

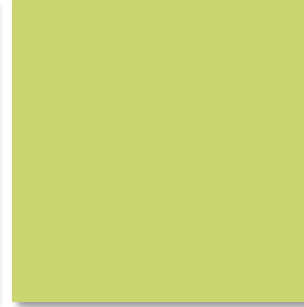
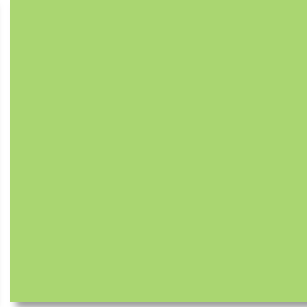
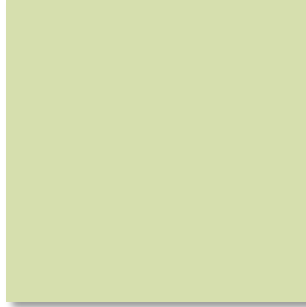
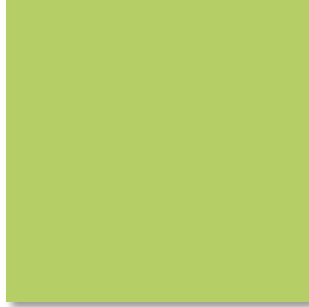
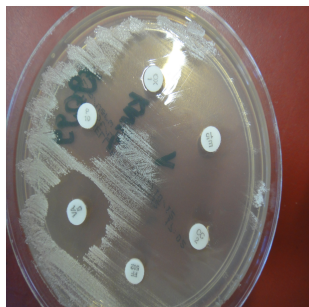


STELLENWERT VON ALTEN UND NEUEN ANTIBIOTIKA ZUR THERAPIE VON INFEKTIONEN DURCH MDR

Dr. Béatrice Grabein

Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

06.10.2016



Conflict of Interest

- Vortragstätigkeit, Beratertätigkeit

Astellas
Basilea
Biotest
Infectopharm
MSD
Pfizer



AGENDA

- Alte und neue Antibiotika - Überblick
- Alte Antibiotika zur Therapie von MRGN
 - Colistin
 - Fosfomycin
- Neue Antibiotika zur Therapie von MRGN
 - Ceftolozan/Tazobactam
 - Ceftazidim/Avibactam



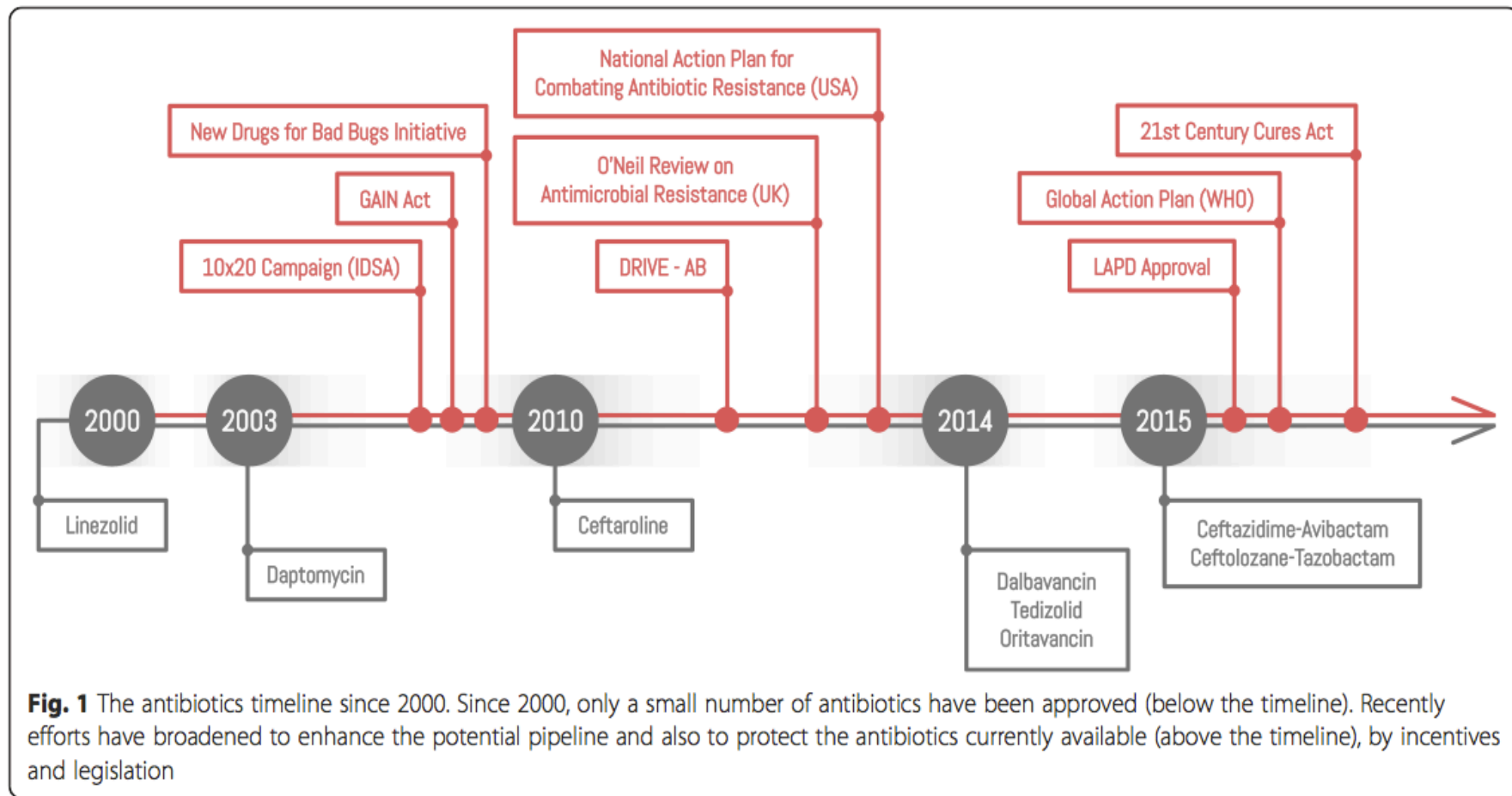
ALTE UND NEUE(RE) ANTIBIOTIKA ZUR THERAPIE VON MDR

- Chloramphenicol
- Colistin
- Fosfomycin
- Fusidinsäure
- Mecillinam/Pivmecillinam
- Minocyclin
- Nitrofurantoin
- Temocillin
- Ceftarolin
- Ceftazidim/Avibactam
- Ceftobiprol
- Ceftolozan/Tazobactam
- Dalbavancin
- Oritavancin
- Tedizolid



NEUZULASSUNG VON ANTIBIOTIKA UND „POLITISCHE“ AKTIVITÄTEN

WOON SA, FISHER D: BMC MEDICINE 2016;14:114

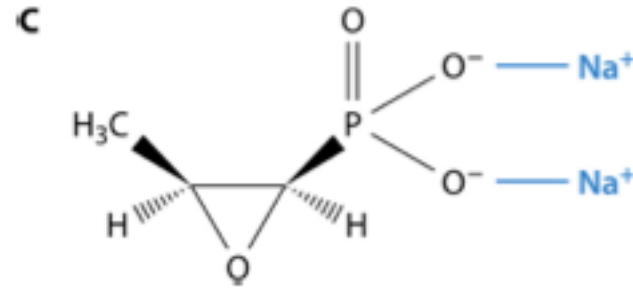


ALTE UND NEUE(RE) ANTIBIOTIKA ZUR THERAPIE VON MDR

- Chloramphenicol
- Colistin
- Fosfomycin
- Fusidinsäure
- Mecillinam/Pivmecillinam
- Minocyclin
- Nitrofurantoin
- Temocillin
- Ceftarolin
- Ceftazidim/Avibactam
- Ceftobiprol
- Ceftolozan/Tazobactam
- Dalbavancin
- Oritavancin
- Tedizolid



FOSFOMYCIN (IV)

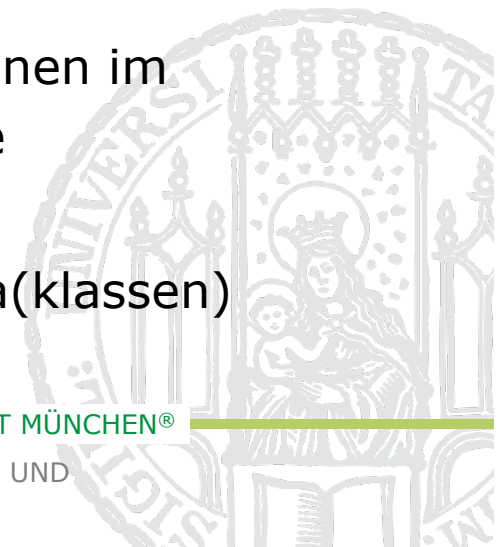


- 1969 entdeckt
- Produkt von *Streptomyces* spp., auch synthetisch herstellbar
- Bakterizide Wirksamkeit gegenüber vielen, auch multiresistenten, Gram-positiven und Gram-negativen Erregern
- Hemmung der Formation des Peptidoglykan-Prekursors UDP N-Acetylmuraminsäuer (UDP-MurNAc) = erster Schritt der bakteriellen Zellwandsynthese
- Keine Kreuz-oder Parallelresistenz zu anderen Antibiotika-Klassen
- Resistenzmechanismen: Aufnahmehemmung, Mutationen im Zielmolekül (MurA), modifizierende Enzyme (teilweise Plasmidvermittelt)
- Synergistische Wirkung mit vielen anderen Antibiotika(klassen)

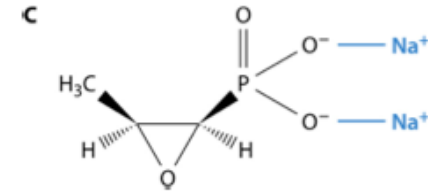
Falagas M et al.: CMR 2016;29:322-347

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

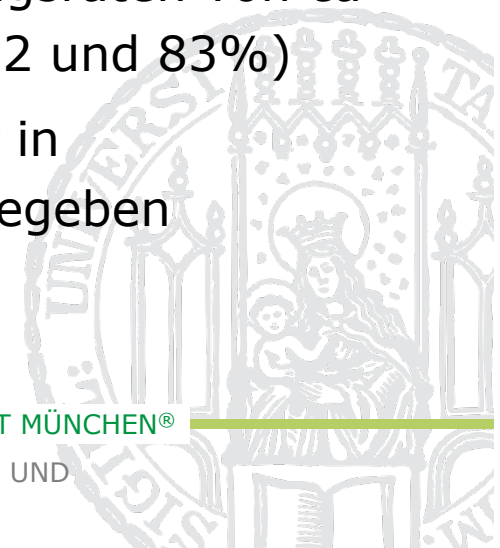
KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



FOSFOMYCIN (IV)



- Gute Gewebepenetration in viele Zielgewebe – Urin, Haut-Weichgewebe, Lunge, ZNS, Liquor, Knochen, Galle, Biofilme (!)
- Dosierung bei normaler Nierenfunktion 12-16g in 2-4 Dosen, auch 2x 8g, bis 3x8g beschrieben bei ZNS-Infektionen oder kritisch kranken Patienten
- Studiendatenlage im Bezug auf klinische Studien unzureichend, außer bei Harnwegsinfektionen (orale Gabe von FF-Trometamol, 9 Studien seit 2010, davon 3 RCTs mit klinischen Heilungsraten von ca 80% und mikrobiologischen Heilungsraten zwischen 62 und 83%)
- Bei nicht-Harnwegsinfektionen in allen Studien immer in Kombination mit verschiedenen anderen Antibiotika gegeben

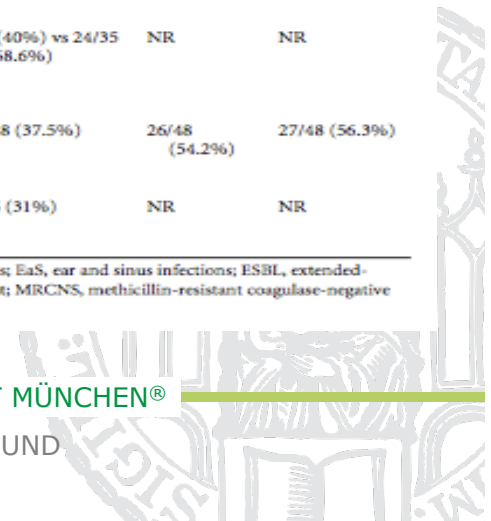


FOSFOMYCIN (IV) – KLINISCHE STUDIEN SEIT 2010 BEI NICHT-HARNWEGSINFEKTIONEN

TABLE 5 Studies with clinical outcomes after fosfomycin administration for non-urinary tract infections published from 2010 onwards^a

First author, yr of publication (reference)	Study place, yr	Design	Patients, n	Infections (n)	Bacteria	Fosfomycin	Comparator	Mortality	Clinical cure	Microbiological cure
Michalopoulos, 2010 (220)	Greece, 2008	Prospective	Adults, 11	ICU infections	CR <i>K. pneumoniae</i>	i.v. 4 g q6h plus other antibiotics	NA	2/11 (18.2%)	NR	NR
Apisarnthanarak, 2010 (219)	Thailand, 2009–2010	Retrospective	Adults, 8	HAP/VAP	CR <i>P. aeruginosa</i>	i.v. 2 g q8h plus i.v. doripenem (1 g q8h, extended infusion)	NA	2/8 (25%)	6/8 (75%)	6/7 (86%)
Florent, 2011 (243)	France, 2005–2010	Retrospective arm, prospective arm	Adults, 72	BJI (33), CNS infections (11), EaS infections (9), UTI (9), BSI (5), SSTI (4), pneumonia (1)	Enterobacteriaceae (24, including 5 ESBL- and 4 AmpC-producing strains), <i>P. aeruginosa</i> (13, including 5 MDR strains), staphylococci (12, including 6 MRSA strains); overall, MDR, 28%	i.v. 4 g q8h plus other antibiotics	NA	NR	63/72 (87%)	NR
Kusachi, 2011 (244)	Japan, NA	NA	Adults, 114	Intra-abdominal abscess	NA	i.v. added on previously failing antibiotic	NA	NR	91/104 (87.5%)	NA
Dihn, 2012 (242)	France, 2007	Prospective	Adults and children, 116	Lung infections (33), BJI (32), UTI (16), BSI (9), IAI, endocarditis, CNS infections (7)	<i>P. aeruginosa</i> (43), Enterobacteriaceae (29), MRCNS (23), MRSA (15), <i>Streptococcus</i> spp (6), MDR (83), ESBL (49)	i.v. 4 g q6h–q8h plus other antibiotics	NA	30/116 (25.9%)	77/99 (77%)	66/83 (79.5%)
Apisarnthanarak, 2012 (240)	Thailand, 2007–2011	Retrospective	49	HAP/VAP	CR <i>P. aeruginosa</i>	i.v. for ≥2 days plus doripenem (1 g q8h) or colistin (5 mg/kg/day in 2 divided doses)	NA	20/49 (40.8%)	29/49 (59.2%)	33/49 (67.3%)
Navarro-San Francisco, 2013 (245)	Spain, 2010–2012	Prospective	5	Bacteremia	OXA-48-producing <i>K. pneumoniae</i>	i.v. plus either tigecycline or colistin	Combinations of tigecycline, colistin, carbapenems, aminoglycosides	2/5 (40%) vs 24/35 (68.6%)	NR	NR
Pontikis, 2014 (246)	Greece 2010–2012	Prospective	ICU, 66	Primary BSI, VAP, CR-BSI, IAI	KPC-producing <i>K. pneumoniae</i> (41), <i>P. aeruginosa</i> (17)	i.v. 16–24 g in divided doses plus other antibiotics	NA	18/48 (37.5%)	26/48 (54.2%)	27/48 (56.3%)
Del Rio, 2014 (241)	Spain, 2001–2010	Prospective	16	BSI (75% endocarditis)	MRSA	i.v. 2 g q6h plus imipenem (1 g q6h)	NA	5/16 (31%)	NR	NR

^a Abbreviations: BJI, bone and joint infections; BSI, bloodstream infections; CNS, central nervous system; CR, carbapenem resistant; CR-BSI, catheter-related bloodstream infections; EaS, ear and sinus infections; ESBL, extended-spectrum β-lactamase; HAP, hospital-acquired pneumonia; IAI, intra-abdominal infections, i.v., intravenous; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDR, multidrug resistant; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NA, not available; SSTI, skin and soft tissue infections; UTI, urinary tract infections; VAP, ventilator-associated pneumonia.



KOMBINATION MIT FOSFOMYCIN BEI MRGN?

- 68 Kritisch kranke Intensivpatienten mit Infektionen durch „MRGN“, 48 Patienten für Effektivitätsanalyse auswertbar
- Multizentrische prospektive Beobachtungsstudie an 11 ICUs
- Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* (n=41) und *P. aeruginosa*-Stämme (n=17), Fosfomycin sensibel
- Bakteriämie oder VAP
Gabe von Fosfomycin i.v. in einer medianen Dosis von 24 g/Tag über 14 Tage im Median, meist in Kombination mit Tigecyclin oder Colistin, aber auch Carbapenem oder Aminoglykosid
- Klinischer Erfolg an Tag 14 bei 54,2%, mikrobiologische Erregereradikation in 56,3%
- „all-cause-mortality“ an Tag 28: 37,5%
- Resistenzentwicklung gegenüber Fosfomycin in 3 Fällen

Pontikis K et al.: Int J Antimicrob Ag 2014;43:52-59

06.10.2016

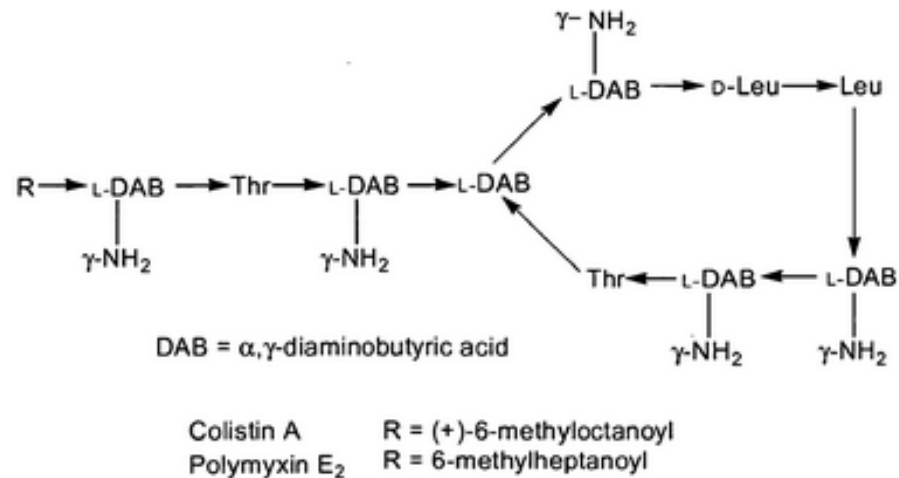
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

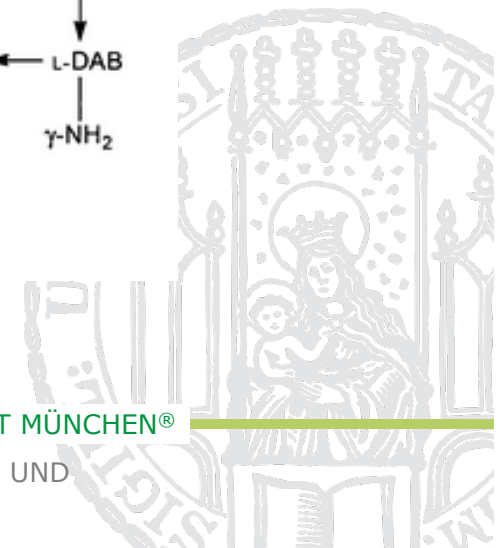


COLISTIN (POLYMYXIN E)

- 1949 aus *Bacillus polymyxa* isoliert
- Zyklisches Dekapeptid, das 10 verbundene Aminosäuren enthält
- 1959 in die Therapie eingeführt, in den 70er Jahren wegen Nebenwirkungsproblematik (zunächst) wieder ad acta gelegt



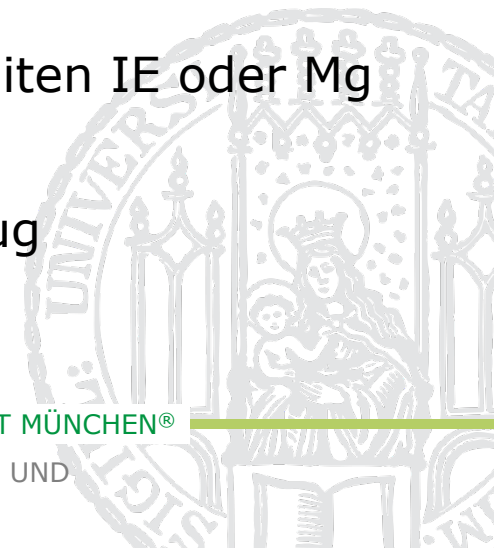
Dijkmans AC et al.: Ther Drug Monit 2015;37:419-427



COLISTIN (POLYMYXIN E)

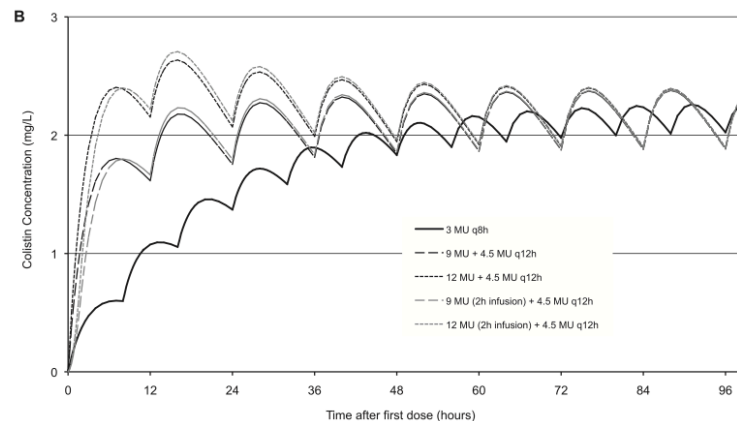
- Wirkungsspektrum ausschließlich im Gram-negativen Bereich, aber einschließlich vieler „MRGN“ (auch *P. aeruginosa* und *A. baumannii*)
- Wirkungsmechanismus: Bindung an Lipid A, führt zu erhöhter Permeabilität der Zellwand, damit zum „Ausfluss“ von Zellbestandteilen und zum Zelltod, möglicher weiterer Mechanismus über Penetration ins Zytoplasma und Interaktion mit DNA und Ribosomen
- Nephrotoxizität und Neurotoxizität 1970 beschrieben
- Dosierung (alt) 3x3Mio IE pro Tag (Problem der Einheiten IE oder Mg Colistin-Base)
- Applikation als Colistimethate (CMS), inaktives Prodrug

Dijkmans AC et al.: Ther Drug Monit 2015;37:419-427



COLISTIN (POLYMYXIN E)

- Zunächst keine adäquaten Daten zu PK/PD vorhanden bei Wiedereinsatz von Colistin seit Auftreten der MRGN
- Loading-Dose erforderlich (Plachouras et al.:AAC 2009)



- Dosierungsempfehlung bei kritisch kranken Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion (Garonzik et al.: AAC 2011)

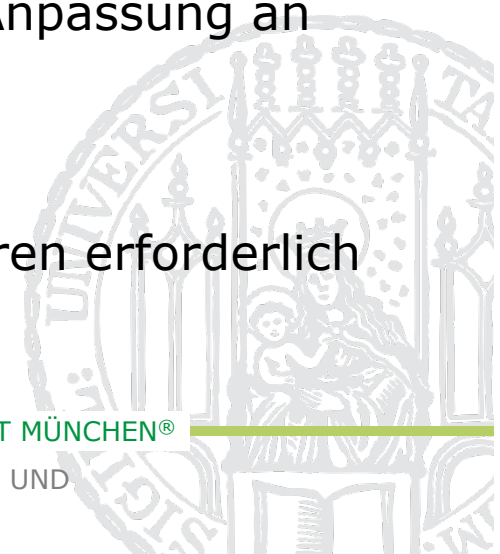
Dijkmans AC et al.: Ther Drug Monit 2015;37:419-427



DOSIERUNG VON COLISTIN BEI KRITISCH KRANKEN PATIENTEN

- Prospektive Beobachtungs-Studie bei 28 Episoden von BSI (64,3%) und VAP(35,7%) durch nur Colistin-sensible Erreger
- Erregerspektrum: *A. baumannii* 46,4%, *K.pneumoniae* 46,4%, *P.aeruginosa* 7,2%
- 14 Episoden mit Colistin-Monotherapie, 14 Episoden mit Kombinationstherapie (Aminoglykoside 69,2%, Carbapeneme 30,8%)
- Loading Dose 9 Mio E, Erhaltungsdosis 2x4,5 Mio E, Anpassung an die Nierenfunktion, soweit erforderlich
- Klinische Heilung bei 23 Episoden (82,1%)
- AKI bei 5 Episoden (17,8%), kein Nierenersatzverfahren erforderlich

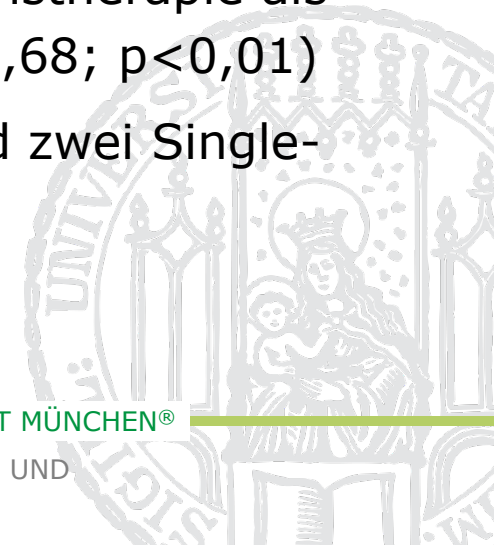
Dal'Fino L et al.: CID 2012;54:1720-26



POLYMYXINE ZUR THERAPIE VON CARBAPENEM-RESISTENTEN ENTEROBACTERIACEAE - METAANALYSE

- 19 kontrollierte Kohortenstudien und 6 single-arm Studien mit insgesamt 1096 Patienten aus den Jahren 2009 – 2014 eingeschlossen
- Kein Unterschied in klinischer Ansprechrate, mikrobiologischer Ansprechrate oder Gesamtletalität zwischen den Gruppen in den kontrollierten Kohortenstudien
- Aber: Unterschied in der 28- oder 30-Tagesletalität: Letalität niedriger in der Gruppe der Patienten mit Kombinationstherapie als in der Monotherapie-Gruppe (OR 0,36, 95%CI 0,19-0,68; $p < 0,01$)
- Gepoolte Nephrotoxizität (aus einer kontrollierten und zwei Single-Arm-Studien) 19,2%

Ni W et al.: Braz J Inf Dis 2015;19:170-80



COLISTIN IV UND INHALATIVIN KOMBINATION – BESSER ALS NUR IV?

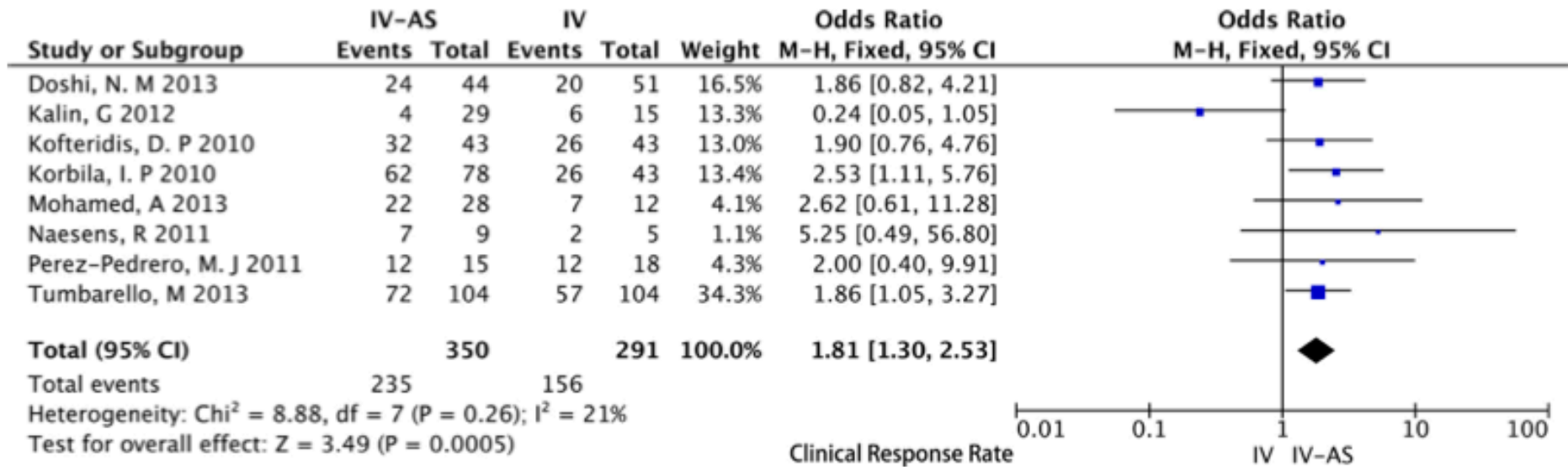


Fig. 2. Clinical response rates (improvement and cure) with aerosolised and intravenous (IV-AS) colistin compared with intravenous (IV) colistin alone. Clinical cure was defined as resolution of presenting symptoms and signs of infection by the end of colistin treatment, and clinical improvement was defined as partial resolution of presenting symptoms and signs of infection. Patients receiving IV-AS colistin treatment showed a higher clinical response rate (improvement and cure) compared with those treated with IV colistin alone (eight studies; 641 patients).



COLISTIN IV UND INHALATIVIN KOMBINATION – BESSER ALS NUR IV?

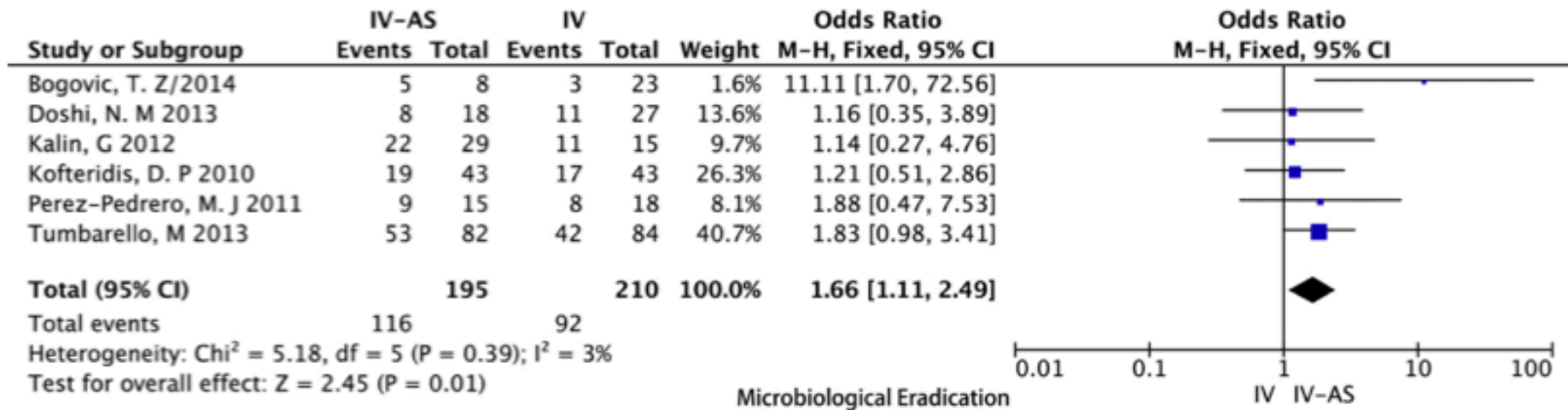


Fig. 4. Microbiological eradication with aerosolised and intravenous (IV-AS) colistin compared with intravenous (IV) colistin alone. Microbiological eradication was defined as eradication of the pathogen in the final culture of specimens during the entire hospitalisation. Patients receiving IV-AS colistin treatment achieved a higher rate of pathogen eradication compared with those treated with IV colistin alone (six studies; 405 patients).



COLISTIN PARENTERAL PLUS INHALATIV BEI PNEUMONIE DURCH „MRGN“?

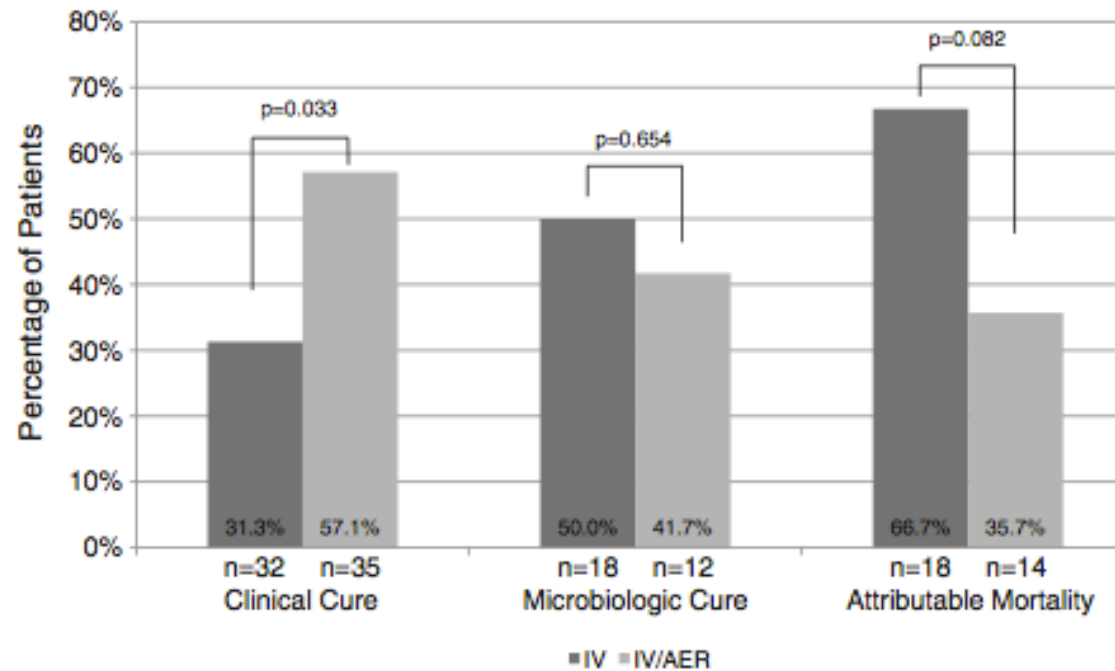


Figure 2 Subgroup with high quality respiratory cultures: outcomes of intravenous colistin compared to intravenous plus aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia.

Doshi NM et al.: B;MC Anesthesiology 2013;13:45



RESISTENZENTWICKLUNG: „NEW KID ON THE BLOCK“ IN CHINA: MCR-1

- Im Rahmen eines Surveillance-Projekts zur Resistenzepidemiologie von kommensalen *E.coli* bei Masttieren in China entdeckt
- Plasmid-kodiertes Gen, das Resistenz gegenüber Colistin vermittelt mit hoher Übertragbarkeit auf andere Plasmide und damit dem Potential für schnelle Verbreitung (!)
- 15% der 523 Fleischproben, 21% der 804 untersuchten Tiere und 1% der 1322 Patientenproben waren positiv für mcr-1 (Untersuchungszeitraum 2011-2014)

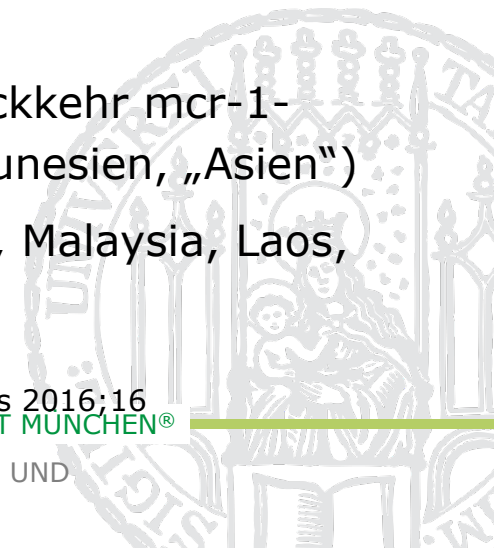


ABER NICHT NUR IN CHINA:

- Von 517 ESBL-bildenden (klonal nicht verwandten) *E.coli*-Stämmen von französischen Kälbern waren 106 mcr-1-positiv, das älteste Isolat datiert aus dem Jahr 2005(!)
- Von 577 vollständig sequenzierten Isolaten von *E.coli* aus Deutschland aus unterschiedlichen Quellen (Mensch, Tier, Umgebung) wurde mcr-1 auf unterschiedlichen Plasmiden (!) in drei *E.coli*-Isolaten von Schweinen gefunden (davon 1 Isolat aus 2010) und in einem Isolat einer Wundinfektion beim Menschen
- Von 105 Colistin-resistenten *E.coli*-Isolaten aus belgischen Kälbern und Ferkeln wurde mcr-1 bei 12,4% der Stämme nachgewiesen
- Von 1847 niederländischen Touristen hatten 6 nach ihrer Rückkehr mcr-1-positiv *E.coli* im Darm (Reiseländer China, Peru, Bolivien, Tunesien, „Asien“)
- Weitere Nachweise aus Dänemark, Schweiz, Portugal, Japan, Malaysia, Laos, Thailand...

Haenni et al; Falgenhauer et al; Malhotra-Kumar et al; Arcilla M et al... Alle: Lancet Inf Dis 2016;16

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®



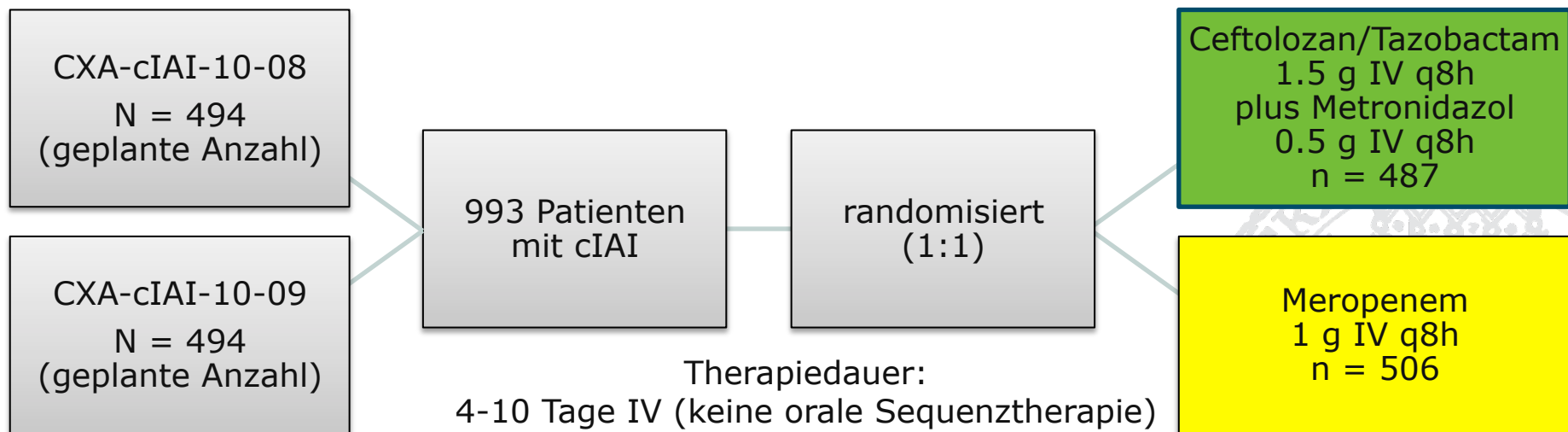
CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM

- Neues Cephalosporin mit hoher Aktivität gegenüber *P.aeruginosa* kombiniert mit bekanntem BLI Tazobactam
- Erfasstes Erregerspektrum: vorwiegend gramnegative Erreger, einschließlich ESBL-Bildner und MR *P. aeruginosa*-Stämme
- Aktivität gegenüber grampositiven Erregern gering, geringe Aktivität gegenüber Anaerobiern, keine Aktivität gegenüber Carbapenemase-Bildnern
- Zulassungsstudien bei cIAI und cUTI abgeschlossen, Studie zur nosokomialen Pneumonie derzeit rekrutierend (doppelte Dosis!)

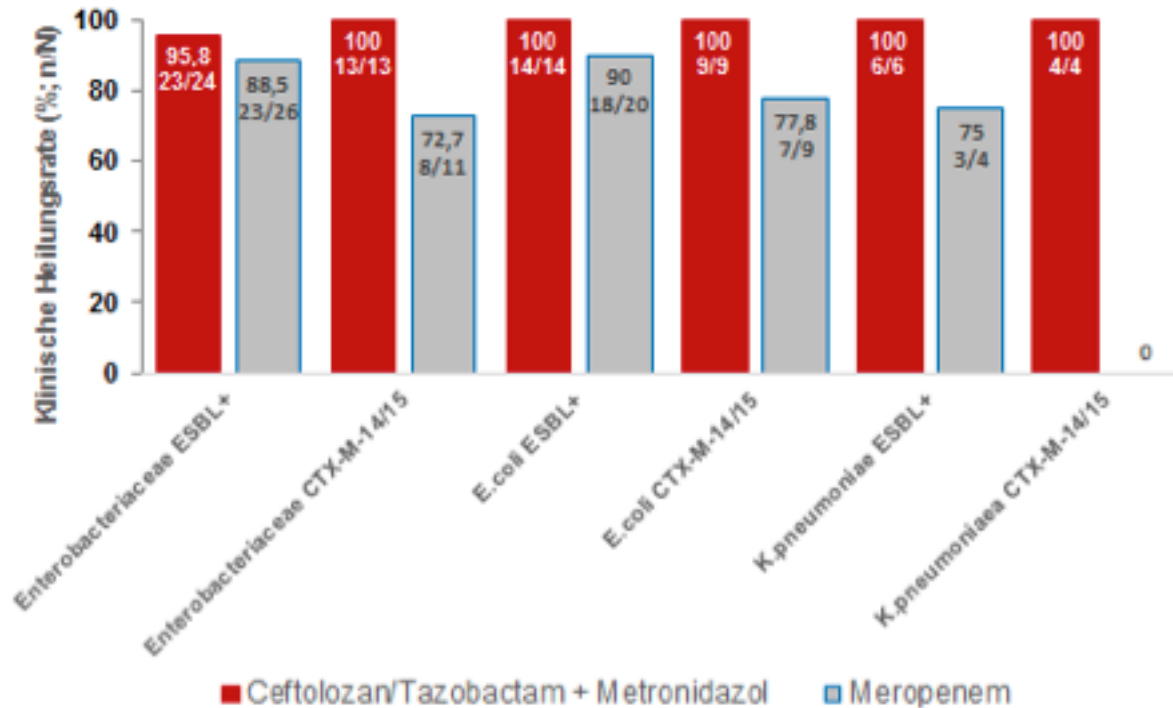


STUDIENDESIGN CIAI-STUDIE

- gepoolte Analyse zweier identischer Phase 3 Studien:
- randomisiert, kontrolliert, doppelblind, multizentrisch bei Erwachsenen mit komplizierten intaabdominellen Infektionen
- primärer Endpunkt:
 - Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam und Metronidazol vs Meropenem basierend auf der Differenz der klinischen Heilungsraten zum Zeitpunkt Test of cure (TOC visit: 26-30 Tage nach Therapiebeginn) in der MITT-Population (FDA) oder CE-Population (EMA)



ASPECT-CIAI KLINISCHE HEILUNGSRATEN BEI ESBL-BILDNERN



MEM = Meropenem; TOL/TAZ + MTZ = Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol;
TOC: Test of Cure; ME-Population=mikrobiologisch auswertbar;

Solomkin J et al., *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:271-80

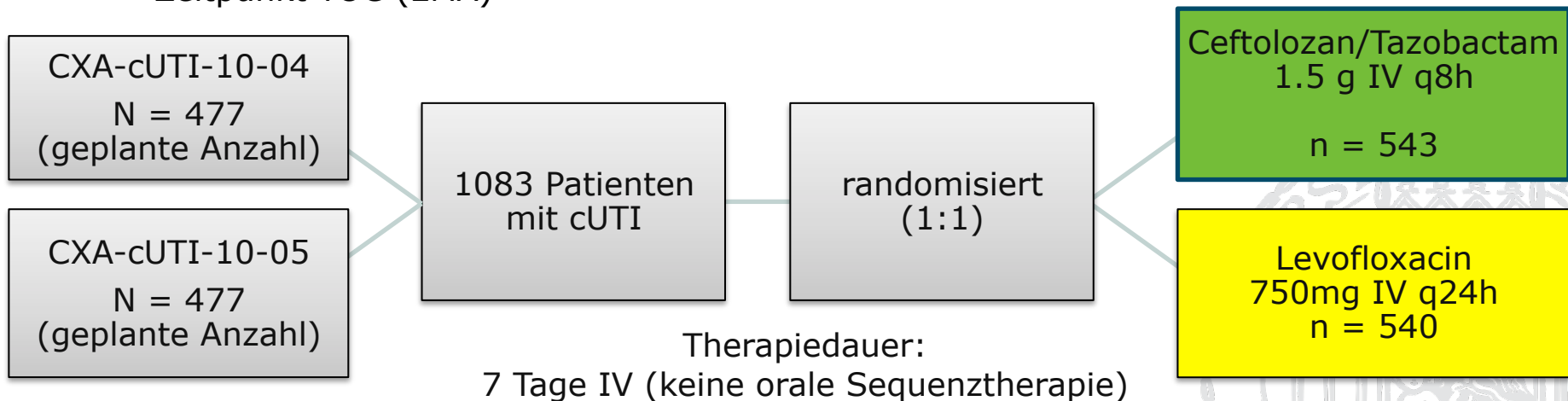
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



STUDIENDESIGN CUTI-STUDIE

- gepoolte Analyse zweier identischer Phase 3 Studien:
- randomisiert, kontrolliert, doppelblind, multizentrisch bei Erwachsenen mit komplizierten Harnwegsinfektionen
- primärer Endpunkt:
 - Nichtunterlegenheit von Ceftolozan/Tazobactam vs Levofloxacin basierend auf der Differenz der "composite microbiological and clinical cure rates" in der mMITT Population (FDA) zum Zeitpunkt "Test of cure" (TOC Visite: 7 Tage nach Therapieende) bzw. "microbiological eradication rates" in der ME Population zum Zeitpunkt TOC (EMA)

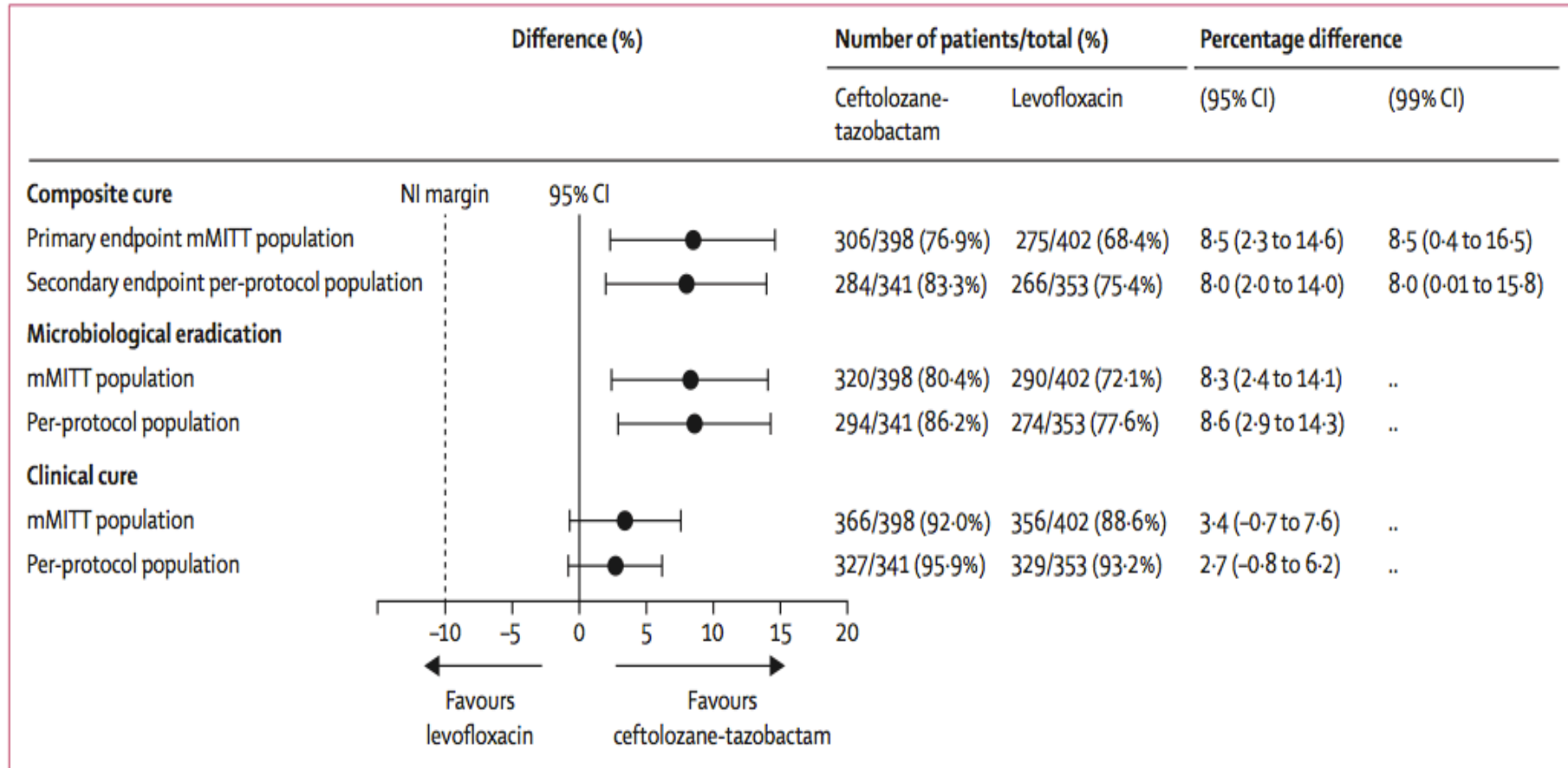


Wagenlehner FM et al., Lancet 2015; 385:1949-56

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

ASPECT-CUTI: PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ANALYSEN ENDPUNKTE BEI DER TOC VISITE

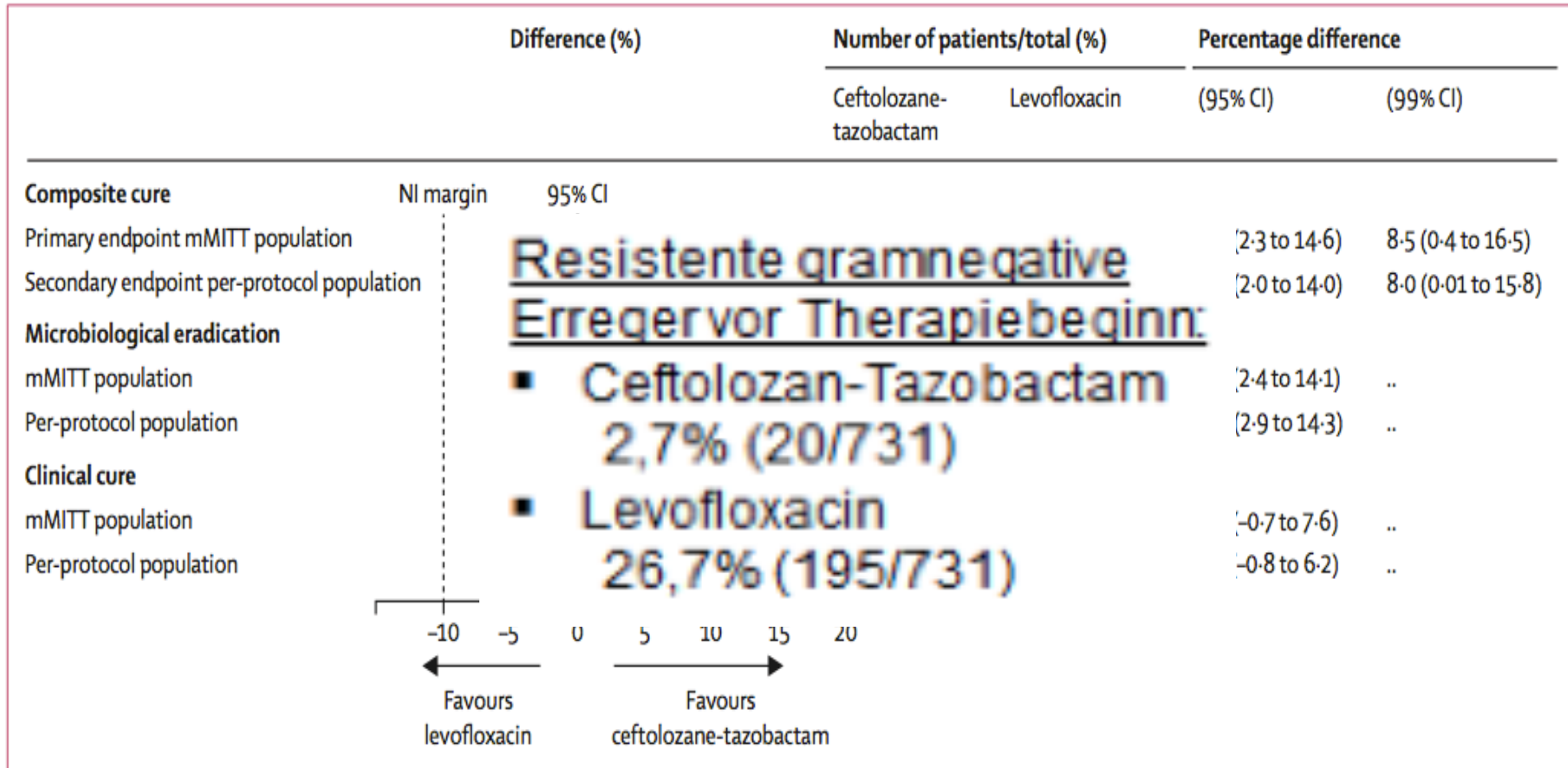


Wagenlehner FM et al., Lancet 2015; 385:1949-56

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

ASPECT-CUTI: PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ANALYSEN ENDPUNKTE BEI DER TOC VISITE



Wagenlehner FM et al., Lancet 2015; 385:1949-56

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

ASPECT-CUTI: MIKROBIOLOGISCHE ERADIKATION

	Number of patients with a specific baseline pathogen/total number with baseline pathogens (%)		Percentage difference (95% CI)
	Ceftolozane-tazobactam	Levofloxacin	
Gram-negative aerobes			
All	287/323 (88.9%)	263/340 (77.4%)	11.5 (5.8 to 17.1)
Enterobacteriaceae spp	281/316 (88.9%)	255/327 (78.0%)	10.9 (5.2 to 16.6)
<i>Escherichia coli</i>	237/262 (90.5%)	226/284 (79.6%)	10.9 (4.9 to 16.8)
ESBL producers	27/36 (75.0%)	18/36 (50.0%)	NA
CTX-M-14/15*	20/27 (74.1%)	13/25 (52.0%)	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21/25 (84.0%)	14/23 (60.9%)	23.1 (-2.1 to 45.4)
ESBL producers	7/10 (70.0%)	2/7 (28.6%)	NA
CTX-M-15*	5/8 (62.5%)	1/4 (25.0%)	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	10/10 (100.0%)	8/11 (72.7%)	27.3 (-5.6 to 56.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2/6 (33.3%)	6/7 (85.7%)	-52.4 (-78.8 to -0.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/7 (85.7%)	7/12 (58.3%)	27.4 (-15.9 to 56.3)
Gram-positive aerobes			
All	8/21 (38.1%)	16/20 (80.0%)	-41.9 (-63.0 to -11.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5/16 (31.3%)	12/16 (75.0%)	-43.8 (-66.4 to -9.2)
<i>Enterococcus faecium</i>	1/2 (50.0%)	3/3 (100.0%)	-50.0 (-90.6 to 19.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	-25.0 (-69.9 to 56.9)

ESBL=extended-spectrum β -lactamases. NA=not applicable, as CIs were not calculated. *Belong to a subset of extended-spectrum β -lactamase-producing pathogens.

Table 2: Microbiological eradication at the test-of-cure visit by baseline pathogen in the per-protocol population

Wagenlehner FM et al., Lancet 2015; 385:1949-56

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

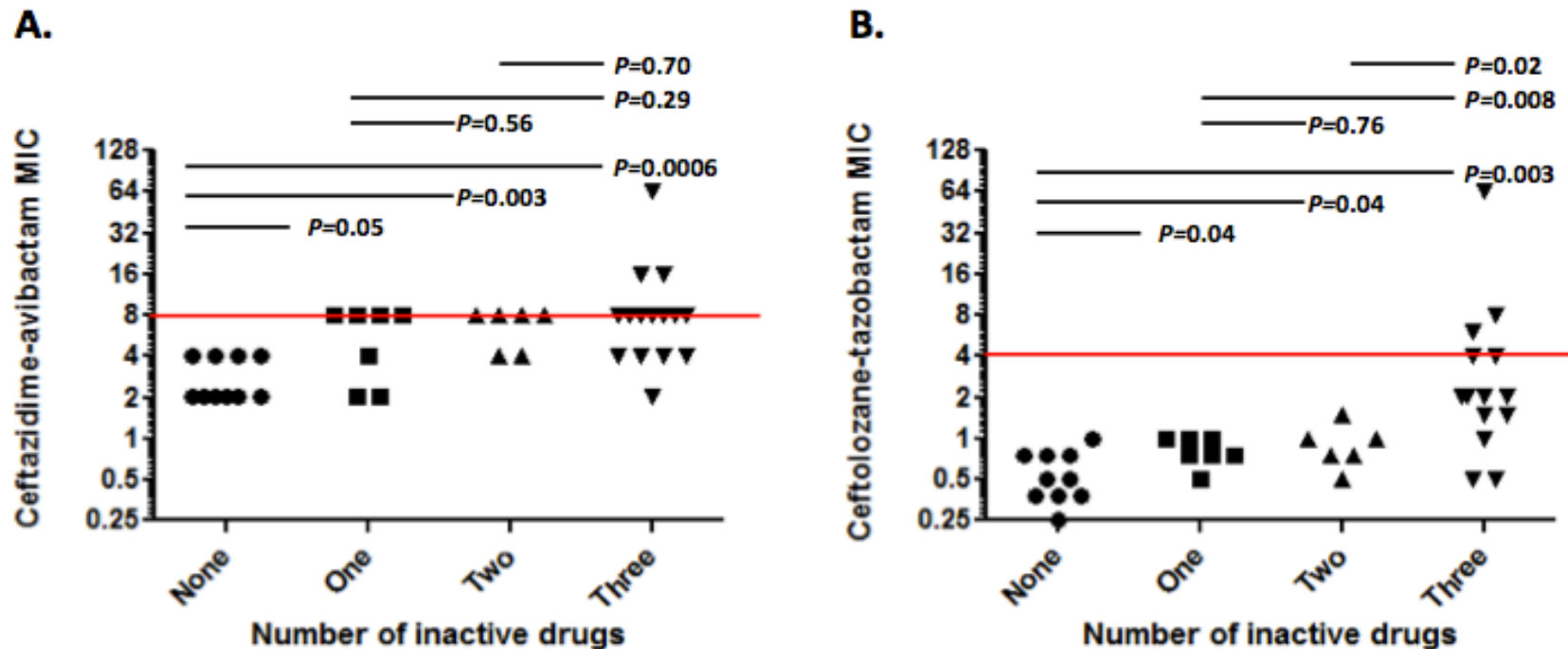
CEFTAZIDIM/AVIBACTAM

- Bekanntes Cephalosporin mit hoher Aktivität gegenüber P.aeruginosa kombiniert mit neuartigem (nicht Betalaktam-) BLI Avibactam
- Erfasstes Erregerspektrum: vorwiegend gramnegative Erreger, einschließlich ESBL-Bildner, KPC-Bildner (!) und MR P. aeruginosa-Stämme
- Aktivität gegenüber grampositiven Erregern gering, keine Aktivität gegenüber Anaerobiern
- (begrenzte) Zulassung 2015 in USA auf Basis von Daten zu Ceftazidim und Daten der Phase-2-Studien
- Inzwischen 3 Phase-3-Studien publiziert (RECLAIM cIAI, RECAPTURE cUTI, REPRISE cIAI und cUTI durch CAZ-resistente Erreger)
- Zulassung durch die EMA am 22. Juli 2016



WIRKSAMKEIT VON CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM UND CEFTAZIDIM/AVIBACTAM GEGENÜBER CARBAPENEM-RESISTENTEN *P. AERUGINOSA* IN VITRO

Figure 1. Correlation between ceftazidime-avibactam (A) and ceftolozane-tazobactam (B) MICs against meropenem-resistant *P. aeruginosa* and the number of inactive β -lactam agents



Rote Linie: Vorgeschlagener Grenzwert (FDA)

FAZIT

- Sowohl für die alten als auch für die neuen Antibiotika ist ihr Stellenwert in der Therapie von Infektionen durch „MRGN“ bislang unzureichend belegt – wenn auch aus jeweils anderen Gründen
- Sowohl alte als auch neue Antibiotika sind eine Bereicherung unseres therapeutischen Armamentariums, die Datenlage sollte sowohl bei den alten als den neuen Antibiotika rasch und umfassend ergänzt werden, insbesondere im Hinblick auf Infektionen durch MRE



VIELEN DANK FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT

06.10.2016

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINISCHE MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE

