*-Fremdkörper-Osteomyelitis und zweizeitigem Austausch verglichen, davon 13 mit MRSA [194]. Bei den 13 Patienten mit MRSA war der

mikrobiologische Therapieerfolg bei 1/3 (33%) für 6 mg/kg KG Daptomycin, bei 3/7 (42.9%) bei 8 mg/kg Daptomycin und bei 1/3 (33%) für Standardtherapie. Die geringen Fallzahlen für MRSA und der primäre Endpunkt (Kreatin-Kinase-Spiegel) lassen keine klaren Schlüsse zu.

Die Kombinationstherapie mit Rifampicin wurde in einer RCT an 770 Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie (davon 47 mit MRSA) untersucht [195]. Insgesamt ergab sich kein Vorteil für eine Kombinationstherapie mit Rifampicin. Bei Patienten mit MRSA zeigte sich ein Therapieversagen bei 3/21 (14,3%) der Patienten in der Placebo-Gruppe versus 9/26 (34,6%) in der Rifampicin-Gruppe. Die geringen Zahlen lassen keine Schlüsse zu.

Die Kombination mit Fosfomycin bei Knochen- und Gelenkinfektionen wurde in vielen kleinen Fallserien untersucht und in deren Review als vorteilhaft für die kalkulierte sowie gezielte Therapie eingeschätzt [196]. In einer sekundären Analyse einer Kohortenstudie von 578 Patienten mit *S. aureus*-Blutstrominfektionen (davon 64 mit MRSA) zeigte sich, dass die Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin bei Patienten mit Fremdkörperinfektionen mit einer niedrigeren 90-Tages Sterblichkeit assoziiert war (HR 0.57, 95 %-KI 0,36–0,91) [197]. RCTs, die diese Beobachtung stützen liegen nicht vor.

MRSA-Meningitis

Für die Therapie von Zentrales Nervensystem (ZNS)-Infektionen durch MRSA gibt es keine Ergebnisse von RCT oder größere Fallserien. Daher wird in dieser Leitlinie keine spezifische Empfehlung ausgesprochen. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (auch aufgenommen von den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie) wird für die MRSA-Therapie bei der Erwachsenen-Meningitis Vancomycin oder Linezolid, ggfs. jeweils in Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin empfohlen (Empfehlungsgrad C), wobei Linezolid nicht als First-line-Medikation empfohlen wird [198]. Von der 2021 aktualisierten britischen Leitlinie zur Behandlung von MRSA-Infektionen werden Linezolid, Chloramphenicol und Clindamycin als nichtbakterizide Mittel zur Therapie der MRSA-verursachter Meningitis nicht empfohlen und für Teicoplanin konnte keine Empfehlung formuliert werden [153].

Bei der Auswahl des Antibiotikums ist zu berücksichtigen, ob die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden ist oder eine direkte intrathekale Applikation erfolgt, ob die Blut-Hirn-Schranke verändert ist (z.B. durch entzündete Meningen), welches ZNS-Areal zu erreichen ist (Liquorraum, extra- und intrazelluläre Bereiche des Hirngewebes), ob eher hydro- oder lipophile Eigenschaften des Antibiotikums vorliegen und wie deren Verteilung in den Liquorraum bzw. andere ZNS-Areale vonstattengeht. Neben der Lipophilie sind die Serumeiweißbindung und das Molekulargewicht für die Verteilung im ZNS zu beachtende Parameter. Bei intakter Blut-Hirn-Schranke, d.h. nicht entzündeter Meningen, ist die Penetration hydrophiler Substanzen (z.B. β -Laktam-Antibiotika und Glykopeptide) deutlich vermindert; Teicoplanin besitzt keine Liquorgängigkeit. Gut bis moderat lipophile Antibiotika (z.B. Rifampicin, Chinolone und Oxazolidinone) sind deutlich weniger von der Schrankenfunktion beeinflusst. Linezolid ist als moderat lipophile Substanz gut liquorgängig [199]. Bestimmbar ist die Liquorpenetration anhand des Liquor-Serum-Quotienten. Zu beachten ist weiterhin, dass aufgrund der verminderten Phagozytoseaktivität in diesem Kompartiment bakterizid wirkende Antibiotika zu bevorzugen sind und die Halbwertszeit im Liquor im Vergleich zum Serum länger sein kann. Es sind ZNS-adäquate, d.h. hohe bis höchstmögliche Dosierungen, zu applizieren.

In einer kleinen Fallserie mit 15 Patienten mit MRSA von Pintado et al. 2020 [200] wurde eine Therapie mit Linezolid, eine intrathekale Instillation von Vancomycin, sowie eine Kombinationstherapie mit Rifampicin oder Fosfomycin in einigen Fällen durchgeführt. Auch in einem Review unter Einschluss von 32 Publikationen einschließlich 11 prospektiven Studien über die Evidenz zur Gabe von intravenösem Fosfomycin zur Therapie von ZNS-Infektionen, bei denen *S. aureus* der häufigste Erreger war, wurde geschlussfolgert, dass die Therapie mit der Substanz als vorteilhaft bei Meningitis und ZNS-Abszessen bei guter Verträglichkeit ist [201]. Ein Literaturreview kommt zum Schluss, dass Linezolid für die Behandlung von Patienten mit ZNS-Infektionen in Betracht gezogen werden kann, wenn vorherige Therapien versagt haben oder nur begrenzte Möglichkeiten zur Verfügung stehen [202].

Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch MRSA

2.5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: B ↑↑ 0 ⇔	Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen durch MRSA sollten bei <i>in vitro</i> -Empfindlichkeit mit Linezolid oder Daptomycin therapiert werden. Sie können bei <i>in vitro</i> -Empfindlichkeit mit Tedizolid, Ceftarolin bzw. Ceftobiprol oder Delafloxacin therapiert werden. Alternativ können sie auch mit Vancomycin bzw. Teicoplanin plus Kombinationspartner (Rifampicin oder Fosfomycin) therapiert werden.	
Qualität der Evidenz		
MRSA-wirksame Antibiotika (Vancomycin u.a.): Heilungsrate moderat ⊕⊕⊕⊖	Liu 2024 (NMA, META) [203]	
Linezolid/Tedizolid: Mikrobiologische Eradikation moderat ⊕⊕⊕⊖ Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse hoch ⊕⊕⊕⊕	Lan 2019 (META) [204] Lan 2019 (META) [204]	
DAP/LZD: Heilungsrate Mikrobielle Eradikation niedrig ⊕⊕⊖⊖	Purja 2024 (Umbrella Review, NMA) [148]	
Ceftarolin: Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse hoch ⊕⊕⊕⊕	Lan,2019 (META) [204]	
Ceftobiprol: Heilungsrate Mikrobiologische Eradikation moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse	Jame 2024 (META) [205] Jame 2024 (META) [205]	

niedrig ⊕⊕⊖⊖	
Delafloxacin: Heilungsrate 28/30-Tage Sterblichkeit moderat ⊕⊕⊕⊖ Mikrobiologische Eradikation Unerwünschte Ereignisse hoch ⊕⊕⊕⊕	He 2022 (META) [206] He 2022 (META) [206]
	Konsensstärke: 94% (drei Enthaltungen)

RCTs zur antibiotische Therapie von komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen (HWGI) (complicated skin- and soft-tissue infections, cSSTIs bzw. complex skin and skin structure infections, cSSSIs) bzw. nicht-komplizierten HWGI (z.B. einschließlich acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSIs) wurden bisher für das MRSA-aktive Cephalosporin Ceftarolin, für das Chinolon Delafloxacin, für Glykopeptide bzw. Lipoglykopeptide (Vancomycin, Oritavancin, Telavancin), für das Lipopeptid Daptomycin, für Oxazolidinone (Linezolid, Tedizolid und Contezolid (Zulassung nur in China)) und das Aminomethylcyclin-Tetracyclin Omadacyclin (nur FDA-Zulassung) veröffentlicht.

Hinsichtlich der älteren Antibiotikaklassen ist zu beachten, dass nach PEG-Studien HA-MRSA in Deutschland sehr häufig gegen Fluorchinolone (ca. 8% gegen Moxifloxacin), gegen Clindamycin und Erythromycin (ca. 28% konstitutive Resistenz gegenüber Makroliden, Lincosamiden sowie Streptograminen der Gruppe B) und Doxycyclin (16–20%) resistent sind. Jeweils bis zu 5% resistente Stämme sind bei Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Fosfomycin und Rifampicin zu beobachten [115]. Bei LA-MRSA ist mit hohen Resistenzraten gegenüber Tetracyclinen (>50%) und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (>20%) zu rechnen [207].

Die Empfehlungen der PEG zur kalkulierten Initialtherapie empfiehlt als Therapie von HWGI mit MRSA als vermutetem Erreger als erste Wahl Linezolid oder Daptomycin. Als zweite Wahl bzw. bei Unwirksamkeit der beiden genannten Substanzen wird Vancomycin oder Teicoplanin plus einem Kombinationspartner (Rifampicin oder Fosfomycin oder Fusidinsäure) empfohlen [115].

Die antibiotische Therapie von cSSTI bzw. cSSSI sowie von Pneumonien verursacht durch MRSA wurde von Liu et al. 2024 [203] in einem systematischen Review in einer NMA unter Einschluss von 37 RCTs analysiert. Die primären Endpunkte waren die Rate der klinischen und mikrobiologischen Heilung und die Rate der unerwünschten Wirkungen. Insgesamt neun Artikel mit 2289 Fällen bewerteten den klinisch-mikrobiologischen Erfolg, wobei in 2001 Fällen von einer erfolgreichen Behandlung berichtet wurde. Nach der Erfolgsquote in der klinisch-mikrobiologischen Bewertung zeigten die Ergebnisse insgesamt, dass Linezolid mit 78,8 % am häufigsten an erster Stelle stand, gefolgt von Telavancin (61,6 %), Ceftobiprol (50,1 %), Tigecyclin (34,7 %) und Vancomycin (24,8 %). In der cSSSI-Subgruppe mit zehn Studien war die klinische Erfolgsrate von Vancomycin schlechter war als die von Linezolid (RR 0,59; 95 %-KI 0,44-0,80), während die klinische Erfolgsrate einer kombinierten Minocyclin- und Rifampin-Behandlung der von Vancomycin überlegen war (RR 2,74; 95 %-KI 1,02-7,38); für die übrigen Antibiotika-Vergleiche (u.a. Daptomycin und Ceftarolin) wurde keine statistische Signifikanz festgestellt. Geordnet nach der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Heilung stand die Kombinationsbehandlung mit Minocyclin und Rifampin (90,6 %) an erster Stelle, gefolgt von Linezolid (76,5 %) und Vancomycin (48,6 %). Acht Studien wurden in der cSSTI-Subgruppe mittels NMA analysiert und die Ergebnisse zeigten, dass die klinische Erfolgsrate von Vancomycin schlechter war als die von Linezolid (RR 0,55; 95 %-KI 0,35-0,89), was mit den Ergebnissen der direkten Metaanalyse

übereinstimmte, während die übrigen Antibiotika-Vergleiche statistisch nicht signifikant waren. Geordnet nach der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Heilung stand Tedizolid (70,7 %) an erster Stelle, gefolgt von Linezolid (66,8 %), Telavancin (64,8 %) und Vancomycin (29,7 %).

In einem Umbrella-Review zur Therapie von MRSA Infektionen von Purja et al. 2024 [148] wird moderate Evidenz angegeben, dass Linezolid eine höhere Heilungsrate und höhere mikrobiologische Eradikationsrate bei komplizierten HWGI durch MRSA als Vancomycin besitzt, während Daptomycin und Vancomycin als gleich effektiv betrachtet werden (sehr niedrige Evidenz). Methodische Schwächen dieses Umbrella-Reviews ergeben sich aus den zugrundeliegenden Metaanalysen, der Duplikation von Patienten in diesen Metaanalysen, sowie der Tatsache, dass teils keine MRSA-spezifische Analyse erfolgte. In zwei internationalen RCTs mit 1092 Patienten mit cSSSI mit einem Anteil von 9,3% (Daptomycin-Gruppe) bzw. 10,0% MRSA (Vergleichsgruppe) betrugen die klinischen Erfolgsraten 83,4 % in der mit Daptomycin behandelten Gruppe und 84,2 % in der Vergleichsgruppe (95 % KI 4,0 bis 5,6) [208].

Das neuere Oxazolidinon Tedizolid zeigte im Vergleich zu Linezolid in einer japanischen randomisierten Phase-3-Studie zur Therapie von MRSA-SSTIs ähnliche Heilungsraten und mikrobiologische Erfolgsraten [209]. Die Dauer der Behandlung war bei Personen, die Daptomycin erhielten, signifikant kürzer als bei Personen, die eine konventionelle Therapie erhielten. Die Häufigkeit und Verteilung unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

In einer europäischen, multizentrischen, vergleichenden, randomisierten, beobachterverblindeten Phase-IIIb-Studie zu HWGI an 29 Zentren ergab Daptomycin im Vergleich zu Vancomycin bzw. Teicoplanin ein besseres mikrobiologisches Outcome (98,2 % gegenüber 90,7 % in der Vergleichstherapie) und auch die klinischen Erfolgsraten bei Infektionen, die durch den häufigsten Erreger (*S. aureus*, keine Angabe zum MRSA-Anteil) verursacht wurden, waren mit Daptomycin höher (83,3 % gegenüber 61,3 % bei der Vergleichsgruppe; $p = 0,1332$) [210]. In einer japanischen, multizentrischen, randomisierten Phase III-Studie [211] wurde ein klinischer Erfolg bei 81,8 % (95 % CI, 69,1-90,9) der mit Daptomycin therapierten Patienten mit MRSA-HWGI und bei 84,2 % (16/19; 95 % CI, 60,4-96,6) der Vancomycin-Empfänger erzielt. Unerwünschte Ereignisse traten bei 70,5 bzw. 86,4 % der mit Daptomycin bzw. Vancomycin behandelten Patienten auf.

Cephalosporine der 5. Generation (Ceftobiprol oder Ceftarolin) haben ein breites Wirkspektrum und erfassen auch MRSA. Beide sind zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie und von komplizierten Haut-Weichgewebsinfektionen zugelassen. In einer Metaanalyse von Lan et al. [204] von 5 RCTs an insgesamt 2.004 Patienten (CE Population) mit komplizierter Hautweichgewebsinfektion zeigte Ceftarolin eine vergleichbare klinische Wirksamkeit zu den Vergleichsmedikamenten (Vancomycin +/- Aztreonam in 4 RCTs, Vancomycin +/- Ceftriaxone +/- Metronidazol oder Ampicillin-Sulbactam in 1 RCT). In der Subgruppe von Patienten mit MRSA ($n=324$ in 4 RCTs) zeigte sich kein Unterschied bezüglich klinischer Heilung (RR 0,99 (95 %-KI 0,94-1,05 $I^2=0\%$)). Ferner gab es keine Unterschiede bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Metaanalyse von 6 RCTs von Jame et al. [205] mit schweren Infektionen, davon drei mit komplizierten Haut-Weichgewebsinfektion, zeigte keinen Unterschied im klinischen Erfolg zwischen Ceftobiprol und einer Standardtherapie. In einer „intention-to-treat- (ITT)-Analyse von 5 dieser RCTs mit 3.500 Patienten betrug das OR 1,01 (95 %-KI 0,85-1,19). In der Subgruppe von Patienten mit MRSA ($n=282$, 3 RCTs) war der klinische Erfolg ebenfalls vergleichbar (OR 1,3 (95 %-KI 0,63-2,68), CE Population). Die Ergebnisse dieser beiden RCTs zeigen, dass Cephalosporine der 5. Generation zur Therapie schwerer MRSA-Infektionen geeignet sind.

Für Delafloxacin ist als Fluorchinolone der 5. Generation zur Behandlung von ABSSSI bei Erwachsenen zugelassen. Delafloxacin weist gegenüber *S. aureus* eine größere *in vitro*-Wirksamkeit (≥ 64 -fach) als anderen Fluorchinolone (Levofloxacin und Ciprofloxacin) auf; resistente *S. aureus*-Isolate sind jedoch

beschrieben [212]. Eine intravenöse bzw. orale Delafloxacin-Monotherapie zeigte sich in einer MRSA-Subgruppe einer intravenösen Vancomycin-Aztreonam-Kombinationstherapie in zwei multizentrischen RCTs nicht unterlegen und wurde sowohl in den beiden Phase-III-Studien als auch nach Auswertung in gepoolter Analyse gut vertragen [213]. Eine Metaanalyse von 6 RCT (5 mit HWGI, 1 mit CAP) zeigte in der Subgruppenanalyse für 309 Patienten mit MRSA keinen Unterschied zur Standardtherapie OR 1,29 (95 %-KI 0,46-3,62) [206].

Für die Therapie mit Clindamycin gibt es keine aktuellen RCT bei durch MRSA verursachten komplizierten Haut-Weichgewebe-Infektionen. HA-MRSA sind häufig Clindamycin-resistent und ein Einsatz ist nur bei nachgewiesener *in vitro*-Empfindlichkeit indiziert. Clindamycin ist in der Dosierung von 3x 0,6 g/d (lt. Fachinformation) bei komplizierten HWGI (z.B. bei schweren Phlegmonen) nicht ausreichend wirksam und laut PEG-Empfehlungen für die kalkulierte Initialtherapie werden bei schweren HWGI als Expertenmeinung höhere Dosen empfohlen (z.B. 3x 0,9 g/d, 4x 0,6 g/d oder 3x 1,2 g) (Höchstosis gemäß Fachinformation: 4,8 g/d).

Orale Sequenztherapie bei schweren MRSA-Infektionen

2.5.9	Statement	Neu 2025
Konsens-basiertes Statement	Zur oralen Sequenztherapie bei schweren Infektionen durch MRSA sind bei nachgewiesener <i>in vitro</i> -Empfindlichkeit Linezolid, Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Doxycyclin, Moxifloxacin oder Levofloxacin untersucht. Prinzipiell ebenfalls geeignet ist Delafloxacin.	
Qualität der Evidenz		
Therapieversagen 30-Tage Sterblichkeit Unerwünschte Ereignisse moderat ⊕⊕⊕⊖	Paul 2015 (RCT) [214]	
Zusätzliche Literatur	[215-218]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wird seit vielen Jahren in der Therapie von schweren *S. aureus*-Infektionen eingesetzt. Eine Therapie von schweren *S. aureus* Infektionen mit Cotrimoxazol wurde in 2 RCT untersucht. Eine doppelblinde Studie von Markowitz et al. aus dem Jahr 1992 [218] verglich Vancomycin mit Cotrimoxazol bei 101 Patienten mit intravenösem Drogenabusus und *S. aureus*-Infektion (47% MRSA). Die Heilungsrate war im Cotrimoxazol-Arm geringer (86% versus 98%), Therapieversagen wurde jedoch ausschließlich bei MSSA beobachtet. Der andere Nichtunterlegenheits-RCT von Paul et al. verglich Cotrimoxazol (intravenös oder oral) mit Vancomycin bei 252 Patienten mit schweren MRSA-Infektionen [214]. Cotrimoxazol erreichte nicht das Nichtunterlegenheitskriterium (absolute Differenz 10,4%; 95 %-KI -1,2% bis 21,5%) und war in einer multivariablen Analyse mit einem erhöhtem Therapieversagen assoziiert (adjustiertes OR, 2,00; 95 %-KI, 1,09 bis 3,65). In der 30-Tage Sterblichkeit gab es keinen Unterschied. Die Ergebnisse dieser beiden Studien sprechen gegen eine Firstline-Therapie mit Cotrimoxazol, schließen aber eine Sequenztherapie

nicht aus. Eine Komedikation mit Hyperkaliämie-Risiko (z.B. ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika) stellt eine Kontraindikation dar.

Weitere RCTs zu spezifischen Substanzen bei der oralen Sequenztherapie schwerer MRSA-Infektionen liegen nicht vor.

Eine orale Sequenztherapie bei schweren Infektionen (nicht nur MRSA) ist in den letzten Jahren in 3 RCTs bei Patienten mit Endokarditis (POET trial) [215], Knochen- und Gelenkinfektionen (OVIVA trial) [217] und „low-risk“ *S. aureus*-Bakteriämie (SABATO trial) [216] untersucht worden. In allen drei Studien war eine frühe Oralisierung nicht unterlegen. Keine dieser Studie hat spezifisch Patienten mit MRSA untersucht. Im POET trial hatten 87/400 (22%) eine *S. aureus*-Endokarditis, MRSA trat jedoch nicht auf [215]. In der Subgruppenanalyse zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt für *S. aureus* (OR 0,84; 95 %-KI 0,15-4,78). Cotrimoxazol wurde in der Therapie nicht verwendet (von 45 oralisierten Patienten (kein MRSA!): hauptsächlich Dicloxacillin+Rifampicin (n=15) oder Amoxicillin+Rifampicin (n=13)). Im OVIVA trial hatten 378/1003 (37,7%) Patienten eine *S. aureus*-Infektion, 19 davon den Nachweis eines MRSA-Isolats [217]. Eine Subgruppenanalyse von Patienten mit MSSA- und MRSA-Infektionen zeigte keinen Unterschied im definitiven Therapieversagen (OR 0,89; 95 %-KI 0,49 bis 1,59). Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie waren jedoch von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die häufigsten angewendeten oralen Antibiotika waren Ciprofloxacin, Penicilline und Clindamycin. Über die Anwendung von Cotrimoxazol wurde nicht berichtet. Die SABATO Studie untersuchte eine frühe Oralisierung an 213 Patienten mit „low-risk“ *S. aureus*-Blutstrominfektion (MSSA und MRSA) [216]. Cotrimoxazol wurde bei 63 (58%) Patienten, Clindamycin bei 35 (32%) und Linezolid bei 9 (8%) zur Oralisierung verwendet. Die Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit einer frühen Oralisierung bezüglich des primären Endpunkts (Differenz von 0,7 Prozentpunkten; 95 %-KI – 7,8% bis 9,1%). Ebenso in der Subgruppenanalyse an Patienten mit MRSA (n=16) (Differenz von -3.3 Prozentpunkte; 95 %-KI -37,3% bis 38,9%).

Diese Studien belegen, dass eine orale Sequenztherapie bei schweren *S. aureus*-Infektionen möglich ist. Die Evidenz dafür, dass Cotrimoxazol ein geeignetes Medikament für eine orale Sequenztherapie bei MRSA ist, ist schwach. Nichtsdestotrotz empfehlen die UK-Leitlinien zur Therapie der MRSA-Bakteriämie Cotrimoxazol als orale „step-down“-Therapie (schwache Empfehlung) [153].

In einem RCT an 850 Patienten mit HWGI war eine Oralisierung von Delafloxacin nach 3 Tagen intravenöser Gabe der Vergleichstherapie (intravenös Vancomycin plus Aztreonam) nicht unterlegen [53, 219]. Bei 116 Patienten mit MRSA betrug der Therapieerfolg beim Follow-Up 96% (Delafloxacin) bzw. 97% (Vergleichstherapie) (% Differenz: -1%, 95 %-KI -11,0-11,8%). Insgesamt hatten nur 2,2% der behandelten Personen eine Bakteriämie, somit ist unklar, inwieweit diese Ergebnisse auf bakteriämische Infektionen mit MRSA übertragen werden können.

2.5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Komplizierte Haut-Weichgewebe-Infektionen durch MRSA können als Sequenztherapie mit langwirkenden Lipoglykopeptiden (Dalbavancin oder Oritavancin) therapiert werden.	
Qualität der Evidenz		
Heilungsrate Unerwünschte Ereignisse moderat ⊕⊕⊕⊖	Jame 2021 (SR) [220]	
Mikrobiologische Eradikation moderat ⊕⊕⊕⊖	Jame 2021 (SR) [220], Monteagudo-Martinez 2022 (SR) [221]	
	Konsensstärke: 95.5% (eine Enthaltung)	

Langwirksame Lipoglykopeptide wurden mit RCT bisher nur in der Indikation akute HWGI zugelassen und untersucht. Außer den Zulassungsstudien für Dalbavancin (DISCOVER-1 und DISCOVER-2) [222, 223] und Oritavancin (SOLO-1 und SOLO-2) [224, 225], die alle eine Nichtunterlegenheit bei akuten HWGI zeigten, gibt es nur wenige klinische Studien.

Dalbavancin wurde darüber hinaus in einem RCT an 80 Patienten mit Osteomyelitis untersucht (70 erhielten Dalbavancin, 10 erhielten Standard-of-care)[226]. Die klinische Heilungsrate nach einem Jahr war vergleichbar bei guter Verträglichkeit. Allerdings waren nur fünf der Infektionen durch MRSA verursacht. Eine weitere randomisierte Studie mit 200 Patienten [227] entspricht nicht dem geforderten Qualitätsstandards.

2.6 Welche Antibiotika sollen zur Therapie bei schweren Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken angewendet werden?

Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) sind nahezu ausschließlich auf *Enterococcus faecium* zurückzuführen. Die Vancomycin-Resistenz wird durch die Resistenzgene **vanA** oder **vanB** vermittelt. Während *vanA*-Stämme gegen alle Glykopeptid-Antibiotika resistent sind, können bei *vanB*-Stämmen die Glykopeptid-Derivate Teicoplanin oder Dalbavancin weiterhin wirksam sein [228, 229].

Generell ist die Datenlage zur optimalen Therapie von VRE-Infektionen auf nicht-randomisierte Studien begrenzt.

Die bedeutendsten Infektionsfoci von VRE umfassen Blutstrominfektionen und intraabdominelle Infektionen. Der Nachweis von *Enterokokken*, einschließlich VRE, aus respiratorischem Material oder Urin wird gemäß den einschlägigen Leitlinien auch bei immunsupprimierten Patienten als Kolonisation gewertet und ist in der Regel nicht therapiepflichtig. Bei Nachweis aus respiratorischem Material sprechen sich die Leitlinien zur nosokomialen Pneumonie und zur Pneumonie in der Neutropenie sogar klar gegen eine Therapie aus [230, 231]. Die Leitlinie zu Harnwegsinfektionen empfiehlt ebenfalls keine regelhafte Therapie bei Enterokokkennachweis im Urin [232]. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis von Enterokokken aus invasiv gewonnenem Material (Blut, Liquor, Ascites, intraperitoneale Abstriche etc.) immer als therapierelevant einzustufen.

Besonderheiten gelten für abdominelle Drainagen: Ein Nachweis aus diesem Material gilt nur innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anlage der Drainage als invasiver Befund. Zu einem späteren Zeitpunkt wird dieser Nachweis als Hinweis auf Kolonisation interpretiert [233]. Diese Unterscheidung hat wesentliche Implikationen für die Therapieentscheidung und die Vermeidung unnötiger antibiotischer Behandlungen.

Für VRE-Infektionen einsetzbare Antibiotika sind limitiert. Bei Blutstrominfektionen sind Daptomycin oder Linezolid Therapieoptionen. Für Linezolid wurde in den letzten Jahren eine relevante Zunahme der Resistenzraten in Deutschland beobachtet. Diese Resistenz ist teilweise auf genetisch mobile Elemente zurückzuführen und kann sich daher stammübergreifend ausbreiten, was einen weiteren Anstieg befürchten lässt [234]. Tetrazyklin-Derivate (z.B. Tigecyclin oder Eravacyclin) sind bei Blutstrominfektionen keine Therapieoptionen, da sie aufgrund des hohen Verteilungsvolumens im Blut keine ausreichenden Wirkspiegel erreichen, haben allerdings aufgrund der sehr guten Gewebepenetration und des breiten Spektrums einschließlich Enterobakterien und verschiedener Anaerobier einen in klinischen Studien gut belegten Nutzen bei intraabdominellen Infektionen.

Die Daten zu einer oralen Sequenztherapie bei VRE-Infektionen sind begrenzt. Eine Option ist - bei nachgewiesener Suszeptibilität - Linezolid. Die Evidenz beschränkt sich auf Subgruppen aus Beobachtungsstudien.

Bei Linezolidresistenz können Doxycyclin oder Minocyclin eine Alternative darstellen, wobei es für diese beiden Antibiotika keine EUCAST-Grenzwerte gibt und es kaum klinische Daten gibt.

VRE-Blutstrominfektionen

2.6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei Patienten mit Blutstrominfektionen (BSI) durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE-BSI) sollte eine Behandlung mit Linezolid oder Daptomycin erfolgen.	
Qualität der Evidenz		
30-Tage Sterblichkeit niedrig ⊕⊕⊖⊖ Heilungsrate Mikrobiol. Eradikation niedrig ⊕⊕⊖⊖	Shi 2020 (META) [235], Aslam 2021 [236] Shi 2020 (META) [235]	
	Konsensstärke: 100%, (keine Enthaltung)	

Die zu dieser Fragestellung gefundene Evidenz umfasst 11 Studien. Hierbei handelt es sich um ein systematisches Review und 10 Beobachtungsstudien [233, 235, 237-245]. Keine der Studien ist ein RCT.

Eine Metaanalyse von Shi et al. 2020, die 22 Studien einschloss, konnte keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage Sterblichkeit, Heilungsrate oder Mikrobiologische Eradikationsrate zwischen Daptomycin und Linezolid nachweisen [235]. Aslam et al. 2020 beobachteten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit 128 Patienten eine deutlich längere mediane Überlebensrate bei Patienten, die mit Daptomycin oder Linezolid behandelt wurden, im Vergleich zu einer nicht adäquaten Therapie (11 Monate vs. 1 Monat) [236]. Generell sollten Tigecyclin und Eravacyclin aufgrund des hohen Verteilungsvolumens und der daraus resultierenden unzureichenden Konzentration im Blutstrom nicht bei VRE-BSI eingesetzt werden.

2.6.2	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: A ↑↑ B ↑	Wenn Daptomycin eingesetzt wird, soll eine höhere Dosis (10-12 mg/kg/Tag) gegeben werden. Daptomycin sollte bei einer durch Boulliondilution bestimmten MHK >2 mg/l nicht mehr eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz		
30-Tage Sterblichkeit Mikrobiol. Eradikation niedrig ⊕⊕⊖⊖ Heilungsrate niedrig ⊕⊕⊖⊖	Shi 2020 (META) [235], Britt 2017 [238], Chuang 2022 [246] Shi 2020 (META) [235], Moise 2015 [242]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Eine retrospektive Kohortenstudie von Britt et al. 2015 an 911 amerikanischen Veteranen zeigte ein signifikant verbessertes Überleben bei Patienten, die mit einer hohen Dosis Daptomycin (≥ 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden [237]. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Daptomycin-Dosen über 6mg/kg einem „off label use“ entsprechen. Chuang et al. 2016 und 2018 beobachteten in ihrer Analyse von 661 Patienten, dass Überlebende tendenziell höhere Dosen Daptomycin erhielten (10,1 vs. 9,8 mg/kg, $p < 0,001$) [239, 240].

Die Studie von Chuang et al. zeigte auch, dass eine Daptomycin-MHK von ≤ 1 mg/l mit einem besseren Überleben assoziiert war im Vergleich zu höheren MHK-Werten (OR 2,03; 95 %-KI 1,11-3,72 für MHK 2 mg/l und OR 2,19; 95 %-KI 1,16-4,13 für MHK ≥ 4 mg/l).

Die Aussagekraft dieser Studie ist u.a. durch die Nutzung unterschiedlicher Resistenztestungsverfahren limitiert. Für die Resistenztestung von Enterokokken gegenüber Daptomycin empfiehlt EUCAST ausschließlich die Mikrodilutionsmethode (Broth Microdilution, BMD) mit einem Calciumgehalt von 50 mg/l im Testmedium. Andere Methoden, insbesondere Etest und Agardiffusion, sind aufgrund unzuverlässiger Ergebnisse nicht geeignet. Offizielle EUCAST-Breakpoints existieren nicht, daher sollte bei erhöhter minimaler Hemmkonzentration die Testung mittels BMD bestätigt und die Anwendung hoher Daptomycin-Dosen bei Werten im oberen Wildtyp-Bereich kritisch geprüft werden.

Bei der Entscheidung, ob im individuellen Fall einer VRE-BSI Linezolid oder Daptomycin in hoher Dosis der Vorzug gegeben wird, sollten Patientenfaktoren und Resistenzen beachtet werden. In der Metaanalyse von Shi et al gab es signifikant häufiger Thrombozytopenien unter Linezolid (OR 0,78; 95 % CI: 0,61–0,99), was v.a. bei Patienten mit hämatologisch-onkologischer Grundkrankheit zu Therapiekomplicationen führen kann. Zu beachten ist auch die nach dem Bericht des nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken und Enterokokken in den letzten Jahren rapide zunehmende Linezolidresistenz von über 24% in 2022 bei VRE [247].

2.6.3	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2025
EK	Tigecyclin oder Eravacyclin sollten wegen unzureichender Wirkspiegel bei Blutstrominfektionen nicht gegeben werden.	
	Konsensstärke: 95.8% (eine Enthaltung)	

Wie oben erwähnt, sollten Tigecyclin oder Eravacyclin wegen unzureichender Wirkspiegel bei Blutstrominfektionen nicht gegeben werden. Eine orale Sequenztherapie nach klinischem Ansprechen mit Linezolid ist prinzipiell möglich, aber nicht in Studien untersucht.

Eine deutsche multizentrische Studie zeigte, dass eine Kurzzeittherapie (Median 7 Tage) einer Langzeittherapie (Median 15 Tage) bei unkomplizierter VRE-Blutstrominfektion bezüglich 30 Tage - Letalität gleichwertig ist (19,2% Kurzzeitgruppe vs. 22,0% Langzeitgruppe adjusted OR 1,15; p = 0,773), aber mit einem signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt assoziiert war [248].

Teicoplanin und Dalbavancin bei VRE-BSI

2.6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Zum Einsatz von Teicoplanin und Dalbavancin bei VRE-BSI kann aufgrund fehlender Evidenz keine Empfehlung gegeben werden.	
Qualität der Evidenz		
Heilungsrate sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Xie 2020 [229]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Beide Substanzen sind *in vitro* wirksam gegen VRE vom vanB-Typ. Zu Teicoplanin liegt eine retrospektive Kohortenstudie von Xie et al. 2020 vor [229], in der über die Behandlung mit Teicoplanin als Monotherapie in verschiedenen Dosierungen in 59 Fällen einer VRE-BSI (vanB-Typ) bei hämato-onkologischen Patienten berichtet wird. In einer retrospektiven australischen Studie war Teicoplanin in der Dosierung 400 bis 800 mg täglich (nach 3 initialen Dosen im 12 h-Intervall) dem Linezolid bei Behandlung der VRE-BSI unterlegen [249]. Es ist nicht bekannt, ob höhere oder mehr initiale „loading“-Dosen und/oder höhere Erhaltungsdosen (wie in einzelnen Studien bei anderen Indikationen verwendet) die Behandlungsergebnisse bei VRE-BSI verbessern [250]. Empfehlungen zur Behandlung mit einer (erhöhten) Erhaltungsdosis von 12 mg/kg Körpergewicht und Dosierung nach bestimmten Zielspiegeln im Serum per TDM wurden in Japan für MRSA formuliert [251], aber nicht ausreichend klinisch validiert [250, 252, 253]. Höhere Dosen sind mit mehr Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie, Hautreaktionen, Fieber, Nierenfunktionseinschränkung) vergesellschaftet. Weitere Studien zur Wirksamkeit oder Sicherheit von Teicoplanin oder Dalbavancin bei VRE-BSI wurden nicht gefunden.

Kombinationstherapien bei Blutstrominfektionen

Die Leitliniengruppe führte auch eine systematische Literaturrecherche zum Stellenwert von Kombinationstherapie durch. Die bisherige Evidenz reicht nicht aus, um eine generelle Empfehlung zu Kombinationstherapien auszusprechen. Es fanden sich wenige retrospektive Observationsstudien mit heterogenen Kombinationen (v.a. Daptomycin plus verschiedene β -Laktame, Daptomycin plus Fosfomycin sowie Daptomycin plus Gentamicin), begrenzter Patientenzahl und unterschiedlichen Endpunkten, die daher aus Sicht der Leitliniengruppe weder eine Empfehlung noch einen Expertenkonsens rechtfertigen.

Eine Subgruppenanalyse von Tseng et al. 2023 mit 224 VRE-BSI-Patienten zeigte eine signifikant niedrigere 28-Tage-Sterblichkeit bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Daptomycin und Fosfomycin erhielten, verglichen mit einer Daptomycin-Monotherapie (43,8% vs. 61,9%) [254]. Der protektive Effekt war besonders ausgeprägt bei Fosfomycin-MIC-Werten ≤ 64 mg/l (aOR 0,28; 95 %-KI: 0,11-0,68). In der Studie von Tseng et al. 2023 wurde beobachtet, dass Hypokaliämie und Hyponatriämie in der Daptomycin-Fosfomycin-Gruppe häufiger auftraten als in der Daptomycin-Monotherapie-Gruppe. Zudem beendete ein Patient in der Monotherapie-Gruppe die Behandlung aufgrund erhöhter CK-Werte. Chuang et al. 2022 fanden in ihrer Studie keinen klaren Zusammenhang zwischen reduzierter Letalität und der Kombination mit Fosfomycin [246].

Britt et al. 2017 führten eine retrospektive Kohortenstudie an amerikanischen Veteranen durch, die den Effekt unterschiedlicher Daptomycin-Dosen bei VRE-Blutstrominfektionen untersuchte. Von 911 Patienten erhielten 71 zusätzlich Gentamicin [238]. Die Studie zeigte eine signifikant niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit bei höheren Daptomycin-Dosen (≥ 10 mg/kg) im Vergleich zu niedrigeren Dosen, sowohl in der Gesamtanalyse (RR 0,83; 95 %-KI 0,74-0,94) als auch in der Subgruppe mit Gentamicin-Zusatztherapie (RR 0,76; 95 %-KI 0,66-0,88). Ein spezifischer Effekt der Gentamicin-Zugabe auf die Letalität konnte jedoch nicht abgeleitet werden.

Moise et al. 2015 analysierten retrospektiv Daten von 262 Patienten mit VRE-Blutstrominfektionen, von denen 13 zusätzlich Gentamicin erhielten [242]. Bei zwei dieser Patienten (5%) wurde ein Therapieversagen beobachtet. Spezifische Letalitätsdaten für die Gentamicin-Subgruppe wurden nicht berichtet. Die vorliegenden Studien liefern keinen Beleg für einen zusätzlichen Nutzen einer Kombinationstherapie mit Gentamicin. **Aus Sicht der Leitliniengruppe überwiegt die Toxizität von Gentamicin den fraglichen Nutzen einer Kombination, dies gilt insbesondere bei Vorliegen einer „High Level“-Gentamicinresistenz.**

In seltenen Fällen (z.B. Endokarditis oder anderer intravasaler Focus mit persistierender Bakteriämie) kann eine Kombinationstherapie eine Option darstellen. Die Auswahl der Kombinationspartner bleibt dabei dem Kliniker und seiner Bewertung der -unzureichenden-Studienlage überlassen.

Gezielten Therapie des abdominalen Fokus (IAI) bei VRE-Infektionen

Bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen durch VRE kann eine Therapie mit Tigecyclin oder Eravacyclin, bei VRE-Monoinfektionen auch Linezolid, in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung zwischen Mono- und Kombinationstherapie sollte individuell unter Berücksichtigung einer polymikrobiellen (z.B. tertiäre Peritonitis) oder monomikrobiellen Infektion, des Resistenzprofils des/der nachgewiesenen Erreger und möglicher unerwünschter Wirkungen getroffen werden. Eravacyclin oder Tigecyclin benötigen aufgrund ihres gegenüber Linezolid deutlich erweiterten Spektrums, das gramnegative und wesentliche Anaerobier einschließt, in der Regel keinen Kombinationspartner bei polymikrobiellen intraabdominellen Infektionen.

Klinische Daten für die Behandlung intraabdominellen VRE-Infektionen durch andere VRE-wirksame Substanzen (Daptomycin, Fosfomycin, Teicoplanin) liegen derzeit nicht vor. Daher kann keine Empfehlung für den Einsatz dieser Substanzen bei intraabdominellen Infektionen gegeben werden.

2.6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen unter Beteiligung Vancomycin-resistenter Enterokokken kann eine Therapie mit Tigecyclin, Eravacyclin oder Linezolid (dies in Kombination mit einem geeigneten Partner) in Erwägung gezogen werden.	
Qualität der Evidenz		
Heilungsrate sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Heizmann 2015 [255]	
	Konsensstärke: 100% (keine Enthaltung)	

Die Qualität der Evidenz für den Endpunkt "Heilungsrate" wird als SEHR NIEDRIG (⊕⊖⊖⊖) eingestuft. Die zugrundeliegende Studie ist eine Observationsstudie, was die initiale Einstufung als "NIEDRIG" begründet. Es erfolgte die Abwertung um eine Stufe aufgrund fehlender Berücksichtigung von Confoundern in den Analysen und um eine weitere Stufe aufgrund der geringen Patientenzahl (<100) in der VRE-Subgruppe.

Die verfügbare Evidenz zur gezielten Therapie des abdominalen Fokus bei VRE-Infektionen ist begrenzt, liefert jedoch Hinweise auf die potenzielle Wirksamkeit von Tigecyclin. Heizmann et al. publizierten in einer Subanalyse die Daten von Patienten mit intraabdominellen VRE-Infektionen, die im Rahmen einer observationalen, multizentrischen Studie gewonnen wurden [255, 256]. Hier wurden die Therapieergebnisse von über 1000 Patienten mit intraabdominellen Infektionen zusammengefasst, die in 5 europäischen Ländern mit Tigecyclin behandelt worden waren. Ein großer Anteil der Patienten (über 75%) hatte bereits eine nicht erfolgreiche Vorthherapie erhalten. Sie untersuchten die klinische Wirksamkeit von Tigecyclin bei komplizierten Infektionen mit nachgewiesener Beteiligung multiresistenter Bakterien, einschließlich VRE. Von 215 Patienten mit auswertbarem Outcome hatten 27 Patienten (38,6%) eine durch VRE verursachte IAI. Die Gesamtheilungsrate in der VRE-Subgruppe mit IAI betrug 96,3% (26/27 Patienten). Bei der Monotherapie mit Tigecyclin wurde eine Heilungsrate von 100% (13/13 Patienten) erreicht. Die Kombinationstherapie zeigte eine Heilungsrate von 93% (13/14 Patienten). Die initiale Tigecyclin-Dosis betrug 100 mg i.v., gefolgt von 50 mg alle 12 Stunden.

Die mittlere Behandlungsdauer für IAIs lag bei 10 Tagen. In einer observationellen Studie fand sich bei 125 intraabdominellen Infektionen mit VRE eine klinische Heilungsrate durch Therapie mit Linezolid von ca. 80% (24)

Basierend auf den verfügbaren Daten zeigt Tigecyclin eine Wirksamkeit bei der Behandlung von IAI durch VRE. Diese Daten sind kongruent mit den Ergebnissen der Tigecyclin-Zulassungsstudien bei intraabdominellen Infektionen, auch wenn in diesen Studien keine Patienten mit VRE eingeschlossen wurden.

Eravacyclin, eine Weiterentwicklung von Tigecyclin, ist in Deutschland seit 2023 zur Therapie intraabdomineller Infektionen zugelassen. Es hat ein dem Tigecyclin vergleichbares Spektrum und erfasst nach *in vitro* Studien auch VRE. Es gibt keine Studie, die Tigecyclin und Eravacyclin direkt vergleicht. In einer Netzwerk-Metaanalyse mit 25 RCTs zu komplizierten intraabdominellen Infektionen mit acht verschiedenen Antibiotikaarmen wurden u.a. auch Tigecyclin und Eravacyclin bewertet. Die NMA zeigte, dass die klinische Ansprechrates von Eravacyclin in der ITT-, der klinisch bewertbaren (CE)- und der mikrobiologisch bewertbaren (ME)-Population nicht signifikant von den anderen 7 Therapien abwich ($p > 0,05$). In Bezug auf die mikrobiologische Ansprechrates war Eravacyclin signifikant besser als Tigecyclin (Tigecyclin vs. Eravacyclin: RR = 0,82, 95 %-KI: (0,65, 0,99)), während kein signifikanter Unterschied zwischen den anderen 6 Regimen und Eravacyclin bestand ($p > 0,05$). Bezüglich der Sicherheit unterschieden sich das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse, die Abbruchrate und die Gesamtleitfähigkeit von Eravacyclin nicht signifikant von denen der anderen 7 Behandlungstherapien ($p > 0,05$) [257]. Eine relevante Anzahl von Patienten mit VRE-Infektionen gab es in diesen Studien nicht.

2.7 Sonderaspekte zur Steuerung der Antibiotikatherapie

Individuelle Dosierung und Applikation von Antibiotika mit Hilfe eines Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) in der Behandlung multiresistenter Erreger

In der Behandlung schwerer Infektionen mit multiresistenten Erregern auf Intensivstationen ist die präzise Steuerung der Antiinfektivtherapie essenziell – insbesondere bei kritisch kranken Patienten. Diese Patientengruppe zeigt häufig eine veränderte Pharmakokinetik, bedingt durch ein vergrößertes Verteilungsvolumen, Hypoalbuminämie, Organfunktionsstörungen sowie den Einsatz extrakorporaler Verfahren (z. B. ECMO, CRRT). Standarddosierungen führen unter diesen Bedingungen oft zu subtherapeutischen oder toxischen Konzentrationen – mit dem Risiko von Therapieversagen, Resistenzentwicklung oder Nebenwirkungen. Das TDM kann hier als gezieltes Instrument zur Dosisanpassung und Individualisierung der Therapie genutzt werden [258, 259].

TDM zielt darauf ab, definierte pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PK/PD) Zielgrößen zu erreichen: Durch das Erreichen dieser Zielgrößen können Wirksamkeit maximiert, Toxizität minimiert und Resistenzentwicklung reduziert werden.

Wer profitiert von TDM? – Indikationsgeleiteter Einsatz

TDM ist insbesondere in folgenden Situationen angezeigt:

Indikation	Begründung
Sepsis/septischer Schock mit hoher Krankheitslast	Hohe PK-Variabilität, Therapieversagen bei Standarddosierung
Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT)	Clearance stark variabel; Zielverfehlung ohne TDM bis zu 74 % (3) [260]
Infektionen in schlecht penetrierbare Kompartimente (ZNS, Lunge, Knochen)	Plasmaspiegel korrelieren nicht zuverlässig mit Wirkspiegeln am Infektionsort
Therapie mit β -Laktamen, Glykopeptiden, Linezolid	Hohe PK-Variabilität, unzureichende Wirksamkeit potentielle Toxizität
Organfunktionsstörungen (Niere, Leber) oder stark schwankende Clearance	Risiko für Unter- oder Überdosierung
Adipöse, untergewichtige oder geriatrische Patienten	Verändertes Verteilungsvolumen, nicht lineare Kinetik
Klinischer Verdacht auf Therapieversagen oder Toxizität	TDM als diagnostisches Werkzeug zur Aufklärung der Ursache

Evidenzlage für etablierte Substanzen

- Die ROAD-Studie zeigte bei Meropenem und Piperacillin-Tazobactam unter TDM einen Zielwert ($C_{\min}/\text{MHK} \geq 4$) in 92 % der Fälle – ohne vermehrte Nebenwirkungen [261].
- Eine systematische Übersichtsarbeit bei CRRT-Patienten belegte eine Erhöhung der Zielwerterreichung unter TDM auf ≥ 80 %, während supratherapeutische Spiegel ≥ 100 mg/L mit erhöhter Letalität assoziiert waren [260].
- Die BLING III-Studie sowie eine aktuelle Metaanalyse sprechen für eine kontinuierliche Applikation von β -Laktam-Antibiotika, hier vor allem Piperacillin-Tazobactam und Meropenem [262, 263].

TDM bei neuen Reserveantibiotika – begrenzte Datenlage und Herausforderungen

Für neuere, sogenannte Reserveantibiotika – wie Cefiderocol, Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam, Plazomycin, Meropenem-Vaborbactam oder Imipenem-Relebactam – ist die Evidenzlage zur Anwendung von TDM derzeit begrenzt.

Zwar wurden erste Fallberichte und kleine Fallserien veröffentlicht, in denen hohe interindividuelle Konzentrationsschwankungen unter extrakorporaler Unterstützung (ECMO, CRRT) dokumentiert wurden, jedoch fehlen systematische, prospektive Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer TDM-basierten Dosissteuerung.

Beispielhaft zeigen Studien zu Cefiderocol, dass es bei kritisch Kranken mit ECMO/CRRT zu stark variierenden Plasmaspiegeln kommt – mit potenzieller Unter- oder Überdosierung trotz Standarddosierung. Auch bei den anderen genannten Substanzen ist die tatsächliche Wirkstoffexposition bei schwerer Erkrankung bislang unzureichend charakterisiert [264, 265].

Aufgrund fehlender PK/PD-Zielwerte, limitierter Verfügbarkeit analytischer Verfahren und unzureichender klinischer Korrelationen bleibt TDM bei diesen Substanzen vorerst eine Einzelfallentscheidung. Dennoch wird der Einsatz von TDM in folgenden Situationen als sinnvoll erachtet:

- Bei Kombination mehrerer Risikofaktoren (CRRT, ECMO, instabile Organe)
- Bei Nichtansprechen auf kalkulierte Therapie trotz *in vitro*-Empfindlichkeit
- Bei dokumentierten Extremwerten (z. B. sehr hohe Körpermasse, sehr geringe Clearance)
- Bei notwendiger Prolongation oder Hochdosistherapie

TDM erscheint aufgrund von Beobachtungsstudien wahrscheinlich bei den o.g. Bedingungen sinnvoll, kann aber wegen fehlender Verfügbarkeit und Standardisierung nicht generell empfohlen werden. Für neuere Substanzen mit begrenzter Datenlage ist TDM in Einzelfällen sinnvoll, insbesondere bei Kombination mehrerer Risikofaktoren. Der gezielte Einsatz kann zur Erhöhung der therapeutischen Sicherheit und zur Verbesserung des Outcomes beitragen. Die weitere klinische und methodische Evaluation von TDM bei neuen Reserveantibiotika ist dringend erforderlich.

3. Wichtige Forschungsfragen

Trotz zunehmender klinischer Erfahrung und Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe bestehen weiterhin erhebliche Wissenslücken in der Therapie schwerer Infektionen mit MRE. Die folgenden Forschungsfragen sind von besonderer Relevanz für die zukünftige Optimierung der evidenzbasierten Behandlung:

Vergleichende Wirksamkeit neuer Substanzen

Die Auswahl zwischen verschiedenen neuen Reserveantibiotika (z. B. Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Relebactam, Cefiderocol, Aztreonam-Avibactam) erfolgt bislang weitgehend basierend auf *in vitro*-Daten, tierexperimentellen Modellen oder Kohortenstudien.

Es fehlen randomisierte, kontrollierte Head-to-Head-Studien bei definierten Infektionen mit molekular charakterisierten Erregern (z. B. KPC-, OXA- oder MBL-produzierenden Enterobacterales).

Rolle von Kombinationstherapien

Für viele MRE, insbesondere bei kritisch kranken Patienten mit hohem Risiko für Therapieversagen oder Heteroresistenz, werden Kombinationstherapien eingesetzt – teils empirisch, teils gestützt auf retrospektive Analysen.

*Die additive oder synergistische Wirksamkeit solcher Kombinationen (z. B. Colistin + Tigecyclin, β -Laktam + Aminoglykosid, β -Laktam + β -Laktam-Inhibitor) ist bisher unzureichend in kontrollierten klinischen Studien untersucht worden. Es fehlen außerdem Studien, die *in vitro*-Messwerte mit dem klinischen Ergebnis korrelieren.*

Optimale Dosierung und TDM bei neuen Substanzen

Auch für neue Substanzen bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Dosierung bei unterschiedlichen Infektionsarten, Kompartimenten (z. B. ZNS, Lunge) und Patientengruppen (z. B. ECMO, Dialyse).

Klinische Studien mit pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Zielparametern und dem Einsatz von TDM sind dringend erforderlich.

Bedeutung molekularer Diagnostik und Resistenzmechanismen für die Therapieentscheidung

Die schnelle Identifikation des zugrunde liegenden Resistenzmechanismus (z. B. KPC, NDM, OXA-48) könnte die gezielte Therapie erleichtern.

Es fehlen jedoch Studien, die belegen, ob eine solche präzisionsmedizinische Strategie zu besseren klinischen Outcomes führt.

Fazit:

Zur evidenzbasierten Weiterentwicklung der Therapie multiresistenter Erreger sind prospektive, randomisierte Studien mit klar definierten mikrobiologischen Einschlusskriterien dringend erforderlich. Besonderes Augenmerk sollte auf die vergleichende Wirksamkeit neuer Substanzen, den Stellenwert von Kombinationstherapien und den Einsatz molekularer Diagnostik gelegt werden.

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.1 Leitlinienkoordination/Ansprechpersonen

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. S. Gatermann und Prof. Dr. M. Pletz

Leitliniensekretariat:

CGS GmbH

Dr. Nadine Steubesand

n.steubesand@guideline-service.de

4.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Marianne Abele-Horn	DGHM	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Karsten Becker	DGHM	01.05.2023 bis 31.10.2025
PD Dr. med. Lena Biehl	DGHO	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Alexander Brinkmann	DGAI	01.05.2023 bis 03.05.2024
Prof. Dr. med. Frank Brunkhorst	DSHilfe	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Christian Eckmann	DGCH	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Santiago Ewig	DGP	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Sören Gatermann	DGHO	01.05.2023 bis 31.10.2025
PD Dr. med. Rainer Gattringer	OEGIT	01.05.2023 bis 31.10.2025
Dr. med. Beatrice Grabein	PEG	01.05.2023 bis 31.10.2025
PD Dr. med. Can Imirzalioglu	PEG	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Achim Kaasch	DSG	01.05.2023 bis 31.10.2025

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Winfried Kern	DGI	01.05.2023 bis 31.10.2025
Dr. med. Johanna Kessel	DGI	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Wolfgang Krüger	DGAI	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Irit Nachtigall	DGAI	03.05.2024 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Mathias Pletz	PEG	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Jessica Rademacher	DGP	01.05.2023 bis 31.10.2025
PD Dr. med. Enrico Schalk	DGHO	01.12.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. vet. Katharina Schaufler, PhD	DGHM	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Hortense Slevogt	DGIM	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Andreas Stallmach	DGVS	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Florian Thalhammer	OEGIT	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Maria Vehreschild	DGIM	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner	DGU	01.05.2023 bis 31.10.2025

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Dr. med. Peter Walger	DGKH	01.05.2023 bis 31.10.2025
Prof. Dr. med. Günter Weiss	OEGIT	01.05.2023 bis 31.10.2025
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Celia Inselmann	Methodikerin/CGS GmbH	01.05.2023 bis 31.10.2025
Dr. med. Monika Nothacker	Moderatorin/AW MF	01.05.2023 bis 31.10.2025
Dr. rer. nat. Alexandra Schröder	Methodikerin/CGS GmbH	01.05.2024 bis 31.10.2025
Dr. rer. nat. Nadine Steubesand	Methodikerin/CGS GmbH	01.05.2023 bis 31.10.2025

4.3 Patienten/Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patienten(vertretern) erstellt. Herr Prof. Dr. Brunkhorst (DSH) war stimmberechtigt und vom **01.05.2023** bis **31.10.2025** an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

4.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch die AWMF-zertifizierten Leitlinienberaterinnen Dr. Monika Nothacker und Dr. Nadine Steubesand methodisch begleitet.

5. Informationen zu dieser Leitlinie

5.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.1 vom 05.09.2023). Alle Informationen zur Methodik, der methodischen Durchführung sowie der Konsensfindung sind in dem separaten Leitlinienmethodenreport dargestellt und werden hier nicht separat betrachtet.

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde finanziell durch den Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss – DLR als Projektträger beauftragt – gefördert (Förderkennzeichen 01VSF22010, Bescheid vom 31. Oktober 2022).

6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 im Online-Portal der AWMF (<https://interessenerklaerung-online.awmf.org/>) zu Beginn der Leitlinienerstellung erhoben und von einem „COI-Gremium“ bestehend aus Frau Prof. Abele-Horn, Frau Dr. Nothacker und Frau Dr. Kessel auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Vor Durchführung der Abstimmungen wurden die Erklärungen von allen Mitgliedern aktualisiert und erneut von dem Gremium geprüft. Die Bewertung durch diese AG stellte sicher, dass es zu keinen „Selbst-Bewertungen“ kam. Bei der eigenen Bewertung haben sich die jeweiligen Personen enthalten.

Haben Teilnehmende im aktuellen oder in einem der drei vorausgegangenen Jahre Honorare von der Industrie (sowie ggf. auch weitere gewinnorientierende Geschäftsmodelle) für einzelne Vorträge Honorare erhalten, wird der Interessenkonflikt als „gering“ eingeschätzt, wenn ein thematischer Bezug besteht. Konsequenz ist eine Limitierung von Leitungsfunktionen (Koordination/AG-Leitung) oder – falls dies nicht möglich oder sinnvoll ist, wird die Leitlinien- und AG-Leitung durch eine Co-AG-Leitung (Peer) ohne Interessenkonflikt ergänzt.

Die Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board, als wiss. Beirat, als Gutachter mit Managementverantwortung in industriefinanzierter Studie, sowie der Aktienbesitz einzelner Firmen, wird als „moderater“ Interessenkonflikt eingeschätzt, wenn ein thematischer Bezug besteht. Für diese Fälle werden Enthaltungen beschlossen, wenn es einen thematischen Bezug zur jeweils abzustimmenden Empfehlung gibt.

Eigentumsinteressen oder Arbeitsverhältnisse bei der Industrie, sowie ein hoher Aktienbesitz einzelner Firmen werden als Interessenkonflikt „hoch“ bewertet. Personen mit dieser Einschätzung sollen nicht an Beratungen und Abstimmungen teilnehmen. Eine solche Beurteilung erfolgte in der Leitliniengruppe nicht.

Sind Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten vorgesehen, werden verblindete Doppelabstimmungen durchgeführt: Neben den Abstimmungsoptionen „Ich stimme zu“, „Ich stimme nicht zu“ und „Enthaltung“, wurden diese „Doppelabstimmungen“ durch die Abstimmungsoptionen „Ich stimme zu mit COI“ und „Ich stimme nicht zu mit COI“ ergänzt. Personen mit der COI-Beurteilung „moderat“ und thematischem Bezug wurden in diesen Fällen aufgefordert, ihre Stimme in der Kategorie „mit COI“ abzugeben. Lag das Abstimmungsergebnis der Gesamtabstimmung bei 100% Zustimmung, wurde das Gesamtergebnis als maßgeblich gewertet. War dies nicht der Fall, wurden nur die Stimmen der Teilnehmenden ohne COI gewertet.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz und die Aufarbeitung der Literatur durch eine neutrale Partei (Methodikerinnen der CGS GmbH) gewertet werden.

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 16.09.2025 bis zum 24.10.2025 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

8. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab 31.10.2025 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis 30.10.2030 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte 31.10. 2025.

Leitliniensekretariat der vorliegenden Leitlinie:

CGS GmbH

Frau Dr. Nadine Steubesand

Email: n.steubesand@guideline-service.de

Geschäftsstelle DGHM :

Frau Dr. Nicole von Maltzahn

Medizinische Hochschule Hannover

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover

E-Mail: office@dghm.de

9. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung eingeben
ABSSSIs	Acute bacterial skin and skin structure infections (nicht-komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen)
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATM-AVI	Aztreonam-Avibactam
AUC	Area under the curve
BAT	Best available therapy (beste verfügbare Therapie)
BMD	Broth microdilution
BSI	Blutstrominfektion
C-T	Ceftolozan-Tazobactam
CAZ-AVI+ATM	Ceftazidim-Avibactam mit Aztreonam
CAZ-AVI	Ceftazidim-Avibactam
CDAD	<i>Clostridioides difficile</i> -assoziierte Diarrhö
CE	Clinical evaluated (klinisch bewertbar)
CEF	Cefiderocol
cIAI	Complicated intraabdominal infections (komplizierte intraabdominelle Infektionen)
CI/KI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CPE	Carbapenemase-produzierende <i>Enterobacterales</i>
CPK	Serumkreatinkinase
CR	Carbapenem-Resistenz
CRAB	Carbapenem-resistente <i>Acinetobacter baumannii</i>
CrCl	Kreatinin-Clearance

Abkürzung	Erläuterung eingeben
CRE	Carbapenem-resistente <i>Enterobacterales</i>
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy (Kontinuierliche Nierenersatztherapie)
cSSSI	Complex skin and skin structure infections (komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen)
cSSTI	Complex skin- and soft-tissue infections (komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen)
cUTI	complicated urinary tract infections (komplizierte Harnwegsinfektionen)
DAP	Daptomycin
DTR	Difficult-to-Treat Resistance(schwer zu behandelnde Resistenz)
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Europäisches Netzwerk zur Überwachung der Antibiotikaresistenz)
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELF	Epithelial lining fluid
EK	Expertenkonsens
ESBL	Extended spectrum beta (β) lactamase
ESI-MS	Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie
EUCAST	European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPIA	Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay
GN	gramnegativ

Abkürzung	Erläuterung eingeben
GP	grampositiv
GIM	German Imipenemase
h	hora (Stunde)
HAP	Hospital-Acquired Pneumonia (nosokomiale Pneumonie)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HR	Hazard Ratio
HWGI	Haut- und Weichgewebsinfektion (complex skin and skin structure infections, cSSSI bzw. complex skin and skin structure infection, cSSTI)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMI-REL	Imipenem-Relebactam
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und in Einrichtungen und Unternehmen der Pflege und Eingliederungshilfe (ehemals Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention)
LZD	Linezolid
MBL	Metallo- β -Laktamasen
MD	Mean Difference (Standarddifferenz der Mittelwerte)
MDR	Multidrug resistance (Nicht-Empfindlichkeit gegenüber mindestens einem Wirkstoff aus drei oder mehr antimikrobiellen Kategorien)*
ME	Microbial evaluated (Mikrobiologisch bewertbar)
MER-VAB	Meropenem-Vaborbactam

Abkürzung	Erläuterung eingeben
META	META-Analyse
MIC/MHK	Minimum inhibitory concentration (Minimale Hemmkonzentration)
mITT	Modified Intention-to-treat population
MiQs	Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin/Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin/Oxacillin-sensitiver <i>Staphylococcus aureus</i>
NAK	Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee
NDM	New Delhi Metallo- β -Laktamase
NMA	Network-META-Analysis (Netzwerk-META-Analyse)
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OR	Odds Ratio
OXA-BL	Oxacillin- β -Laktamasen
PBP	Penicillin-Bindeprotein
PCR	Polymerase-Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD	Pharmacodynamic (Pharmakodynamisch)
PCR	Polymerase-Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PDC	plasmidspezifische Cephalosporinase - Klasse-C- β -Laktamase
PDR	Pandrug-resistant (Nicht-Empfindlichkeit gegenüber allen Wirkstoffen in allen antimikrobiellen Kategorien)*
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V.
PK	Pharmacokinetic (Pharmakokinetisch)

Abkürzung	Erläuterung eingeben
RCT	Randomized controlled trial (randomisiert-kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Risk Ratio
SCV	Small colony-variants
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SR	Systematic Review (Systematischer Review)
Tab.	Tabelle
TDM	Therapeutic drug monitoring (Therapeutisches Drug Monitoring)
TEN	Toxisch-epidermale Nekrolyse
TTR	Time to results
VAP	Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VIM	Verona Integron-encoded
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
XDR	Extensive Drug Resistance (Nicht-Empfindlichkeit gegenüber mindestens einem Wirkstoff in allen außer zwei oder weniger antimikrobiellen Kategorien; d.h. Isolate bleiben nur für eine oder zwei Kategorien empfindlich)*
ZNS	Zentrales Nervensystem

* Übersetzung der Definitionen nach Magiorakos et al. 2012 [266] abweichend gelten MRSA-Isolate unabhängig von weiteren Resistenzen bereits als MDR .

10. Literaturverzeichnis

1. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, *Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 2018. **61**(10): p. 1310-1361.
2. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), *Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(10): p. 1311-54.
3. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 2014. **57**(6): p. 696-732.
4. Podbielski, A., et al., *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ). Qualitätsstandards in der mikrobiologischen-infektiologischen Diagnostik. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)*. 2016, München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier.
5. Becker, K., et al., *Infektionen der Haut und der subkutanen Weichgewebe - Teil I und II (MiQ 6a/b). Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) Qualitätsstandards in der mikrobiologischen-infektiologischen Diagnostik. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)*. 2. ed. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) Qualitätsstandards in der mikrobiologischen-infektiologischen Diagnostik. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 2013, München: Urban & Fischer (Elsevier).
6. Cosgrove, S.E., et al., *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(1): p. 53-9.
7. Gudiol, C., et al., *Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(3): p. 657-63.
8. Hassoun-Kheir, N., et al., *A systematic review on the excess health risk of antibiotic-resistant bloodstream infections for six key pathogens in Europe*. Clin Microbiol Infect, 2024. **30 Suppl 1**: p. S14-S25.
9. Tseng, W.P., et al., *Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection*. Antimicrob Resist Infect Control, 2018. **7**: p. 93.
10. Uekötter, A., G. Peters, and K. Becker, *Is there any rationale for treatment of Staphylococcus aureus infections with antimicrobials that are determined to be ineffective in vitro?* Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(8): p. 1142-7.
11. Zhou, X., A.W. Friedrich, and E. Bathoorn, *Diagnostic Evasion of Highly-Resistant Microorganisms: A Critical Factor in Nosocomial Outbreaks*. Front Microbiol, 2017. **8**: p. 2128.
12. Abad, C., A. Fearday, and N. Safdar, *Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review*. J Hosp Infect, 2010. **76**(2): p. 97-102.
13. AlRawashdeh, M.M., et al., *Patient Experiences and Perceptions with Infections Due to Multidrug-Resistant Organisms: A Systematic Review*. Pathogens, 2024. **13**(9).

14. Schoffelen, T., et al., *European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists)*. Clin Microbiol Infect, 2024. **30**(11): p. 1384-1407.
15. Britt, N.S., et al., *Examining the clinical impact of rapid multiplex polymerase chain reaction-based diagnostic testing for bloodstream infections in a national cohort of the Veterans Health Administration*. Pharmacotherapy, 2023. **43**(1): p. 24-34.
16. Idelevich, E.A. and K. Becker, *How to accelerate antimicrobial susceptibility testing*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(11): p. 1347-1355.
17. Schaumburg, F., et al., *Integrated decentralized blood culture incubation: A step towards a 24/7 microbiology service?* J Microbiol Methods, 2024. **223**: p. 106973.
18. Timbrook, T.T., et al., *The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(1): p. 15-23.
19. Briggs, N., S. Campbell, and S. Gupta, *Advances in rapid diagnostics for bloodstream infections*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021. **99**(1): p. 115219.
20. Ehren, K., et al., *Clinical Impact of Rapid Species Identification From Positive Blood Cultures With Same-day Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Testing on the Management and Outcome of Bloodstream Infections*. Clin Infect Dis, 2020. **70**(7): p. 1285-1293.
21. Messacar, K., et al., *Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship*. J Clin Microbiol, 2017. **55**(3): p. 715-723.
22. Morjaria, S. and K.C. Chapin, *Who to Test, When, and for What: Why Diagnostic Stewardship in Infectious Diseases Matters*. J Mol Diagn, 2020. **22**(9): p. 1109-1113.
23. Patel, R. and F.C. Fang, *Diagnostic Stewardship: Opportunity for a Laboratory-Infectious Diseases Partnership*. Clin Infect Dis, 2018. **67**(5): p. 799-801.
24. Rivard, K.R., et al., *Impact of antimicrobial stewardship and rapid microarray testing on patients with Gram-negative bacteremia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017. **36**(10): p. 1879-1887.
25. Agnetti, J., et al., *Identification of microorganisms by a rapid PCR panel from positive blood cultures leads to faster optimal antimicrobial therapy - a before-after study*. BMC Infect Dis, 2023. **23**(1): p. 730.
26. Calderaro, A., et al., *Comparison of peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization assays with culture-based matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry for the identification of bacteria and yeasts from blood cultures and cerebrospinal fluid cultures*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(8): p. O468-75.
27. Chang, K.M., et al., *The clinical impact of early detection of ESBL-producing Enterobacterales with PCR-based blood culture assays*. Am J Infect Control, 2023.
28. Chiasson, J.M., et al., *Impact of a Rapid Blood Culture Diagnostic Panel on Time to Optimal Antimicrobial Therapy at a Veterans Affairs Medical Center*. J Pharm Pract, 2022. **35**(5): p. 722-729.
29. Christensen, A.B., et al., *Impact of a Laboratory-Developed Phenotypic Rapid Susceptibility Test Directly From Positive Blood Cultures on Time to Narrowest Effective Therapy in Patients With Gram-Negative Bacteremia: A Prospective Randomized Trial*. Open Forum Infect Dis, 2022. **9**(7): p. ofac347.
30. Donnars, A., et al., *BIOFIRE® Blood Culture IDentification 2 (BCID2) panel for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with bloodstream infections: a real-life experience*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2023. **105**(2): p. 115858.
31. French, K., et al., *The Clinical Impact of Rapid, Direct MALDI-ToF Identification of Bacteria from Positive Blood Cultures*. PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0169332.
32. Gritte, A.S., et al., *Clinical impact of implementation of rapid diagnostic testing of blood cultures with Staphylococcus aureus on patient outcomes*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021. **101**(3): p. 115474.

33. Köck, R., et al., *Implementation of short incubation MALDI-TOF MS identification from positive blood cultures in routine diagnostics and effects on empiric antimicrobial therapy*. Antimicrob Resist Infect Control, 2017. **6**: p. 12.
34. Kremer, A.M., J.L. Bouchard, and A.I. Orvin, *Impact of Gram-Negative Rod Bacteremia Rapid Diagnostic Testing and Real-Time Clinical Pharmacist Intervention*. J Pharm Pract, 2023: p. 8971900231200900.
35. MacGowan, A., et al., *Impact of rapid microbial identification on clinical outcomes in bloodstream infection: the RAPIDO randomized trial*. Clin Microbiol Infect, 2020. **26**(10): p. 1347-1354.
36. Martiny, D., et al., *Impact of rapid microbial identification directly from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry on patient management*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(12): p. E568-81.
37. Nasef, R., et al., *The Impact of Integrating Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel to an Established Antimicrobial Stewardship Program in the United Arab of Emirates*. Int J Infect Dis, 2020. **91**: p. 124-128.
38. Okamoto, M., et al., *Impact of the FilmArray Rapid Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes of Patients with Bacteremia*. Diagnostics (Basel), 2023. **13**(11).
39. Osthoff, M., et al., *Impact of MALDI-TOF-MS-based identification directly from positive blood cultures on patient management: a controlled clinical trial*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(2): p. 78-85.
40. Tissari, P., et al., *Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study*. Lancet, 2010. **375**(9710): p. 224-30.
41. Babowicz, F., et al., *Impact of Accelerate Pheno and Bact/Alert Virtuo on Clinical Processes and Outcomes in Patients with Sepsis and Concurrent Gram-Negative Bacteremia*. Antimicrob Agents Chemother, 2021. **65**(6).
42. Dare, R.K., et al., *Clinical Impact of Accelerate Pheno Rapid Blood Culture Detection System in Bacteremic Patients*. Clin Infect Dis, 2021. **73**(11): p. e4616-e4626.
43. Ganapathiraju, I., et al., *Impact of Rapid Susceptibility Testing System on the Management of Gram-Negative Bacteremia in a Network of Community Hospitals*. J Appl Lab Med, 2022. **7**(3): p. 776-781.
44. Hogan, C.A., et al., *Impact of Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing in Gram-Negative Rod Bacteremia: a Quasi-experimental Study*. J Clin Microbiol, 2020. **58**(9).
45. Idelevich, E.A., et al., *Rapid direct susceptibility testing from positive blood cultures by the matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based direct-on-target microdroplet growth assay*. J Clin Microbiol, 2018. **56**(10): p. pii: e00913-18.
46. Satlin, M.J., et al., *Impact of a Rapid Molecular Test for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase and Ceftazidime-Avibactam Use on Outcomes After Bacteremia Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales*. Clin Infect Dis, 2022. **75**(12): p. 2066-2075.
47. Buehler, S.S., et al., *Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Microbiol Rev, 2016. **29**(1): p. 59-103.
48. Grif, K., et al., *Rapid detection of bloodstream pathogens by real-time PCR in patients with sepsis*. Wien Klin Wochenschr, 2012. **124**(7-8): p. 266-70.
49. Idelevich, E.A., et al., *Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia: a randomized controlled study*. Med Microbiol Immunol, 2015. **204**(5): p. 585-92.
50. Lodes, U., et al., *PCR-based rapid sepsis diagnosis effectively guides clinical treatment in patients with new onset of SIRS*. Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(3): p. 447-55.
51. Miyakoshi, A., et al., *Novel rapid method for identifying and quantifying pathogenic bacteria within four hours of blood collection*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 1199.

52. Quirino, A., et al., *Role of the T2Dx magnetic resonance assay in patients with suspected bloodstream infection: a single-centre real-world experience*. BMC Infect Dis, 2022. **22**(1): p. 113.
53. Tafelski, S., et al., *Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis*. J Int Med Res, 2015. **43**(3): p. 364-77.
54. Teoh, T., et al., *Outcomes of implementation of the FilmArray meningoencephalitis panel in a tertiary hospital between 2017 and 2020*. PLoS One, 2022. **17**(3): p. e0265187.
55. Vincent, J.L., et al., *Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections*. Crit Care Med, 2015. **43**(11): p. 2283-91.
56. Wallet, F., et al., *Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(6): p. 774-9.
57. Hogan, C.A., et al., *Clinical Impact of Metagenomic Next-Generation Sequencing of Plasma Cell-Free DNA for the Diagnosis of Infectious Diseases: A Multicenter Retrospective Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(2): p. 239-245.
58. Kalbitz, S., et al., *Metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool in the clinical routine of an infectious diseases department: a retrospective cohort study*. Infection, 2024.
59. Overbeek, R., et al., *The Value of Next-Generation Sequencing in Diagnosis and Therapy of Critically Ill Patients with Suspected Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study*. J Clin Med, 2024. **13**(2).
60. Thoendel, M., et al., *Comparison of Three Commercial Tools for Metagenomic Shotgun Sequencing Analysis*. J Clin Microbiol, 2020. **58**(3).
61. Eubank, T.A., S.W. Long, and K.K. Perez, *Role of Rapid Diagnostics in Diagnosis and Management of Patients With Sepsis*. J Infect Dis, 2020. **222**(Supplement_2): p. S103-S109.
62. Idelevich, E.A., U. Reischl, and K. Becker, *New microbiological techniques in the diagnosis of bloodstream infections*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(49): p. 822-832.
63. De La Villa, S., et al., *Clinical impact of time to results from the microbiology laboratory in bloodstream infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (TIME-CPE STUDY)*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(8): p. 1948-1954.
64. Satlin, M.J., et al., *Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Position Statements on Polymyxin B and Colistin Clinical Breakpoints*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(9): p. e523-e529.
65. Karampatakis, T., K. Tsergouli, and K. Lowrie, *Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains, a systematic review and meta-analysis*. Microb Pathog, 2023. **179**: p. 106090.
66. Ackley, R., et al., *Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections*. Journal Article, 2020. **64**.
67. Alraddadi, B.M., et al., *Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*. Journal Article, 2019. **19**: p. 772.
68. Hakeam, H.A., et al., *Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia*. Journal Article, 2021. **109**: p. 1-7.
69. Lima, O., et al., *Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae*. Journal Article, 2022. **41**: p. 1173-1182.
70. Prayag, P.S., et al., *Ceftazidime-avibactam with or without Aztreonam vs Polymyxin-based Combination Therapy for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A Retrospective Analysis*. Journal Article, 2023. **27**: p. 444-450.
71. Tumbarello, M., et al., *Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study*. Journal Article, 2021. **73**: p. 1664-1676.

72. Falcone, M., et al., *Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae*. Journal Article, 2020. **24**: p. 29.
73. Wunderink, R.G., et al., *Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial*. Journal Article, 2018. **7**: p. 439-455.
74. Motsch, J., et al., *RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020. **70**(9): p. 1799-1808.
75. Bassetti, M., et al., *Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial*. Journal Article, 2021. **21**: p. 226-240.
76. Carmeli, Y., et al., *Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial*. JOUR, 2024.
77. Coppi, M., et al., *Nosocomial outbreak by NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022*. Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 2022. **27**(43): p. 2200795.
78. Lee, Y.-L., et al., *In-vitro activity of cefiderocol, cefepime/zidebactam, cefepime/enmetazobactam, omadacycline, eravacycline and other comparative agents against carbapenem-nonsusceptible Enterobacterales: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2017–2020*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2021. **58**(3): p. 106377.
79. Wilson, G.M., et al., *Comparative effectiveness of antibiotic therapy for carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) bloodstream infections in hospitalized US veterans*. JAC-antimicrobial resistance, 2022. **4**(5): p. dlac106-dlac106.
80. Kadri, S.S., et al., *Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents*. Clin Infect Dis, 2018. **67**(12): p. 1803-1814.
81. Cosentino, F., P. Viale, and M. Giannella, *MDR/XDR/PDR or DTR? Which definition best fits the resistance profile of Pseudomonas aeruginosa?* Curr Opin Infect Dis, 2023. **36**(6): p. 564-571.
82. Falcone, M., V. Galfo, and G. Tiseo, *Not all carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa strains are alike: tailoring antibiotic therapy based on resistance mechanisms*. Curr Opin Infect Dis, 2024. **37**(6): p. 594-601.
83. Pfennigwerth N, M.S., Eisfeld J, Pankok F, Gatermann SG, *Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankheitserreger für das Jahr 2024*. Epid Bull., 2025. **20/21**: p. 3-11.
84. Restrepo, M.I., et al., *Burden and risk factors for Pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients*. Eur Respir J, 2018. **52**(2).
85. Sendra, E., et al., *Impact of multidrug resistance on the virulence and fitness of Pseudomonas aeruginosa: a microbiological and clinical perspective*. Infection, 2024. **52**(4): p. 1235-1268.
86. Oliver, A., et al., *Pseudomonas aeruginosa antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group*. Clinical Microbiology and Infection, 2024. **30**(4): p. 469-480.
87. Tamma, P.D., et al., *Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections*. Clin Infect Dis, 2023.
88. Bassetti, M., et al., *New antibiotics for Gram-negative pneumonia*. European Respiratory Review, 2022. **31**(166): p. 220119.

89. Sader, H.S., et al., *Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam and Comparators Tested Against Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumoniae Isolates from United States Medical Centers in 2016-2018*. Microb Drug Resist, 2021. **27**(3): p. 342-349.
90. Salem, D., et al., *Assessment of in vitro antimicrobial activities of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa clinical isolates*. BMC Infect Dis, 2025. **25**(1): p. 622.
91. Fraile-Ribot, P.A., et al., *Activity of Imipenem-Relebactam against a Large Collection of Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates and Isogenic β -Lactam-Resistant Mutants*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020. **64**(2): p. 10.1128/aac.02165-19.
92. Ito, A., et al., *Stability and low induction propensity of cefiderocol against chromosomal AmpC β -lactamases of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter cloacae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **73**(11): p. 3049-3052.
93. Benyahia, M., et al., *TROJAN-MDR: in vitro activity of cefiderocol and comparators against multidrug-resistant Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa strains in Southern France, evaluation of available testing methods performances*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2025. **24**(1): p. 20.
94. Terrier, C.L., et al., *Impact of Acquired Broad Spectrum β -Lactamases on Susceptibility to Novel Combinations Made of β -Lactams (Aztreonam, Cefepime, Meropenem, and Imipenem) and Novel β -Lactamase Inhibitors in Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2023. **67**(7): p. e00339-23.
95. Pitart, C., et al., *Analysis of intrahospital and global dissemination and resistome dynamics of NDM-1-producing ST773 Pseudomonas aeruginosa high-risk clone*. JAC-Antimicrobial Resistance, 2025. **7**(2).
96. Huang, M., et al., *Effectiveness of novel β -lactams for Pseudomonas aeruginosa infection: A systematic review and meta-analysis*. Am J Infect Control, 2024. **52**(7): p. 774-784.
97. Vidal-Cortés, P., et al., *Difficult-to-Treat Pseudomonas aeruginosa Infections in Critically Ill Patients: A Comprehensive Review and Treatment Proposal*. Antibiotics (Basel), 2025. **14**(2).
98. Xu, C., et al., *Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam combination therapy for severe hospital-acquired pulmonary infections caused by carbapenem-resistant and difficult-to-treat Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents, 2024. **63**(1): p. 107021.
99. Carmeli, Y., et al., *Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(6): p. 661-673.
100. Vena, A., et al., *Clinical Experience with Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Other than Carbapenem-Resistant Enterobacterales*. Antibiotics (Basel), 2020. **9**(2).
101. Bosaeed, M., et al., *Experience With Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Serious Pseudomonas aeruginosa Infections in Saudi Tertiary Care Center*. Infect Dis (Auckl), 2020. **13**: p. 1178633720905977.
102. Almangour, T.A., et al., *Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa: a Multicenter Cohort Study*. Antimicrob Agents Chemother, 2023. **67**(8): p. e0040523.
103. Balandin, B., et al., *Multicenter study of ceftolozane/tazobactam for treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in critically ill patients*. Int J Antimicrob Agents, 2021. **57**(3): p. 106270.
104. Pogue, J.M., et al., *Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(2): p. 304-310.
105. Munita, J.M., et al., *Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2017. **65**(1): p. 158-161.

106. Kollef, M.H., et al., *Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(12): p. 1299-1311.
107. Bassetti, M., et al., *Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious Pseudomonas aeruginosa infections: a multicentre nationwide clinical experience*. Int J Antimicrob Agents, 2019. **53**(4): p. 408-415.
108. Larcher, R., et al., *Last resort beta-lactam antibiotics for treatment of New-Delhi Metallo-Beta-Lactamase producing Enterobacterales and other Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study*. Front Cell Infect Microbiol, 2022. **12**: p. 1048633.
109. Piccica, M., et al., *Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(11): p. 2752-2761.
110. Martin-Loeches, I., et al., *Clinical and microbiological outcomes, by causative pathogen, in the ASPECT-NP randomized, controlled, Phase 3 trial comparing ceftolozane/tazobactam and meropenem for treatment of hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia*. J Antimicrob Chemother, 2022. **77**(4): p. 1166-1177.
111. Bassetti, M., et al., *Predicting early appropriate therapy for patients infected by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in intensive care units in Italy*. Antimicrob Resist Infect Control, 2024. **13**(1): p. 91.
112. Haidar, A., et al., *Biofilm formation and antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa*. The Microbe, 2024. **3**: p. 100078.
113. Hernández-García, M., et al., *In vitro activity of imipenem/relebactam against Pseudomonas aeruginosa isolates recovered from ICU patients in Spain and Portugal (SUPERIOR and STEP studies)*. J Antimicrob Chemother, 2022. **77**(11): p. 3163-3172.
114. Wu, Y., et al., *In-vitro activities of essential antimicrobial agents including aztreonam/avibactam, eravacycline, colistin and other comparators against carbapenem-resistant bacteria with different carbapenemase genes: A multi-centre study in China, 2021*. Int J Antimicrob Agents, 2024. **64**(5): p. 107341.
115. Bodmann, K.F., et al., *Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 | PEG S2k Leitlinie, AWMF-Registernummer 082-006 (2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019)*. 2019, Rheinbach: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG).
116. Onorato, L., et al., *Cefiderocol either in monotherapy or combination versus best available therapy in the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and meta-analysis*. J Infect, 2024. **88**(3): p. 106113.
117. Gatti, M., et al., *Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review with meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2024. **63**(2): p. 107047.
118. Kaye, K.S., et al., *Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by Acinetobacter baumannii–calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)*. Journal Article, 2023.
119. Veeraraghavan, B., et al., *A microbiological and structural analysis of the interplay between sulbactam/durlobactam and imipenem against penicillin-binding proteins (PBPs) of Acinetobacter spp.* Antimicrob Agents Chemother, 2025. **69**(4): p. e0162724.
120. Liu, J., et al., *Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and network meta-analysis*. J Glob Antimicrob Resist, 2021. **24**: p. 136-147.
121. Khalili, H., et al., *Meropenem/colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia*. Journal Article, 2018. **7**: p. 901-911.

122. Makris, D., et al., *Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant Acinetobacterbaumannii Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-labelProspective Study*. Journal Article, 2018. **22**: p. 67-77.
123. Zalts, R., et al., *Treatment of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Ventilator-Associated Pneumonia:Retrospective Comparison Between Intravenous Colistin and IntravenousAmpicillin-Sulbactam*. Journal Article, 2016. **23**: p. e78-85.
124. Deng, Y., et al., *Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multidrug-resistantAcinetobacter baumannii pneumonia*. Journal Article, 2022. **22**: p. 795.
125. Mosaed, R., et al., *Interim Study: Comparison Of Safety And Efficacy of Levofloxacin Plus Colistin Regimen With Levofloxacin Plus High Dose Ampicillin/Sulbactam Infusion In Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Due To Multi Drug Resistant Acinetobacter*. Iran J Pharm Res, 2018. **17**(Suppl2 1726- 6890 (Electronic) 1726- 6882 (Linking)): p. 206-213.
126. Ungthammakhun, C., V. Vasikasin, and D. Changpradub, *Clinical Outcomes Of Colistin In Combination With Either 6-G Sulbactam Or CarbapenemsFor The Treatment Of Extensively Drug-Resistant Acinetobacter BaumanniiPneumonia With High MIC To Sulbactam, A Prospective Cohort Study*. Journal Article, 2019. **12**: p. 2899-2904.
127. Momenzadeh, M., et al., *The effectiveness of colistin/levofloxacin compared to colistin/meropenem in thetreatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistantAcinetobacter baumannii: a randomized controlled clinical trial*. Journal Article, 2023. **18**: p. 39-48.
128. Raz-Pasteur, A., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. colistin or ampicillin-sulbactam for the treatmentof carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: A retrospective matchedcohort study*. Journal Article, 2019. **17**: p. 168-172.
129. Russo, A., et al., *Efficacy of a Fosfomycin-Containing Regimen for Treatment of Severe Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii: A Prospective, Observational Study*. Infect Dis Ther, 2021. **10**(1): p. 187-200.
130. Russo, A., et al., *Intravenous fosfomycin for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: A multi-centre clinical experience*. Int J Antimicrob Agents, 2024. **64**(1): p. 107190.
131. Saelim, W., et al., *Colistin plus Sulbactam or Fosfomycin against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii: Improved Efficacy or Decreased Risk of Nephrotoxicity?* Infect Chemother, 2021. **53**(1): p. 128-140.
132. Sirijatuphat, R. and V. Thamlikitkul, *Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(9): p. 5598-601.
133. CLSI. *CLSI M100-ED34:2024 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 2024 Downloaded 29. December 2024; Available from: <https://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED34:2024&sbssok=CLSI%20M100%20ED34:2024%20TABLE%20B-2&format=HTML&hl=acinetobacter>.
134. Pfennigwerth, N., et al., *Evaluation of six commercial products for colistin susceptibility testing in Enterobacterales*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(11): p. 1385-1389.
135. Hsueh, S.C., et al., *In vitro antimicrobial susceptibility data of global meropenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates causing pneumonia: Data from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance Program, 2014-2021, and re-estimations of susceptibility breakpoints and appropriate dosages of important antibiotics for pneumonia treatment*. J Glob Antimicrob Resist, 2024. **36**: p. 411-418.
136. EUCAST. *Antimicrobial wild type distributions of microorganisms 2024* [cited 2024 December]; Available from: https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=173&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50.

137. Papp-Wallace, K.M., S.M. McLeod, and A.A. Miller, *Durlobactam, a Broad-Spectrum Serine beta-lactamase Inhibitor, Restores Sulbactam Activity Against Acinetobacter Species*. Clin Infect Dis, 2023. **76**(Suppl 2): p. S194-S201.
138. Gasch, O., et al., *Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(11): p. 1049-57.
139. Kaasch, A.J., et al., *Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies*. J Infect, 2014. **68**(3): p. 242-51.
140. Hübner, C., et al., *Analysis of MRSA-attributed costs of hospitalized patients in Germany*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014. **33**(10): p. 1817-22.
141. Köck, R., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe*. Euro Surveill, 2010. **15**(41): p. 19688.
142. Stewardson, A.J., et al., *The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study*. Euro Surveill, 2016. **21**(33).
143. Schwendener, S. and V. Perreten, *The bla and mec families of β -lactam resistance genes in the genera Micrococcus, Mammaliococcus and Staphylococcus: an in-depth analysis with emphasis on Micrococcus*. J Antimicrob Chemother, 2022. **77**(7): p. 1796-1827.
144. Becker, K., et al., *Plasmid-encoded transferable mecB-mediated methicillin resistance in Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis, 2018. **24**(2): p. 242-248.
145. Becker, K., M.Z. David, and R.L. Skov, *Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci*, in *Manual of Clinical Microbiology, 13th Edition*, K.C. Carroll, et al., Editors. 2023, ASM Press: Washington, DC. p. 392-428.
146. Becker, K. and R. Köck, *Staphylococci*, in *APIC Text of Infection Control and Epidemiology, 4th edition*, P. Grotta, Editor. 2014, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.: Washington, D.C.
147. Rybak, M.J., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm, 2020. **77**(11): p. 835-864.
148. Purja, S., et al., *Efficacy and safety of vancomycin compared with those of alternative treatments for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: An umbrella review*. J Evid Based Med, 2024.
149. Alosaimy, S., M.J. Rybak, and G. Sakoulas, *Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by β -lactams: a synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and β -lactam chemistry*. Lancet Infect Dis, 2024. **24**(3): p. e179-e188.
150. Hidayat, L.K., et al., *High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity*. Arch Intern Med, 2006. **166**(19): p. 2138-44.
151. Cavalcanti, A.B., et al., *Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): p. CD007022.
152. Svetitsky, S., L. Leibovici, and M. Paul, *Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(10): p. 4069-79.
153. Brown, N.M., et al., *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): updated guidelines from the UK*. JAC Antimicrob Resist, 2021. **3**(1): p. dlaa114.
154. Gould, F.K., et al., *Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(2): p. 269-89.
155. Dash, R.P., R.J. Babu, and N.R. Srinivas, *Review of the pharmacokinetics of dalbavancin, a recently approved lipoglycopeptide antibiotic*. Infect Dis (Lond), 2017. **49**(7): p. 483-492.

156. Molina, K.C., et al., *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dalbavancin*. Clin Pharmacokinet, 2022. **61**(3): p. 363-374.
157. Silverman, J.A., et al., *Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact*. J Infect Dis, 2005. **191**(12): p. 2149-52.
158. Dryden, M.S., *Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66 Suppl 4**: p. iv7-iv15.
159. Green, S.B., et al., *Toxin inhibition: Examining tetracyclines, clindamycin, and linezolid*. Am J Health Syst Pharm, 2024.
160. Drwiega, E.N. and K.A. Rodvold, *Penetration of Antibacterial Agents into Pulmonary Epithelial Lining Fluid: An Update*. Clin Pharmacokinet, 2022. **61**(1): p. 17-46.
161. Heidari, S. and H. Khalili, *Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice*. Eur J Clin Pharmacol, 2023. **79**(2): p. 195-206.
162. Iqbal, K., A. Milioudi, and S.G. Wicha, *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tedizolid*. Clin Pharmacokinet, 2022. **61**(4): p. 489-503.
163. Bassetti, M., et al., *Tedizolid phosphate for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections: an evidence-based review of its place in therapy*. Core Evid, 2019. **14**: p. 31-40.
164. Hall, R.G., 2nd, et al., *An evaluation of tedizolid for the treatment of MRSA infections*. Expert Opin Pharmacother, 2018. **19**(13): p. 1489-1494.
165. Horn, K.S., et al., *Pharmacokinetic drug evaluation of ceftobiprole for the treatment of MRSA*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017. **13**(4): p. 463-472.
166. Merker, A., et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ceftaroline fosamil*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014. **10**(12): p. 1741-50.
167. Del Rosso, J.Q., et al., *Clindamycin: A Comprehensive Status Report with Emphasis on Use in Dermatology*. J Clin Aesthet Dermatol, 2024. **17**(8): p. 29-40.
168. Brown, K.A., et al., *Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(5): p. 2326-32.
169. Forrest, G.N. and K. Tamura, *Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(1): p. 14-34.
170. Kahl, B.C., K. Becker, and B. Löffler, *Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections*. Clin Microbiol Rev, 2016. **29**(2): p. 401-27.
171. McCabe, W.R. and V. Lorian, *Comparison of the antibacterial activity of rifampicin and other antibiotics*. Am J Med Sci, 1968. **256**(4): p. 255-65.
172. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, *Anwendungsbeschränkung von Fluorchinolonen*. Dtsch Ärztebl, 2023. **120**(41): p. A1700-A1701.
173. Maraolo, A.E., et al., *Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(8).
174. Kawasuji, H., et al., *Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Antibiotics (Basel), 2023. **12**(4).
175. Holland, T.L., et al., *Ceftobiprole for Treatment of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia*. N Engl J Med, 2023. **389**(15): p. 1390-1401.
176. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. 285-92.
177. Claey's, K.C., et al., *Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections*. Antimicrob Agents Chemother, 2016. **60**(10): p. 5841-8.
178. Moise, P.A., et al., *Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation*. Clin Ther, 2016. **38**(1): p. 16-30.

179. Smith, J.R., et al., *High-dose daptomycin therapy for staphylococcal endocarditis and when to apply it*. Curr Infect Dis Rep, 2014. **16**(10): p. 429.
180. Timbrook, T.T., et al., *Association of Higher Daptomycin Dose (7 mg/kg or Greater) with Improved Survival in Patients with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*. Pharmacotherapy, 2018. **38**(2): p. 189-196.
181. Fowler, V.G., Jr., et al., *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 653-65.
182. Rehm, S.J., et al., *Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to Staphylococcus aureus: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(6): p. 1413-21.
183. Martí-Carvajal, A.J., et al., *A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **5**(5): p. CD009880.
184. Kanafani, Z., et al., *Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2010. **28**(8): p. 498-503.
185. Pujol, M., et al., *Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(9): p. 1517-1525.
186. Tong, S.Y.C., et al., *Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2020. **323**(6): p. 527-537.
187. Pericàs, J.M., et al., *Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a randomized clinical trial*. Clin Microbiol Infect, 2018. **24**(6): p. 673-676.
188. Delgado, V., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis*. Eur Heart J, 2023. **44**(39): p. 3948-4042.
189. Zhang, Y., et al., *Network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of antibiotics for the treatment of patients infected with complicated skin and soft structure infection and hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia*. Antimicrob Resist Infect Control, 2019. **8**: p. 72.
190. Wunderink, R.G., et al., *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Tedizolid Phosphate and Linezolid for Treatment of Ventilated Gram-Positive Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia*. Clin Infect Dis, 2021. **73**(3): p. e710-e718.
191. Wang, M., X. Liu, and Z. Tian, *A 600 mg of fixed-dose linezolid in renally impaired patients versus 15 mg/kg intermittent dose-optimized vancomycin in renally non-impaired patients: A single centre retrospective analysis for adult patients with hospital-acquired pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Trop Med Int Health, 2023. **28**(4): p. 315-323.
192. Kato, H., et al., *Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Glob Antimicrob Resist, 2021. **24**: p. 98-105.
193. Scarborough, M., et al., *Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT*. Health Technol Assess, 2019. **23**(38): p. 1-92.
194. Byren, I., et al., *Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(11): p. 5626-32.
195. Thwaites, G.E., et al., *Adjunctive rifampicin for Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2018. **391**(10121): p. 668-678.
196. Tsegka, K.G., et al., *Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022. **20**(1): p. 33-43.
197. Rieg, S., et al., *Combination therapy with rifampicin or fosfomycin in patients with Staphylococcus aureus bloodstream infection at high risk for complications or relapse: results*

- of a large prospective observational cohort. J Antimicrob Chemother*, 2020. **75**(8): p. 2282-2290.
198. Neurologie, D.G.f., *Ambulant erworbene bakterielle Meningoenzephalitis im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.
199. Luque, S., et al., *Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections*. *Int J Antimicrob Agents*, 2014. **44**(5): p. 409-15.
200. Pintado, V., et al., *Linezolid for therapy of Staphylococcus aureus meningitis: a cohort study of 26 patients*. *Infect Dis (Lond)*, 2020. **52**(11): p. 808-815.
201. Tsegka, K.G., et al., *Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020. **18**(7): p. 657-668.
202. Ntziora, F. and M.E. Falagas, *Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection*. *Ann Pharmacother*, 2007. **41**(2): p. 296-308.
203. Liu, Q., et al., *Efficacy and Safety of Antibiotics in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Infections: A Systematic Review and Network Meta-Analysis*. *Antibiotics (Basel)*, 2024. **13**(9).
204. Lan, S.H., et al., *Ceftaroline Efficacy and Safety in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infection: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *J Clin Med*, 2019. **8**(6).
205. Jame, W., B. Basgut, and A. Abdi, *Ceftobiprole mono-therapy versus combination or non-combination regimen of standard antibiotics for the treatment of complicated infections: A systematic review and meta-analysis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024. **109**(3): p. 116263.
206. He, R., et al., *The efficacy and adverse events of delafloxacin in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Front Pharmacol*, 2022. **13**: p. 975578.
207. Schaumburg, F., et al., *Trends in antimicrobial non-susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus from Germany (2004-2011)*. *Clin Microbiol Infect*, 2014. **20**(9): p. O554-7.
208. Arbeit, R.D., et al., *The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections*. *Clin.Infect.Dis.*, 2004. **38**(12): p. 1673-1681.
209. Mikamo, H., et al., *Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan - Results of a randomised, multicentre phase 3 study*. *J Infect Chemother*, 2018. **24**(6): p. 434-442.
210. Quist, S.R., et al., *Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections*. *Int J Antimicrob Agents*, 2012. **39**(1): p. 90-1.
211. Aikawa, N., et al., *Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections*. *J Infect Chemother*, 2013. **19**(3): p. 447-55.
212. Cardoso da Silva Ribeiro, Á., et al., *Comparative in vitro activity of Delafloxacin and other antimicrobials against isolates from patients with acute bacterial skin, skin-structure infection and osteomyelitis*. *Braz J Infect Dis*, 2024. **28**(6): p. 103867.
213. Giordano, P.A., J.M. Pogue, and S. Cammarata, *Analysis of Pooled Phase III Efficacy Data for Delafloxacin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*. *Clin Infect Dis*, 2019. **68**(Suppl 3): p. S223-S232.
214. Paul, M., et al., *Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2015. **350**: p. h2219.
215. Iversen, K., et al., *Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(5): p. 415-424.

216. Kaasch, A.J., et al., *Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk Staphylococcus aureus bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2024. **24**(5): p. 523-534.
217. Li, H.K., et al., *Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection*. N Engl J Med, 2019. **380**(5): p. 425-436.
218. Markowitz, N., E.L. Quinn, and L.D. Saravolatz, *Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of Staphylococcus aureus infection*. Ann Intern Med, 1992. **117**(5): p. 390-8.
219. O'Riordan, W., et al., *A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study*. Clin Infect Dis, 2018. **67**(5): p. 657-666.
220. Jame, W., B. Basgut, and A. Abdi, *Efficacy and safety of novel glycopeptides versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections including methicillin resistant Staphylococcus aureus: A systematic review and meta-analysis*. 2021. **16**: p. e0260539.
221. Monteagudo-Martínez, N., et al., *Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections, efficacy of Dalbavancin: a systematic review and meta-analysis*. 2022. **20**: p. 1477-1489.
222. Boucher, H.W., et al., *Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection*. N Engl J Med, 2014. **370**(23): p. 2169-79.
223. Jauregui, L.E., et al., *Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(10): p. 1407-15.
224. Corey, G.R., et al., *Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(2): p. 254-62.
225. Corey, G.R., et al., *Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections*. N Engl J Med, 2014. **370**(23): p. 2180-90.
226. Rappo, U., et al., *Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety*. Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(1): p. ofy331.
227. Nadipelly, J., P. Raghunath, and J. Kothapalli, *Efficacy of Dalbavancin and Telavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*. Maedica (Bucur), 2018. **13**(3): p. 208-212.
228. Kresken, M., et al., *Glycopeptide resistance in Enterococcus spp. and coagulase-negative staphylococci from hospitalised patients in Germany: occurrence, characteristics and dalbavancin susceptibility*. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2022. **28**: p. 102-107.
229. Xie, O., et al., *Epidemiology, treatment and outcomes of bloodstream infection due to vancomycin-resistant enterococci in cancer patients in a vanB endemic setting*. BMC infectious diseases, 2020. **20**(1): p. 228-228.
230. Maschmeyer, G., et al., *Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)*. Ann Oncol, 2015. **26**(1): p. 21-33.
231. Rademacher, J., et al., *Key summary of German national guideline for adult patients with nosocomial pneumonia- Update 2024 Funding number at the Federal Joint Committee (G-BA): 01VSF22007*. Infection, 2024. **52**(6): p. 2531-2545.
232. Leitlinie:, D.G.f.U.e.V.H.S., *Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen*. AWMF #043/044, 2024.
233. De Waele, J.J., et al., *The Role of Abdominal Drain Cultures in Managing Abdominal Infections*. Antibiotics (Basel, Switzerland), 2022. **11**(5): p. 697.

234. Fischer MA, B.J., Kriebel N, Weber RE, Wohlfarth E, Maechler F, Noll I, Abu Sin M, Werner G, *Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update*. *Epid Bull*, 2023. **28**: p. 3-17.
235. Shi, C., et al., *Efficacy and safety of daptomycin versus linezolid treatment in patients with vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: An updated systematic review and meta-analysis*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2020. **21**: p. 235-245.
236. Aslam, W., et al., *Impact of Inappropriate Antibiotic Therapy in Vancomycin-Resistant Enterococcus Bacteremia*. *American Journal of Therapeutics*, 2020. **28**(4): p. e388-e396.
237. Britt, N.S., et al., *Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2015. **61**(6): p. 871-878.
238. Britt, N.S., et al., *Effect of Continuous and Sequential Therapy among Veterans Receiving Daptomycin or Linezolid for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Bacteremia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017. **61**(5): p. e02216-16.
239. Chuang, Y.C., et al., *Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016. **22**(10): p. 890.e1-890.e7.
240. Chuang, Y.-C., et al., *Survival of Patients With Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Bacteremia Treated With Conventional or High Doses of Daptomycin or Linezolid Is Associated With the Rate of Bacterial Clearance**. *Critical Care Medicine*, 2018. **46**(10): p. 1634-1642.
241. Hayakawa, K., et al., *Impact of different antimicrobial therapies on clinical and fiscal outcomes of patients with bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014. **58**(7): p. 3968-3975.
242. Moise, P.A., et al., *Clinical Outcomes of Daptomycin for Vancomycin-resistant Enterococcus Bacteremia*. *Clinical Therapeutics*, 2015. **37**(7): p. 1443-1453.e2.
243. Patel, K., et al., *Assessing outcomes of adult oncology patients treated with linezolid versus daptomycin for bacteremia due to vancomycin-resistant Enterococcus*. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2014. **22**(2): p. 212-218.
244. Yang, M.-C., et al., *Antibiotic Stewardship Related to Delayed Diagnosis and Poor Prognosis of Critically Ill Patients with Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia: A Retrospective Cohort Study*. *Infection and drug resistance*, 2022. **15**: p. 723-734.
245. Ye, J., Jr., et al., *Clinical characteristics and treatment outcomes of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2018. **51**(6): p. 705-716.
246. Chuang, Y.-C., et al., *Influence of daptomycin dose and fosfomycin susceptibility on outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bloodstream infections treated with daptomycin and fosfomycin combination*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2022. **77**(5): p. 1436-1443.
247. Fischer MA, B.J., Kriebel N, Weber RE, Wohlfarth E, Maechler F, Noll I, Abu Sin M, Werner G: , *Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland – Update* *Epid Bull*, 2023. **28**: p. 3-17.
248. Bahrs, C., et al., *Short-course versus long-course antibiotic treatment for uncomplicated vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: a retrospective multicentre cohort study*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2023. **29**(2): p. 200-207.
249. Cheah, A.A.Y., et al., *Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013. **19**(4): p. E181-E189.
250. Cairns, K.A., et al., *Therapeutics for Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections*. *Clinical microbiology reviews*, 2023. **36**(2): p. e0005922-e0005922.
251. Hanai, Y., et al., *Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of*

- Therapeutic Drug Monitoring*. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2022. **77**(4): p. 869-879.
252. Kim, S.-H., et al., *Evaluating the optimal dose of teicoplanin with therapeutic drug monitoring: not too high for adverse event, not too low for treatment efficacy*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2019. **38**(11): p. 2113-2120.
253. Ueda, T., et al., *Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 µg/mL using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days*. BMC pharmacology & toxicology, 2020. **21**(1): p. 50-50.
254. Tseng, T.-C., et al., *The Combination of Daptomycin with Fosfomycin is More Effective than Daptomycin Alone in Reducing Mortality of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study*. Infectious diseases and therapy, 2023. **12**(2): p. 589-606.
255. Heizmann, W.R., et al., *Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria*. Infection, 2015. **43**(1): p. 37-43.
256. Eckmann, C., et al., *Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013. **68**(suppl 2): p. ii25-ii35.
257. Meng, R., et al., *The efficacy and safety of eravacycline compared with current clinically common antibiotics in the treatment of adults with complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis*. Frontiers in medicine, 2022. **9**: p. 935343-935343.
258. Fang, Z., et al., *Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice*. Talanta, 2024. **266**: p. 124996.
259. Lennernäs, H., J. Cook, and D.A. Hesselink, *Therapeutic drug monitoring—Does it really matter?* British Journal of Clinical Pharmacology, 2024. **91**(6): p. 1527-1529.
260. Mohd Rozi, N.A., et al., *Therapeutic drug monitoring-guided piperacillin dosing in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: a systematic review*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2024. **79**(12): p. 3078-3090.
261. Roberts, J.A., et al., *Resistance Optimised Antibiotic Dosing (The ROAD Study): Is dosing of meropenem and piperacillin-tazobactam optimised to prevent the emergence of antibiotic resistance safe and feasible in the ICU? A pilot study*. CMI Communications, 2025. **2**(1): p. 105051.
262. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Prolonged vs Intermittent Infusions of β-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock*. JAMA, 2024. **332**(8): p. 638.
263. Dulhunty, J.M., J.A. Roberts, and J. Lipman, *Continuous vs Intermittent β-Lactam Antibiotic Infusions for Sepsis—Reply*. JAMA, 2025. **333**(2): p. 174.
264. Finch, N.A., et al., *Pharmacokinetics of cefiderocol in a patient with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis: A case report*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2024. **45**(1): p. 66-69.
265. Marín-Cerezuela, M., et al., *Cefiderocol pharmacokinetics in critically ill patients undergoing ECMO support*. Critical Care, 2024. **28**(1).
266. Magiorakos, A.P., et al., *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(3): p. 268-81.

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	31.10.2025
Nächste Überprüfung geplant:	30.10.2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online