

Multiresistente Keime

Antibiotikaresistenz – ein weltweit zunehmendes Problem

Antibiotikaresistenz ist ein sehr altes, natürlich vorkommendes Phänomen, welches in der Natur weit verbreitet ist. So fand eine Forschergruppe in 30000 Jahre alten Permafrostsedimenten Antibiotikaresistenzgene, welche für β -Lactam-, Tetracyclin- und Glycopeptidresistenz kodierten (1). Die Autoren geben einen Überblick über die Geschichte seit Einführung der Antibiotika vor gut 70 Jahren bis zu den heutigen neuesten Resistenzentwicklungen und deren Therapiemöglichkeiten.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel très ancien, largement répandu dans la nature. Ainsi, un groupe de chercheurs a trouvé dans des sédiments de pergélisol (Permafrost) qui datent de 30000 ans des gènes de résistance aux antibiotiques qui codaient pour des résistances de β -lactamines, tétracyclines et glycopeptides (1). Les auteurs survolent le développement des résistances aux antibiotiques depuis leur introduction il y a bien 70 ans et résumant l'évolution des stratégies thérapeutiques en cas d'infection à germes multirésistants.

Mit der Einführung von Antibiotika in der Human- und Tiermedizin vor mehr als 70 Jahren gewann die Antibiotikaresistenz zunehmend an Bedeutung. So berichteten, kurz nach der Entdeckung des Penicillins 1940, Abraham et al. über einen *Escherichia coli* Stamm, welcher instande war das Penicillin durch eine Penicillinase zu deaktivieren (2). Diese Penicillinresistenz wurde in den späten 1960er Jahren in mehr als 80% von im Spital erworbenen *Staphylococcus aureus* Stämmen beschrieben (3). Durch die Einführung des semi-synthetischen Methicillins in den 1960er Jahren, schien die Penicillinresistenzproblematik überwunden. Nichtsdestotrotz wurden kurz darauf zunehmend Methicillinresistenzen berichtet, welche zu einer Endemie von Methicillinresistenten *S. aureus* in US Spitälern in den 1990er Jahren führten (4). Das gleiche Szenarium wiederholte sich ab den 1980er Jahren mit den Fluorochinolonen (z.B. Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin). Diese bakteriziden Breitbandantibiotika wurden mit initial grossem Erfolg bei noch fehlenden Resistenzen breit eingesetzt. Allerdings ist die Resistenzbarriere bei Chinolonen tief; so kann zum Beispiel schon eine einzelne Mutation im Gyrase-Gen zu einer Resistenz führen. Innerhalb von wenigen Jahren war ein beträchtlicher Anteil der klinisch relevanten Bakterien resistent gegen Chinolone. Heute sind in der Schweiz über 20%



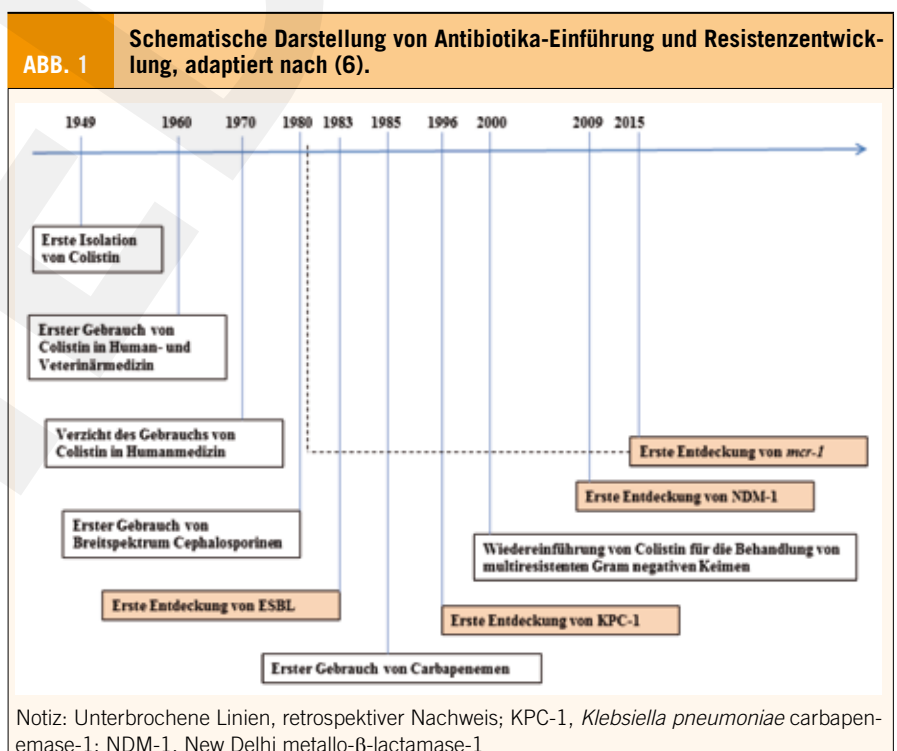
Dr. med.
Baharak Babouee Flury
Bern



Prof. Dr. med.
Hansjakob Furrer
Bern

der *E.coli* Chinolon-resistent (www.anresis.ch) und diese Antibiotikaklasse wird nicht mehr zur empirischen Behandlung bei Harnwegsinfektionen empfohlen.

Dieser «Wettbewerb» zwischen Antibiotikagebrauch und Resistenzentwicklung in Bakterien setzt sich bis heute fort. Aktuell sind wir mit multiresistenten Keimen konfrontiert, welche mit gängigen Antibiotika sehr schwer oder gar überhaupt nicht mehr behandelbar sind.



TAB. 1 Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken, adaptiert nach (9).						
Erworbene Resistenz						intrinsisch
Resistenz-Level Charakteristika		Hoch VanA	Variabel VanB	Tief		
				VanG	VanE	VanC
MHK (mg/L)	Vancomycin	64–100	4–1000	16	8-32	2–32
	Teicoplanin	16–512	0.5–1	0.5	0.5	0.5–1
Lokalisation		Plasmid, Chromosom	Plasmid, Chromosom	Chromosom	Chromosom	Chromosom

MHK: Minimale Hemmkonzentration

TAB. 2 Therapiemöglichkeiten von VRE und MRSA. Die Antibiotika sind nicht für alle klinischen Indikationen offiziell zugelassen, adaptiert nach (26, 27).		
Keim	Antibiotika	Limitationen
Vancomycin-resistente <i>E. faecium</i> (wenn Ampicillin resistent)	Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> – Myelotoxizität – bakteriostatisch – Neurotoxizität – Optikusneuropathie bei längerer Therapiedauer – tiefe Resistenzbarriere
	Tigecyclin	<ul style="list-style-type: none"> – bakteriostatisch beim Grossteil der Bakterien – Tiefe Serum- und Urinkonzentrationen – Wurde in randomisierten Studien insbesondere bei im Spital erworbener Pneumonie mit erhöhter Mortalität assoziiert – bakteriostatisch
	Daptomycin	<ul style="list-style-type: none"> – genaue Dosierung unklar – Rhabdomyolyse als Nebenwirkung – Monitoring der Eosinophilen – Inaktivierung durch Surfactant, unwirksam bei Pneumonien – Cave Resistenzentwicklung unter Therapie
	Teicoplanin (bei Teicoplanin-Sensibilität, cave bei VanB)	<ul style="list-style-type: none"> – Ototoxizität, besondere bei eingeschränkter Nierenfunktion – Talspiegelbestimmung notwendig
Vancomycin-resistente <i>E. faecalis</i>	Linezolid	s.oben
	Tigecyclin	s.oben
	Daptomycin	s.oben
	Teicoplanin (bei Teicoplanin-Sensibilität, cave bei VanB)	s.oben
	Ampicillin + Aminoglykosid ¹	s.Tabelle 4 (Amikacin/Gentamycin)
	Ampicillin + Daptomycin ²	s.oben
MRSA	Linezolid	s.oben
	Tigecyclin	s.oben
	Daptomycin	s.oben, allerdings Resistenzentwicklung unter Therapie seltener
	Teicoplanin	s.oben
	Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> – Nephro und Ototoxizität Blutspiegelbestimmungen notwendig mit Anpassung der Dosierung gemäss Talspiegel
	Ceftarolin	keine Studien zu MRSA Pneumonie
	Ceftobiprol	teuer

¹ wenn keine High-level Aminoglykosid-Resistenz vorliegt; ² wenn High-level Aminoglykosid-Resistenz vorliegt

TAB. 3 Klassifikation von Carbapenemasen, adaptiert nach (21).		
Molekulare Klasse	Charakteristika	Repräsentative Enzyme (wichtigste)
A	Hydrolyse von Carbapenemen, Oxymino-beta-Lactamen, Cephamycinen	KPC, IMI, SME
B	Breitspektrumhydrolyse einschliesslich der Carbapeneme aber nicht der Monobactame	NDM, VIM, IMP
D	Hydrolyse von Cloxacillin oder Oxacillin und Carbapenemen	OXA-23, OXA-48

Die neueste Entwicklung ist der Nachweis eines mobilen Colistin-Resistenz-Gens in Gram negativen Keimen, des sogenannten *mcr-1*, welches für eine Resistenz gegen Colistin, einem Reserveantibiotikum, kodiert (5). Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in Zusammenhang mit Antibiotikagebrauch ist in einer Publikation von Rhouma et al. (6) besonders schön illustriert (Abb. 1).

Multiresistenz bei gram-positiven Keimen

Für den klinischen Alltag von Relevanz sind Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). MRSA in humanen Isolaten zeigt glücklicherweise weltweit und auch in der Schweiz eine stagnierende bis rückläufige Rate (7). 2015 betrug die MRSA Rate in der Schweiz 4.2%. Dies ist deutlich tiefer als der europäische Durchschnitt (17%) aber höher als in skandinavischen Ländern.

Im Gegensatz dazu zeigt sich jedoch eine deutliche Zunahme von MRSA bei Schlachttieren in der Schweiz. Die MRSA Raten bei Mastschweinen nahm von 2% (2009) auf 21% (2013) zu und ist seither konstant hoch geblieben (8).

MRSA war in den 1960er Jahren ein primär nosokomiales Problem. In den 1980er Jahren wurden aber zunehmend ausserhalb des Spitals erworbene MRSA beobachtet. Aktuell ist MRSA vor allem ein Problem bei Nutztieren.

Enterokokken sind im Gegensatz zu *S. aureus* niedrig virulent. Von klinischer Relevanz sind *Enterococcus faecalis* (i.d.R. Ampicillin sensibel) und *Enterococcus faecium* (i.d.R. Ampicillin resistent).

Es gibt neun verschiedene Vancomycin-Resistenztypen (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM und VanN). Diese unterscheiden sich in der Vancomycin- und Teicoplanin-Resistenz sowie der Mobilität der Resistenz (d.h. plasmidisch versus chromosomal) (9) (Tab. 1). Klinisch wichtig sind vor allem VanA, VanB und VanC.

Obschon bei VanB-VRE eine Teicoplanin-Sensibilität vorliegt, wird von einer Verwendung dieses Antibiotikums aufgrund von Heteroresistenzen und/oder konstitutiv-resistenten VanB-Mutanten unter Therapie, die zu Therapieversagen führen können, abgeraten (10–12).

Für die Therapieoptionen von MRSA- wie auch VRE-Infektionen müssen nebst der phänotypischen Antibiotikaresistenztestung auch der Infektfokus und der Schweregrad der Infektion berücksichtigt werden. In der Tabelle 2 sind gängige Antibiotikatherapiemöglichkeiten aufgezeigt.

Multiresistenz bei gram-negativen Keimen

2009 wurde erstmals über sogenannte «ESKAPE» Pathogene berichtet, welche nebst den zwei oben genannten die gram-negativen *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, und *Enterobacter species* beinhalten (13). Es handelt sich um Keime, welche für die Mehrheit der nosokomial erworbenen Infektionen verantwortlich sind und die aufgrund ihrer Resistenzmechanismen der Wirkung von Antibiotika leicht entkommen (engl. escape) können.

ESBL

Die Resistenzproblematik in Gram negativen Keimen begann mit dem Nachweis von extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-Genen. Diese sind primär plasmidisch vermittelt, sind somit zwischen den Bakterien übertragbar- und kodieren für Enzyme, welche Breitspektrum-Cephalosporine hemmen können. Sie wurden erstmals 1983 in hospitalisierten Patienten beschrieben (14). Am häufigsten werden diese Enzyme in *E. coli* und *Klebsiella species* beschrieben, können jedoch in anderen Enterobakterien und sogar in Salmonellen vorkommen. Was zunächst als ein nosokomiales Problem begann, hat sich in ein weltweites Resistenzproblem, auch ausserhalb des Spitals entwickelt. Zeit-

TAB. 4 Therapiemöglichkeiten von Carbapenemase bildenden Enterobakterien (CPE). Die Antibiotika sind nicht für alle klinischen Indikationen offiziell zugelassen, adaptiert nach (28).		
Antibiotika	Mechanismus	Limitationen
Colistin	Bindet an Lipopolysacchariden und Phospholipiden der äusseren Zellmembran und führt zu einem Leck dieser Membran	– Neuro- und Nephrotoxisch – Suboptimale Wirksamkeit bei Monotherapie – Tiefe Konzentrationen im Respirationstrakt
Tigecyclin	Hemmt die Translation bei der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen	– bakteriostatisch beim Grossteil der Bakterien – Tiefe Serum- und Urinkonzentrationen – War in randomisierten Studien, insbesondere bei im Spital erworbener Pneumonie, mit erhöhter Mortalität assoziiert
Fosfomycin	Blockiert Zellwandbiosynthese	– i.v. Formulierung nicht überall zugelassen – tiefe Resistenzbarriere – Limitierte Daten zur Wirksamkeit und für die optimale Dosierung bei CPE
Gentamycin und Amikacin	Binden an die 30S-Untereinheit der Ribosomen, Blockieren mRNA Translokation Binden auch an die äussere Zellmembran und führen dadurch zu einem Leck von intrazellulärem Inhalt	– Nephro- und Ototoxizität (weniger bei Amikacin) – Suboptimale klinische Wirksamkeit wenn als Monotherapie bei Bakteriämie benutzt – Tiefe Konzentrationen im Respirationstrakt und erniedrigte Aktivität im sauren Milieu – Variable Aktivität bei CPE, hohe Resistenzraten bei KPC und sehr hohe bei NDM

gleich wurde auch über eine zunehmende ESBL Ausbreitung in der Tiermast berichtet (15,16). In der Schweiz betrug die Prävalenz der Resistenz zu Drittgenerationen-Cephalosporinen bei *E. coli* 10% (www.anresis.ch), im Pouletfleisch konnten 70% und in Stuhlproben von Kälbern und Schweinen bis zu 15% ESBL nachgewiesen werden (17,18).

Carbapenemase

Mit dem Aufkommen von ESBL produzierenden Enterobakterien, nahm die Anwendung von Carbapenemen (Imipenem, Meropenem, Ertapenem und Doripenem) in der Klinik deutlich zu. Konsequenterweise verzeichnete man eine weltweite Zunahme von Carbapenemase, Enzymen, welche Carbapeneme hydrolysieren können. Die erste Beschreibung von Carbapenemase erfolgte 1994 in *Klebsiella species*, gefolgt von *E. coli* (19). Inzwischen stellen Carbapenemase bildende Enterobakterien (CPE) ein weltweites Problem dar, welches die Therapiemöglichkeiten deutlich einschränkt. Die europaweite Carbapenemase Prävalenz ist in einer Publikation in Eurosurveillance ersichtlich (20). Endemisch kommen CPE insbesondere in Italien, Griechenland und Türkei vor. Jedoch auch in Nordeuropa können gewisse Carbapenemase endemisch vorkommen, z. B. KPC in Manchester/UK. Eingeteilt werden die Carbapenemase nach Bush-Jacoby (21) (Tab. 3). Polymyxine, insbesondere Colistin, repräsentieren die Antibiotikaklasse letzter Instanz zur Behandlung von CPE. Mit dem kürzlichen Aufkommen und der Verbreitung von *mcr-1* stehen wir nun auch vor der Problematik diese Antibiotikaklasse der «letzten Instanz» als Therapiemöglichkeit zu verlieren.

In ESBL-produzierenden Bakterien wie auch in CPE finden sich auf den gleichen Plasmiden, die die Gene für genannte Enzyme kodieren, nicht selten gleichzeitig andere Resistenzgene (z.B. Chinolon- und Aminoglykosidresistenzgene), was die Therapiemöglichkeiten für diese multiresistenten Keime noch zusätzlich erschwert.

Daten zur Therapiemöglichkeit von CPE sind begrenzt und stammen vorwiegend aus retrospektiven oder nicht randomisierten Studien. Mit dem Aufkommen von Carbapenemase, kamen «alte Antibiotika», welche z. T. auch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils in Verfall geraten waren, wieder in den Fokus der Therapiemöglichkeiten. Gängige Antibiotika, welche für CPE-Infektionen benutzt werden sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei schweren Infektionen mit Carbapenemase-produzierenden *Klebsiella species* zeigte eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse eine Überlegenheit von Kombinationstherapien (u. a. von Tigecyclin mit Aminoglykosiden, Tigecyclin mit Colistin sowie Carbapenemen mit Colistin) versus Monotherapie bezüglich der Mortalität (22). Auch Evidenz aus klinischen sowie *in vitro* Daten zeigen, dass eine Kombinationstherapie die Entwicklung von Resistenzen während der Therapie verhindern könnte, dies insbesondere bei gleichzeitiger Fosfomycintherapie, da letzteres eine tiefe Resistenzbarriere besitzt (23, 24). Eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie versus Monotherapie bezüglich Resistenzentwicklung konnte allerdings in einer Metaanalyse von 8 randomisiert kontrollierten Studien für die Kombination von Aminoglykosiden mit β -Laktamen nicht gezeigt werden (25).

Vor kurzem kamen mit Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) und Ceftazidim/Avibactam (Avycaz®) zwei neue Antibiotika auf den Markt, welche einen Teil der ESBL und Carbapenemase inaktivieren können. Eine Lücke beider Antibiotika sind die Klasse B Carbapenemase (Metallo-Betalaktamase) (Tab, 5).

TAB. 5 Wirkspektrum von Ceftolozan / Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam, adaptiert nach (29)		
Resistenzmechanismus/ Enzyme	Inhibiert durch Ceftolozan/ Tazobactam	Inhibiert durch Ceftazidim/ Avibactam
ESBL	Variabel	Ja
AmpC Betalaktamase	Variabel	Ja
Klasse A Carbapenemase	Nein	Ja
Klasse B Carbapenemase	Nein	Nein
Klasse D Carbapenemase	Nein	Variabel

Dr. med. Baharak Babouee Flury

Prof. Dr. med. Hansjakob Furrer

Universitätsklinik für Infektiologie

Inselspital, 3010 Bern

baharak.babouee@insel.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Multiresistente Bakterien stellen weltweit ein zunehmendes Problem dar
- ◆ Zur optimalen Therapiestrategie bei Infektionen mit multiresistenten Keimen sowie zur Kontrolle derer Ausbreitung bedarf es einer interdisziplinären Vorgehensweise mit Einbezug von Spezialisten für Infektionskrankheiten und der Spitalhygiene sowie dem mikrobiologischen Labor
- ◆ Um zukünftigen Resistenzen vorzubeugen, sollten möglichst gezielte Antibiotikatherapien erfolgen und Patienten nicht unnötig lange mit Breitspektrumantibiotika behandelt werden
- ◆ Das Wissen um die lokale und internationale Epidemiologie der multiresistenten Keime ermöglicht eine optimale empirische Antibiotikatherapie bei Infektionen

Messages à retenir

- ◆ Les bactéries multi-résistantes sont un problème croissant dans le monde entier
- ◆ Pour une stratégie thérapeutique optimale dans les infections à germes multirésistants et pour contrôler leur propagation, une approche multidisciplinaire avec la participation de spécialistes des maladies infectieuses et de l'hygiène hospitalière et du laboratoire de micro-biologie sont nécessaires
- ◆ Pour éviter le développement futur de résistances, des thérapies antibiotiques aussi ciblées que possibles devraient avoir lieu et les patients ne devraient pas être traités inutilement long avec des antibiotiques à large spectre
- ◆ La connaissance de l'épidémiologie locale et internationale des germes multirésistants permet une antibiothérapie empirique optimale pour les infections

Literatur:

1. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457-61.
2. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 1988;10:677-8.
3. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003;111:1265-73.
4. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:582-6.
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:161-8.
6. Rhouma M, Letellier A. Extended-spectrum beta-lactamases, carbapenemases and the *mcr-1* gene: is there a historical link? *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:269-71.
7. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014; <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillance-report/en/>. World Health Organization.
8. Swiss Antibiotic Resistance Report 2016 Bern: Federal Office of Public Health FOPH.
9. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S25-34.
10. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahn DF. In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. *J Infect Dis*. 1993;167:1224-7.
11. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, et al. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:2134-9.
12. Park IJ, Lee WG, Shin JH, Lee KW, Woo GJ. VanB phenotype-vanA genotype *Enterococcus faecium* with heterogeneous expression of teicoplanin resistance. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3091-3.
13. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1-12.
14. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11:315-7.
15. Duan RS, Sit TH, Wong SS, Wong RC, Chow KH, Mak GC, et al. *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases in food animals in Hong Kong. *Microb Drug Resist*. 2006;12:145-8.
16. Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec JY. CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:402-7.
17. Geser N, Stephan R, Hachler H. Occurrence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* in food producing animals, minced meat and raw milk. *BMC Vet Res*. 2012;8:21.
18. Seiffert SN, Tinguely R, Lupo A, Neuwirth C, Perreten V, Endimiani A. High prevalence of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *enterobacteriaceae* in poultry meat in Switzerland: emergence of CMY-2- and VEB-6-possessing *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6406-8.
19. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86.
20. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* working g. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*. 2015;20.
21. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-76.
22. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:654-63.
23. Souli M, Galani I, Boukoulas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2395-7.
24. Lee J, Patel G, Huprikar S, Calfee DP, Jenkins SG. Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1611-2.
25. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2005;41:149-58.
26. Mutters NT, Werner G, Tacconelli E, Mischnik A. (Treatment options for serious infections caused by vancomycin-resistant enterococci). *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140:42-5.
27. Forstner C, Pletz M. Multiresistente Erreger-Therapiestrategien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2016;51:126-33.
28. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1274-83.
29. Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1811-26.