

Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung



Professor Dr. Dr.
Dr. h. c. mult. Dieter
Adam

Die Therapie bakterieller Infektionen kann schwierig und in manchen Fällen sogar erfolglos sein. Der Grund dafür liegt oft aufseiten des Patienten, und zwar dann, wenn die körpereigene Abwehr wegen einer Grundkrankheit (zum Beispiel Malignom, Diabetes, Alter) reduziert ist. Der zweite Grund ist die Tatsache, dass die Krankheitserreger häufig nur mäßig empfindlich oder gar resistent sind gegenüber dem therapeutisch eingesetzten Antibiotikum. Kritisch wird die Situation, wenn beide Fakten zusammentreffen.

Definition: Resistenz ist die eingeschränkte oder fehlende Sensitivität von Bakterien gegenüber Arzneistoffen, die deren Wachstum verringern bzw. zum Absterben führen.

Die weltweite Zunahme resistenter Bakterien als Krankheitserreger muss zum Teil als direkte Folge großzügiger Antibiotikagaben betrachtet werden. Da die Gepflogenheiten bezüglich der Verordnung bzw. Anwendung von Antibiotika sehr verschieden sein können, werden große Unterschiede in den Resistenzmustern in den verschiedenen Ländern, einzelnen Krankenhäusern oder sogar einzelnen Abteilungen in der gleichen Klinik beobachtet.

Hauptsächlich betroffene Mikroorganismen

Weltweit findet sich eine deutliche Ausbreitung Methicillin-resistenter Staphylokokken (MRSA), eine steigende Resistenz der Pneumokokken gegenüber Penicillin und Makroliden, eine Ausbreitung Vancomycin-resistenter sowie multiresistenter Enterokokken. Das globale Problem der Resistenz fokussiert sich auf relativ wenige Krankheitserreger, wie zum Beispiel Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, die gesamte Gruppe der Enterobacteriaceae (E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter spp., Proteus spp., Serratia spp., Enterococcus spp.) und Pseudomonas aeruginosa.

Resistenzmechanismen

Die Mechanismen, welche pathogene Mikroorganismen im Laufe der Jahre zur Ausbildung einer Resistenz entwickelt haben, sind vielfältiger Art. Es kann kommen zur

- Veränderung der Permeabilität (zum Beispiel von Membranen, zum Beispiel Verschluss der Porenen).
- Veränderung der Zielstrukturen (zum Beispiel nicht mehr passende Penicillin-Binde-Proteine).
- Veränderung der Enzymproduktion (zum Beispiel Produktion von Betalaktamasen, die Betalaktam-Antibiotika abbauen können, oder von Acetyltransferasen, die andere Antibiotika, wie beispielsweise Aminoglycoside, abbauen können).
- Aktive Effluxpumpen (hier wird das Antibiotikum in den Flüssigkeitsraum des Mikroorganismus zwischen Zellwand und innerer Membran aktiv aufgenommen und angesammelt und dann mittels Effluxpumpen wieder aus dem Bakterium entfernt).

Betalaktamase-produzierende Mikroorganismen finden sich zahlreich. Mehr als 95 % der Stämme von Staphylococcus aureus sind Betalaktamasebildner (zu Beginn der Antibiotika-Ära in den Vierzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts lag die Rate der Betalaktamase-bildenden Staphylococcus aureus-Stämme bei ca. 5 %). Auch Koagulase negative Staphylokokken sind in hohem Maße Betalaktamasebildner. Bei Haemophilus influenzae, einem häufigen Infektionserreger im Bereich der Atemwege, finden sich derzeit hierzulande etwa 2 bis 5 %, in den USA dagegen 45 bis 55 % Betalaktamase-bildende Stämme. Bei Moraxella catarrhalis, einem ebenfalls häufig an Atemwegsinfektionen beteiligten Erreger, liegt die Rate bei 90 bis 100 %. Bei Escherichia coli schwankt sie insbesondere auf Intensivstationen zwischen 20 und 60 %, bei Klebsiella spp., Enterobacter,

Serratia, Providencia und Pseudomonas aeruginosa – alles Mikroorganismen, die sich häufig auf Intensivstationen finden – liegt die Quote der Betalaktamaseproduzenten bei 100 %.

Die Resistenz der Pneumokokken gegenüber Penicillin beruht im Wesentlichen auf der Veränderung der Penicillin-Bindeproteine. Das Phänomen der Effluxpumpen findet sich bei zahlreichen Bakterien, besonders bei der Anwendung von Chinolon-Derivaten (=Gyrasehemmer). Ein weiteres Phänomen ist die Übertragung von Resistenzeigenschaften von einem Bakterium auf ein anderes. Hier werden über das genetische Material durch Ausstülpfen eines Sexpilus im Darm des Patienten Resistenzeigenschaften, häufig gleichzeitig gegenüber mehreren Antibiotika, von einem resistenten Mikroorganismus auf einen empfindlichen übertragen. Auch Phagen (virenähnliche Mikroorganismen) können Resistenzmaterial von einem Erreger aufnehmen und auf einen anderen, der noch empfindlich ist, übertragen. Diese Vorgänge benötigen bei stationärer Aufnahme eines Patienten manchmal nur wenige Tage. Demgegenüber verliert der Patient zumeist derartig resistente Klinikerkeime häufig nach Entlassung, wenn er wieder in sein häusliches Milieu zurückgekehrt ist. Dieser Vorgang allerdings kann bis zu sechs Monate in Anspruch nehmen.

Relevanz der Resistenzproblematik für den niedergelassenen Arzt

Die Resistenzlage bei den häufigsten in der Praxis des niedergelassenen Arztes, insbesondere des Allgemeinarztes und hausärztlich tätigen Internisten vorkommenden Krankheitserreger, ist hierzulande noch recht günstig. Das kann sich jedoch unter Umständen rasch ändern.

So sind beispielsweise Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin etc.) beliebte Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen der Atemwege, wie zum Beispiel Tonsillopharyngitis, Otitis media, Bronchitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis usw.

| | |
|--------------|----------------|
| Süd-Schweden | 9 % |
| Finnland | 40 bis 54 % |
| Spanien | 2 % |
| Frankreich | ca. 5 % |
| Deutschland | ca. 5 bis 15 % |

Tabelle 1: A-Streptokokken-Resistenz gegen Makrolide.

Die Tabelle 1 zeigt die A-Streptokokken-Resistenz gegenüber Makroliden in verschiedenen Ländern zu Beginn der Neunzigerjahre.

Es fällt auf, dass die Werte in Finnland außergewöhnlich hoch sind, in anderen Ländern dagegen deutlich niedriger. Dieses Phänomen hängt sicher damit zusammen, dass dort über Jahrzehnte von offizieller Seite die Anweisung an die Ärzteschaft gegeben wurde, bei Infektionen, hervorgerufen durch Streptokokken der Gruppe A (betahämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, *Streptococcus pyogenes*), nur das preisgünstige Erythromycin (ein Makrolid-Antibiotikum) zu verordnen. Nur dieses wurde von den Kasernen erstattet. Durch diesen einseitigen Gebrauch der Makrolide bei A-Streptokokken-Infektionen ist die Resistenz bis fast auf 60 % nach oben geschossen. Nach Freigabe der Therapieentscheidung für diese Indikation ist die Resistenzrate mittlerweile in Finnland auf ca. 9 % abgesunken. Dies zeigt, dass jede einseitige Antibiotikaaanwendung (ausschließliche Anwendung nur einer bestimmten chemischen Gruppe) zu einem ganz erheblichen Resistenzdruck führen kann. In einer von uns durchgeführten Tonsillitis-Studie in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Allgemein- und Kinderärzten an ca. 5000 Patienten, zeigte sich, dass in solchen Praxen, in welchen vorzugsweise Makrolide zum Einsatz kamen, die Resistenzrate der A-Streptokokken deutlich höher war (teilweise bis zu 25 %), auch bei Abstrichen von nicht erkrankten Kindern, zum Beispiel im Kindergarten, als in denjenigen Praxen, die häufiger Betalaktam-Antibiotika oder Makrolide und Betalaktam-Antibiotika im Wechsel eingesetzt haben. Hier lagen die Raten meistens um bzw. unter 5 %. Man beobachtet also auch in der Praxis des niedergelassenen Arztes derartige Tendenzen zur Resistenzentwicklung, wie man sie ja aus den Kliniken seit Jahrzehnten kennt. Jede einseitige Anwendung einer bestimmten Antibiotika-Gruppe kann zu einem erhöhten Selektionsdruck und damit zu einer Resistenzentwicklung, nicht nur in einer Klinik, einer Abteilung usw. führen, sondern auch bei Gesunden und Kranken in der Umgebung einer Arztpraxis, insbesondere in ländlichen Bereichen. In den Städten verwischt sich das Bild etwas, das heißt, der Nachweis ist in der Stadt schwieriger als auf dem Lande.

Maßnahmen zur Überwindung der bakteriellen Resistenz

Eine Möglichkeit zur Überwindung der bakteriellen Resistenz besteht neben ihrer reduzierten Anwendung auch darin, neue Antibiotika zu entwickeln. Die pharmazeutische Industrie hat weltweit eine große Anzahl hochwirksamer Antiinfektiva in den Pipe-

lines, gegen die es praktisch keine oder nur äußerst seltene Resistenzen gibt. Dem ersten Anschein nach dürfte damit das Problem einer weiteren Resistenzentwicklung gebannt sein. Dem ist aber nicht so, und zwar nicht nur, weil es sich hier um eine Spirale ohne Ende handelt, sondern auch, weil die Kosten für die Neuentwicklung eines Antibiotikums nicht gerade gering sind. Hier muss eine Größenordnung zwischen 500 und 600 Millionen Euro für die Entwicklung eines neuen Antibiotikums bis zur Marktreife zum Ansatz gebracht werden. An dieser Stelle besteht ein weiteres Problem. Der behandelnde Arzt wünscht sich ein hochwirksames Antibiotikum mit breitem antimikrobiellem Wirkungsspektrum, welches mit Sicherheit auch möglicherweise vorhandene resistente Mikroorganismen erfasst, aber in Reserve, das heißt, nur dann, wenn es gebraucht wird, entweder durch Nachweis der Resistenz im Antibiogramm oder durch den klinischen Befund (nicht Ansprechen auf die Therapie). Dem gegenüber steht der Wunsch der pharmazeutischen Industrie, möglichst mit einem neuen Antibiotikum, das spezifisch für die Praxis oder die Klinik entwickelt wird, Umsatz zu erzielen. Naturgemäß werden die Anforderungen der Zulassungsbehörden immer restriktiver, das heißt, zur rechtzeitigen Erkennung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollen möglichst viele Patienten in den klinischen Prüfungen mit der neuen Substanz behandelt werden. Dies treibt die

Kosten natürlich enorm in die Höhe. Soll ein solches Antibiotikum nur als „Reserve“ selten zum Einsatz kommen, dann wird der Hersteller bei den derzeit relativ kurzen Patentlaufzeiten keine großen Erwartungen in die Gewinne setzen können. Eine Tatsache, die die Aktionäre der Pharmafirmen gar nicht gerne sehen, was durchaus verständlich ist. So hat zum Beispiel die Firma Parke-Davis kurz vor der Zulassung ihr neues 5-Fluorchinolons, das Clinafloxacin, zurückgezogen, da die Zulassungsbehörden wegen einiger phototoxischer Eigenschaften dieser Substanz eine Indikationseinschränkung „nur zur Anwendung auf der Intensivstation“ angeordnet haben. Die daraus resultierenden Umsatzberechnungen waren für den pharmazeutischen Hersteller nicht mehr interessant, da ursprünglich beabsichtigt war, das Präparat breit, sowohl in der Klinik als auch in der Praxis zum Einsatz zu bringen. Clinafloxacin wäre ein Antibiotikum mit 100%iger Aktivität gegen MRSA und MRSE gewesen. So wurde aus diesen rein kommerziellen Überlegungen, die durchaus verständlich sind, den Patienten ein unter Umständen lebensrettendes Arzneimittel vorenthalten. Die Firma war auch durch Intervention zahlreicher Spezialisten nicht dazu zu bewegen, das Präparat mit der eingeschränkten Indikation auf den Markt zu bringen. Vielleicht muss es hier in Zukunft ein Umdenken oder auch eine finanzielle Unterstützung, welcher Art auch immer (zum Beispiel durch die WHO), geben.

| | | |
|------------------|---|---|
| Substanzklasse | Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin) | |
| Applikationsform | Parenteral | |
| Wirksamkeit | S. pneumoniae E. faecalis MRSA; MRSE; H. influenzae Legionella | S. pyogenes E. faecium (VS&VR) Mykoplasma |
| Indikation | Atemwegs-Infektionen | |
| Hersteller | Aventis | |

Tabelle 2: Streptogramin (Synercid®).

| | |
|------------------|---|
| Substanzklasse | Oxazolidinone |
| Applikationsform | i. v./oral |
| Wirksamkeit | Gram +/Pneumokokken PRSP Streptokokken aller Art Staphylokokken (bakteriostatisch) keine Kreuzresistenz zu anderen AB |
| Indikation | CAP |
| Hersteller | Pfizer/Pharmacia |

Tabelle 3: Linezolid (Zyvoxid®).

Neue antibakteriell wirksame Substanzen

Es gibt einige neue Substanzen, die in den Tabellen 2, 3, 4 und 5 bezüglich ihrer Aktivität gegen verschiedene Krankheitserreger kurz charakterisiert sind.

Auch das Ketolid Telithromycin (Handelsname: Ketek) ist ein neues Antibiotikum aus der Makrolidreihe, welches Wirksamkeit gegen Penicillin- und Makrolid-resistente Pneumokokken besitzt. Allerdings werden resistente Pneumokokken, insbesondere die hochresistenten Stämme, in Deutschland noch eher selten beobachtet.

Die Abbildung 1 zeigt, wie häufig bei oberen Atemwegsinfektionen die Patienten einen Arzt aufgesucht haben, wie häufig sie ein Antibiotikum verordnet bekamen und wie oft es sich tatsächlich um eine bakterielle Ursache gehandelt hat.

Die Abbildung 2 zeigt die erheblichen Unterschiede der Antibiotika-Verordnungen in den verschiedenen europäischen Ländern, sicher ein Grund für die hohe Penicillinresistenz der Pneumokokken in Spanien und Frankreich (teilweise 50 bis 60 %).

Die Abbildung 3 zeigt den Antibiotika-Verbrauch in Deutschland, Frankreich und Spanien. Man sieht, dass in Deutschland die verschiedenen Antibiotika-Gruppen fast gleichmäßig verteilt zur Anwendung kommen, mit einer geringen Bevorzugung der Makrolide. In Frankreich und Spanien kommen dagegen die Breitspektrum-Penicilline am häufigsten zum Einsatz.

Therapiestrategien zur Vermeidung weiterer bakterieller Resistenzen

Das Phänomen der Resistenzentwicklung lässt sich nicht verhindern, jedoch möglicherweise verlangsamen durch entsprechendes Vorgehen bei der Verordnung von Antibiotika. Immer muss die Frage gestellt werden, ob es sich tatsächlich um eine bakterielle oder um eine virale Infektion handelt. Nach Möglichkeit sollte der Erreger nachgewiesen werden, was bei zugänglichen Infektionsorten (Harnwege, Abszesse, Haut usw.) durchaus möglich ist. Bei unbekanntem Erreger muss eine empirische Therapie zum Einsatz kommen. Hier spielen die Infektlokalisation, die Grunderkrankung, das Alter sowie eine mögliche Vortherapie eine Rolle.

Die Behandlung sollte möglichst spezifisch erfolgen und das antibakterielle Wirkungsspektrum des Antibiotikums so schmal wie möglich sein. Das Antibiotikum sollte eine der Situation entsprechende Pharmakokinetik (Erwachsene, Kinder) besitzen. Die lokale

| | |
|------------------|--|
| Substanzklasse | Glykopeptid |
| Applikationsform | Parenteral |
| Wirksamkeit | S. aureus inkl. MRSA, GISA ¹⁾ , VRSA Coag.-neg. Staphylokokken S. pyogenes E. faecalis E. faecium |
| Indikation | SSSI VRE-Infektionen (Dos. 4 mg/kg) |
| Hersteller | Cubist (USA) |

Tabelle 4: Daptomycin (Cubicin® – nur in den USA).

¹⁾ GISA = Glykopeptid intermediär empfindliche Staphylococcus aureus.

| | |
|---------------------|--|
| Substanzklasse | Carbapenem |
| Applikationsform | Parenteral (einmal täglich) |
| Wirksamkeit | Gram +/Gram - Anaerobier Aerobier Beta-Laktamase-stabil |
| Mögliche Indikation | Intraabdominelle Infektionen Gynäkologische Infektionen Schwere Pneumonie Bakteriämie Schwere Infektionen durch ESBL-Bakterien |
| Hersteller | MSD |

Tabelle 5: Ertapenem (Invanz®).

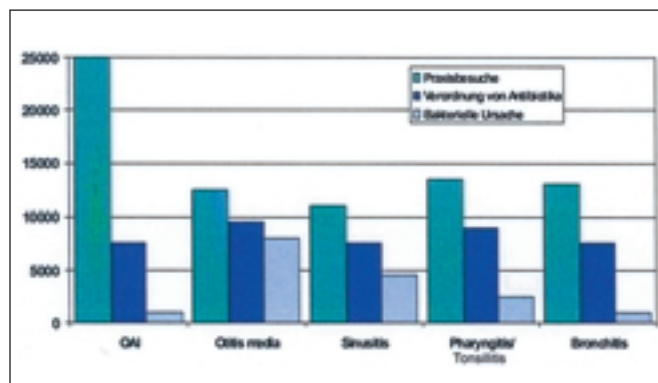


Abbildung 1: Übermäßiger Antibiotikaverbrauch.

Resistenzsituation ist zu berücksichtigen und die Indikation so streng wie möglich zu stellen. Dies gilt insbesondere für neue Substanzen. Die Therapie sollte möglichst kurz durchgeführt werden. Meistens sind fünf Tage ausreichend: Nur in schweren Fällen muss für sieben bis zehn Tage behandelt werden, zum Beispiel bei Pneumonien. Bei nicht bestätigtem Verdacht (Virusinfektion!) kann das Antibiotikum wieder abgesetzt werden. In

schweren Fällen können auch synergistische Antibiotika-Kombinationen zum Einsatz kommen.

Weiterhin soll das Antibiotikum eine maximale Wirksamkeit durch Eradikation der Erreger durch bakterizide Wirkung haben. Hierbei erreicht man eine höhere Wahrscheinlichkeit, die Infektion zu heilen, und es finden sich weniger potenzielle Träger oder es

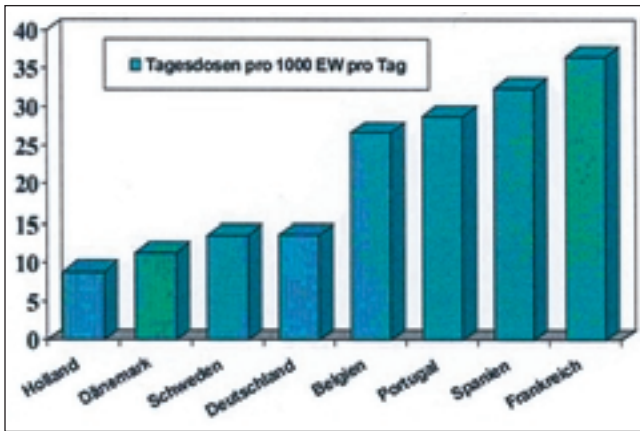


Abbildung 2: Antibiotikaverordnungen.

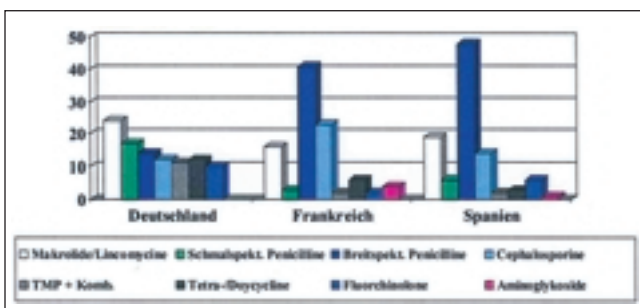


Abbildung 3: Antibiotikaverbrauch in Europa – relative Verordnungshäufigkeiten (%) 1998.

findet sich eine geringere Selektion resistenter Stämme. Das Reservoir resistenter Erreger wird dadurch insgesamt kleiner.

Entscheidungskriterien für die Antibiotika-Auswahl

Entscheidungskriterien für die Antibiotika-Auswahl sind das adäquate Erregerspektrum, eine ausreichende Therapiedauer, eine ausreichende Dosierung (einmal täglich oder maximal zweimal täglich!), geringe Nebenwirkungen, geringe Wechselwirkungen, schnelle, hohe Wirksamkeit und kurze Einnahmedauer.

Um der Resistenzentwicklung entgegen zu wirken, ist es notwendig, den Antibiotikaeinsatz auf das medizinisch gebotene und wissenschaftlich begründete Ausmaß zu reduzieren.

Nicht indizierte Antibiotikatherapie/-prophylaxe, auch Unterdosierung, zu früher Therapieabbruch und mangelnde Compliance sind Hauptgründe für die Resistenzentstehung in der Praxis.

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Dieter Adam, ehemaliger Vorstand der Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München, Lindwurmstraße 4, 80337 München

Freiwilliges Fortbildungszertifikat

Der 53. Bayerische Ärztetag hat im Oktober 2000 die Einführung eines Fortbildungszertifikates auf freiwilliger Basis zum 1. Januar 2001 beschlossen.

Ärztinnen und Ärzte können auf Antrag das Fortbildungszertifikat erhalten, wenn sie bei der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) gemeldet sind und innerhalb von drei Jahren 150 Fortbildungspunkte erworben sowie dokumentiert haben.

30 dieser Punkte können durch Selbststudium, weitere maximal 30 Punkte durch die strukturierte, interaktive Fortbildung (zum Beispiel durch die Beantwortung des Fragebogens in diesem Heft) gesammelt werden.

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.blaek.de

Alle Fragen beziehen sich auf den vorausgehenden Artikel „Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung“ von Professor Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Dieter Adam.

Unleserliche Fragebögen können nicht berücksichtigt werden. Grundsätzlich ist nur eine Antwort pro Frage richtig. Die richtigen Antworten erscheinen in der Februar-Ausgabe des *Bayerischen Ärzteblattes*.

1. Füllen Sie das Fragen-Antwortfeld aus.
2. Schicken Sie den Fragebogen zusammen mit einem frankierten Rückumschlag an: Bayerische Landesärztekammer, Redaktion Bayerisches Ärzteblatt, Mühlbauerstraße 16, 81677 München, oder faxen Sie ihn an die Nr. 089 4147-202
3. Wenn Sie mindestens sechs der zehn Fragen richtig beantwortet haben, wird Ihnen der Fragebogen mit der Bestätigung eines Fortbildungspunktes zurückgeschickt bzw. zurückgefaxt.

Einsendeschluss ist der 15. Januar 2004.