

Zu den ökologischen Wirkungen des Antibiotika-Einsatzes zählt die Selektion Antibiotika-resistenter Stämme unterschiedlicher Gattungen und Arten. Entsprechend nehmen bakterielle Infektionen durch hoch-resistente Erreger weltweit zu. Die sogenannte ESK/CAPE-Gruppe steht hier im Focus.

*Enterococcus faecium* (VRE)

*Staphylococcus aureus* (MRSA)

*Klebsiella pneumoniae* (ESBL, NDM1, 3MRGN, 4MRGN)

*Clostridium difficile* (NAP1, 027)

*Acinetobacter baumannii* (3MRGN, 4MRGN)

*Pseudomonas aeruginosa* (3MRGN, 4MRGN)

Enterobakterien (*Klebsiella* sp., *E. coli*, *Serratia* sp. u.a. - 3MRGN, 4MRGN, AmpC)

Die Hauptursachen für das Entstehen von mikrobiellen Resistenzen sind neben Spontanmutationen im Genom, der Austausch von DNA via Plasmiden oder Transposons (Austausch von Gen-Kassetten auf andere Spezies), die Verwendung von Antibiotika in der Tier- und Pflanzenzucht, teilweise sogar in Reinigungsmitteln (USA) und die falsche oder unzureichende Anwendung von Antibiotika in Ambulanz und Klinik. Man kann es reduzieren auf eine infektiologische Trias der Resistenzentwicklung

1. Begünstigende Wirtsfaktoren (Alter, Diabetes, Multimorbidität, invasive und immunsuppressive Therapien)
2. Selektion (Antibiotikatherapie)
3. Ausbreitung (Unzureichende Infektionskontrolle und Hygiene, Intra- und Interspeziesübertragung von Resistenzfaktoren)

Die Selektion resistenter Stämme wird durch den übermäßigen Einsatz weniger Antibiotikagruppen auf große Populationen, den unkritischen Einsatz von Breitbandantibiotika auch in der Tier- und Pflanzenzucht, subtherapeutische Dosierungen im Rahmen der Therapie und durch zu lang gewählte Therapiezeiten bei inadäquat gewählten Substanzen verursacht.

Das Warten auf neue Präparate hilft nicht weiter. Die Entwicklung eines Antibiotikums benötigt mindestens 8 Jahre. Es ist daher zu erwarten, dass uns länger keine neuen Antibiotikaklassen zur Verfügung stehen werden. Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) warnte daher zum Beginn des Jahres 2009, dass wenn nicht bald Anstrengungen unternommen würden, die Situation aus dem Ruder laufen würde. Es wurde daher in Zusammenarbeit von den USA mit der EU eine neue Initiative ins Leben gerufen ("Bad bugs, no drugs 10 x '20"), welche die Entwicklung von 10 neuen Antibiotika bis 2020 gewährleisten soll (IDSA, 2010). Bis dahin jedoch verbleiben nur noch wenige Jahre in denen wir ohne neue Antibiotikaklassen werden auskommen müssen. Es gilt daher, die Anwendung von Antibiotika rational zu gestalten und besonders dem Thema "Selektion" durch sinnvolle Vermeidungsstrategien in Verbindung mit stringent durchgeführten Hygienemaßnahmen gerecht zu werden.

Für die Therapie bedeutet dies, im Krankenhaus und noch mehr im ambulanten Bereich individuell darauf zu achten, den vermehrten Einsatz eines Präparates zu kontrollieren. In der Regel führt der exzessive Einsatz eines Antibiotikums zu höheren Resistenzraten. Evident und erkennbar wird dies immer dann, wenn große Bevölkerungsgruppen mit einer Präparatelinie über längere Zeiträume behandelt wurde. So nimmt es nicht Wunder, dass im Gefolge optimierter epidemiologischer Analysen zunehmend klar wird, dass das Thema Multiresistenz nicht nur in der Normalbevölkerung angekommen ist, sondern dass dort die Selektion zur Mehrfachresistenz wesentlich betrieben wird. Die Antibiotikagabe im ambulanten Bereich einiger südeuropäischer Länder korreliert stark mit dem übermäßig häufigen Auftreten von Erregern mit besonderen Resistenzen. Selbstverständlich spielt mangelnde Hygiene als Generator der Ausbreitung ebenfalls eine wichtige Rolle. Auch im Krankenhaus ist die Selektion ein Thema. Zu oft werden starre Schemata angewandt und es bürgert sich im Alltag die Verwendung einiger weniger Präparate für einen Großteil der Patienten ein. Dies fördert jedoch Resistenzentwicklung. Viel eher muss eine individualisierte, an Klinik und Erreger adaptierte Therapie unter Nutzung der vorhandenen Antibiotikagruppen der Vorzug vor starren Schemata gegeben werden.

Leider geht auch im ambulanten Bereich der Trend hin zur vermehrten Anwendung von Reserveantibiotika. Die Bedeutung von Tetracyclinen ist seit vielen Jahren abnehmend. Der Anteil der Tetracycline am gesamten Antibiotikaverordnungsvolumen ist von 38% im Jahr 1991 auf 24% im Jahr 2005 bzw. 23% im Jahr 2008 gefallen. Der Anteil von Reserveantibiotika steigt seit vielen Jahren langsam aber

stetig an, so auch in den letzten Jahren. Dabei ist der Anstieg von Cephalosporinen mit +62% (2003–2008) und der von Chinolonen (+34% 2003–2008) ungewöhnlich hoch. Die verordnete Menge der Basispenicilline (Aminopenicilline und Penicillin V) und Tetracycline ist im selben Zeitraum gesunken. Der Verbrauch von Oralcephalosporinen ist auch 2009 gegenüber dem Vorjahr wieder angestiegen (+28%) (Daten nach Gernap 2010).

## Selektierende Antibiotika

Welche Antibiotika sind nach den vorliegenden Daten als "Selektierer" bekannt, also Antibiotika, die den ökologischen Druck auf eine Population dahin gehend ausüben, dass resistente Klone auftreten, deren Ausbreitung nur durch adäquate Hygienemaßnahmen verhindert werden kann?

Bestimmte Antibiotikaklassen begünstigen die Selektion eines resistenten Klons. Hierzu zählen wesentlich:

### Cephalosporine Gruppe 3

- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- AmpC und ESBL-produzierende Gramnegative (3MRGN)
- $\beta$ -Lactam-resistente *Acinetobacter* spp.
- *Clostridium difficile*

### Vancomycin

- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- *C. difficile*

### Carbapeneme

- Carbapenem-resistente Pseudomonaden und *Stenotrophomonas* (4MRGN)

### Chinolone

- MRSA
- Fluorchinolon-resistente gramnegative Bakterien inklusive *P. aeruginosa*

Im Falle von *Clostridium difficile* ist nicht geklärt, warum die neuen hochvirulenten Stämme beispielsweise der Typ NAP1/027 Resistenzen gegen Cephalosporine der Gruppe 3 und Metronidazol ausgebildet hat. Bekannt ist allerdings, dass das Auftreten von *C. difficile* zu befürchten ist, wenn Antibiotika, die die physiologische Darmflora beeinträchtigen gegeben wurden. War dies in den 80er Jahren noch das Clindamycin, seinerzeit häufig eingesetzt, verschob sich dies in den 90er Jahren zu den anaerob wirksamen Cephalosporinen Cefoxitin, Cefepim und zu Meropenem, seit der Jahrtausendwende werden Chinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin) mit Ausnahme von oralem Moxifloxacin als treibende Substanzen eingestuft. Gerade der zahlreiche Einsatz dieser Substanzklasse im ambulanten Bereich wird im Krankenhaus zunehmend zu einem Problem.

Dem gegenüber gelten vor allem die Penicilline, insbesondere kombiniert mit Enzym-Inhibitoren als unproblematisch.

Präparate die Resistenzen induzieren oder selektieren sollten daher kritisch eingesetzt werden. Selbstverständlich kann man nicht immer umhin und auch die Anwendung nicht-selektierender/nicht-induzierender Präparate rettet nur über die Zeit.

Beim kritischen Umgang mit Antibiotika darf allerdings nicht allein der Mensch im Blickwinkel sein, denn die Aufnahme bereits resistenter Bakterien über Lebensmittel scheint ebenfalls ein wesentlicher Punkt für die Ausbreitung von MRE zu sein. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) schätzt, dass es in Deutschland nicht selten zu Infektionen teils mit Todesfolge durch vom Nutztier stammende resistente Erreger kommt. Insofern darf der ökologische Aspekt der Antibiotikaanwendung mit den resultierenden Kollateralschäden in Form von MRE nicht unterschätzt werden

## Anmerkung zum Antibiogramm und Antibiotikauswahl

Ein großer Teil der zu untersuchenden mikrobiologischen Materialien ist primär nicht steril. Aufgabe des Mikrobiologen/Labors ist es, die relevanten Erreger zu erkennen und sich auch nur darauf zu beschränken. Je mehr klinische Information vorhanden ist und je besser die Fragestellung formuliert wird,

umso besser ist der vom Labor erstellte Befund ("Rubbish in - rubbish out", um es mal negativ zu formulieren). Das Labor kann aber meist nicht zwischen einer Besiedelung oder Infektion unterscheiden - dies muss sich der Kliniker immer wieder klar machen. Er behandelt den Patienten und nicht das Antibiotogramm!

Leider wird ein Antibiotogramm häufig als Indikation zur Antibiotikatherapie angesehen. Gerade im ambulanten Bereich stehen die Kollegen unter einem hohen Kostendruck (Budget, Regress). Dies führt häufig dazu, dass vor allem das billigste Antibiotikum verwendet wird. Doxycyclin kann nicht alles heilen!

Bei der Auswahl des Antibiotikums ist zu beachten, ob es überhaupt am Wirkort in ausreichender Konzentration ankommt (Gewebegängigkeit). Ferner gibt es für viele Keime/Keimgruppen Mittel der ersten Wahl. Alternative Antibiotika werden sicher auch wirksam sein, sind den Mitteln der ersten Wahl aber oft unterlegen.

Da die beste Wahl nicht leicht ist, sollen an dieser Stelle für die relevanten Erreger aus der Gruppe der MRE auf der Basis aktueller Empfehlungen Hinweise zur möglichen Therapie gegeben werden. Im Einzelfall muss die Fachinformation zu dem jeweiligen Präparat zu Hilfe genommen werden.

## Literatur

IDSA, Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clinical Infectious Diseases* 50:1081-1083, 2010