

Geänderte Antibiotikaregime in Bayern im ambulanten Bereich und deren Auswirkungen auf Nachweis und Resistenz humanpathogener Bakterien

Aufgrund von Resistenzbildung und -verbreitung wird mit der Verabreichung von Antibiotika bereits der Grundstein ihrer zukünftigen Wirkungslosigkeit gelegt. Der Krankenhausbereich, in dem sich Arzneimittel- und Hygienekommissionen gezielt der Problematik annehmen, steht im Fokus wissenschaftlicher Forschung und der Bemühungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes.

Im Gegensatz dazu verfügen wir im ambulanten Bereich kaum über ausreichend interpretierbare Daten, die zielgerichtete Empfehlungen an die niedergelassene Ärzteschaft zulassen.

Zwar liegen erste Berichte über den Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich vor [1]. Zudem wurde kürzlich das Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)-System etabliert, das breitflächig Resistenzdaten in Deutschland erfasst, wobei die Resistenzdaten sogar über eine interaktive Datenbank im Internet (<https://ars.rki.de>) abgefragt werden können.

Die aus dem regionalen Antibiotikakonsum erwachsenden Folgen auf die Häufigkeit antibiotikaresistenter Krankheitserreger sind aber wenig erforscht. Hier soll der Verbrauch definierter Antibiotikaklassen der Jahre 2000 bis 2006 im ambulanten Bereich Bayerns dargestellt werden und die damit einhergehende Entwicklung des Nachweises bestimmter humanpathogener Bakterien und derer Resistenzen.

Methodik

Die Erfassung der Antibiotikaverbrauchsdaten wurde bereits ausführlich dargestellt [2]. In Kürze: Die Raten ambulant verschriebener Antibiotika wurden vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) entsprechend der gängigen ATC-Klassifikation mit DDD-Festlegung (http://wido.de/arz_atcddd-klassifi.html) dokumentiert. Der Verschreibungsumfang wird in so genannten „defined daily dosages“ (DDD) pro Patient pro Jahr bzw. pro Quartal beziffert. Fol-



Dr. Ulrich Sagel, MSc.



Helmut Schröder

gende Antibiotikaklassen wurden untersucht: Cephalosporine der ersten (ATC Code J01DB) bzw. zweiten (J01DC) Generation, Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim und seiner Derivate (Folsäureantagonisten; J01EE), Makrolide (J01FA), Betalaktamase sensitive Penicilline (J01CE), Kombinationen von Penicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren (J01CR) sowie Chinolone (J01M).

Die Häufigkeiten des Nachweises pathogener Bakterien bzw. derer Toxine wurden im Labor in Weiden ermittelt. Das Labor erhält Einsendungen von mehr als 2.000 niedergelassenen Ärzten. Im Jahr 2006 wurden 161.000 mikrobiologische Untersuchungen im Labor durchgeführt. Wie unlängst dargestellt, kann das Einsenderspektrum weitgehend als repräsentativ für das Spektrum der in Bayern ambulant tätigen Ärzte betrachtet werden [2].

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Zunehmender Einsatz breit wirksamer Antibiotika

Wie aus Abbildung 1 A hervorgeht, waren die Verschreibungsraten der ausgewählten Antibiotika im Beobachtungszeitraum weitgehend konstant; im Vergleich zum Jahr 2000 sogar rückläufig. Es zeigt sich allerdings ein deut-

licher Trend zur Verschreibung von Breitspektrumantibiotika zu Lasten von Substanzen mit schmalen Wirkspektrum. Den stärksten Rückgang wiesen dabei die Betalaktamase sensiblen Penicilline auf, den stärksten Anstieg Kombinationen aus Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren (Abbildung 1 B). Absolut gesehen war dabei der Rückgang der Betalaktamase sensitiven Penicilline (0,775 [2000] versus 0,376 [2006] DDD/Versichertem/Jahr) und der Anstieg der Chinolone (0,340 versus 0,458) am ausgeprägtesten. Unter den Chinolonen wiederum wies Ciprofloxacin den stärksten Zuwachs (0,072 versus 0,172) auf. Während Levofloxacin und Moxifloxacin häufiger im Winter als im Sommer verschrieben wurden, ließen sich für Ciprofloxacin nur geringfügige jahreszeitliche Schwankungen ausmachen. Die Tatsache, dass die Summe der verabreichten Folsäureantagonisten und des Ciprofloxacins über den Beobachtungszeitraum weitgehend konstant geblieben ist, spricht dafür, dass das Ciprofloxacin an Stelle von Cotrimoxazol überwiegend zur Therapie von Harnwegsinfekten eingesetzt wurde [3].

Ciprofloxacin führt zu Resistenzen gegen Ciprofloxacin und anderen Antibiotika

Um zu überprüfen, inwieweit sich diese Entwicklung in den Urinbefunden widerspiegeln, wurde die Anzahl der in signifikanter Keimzahl nachgewiesenen *Escherichia coli* untersucht.



Dr. Sabine Brookman-May



Privatdozent Dr. Dr. Stefan Borgmann

Im Gegensatz zu typischen Erregern respiratorischer Infekte (Hämophilus influenzae, Pneumokokken), wurden für Escherichia coli aus Urinproben keine saisonalen Abhängigkeiten beobachtet. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes stieg der Anteil resistenter Escherichia

coli Isolate von fünf auf zehn Prozent an [3], was insgesamt niedrigere Resistenzraten im Vergleich zum Bundesdurchschnitt bedeutet [4]. Wie von Kern und Schröder (2008) mitgeteilt wurde, war auch der Ciprofloxacinverbrauch in Bayern niedriger als im Bundesdurch-

schnitt [1], was die bereits häufig beobachtete Tatsache untermauert, dass die Verabreichung dieses Antibiotikums die Entstehung bzw. Verbreitung von Resistenzen deutlich begünstigt.

Trotz deutlich rückläufiger Verschreibungszahlen stieg der Anteil Cotrimoxazol resistenter Escherichia coli im Beobachtungszeitraum von 18,6 Prozent auf 31,1 Prozent an, wobei insbesondere doppelt resistente Isolate zunehmend häufig vorkamen (2000: 3,9 Prozent, 2006: 8,5 Prozent). Ciprofloxacin induzierte Kreuzresistenzen sind bei Escherichia coli nicht ungewöhnlich und wurden sowohl im ambulanten als auch im stationären Umfeld nachgewiesen [5, 6, 7]. Letztlich ergibt sich der Eindruck, dass Ciprofloxacin induzierte Monoresistenzen eher die Ausnahme als die Regel darstellen.

Legt man die Situation im Jahr 2006 zu Grunde, bedeutet dies für die Praxis, dass ein aus Urin isolierter Cotrimoxazol resistenter Escherichia coli mit einer Wahrscheinlichkeit von 31,1 Prozent Ciprofloxacin resistent gewesen sein dürfte und ein Ciprofloxacin resistenter Escherichia coli zu 74,1 Prozent resistent gegen Cotrimoxazol. Da sich der Anstieg des Ciprofloxacingebrauchs auch im Jahr 2007 fortgesetzt hat [1], muss befürchtet werden, dass sich die Resistenzlage inzwischen noch weiter verschlechtert haben dürfte.

Interessanter Weise wiesen im Jahr 2006 lediglich zwei Prozent der ambulanten Escherichia coli Resistenzen gegen Cefaclor auf und dass, obwohl Cephalosporine seit Jahrzehnten verabreicht werden. Leider liegen keine guten Studien zur Therapie von Harnwegsinfektionen mit Cephalosporinen vor. Studien sind zukünftig leider auch nicht zu erwarten, da es sich um Medikamente handelt, deren Patentschutz längst abgelaufen ist und sich für die Hersteller solche aufwändigen Studien nicht rechnen dürften. Dennoch soll darauf verwiesen werden, dass die Resistenzsituation ambulanter Escherichia coli gegenüber Cephalosporinen der ersten Generation, und somit natürlich auch Cephalosporinen der zweiten und dritten Generation, zumindest in Nordbayern, vorteilhaft ist. Die Leitlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft sehen derzeit den Einsatz von Cephalosporinen der zweiten und

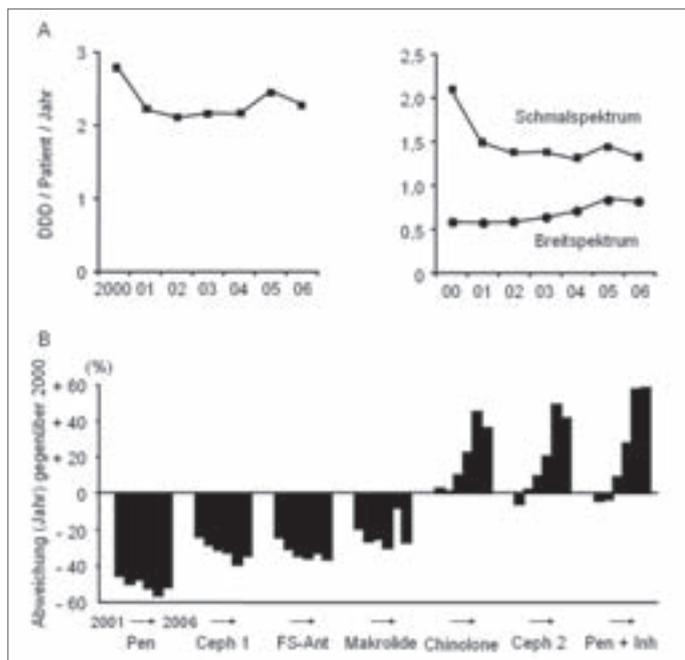


Abbildung 1: Verschreibungshäufigkeiten ausgewählter Antibiotika im ambulanten Bereich 2000 bis 2006.

A: Verschreibungsmengen in „defined daily dosages“ (DDD) pro Patient pro Jahr.

Schmalspektrum-Antibiotika: Makrolide, Betalaktamase sensitive Penicilline, Cephalosporine der ersten Generation, Folsäureantagonisten. Breitspektrum-Antibiotika: Cephalosporine der zweiten Generation, Fluorochinolone, Kombinationen aus Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren.

B: Relative Veränderungen pro Jahr gegenüber 2000.

dritten Generation zur Therapie der Pyelonephritis vor [8]. Auch wenn derzeit sicher nicht daran zu denken ist, stellt sich dennoch die Frage, ob hier nicht der Öffentliche Gesundheitsdienst einspringen müsste, um entsprechende Studien zu initiieren.

Rückläufige Nachweise respiratorischer Erreger durch breit wirksame Antibiotika

Erwartungsgemäß wurden ausgeprägte periodische Schwankungen beim Makrolid- sowie beim Levofloxacin- und beim Moxifloxacin-Verbrauch beobachtet [2], was auf einen Ein-

satz zur Therapie respiratorischer Infekte in der kalten Jahreszeit schließen lässt. Die geänderte Verschreibungspraxis zu Gunsten hochpotenter Antibiotika hatte weitreichende Folgen auf den Nachweis respiratorischer Erreger im Labor. So ging von 2000 bis 2005 die Anzahl respiratorischer Proben deutlich zurück (Abbildung 2 A). Da gleichzeitig die Anzahl eingesandter Urine sogar leicht zugenommen hatte, ist es unwahrscheinlich, dass dieser Rückgang auf dem Verlust von Laboreinsendern beruht hat. Im Jahr 2006 wurden zwar wieder mehr respiratorische Sekrete geschickt als 2005, dies dürfte aber tatsächlich auf einer größeren Anzahl von Einsendern beruht haben, da die Anzahl eingesandter Urinproben deutlich stärker angestiegen war. Insgesamt scheint es also, dass die einzelnen Ärzte zunehmend weniger Untersuchungsmaterial der Atemwege eingesandt haben. Dass bakteriell verursachte respiratorische Infekte sich tendenziell auf dem Rückmarsch befinden und die Verschreibung potenterer Antibiotika auch vorteilhafte Effekte nach sich ziehen kann, zeigt sich daran, dass während des gesamten Untersuchungszeitraums der Anteil Pneumokokken positiver Proben von 2000 bis 2006 zurückging und ebenso der Anteil Haemophilus influenzae positiver Proben (Abbildung 2 A).

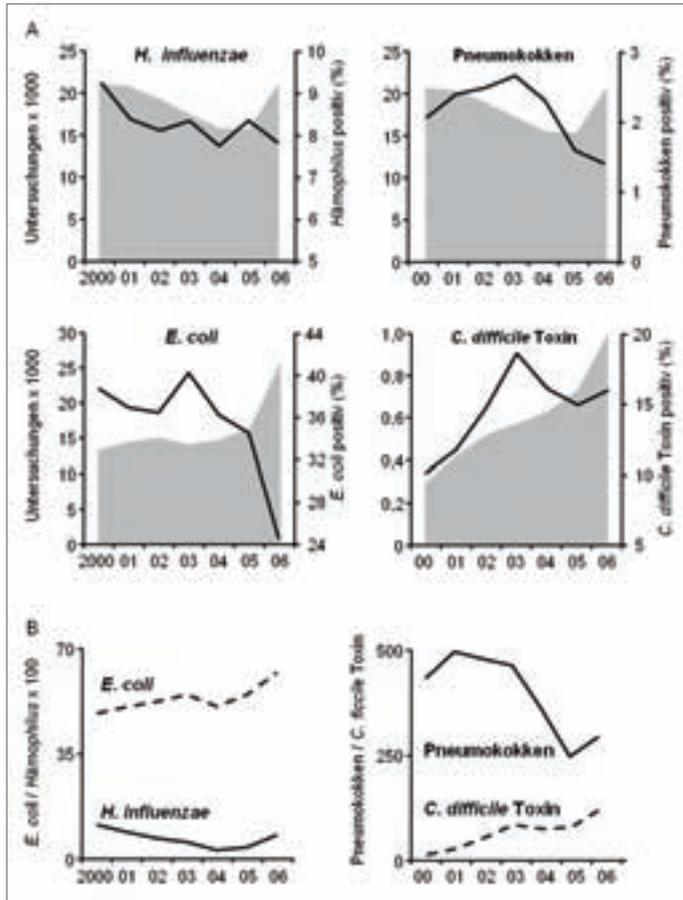


Abbildung 2: Untersuchungshäufigkeiten und Nachweise ausgewählter Indikatorkeime im ambulanten Bereich.

A: Anzahl der untersuchten respiratorischen Sekrete (Sputa, Rachenabstriche, bronchoalveoläre Lavagen), Stühle auf Clostridium difficile Toxin und Urine (graue Flächen). Schwarze Linien: Prozentuelle Anteile Haemophilus influenzae, Pneumokokken (respiratorische Sekrete), Escherichia coli (Urine) und Clostridium difficile Toxin (Tcd, Stühle) positiver Proben pro Jahr.

B: Absolute Anzahl der Nachweise von Indikatorkeimen. Pro Patient wurde jeweils nur ein Nachweis gezählt, das heißt Mehrfachnachweise wurden ausgeschlossen.

Zunehmender Chinolonegebrauch ist mit dem vermehrten Auftreten von Clostridium difficile assoziiert

Eine Überwucherung der Darmflora durch Clostridium difficile gilt als häufigste Ursache der Antibiotika verursachten Diarrhoe. Im Gegensatz zu den respiratorischen Proben stieg die Anzahl von Stuhluntersuchungen auf Clostridium difficile Toxin (Tcd) im Beobachtungszeitraum um mehr als das Dreifache an (Abbildung 2 A). Gleichzeitig war auch der Anteil der Tcd positiven Proben im Verlauf angestiegen, allerdings mit einem passageren Maximum im Jahr 2003. Dem resultierenden Anstieg Tcd positiver Patienten (Abbildung 2 B) dürfte demnach ein tatsächlicher Anstieg Clostridium difficile assoziierter Erkrankungen (CDI) zu Grunde liegen [4] und nicht, wie häufig unterstellt wird, die Tatsache, dass mehr positive Patienten identifiziert wurden, allein weil mehr untersucht worden waren. Neben der angestiegenen Anzahl Tcd positiver Patienten war auch ein saisonaler Wandel zu beobachten. Wurden in den Jahren 2000 bis 2002 die meisten Nachweise im Sommer geführt, war dies seit 2004 vor allem im Winter der Fall. Beim Vergleich der Antibiotikaverbrauchsdaten mit den Häufigkeiten der Tcd-Nachweise war allerdings die Korrelation für Ciprofloxacin ($R = 0,917$) deutlich größer als die für Moxifloxacin ($R = 0,382$) und Levofloxacin ($R = 0,553$) [9], für Makrolide wurde sogar eine negative Korrelation ermittelt. Wurde

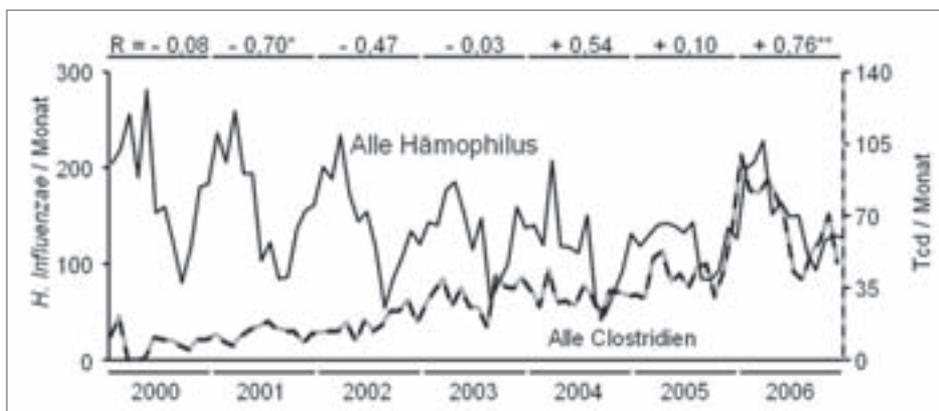


Abbildung 3: Nachweishäufigkeiten von Haemophilus influenzae aus respiratorischen Sekreten (schwarze Linie) und Tcd aus Stuhlproben (gestrichelte Linie). Da Haemophilus influenzae vor allem bei ambulanten Patienten, Tcd bei stationären Patienten nachgewiesen wurde, wurden jeweils die Nachweise sowohl ambulanter als auch stationärer Patienten betrachtet. R = Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Werte der Korrelationskoeffizienten nach Pearson waren weitgehend gleich) * $p < 0,012$; ** $p < 0,005$. Pro Patient wurde jeweils nur ein Nachweis gezählt.

aber der Nachweis von Haemophilus influenzae aus respiratorischen Sekreten als Indikator für die Häufigkeit respiratorischer Infekte herangezogen, zeigten sich bis 2003 negative, ab 2004 jedoch positive Korrelationen zur Nachweis Häufigkeit von Tcd im Stuhl (Abbildung 3). Da Makrolidantibiotika bereits seit langem verwendet werden, „Atemwegs-Chinolone“ aber relativ neu sind, kann spekuliert werden, dass die Behandlung respiratorischer Infekte mit diesen Chinolonen an der Häufigkeitszunahme CDI beteiligt sein dürfte. Vermutlich beruht der Zuwachs der Tcd-Nachweise unter anderem also auf dem vermehrten Gebrauch moderner Fluorochinolone auch im ambulanten Bereich. Zu dieser Annahme passt, dass der in unseren Breiten am häufigsten vorkommende Stamm Resistenzen sowohl gegen Ciprofloxacin als auch gegen Moxifloxacin aufweist [4].

Insgesamt gehen mit dem gesteigerten Gebrauch der modernen Fluorochinolone relativ und absolut rückläufige Nachweise pathogener

Bakterien in respiratorischen Sekreten einher, die aber mit zwei wesentlichen Nachteilen be- zahlt werden müssen.

1. Mit der Ausbildung Ciprofloxacin resistenter Escherichia coli, die Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika aufweisen und
2. mit dem vermehrten Auftreten von CDI.

Daraus leitet sich die Empfehlung an niederge- lassene Ärzte ab, die Indikation für den Einsatz von Chinolonen eher streng zu stellen.

Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. Tim Eckmanns, Robert Koch-Institut, Fachbereich Surveillance, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und die Hinweise auf das

ARS-Projekt sowie Dr. Thomas Jakobiak, Synlab Weiden, für die Auswertung der Häufigkeiten der Bakterienisolierungen.

Dr. Ulrich Sagel, MSc., Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssi- cherheit (AGES), Wien, Österreich, Helmut Schröder, Wissenschaftliches In- stitut der AOK (WIdO), Berlin, Dr. Sabine Brookman-May, Klinik für Urologie, Caritas Krankenhaus St. Josef, Regensburg, Privatdozent Dr. Dr. Stefan Borgmann, synlab Medizinisches Versorgungszen- trum GmbH, Bayreuth

Korrespondenzadresse:

Privatdozent Dr. Dr. Stefan Borgmann, synlab Medizinisches Versorgungszen- trum GmbH, Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden, Telefon 0961 309131, E-Mail: synlab@gmx.de oder stefan.borgmann@syllab.de

Medizinisches Silbenrätsel

Aus den folgenden Silben und Erläuterungen sind zwölf medizinische Suchworte zu bilden. Die Anfangsbuchstaben dieser Suchworte ergeben von oben nach unten gelesen das Lösungswort.

Aus den Einsendern der richtigen Lösung wird ein Gewinner gezogen, der als Anerkennung einen Preis erhält. Der Gewinner wird schriftlich infor- miert. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Lösungswort einsenden an: Redaktion Bayerisches Ärzteblatt, Stichwort „Silbenrätsel 5/2010“, Mühlbauerstraße 16, 81677 München
Einsendeschluss: 7. Juni 2010

ADE – AL – AOR – CAR – CE – CI – DI – DIO –
DIS – DO – ECHO – EN – FE – GI – GI – GRA –
HAU – IN – KAR – LE – LEK – LI – LING – LO –
MIE – MYE – NI – NI – NI – NOM – OE – PHA –
PHA – PHIE – PIN – RA – RECK – RO – SEK –
SEL – SEN – SI – SIL – SO – TEN – TEN – THEL –
TION – TION – TIS – TIS – TIS – TIS – TO –
TON – U – UL – VA – ZE – ZEL

3. Apparative Untersuchungsmethode des
Herzens

4. Generalisierte Neurofibromatose (Eponym,
Morbus ...)

5. Geschwürbildung

6. Speicheldrüsenentzündung

7. Riss der Tunica intima der Körperhaupt-
schlagader

8. Entfernung der Gaumenmandeln

9. Entzündung der Speiseröhre

10. Kalziumantagonist in der Behandlung der
arteriellen Hypertonie

11. Insulinproduktionsstätte im Pankreas

12. Entzündung von Gehirn und Rückenmark

1. Bösartige Neubildung in der Harnblase

2. Sehnenscheidenentzündung

© Dr. Özgür Yaldizli

Lösung:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12