

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	124
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	124
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	126
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	126
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	127

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Antibiotika zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (HAP/VAP) .....	13
Tabelle 2-4: Antibiotika zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen (complicated intra-abdominal infections, cIAI) .....	87
Tabelle 2-5: Antibiotika zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen (complicated urinary-tract infections, cUTI) .....	101
Tabelle 2-6: Antibiotika zur Behandlung akuter Pyelonephritis.....	121
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	124
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	126

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Übersicht über Beta-Laktamasen nach Ambler Klassifikation. ....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AmpC	Ambler Klasse C Beta-Laktamase
APACHE-II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
BSAC	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
CE	Clinically evaluable (klinisch evaluierbaren Patienten)
CTX	Cefotaxime hydrolyzing capabilities (Fähigkeit Cefotaxim zu hydrolisieren)
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
cIAI	Complicated intra-abdominal infection (komplizierte intraabdominelle Infektion)
cLUTI	Complicated lower urinary tract infection (komplizierte untere Harnwegsinfektionen)
cUTI	Complicated urinary-tract infections (komplizierte Harnwegsinfektionen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Breitspektrum-Beta-Laktamase)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAP	Hospital-acquired pneumonia (im Krankenhaus erworbene Pneumonie)
IMP	Imipenem-hydrolysierende-(Carbapenemase)
KPC	Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
MBLs	Metallo-Beta-Laktamasen
ME	Mikrobiologisch evaluierbar
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MIC	Minimale Hemmkonzentration
MSD	MSD SHARP & DOHME GMBH
NAK	Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland
NDM	Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OXA	Oxacillin-hydrolysierende Beta-Laktamase
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PZN	Pharmazentralnummer
SHV	Sulhydryl-variabel (Beta-Laktamase-Typ)
TEM	Temoneira-Beta-Laktamase
VAP	Ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VIM	Verona-Integron-Metallo-Beta-Laktamase

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ceftolozan/Tazobactam
<b>Handelsname:</b>	Zerbaxa®
<b>ATC-Code:</b>	J01DI54

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11349622	EU/1/15/1032/001	1 g/0,5 g	10 Durchstechflaschen

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Wirkmechanismus

Zerbaxa® ist die Kombination aus dem Cephalosporin Ceftolozan und dem Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) Tazobactam. „Ceftolozan gehört zur Gruppe der Cephalosporine. Ceftolozan wirkt bakterizid über die Bindung an wichtige Penicillin-bindende Proteine (PBP), was zu einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese und damit zum Zelltod führt.“ (1, 2).

„Tazobactam ist ein strukturell mit den Penicillinen verwandtes Beta-Laktam“, wirkt selbst allerdings nicht antibakteriell (2). „Es ist ein Inhibitor zahlreicher molekularer Klasse A-Beta-Laktamasen, einschließlich sogenannter ESBL-(extended-spectrum beta lactamases) Enzyme vom Typ CTX-M-, SHV- und TEM-Enzymen“ (1).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Resistenz gramnegativer Stäbchen gegenüber Beta-Laktam Antibiotika ist häufig bedingt durch die Expression von Beta-Laktamasen, die den Beta-Laktamring hydrolysieren können. Aufgrund der großen Diversität dieser Enzyme und ihrer hohen medizinischen Relevanz, gab es bereits seit den 1970er Jahren Bestrebungen hinzu einer Klassifikation der Beta-Laktamasen. Die von Ambler 1980 vorgeschlagene Klassifikation beruht auf der Primärstruktur, also der Ähnlichkeit der Aminosäuresequenz zwischen den einzelnen Beta-Laktamasen (3). Diese Klassifikation umfasst insgesamt vier Klassen – A, B, C und D – und wird in Abbildung 2-1 dargestellt. Eine funktionelle Verwandtschaft besteht zwischen Enzymen der Ambler Klassen A, C und D, da bei diesen die katalytische Aktivität jeweils auf einem funktionellen Serinrest im aktiven Zentrum beruht. Ansonsten bestehen keinerlei signifikante strukturelle Gemeinsamkeit zwischen den Enzymen dieser Ambler Klassen. Die Enzyme der Ambler Klasse B benötigen für ihre Funktion ein oder zwei Zinkionen, weshalb sie auch als Metallo-Beta-Laktamasen bezeichnet werden (4). Leider lässt sich anhand der Ambler Klassifikation nicht verlässlich auf das Aktivitätsspektrum des einzelnen Enzyms schließen. So umfasst beispielsweise die umfangreichste Ambler Klasse A sowohl Enzyme, die Carbapeneme



inaktivieren können (KPC – *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), als auch Enzyme, die keine klinisch bedeutsame Aktivität gegenüber Carbapenemen haben (TEM-1, SHV-1). Das breiteste Aktivitätsspektrum besitzen die Enzyme der Ambler Klasse B, welche eine Aktivität gegenüber den meisten Beta-Laktamen, mit Ausnahme der Monobaktame, zeigen. Besonders Enzyme der CTX-M ESBL-Familie, Enzyme der KPC-Familie und Metallo-Beta-Laktamasen der VIM-, IMP-, und NDM-1-Familien werden insbesondere bei Enterobacterales<sup>1</sup> durch mobile genetische Elemente, sogenannte Plasmide übertragen und haben sich so zu einem weltweiten Problem entwickelt (6).

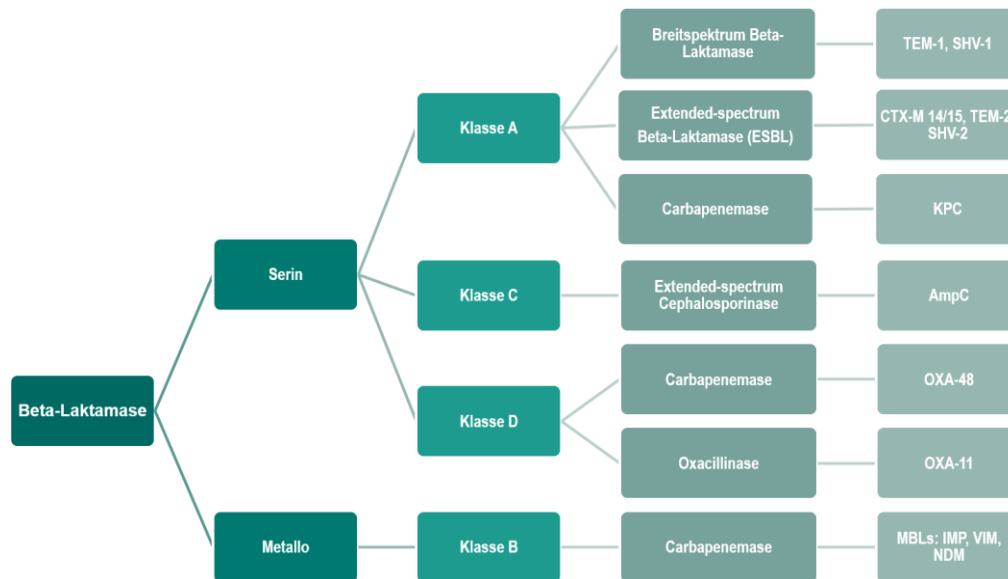


Abbildung 2-1: Übersicht über Beta-Laktamasen nach Ambler Klassifikation.

Abbildung von MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden als MSD bezeichnet) nach Informationen aus Ambler (1980), Bush (2010) und Pournaras (2010)

Quellen: 3, 6, 7

Beta-Laktamasen lassen sich teilweise durch BLI hemmen, die an das Enzym binden und somit das Beta-Laktam-Antibiotikum vor der Hydrolyse schützen. Das Spektrum der ersten Generation von BLI beschränkt sich hierbei auf einige Enzyme der Klasse A (8-10) Mit Avibactam wurde neuerdings der erste BLI der Zweiten Generation in fixer Kombination mit Ceftazidim zugelassen. Avibactam hat gegenüber den BLI der Ersten Generation, ein um Enzyme der Ambler Klasse C und wenige Enzyme der Ambler Klasse D erweitertes Spektrum (11).

<sup>1</sup> Im Dokument wird durchgängig von Enterobacterales gesprochen, auch für den Fall, dass die zitierte Primärquelle von Enterobacteriaceae spricht. Dies hat folgenden Hintergrund: 2016 wurden aus der ursprünglichen taxonomischen Familie Enterobacteriaceae mehrere Gattungen herausgelöst und neuen Familien zugeordnet. So gehören die Gattungen *Morganella* und *Proteus* nicht weiter zur Familie der Enterobacteriaceae, sondern zur neu gegründeten Familie *Morganellaceae*. Die ebenfalls neu gegründete Ordnung der Enterobacterales umfasst sowohl die Enterobacteriaceae, *Morganellaceae* und weitere taxonomische Familien. Korrekterweise wird Enterobacterales nun verwendet, um alle ursprünglichen Mitglieder der Familie der Enterobacteriaceae einzuschließen. Auch diejenigen, die seit der Reorganisation 2016 nicht mehr zur Familie der Enterobacteriaceae gehören. (5)

Zerbaxa® ist das erste zugelassene Präparat, bei dem ein Wirkstoff aus der Gruppe der Cephalosporine mit einem BLI kombiniert wird. Cephalosporine gehören zur Klasse der Beta-Laktam-Antibiotika und bilden gemeinsam mit den Cephamicinen die Gruppe der Cepheme. Den gemeinsamen Grundkörper der Cephalosporine bildet die 7-Aminocephalosporansäure. An Position 7, sowie an Position 3 der Aminocephalosporansäure sind durch R1- bzw. R2-Substituenten Modifikationen des Grundgerüsts möglich (2).

Das Cephalosporin mit der größten anti-pseudomonalen Aktivität war, bis zum Zeitpunkt der Entwicklung von Ceftolozan und bis zur Zulassung von Zerbaxa®, Ceftazidim (12). Dieses zeigt allerdings eine geringe Aktivität gegen AmpC-produzierende Stämme (13). Bei der Entwicklung von Ceftolozan stand daher – ausgehend von der Molekülstruktur des Ceftazidims – eine gezielte Erweiterung des Wirksamkeitsspektrums gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) im Fokus (12). Hierbei waren die wichtigsten Ziele, die hohe Affinität des Ceftazidims gegenüber PBP beizubehalten und gleichzeitig eine erhöhte Permeabilität durch die äußere Membran, sowie eine erhöhte Stabilität gegenüber AmpC-Beta-Laktamasen zu erreichen. Bezüglich der Stabilität von Ceftolozan gegenüber AmpC-Beta-Laktamasen erwiesen sich insbesondere sterisch anspruchsvolle R2-Substituenten an der 3-Position des Cephalosporin-Grundgerüsts als wirkungsvoll (12). Eine weitere Gruppe von Beta-Laktam-Antibiotika mit hoher anti-pseudomonaler Aktivität sind die Carbapeneme. Deren hohe Aktivität gegenüber diesen Erregern beruht höchstwahrscheinlich auf der guten Permeabilität dieser Wirkstoffe durch die äußere Zellmembran (Kryptizität). Die geringe Molekülgröße der Carbapeneme, sowie die Basizität des C-2 Substituenten ermöglichen hierbei insbesondere die Permeation durch Porine des Typs D2 in der Zellmembran von *P. aeruginosa* (14) Diese Moleküleigenschaften der Carbapeneme wurden bei Ceftolozan durch die Präsenz basischer Gruppen innerhalb des R2-Substituenten an der 3-Position gezielt nachgeahmt. Während die Sensibilität von *P. aeruginosa* Isolaten mit Mutationen im D2-Porin gegenüber Carbapenemen in der Regel bis hin zur klinischen Unwirksamkeit abnimmt, bleibt die Wirksamkeit von Ceftolozan gegenüber solchen Isolaten erhalten (13).

Es existiert keine internationale standardisierte Gruppeneinteilung der Cephalosporine. Durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) werden die parenteralen Cephalosporine aktuell in fünf Gruppen eingeteilt. Dieser Einteilung liegt die antibakterielle Aktivität der jeweiligen Cephalosporine zugrunde. Hierbei ist die Aktivität der Cephalosporine von Gruppe 1 bis Gruppe 3 gegenüber gramnegativen Erregern steigend, während die Aktivität von Cephalosporinen der Gruppe 1 gegenüber grampositiven Erregern am höchsten ist und bis Gruppe 3 abnimmt. So zeigt Cephazolin als Vertreter der Gruppe 1 eine vorwiegende Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken und Streptokokken, während die klinische Wirksamkeit von Ceftazidim als Cephalosporin der Gruppe 3b gegenüber diesen Erregern als nicht ausreichend eingestuft wird. Bei den Vertretern der Gruppen 4 und 5 wird die Wirksamkeit der Gruppe 3 Cephalosporine mit einer gegenüber Ceftazidim erweiterten Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern kombiniert (15).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ceftolozan wurde durch die PEG als Cephalosporin der Gruppe 3c eingestuft. Dies spiegelt die gezielten Weiterentwicklungen des Ceftazidim mit dem Ziel eines erweiterten Aktivitätsspektrums gegenüber gramnegativen Erregern, insbesondere *P. aeruginosa* wider.

*Resistenzmechanismus*

„Die bakteriellen Resistenzmechanismen gegen Ceftolozan/Tazobactam umfassen unter anderem:

- Bildung von Beta-Laktamasen, welche Ceftolozan hydrolysieren können und nicht von Tazobactam gehemmt werden
- Modifikation von PBPs

Tazobactam hemmt nicht alle Klasse A Enzyme. Weiter hemmt Tazobactam folgende Arten von Beta-Laktamasen nicht:

- AmpC-Enzyme, gebildet von Enterobacterales
- Serin-basierte Carbapenemasen (z. B. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasen [KPC])
- Metallo-Beta-Laktamasen (z. B. New Delhi Metallo-Beta-Laktamase [NDM])
- Ambler Klasse D-Beta-Laktamasen (OXA-Carbapenemasen)“ (1).

*Grenzwerte*

„Vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) wurden folgende Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen festgelegt:

Erreger	Art der Infektion	Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)	
		Empfindlich	Resistent
Enterobacterales	Komplizierte intraabdominelle Infektionen* Komplizierte Harnwegsinfektionen* Akute Pyelonephritis*	≤ 1	> 1
Enterobacterales	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	Komplizierte intraabdominelle Infektionen* Komplizierte Harnwegsinfektionen* Akute Pyelonephritis* Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**	≤ 4	> 4

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

H. influenzae	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie**	≤ 0,5	> 0,5
* Basierend auf 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden. ** Basierend auf 2 g Ceftolozan/1 g Tazobactam intravenös alle 8 Stunden.			

Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger

Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien für die unter jeder Indikation aufgeführten Krankheitserreger, die in vitro empfindlich gegen Zerbaxa® waren, nachgewiesen:

***Komplizierte intraabdominelle Infektionen***Gram-negative Bakterien

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa

Gram-positive Bakterien

- Streptococcus anginosus
- Streptococcus constellatus
- Streptococcus salivarius

***Komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis***Gram-negative Bakterien

- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis

***Im Krankenhaus erworbene Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie***Gram-negative Bakterien

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Eine klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Erreger ist nicht erwiesen, obwohl In-vitro-Studien auf eine Empfindlichkeit dieser Erreger gegen Zerbaxa<sup>®</sup> schließen lassen, solange sie keine erworbenen Resistenzmechanismen aufweisen:

- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*
- *Serratia liquefaciens*

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass die folgenden Spezies nicht gegen Ceftolozan/Tazobactam empfindlich sind:

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium* (1).

Die in Deutschland in den Anwendungsgebieten (AWG) von Zerbaxa<sup>®</sup> zugelassenen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen wurden basierend auf einer Recherche (Stand 16.12.2019) in der Arzneimittelinformationssystem Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ermittelt und sind nachfolgend in Tabellen, getrennt nach den einzelnen Indikationsgebieten, aufgeführt.

- Tabelle 2-3: Antibiotika zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (HAP/VAP)
- Tabelle 2-4: Antibiotika zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen
- Tabelle 2-5: Antibiotika zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen
- Tabelle 2-6: Antibiotika zur Behandlung akuter Pyelonephritis

Im Anschluss an die jeweilige Tabelle werden die Wirk- und Resistenzmechanismen der Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen beschrieben, die für die jeweilige Indikation therapeutisch sinnvoll sind.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ferner werden für die Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen die EUCAST Grenzwerte und die Resistenzdaten für diejenigen Erreger angegeben, die für das Wirkspektrum von Zerbaxa® relevant sind.

Sollte ein Wirkstoff/eine Wirkstoffkombination aus bestimmten Gründen für die jeweilige Indikation als nicht relevant zu betrachten sein, so wurde dies in der Kommentarspalte der Tabelle angemerkt und im Fließtext entsprechend begründet. Darüber hinaus wurde in der Kommentarspalte auf ein anderes Indikationsgebiet referenziert, wenn der Wirk- und Resistenzmechanismus dort bereits beschrieben worden ist.

**Antibiotika zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)**

Für die Recherche nach zugelassenen Wirkstoffen für die HAP, einschließlich VAP, wurden Antibiotika berücksichtigt, die im AWG Pneumonie oder verwandte Begriffe listen. Wirkstoffe, die explizit nur für die ambulant erworbene Pneumonie zugelassen sind, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 2-3: Antibiotika zur Behandlung der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (HAP/VAP)

ATC-Code:	Wirkstoff	Kommentar
<b>Penicilline mit erweitertem Spektrum (J01CA), sowie deren Kombinationen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (J01CR)</b>		
J01CA01	Ampicillin	--
J01CR01	Ampicillin + Sulbactam	--
J01CA04	Amoxicillin	Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie; Diskutiert unter cUTI
J01CR02	Amoxicillin + Clavulansäure	In diesem Indikationsgebiet existieren zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff, die jedoch nicht vermarktet werden (z. B. Amoxicillin plus Heumann 500/125 mg Filmtabletten).
J01CA10	Mezlocillin	Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.
J01CA12	Piperacillin	--
J01CR05	Piperacillin + Tazobactam	--
J01CA17	Temocillin	--

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code:	Wirkstoff	Kommentar
<b>Beta-Laktamase-sensitive Penicilline (J01CE)</b>		
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	--
<b>Beta-Laktamase-resistente Penicilline (J01CF)</b>		
J01CF05	Flucloxacillin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Cephalosporine der Ersten Generation (J01DB)</b>		
J01DB01	Cefalexin	--
J01DB04	Cephazolin	--
J01DB05	Cefadroxil	--
<b>Cephalosporine der Zweiten Generation (J01DC)</b>		
J01DC04	Cefaclor	--
<b>Cephalosporine der Dritten Generation (J01DD)</b>		
J01DD01	Cefotaxim	--
J01DD02	Ceftazidim	--
J01DD52	Ceftazidim + Avibactam	--
J01DD08	Cefixim	--
J01DD13	Cefpodoxim	--
J01DD54	Ceftriaxon	--
<b>Cephalosporine der Vierten Generation (J01DE)</b>		
J01DE01	Cefepim	--
<b>Carbapeneme (J01DH)</b>		
J01DH02	Meropenem	--
J01DH52	Meropenem + Vaborbactam	Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.
J01DH51	Imipenem + Cilastatin	--
<b>Andere Cephalosporine und Peneme (J01DI)</b>		
J01DI01	Ceftobiprol	--
<b>Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim (J01EE)</b>		
J01EE01	Sulfamethoxazol + Trimetoprim	--
<b>Makrolide (J01FA)</b>		
J01FA01	Erythromycin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
J01FA02	Spiramycin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code:	Wirkstoff	Kommentar
J01FA06	Roxithromicin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
J01FA09	Clarithromycin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
J01FA10	Azitromycin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Lincosamide (J01FF)</b>		
J01FF01	Clindamycin	--
<b>Aminoglykoside (J01G)</b>		
J01GB01	Tobramycin	--
J01GB03	Gentamicin	--
J01GB06	Amikacin	--
<b>Fluorchinolone (J01MA)</b>		
J01MA01	Ofloxacin	--
J01MA02	Ciprofloxacin	--
<b>Glykopeptidantibiotika (J01XA)</b>		
J01XA01	Vancomycin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
J01XA02	Teicoplanin	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Polymyxine (J01XB)</b>		
J01XB01	Colistin	--
<b>Andere Antibiotika (J01XX)</b>		
J01XX01	Fosfomycin	--
J01XX08	Linezolid	Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
Stand 16.12.2019 cUTI: Complicated urinary-tract infections (komplizierte Harnwegsinfektionen); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss Quellen: 16-62		

**Penicilline mit erweitertem Spektrum (J01CA), sowie deren Kombinationen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (J01CR)*****Ampicillin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (18).



*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Ampicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin verfügt nur über eine geringe Beta-Laktamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Beta-Laktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterienspezies bilden nahezu alle Stämme Betalaktamase. Diese Spezies sind somit von Natur aus gegen Ampicillin resistent (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin besteht mit Amoxicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.“ (18).

*Grenzwerte*

"Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent.

Die Testung von Ampicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (18).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Enterococcus spp.	≤4 mg/l	> 8 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte *	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l
* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik Quelle: Auszug aus 18		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: April 2019):" (18).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Penicillin-sensibel)
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium +
Staphylococcus aureus +
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli +
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>

<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
Staphylococcus aureus (Penicillin-resistent)
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Klebsiella spp.
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
Quelle: Auszug aus 18

### ***Ampicillin + Sulbactam***

#### *Wirkmechanismus*

"Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung." (18).

In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalaktamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomal kodierten Betalaktamasen von gramnegativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen z. B. bei Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus mirabilis und Haemophilus influenzae vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen durch Sulbactam hemmbar sind.“(24).

#### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Ampicillin/Sulbactam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin/Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken gegenüber Ampicillin/Sulbactam beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika resistent.

- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin/Sulbactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.“ (24).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Ampicillin/ Sulbactam erfolgt unter Verwendung einer Verdünnungsreihe von Ampicillin in Anwesenheit einer konstanten Konzentration von 4 mg/l Sulbactam. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte" (24).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales	$\leq 8 \text{ mg/l}^{\text{N}}$	$> 8 \text{ mg/l}^{\text{N}}$
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	$\_1)$	$\_1)$
Enterococcus spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	$\_2)$	$\_2)$
Haemophilus influenzae	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
Gramnegative Anaerobier	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
Grampositive Anaerobier	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3)*</sup>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Raoultella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pseudotuberculosis*

I: > 0,5 ≤ 8 mg/l. D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Ampicillin/Sulbactam einer höheren Dosis (z. B. 3 x 3 g i.v. bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

1) Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

2) Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) und *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

3) Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 3 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 4 g.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Quelle: Auszug aus 24

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin/ Sulbactam in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/ Sulbactam anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018).“ (24).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>o</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter koseri</i> <sup>o</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
<i>Andere Mikroorganismen</i>
° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. ∋ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %. Quelle: Auszug aus 24

**Amoxicillin + Clavulansäure***Wirkmechanismus*

„Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zelllyse und zum Absterben führt.

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

Clavulansäure ist ein Betalaktam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist. Es inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert dadurch die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein übt keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung aus.“ (8)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Resistenzmechanismus*

„Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sind:

- Inaktivierung durch solche bakteriellen Betalaktamasen, die selbst nicht durch Clavulansäure inhibiert werden, einschließlich Klasse B, C und D.
- Veränderung der PBPs, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

Impermeabilität der Bakterien oder Mechanismen von Effluxpumpen können bakterielle Resistenz, insbesondere bei Gram-negativen Bakterien, verursachen oder fördern.“ (8).

*Grenzwerte*

„Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure sind diejenigen des "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)".“ (8).

Erreger	Grenzwerte für die Empfindlichkeit (µg/ml)		
	Empfindlich	intermediar	resistent
Haemophilus influenzae <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Enterococcus <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Enterobacteriaceae <sup>1, 3</sup>	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobier <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobier <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte <sup>1</sup>	≤ 2	4 – 8	> 8
<p>1 Die angegebenen Werte gelten für die Amoxicillin-Konzentrationen. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.</p> <p>2 Die angegebenen Werte sind Oxacillin-Konzentrationen.</p> <p>3 Der Resistenz-Grenzwert von R &gt; 8 mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent angegeben werden.</p> <p>Quelle: Auszug aus 8</p>			

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken, und Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt. Im Bedarfsfall ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.“ (8).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

„Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Februar 2018) finden Sie in folgender Tabelle:“ (8).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich) <sup>‡</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae <sup>1</sup>
Proteus mirabilis <sup>\$ N &amp;</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium <sup>\$</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli <sup>\$ N &amp;</sup>
Klebsiella oxytoca <sup>\$ N</sup>
Klebsiella pneumoniae <sup>\$ N</sup>
Proteus vulgaris <sup>\$ N</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Morganella morganii
Pseudomonas spp.
Serratia spp.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<b>Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)</b>
<p>\$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.</p> <p>N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland (NAK) hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismen (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: <i>Citrobacter amalonaticus</i>, <i>Citrobacter koseri</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Escherichia hermannii</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus penneri</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Raoultella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p> <p>I: <math>&gt; 0,5 \leq 8</math> mg/L.</p> <p>D. h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Amoxicillin/Clavulansäure einer höheren Dosis (z. B. 3 x 2,2 g parenteral bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf. Bei der Dosierung sollte beachtet werden, dass die tägliche Dosis von Clavulansäure maximal 600 mg beträgt.</p> <p>£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.</p> <p>&amp; Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis beträgt die Resistenzrate <math>&lt; 10</math> %</p> <p>Hinweis: Folgende Fußnoten sind für die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zu verwenden:      Intravenöse Darreichungsformen mit einem Amoxicillin/ Clavulansäure Verhältnis von 5:1 und 10:1:      1 In manchen Ländern der EU wurde über Stämme mit einer verringerten Empfindlichkeit mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % berichtet.</p> <p>Quelle: Auszug aus 8</p>

***Mezlocillin***

Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.

***Piperacillin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Piperacillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (20).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Piperacillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Piperacillin verfügt nur über mäßige Betalaktamase-Stabilität, so dass es gegen die meisten Betalaktamase-bildenden Bakterien unwirksam ist. Von einigen Bakterienspezies bildet ein hoher Anteil der Stämme Betalaktamase (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Piperacillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Piperacillin verantwortlich.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Unzureichende Penetration von Piperacillin durch die äußere Zellwand kann bei gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBP's nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Piperacillin aktiv aus der Zelle transportiert werden. Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Piperacillin besteht mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.“ (20).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Piperacillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdunnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Piperacillin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (20).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Pseudomonas spp. <sup>1)</sup>	≤ 16 mg/l	> 16 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>
Enterococcus faecalis <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>	– <sup>3)</sup>
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>	– <sup>2)</sup>
Haemophilus influenzae <sup>4)</sup>	– <sup>4)</sup>	– <sup>4)</sup>
Gramnegative Anaerobier <sup>2)</sup>	≤ 16 mg/l	> 16 mg/l
Grampositive Anaerobier <sup>2)</sup>	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>5)*</sup>	≤ 4 mg/l <sup>5)</sup>	> 16 mg/l <sup>5)</sup>

1) Grenzwerte beziehen sich auf eine hohe Tagesdosis von 4 x 4 g.

2) Für Staphylococcus spp., Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) und Streptococcus pneumoniae, gramnegative Anaerobier und grampositive Anaerobier wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

3) Für Enterococcus faecalis wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.

4) Betalaktamase-bildende Stämme von Haemophilus influenzae sind als resistent zu werten.

5) Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 4 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis 4 x 4 g.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

Quelle: Auszug aus 20

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Piperacillin Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Februar 2018)" (20):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis <sup>\$</sup>
Staphylococcus aureus (Penicillin-sensibel)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae <sup>o</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>+</sup>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli <sup>+</sup>
Klebsiella oxytoca <sup>\$</sup>
Klebsiella pneumoniae <sup>\$</sup>
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa <sup>o</sup>
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus (Penicillin-resistent)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<p>° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.</p> <p>\$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.</p> <p>⇒ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei &lt; 10 %.</p> <p>+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.</p> <p>Quelle: Auszug aus 20</p>

***Piperacillin + Tazobactam****Wirkmechanismus*

„Piperacillin, ein halbsynthetisches Breitband-Penicillin, übt eine bakterizide Wirkung aus, indem es sowohl die Septum- als auch die Zellwandsynthese hemmt.

Tazobactam, ein in seiner Struktur mit den Penicillinen verwandtes Betalactam, ist ein Hemmer vieler Betalactamasen, die häufig zu einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen führen, aber es hemmt nicht die AmpC-Enzyme oder Metallo-Betalactamasen. Tazobactam erweitert das antibiotische Spektrum von Piperacillin, so dass viele Betalactamase-bildende Bakterien mit eingeschlossen werden, die eine Resistenz gegen Piperacillin allein gebildet haben.“ (25).

*Resistenzmechanismus*

„Die zwei wichtigen Resistenzmechanismen von Piperacillin/Tazobactam sind:

- Inaktivierung der Piperacillin-Komponente durch jene Betalactamasen, die nicht durch Tazobactam gehemmt werden: Betalactamasen der Molekularklassen B, C und D. Darüber hinaus bietet Tazobactam keinen Schutz gegen ESBL (Extended-Spectrum-Betalactamasen) in den Enzymgruppen der Molekularklassen A und D.
- Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine (PBP); dies führt zu einer reduzierten Affinität von Piperacillin für das molekulare Ziel im Bakterium.

Zudem können, insbesondere bei Gram-negativen Bakterien, Veränderungen bei der Permeabilität der bakteriellen Membran sowie eine Expression von Multidrug-Efflux-Transportern zu einer bakteriellen Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam beitragen bzw. diese verursachen.“ (25).

*Grenzwerte*

„EUCAST Klinische MHK-Grenzwerte für Piperacillin/Tazobactam (Version 2.0, 2012-01-01).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/L)	
	S ≤	R
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Pseudomonas spp. <sup>2</sup>	16 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>
Gram-positive Anaerobier (außer Clostridium difficile)	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Gram-negative Anaerobier	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Nicht-speziesbedingte Grenzwerte <sup>4</sup>	4	16

1 Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Tazobactam-Konzentration auf 4 mg/l festgelegt.  
2 Grenzwerte basieren auf hohen Therapiedosen (mit oder ohne Tazobactam, 4 g x 4).  
3 Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Beta-Lactam Inhibitor-Konzentration auf 4 mg/l festgelegt.  
4 Grenzwerte gelten für die Piperacillin/Tazobactam Dosierung von 4 g x 3."  
Quelle: 25

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Gegebenenfalls ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz den Nutzen der Anwendung des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionen in Frage stellt.“ [...]

„Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2017) finden Sie in folgender Tabelle:" (25).

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) <sup>£</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris <sup>°</sup>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium <sup>§, +</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Pseudomonas aeruginosa <sup>⊃</sup>
<p>° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.</p> <p>£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegen Piperacillin/Tazobactam resistent.</p> <p>⊃ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei &lt; 10 %.</p> <p>§ Spezies mit natürlicher mäßiger Empfindlichkeit.</p> <p>+ Spezies, für die in einem/einer oder mehreren Ländern/Regionen/Gegenden der EU hohe Resistenzraten von über 50 % beobachtet wurden.</p> <p>Quelle: Auszug aus 25</p>

**Temocillin***Wirkmechanismus*

„Temopen ist ein bakterizides Antibiotikum zur parenteralen Anwendung. Es gehört zur Gruppe der Beta-Laktame und wirkt durch die Störung der Zellwandsynthese von Mikroorganismen.

Das Wirkungsspektrum von Temopen umfasst die meisten aeroben gramnegativen Mikroorganismen mit Ausnahme von Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter. Es ist nicht wirksam bei grampositiven und anaeroben Krankheitskeimen.

Temopen wirkt nicht auf die anaerobe Flora und verursacht daher nur geringere Veränderungen der vorhandenen Darmflora.“ (21).

*Resistenzmechanismus*

„Dank der Stabilität von Temopen gegenüber fast allen chromosomal kodierten und plasmidkodierten Beta-Laktamasen (einschließlich Cephalosporinasen) ist die Inzidenz resistenter Stämme gering.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fakultativ gramnegative Bakterienstämme, die gegen Cephalosporine der Zweiten und Dritten Generation resistent sind, sprechen oft gut auf Temopen an, da eine Kreuzresistenz quasi nicht vorhanden ist.“ (21).

*Grenzwerte*

„Nach dem Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM):

- Empfindliche Enterobakterien: MIC  $\leq$  8 mg/l
- Resistente Enterobakterien: MIC  $>$  8 mg/l

Nach der Methode der British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) für Enterobakterien:

Alle Indikationen mit Ausnahme von unkomplizierten Harnwegsinfektionen:

- Empfindliche Organismen: MIC  $\leq$  8 mg/l
- Resistente Organismen: MIC  $>$  8 mg/l

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen:

- Empfindliche Organismen: MIC  $\leq$  32 mg/l
- Resistente Organismen: MIC  $>$  32 mg/l

Derzeit werden EUCAST Breakpoints ausgearbeitet.“ (21).

*Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„Die Prävalenz von erworbener Resistenz kann geografisch und mit der Zeit für ausgewählte Spezies schwanken. Wünschenswert sind lokale Informationen zur Resistenz, insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Gegebenenfalls sollte Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz einer Resistenz dazu führt, dass der Nutzen des Wirkstoffes zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies:

- Escherichia coli
- Klebsiella pneumonia
- Proteus mirabilis
- Haemophilus influenzae

Spezies, für die eine erworbene Resistenz ein Problem sein kann:

- Enterobacter spp.
- Serratia marcescens

Organismen mit intrinsischer Resistenz:

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

- *Pseudomonas aeruginosa*
- Anaerobe Organismen
- Grampositive Organismen“ (21).

**Beta-Laktamase-sensitive Penicilline*****Phenoxymethylpenicillin***

Bei Penicillin V handelt es sich um ein oral verabreichtes Antibiotikum (Tablette). Das Wirkungsspektrum ist lückenhaft, die Resistenzrate von Staphylokokken ist mit 30 bis 50 % bzw. bis hin zu 90 % hoch. Bei der gezielten Therapie sensibler Streptokokken und Pneumokokken ist Penicillin G bzw. Penicillin V immer noch Mittel der Wahl (2). Phenoxymethylpenicillin wird zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen eingesetzt (22).

***Wirkmechanismus***

„Der Wirkungsmechanismus von Phenoxymethylpenicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (22).

***Resistenzmechanismus***

„Eine Resistenz gegenüber Phenoxymethylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Phenoxymethylpenicillin ist nicht Betalaktamasefest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Phenoxymethylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Phenoxymethylpenicillin beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Phenoxymethylpenicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Phenoxymethylpenicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Phenoxymethylpenicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Phenoxymethylpenicillin besteht mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.“ (22).

*Grenzwerte*

„Die Testung auf Empfindlichkeit gegenüber Phenoxymethylpenicillin erfolgt mit Hilfe von Benzylpenicillin unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte" (22).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Staphylococcus spp.	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Quelle: Auszug aus 22		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Phenoxymethylpenicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Phenoxymethylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Januar 2016):" (22).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae §
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus +
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Alle Enterobacteriaceae-Spezies
Pseudomonas aeruginosa
§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Quelle: Auszug aus 22

**Beta-Laktamase-resistente Penicilline*****Flucloxacillin***

Flucloxacillin ist zugelassen für die Therapie von Infektionen durch Methicillin-empfindliche Staphylokokken (MSSA), gramnegative Spezies sind von Natur aus resistent (61).

**Cephalosporine der Ersten Generation*****Cefalexin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Cefalexin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (26).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cefalexin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefalexin besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen Gram-positiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, SHV), Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs) sowie chromosomal kodierten Betalaktamasen vom AmpCTyp.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefalexin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin(Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefalexin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefalexin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefalexin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefalexin besteht teilweise mit anderen Cephalosporinen sowie Penicillinen.“ (26).

*Grenzwerte*

„Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

Die Testung von Cefalexin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (V.9.0)

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales <sup>1)</sup>	≤ 16 mg/l	> 16 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>2)</sup>	_ 2)	_ 2)
Streptococcus spp. (Gruppe A, B, C, G) <sup>3)</sup>	_ 3)	_ 3)
1) Der Grenzwert gilt nur für Erreger von Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen. 2) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin bzw. Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet. 3) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.“ Quelle: 26		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefalexin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefalexin anzustreben.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2019):" (26).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>⊖</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
Die angegebenen Kategorisierungen basieren zum Teil auf Daten zu Cefaclor. <sup>⊖</sup> Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %. Quelle: 26

**Cephazolin***Wirkungsweise*

„Der Wirkungsmechanismus von Cephazolin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (27).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cephazolin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cephazolin besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen grampositiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber zahlreichen plasmidkodierten Betalaktamasen, z. B. Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalaktamasen, ESBLs) oder chromosomal kodierten Betalaktamasen vom AmpC-Typ.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cephazolin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cephazolin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cephazolin durch die äußere Zellwand kann bei gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cephazolin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cephazolin besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.“ (27).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cephazolin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (27).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>1)*</sup> (Ausnahme: Staphylococcus spp. <sup>2)</sup> )	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<p>* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik</p> <p>1) Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 1 – 2 g.</p> <p>2) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gegen Cephalosporine bewertet.</p> <p>Quelle: Auszug aus 27</p>		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cephazolin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cephazolin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):" (27).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>3</sup>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Haemophilus influenzae <sup>\$</sup>
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich. ≙ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %. Quelle: Auszug aus 27

**Cefadroxil***Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Cefadroxil beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (62).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cefadroxil kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefadroxil besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen Gram-positiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, SHV), Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs) sowie chromosomal kodierten Betalaktamasen vom AmpC-Typ.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefadroxil: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefadroxil verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefadroxil durch die äußere Zellwand kann bei Gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefadroxil aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefadroxil besteht teilweise mit anderen Cephalosporinen sowie Penicillinen.“ (62).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cefadroxil erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae <sup>1)</sup>	≤ 16 mg/l	> 16 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
Streptococcus spp. Gruppe A, B, C, G) <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>
1) Der Grenzwert gilt nur für Erreger von Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen. 2) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Oxacillin übernommen. Methicillin (Oxacillin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet. 3) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.“ Quelle: 62		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefadroxil in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefadroxil anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):" (62).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>3)</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis



<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
Die angegebenen Kategorisierungen basieren zum Teil auf Daten zu Cefaclor. ∃ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %. Quelle: Auszug aus 62

## Cephalosporine der Zweiten Generation

### *Cefaclor*

#### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Cefaclor beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z.B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (28).

#### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cefaclor kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefaclor besitzt eine weitgehende Stabilität gegenüber Penicillinasen Gram-positiver Bakterien, allerdings nur eine geringe Stabilität gegenüber plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, SHV), Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs) sowie chromosomal kodierten Betalaktamasen vom AmpC-Typ.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefaclor: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefaclor verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefaclor durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefaclor aktiv aus der Zelle transportiert werden.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefaclor besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.“ (28).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cefaclor erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

<b>Erreger</b>	<b>sensibel</b>	<b>resistent</b>
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	- 1)	- 1)
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	- 2)	- 2)
1) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet. 2) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.“ Quelle: 28		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefaclor in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefaclor anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (28).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) <sup>α</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>∩ α</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
∩ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.
α Hohe Dosierung erforderlich“
Quelle: Auszug aus 28

**Cephalosporine der Dritten Generation*****Cefotaxim****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Cefotaxim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der penicillinbindenden Proteine (PBPs), wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (29).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cefotaxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefotaxim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. Extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Escherichia coli oder Klebsiella pneumoniae vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei Enterobacter cloacae nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalaktamase und In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefotaxim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin-(Oxacillin-)resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefotaxim verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefotaxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefotaxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Cefotaxim besteht mit Ceftriaxon sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.“ (29).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cefotaxim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST-(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-)Grenzwerte“ (29).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	_1)	_1)
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>2)</sup>	_2)	_2)
Haemophilus influenzae	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3)*</sup>	≤ 1 mg/l <sup>3)</sup>	> 2 mg/l <sup>3)</sup>
1) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Oxacillin bzw. Cefoxitin übernommen. Methicillin-(Oxacillin-)resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet. 2) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen. 3) Grenzwerte beziehen sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 2 g und eine Höchstdosis von mindestens 3 x 2 g. * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik. Quelle: Auszug aus 29		

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefotaxim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):“ (29).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca <sup>%</sup>
Proteus mirabilis <sup>%</sup>
Proteus vulgaris <sup>°</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus'
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli <sup>%</sup>
Klebsiella pneumoniae <sup>%</sup>
Morganella morganii
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. % Extended-Spectrum-Betalactamase-(ESBL-)bildende Stämme sind immer resistent. ' Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.' Quelle: Auszug aus 29

## *Ceftazidim*

### *Wirkmechanismus*

„Ceftazidim inhibiert die bakterielle Zellwand-Synthese durch Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs). Dadurch wird die Biosynthese der Zellwand (Peptidoglycan) unterbrochen, was zur bakteriellen Zellyse und zum Tod der Bakterien führt.“ (30).

### *Resistenzmechanismus*

„Bakterielle Resistenz gegenüber Ceftazidim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalactamasen. Ceftazidim kann wirksam durch ein erweitertes Spektrum an Betalactamasen (ESBLs) hydrolysiert werden, einschließlich der SHV Familie von ESBL und AmpC-Enzymen, die bei einigen aeroben Gram-negativen Bakterienarten konstitutiv vorhanden (dereprimiert) sind oder induziert werden können.
- reduzierte Affinität von Penicillin-Bindeproteinen zu Ceftazidim
- Undurchdringlichkeit der äußeren Membran, wodurch in Gram-negativen Organismen die Erreichbarkeit der Penicillin-Bindeproteine für Ceftazidim eingeschränkt wird
- bakterielle Efflux-Pumpen.“ (30).

### *Grenzwerte*

„Folgende Minimale Hemmkonzentrationen (MIC) wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ermittelt:

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Organismus	Grenzwerte (mg/l)		
	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1	2 – 4	> 4
Pseudomonas aeruginosa	≤ 8 <sup>1</sup>	-	> 8
Nicht Spezies bezogene Grenzwerte <sup>2</sup>	≤ 4	8	> 8

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent .

1 Die Grenzwerte beziehen sich auf die Hochdosistherapie (2 g dreimal täglich).

2 Nicht-Spezies bezogene Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD Daten bestimmt und sind unabhängig von der MIC Verteilung spezieller Spezies. Sie sind nur bei Spezies, die nicht in der Tabelle oder in den Fußnoten angeführt sind, zu verwenden.“

Quelle: 30

*Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„Die Verbreitung erworbener Resistenzen einzelner Arten kann geografisch und zeitlich variieren. Lokale Information zu Resistenzen ist erwünscht, besonders bei der Behandlung schwerer Infektionen. Bei Bedarf sollte der Rat eines Experten gesucht werden, wenn die lokale Verbreitung von Resistenzen den Nutzen von Ceftazidim bei zumindest einigen Infektionsarten in Frage stellt.“ (30).

Üblicherweise empfindliche Arten
<i>Gram-negative Aerobe:</i>
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
Arten bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können
<i>Gram-negative Aerobe:</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella spp. (andere)
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Morganella morganii
<i>Gram-positive Aerobe:</i>
Staphylococcus aureus <sup>£</sup>

<b>Von Natur aus resistente Organismen</b>
<i>Gram-positive Aerobe:</i>
Enterococci einschließlich <i>Enterococcus faecalis</i> und <i>Enterococcus faecium</i>
£ Für Methicillin-empfindliche <i>S. aureus</i> wird eine natürlich vorhandene geringe Empfindlichkeit gegenüber Cefprozidim angenommen. Alle Methicillin-resistenten <i>S. aureus</i> sind resistent gegenüber Cefprozidim. Quelle: Auszug aus 30

**Ceftazidim + Avibactam***Wirkmechanismus*

„Ceftazidim inhibiert die bakterielle Peptidoglycan-Zellwandsynthese nach der Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs), was zur bakteriellen Zellyse und zum Tod führt.

Avibactam ist ein Nicht-β-Lactam/β-Lactamase-Inhibitor, der durch die Bildung eines kovalenten Addukts mit dem Enzym agiert, das hydrolysestabil ist. Es inhibiert sowohl β-Lactamase der Ambler-Klassifizierung A und C und einige Enzyme der Klasse D, einschließlich die Extended-Spectrum-β-lactamasen (ESBLs), KPC und OXA-48 Carbapenemasen als auch AmpC-Enzyme. Avibactam inhibiert keine Enzyme der Klasse B (Metallo-β-Lactamasen) und kann nicht viele Enzyme der Klasse D inhibieren.“ (11).

*Resistenzmechanismus*

„Zu den bakteriellen Resistenzmechanismen, die Ceftazidim/Avibactam potenziell beeinträchtigen könnten, zählen mutante oder erworbene PBPs, eine herabgesetzte Permeabilität der äußeren Membran gegenüber beiden Wirkstoffen, ein aktiver Efflux beider Wirkstoffe sowie β-Lactamase-Enzyme, die refraktär gegenüber der Inhibition durch Avibactam sind und Ceftazidim hydrolisieren können.“ (11).

*Grenzwerte*

„Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) für Ceftazidim/Avibactam sind folgende:

<b>Erreger</b>	<b>empfindlich</b>	<b>resistent</b>
Enterobakterien	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l“
Quelle: 11		

*Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger*

„Die Wirksamkeit gegen die folgenden Pathogene, die in vitro empfindlich gegenüber Ceftazidim/Avibactam waren, wurde in klinischen Studien nachgewiesen.



Komplizierte intraabdominelle Infektionen

## Gram-negative Mikroorganismen

- Citrobacter freundii
- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Pseudomonas aeruginosa

Komplizierte Harnwegsinfektionen

## Gram-negative Mikroorganismen

- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Enterobacter cloacae
- Pseudomonas aeruginosa

Nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien

## Gram-negative Mikroorganismen

- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Serratia marcescens
- Pseudomonas aeruginosa

Die klinische Wirksamkeit gegen die im Folgenden genannten Pathogene, die relevant für die zugelassenen Indikationen sind, wurde bisher nicht nachgewiesen, obgleich in-vitro-Studien vermuten lassen, dass sie bei fehlenden erworbenen Resistenzmechanismen empfindlich gegenüber Ceftazidim/Avibactam sein könnten.

### Gram-negative Mikroorganismen

- *Citrobacter koseri*
- *Morganella morganii*
- *Proteus vulgaris*

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die folgenden Spezies nicht empfindlich gegenüber Ceftazidim/Avibactam sind:

- *Staphylococcus aureus* (Methicillinempfindlich und Methicillin-resistent)
- Anaerobier
- *Enterococcus spp.*" (11).

### *Cefixim*

#### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Cefixim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (31).

#### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cefixim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefixim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer AmpC-Betalaktamase und In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Cefixim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefixim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation.
- Unzureichende Penetration von Cefixim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefixim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefixim besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.“ (31).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cefixim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:




EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (31).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
1) Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen Quelle: Auszug aus 31		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefixim in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefixim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):“ (31).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">   <a href="#">08_Hexal_2017.pdf</a> </div> <div style="text-align: center;">   <a href="#">03_Ambler_1980.pdf</a> </div> <div style="text-align: center;">   <a href="#">02_Brodt_2012.pdf</a> </div> </div>
Proteus mirabilis <sup>o%</sup>

<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>\$</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>\$</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>%&amp;</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i> <sup>%</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>%</sup>
<i>Morganella morganii</i> <sup>\$</sup>
<i>Serratia marcescens</i> <sup>\$</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<p>° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.</p> <p>\$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.</p> <p>% Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.</p> <p>&amp; Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate &lt; 10 %, sonst ≥ 10 %.</p> <p>Quelle: Auszug aus 31</p>

## ***Cefpodoxim***

### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Cefpodoxim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (32).

### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cefpodoxim kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Cefpodoxim kann durch bestimmte Betalaktamasen hydrolysiert werden, insbesondere durch Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (sog. extended spectrum betalactamases, ESBLs), die z. B. bei Stämmen von *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* vorkommen, oder durch konstitutiv gebildete Betalaktamasen vom AmpC-Typ, die z. B. bei *Enterobacter cloacae* nachgewiesen wurden. Bei Infektionen durch Bakterien mit induzierbarer

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

AmpC-Betalaktamase und In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Cefpodoxim besteht die Gefahr, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC-Betalaktamase-Bildung selektiert werden.

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Cefpodoxim: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Cefpodoxim verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Cefpodoxim durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Cefpodoxim aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefpodoxim besteht mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.“ (32).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cefpodoxim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (32).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>2)</sup>	_2)	_2)
Streptococcus spp. (Gruppen A,B, C, G) <sup>3)</sup>	_3)	_3)
Haemophilus influenzae	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
1) Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen. 2) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet. 3) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen. Quelle: Auszug aus 32		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cefpodoximproxetil in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cefpodoxim anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (32).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies:</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri °
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis %
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können:</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus \$&∩
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii \$
Enterobacter cloacae \$
Escherichia coli %&∩
Klebsiella pneumoniae %
Serratia marcescens \$
<b>Von Natur aus resistente Spezies:</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
\$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
% Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.
& Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %, sonst ≥ 10 %.
∩ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.
Quelle: Auszug aus 32

**Ceftriaxon***Wirkmechanismus*

„Ceftriaxon hemmt die Zellwandsynthese nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-)Biosynthese, die zur Lyse und damit zum Tod der Bakterienzelle führt.“ (33).

*Resistenzmechanismus*

„Die bakterielle Resistenz gegen Ceftriaxon kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen, einschließlich Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL; extended-spectrum beta-lactamases), Carbapenemasen und AmpC-Enzymen, die bei bestimmten aeroben Gram-negativen Bakterienspezies induziert oder stabil dereprimiert werden können
- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Ceftriaxon
- Impermeabilität der äußeren Membran in Gram-negativen Mikroorganismen
- bakterielle Efflux-Pumpen“ (33).

*Grenzwerte*

„Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) festgelegt:“ (33).

Erreger	Verdünnungstest (MHK, mg/L)	
	Empfindlich	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp.	a	a
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C und G)	b	b
Haemophilus influenzae	≤ 0,12 <sup>c</sup>	> 0,12
Nicht Spezies-bezogen	≤ 1 <sup>d</sup>	> 2

a Empfindlichkeit abgeleitet von der Cefoxitin-Empfindlichkeit.  
b Empfindlichkeit abgeleitet von der Penicillin-Empfindlichkeit.  
c Isolate mit einer Ceftriaxon-MHK über dem Grenzwert für Empfindlichkeit sind selten und sollten, wenn sie gefunden werden, erneut geprüft und, falls bestätigt, an ein Referenzlabor geschickt werden.  
d Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 1 g x 1 und eine hohe Dosis von mindestens 2 g x 1  
Quelle: Auszug aus 33

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Daher sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls die Wirksamkeit von Ceftriaxon aufgrund der lokalen Resistenzsituation zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen. [...]

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2017) finden Sie in folgender Tabelle:“ (33).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>⊖</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli <sup>%</sup>
Klebsiella pneumoniae <sup>%</sup>
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Pseudomonas aeruginosa



% Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) bildende Stämme sind immer resistent.  
⇒ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.  
Quelle: Auszug aus 33

## Cephalosporine der Vierten Generation

### *Cefepim*

#### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkmechanismus von Cefepim beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Hemmung der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (34).

#### *Resistenzmechanismus*

„Cefepim besitzt eine geringe Affinität zu chromosomal kodierten Beta-Laktamasen und eine hohe Resistenz gegen die Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamasen.

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Cefepim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- reduzierte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen zu Cefepim,
- Produktion von Beta-Laktamasen, die Cefepim wirksam hydrolysieren können (z. B. einige der extended-spectrum- und chromosomal kodierten Beta-Laktamasen),
- Undurchdringlichkeit der äußeren Zellwand, wodurch in Gram-negativen Organismen die Erreichbarkeit der Penicillin-Bindeproteine für Cefepim eingeschränkt wird,
- Efflux-Pumpen für Wirkstoffe.

Es besteht eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Cefepim mit anderen Cephalosporinen und Penicillinen.“ (34).

#### *Grenzwerte*

„Die Testung von Cefepim erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen wurden für sensible und resistente Keime festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (2014-01-01)“ (34).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 8 mg/l <sup>1</sup>	> 8 mg/l
Staphylococcus spp.	Anmerkung <sup>2</sup>	Anmerkung <sup>2</sup>
Streptococcus Gruppen A, B, C und G	Anmerkung <sup>3</sup>	Anmerkung <sup>3</sup>
Haemophilus influenzae	≤ 0,25 mg/l <sup>4</sup>	> 0,25 mg/l
Pharmakokinetische/pharmakodynamische (nicht speziesspezifische) Grenzwerte <sup>5</sup>	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

1 Die Grenzwerte beziehen sich auf die Hochdosistherapie.

2 Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Cephalosporinen lässt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin folgern, außer bei Ceftazidim, Cefixim und Cefitibuten, die keine Grenzwerte haben und nicht bei Staphylokokkeninfektionen angewendet werden sollten.

3 Die Empfindlichkeit der Streptococcus-Gruppen A, B, C und G gegenüber Cephalosporinen lässt sich aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin folgern.

4 Isolate mit MHK-Werten über den Empfindlichkeits-Grenzwerten sind sehr selten oder wurden noch nicht berichtet. Die Identifikation und antimikrobiellen Empfindlichkeitstests bei solchen Isolaten müssen wiederholt werden, und wenn sich die Ergebnisse bestätigen, müssen die Isolate an ein Referenzlaboratorium gesendet werden. Außer bei nachgewiesener klinischer Wirksamkeit sollten die Isolate, bei denen die MHK-Werte über den aktuellen Resistenz-Grenzwerten liegen, als resistent berichtet werden.

5 Grenzwerte gelten für eine tägliche intravenöse Dosis von 2 g x 2 und einer hochdosierten Gabe von mindestens 2 g x 3.

Quelle: Auszug aus 34

*Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„Die Prävalenz der Resistenz bei individualisierten Bakterienstämmen kann je nach Region und Zeit variieren. Es wird daher empfohlen, vor Beginn der Behandlung lokale Informationen über die Empfindlichkeit der Stämme zu erhalten. Cefepim ist normalerweise gegen die die folgenden Mikroorganismen in vitro wirksam (Stand: Dezember 2012)“ (34).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Haemophilus influenzae
Morganella morganii
Proteus mirabilis <sup>%</sup>
Proteus vulgaris <sup>°</sup>
Serratia liquefaciens <sup>°</sup>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>3</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Escherichia coli %
Klebsiella oxytoca %
Klebsiella pneumoniae %
Pseudomonas aeruginosa
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<p>° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.</p> <p>% Extended-Spektrum Beta-Laktamase (ESBL)-bildende Stämme sind immer resistent.</p> <p><sup>3</sup> Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei &lt;10 %.“</p> <p>Quelle: Auszug aus 34</p>

**Carbapeneme*****Meropenem****Wirkmechanismus*

„Meropenem wirkt bakterizid, indem es durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBPs) die Zellwandsynthese bei grampositiven und gramnegativen Bakterien hemmt.“ (35).

*Resistenzmechanismus*

„Eine bakterielle Resistenz gegenüber Meropenem kann resultieren aus: (1) eingeschränkter Durchlässigkeit der äußeren Membran gramnegativer Bakterien (durch verminderte Produktion von Porinen), (2) reduzierter Affinität der Meropenem-bindenden PBPs, (3) erhöhter Expression der Komponenten von Effluxpumpen und (4) einer Synthese von Beta-Laktamasen, die Carbapenem hydrolysieren können.

In der Europäischen Union wurden lokale Häufungen von Infektionen durch Carbapenem-resistente Bakterien beobachtet. Es gibt keine durch den gleichen Angriffspunkt bedingte Kreuzresistenz zwischen Meropenem und Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tetracyclinen. Bakterien können jedoch gegen mehr als eine Klasse von Antibiotika resistent sein, wenn die Resistenz durch Undurchlässigkeit der Zellmembran oder Effluxpumpe(n) zustande kommt.“

*Grenzwerte*

„Die klinischen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für den MHK-Test werden nachstehend aufgelistet.

Klinische MHK-Grenzwerte für Meropenem gemäß EUCAST (2013-02-11, v. 3.1)“ (35).

<b>Erreger</b>	<b>empfindlich (S) (mg/l)</b>	<b>resistent (R) (mg/l)</b>
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8
Pseudomonas spp.	≤ 2	> 8
Streptococcus-Gruppen A, B, C und G	Fußnote 5	Fußnote 5
Enterococcus spp.	–	–
Staphylococcus spp.	Fußnote 3	Fußnote 3
Haemophilus influenzae <sup>1, 2</sup> und Moraxella catarrhalis <sup>2</sup>	≤ 2	> 2
grampositive Anaerobier, außer Clostridium difficile	≤ 2	> 8
gramnegative Anaerobier	≤ 2	> 8
speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen <sup>4</sup>	≤ 2	> 8

1 Grenzwerte von Meropenem für Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae betragen bei Meningitis 0,25 mg/l (empfindlich) und 1 mg/l (resistent).

2 Isolate mit MHK-Werten über der empfindlichen Grenzwertkonzentration sind sehr selten oder wurden noch nicht beobachtet. Die Tests zur Identifikation und Empfindlichkeit bei diesen Isolaten müssen wiederholt werden. Sollte sich das Ergebnis bestätigen, muss das Isolat zu einem Referenzlabor geschickt werden. Solange es für bestätigte Isolate mit MHK-Werten über der derzeitigen Resistenz-Grenzwertkonzentration keinen Beweis für ein klinisches Ansprechen gibt, sollten sie als resistent bezeichnet werden.

3 Die Cefoxitin-Empfindlichkeit von Staphylokokken lässt Rückschlüsse auf eine Carbapenem-Empfindlichkeit zu.

4 Speziesunabhängige Grenzwerte wurden durch die Verwendung von PK/PD-Daten definiert. Sie sind unabhängig von der Verteilung von MHK-Werten bei einzelnen Spezies. Sie werden nur für Organismen verwendet, die keine spezifischen Grenzwertkonzentrationen besitzen. Speziesunabhängige Grenzwertkonzentrationen basieren auf den folgenden Dosierungen: EUCAST-Grenzwertkonzentrationen gelten für Meropenem 1000 mg 3-mal täglich, als niedrigste Dosis intravenös über 30 Minuten verabreicht. Eine Dosierung von 2 g, 3-mal täglich, wurde für schwerwiegende Infektionen und zur Festlegung des I/R-Grenzwertes in Betracht gezogen.

5 Die Penicillin-Empfindlichkeit lässt Rückschlüsse auf die Beta-Laktam-Empfindlichkeit der Streptokokken-Gruppen A, B, C und G zu.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

– = Empfindlichkeitsprüfungen werden nicht empfohlen, da sich die Spezies für eine Behandlung mit diesem Arzneimittel kaum anbietet. Isolate können ohne vorausgegangene Prüfung als resistent bezeichnet werden.  
Quelle: Auszug aus 35

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei einzelnen Spezies örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen den Nutzen der Substanz bei zumindest einigen Infektionsarten infrage stellt, sollte, wenn nötig, Expertenrat eingeholt werden. [...]

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Februar 2018) finden Sie in folgender Tabelle:

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis <sup>§</sup>
Staphylococcus aureus (nur Methicillin-empfindliche Stämme) <sup>£</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris <sup>°</sup>
Serratia marcescens

<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium <sup>§</sup>
Staphylococcus aureus
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Pseudomonas aeruginosa <sup>⊖</sup>
<p>° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.</p> <p>§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.</p> <p>£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegenüber Meropenem.</p> <p>⊖ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei &lt; 10 %.“</p> <p>Quelle: Auszug aus 35</p>

## Imipenem + Cilastatin

### Wirkmechanismus

„Imipenem, auch bekannt als N-Formimidoyl-Thienamycin, ist ein halbsynthetisches Derivat der Ausgangsverbindung Thienamycin, die vom Fadenbakterium Streptomyces cattleya produziert wird.

Der bakterizide Wirkungsmechanismus von Imipenem beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs) bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.

Cilastatin-Natrium ist ein kompetitiver, reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität und hat keine Auswirkung auf die antibakterielle Aktivität von Imipenem.“ (36).

### Resistenzmechanismus

„Eine Resistenz gegenüber Imipenem kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Verminderte Permeabilität der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien (aufgrund verminderter Produktion von Porinen).
- Imipenem kann durch Effluxpumpen aktiv aus der Zelle transportiert werden.
- Reduzierte Affinität der PBPs zu Imipenem.
- Imipenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien produzierten Beta-Laktamasen wie Penicillinasen und Cephalosporinasen, nicht aber gegenüber den eher seltenen Carbapeneme

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hydrolysierenden Beta-Laktamasen. Spezies, die gegenüber anderen Carbapenemen resistent sind, sind in der Regel auch gegenüber Imipenem resistent. Es besteht keine zielstrukturassozierte Kreuzresistenz zwischen Imipenem und Substanzen aus den Antibiotikaklassen der Chinolone, Aminoglykoside, Makrolidantibiotika und Tetracycline.“ (36).

*Grenzwerte*

„Die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK-Grenzwerte für Imipenem zur Unterscheidung zwischen sensiblen (S) und resistenten (R) Erregern sind wie folgt definiert (v 1.1, 27.04.2010):“ (36).

- Enterobacteriaceae<sup>1</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Pseudomonas spp.<sup>2</sup>:  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Staphylococcus spp.<sup>3</sup>: basierend auf der Cefoxitin-Empfindlichkeit
- Enterococcus spp.:  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Streptococcus A, B, C, G: Die Beta-Laktam-Empfindlichkeit der betahämolyisierenden Spezies Gruppe A, B, C und G wird von derjenigen von Penicillin abgeleitet.
- Haemophilus influenzae<sup>4</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 2 \text{ mg/l}$
- Gram-positive Anaerobier:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Gram-negative Anaerobier:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Nicht speziesspezifische Grenzwerte<sup>5</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$

1 Proteus- und Morganella-Spezies werden als schwache Angriffsziele für Imipenem angesehen.

2 Die Grenzwerte für Pseudomonas beziehen sich auf eine Hochdosistherapie mit häufiger Gabe (1 g alle 6 Stunden).

3 Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Carbapenemen wird von derjenigen gegenüber Cefoxitin abgeleitet.

4 Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für sensibel sind selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und die antimikrobiellen Sensibilitäts-tests solcher Isolate müssen wiederholt und die Isolate bei Bestätigung an ein Referenzlabor gesandt werden. Solange nicht Belege für ein klinisches Ansprechen von Isolaten mit MHK über dem derzeitigen Grenzwert vorliegen, sollten diese als resistent eingestuft werden.

5 Grenzwerte, die nicht auf Spezies bezogen sind, wurden hauptsächlich auf Grundlage pharmakodynamischer/pharmakokinetischer Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Bestimmung spezifischer Spezies. Sie gelten nur für Spezies, die nicht im Überblick speziesspezifischer Grenzwerte oder Fußnoten erwähnt sind.

Quelle: Auszug aus 36

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz von erworbener Resistenz einzelner Spezies kann geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls erforderlich, sollten Spezialisten konsultiert werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz die Anwendung des Wirkstoffs bei einigen Infektionen in Frage stellt. [...]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2015) finden Sie in folgender Tabelle:“ (36).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies:</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:</i>
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) <sup>£</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris <sup>°</sup>
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können:</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:</i>
Pseudomonas aeruginosa
<b>Von Natur aus resistente Spezies:</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:</i>
Enterococcus faecium
<sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
<sup>£</sup> Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegenüber Imipenem.
Quelle: Auszug aus 36

**Andere Cephalosporine (und Peneme)*****Ceftobiprol****Wirkmechanismus*

„Ceftobiprol entwickelt seine bakterizide Aktivität durch Bindung an wichtige Penicillinbindende Proteine (PBP's) in empfindlichen Spezies. In grampositiven Bakterien,



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

einschließlich Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA,) bindet Ceftobiprol an PBP2a. Ceftobiprol besitzt auch eine in vitro-Aktivität gegen Stämme mit verschiedenen *mecA*-Homologen (*mecC* oder *mecALGA251*). Ceftobiprol bindet auch an PBP2b bei *Streptococcus pneumoniae* (Penicillin-intermediäre Stämme), PBP2x bei *S. pneumoniae* (Penicillin-resistenten) und PBP5 bei *Enterococcus faecalis*.“ (37).

*Resistenzmechanismus*

„Ceftobiprol ist inaktiv gegen Enterobakterien-Stämme, die Beta-Laktamasen der Ambler Klasse A exprimieren, insbesondere Extended Spectrum Beta-Laktamasen (ESBL) vom Typ TEM, SHV und CTX-M sowie Carbapenemasen vom Typ KPC, Ambler Klasse B Beta-Laktamasen und Ambler Klasse D Beta-Laktamasen, insbesondere ESBL-Varianten und Carbapenemasen (OXA-48). Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Stämme mit hoher Expression der Ambler Klasse C Beta-Laktamasen.

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Stämme von *P. aeruginosa*, welche Enzyme der Ambler Klasse A (z. B. PSE-1), Ambler Klasse B (z. B. IMP-1, VIM-1, VIM-2) und Ambler Klasse D (z. B. OXA-10) exprimieren. Ceftobiprol ist ebenfalls inaktiv gegen Isolate mit erworbenen Mutationen in den regulatorischen Genen, was zu einer dereprimierten Expression der chromosomalen Ambler Klasse C Beta-Laktamasen, oder einer Über-Expression von Mex XY Efflux Pumpen führt.

Ceftobiprol ist inaktiv gegen Stämme von *Acinetobacter* spp., welche Enzyme der Ambler Klasse A (z. B. VEB-1), Ambler Klasse B (z. B. IMP-1, IMP-4), Ambler Klasse D (z. B. OXA-25, OXA-26) exprimieren, oder welche eine dereprimierte Expression der chromosomalen Ambler Klasse C Beta- Laktamasen aufweisen.“ (37).

*Grenzwerte*

„Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) sind [...]“ (37).

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/l)	
	Empfindlich ( $\leq S$ )	Resistent ( $R >$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> (einschließlich MRSA)	2	2
Enterobacteriaceae	0,25	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE <sup>a</sup>	IE <sup>a</sup>
Nicht speziesspezifischer Grenzwert <sup>b</sup>	4	4
a Keine ausreichenden Daten. b Basierend auf dem PK/PD-Zielwert für gramnegative Erreger. Quelle: Auszug aus 37		

*Klinische Wirksamkeit gegen spezifische Erreger*

„Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien bei Patienten mit NP (ohne Beatmungs-assoziierte Pneumonie) und AEP gegen folgende Erreger, welche in vitro empfindlich für Ceftobiprol waren, gezeigt:“ (37).

- Staphylococcus aureus (einschliesslich MRSA)
- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae

*Antibakterielle Aktivität gegen andere relevante Krankheitserreger*

Die klinische Wirksamkeit gegen die folgenden Erreger wurde nicht nachgewiesen, obwohl in vitro Studien darauf hindeuten, dass sie in Abwesenheit eines erworbenen Resistenzmechanismus vermutlich empfindlich gegenüber Ceftobiprol sind:

- Citrobacter spp.
- Enterobacter spp.
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella oxytoca
- Morganella morganii
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas spp.
- Serratia spp. (37).

**Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim**

Cotrimoxazol spielt im Indikationsbereich der schweren nosokomialen Infektionen heute nur noch bei der gezielten Therapie von Infektionen mit Stenotrophomonas maltophilia eine Rolle (63).

*Sulfamethoxazol/Trimethoprim**Wirkmechanismus*

„Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropteroinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäurereductase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C<sub>1</sub>-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereitgestellt werden. Beide Verbindungen wirken alleine bakteriostatisch, jedoch in Kombination synergistisch und zumeist bakterizid.“

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für die Wirkungssteigerung gegenüber den Erregern im Körper ist ein Verhältnis Trimethoprim zu Sulfamethoxazol von 1 zu 19 optimal, was nach oraler Verabreichung im Mengenverhältnis von 1 zu 5 erreicht wird.“ (38, 39).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Cotrimoxazol kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Der wichtigste Resistenzmechanismus besteht in der Bildung von veränderten Zielstrukturen mit jeweils verminderter Affinität zu beiden Wirkstoffen in Folge unterschiedlicher Mutationen.
- Auch eine Überproduktion der beiden unveränderten Enzyme kann zur Resistenz führen.
- Gelegentlich wurde eine verminderte Penetration der beiden Wirkstoffe in die Bakterienzelle beschrieben.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Sulfamethoxazol und anderen Sulfonamiden.“ (38, 39).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Cotrimoxazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (38, 39).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Enterococcus spp. <sup>1)</sup>	≤ 0,03 mg/l	> 1 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Die für die Bewertungsstufen angegebenen Hemmkonzentrationen beziehen sich auf den Trimethoprim-Anteil in der Wirkstoffkombination, wobei auf Trimethoprim ein Teil und auf Sulfamethoxazol 19 Teile entfallen.

1) Die Aktivität von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gegen Enterokokken ist unklar. Deswegen wurde die Wildtyp-Population als intermediär kategorisiert.

Quelle: Auszug aus 38, 39

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cotrimoxazol in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):“ (38, 39).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Klebsiella oxytoca
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis <sup>\$</sup>
Enterococcus faecium <sup>\$</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris <sup>∞</sup>

<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<p>§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.</p> <p>∞ Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit <math>\geq 10\%</math> angegeben.</p> <p>Quelle: Auszug aus 38, 39</p>

## Markolide

Es werden keine weiteren Ausführungen zu den Makroliden (Erythromycin, Spiramycin, Roxithromicin, Clarithromycin und Azitromycin) gemacht, da keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger vorliegt.

Makrolide werden bei HAP als Kombinationspartner eingesetzt, wenn eine Infektion mit Legionellen, Mykoplasmen oder Chlamydien vermutet wird und Fluorchinolone nicht gegeben werden können. Darüber hinaus wird eine Kombinationstherapie mit Nutzung der antiinflammatorischen Wirkung der Makrolide ähnlich wie bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie diskutiert; hierfür reicht die bisherige Evidenz allerdings nicht aus (63, 64).

## Lincosamide

### *Clindamycin*

#### *Wirkmechanismus*

„Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum. Der Wirkmechanismus von Clindamycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit und betrifft sowohl die Zusammenlagerung der Ribosomen als auch den Translationsprozess. In vitro ist Clindamycin-Phosphat inaktiv, in vivo jedoch bewirkt eine schnelle Hydrolyse die Umwandlung zum antibakteriell-wirksamen Clindamycin. Clindamycin weist bei üblichen Dosen eine bakteriostatische Wirkung auf.“ (46).

#### *Resistenzmechanismus*

„Resistenzmechanismen beruhen meist auf Mutationen der rRNA Bindungsstelle des Antibiotikums oder auf Methylierungen von spezifischen Nukleotiden an der 23S-rRNA der 50S-Untereinheit. Diese Veränderungen führen in vitro zur Kreuzresistenz zu Makroliden und Streptogramin B (MLS<sub>B</sub>-Phänotyp). Vereinzelt führen Veränderungen an ribosomalen Proteinen ebenfalls zur Resistenz.

Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S-rRNS (sog. konstitutive MLS<sub>B</sub>-Resistenz), wodurch die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert ist.

Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigen den konstitutiven MLS<sub>B</sub>-Phänotyp und sind daher Clindamycinresistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener in-vitro-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLS<sub>B</sub>-Resistenz selektiert werden.

Bei Stämmen mit konstitutiver MLS<sub>B</sub>-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B. Makrolide in Makrolid-resistenten Stämmen können eine Resistenz gegenüber Clindamycin induzieren. Mithilfe eines Agardiffusions- (Plattendiffusionstest) oder eines Mikrobouillondilutionsverfahren kann induzierbare Resistenz bestimmt werden.

Weniger vorkommende Resistenzmechanismen betreffen die Modifikation des aktiven Efflux-Transportes der Antibiotika. Es besteht vollständige Kreuzresistenz zwischen Clindamycin und Lincomycin. Wie ebenfalls bei vielen Antibiotika, variiert das Auftreten von Resistenzen je nach einzelner Spezies und geografischen Lage. Die Inzidenz von Resistenzen gegenüber Clindamycin ist höher bei Methicillin-resistenten Staphylokokken und bei Penicillin-resistenten Pneumokokken als bei Organismen, die empfindlich gegenüber diesen Wirkstoffen sind.

#### *Grenzwerte*

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clindamycin in Frage gestellt ist, muss eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin anzustreben.

Resistenz ist durch festgelegte Empfindlichkeitskategorien (Grenzwerte) definiert, die durch EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für systemisch applizierte Antibiotika bestimmt worden sind. Die Testung von Clindamycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. [...]

Folgende Grenzwerte wurden durch EUCAST ermittelt:“ (46).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/l)		Grenzwerte des Hemmzonen- durchmessers (mm)	
	Sensibel	Resistent	Sensibel	Resistent
Staphylococcus spp. <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l	≥ 22 <sup>A</sup>	< 19 <sup>A</sup>
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1, 2</sup>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l	≥ 17 <sup>B</sup>	< 17 <sup>B</sup>
Gram-negative Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

1 Der Nachweis der induzierbaren Clindamycin-Resistenz kann durch Antagonismus der Clindamycin-Aktivität durch ein Makrolidantibiotikum nachgewiesen werden. Wenn kein Antagonismus nachgewiesen wird, dann melden Sie die Testung entsprechend der klinischen Grenzwerte. Bei Nachweis eines Antagonismus melden Sie den Erreger als „resistent“ und fügen dem Bericht den folgenden Kommentar hinzu „Clindamycin kann immer noch zur Kurzzeittherapie von weniger ernsten Haut- und Weichteilinfektionen verwendet werden, da es unwahrscheinlich ist, dass sich eine konstitutive Resistenz während einer solchen Therapie entwickelt“.

2 Die klinische Bedeutung der induzierbaren Clindamycin-Resistenz in der Kombinationstherapie schwerer S. pyogenes-Infektionen ist nicht bekannt.

A Platzieren Sie die Erythromycin- und Clindamycin-Testplättchen im Abstand von 12 – 20 mm (Rand zu Rand) und testen Sie auf einen Antagonismus (D-Phänomen), um eine induzierbare Clindamycin-Resistenz nachzuweisen.

B Platzieren Sie die Erythromycin- und Clindamycin-Testplättchen im Abstand von 12 – 16 mm (Rand zu Rand) und testen Sie auf einen Antagonismus (D-Phänomen), um eine induzierbare Clindamycin-Resistenz nachzuweisen.

Quelle: Auszug aus 46

In folgender Tabelle sind die ermittelten MHK- und Plattendiffusionsbereiche für die Qualitätskontrolle von EUCAST dargestellt:“ (46).

Bakterienstamm für die Qualitätskontrolle	MHK-Bereich (µg/ml)	Plattendiffusionsbereich (Hemmzonen-durchmesser in mm)
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,06 – 0,25	23 – 29

ATCC® ist eine eingetragene Marke von American Type Culture Collection.  
Quelle: Auszug aus 46

### Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

„Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (46).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Quelle: Auszug aus 46

## Aminoglykosid-Antibiotika

### *Tobramycin*

#### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Tobramycin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (48).

#### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Tobramycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei Pseudomonas aeruginosa.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Tobramycin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.“ (48).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Tobramycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (48).

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Pseudomonas spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Staphylococcus spp.	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
Quelle: Auszug aus 48		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Tobramycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Tobramycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):“ (48).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris °
Pseudomonas aeruginosa <sup>1</sup>
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Klebsiella pneumoniae
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Streptococcus spp.
° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
<sup>1</sup> Bei Isolaten von besonderen Patientengruppen wie z. B. Patienten mit cystischer Fibrose beträgt die Resistenzrate $\geq 10\%$ .
Quelle: Auszug aus 48

**Gentamicin***Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (49).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- **Enzymatische Inaktivierung:** Die enzymatischen Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- **Verminderte Penetration und aktiver Efflux:** Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Veränderung der Zielstruktur:** Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.“ (49).

*Grenzwerte*

„Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (49).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Quelle: Auszug aus 49		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Februar 2018):“ (49).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli #
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris °
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquefaciens °
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp. §
Streptococcus spp. §
° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
§ Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.
# Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei <sup>3</sup> 1 %.
Quelle: Auszug aus 49

**Amikacin***Wirkmechanismus*

„Der Wirkmechanismus von Amikacin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNA und nachfolgender Hemmung der Translation in empfindlichen Mikroorganismen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (50).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Amikacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- **Enzymatische Inaktivierung:** Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind. Da Amikacin dem Abbau durch Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme widersteht, ist es nachweislich gegen viele Aminoglykosid-resistente Stämme wirksam.
- **Verminderte Penetration und aktiver Efflux:** Diese Resistenzmechanismen werden bei *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet. Aktuelle Daten lassen darauf schließen, dass ähnliche Resistenzmechanismen bei *Acinetobacter* spp. auftreten.
- **Veränderung der Zielstruktur:** Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine partielle Kreuzresistenz von Amikacin mit anderen Aminoglykosid-Antibiotika.“ (50).

*Grenzwerte*

„Nach EUCAST besitzt Amikacin folgende Grenzwerte:

Organismus	EUCAST Grenzwerte (mg/l)	
	S ≤	R >
Enterobacteriaceae; Pseudomonas, Acinetobacter und Staphylococcus	8	16
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>1*</sup>	8	16

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.  
1) Die Grenzwerte beziehen sich auf die intravenöse Anwendung einer Amikacin-Dosis von 15 mg/kg/Tag.“  
Quelle: 50

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amikacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Amikacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und – studien (Stand: Februar 2018):“ (65).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris <sup>°</sup>
Pseudomonas aeruginosa <sup>1</sup>
Serratia liquefaciens <sup>°</sup>
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Streptococcus spp.
1 Bei Isolaten von besonderen Patientengruppen wie z. B. Patienten mit zystischer Fibrose beträgt die Resistenzrate $\geq 10\%$ . <sup>°</sup> Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. Quelle: Auszug aus 65

**Fluorchinolone*****Ofloxacin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Ofloxacin beruht auf einer Störung der DNS-Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.“ (51).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Ofloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Ofloxacin und anderen Fluorchinolonen besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.

Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.

Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und anderen Enterobacterales beobachtet. Es besteht partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ofloxacin mit anderen Fluorchinolonen.

*Grenzwerte*

Die Testung von Ofloxacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte” (51).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>2)*</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
1) Grenzwert basiert auf der hohen Dosierung (2x 0,4 g). 2) Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine orale bzw. intravenöse Tagesdosis von 2x 0,2 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine orale bzw. intravenöse Tagesdosis von 2x 0,4 g. * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik Quelle: Auszug aus 51		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ofloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ofloxacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (51).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus vulgaris °
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa §
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium
Die angegebenen Kategorisierungen basieren nahezu ausschließlich auf Daten zu Ciprofloxacin und Levofloxacin. ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Quelle: Auszug aus 51



## Ciprofloxacin

### *Wirkmechanismus*

„Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II (DNS-Gyrase) und Topoisomerase IV, beruht. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNS benötigt.“ (52).

### *Resistenzmechanismus*

„In vitro Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen ist variabel. Einzelmutationen führen gewöhnlich nicht zu klinischen Resistenzen, während Mehrfachmutationen generell zu klinischen Resistenzen gegenüber vielen oder allen Wirkstoffen der Stoffklasse führen. Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen beruhen, können unterschiedliche Auswirkung auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chinolonen haben. Dies ist abhängig von physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen aktiven Substanz innerhalb ihrer Klasse sowie der Affinität zum Transportsystem. Alle In-vitro-Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen.

Von plasmid-vermittelten, durch qnr-Gene codierten Resistenzen wurde berichtet.“ (52).

### *Grenzwerte*

„Grenzwerte trennen empfindliche Stämme von Stämmen mit intermediärer Empfindlichkeit und letztere von resistenten Stämmen:

Siehe Tabelle unten

EUCAST-Empfehlungen“ (52).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>	<b>Empfindlich</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Pseudomonas	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<p>1 Staphylococcus spp.-Grenzwerte für Ciprofloxacin beziehen sich auf die Hochdosistherapie.  * Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD-Daten ermittelt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen bestimmter Spezies. Ihre Anwendung soll sich auf Spezies beschränken, denen kein speziesspezifischer Grenzwert zugeordnet wurde. Sie gelten nicht für Spezies, bei denen ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird.  Quelle: Auszug aus 52</p>		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:“ (52).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae *
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Proteus vulgaris °
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis <sup>1</sup>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) <sup>(2)</sup>
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) <sup>(2) +</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli *

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Morganella morganii
Klebsiella pneumoniae *
Proteus mirabilis *
Pseudomonas aeruginosa *
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium
(2) Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistente S. aureus sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt teilweise bis zu 50 % unter allen Staphylokokken und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher. ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. * Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen. § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition). 1 Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Zystitis. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Quelle: Auszug aus 52

**Glykopeptidantibiotika**

Es werden keine weiteren Ausführungen zu den Glykopeptidantibiotika (Vancomycin, Teicoplanin) gemacht, da keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger vorliegt.

Glykopeptide sind unwirksam gegenüber allen klinisch relevanten gramnegativen Bakterien. Aufgrund ihres schmalen Wirkungsspektrums, ihrer klinisch relevanten Toxizität und einer limitierten Gewebegängigkeit gewannen Vancomycin und Teicoplanin erst mit der MRSA-Epidemie an Bedeutung. In der Pneumoniebehandlung beschränkt sich ihr Einsatz auf Infektionen durch MRSA-Stämme und darüber hinaus auf Fälle, bei denen wegen Allergie kein anderes Antibiotikum eingesetzt werden kann (63).

**Polymyxine****Colistin**

„ColistiFlex ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen [...]“ (55).

**Wirkmechanismus**

„Colistin ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das zur Polymyxin-Gruppe gehört. Polymyxine wirken über eine Schädigung der Zellmembran und die resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium letal. Polymyxine sind für gramnegative Bakterien mit hydrophober Außenmembran selektiv.“ (55).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Resistenzmechanismus*

„Resistente Bakterien sind durch eine Modifikation der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids gekennzeichnet, die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Bei natürlich resistenten gramnegativen Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* ist das Lipidphosphat vollständig durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt.

Zwischen Colistin (Polymyxin E) und Polymyxin B wäre eine Kreuzresistenz zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderen Antibiotika unterscheidet, wäre nicht zu erwarten, dass eine Resistenz gegen Colistin und Polymyxin allein durch den oben genannten Mechanismus zu einer Resistenz gegen andere Arzneimittelklassen führt.“ (55).

*Grenzwerte*

„EUCAST-Breakpoints

	<b>Sensibel (S)</b>	<b>Resistent (R)<sup>a</sup></b>
Enterobacteriaceae <sup>b</sup>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp. <sup>b</sup>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<p>a Die Breakpoints gelten für Dosierungen von 2 – 3 Mio. I. E. x 3. Eine Aufsättigungsdosis (9 Mio. I. E.) kann erforderlich sein.</p> <p>b Die Qualitätskontrolle von Colistin muss sowohl mit einem empfindlichen QC-Stamm (<i>E. coli</i> ATCC 25922 oder <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) als auch mit dem Colistin-resistenten <i>E. coli</i> NCTC 13846 (<i>mcr-1</i> positiv) durchgeführt werden.“</p> <p>Quelle: 55</p>		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„Für ausgewählte Spezies kann die Vorkommenshäufigkeit einer erworbenen Resistenz geografisch und zeitlich variieren. Insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen sind daher Daten über die örtlichen Resistenzverhältnisse wünschenswert. Bei Bedarf sollte fachlicher Rat eingeholt werden, wenn die Nützlichkeit des Wirkstoffs, zumindest bei einigen Infektionsarten, durch die örtliche Vorkommenshäufigkeit von Resistenzen in Frage gestellt ist.

<b>Häufig sensible Spezies</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Quelle: Auszug aus 55

**Andere Antibiotika*****Fosfomycin****Wirkmechanismus*

„Fosfomycin ist ein Strukturanalogon des Phosphoenolpyruvats. Es hemmt das Enzym Phosphoenolpyruvat-Transferase, das die Bildung von N-Acetylmuraminsäure aus N-Acetylglucosamin und Phosphoenolpyruvat katalysiert. N-Acetylmuraminsäure wird für den Aufbau von Peptidoglykan, einem wesentlichen Bestandteil der bakteriellen Zellwand, benötigt. Fosfomycin wirkt vorwiegend bakterizid.“ (56).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Fosfomycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Die Aufnahme von Fosfomycin in die Bakterienzelle erfolgt aktiv über zwei unterschiedliche Transportsysteme (Glycerin-3-phosphat- und Hexose-6-phosphat-Transportsystem). Bei Enterobacteriaceae kann das Glycerin-3-phosphat Transportsystem so verändert sein, dass Fosfomycin nicht mehr in die Zelle transportiert wird.
- Ein weiterer bei Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp. und Acinetobacter spp. vorkommender plasmidkodierter Mechanismus beruht auf der Anwesenheit eines spezifischen Proteins, unter dessen Wirkung Fosfomycin metabolisiert und an Glutathion (GSH) gebunden wird.
- Bei Staphylokokken kommt ebenfalls eine plasmidkodierte Fosfomycin-Resistenz vor. Der genaue Mechanismus der Resistenz ist bisher nicht aufgeklärt.

Eine Kreuzresistenz von Fosfomycin mit anderen Antibiotikaklassen ist nicht bekannt

*Grenzwerte*

Die Testung von Fosfomycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Fosfomycin.

Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Fosfomycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2017):“ (56).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Escherichia coli
Haemophilus influenzae <sup>o</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa <sup>1)</sup>
<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
1) Einzelberichte deuten darauf hin, dass bei Infektionen durch Erreger mit einer MHK $\leq 128$ mg/l eine Therapie in Kombination mit einem anderen Antibiotikum erfolgreich sein kann.
Quelle: Auszug aus 56

***Linezolid***

Die neue Klasse der Oxazolidinone wurde in erster Linie zur Behandlung von MRSA-Infektionen entwickelt. Linezolid ist aktiv gegenüber den meisten aeroben grampositiven Kokken (63).

**Antibiotika zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen**

Für die Recherche nach zugelassenen Wirkstoffen für die Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen wurden Antibiotika berücksichtigt, die im AWG intraabdominelle Infektionen oder verwandte Begriffe listen. Wirkstoffe, die explizit nur für die unkomplizierte intraabdominelle Infektionen zugelassen sind, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 2-4: Antibiotika zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen (complicated intra-abdominal infections, cIAI)

<b>ATC-Code:</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Tetracycline (J01AA)</b>		
J01AA12	Tigecyclin	--
J01AA13	Eravacyclin	Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.
<b>Penicilline mit erweitertem Spektrum (J01CA), sowie deren Kombinationen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (J01CR)</b>		
J01CR01	Ampicillin + Sulbactam	Siehe HAP/VAP
J01CR02	Amoxicillin + Clavulansäure	Siehe HAP/VAP
J01CA10	Mezlocillin	Siehe HAP/VAP
J01CA12	Piperacillin	Siehe HAP/VAP
J01CR05	Piperacillin + Tazobactam	Siehe HAP/VAP
<b>Beta-Laktamase-sensitive Penicilline (J01CE)</b>		
J01CE01	Benzylpenicillin	--
<b>Cephalosporine der Zweiten Generation (J01DC)</b>		
J01DC02	Cefuroxim	--
<b>Cephalosporine der Dritten Generation (J01DD)</b>		
J01DD01	Cefotaxim	Siehe HAP/VAP
J01DD02	Ceftazidim	Siehe HAP/VAP
J01DD52	Ceftazidim + Avibactam	Siehe HAP/VAP
J01DD54	Ceftriaxon	Siehe HAP/VAP
<b>Cephalosporine der Vierten Generation (J01DE)</b>		
J01DE01	Cefepim	Siehe HAP/VAP



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>ATC-Code:</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Carbapeneme (J01DH)</b>		
J01DH02	Meropenem	Siehe HAP/VAP
J01DH52	Meropenem + Vaborbactam	Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.
J01DH03	Ertapenem	--
J01DH51	Imipenem (+ Cilastatin)	Siehe HAP/VAP
<b>Lincosamide (J01FF)</b>		
J01FF01	Clindamycin	Siehe HAP/VAP
<b>Aminoglykoside (J01GB)</b>		
J01GB01	Tobramycin	Siehe HAP/VAP
J01GB03	Gentamicin	Siehe HAP/VAP
J01GB06	Amikacin	Siehe HAP/VAP
<b>Fluorchinolone (J01MA)</b>		
J01MA01	Ofloxacin	Siehe HAP/VAP
J01MA02	Ciprofloxacin	Siehe HAP/VAP
<b>Glykopeptidantibiotika (J01XA)</b>		
J01XA02	Teicoplanin	Siehe HAP/VAP Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Polymyxine (J01XB)</b>		
J01XB01	Colistin	Siehe HAP/VAP
<b>Imidazol-Derivate (J01XD)</b>		
J01XD01	Metronidazol	--
Quelle: 8, 11, 16, 17, 20, 22-25, 29, 30, 33-36, 46-52, 54, 55, 60, 66-71		

**Tetracycline*****Tigecyclin******Wirkmechanismus***

„Tigecyclin, ein Glycylcyclin-Antibiotikum, hemmt die Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese, indem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und die Anlagerung

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der Aminoacyl-tRNA-Moleküle an die ribosomale Akzeptorstelle (A-Site) verhindert. Dadurch wird der Einbau von Aminosäureresten in wachsende Peptidketten verhindert.

Im Allgemeinen besitzt Tigecyclin eine bakteriostatische Wirkung. Bei *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* wurde bei einer Tigecyclin-Konzentration, die dem 4-Fachen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) entspricht, eine Reduktion der Keimzahl um 2 Zehnerpotenzen beobachtet.

#### *Resistenzmechanismus*

Tigecyclin ist in der Lage, die beiden wichtigsten Mechanismen einer Tetracyclin-Resistenz zu überwinden: den ribosomalen Schutz und Efflux. Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Tigecyclin- und Minocyclin-resistenten Isolaten unter den Enterobacteriaceae aufgrund der Multidrug-Resistenz (MDR)-Efflux-Pumpen beobachtet. Es existiert keine auf dem Angriffspunkt der Antibiotika beruhende Kreuzresistenz zwischen Tigecyclin und den meisten anderen Antibiotikaklassen.

Tigecyclin ist empfindlich gegen chromosomale Multidrug-Efflux-Pumpen von Proteae und *Pseudomonas aeruginosa*. Erreger der Proteae-Gruppe (*Proteus* spp., *Providencia* spp. und *Morganella* spp.) sind im Allgemeinen weniger empfindlich gegenüber Tigecyclin als andere Spezies der Enterobacteriaceae. Ursache der verminderten Empfindlichkeit bei diesen Stämmen war eine Überexpression der unspezifischen AcrAB-Multidrug-Efflux-Pumpe. Ursache der verminderten Empfindlichkeit bei *Acinetobacter baumannii* war eine Überexpression der AdeABC-Efflux-Pumpe.“ (23).

#### *Grenzwerte*

„Die von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind wie folgt:

*Staphylococcus* spp.

$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  und  $R > 0,5 \text{ mg/l}$

*Streptococcus* spp. außer *S. pneumoniae*

$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$  und  $R > 0,5 \text{ mg/l}$

*Enterococcus* spp.

$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$  und  $R > 0,5 \text{ mg/l}$

Enterobacteriaceae

$S \leq 1 \text{ mg/l}$  und  $R > 2 \text{ mg/l}$

(^) Tigecyclin weist eine verminderte In-vitro-Aktivität gegen *Proteus*, *Providencia* und *Morganella* spp. auf.

Bei Anaerobiern wurde die klinische Wirksamkeit bei polymikrobiellen intraabdominellen Infektionen nachgewiesen. Jedoch bestand dabei kein Zusammenhang zwischen MHK-Werten,

PK-/ PD-Daten sowie dem klinischen Ergebnis. Aus diesem Grund wird für Anaerobier kein Grenzwert für die Kategorie „empfindlich“ angegeben. Die MHK-Verteilungen für Spezies der Gattungen *Bacteroides* und *Clostridium* sind breit gestreut und können Werte von mehr als 2 mg/l Tigecyclin miteinschließen.

Es liegen nur begrenzte Hinweise zur klinischen Wirksamkeit von Tigecyclin gegen Enterokokken vor. Jedoch konnte die klinische Wirksamkeit von Tigecyclin in klinischen Studien bei polymikrobiellen intraabdominellen Infektionen gezeigt werden.“ (Pfizer Pharma PFE GmbH 2018d).

#### *Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Im Bedarfsfall sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn die örtliche Resistenzsituation derart ist, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei einigen Infektionen fraglich ist.“ (23).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>
<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp. <sup>†</sup>
Staphylococcus aureus*
Streptokokken der Anginosus-Gruppe* (einschließlich S. anginosus, S. intermedius und S. constellatus)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii*
Citrobacter koseri
Escherichia coli*
Klebsiella oxytoca*
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae*
Klebsiella pneumoniae*
Morganella morganii
Serratia marcescens
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Pseudomonas aeruginosa
* Erreger, gegenüber denen die Aktivität ausreichend in klinischen Studien aufgezeigt worden ist. † siehe oben aufgeführten Abschnitt 5.1 „Breakpoints“. Quelle: Auszug aus 23

***Eravacyclin***

Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.

**Beta-Laktamase-sensitive Penicilline*****Benzylpenicillin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Benzylpenicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

*Resistenzmechanismus*

Eine Resistenz gegenüber Benzylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Benzylpenicillin ist nicht Betalaktamase-fest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Benzylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Benzylpenicillin beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Benzylpenicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Benzylpenicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Benzylpenicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Benzylpenicillin besteht mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

*Grenzwerte*

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

Die Testung von Benzylpenicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Benzylpenicillin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v.9.0)“ (67).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Staphylococcus aureus	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 0,25 mg/l <sup>1)</sup>	> 2 mg/l <sup>1)</sup>
* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik Quelle: Auszug aus 67		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Benzylpenicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2019):“ (67).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae §
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis §
Staphylococcus aureus +

<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Alle Enterobacteriaceae-Spezies
Pseudomonas aeruginosa
° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. \$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Quelle: Auszug aus 67

## Cephalosporine der Zweiten Generation

### *Cefuroxim*

#### *Wirkmechanismus*

„Cefuroxim hemmt die bakterielle Zellwandsynthese durch Bindung an die Penicillin-bindenden Proteine (PBPs). Hieraus resultiert eine Unterbrechung der Zellwand-(Peptidoglykan-) Biosynthese, die zu einer Lyse und damit zum Tod der Bakterienzelle führt“ (68).

#### *Resistenzmechanismus*

Eine bakterielle Resistenz gegenüber Cefuroxim kann auf einem oder mehreren der folgenden Mechanismen beruhen:

- Hydrolyse durch Betalaktamasen einschließlich (jedoch nicht beschränkt auf) Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (extended spectrum beta-lactamases, ESBLs) und AmpC-Enzyme, die bei bestimmten gramnegativen Bakterienarten induziert oder stabil dereprimiert werden können.
- verminderte Affinität von Penicillin-bindenden Proteinen für Cefuroxim
- Impermeabilität der äußeren Membran, wodurch der Zugang für Cefuroxim zu Penicillinbindenden Proteinen in gramnegativen Bakterien eingeschränkt wird
- bakterielle Efflux-Pumpen

Organismen, die eine Resistenz gegen andere injizierbare Cephalosporine entwickelt haben, sind höchstwahrscheinlich resistent gegen Cefuroxim.

Abhängig vom Resistenzmechanismus können Organismen mit erworbener Resistenz gegen Penicilline eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Cefuroxim aufweisen.“ (68).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Grenzwerte*

„Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden die folgenden Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) festgelegt:“ (68)

Erreger	Grenzwerte (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 8
Staphylococcus spp.	_ <sup>3</sup>	_ <sup>3</sup>
Streptococcus A, B, C und G	_ <sup>4</sup>	_ <sup>4</sup>
Streptococcus (sonstige)	≤ 0,5	> 0,5
Haemophilus influenzae	≤ 1	> 2
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

1 Die Cephalosporin-Grenzwerte für Enterobacteriaceae erfassen alle klinisch relevanten Resistenzmechanismen (einschließlich ESBL und plasmidvermittelte AmpC). Einige Betalaktamasenproduzierende Stämme sind bei Anwendung dieser Grenzwerte sensibel oder intermediär gegenüber Cephalosporinen der dritten oder vierten Generation und sollten entsprechend berichtet werden, d. h. das Vorhandensein oder Fehlen von ESBL hat für sich allein keinen Einfluss auf die Klassifizierung der Sensibilität. In vielen Bereichen sind Nachweis und Charakterisierung von ESBL als Instrument für die Infektionskontrolle empfehlenswert oder zwingend erforderlich.

2 Grenzwert bezieht sich auf eine Dosierung von dreimal 1,5 g und ausschließlich auf E. coli, P. mirabilis und Klebsiella spp.

3 Für Staphylokokken wird die Sensibilität auf Cephalosporine von der Methicillin-Empfindlichkeit abgeleitet; ausgenommen hiervon sind Ceftazidim, Cefixim und Cefitibuten, die keine Grenzwerte aufweisen und daher bei Infektionen mit Staphylokokken nicht eingesetzt werden sollen.

4 Die Betalaktam-Empfindlichkeit beta-hämolisierender Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wird von deren Penicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

5 Grenzwert gilt für eine tägliche intravenöse Dosis von dreimal 750 mg und hochdosierte Gabe von mindestens dreimal 1,5 g.

S = sensibel, R = resistent

Quelle: Auszug aus 68

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz erworbener Resistenzen einzelner Spezies kann geographisch und im zeitlichen Verlauf variieren. Daher sind, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen, lokale Informationen über die Resistenzlage wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit des Antibiotikums zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist, ist der Rat eines Experten einzuholen.“

„Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Februar 2018) finden Sie in folgender Tabelle:“ (68).



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Proteus mirabilis <sup>\$ N</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus <sup>3</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli <sup>\$ N 3</sup>
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca <sup>\$</sup>
Klebsiella pneumoniae <sup>\$ N</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
<p>\$ Die natürliche Empfindlichkeit der Isolate liegt im intermediären Bereich.</p> <p>N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland (NAK) hat für Enterobakterien – die EUCAST gibt spezifisch E. coli, P. mirabilis und Klebsiella spp. vor – einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt:</p> <p>I: <math>&gt; 0,5 \leq 8</math> mg/L</p> <p>D. h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Cefuroxim einer höheren Dosis (3 x 1,5 g parenteral bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.</p> <p>3 Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <math>&lt; 10</math> %.</p> <p>Quelle: Auszug aus 68</p>

## Carbapeneme

### *Ertapenem*

#### *Wirkmechanismus*

„Ertapenem hemmt die Zellwandsynthese von Bakterien nach Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP). Bei *Escherichia coli* ist die Affinität zu den PBP 2 und 3 am höchsten.“ (72).

#### *Resistenzmechanismus*

„Bei Bakterienspezies, die als Ertapenemsensibel gelten, war in Überwachungsstudien in Europa selten eine Resistenz zu beobachten. Von den resistenten Isolaten zeigten einige, wenn auch nicht alle, eine Resistenz gegen andere Antibiotika der Carbapenemklasse. Ertapenem ist ausreichend stabil gegen Hydrolyse durch die meisten Beta-Laktamase-Klassen wie Penicillinasen, Cephalosporinasen und Breitspektrum-Beta-Laktamasen, nicht aber gegenüber Metallo-Beta-Laktamasen. Methicillin-resistente *Staphylococci* und *Enterococci* sind gegenüber Ertapenem aufgrund einer Unempfindlichkeit der Penicillin-bindenden Ziel-Proteine (PBP) resistent. *P. aeruginosa* und andere nicht fermentative Bakterien sind im Allgemeinen resistent, vermutlich aufgrund einer begrenzten Penetration und eines aktiven Efflux.“

Bei *Enterobacteriaceae* ist eine Resistenz ungewöhnlich und Ertapenem ist im Allgemeinen wirksam gegenüber jenen mit Breitspektrum-Beta-Laktamasen (extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs). Es kann jedoch eine Resistenz beobachtet werden, wenn ESBLs oder andere potente Beta-Laktamasen (z. B. vom AmpC-Typ) in Verbindung mit einer verminderten Permeabilität, die bei Verlust eines oder mehrerer Porine der äußeren Membran oder bei erhöhtem Efflux entsteht, präsent sind. Es kann ebenfalls zu einer Resistenz kommen, wenn Beta-Laktamasen mit einer signifikant Carbapenem-hydrolysierenden Aktivität (z. B. IMP- und VIM-Metallo-Beta-Laktamasen oder solche vom KPC-Typ) dazukommen, obwohl diese selten sind.

Der Wirkmechanismus von Ertapenem unterscheidet sich von dem anderer Antibiotikaklassen wie z. B. Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und Tetrazyklinen. Zwischen Ertapenem und diesen Substanzen gibt es keine Kreuzresistenz durch unterschiedliche Zielstrukturen. Mikroorganismen können jedoch Resistenzen gegen mehr als eine Antibiotikaklasse zeigen, wenn der Mechanismus gänzlich oder teilweise in der Impermeabilität und/oder einem aktiven Efflux für einige Verbindungen besteht.“ (72).

#### *Grenzwerte*

„Die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK Grenzwerte sind wie folgt:“ (72).

- *Enterobacteriaceae*: S ≤ 0,5 mg/l und R > 1 mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: S ≤ 0,5 mg/l und R > 0,5 mg/l
- *Haemophilus influenzae*: S ≤ 0,5 mg/l und R > 0,5 mg/l

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Gramnegative Anaerobier:  $S \leq 1 \text{ mg/l}$  und  $R > 1 \text{ mg/l}$
- Nicht speziesspezifische Grenzwerte:  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  und  $R > 1 \text{ mg/l}$

(N.B: Für Staphylokokken werden die Grenzwerte von Methicillin für Ertapenem übernommen.)

Die Verordner werden gebeten, Informationen zu lokalen MHK-Breakpoints, falls vorhanden, heranzuziehen (72).

*Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„Das Vorkommen erworbener Resistenzen kann bei bestimmten Spezies geographisch variieren und sich mit der Zeit verändern, weshalb lokale Resistenzdaten wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Örtlich begrenzte Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern wurden in der Europäischen Gemeinschaft berichtet. Die unten stehende Tabelle kann nur einen Anhalt für die Wahrscheinlichkeit geben, ob die Mikroorganismen Ertapenem-sensibel sein werden oder nicht.“ (72).

<b>Allgemein sensible Spezies:</b>
<i>Grampositive Aerobier:</i>
Methicillin-sensible Staphylokokken (einschließlich Staphylococcus aureus)*
<i>Gramnegative Aerobier:</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli*
Haemophilus influenzae*
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae*
Morganella morganii
Proteus mirabilis*
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:</b>
<i>Grampositive Aerobier:</i>
Methicillin-resistente Staphylokokken <sup>+#</sup>
<b>Grundsätzlich resistente Erreger:</b>
<i>Grampositive Aerobier:</i>
Enterokokken einschließlich Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium
<i>Gramnegative Aerobier:</i>
Pseudomonas aeruginosa
* In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit zufrieden stellend nachgewiesen. + Vorkommen erworbener Resistenz > 50 % in einigen Mitgliedsstaaten. # Methicillin-resistente Staphylokokken (einschließlich MRSA) sind grundsätzlich gegenüber Beta-Laktamen resistent. Quelle: Auszug aus 72

## Imidazol-Derivate

### *Metronidazol*

#### *Wirkmechanismus*

„Metronidazol selbst ist antimikrobiell unwirksam. Es stellt die stabile und penetrationsfähige Ausgangsverbindung dar, aus der unter anaeroben Bedingungen durch die mikrobielle Pyruvat-Ferredoxin-Oxidoreduktase unter Oxidation von Ferredoxin und Flavodoxin Nitroso-Radikale gebildet werden, die an der DNS angreifen. Nitroso-Radikale bilden Addukte mit Basenpaaren in der DNS, wodurch es zu DNS-Strangbrüchen und nachfolgend zum Zelltod kommt.“ (70).

#### *Resistenzmechanismus*

„Die Resistenzmechanismen gegen Metronidazol bei anaeroben Bakterien sind erst teilweise aufgeklärt:

- Metronidazol-resistente Bacteroides-Stämme besitzen Resistenz-Determinanten, die Nitroimidazol-Reduktasen kodieren, die Nitroimidazole in Aminoimidazole umwandeln, wodurch die Bildung der für die antibakterielle Wirkung verantwortlichen Nitroso-Radikale verhindert wird.
- Die Metronidazol-Resistenz bei Helicobacter pylori beruht auf Mutationen in einem Gen, das für die NADPH-Nitroreduktase kodiert. Diese Mutationen bewirken einen Austausch von Aminosäuren und damit einen Funktionsverlust des Enzyms. Somit unterbleibt der Aktivierungsschritt vom Metronidazol zum reaktiven Nitroso-Radikal.

Es besteht zwischen Metronidazol und den anderen Nitroimidazolderivaten (Tinidazol, Ornidazol, Nimorazol) vollständige Kreuzresistenz

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Grenzwerte*

Die Testung von Metronidazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (70).

Erreger	Sensibel	Resistent
Andere grampositive Anaerobier	$\leq 4$ mg/l	$> 4$ mg/l
Gramnegative Anaerobier	$\leq 4$ mg/l	$> 4$ mg/l
Quelle: Auszug aus 70		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Metronidazol in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (70).

<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Alle obligat aeroben Bakterien</i>
<i>grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
<i>gramnegative Mikroorganismen</i>
Enterobacterales
Haemophilus spp.
Quelle: Auszug aus 70

**Antibiotika zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen**

Für die Recherche nach zugelassenen Wirkstoffen für die Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen wurden Antibiotika berücksichtigt, die im AWG Infektionen der Harnwege oder verwandte Begriffe listen. Wirkstoffe, die explizit nur für die unkomplizierten Harnwegsinfektionen zugelassen sind, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 2-5: Antibiotika zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen (complicated urinary-tract infections, cUTI)

ATC-Code:	Wirkstoff	Kommentar
<b>Tetracycline (J01AA)</b>		
J01AA02	Doxycyclin	--
J01AA07	Tetracyclin	--
<b>Penicilline mit erweitertem Spektrum (J01CA), sowie deren Kombinationen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (J01CR)</b>		
J01CA01	Ampicillin	Siehe HAP/VAP
J01CR01	Ampicillin + Sulbactam	Siehe HAP/VAP
J01CA04	Amoxicillin	--
J01CR02	Amoxicillin + Clavulansäure	Siehe HAP/VAP
J01CA10	Mezlocillin	Siehe HAP/VAP
J01CA12	Piperacillin	Siehe HAP/VAP
J01CA17	Temocillin	Siehe HAP/VAP
J01CR04	Sultamicillin	--
J01CR05	Piperacillin + Tazobactam	Siehe HAP/VAP
<b>Beta-Laktamase-resistente Penicilline (J01CF)</b>		
J01CF05	Flucloxacillin	Siehe HAP/VAP Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Cephalosporine der Ersten Generation (J01DB)</b>		
J01DB01	Cefalexin	Siehe HAP/VAP
J01DB04	Cephazolin	Siehe HAP/VAP
J01DB05	Cefadroxil	Siehe HAP/VAP
<b>Cephalosporine der Zweiten Generation (J01DC)</b>		
J01DC02	Cefuroxim	Siehe cIAI
J01DC04	Cefaclor	Siehe HAP/VAP

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>ATC-Code:</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Cephalosporine der Dritten Generation (J01DD)</b>		
J01DD01	Cefotaxim	Siehe HAP/VAP
J01DD02	Ceftazidim	Siehe HAP/VAP
J01DD52	Ceftazidim + Avibactam	Siehe HAP/VAP
J01DD08	Cefixim	Siehe HAP/VAP
J01DD13	Cefpodoxim	Siehe HAP/VAP Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für cUTI
J01DD54	Ceftriaxon	Siehe HAP/VAP
<b>Cephalosporine der Vierten Generation (J01DE)</b>		
J01DE01	Cefepim	Siehe HAP/VAP
<b>Carbapeneme (J01DH)</b>		
J01DH02	Meropenem	Siehe HAP/VAP
J01DH52	Meropenem + Vaborbactam	Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.
J01DH51	Imipenem + Cilastatin	Siehe HAP/VAP
<b>Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim (J01EE)</b>		
J01EE01	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Siehe HAP/VAP
<b>Aminoglykoside (J01G)</b>		
J01GB01	Tobramycin	Siehe HAP/VAP
J01GB03	Gentamicin	Siehe HAP/VAP
J01GB06	Amikacin	Siehe HAP/VAP
<b>Fluorchinolone (J01MA)</b>		
J01MA01	Ofloxacin	Siehe HAP/VAP
J01MA02	Ciprofloxacin	Siehe HAP/VAP
J01MA06	Norfloxacin	--
J01MA12	Levofloxacin	--

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code:	Wirkstoff	Kommentar
<b>Glykopeptidantibiotika (J01XA)</b>		
J01XA02	Teicoplanin	Siehe HAP/VAP Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Polymyxine (J01XB)</b>		
J01XB01	Colistin	Siehe HAP/VAP
<b>Nitrofurantoin-Derivate (J01XE)</b>		
J01XE01	Nitrofurantoin	--
<b>Andere Antibiotika (J01XX)</b>		
J01XX01	Fosfomycin	Siehe HAP/VAP
J01XX07	Nitroxolin	--
Quellen: 8, 9, 11, 16, 17, 21, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 34-36, 38, 39, 48, 50, 55, 56, 60-62, 68, 73-81		

**Tetracycline*****Doxycyclin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Doxycyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakteriostatische Wirkung.“ (74).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Doxycyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Doxycyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Doxycyclin.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Doxycyclin mit anderen Tetracyclinen. Tetracyclin-intermediäre/-resistente Stämme können empfindlich gegenüber Doxycyclin sein.“ (74).



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Grenzwerte*

„Die Testung von Doxycyclin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (74).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
1) Tetracyclin-sensible Isolate sind immer Doxycyclin-sensibel, aber auch einige Tetracyclin-resistente Isolate können Doxycyclin-sensibel sein. Zur Bestimmung der Doxycyclin-Empfindlichkeit von Tetracyclin-resistenten Isolaten sollte die MHK von Doxycyclin bestimmt werden. Quelle: Auszug aus 74		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Doxycyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (74).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Morganella morganii
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa
Die angegebenen Kategorisierungen basieren z. T. auf Daten zu Tetracyclin. Doxycyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch Escherichia coli und andere Enterobacterales-Spezies Quelle: Auszug aus 74

### ***Tetracyclin***

#### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Tetracyclin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch reversible Blockade der Bindungsstelle der Aminoacyl-t-RNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms, wodurch die Elongation der Peptidkette unterbrochen wird. Hieraus resultiert eine vorwiegend bakteriostatische Wirkung.“ (75).

#### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Tetracyclin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Zumeist beruht die Resistenz auf dem Vorhandensein von Effluxpumpen, die Tetracycline aktiv aus der Zelle transportieren.
- Als weiterer Mechanismus sind ribosomale Schutzproteine beschrieben, die eine Bindung von Tetracyclin an das Ribosom verhindern.
- Ein selten vorkommender Mechanismus ist die enzymatische Inaktivierung von Tetracyclin.

Es besteht weitgehende Kreuzresistenz innerhalb der Gruppe von Tetracyclinen.

#### *Grenzwerte*

Die Testung von Tetracyclin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (75).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Erreger	Sensibel	Resistent
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Quelle: Auszug aus 75		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Tetracyclin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (75).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Haemophilus influenzae
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Morganella morganii
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa
Die angegebenen Kategorisierungen basieren z. T. auf Daten zu Doxycyclin. Tetracyclin ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen durch Escherichia coli und andere Enterobacteriaceae-Spezies. Quelle: Auszug aus 75

## **Penicilline mit erweitertem Spektrum, sowie deren Kombinationen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren**

### *Amoxicillin*

#### *Wirkmechanismus*

„Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Beta-Laktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zelllyse und zum Absterben führt.

Amoxicillin kann durch Beta-Laktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.“ (19).

#### *Resistenzmechanismus*

„Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

- Inaktivierung durch bakterielle Betalaktamasen.
- Veränderung der PBP, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

Impermeabilität der Bakterien oder Mechanismen von Effluxpumpen können bakterielle Resistenz, insbesondere bei gramnegativen Bakterien, verursachen oder fördern.“ (19).

#### *Grenzwerte*

„Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v 9.0)“ (19).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>	<b>S</b>	<b>R</b>
Enterobacteriales	< 8 mg/l	>8 mg/l
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>
Enterococcus spp.	<4 mg/l	>8 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppe A,B,C,G) <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
Haemophilus influenzae (i.v./oral)	<2 mg/l	>2 mg/
Gram-negative Anaerobier	<0,5 mg/l	>2 mg/l
Gram-positive Anaerobier (außer Clostridium difficile)	<4 mg/l	>8 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	<2 mg/l	>8 mg/l
1) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen. 2) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen. * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe <a href="http://www.nakdeutschland.org">www.nakdeutschland.org</a> ) Quelle: Auszug aus 19		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken, und Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt. Im Bedarfsfall ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.“ (19).

„Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:“ (19).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Penicillin-sensibel)
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium <sup>+</sup>
Staphylococcus aureus <sup>+</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli <sup>+</sup>
Haemophilus influenzae
Proteus mirabilis
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Penicillin-resistent)
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
Quelle: Auszug aus 19

### ***Sultamicillin***

#### *Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Ampicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalaktamasen gehemmt. Sulbactam schützt Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (z. B. TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomalkodierten Betalaktamasen von gramnegativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen z. B. bei Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus mirabilis und Haemophilus influenzae vor. Das antibakterielle Wirkungsspektrum

von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen durch Sulbactam hemmbar sind.“ (76).

#### *Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Ampicillin/ Sulbactam kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Ampicillin/ Sulbactam besitzt keine ausreichende Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Bakterien, deren Betalaktamasen durch Sulbactam nicht gehemmt werden.
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Ampicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken gegenüber Ampicillin/ Sulbactam beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Methicillin(Oxacillin)-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Ampicillin und allen anderen Betalactam-Antibiotika resistent.
- Unzureichende Penetration von Ampicillin durch die äußere Zellwand kann bei gramnegativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Ampicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Ampicillin/ Sulbactam besteht mit Penicillinen, Cephalosporinen sowie anderen Betalaktam-/ Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.

#### *Grenzwerte*

Die Testung von Ampicillin/ Sulbactam erfolgt unter Verwendung einer Verdünnungsreihe von Ampicillin in Anwesenheit einer konstanten Konzentration von 4 mg/l Sulbactam. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (76).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacterales	$\leq 8 \text{ mg/l}^{\text{N}}$	$> 8 \text{ mg/l}^{\text{N}}$
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	$\_1)$	$\_1)$
Enterococcus spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
Streptococcus spp. <sup>2)</sup>	$\_2)$	$\_2)$
Haemophilus influenzae	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
gramnegative Anaerobier	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
grampositive Anaerobier	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$
nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3)*</sup>	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 8 \text{ mg/l}$

N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: Citrobacter amalonaticus, Citrobacter koseri, Escherichia coli, Escherichia hermannii, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, Proteus penneri, Proteus vulgaris, Raoultella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia pseudotuberculosis

I:  $> 0,5 \leq 8 \text{ mg/l}$ .

D. h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Ampicillin/ Sulbactam einer höheren Dosis (z. B. 3 x 3 g i.v. bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

1) Für Staphylococcus spp. wird das Testergebnis von Cefoxitin übernommen. Methicillin (Cefoxitin)-resistente Staphylokokken werden unabhängig vom Testergebnis als resistent gewertet.

2) Für Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) und Streptococcus pneumoniae wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

3) Der Grenzwert für die Bewertungsstufe sensibel bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 3 g und der Grenzwert für die Bewertungsstufe intermediär bezieht sich auf eine intravenöse Tagesdosis von 3 x 4 g.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik.

Quelle: Auszug aus 76

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Ampicillin/ Sulbactam infrage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/Sulbactam anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018)“ (76).



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis <sup>°</sup>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium <sup>+</sup>
Staphylococcus aureus <sup>≡</sup>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
<p><sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.</p> <p><sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.</p> <p><sup>≡</sup> Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei &lt; 10.</p> <p>Quelle: Auszug aus 76</p>

**Fluorchinolone*****Norfloxacin****Wirkmechanismus*

„Der Wirkungsmechanismus von Norfloxacin beruht auf einer Störung der DNS Synthese durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (Gyrase) und Topoisomerase IV.“ (81).

*Resistenzmechanismus*

„Eine Resistenz gegenüber Norfloxacin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Veränderung der Zielstrukturen: Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Norfloxacin und anderen Fluorchinolonen besteht in Veränderungen der Topoisomerase II oder IV als Folge einer Mutation.
- Andere Resistenzmechanismen führen zu einer Erniedrigung der Konzentration von Fluorchinolonen am Wirkort. Hierfür verantwortlich sind eine verminderte Penetration in die Zelle aufgrund einer verringerten Bildung von Porinen oder eine erhöhte Ausschleusung aus der Zelle durch Effluxpumpen.
- Übertragbare, plasmidkodierte Resistenz wurde bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und anderen Enterobacteriaceae beobachtet.

Es besteht partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Norfloxacin mit anderen Fluorchinolonen.

*Grenzwerte*

Die Testung von Norfloxacin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte“ (81).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Quelle: Auszug aus 81		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Norfloxacin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Norfloxacin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):“ (81).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Enterobacter cloacae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus vulgaris °
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis §
Staphylococcus aureus (Methicillin sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium
Die angegebenen Kategorisierungen basieren z. T. auf Daten zu Ciprofloxacin. ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. Quelle: Auszug aus 81

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**Levofloxacin***Wirkmechanismus*

„Als Fluorchinolon-Antibiotikum wirkt Levofloxacin auf den DNS-/DNS-Gyrase-Komplex und die Topoisomerase IV.“ (77).

*Resistenzmechanismus*

„Resistenz gegen Levofloxacin wird erworben durch schrittweise Mutationen an der Angriffsstelle in beiden Typ-II-Topoisomerasen, der DNS-Gyrase und der Topoisomerase IV. Andere Resistenzmechanismen wie beispielsweise Durchtrittsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Ausschleusungsmechanismen können ebenso Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin ausüben.“

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Fluorchinolonen beobachtet. Aufgrund des Wirkungsmechanismus besteht im Allgemeinen keine Kreuzresistenz zwischen Levofloxacin und anderen Antibiotikaklassen.

*Grenzwerte*

Die von EUCAST empfohlenen Grenzwerte von Levofloxacin zur Unterscheidung der empfindlichen von den intermediär empfindlichen sowie der intermediär empfindlichen von den resistenten Erregern sind in der folgenden Tabelle zur MHK-Testung (in mg/l) angegeben:

Klinische MHK-Grenzwerte für Levofloxacin gemäß EUCAST (Version 2.0, 2012-01-01):“ (77).

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>1,2</sup>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

1 Eine Low-Level-Fluorchinolonresistenz (MHK von Ciprofloxacin ist 0,12 bis 0,5 mg/l) kann auftreten, aber es gibt keinen Hinweis, dass diese Resistenz bei Atemwegsinfektionen durch *H. influenzae* klinisch von Bedeutung ist.

2 Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für „sensibel“ sind sehr selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und Empfindlichkeitstestung eines jeden solchen Isolats muss wiederholt werden. Bei Bestätigung des Ergebnisses ist das Isolat an ein Referenzlabor zu schicken. Solange keine Evidenz vorliegt für das klinische Ansprechen dieser bestätigten Isolate mit MHK-Werten oberhalb des Grenzwertes für „resistent“, werden sie als resistent berichtet.

3 Grenzwerte beziehen sich auf orale oder intravenöse Dosen von 1 – 2 x 500 mg.

Quelle: Auszug aus 77

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

„Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – ins besondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Levofloxacin mindestens bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. [...]

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2019) finden Sie in folgender Tabelle:“ (77).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus vulgaris <sup>o</sup>
Serratia marcescens
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis <sup>1</sup>
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecium
° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %. 1 Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Zystitis. Quelle: Auszug aus 77

## Nitrofuran-Derivate

### *Nitrofurantoin*

#### *Wirkmechanismus*

„Nitrofurantoin hat keine eigene antimikrobielle Aktivität. Es wird von bakteriellen Nitroreduktasen zur aktiven Verbindung metabolisiert. Die Reduktionsmetaboliten führen durch Adduktbildung mit der DNS zu teilweise deletären Strangbrüchen bzw. hemmen zahlreiche Stoffwechselaktivitäten durch Elektronenentzug.

#### *Resistenzmechanismus*

Die Resistenzmechanismen gegen Nitrofurantoin sind nur ansatzweise erforscht. Experimentelle Hinweise in resistenten Escherichia-coli-Isolaten deuten darauf hin, dass ein erniedrigter Gehalt an Nitroreduktasen mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin assoziiert ist.

Eine Kreuzresistenz von Nitrofurantoin mit den Antibiotika anderer Wirkstoffklassen besteht nicht.

#### *Grenzwerte*

Die Testung von Nitrofurantoin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae <sup>1)</sup>	≤64 mg/l	>64mg/l
Staphylococcus spp. <sup>1)</sup>	≤64 mg/l	>64mg/l
Enterococcus spp. <sup>1)</sup>	≤64 mg/l	>64mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1, 2)</sup>	≤64 mg/l	>64mg/l
1) Nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen		
2) Gilt nur für Streptococcus agalactiae (Gruppe B Streptokokken)		

*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland*

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Nitrofurantoin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012)“ (78).

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
Enterococcus faecalis
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Escherichia coli
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Quelle: Auszug aus 78

## Andere Antibiotika

### *Nitroxolin*

#### *Wirkmechanismus*

„Nitroxolin ist ein Antibiotikum mit antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften.

Nitroxolin ist ein Chelatbildner für zweiwertige Kationen. In therapeutisch erreichbaren Konzentrationen wirkt die Substanz vorwiegend bakteriostatisch gegenüber den meisten gramnegativen und grampositiven bakteriellen Erregern von Harnwegsinfektionen.“ (79).

#### *Resistenzmechanismus*

„Auf Grund des Wirkmechanismus (Komplexierung von zweiwertigen Kationen) ist Resistenzbildung in Form von Einzelmutationen unwahrscheinlich.

Das Wirkspektrum umfasst ferner mykotische Erreger, so z. B. humanpathogene Arten der Gattung *Candida*. Dabei beruht der Wirkmechanismus auf einer selektiven Hemmung bestimmter Enzyme, insbesondere der RNA-Polymerase.

Subinhibitorische Konzentrationen (kleiner MHK/32) inhibieren bereits die bakterielle Adhäsion. Da dies der zentrale und initiiierende Schritt einer Harnwegsinfektion ist, eignet sich Nitroxolin zur Infektions- und Rezidivprophylaxe.“ (79).

#### *Grenzwerte*

„Als Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gelten:

empfindlich:  $\leq 8$  mg/l

resistent:  $\geq 16$  mg/l“ (79).

#### *Prävalenz der erworbenen Resistenz*

„In der folgenden Tabelle sind klinisch relevante Erreger auf Grund von in vitro Daten als empfindlich oder resistent eingestuft.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

Die Angaben machen nur eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ob Mikroorganismen gegenüber Nitroxolin empfindlich sind oder nicht.



<b>I. Üblicherweise empfindliche Spezies:</b>
Staphylococcus aureus
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
<b>II. Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können:</b>
Enterococcus spp.
Klebsiella pneumoniae
Serratia spp.
<b>III. Von Natur aus resistente Spezies:</b>
Pseudomonas spp.
Quelle: Auszug aus 79

**Antibiotika zur Behandlung akuter Pyelonephritis**

Für die Recherche nach zugelassenen Wirkstoffen für die Behandlung akuter Pyelonephritis wurden Antibiotika berücksichtigt, die im AWG Pyelonephritis oder verwandte Begriffe listen.

Tabelle 2-6: Antibiotika zur Behandlung akuter Pyelonephritis

<b>ATC-Code:</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Tetracycline (J01AA)</b>		
J01AA02	Doxycyclin	Siehe cUTI Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis
J01AA07	Tetracyclin	Siehe cUTI Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis
<b>Penicilline mit erweitertem Spektrum (J01CA), sowie deren Kombinationen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (J01CR)</b>		
J01CA01	Ampicillin	Siehe HAP/VAP
J01CR01	Ampicillin + Sulbactam	Siehe HAP/VAP
J01CA04	Amoxicillin	Siehe cUTI
J01CR02	Amoxicillin + Clavulansäure	Siehe HAP/VAP
J01CA10	Mezlocillin	Siehe HAP/VAP
J01CA12	Piperacillin	Siehe HAP/VAP
J01CA17	Temocillin	Siehe HAP/VAP
J01CR04	Sultamicillin	Siehe cUTI
J01CR05	Piperacillin + Tazobactam	Siehe HAP/VAP
<b>Cephalosporine der Ersten Generation (J01DB)</b>		
J01DB01	Cefalexin	Siehe HAP/VAP
J01DB04	Cephazolin	Siehe HAP/VAP
J01DB05	Cefadroxil	Siehe HAP/VAP In diesem Indikationsgebiet existieren zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff, die jedoch nicht vermarktet werden (z. B. 1A Pharma 250, 500 TS)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>ATC-Code:</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Cephalosporine der Zweiten Generation (J01DC)</b>		
J01DC02	Cefuroxim	Siehe cIAI
J01DC04	Cefaclor	Siehe HAP/VAP
<b>Cephalosporine der Dritten Generation (J01DD)</b>		
J01DD01	Cefotaxim	Siehe HAP/VAP
J01DD02	Ceftazidim	Siehe HAP/VAP Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis
J01DD52	Ceftazidim + Avibactam	Siehe HAP/VAP
J01DD08	Cefixim	Siehe HAP/VAP In diesem Indikationsgebiet existieren zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff, die jedoch nicht vermarktet werden (z. B. Mylan Dura, Cefixdura 200 mg, 400 mg Filmtabletten)
J01DD13	Cefpodoxim	Siehe HAP/VAP
J01DD54	Ceftriaxon	Siehe HAP/VAP
<b>Cephalosporine der Vierten Generation (J01DE)</b>		
J01DE01	Cefepim	Siehe HAP/VAP
<b>Carbapeneme (J01DH)</b>		
J01DH02	Meropenem	Siehe HAP/VAP
J01DH52	Meropenem + Vaborbactam	Für diesen Wirkstoff existieren zugelassene Arzneimittel, die jedoch nicht in Deutschland vermarktet werden.
J01DH51	Imipenem + Cilastatin	Siehe HAP/VAP Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>ATC-Code:</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim (J01EE)</b>		
J01EE01	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Siehe HAP/VAP
<b>Aminoglykoside (J01G)</b>		
J01GB01	Tobramycin	Siehe HAP/VAP
J01GB03	Gentamicin	Siehe HAP/VAP Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis
J01GB06	Amikacin	Siehe HAP/VAP Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis
<b>Fluorchinolone (J01MA)</b>		
J01MA01	Ofloxacin	Siehe HAP/VAP
J01MA02	Ciprofloxacin	Siehe HAP/VAP
J01MA06	Norfloxacin	Siehe cUTI
J01MA12	Levofloxacin	Siehe cUTI
<b>Glykopeptidantibiotika (J01XA)</b>		
J01XA02	Teicoplanin	Siehe HAP/VAP Keine Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger
<b>Polymyxine (J01XB)</b>		
J01XB01	Colistin	Siehe HAP/VAP
<b>Nitrofurantoin-Derivate (J01XE)</b>		
J01XE01	Nitrofurantoin	Siehe cUTI Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code:	Wirkstoff	Kommentar
<b>Andere Antibiotika (J01XX)</b>		
J01XX01	Fosfomycin	Siehe HAP/VAP Gelistet, da vom G-BA vorgegeben; Indikation jedoch nicht zutreffend für akute Pyelonephritis
Quellen: 8, 11, 16-21, 24-36, 38, 39, 48, 50-52, 54-56, 60, 62, 68, 74-78, 80, 81		

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Zerbaxa <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP)	Nein	23.08.2019	A
Zerbaxa <sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Komplizierte intraabdominelle Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)  In einer Studie mit Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen waren Appendixperforation oder perityphlitischer Abszess die häufigste Diagnose, die bei 420/970 (43,3 %) der Patienten auftrat; 137/420 (32,6 %) dieser	Nein	18.09.2015	B

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungs- erteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Patienten litten zu Studienbeginn an diffuser Peritonitis. Ungefähr 82 % aller Patienten hatten zu Studienbeginn einen APACHE-II-Score von &lt; 10 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) und 2,3 % der Patienten hatten eine Bakteriämie. Für die klinisch evaluierbaren Patienten (clinically evaluable, CE) betrug die klinischen Heilungsraten unter Ceftolozan/Tazobactam bei den 293 Patienten unter 65 Jahren 95,9 % und bei den 82 Patienten ab 65 Jahren 87,8 %.</p>			
<p>Zerbaxa<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)</p> <p>Klinische Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit komplizierten unteren Harnwegsinfektionen sind begrenzt. In einer randomisierten klinischen Studie mit aktiver Kontrolle hatten 18,2 % (126/693) der mikrobiologisch evaluierbaren (ME) Patienten komplizierte untere Harnwegsinfektionen (complicated lower urinary tract infection, cLUTI). Darunter waren 60/126 Patienten, die mit Ceftolozan/Tazobactam behandelt wurden. Einer dieser 60 Patienten hatte zu Studienbeginn eine Bakteriämie.</p>	Nein	18.09.2015	C
<p>Zerbaxa<sup>®</sup> ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen: Akute Pyelonephritis</p>	Nein	18.09.2015	D
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Quelle: 1</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Zerbaxa<sup>®</sup>, Stand August 2019 (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Weitere Informationen wurden den in Deutschland aktuell gültigen Leitlinien, den jeweiligen Fachinformationen bzw. den Angaben auf dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

Die Auswahl der für die einzelnen Wirkstoffe exemplarisch zitierten Fachinformationen erfolgte anhand des zugelassenen AWG der jeweiligen Arzneimittel. Es wurden dabei Fachinformationen selektiert, die für den jeweiligen Wirkstoff möglichst in allen relevanten

AWG zugelassen sind. Zudem wurde die Aktualität der Fachinformation, u. a. in Hinblick auf die gelisteten Erreger, berücksichtigt.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation Zerbaxa® 1 g/0,5 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 17.01.2020.
2. Brodt H-R, Stille W. Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12 ed. Stuttgart: Schattauer; 2012.
3. Ambler RP. 1980. The structure of  $\beta$ -lactamases. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences;289(1036):321-31.
4. Philippon A, Slama P, Deny P, Labia R. 2016. A Structure-Based Classification of Class A  $\beta$ -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes. Clinical Microbiology Reviews;29(1):29-57.
5. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. 2016. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. International journal of systematic and evolutionary microbiology;66(12):5575-99.
6. Bush K. 2010. Alarming  $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Current Opinion in Microbiology;13(5):558-64.
7. Pournaras S, Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Kristo I, Tsakris A. 2010. Detection of the new metallo- $\beta$ -lactamase VIM-19 along with KPC-2, CMY-2 and CTX-M-15 in Klebsiella pneumoniae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy;65(8):1604-7.
8. Hexal AG 2017. AmoxClav HEXAL® i. v. 500/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Dezember 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
9. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
10. Ibisqus GmbH; Instituto Biochimico Italiano 2012. Fachinformation Ampicillin und Sulbactam IBI 2 g + 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand Juni 2012. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 16.01.2020.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Zavicefta 2 g/0,5 g. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
12. Toda A, Ohki H, Yamanaka T, Murano K, Okuda S, Kawabata K, et al. 2008. Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*;18(17):4849-52.
13. Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. 2014. Mutation-Driven  $\beta$ -Lactam Resistance Mechanisms among Contemporary Ceftazidime-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from U.S. Hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*;58(11):6844-50.
14. Fung-Tomc JC, Huczko E, Banville J, Menard M, Kolek B, Gradelski E, et al. 1995. Structure-activity relationships of carbapenems that determine their dependence on porin protein D2 for activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*;39(2):394-9.
15. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, et al. 2019. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei erwachsenen Patienten - Update 2018. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-0061\\_S2k\\_Parenterale\\_Antibiotika\\_2019-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08.pdf). Letzter Zugriff am 09.01.2020.
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2020. Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/Arzneimittel/Arzneimittel-recherchieren/amis/>. Letzter Zugriff am 22.01.2020.
17. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. German Modification. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>. Letzter Zugriff am 19.06.2019.
18. ratiopharm GmbH 2019. Fachinformation Ampicillin-ratiopharm<sup>®</sup> 0,5 g/1,0 g/2,0 g/5,0 g. Stand Mai 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 31.01.2020.
19. Heumann Pharma GmbH 2019. Fachinformation Amoxicillin Heumann 500/750/1000. Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 31.01.2020.
20. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Piperacillin Fresenius 1 g/2 g/4 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
21. Eumedica Pharmaceuticals GmbH 2019. Fachinformation Temopen 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Stand August 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Hexal AG 2016. Fachinformation PenHEXAL<sup>®</sup> 1,0 Mega Einheiten Filmtabletten; PenHEXAL<sup>®</sup> 1,5 Mega Einheiten Filmtabletten. Stand März 2016. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
23. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Tygacil<sup>®</sup> 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 31.01.2020.
24. Pfizer Pharma PFE GmbH 2019. Fachinformation Unacid<sup>®</sup> 500 mg/250 mg; Unacid<sup>®</sup> 1000 mg/500 mg; Unacid<sup>®</sup> 200 mg/1000 mg. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung. Stand Januar 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
25. Hexal AG 2017. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam HEXAL<sup>®</sup> 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand April 2017. Verfügbar unter: [https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51010643\\_pip\\_taz\\_hx\\_fi.pdf](https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51010643_pip_taz_hx_fi.pdf). Letzter Zugriff am 16.01.2020.
26. ratiopharm GmbH 2019. Fachinformation Cephalexin-ratiopharm<sup>®</sup> 500 mg/1000 mg Filmtabletten. Stand November 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
27. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Cephazolin Fresenius 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
28. Hexal AG 2017. Fachinformation CEC<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten; CEC<sup>®</sup> 500 mg Filmtabletten. Stand November 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Claforan<sup>®</sup> 1,0 g Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Claforan 2,0 g Pulver mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
30. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2015. Ceftazidim Kabi 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Stand August 2015. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
31. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2016. Fachinformation INFECTOOPTICEF<sup>®</sup> Saft 100 mg/5 ml Granulat. Stand September 2016. Verfügbar unter: <https://www.apomio.de/uploads/package-inserts/product/75366.pdf>. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
32. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Cefpodoxim-ratiopharm<sup>®</sup> Filmtabletten. Stand März 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
33. Roche Pharma AG 2017. Fachinformation Rocephin<sup>®</sup> zur Infusion 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 16.01.2020.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

34. Mip Pharma GmbH 2019. Fachinformation Cefepim-MIP 1 g / 2 g. Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
35. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Meropenem 500 mg/1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
36. MSD SHARP & DOHME GmbH 2015. Fachinformation ZIENAM® 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2015. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
37. Correvio 2019. Fachinformation Zevtera 500 mg Pulver. Stand März 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
38. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Cotrim K-ratiopharm® 240 mg / 5 ml Saft. Cotrim E-ratiopharm® 480 mg / 5 ml Saft. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
39. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
40. Amdipharm 2018. Fachinformation Erythrocin® i. v. 500mg/1,0g. Stand September 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
41. Amdipharm 2018. Fachinformation Erythrocin 500 mg Neo, Filmtabletten. Stand September 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Rulid 150 mg; Rulid 300 mg. Stand August 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
43. Mylan Healthcare GmbH 2018. Fachinformation Klacid® 250 mg. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
44. Mylan Healthcare GmbH 2018. Fachinformation Klacid® 500 mg. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
45. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Zithromax® 250/ 500 mg Filmtabletten. Stand Oktober 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 17.01.2020.
46. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Sobelin® 300 mg, Hartkapseln. Stand September 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
47. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Sobelin® Solubile 600 600 mg/4 ml. Stand September 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

48. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2017. Fachinformation GERNEBCIN® 160 mg/2 ml. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
49. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Gentamicin-ratiopharm® SF. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
50. B. Braun Melsungen AG 2019. Fachinformation Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml; Infusionslösung Amikacin B. Braun 5 mg/ml Infusionslösung. Stand März 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 16.01.2020.
51. STADAPHARM GmbH 2018. Fachinformation Ofloxacin STADA® 200 mg Filmtabletten; Ofloxacin STADA® 400 mg Filmtabletten. Stand November 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
52. STADAPHARM GmbH 2019. Fachinformation Ciprofloxacin STADA® 100/250/500/750 mg Filmtabletten. Stand September 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
53. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Vancomycin Kabi 500 mg / 1 g Pulver. Stand September 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
54. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Targocid® 100 mg / 200 mg / 400 mg. Stand Oktober 2017. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Targocid/Downloads?id=07e311e9-a365-4131-8263-2f4d263e1eb1>. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
55. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. Fachinformation ColistiFlex® 1 Millionen I. E. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
56. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2017. Fachinformation INFECTO FOS® 2 g/3 g/5 g/8 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
57. Pfizer Pharma PFE GmbH 2017. Fachinformation ZYVOXID® 600 mg Filmtabletten. Stand April 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
58. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation ZYVOXID® 100 mg/5 ml. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
59. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation ZYVOXID® 2 mg/ml Infusionslösung. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
60. CARINOPHARM GmbH 2013. Fachinformation MEZLOCILLIN Carino. Stand Juli 2013. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
61. PUREN Pharma GmbH & Co. KG 2018. Fachinformation Staphylex® 250 mg; 500 mg; 1 g. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

62. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. Fachinformation GRÜNCEF® 500 mg/5 ml Trockensaft. Stand November 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
63. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al. 2018. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-013l\\_S3\\_Nosokomiale\\_Pneumonie\\_Erwachsener\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf). Letzter Zugriff am 17.01.2020.
64. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechere JC, Routsis C, Plachouras D, Kollias S, Raftogiannis M, et al. 2008. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*;46(8):1157-64.
65. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Amikacin Fresenius 5 mg/ml Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
66. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Tavanic® 5 mg/ml Infusionslösung. Stand November 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
67. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Fachinformation Penicillin G INFECTOPHARM® 1/5/10 Mega. Stand August 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
68. ratiopharm GmbH 2018. Fachinformation Cefuroxim-ratiopharm® p.i. Stand Februar 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
69. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2019. Fachinformation INVANZ® 1 g. Stand Oktober 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 10.01.2020.
70. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018. Fachinformation Metronidazol Fresenius 500 mg/100 ml Infusionslösung. Stand Juli 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
71. Heumann Pharma GmbH 2017. Fachinformation Metronidazol 400 Heumann; Tabletten mit 400 mg Metronidazol. Stand September 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
72. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH 2018. INVANZ® 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

73. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2017. Fachinformation Linezolid Fresenius Kabi 600 mg Filmtabletten. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 25.05.2019.
74. Hexal AG 2018. Fachinformation DoxyHEXAL<sup>®</sup> tabs 100 mg; 200 mg tabs Tabletten. Stand August 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
75. Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel 2018. Fachinformation Tetracyclin Wolff<sup>®</sup> 500 mg. Stand September 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
76. Pfizer Pharma PFE GmbH 2019. Fachinformation Unacid<sup>®</sup> PD oral. Stand April 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
77. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019. Fachinformation Tavanic<sup>®</sup> 250 mg/500 mg Filmtabletten. Stand November 2019. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Tavanic/Downloads?id=a8290bcc-50f9-412f-a438-fc8bcd88499>. Letzter Zugriff am 03.02.2020.
78. APOGEPHA Arzneimittel GmbH 2019. Fachinformation Nifurantin<sup>®</sup> 100 mg überzogene Tabletten. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Nifurantin-100-mg-ueberzogene-Tablette\\_101257/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Nifurantin-100-mg-ueberzogene-Tablette_101257/fachinformation). Letzter Zugriff am 19.01.2020.
79. CNP Pharma GmbH 2016. Fachinformation Nilox<sup>®</sup> midi. Stand Juni 2016. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
80. Hexal AG 2018. Fachinformation DoxyHEXAL<sup>®</sup> SF 100 mg/5 ml Injektionslösung. Stand November 2018. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.
81. 1 A Pharma GmbH 2019. Fachinformation Norfloxacin - 1 A Pharma<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten. Stand März 2019. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). Letzter Zugriff am 03.02.2020.