

Bad Honnef-Symposium 2018

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Update Antibiotika-Resistenzen: Erkennen, Bewerten, Handeln

26./27. März 2018, Bonn

Resistenzsituation bei *Pseudomonas aeruginosa*: Stellenwert von Ceftolozan/Tazobactam

Michael Kresken

Wissenschaftlicher Sekretär & Leiter der AG Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Rheinische Fachhochschule Köln

Antiinfectives Intelligence GmbH,
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Häufigste Erreger bei Patienten mit NI

Europäische Punkt-Prävalenzstudie, 2011/12

Spezies	Gesamt		uRTI	Postop. Wundinfekt.	HWI	Blutstrom- infekt.	Gastroin- test. Infekt.
	n	%					
NI	15.000	100	3.516	2.941	2.848	1.585	1.134
NI mit Erregernachweis	8.114	54,1	38,5	43,7	66,9	94,7	69,0
Erreger	10.076	100	1.777	2.351	2.168	1.722	889
<i>E. coli</i>	1.601	15,9	8,8	14,0	36,2	11,0	5,6
<i>S. aureus</i>	1.243	12,3	12,6	17,9	1,8	15,9	0,8
<i>Enterococcus</i> spp.	969	9,6	2,2	14,5	12,5	8,2	7,5
<i>P. aeruginosa</i>	901	8,9	17,4	7,6	8,4	6,1	2,5
<i>Klebsiella</i> spp.	872	8,7	11,4	6,0	12,0	9,8	3,9
KNS	752	7,5	1,7	9,6	1,4	18,5	1,7
<i>Candida</i> spp.	610	6,1	7,8	3,9	6,2	7,4	4,4
<i>C. difficile</i>	548	5,4	0	0,1	0	0	61,3
<i>Enterobacter</i> spp.	422	4,2	5,0	5,4	3,9	3,4	2,2
<i>Proteus</i> spp.	380	3,8	2,4	3,6	7,9	2,0	0,3
<i>Acinetobacter</i> spp.	366	3,6	8,7	2,9	1,5	4,1	0,3

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

Häufigste Erreger bei Patienten mit NI

Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebungen

Erreger	Anzahl 2016	Anteil 2016 (%)	Anteil 2011 (%)	p-Wert
Alle NI	3.104	100,0	100,0	
NI mit Erregernachweis am Untersuchungstag	1.817	58,5	55,0	0,01
Alle Erreger	2.294	100,0	100,0	
- Alle grampositiven	1.222	53,3	49,9	0,05
- Alle gramnegativen	973	42,4	43,9	0,39
- Pilze	76	3,3	5,7	<0,01
- Viren	15	0,7	0,3	0,18
- Sonstige	8	0,3	0,2	0,54
Die häufigsten Spezies				
<i>Escherichia coli</i>	381	16,6	18,0	0,28
<i>Clostridium difficile</i>	311	13,6	8,1	<0,01
<i>Staphylococcus aureus</i>	276	12,0	13,1	0,35
<i>Enterococcus faecalis</i>	159	6,9	7,2	0,80
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	132	5,8	5,6	0,83
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	131	5,7	5,2	0,57
<i>Enterococcus faecium</i>	130	5,7	6,0	0,73
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	104	4,5	3,5	0,14
<i>Proteus mirabilis</i>	64	2,8	2,2	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i>	60	2,6	2,9	0,62

Berechnung der p-Werte mittels Fisher-Exact-Test bezogen auf alle dokumentierten Erreger.

Optionen zur parenteralen Therapie von *P.-aeruginosa*-Infektionen

- Piperacillin ± Tazobactam
- Pseudomonas-wirksame Cephalosporine und Cephalosporin/ β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen
 - Ceftazidim ± Avibactam, Cefepim, Ceftolozan/Tazobactam
- Pseudomonas-wirksame Carbapeneme
 - Imipenem, Meropenem
- Pseudomonas-wirksame Fluorchinolone (FQ)
 - Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Pseudomonas-wirksame Aminoglykoside (AMG)
 - Amikacin, Gentamicin, Tobramycin
- Colistin

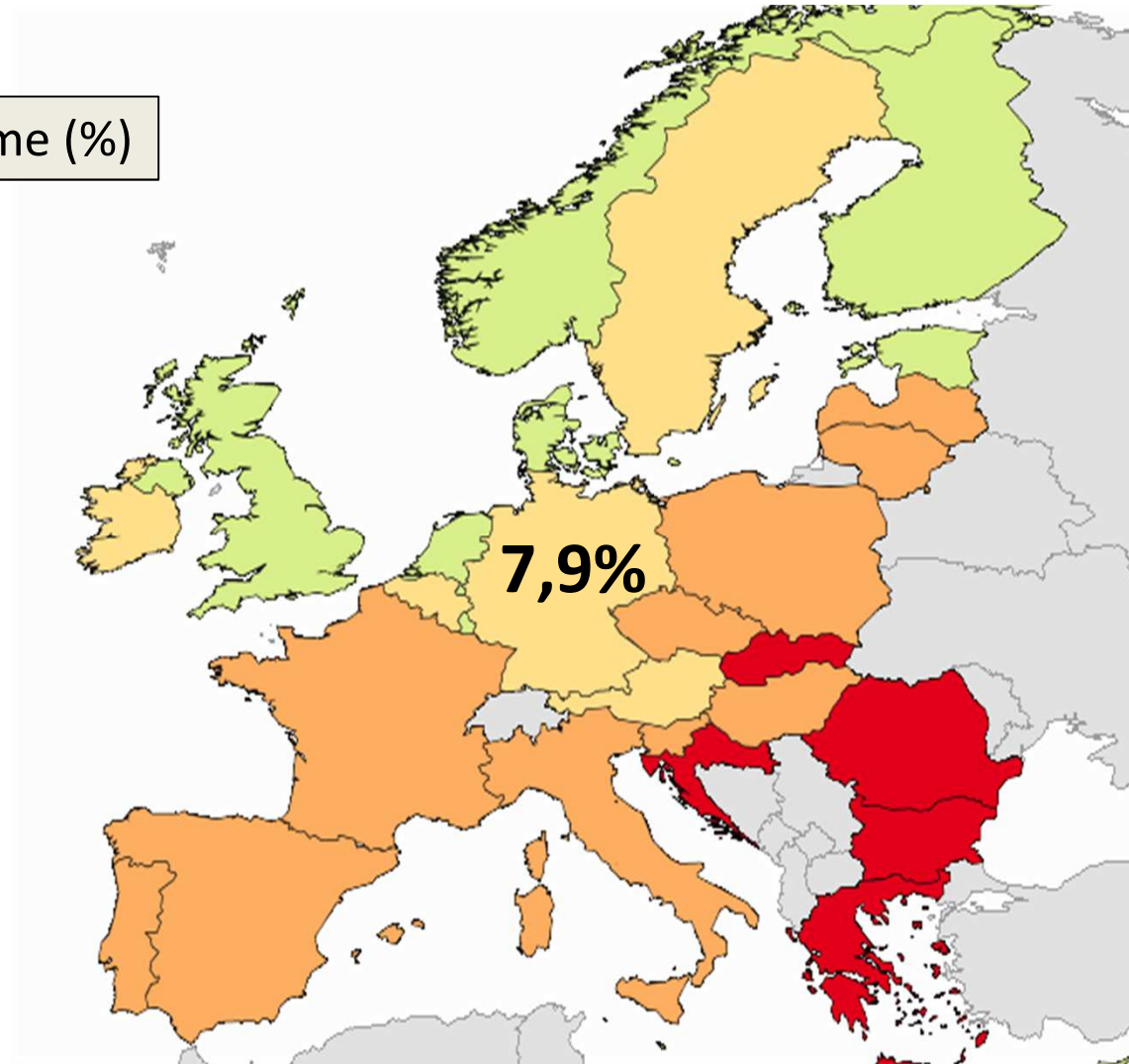
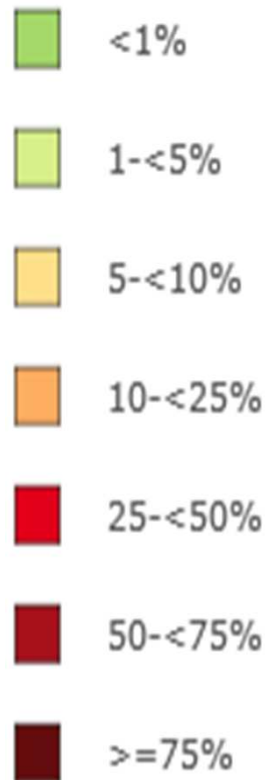
Resistenzmechanismen bei *P. aeruginosa*

- Durch Mutationen bedingte Veränderungen in Zielstrukturen (Topoisomerasen, ribosomale Proteine)
 - Resistenz gegen FQ und AMG
- Durch Mutationen bedingte Derepression von chromosomal-kodierten AmpC β -Lactamasen
 - Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine
- Durch Mutationen bedingter Verlust des OMPs D (OprD)
 - Verminderte Aufnahme von Carbapenemen (bes. Imipenem) in die Zelle
- Durch Mutationen bedingte Überexpression von Efflux-Pumpen (MexAB-OprM u. a.)
 - Resistenz gegen FQ, AMG, β -Lactame
- Erwerb von Plasmid-kodierten Genen zur Bildung von diversen β -Lactamasen, AMG-modifizierenden Enzymen und 16S rRNA ribosomalen Methylasen
 - Resistenz gegen β -Lactame (einschl. Carbapeneme durch MBL) sowie (hochgradige) Resistenz gegen AMG

EARS-Net: Multiresistente *P. aeruginosa*, 2016

Resistenz gegen mindestens drei der folgenden
AB-Gruppen: P/T, FQ, Ceftazidim, AMG, Carbapeneme

Anteil resistenter Stämme (%)



MRE bei 14.908 Patienten mit nosokomialer Pneumonie in KISS-ICUs, 2011-2015

Erreger ¹	Anzahl (%)	MRE-Rate ²
<i>Staphylococcus aureus</i>	2466 (22,7)	30,0%
▪ MSSA	1727 (15,9)	
▪ MRSA	739 (6,8)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³	2263 (20,8)	13,6%
▪ Non-MRE	1955 (18,0)	
▪ MRE	308 (2,8)	
<i>Escherichia coli</i> ³	2030 (18,6)	13,0%
▪ Non-MRE	1765 (16,2)	
▪ MRE	265 (2,4)	
<i>Klebsiella spp.</i> ³	1988 (18,3)	11,7%
▪ Non-MRE	1755 (16,1)	
▪ MRE	233 (2,2)	

¹Mehrfachnennung möglich

²Resistenzrate =
Anteil der multiresistenten
Erreger/Gesamtzahl der Isolate
des Erregers

³Definition MRE:

P. aeruginosa:

Resistenz gegen >3 Antibiotika
Piperacillin, Ceftazidim, FQ,
AMG, Imipenem

E. coli und *Klebsiella spp.*:

Resistenz gegen
Drittgenerations-
Cephalosporine

Quelle: S3-LL Epidemiologie,
Diagnostik und Therapie erwach-
sener Patienten mit nosokomialer
Pneumonie, Update 2017

Häufigkeit multiresistenter *P. aeruginosa* gemäß KRINKO-Empfehlung - ARS-Daten

Normalstationen

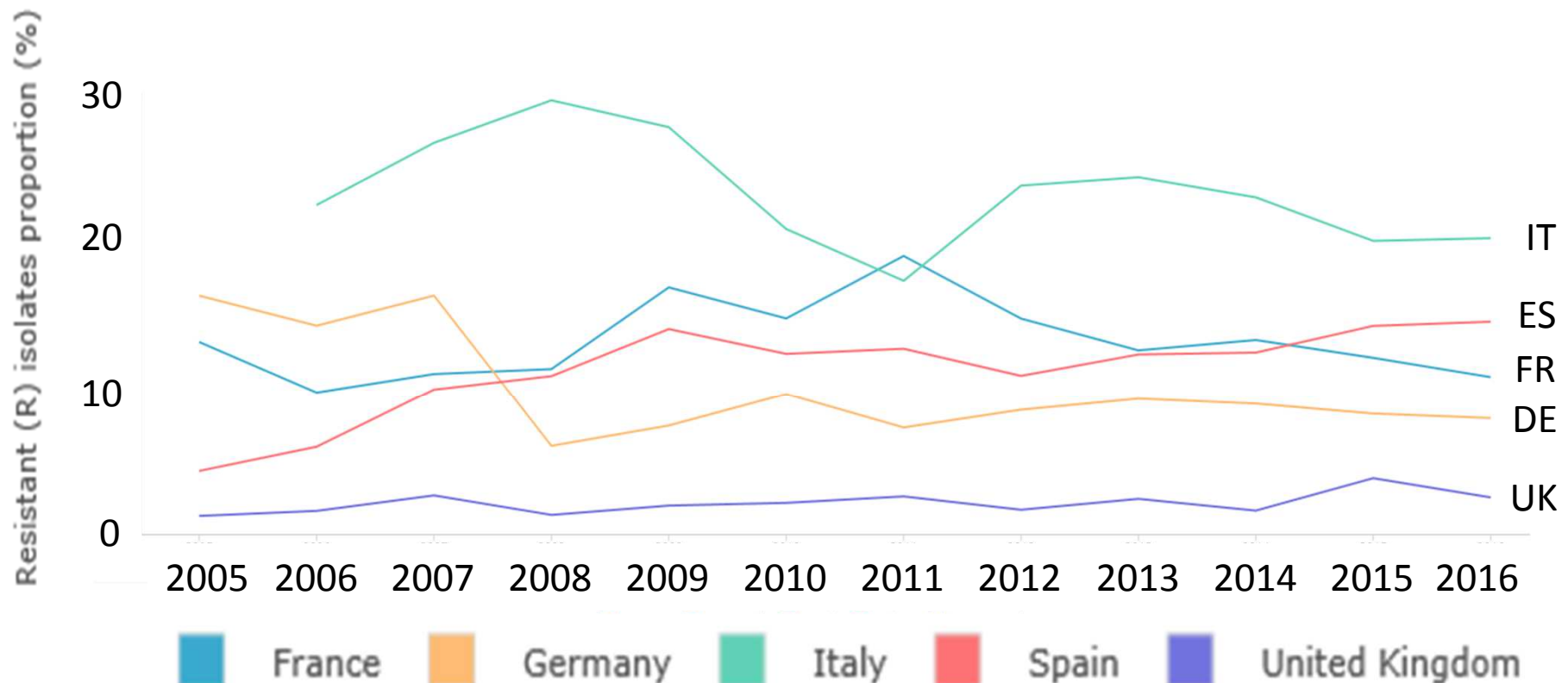
Jahr	3MRGN		4MRGN	n
2008	5,8 %	8,1%	2,3 %	5294
2009	6,2 %		2,9 %	8100
2010	6,7 %		3,5 %	9420
2011	6,9 %		3,9 %	10336
2012	6,0 %		2,8 %	18606
2013	6,1 %		3,2 %	18613
2014	6,6 %	9,8%	3,2 %	13761

Intensivstationen

Jahr	3MRGN		4MRGN	n
2008	9,9 %	15,8%	5,9 %	1313
2009	11,4 %		6,4 %	1585
2010	12,8 %		6,7 %	1721
2011	12,9 %		7,3 %	2050
2012	11,4 %		7,2 %	4447
2013	11,3 %		7,6 %	4491
2014	13,4 %	21,1%	7,7 %	3145

EARS-Net: Multiresistente *P. aeruginosa*, 2005-2016

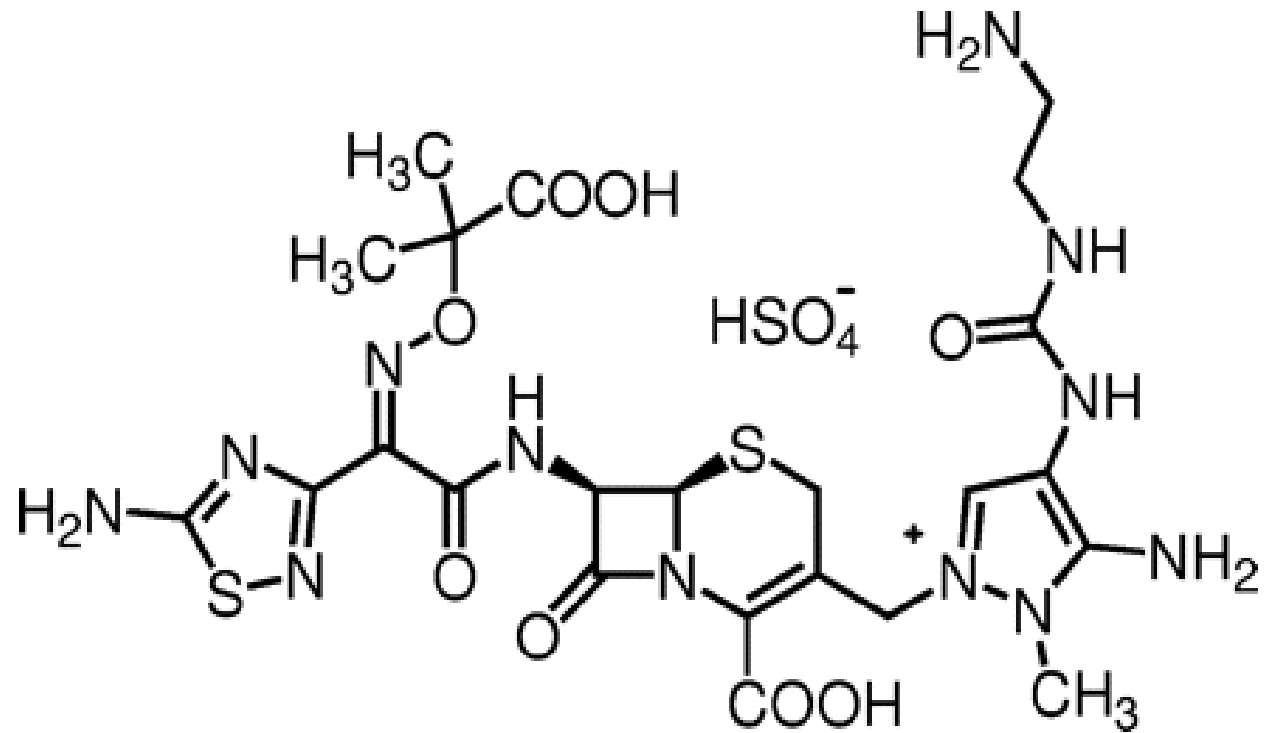
Resistenz gegen mindestens drei der folgenden
AB-Gruppen: P/T, FQ, Ceftazidim, AMG, Carbapeneme



C/T-Resistenzstudie 2016/17

Die Studie wurde von MSD, Sharp & Dohme, Haar, finanziert.

Ceftolozan/Tazobactam (C/T)



3-(2,4-disubstituiertes 3-aminopyrazolo)methyl-Cephalosporin

Aktivität von C/T gegen *P. aeruginosa*

- 2-3-fach höhere In-vitro-Aktivität als Ceftazidim
- Höhere In-vitro-Aktivität als Ceftazidim bei Isolaten mit konstitutiv überproduzierender AmpC β -Lactamase (geringere Affinität, höhere Stabilität)
- Stärkerer Inhibitor der wesentlichen PBPs (1b, 1c, 2, 3) als Ceftazidim
- Höhere In-vitro-Aktivität als Imipenem gegen *P.-aeruginosa*-Isolate mit Verlust des OprD Porins.
- Keine Beeinträchtigung durch Effluxpumpen
- Keine Aktivität gegen MBL- und KPC-bildende Bakterienstämme

Livermore et al. (2009) IJAA 34:402-6; Moya et al. (2010) AAC 54:1213-7; Moya et al. (2010) AAC 54:3933-7; Takeda et al (2007) IJAA 30:443-5; Takeda et al. (2007) AAC 51:826-30

C/T-Resistenzstudie 2016/17

Methoden I

- 20 über Deutschland verteilte Labore - vorwiegend an KRRH der Maximalversorgung
- Sammlungszeitraum Januar 2016 - April 2017 (d. h. nach der Einführung von Zerbaxa® in Deutschland)
- 130 Gram-negative Isolate/Labor, die als Infektionserreger angesehen wurden, davon
 - 50 *Pseudomonas aeruginosa*
 - 80 *Enterobacteriaceae*
- Nur Isolate von stationären Patienten aus Blut, Atemwegsmaterial, intraabdominellen Material, Urin
- Re-Identifizierung der Isolate und Durchführung von Empfindlichkeitsprüfungen in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence)

C/T-Resistenzstudie 2016/17



C/T-Resistenzstudie 2016/17

Methoden II

- Re-Identifizierung mittels laboreigener Methoden sowie MALDI-TOF (Maldi Biotyper, Bruker Daltonik, Bremen)
- Empfindlichkeitsprüfung mittels Mikrodilution gemäß DIN EN ISO 20776-1:2006
- Industriell gefertigte Mikrotitrationsplatten (Merlin Diagnostika, Bornheim)
- Erfassung von MHK-Werten sowie Erreger- und Patienten-bezogener Daten
- Umfangreiche Qualitätssicherung
- Verwendung Spezies-spezifischer klinischer EUCAST-Grenzwerte (v. 8.0, 1.1.2018)
- Molekulargenetische Untersuchungen (NRZ für Gramnegative Krankenhauserreger)

Ergebnisse

C/T-Resistenzstudie 2016/17

Ergebnisse - Erreger- und Patienten-bezogene Daten

- 985 Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* getestet
 - 45-50 Isolate/Labor
- Demographische Daten
 - Geschlecht (m/w): n=662; 67,2% / n=323; 32,8%
 - Alter (Median [Q1; Q3]): 69 [58; 78] Jahre
- Häufigste Untersuchungsmaterialien
 - Intra-abdominelles Material (n=142; 14,4%)
 - Atemwegsmaterial (n=417; 42,3%)
 - Urin (n=295; 29,9%)
 - Blut (n=131; 13,3%)

C/T-Resistenzstudie 2016/17

Ergebnisse - Erreger- und Patienten-bezogene Daten

- Herkunft des Untersuchungsmaterials
 - Normalstation: n=592; 60,1%
 - Intermediate Care: n=47; 4,8%
 - Intensivstation: n=337; 34,2%
 - Keine Angabe: n=9; 0,9%
- Erwerb der Infektion
 - Ambulant: n=238 (24,2%)
 - Nosokomial: n=304 (30,9%)
 - Unbekannt: n=443; 45,0%

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates towards antipseudomonal β -lactams (n=985)

Antibacterial agent	Isolates inhibited at MIC (mg/l)										%S	%R
	≤ 0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
Piperacillin/tazobactam	7	6	7	6	152	421	141	93	38	114	84.6	15.4
Ceftolozane/tazobactam		48	582	246	56	18	3	2	2	28	96.4	3.6
Ceftazidime		3	10	123	416	199	81	51	45	57	84.5	15.5
Cefepime	1	2	8	128	342	224	138	83	34	25	85.6	14.4
Imipenem	4	19	200	376	106	45	110	85	19	21	76.1	12.7
Meropenem	84	214	207	120	95	69	74	76	20	26	73.1	12.4

MIC-50/90 values in boldface

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates towards antipseudomonal non- β -lactams (n=985)

Antibacterial agent	Isolates inhibited at MIC (mg/l)										%S	%R
	≤ 0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
Ciprofloxacin	388	215	117	64	51	36	30	34	35	15	73.1	26.9
Levofloxacin	17	75	444	130	89	67	47	50	35	31	67.6	32.4
Amikacin		12	45	253	452	138	44	14	9	18	95.8	2.7
Tobramycin	259	534	89	28	10	7	12	12	11	23	94.1	5.9

MIC-50/90 values in boldface

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates towards antipseudomonal non- β -lactams (n=985)

Antibacterial agent	Isolates inhibited at MIC (mg/l)										%S	%R
	≤ 0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
Ciprofloxacin	388	215	117	64	51	36	30	34	35	15	73.1	26.9
Levofloxacin	17	75	444	130	89	67	47	50	35	31	67.6	32.4
Amikacin		12	45	253	452	138	44	14	9	18	95.8	2.7
Tobramycin	259	534	89	28	10	7	12	12	11	23	94.1	5.9
Colistin			12	186	665	106	10	4	1	1	87.6	12.4

MIC-50/90 values in boldface

BMD* MICs of colistin for 20 *P. aeruginosa* hospital isolates, C/T study 2016/17 – Micronaut vs TREK

Strain No	Colistin MIC (mg/l)		Strain No	Colistin MIC (mg/l)	
	Micronaut	TREK		Micronaut	TREK
MSD-1-18	16	>8	MSD-17-32	8	2
MSD-2-76	4	1	MSD-17-38	4	2
MSD-5-80	4	2	MSD-17-77	32	>8

Repeated MICs were nearly always one dilution step higher when compared with the MICs of plates containing the antibiotics in a dehydrated form. Hence, the rate of colistin resistance is more likely <2%.

MSD-10-52	4	2	MSD-25-45	4	2
MSD-10-80	4	2	MSD-26-67	16	>8
MSD-12-60	64	>8	MSD-28-55	4	8
MSD-14-20	16	>8	MSD-29-75	16	>8
MSD-14-37	4	2	MSD-30-9	4	2
MSD-15-54	4	2	MSD-31-55	4	2

*broth microdilution

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates towards antipseudomonal non- β -lactams (n=985)

Antibacterial agent	Isolates inhibited at MIC (mg/l)										%S	%R
	≤ 0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
Ciprofloxacin	388	215	117	64	51	36	30	34	35	15	73.1	26.9
Levofloxacin	17	75	444	130	89	67	47	50	35	31	67.6	32.4
Amikacin		12	45	253	452	138	44	14	9	18	95.8	2.7
Tobramycin	259	534	89	28	10	7	12	12	11	23	94.1	5.9
Colistin		12	186	665	106	10	4	1	1		(98.4)	(1.6)

MIC-50/90 values in boldface

Pseudomonas aeruginosa – percentage (%) of hospital isolates
being susceptible or resistant to C/T in 2016/17
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Antibiotic	Regular ward (n=592)		ICU (n=337)	
	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant
Ceftolozane-tazobactam	97.0	3.0	95.3	4.7
Piperacillin-tazobactam	87.8	12.2	78.9	21.1
Ceftazidime	86.8	13.2	80.4	19.6
Meropenem	77.9	9.5	64.1	17.5
Ciprofloxacin	75.2	24.8	69.1	30.9
Tobramycin	95.3	4.7	92.0	8.0
Colistin	(98.6)	(1.4)	(98.3)	(1.7)

Pseudomonas aeruginosa (n=985) – number (%) of hospital isolates being multidrug resistant*
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Phenotype	n	%
Resistant to 3 antimicrobial groups	54	5.5
Resistant to 4 antimicrobial groups	38	3.6
Resistant to 5 antimicrobial groups	30	3.0
Resistant to 3-5 antimicrobial groups	122	11.6
Resistant to 4-5 antimicrobial groups	68	6.9

*piperacillin-tazobactam (P/T), ceftazidime (CAZ), carbapenems (CARBA), ciprofloxacin (CIP), aminoglycosides (AMG)

Pseudomonas aeruginosa (n=985) – number (%) of hospital isolates being multidrug resistant*
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Phenotype	n	%
Resistant to 3-5 antimicrobial groups – all isolates (n=985)	122	11.6
Resistant to 3-5 antimicrobial groups – isolates from pts on regular wards (n=592)	57	9.6
Resistant to 3-5 antimicrobial groups – isolates from pts on intensive care wards (n=337)	56	16.6
Resistant to 3-5 antimicrobial groups – isolates from pts on intensive care wards with hospital-acquired infections (n=170)	31	18.2

*piperacillin-tazobactam (P/T), ceftazidime (CAZ), carbapenems (CARBA), ciprofloxacin (CIP), aminoglycosides (AMG)

Pseudomonas aeruginosa (n=985) – number (%) of hospital isolates being multidrug resistant*
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Phenotype	n	%
Resistant to 4-5 antimicrobial groups – all isolates (n=985)	68	6.9
Resistant to 4-5 antimicrobial groups – isolates from pts on regular wards (n=592)	30	5.1
Resistant to 4-5 antimicrobial groups – isolates from pts on intensive care wards (n=337)	32	9.5
Resistant to 4-5 antimicrobial groups – isolates from pts on intensive care wards with hospital-acquired infections (n=170)	17	10.0

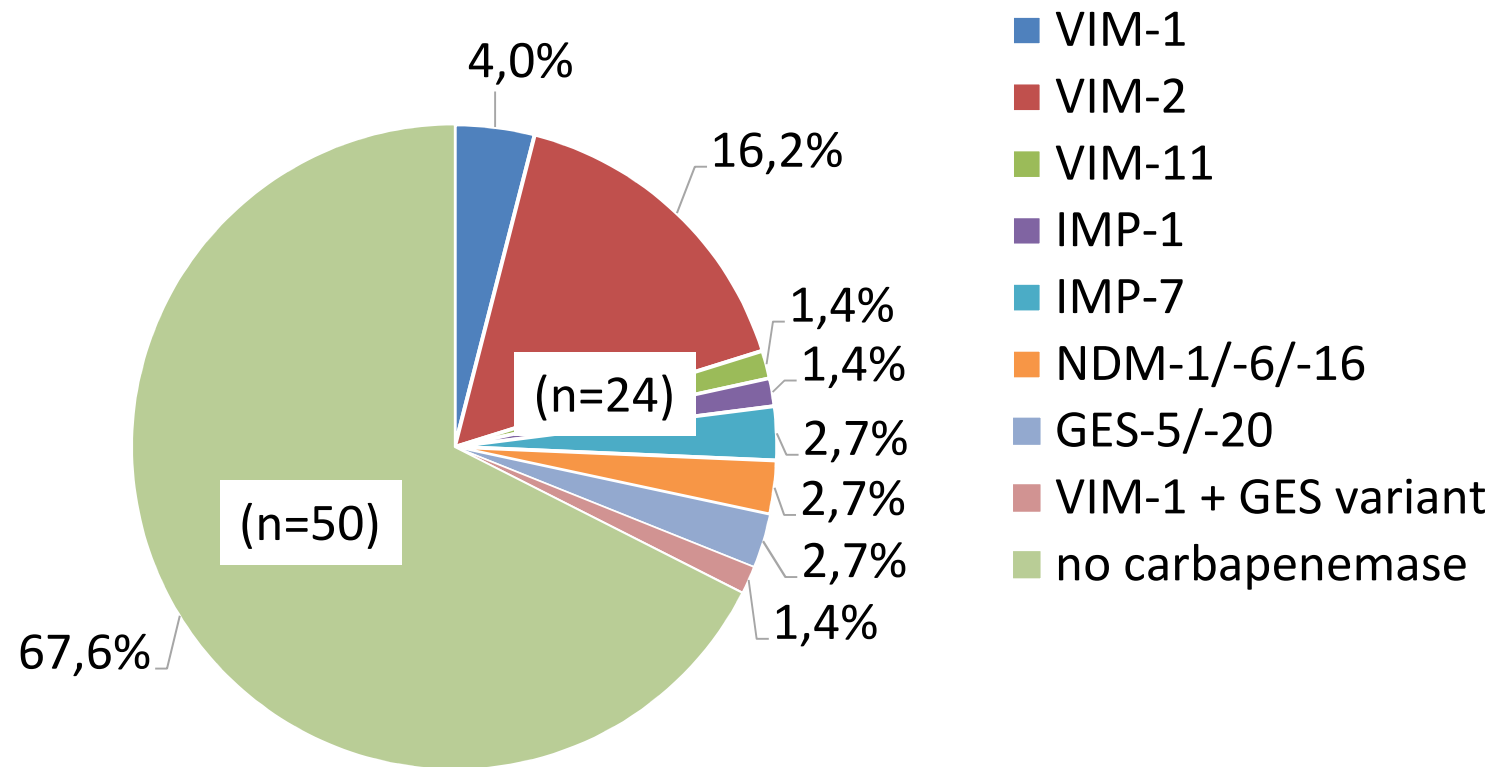
*piperacillin-tazobactam (P/T), ceftazidime (CAZ), carbapenems (CARBA), ciprofloxacin (CIP), aminoglycosides (AMG)

Pseudomonas aeruginosa (n=985) – number (%) of hospital isolates being susceptible or resistant to carbapenems*
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Phenotype	n	%
Susceptible to both IMP and MEM	704	71.5
Resistant to at least one carbapenem	173	17.6
Resistant to both IMP and MEM	74	7.5

*imipenem (IPM), meropenem (MEM)


Carbapenemases as mechanism of carbapenem resistance* in *Pseudomonas aeruginosa*, C/T study 2016/17 (n=74)



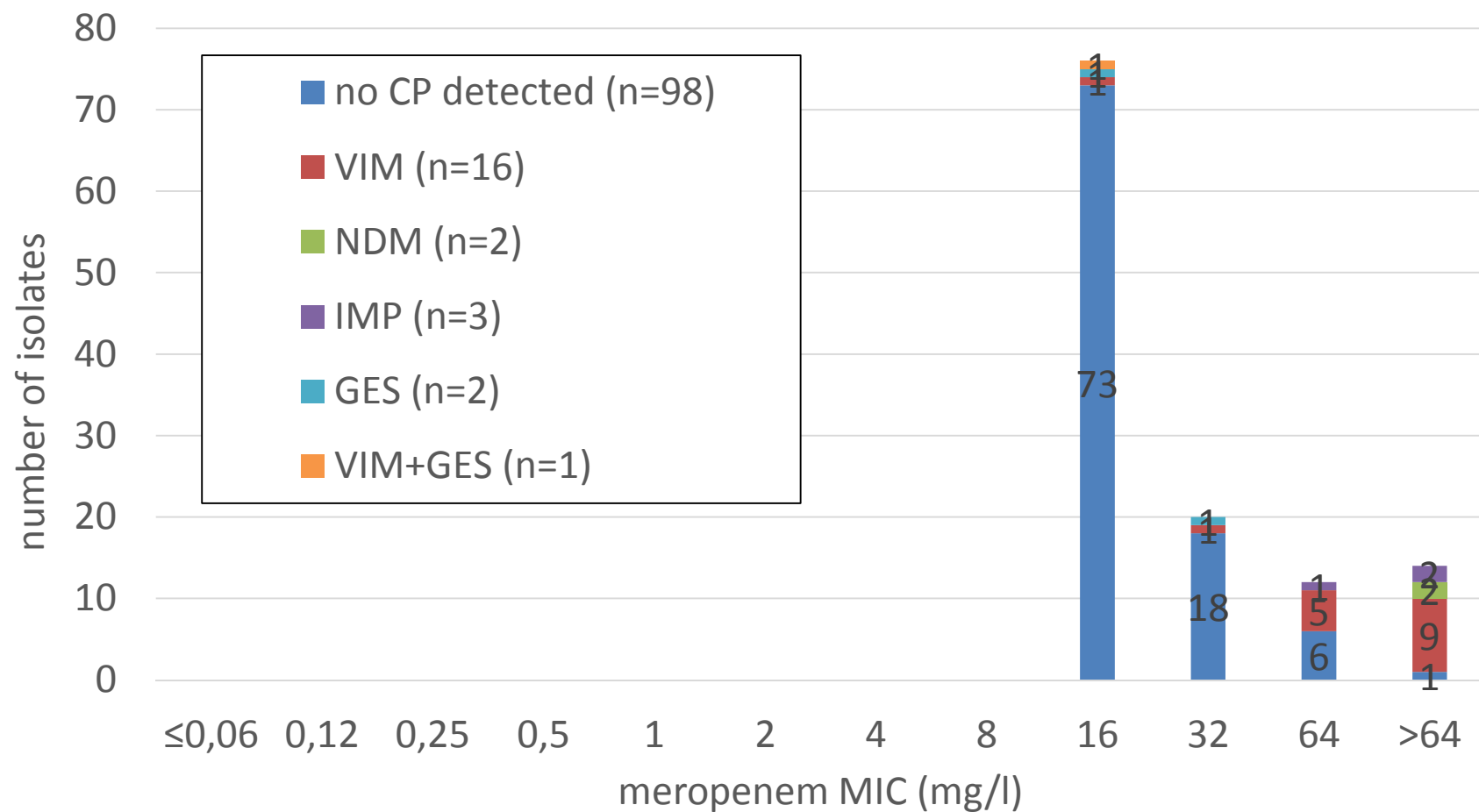
*resistant to both meropenem(MIC >8 mg/l) and imipenem (MIC >8 mg/l)

Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf die häufigsten Spezies

Daten des NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger, 2017

	Zahl der getesteten Isolate	Carbapenemase-positive Isolate
Enterobacterales	3.518	1.594 (45%)
<i>E. coli</i>	596	328 (55,0)
<i>K. pneumoniae</i>	1.412	752 (53,2)
<i>E. cloacae</i>	617	199 (32,3%)
<i>K. aerogenes</i>	323	12 (3,7%)
andere	593	304 (51,1%)
 <i>P. aeruginosa</i>	1.532	424 (27,7%)
<i>A. baumannii</i>	474	457 (96,4%)

Occurrence of CP-producers among MEM-resistant *P. aeruginosa* isolates (n=122), C/T study 2016/17



CP, carbapenemase

Distribution of C/T MICs and cumulative % of *Pseudomonas aeruginosa* isolates inhibited at 4 mg/l, CT study 2016/17
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Resistance phenotype (n)	ceftolozane-tazobactam MIC (mg/l)									Cum. % inhibited at BP of 4 mg/l
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32	
P/T-R (152)		13	52	42	15	3	2	1	24	80.3
CAZ-R (153)		8	53	42	16	3	2	1	28	77.8
MEM-R (122)		24	41	19	10		2	1	25	77,0
IPM-R (125)		22	43	21	10		1	2	26	76.8

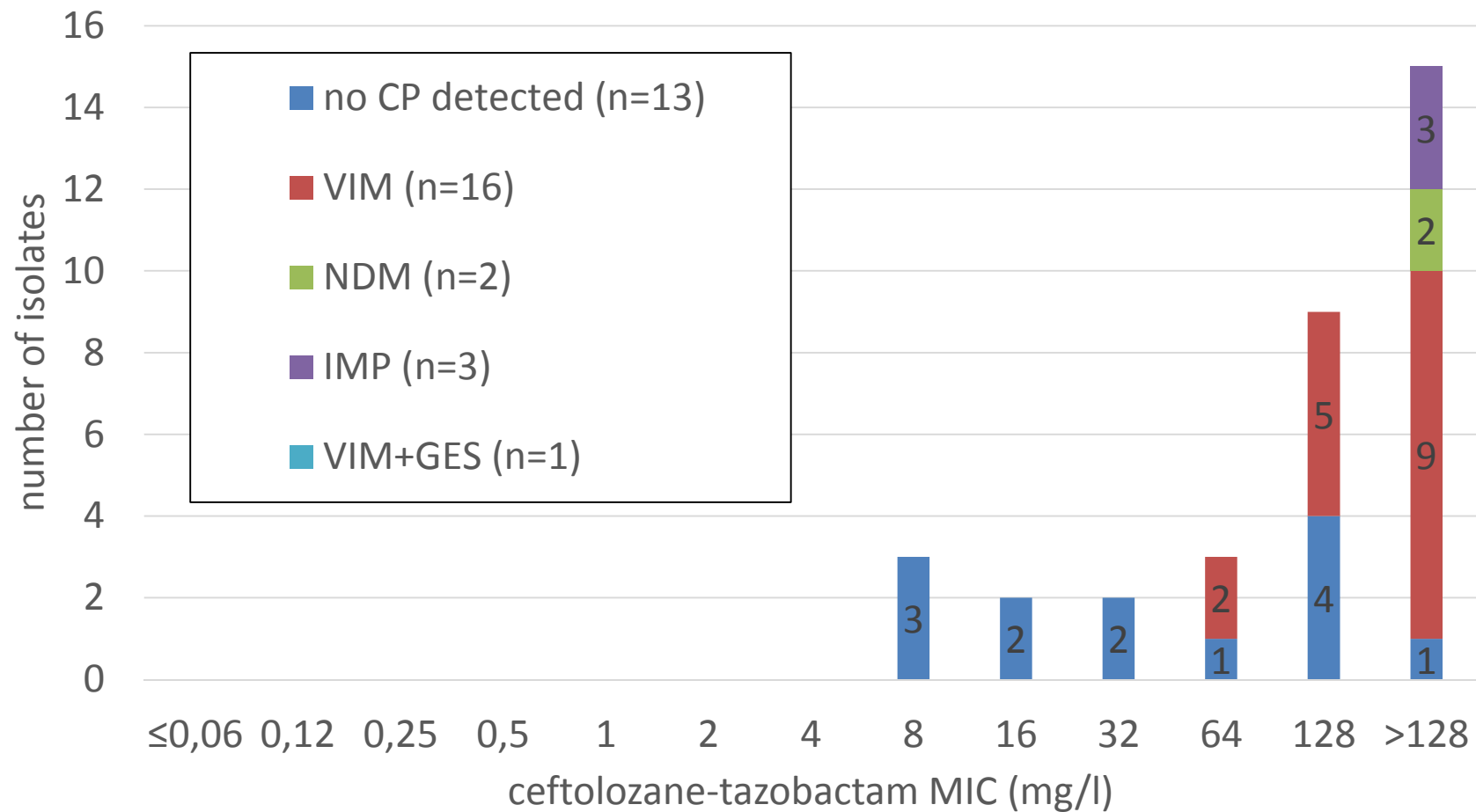
BP, breakpoint; P/T, piperacillin-tazobactam; CAZ, ceftazidime; MEM, meropenem; IPM, imipenem

Distribution of C/T MICs and cumulative % of carbapenem-susceptible and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates inhibited at 4 mg/l, CT study 2016/17
EUCAST breakpoints (v. 8.0)

Resistance phenotype (n)	ceftolozane-tazobactam MIC (mg/l)									Cum. % inhibited at BP of 4 mg/l
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32	
IMP-S, MEM-S (n=704)	40	482	158	16	5	3				99.6
R to at least one carbapenem* (173)		42	59	30	11		2	2	27	82,1
R to at least one carbapenem*; no CP (149)		42	59	30	9		2	2	5	94.0
R to carbapenems CP+ (24)					2				22	8.3

BP, breakpoint; *IMP, imipenem; MEM, meropenem

C/T-resistant *P. aeruginosa* isolates (n=35), C/T study 2016/17



CP, carbapenemase

C/T-Resistenzstudie 2016/17

Zusammenfassung I

- Hospitalisolate von *P. aeruginosa* (Pa) zeigen zu ca. 85% Empfindlichkeit gegenüber P/T, Ceftazidim bzw. Cefepim und zu ca. 75% Empfindlichkeit gegenüber Imipenem bzw. Meropenem.
- Die Empfindlichkeit von Pa gegenüber FQ beträgt ca. 70% und die Empfindlichkeit gegenüber AMG ca. 95%.
- Die höchsten Resistenzraten bei Pa fanden sich (erwartungsgemäß) bei Isolaten von Patienten mit nosokomial erworbenen Infektionen bzw. Isolaten von Patienten auf Intensivpflegestationen.

C/T-Resistenzstudie 2016/17

Zusammenfassung II

- Carbapenemasen sind sehr wahrscheinlich in ca. 20-30% der Fälle die Ursache der Carbapenem-Resistenz bei Pa.
- Die dominierenden Carbapenemasen bei Pa sind MBL.
- C/T besitzt exzellente In-vitro-Aktivität gegen Pa in Deutschland. Der Anteil C/T-resistenter Stämme liegt sehr wahrscheinlich unter 5%.
- Die im Vergleich zu anderen *Pseudomonas*-wirksamen β -Lactamen geringe Resistenzrate bei Pa resultiert aus der hohen Aktivität von C/T gegen Carbapenem-resistente, nicht Carbapenemase-bildende Pa.
- C/T besitzt keine ausreichende Aktivität gegen MBL-bildende Pa.

Danksagung

Teilnehmer an Projekt H:

T. Chakraborty, H. Hossain,
K. Gentil (Gießen)

T. Demant, M. Prinz (Dresden)

U. Eigner, U. Betz (Heidelberg)

I. Ewert (Lübeck)

A. Gessner, S. Lucas (Regensburg)

U. Gross, H. Eiffert (Göttingen)

G. Haase (Aachen),

W. Kalka-Moll (Mönchengladbach)

M. Herrmann, A. Halfmann (Homburg)

A. Hörauf, U. Leppin,

G. Hischebeth (Bonn)

R. Hoffmann, J. Balog,

V. Simon (Augsburg)

S. Gattermann, H. Stappmanns (Bochum)

A. Liebetrau, I. Hoffmann (Leipzig)

R. Pfüller, L. Thümer (Berlin)

M. Roch (Chemnitz)

H. Rohde (Hamburg)

C. Schoen, B. Kohlmorgen (Würzburg)

S. Schubert, B. Gross (München)

H. Seifert, D. Stefanik (Köln)

S. Sethi (Stuttgart)

M. Thomé (Kassel)

Danksagung

- Laborteam von AI: Gabriele Anlauf, Eileen Berwian
Julia Fritz, Barbara Körber-Irrgang, Sarah Wernicke
- Niels Pfennigwerth, Miriam Korte-Berwanger,
Sören Gatermann (NRZ für gramnegative
Krankenhauserreger, Bochum)
- MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar