

# Antibiotikaaanwendung und Resistenzentwicklung

Bernd Wiedemann

## Übersicht

Einleitung	21	Pharmakologie und Resistenzentwicklung	24
Definitionen: Antibiotikaresistenz	21	Epidemiologie der Resistenz	26
Mechanismen der Resistenz	22	Resistenzentwicklung bei verschiedenen Substanzen	27
Wie entsteht Resistenz	23		

## Einleitung

**Begeisterung und Ernüchterung.** In den Jahren der ersten Anwendung der neu entwickelten Antibiotika sprach man von Wundermitteln und glaubte, man hätte die Zauberkugeln im Sinne Paul Ehrlichs gefunden und damit den Sieg über die bakteriellen Infektionskrankheiten erreichen können. Mittlerweile ist Ernüchterung eingetreten, denn die natürliche Entwicklung von Krankheitserregern, die gegen Antibiotika resistent geworden sind, hat die Grenzen der Antibiotikatherapie offengelegt. Am Anfang des 21. Jahrhunderts scheinen neue Infektionskrankheiten vermehrt aufzutreten. Einige sind wirklich neu, wie SARS (severe acute respiratory syndrome) [1], andere werden durch bekannte Erreger verursacht, teils mit neuen Resistenz-Phänotypen – wie multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und *Acinetobacter* spp. – oder mit Toxingenen (community aquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*] mit Panton-Valentine Leucocidin Toxin) [2–4]. Es scheint, als träten wir in ein neues Zeitalter der Infektionskrankheiten ein [5].

**Ursachensuche.** Die Tatsache, dass seit der Einführung der Antibiotikatherapie in die Medizin mit zunehmender Anwendung die Resistenz gegen diese Substanzen einherging, ist nicht zu leugnen [6]. So ist die Arbeit von Bronzwaer et al. mehr als einleuchtend, die eine klare Korrelation zwischen dem Antibiotikagebrauch

und der Resistenzentwicklung in Europa belegt [7]. García-Rey et al. konnten in Ihren Untersuchungen jedoch den gegenteiligen Effekt zeigen: Mit zunehmendem Chinolon-Verbrauch sank die Resistenzrate und in den Provinzen von Spanien, in denen die meisten Chinolone verabreicht wurden, war die Resistenzrate am geringsten [8]. Derartige Untersuchungen zeigen, dass bei der Ursachenforschung für die dramatische Resistenzentwicklung auch andere Phänomene mit berücksichtigt werden müssen, wenn man dem Problem gerecht werden will und Strategien zur Eindämmung der Resistenzzunahme entwickeln möchte.

## Definitionen: Antibiotikaresistenz

Ein Krankheitserreger ist antibiotikaresistent, wenn er mit der entsprechenden Substanz nicht mehr vom Infektionsort eliminiert werden kann, wenn also ein therapeutischer Erfolg unwahrscheinlich ist. Im Gegensatz zu anderen Therapeutika kann bei Antibiotika die Wirksamkeit *in vitro* bestimmt werden.

**MHK.** Das Maß für die Wirksamkeit ist die minimale Hemmkonzentration (MHK), die in Kulturen mit steigenden Konzentrationen der Substanz gemessen wird. Die niedrigste Konzentration, die sichtbares Wachstum des Mikroorganismus gerade verhindern kann, wird als MHK angegeben.

Um die Erreger in empfindliche, intermediär empfindliche und resistente Bakterien einteilen zu können, werden MHK-Grenzwerte festgelegt, die in Normen (in Deutschland DIN 58940 [Deutsches Institut für Normung]) nachzulesen sind. Die Grundlage für die Festlegung solcher Grenzwerte sind verschiedene Parameter:

- Die Verteilung der MHK-Werte der natürlich empfindlichen Stämme einer Spezies,
- die Konzentrationen, die nach Applikation einer üblichen Dosis des Antibiotikums in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers erreicht werden können,
- sowie die Ergebnisse von klinischen Studien.

**Pharmakologische Indices.** Heute werden für verschiedene Bakterienarten oft unterschiedliche Grenzwerte angegeben. Das soll einerseits das Auffinden bestimmter Resistenzmechanismen erleichtern und andererseits klinische und bakteriologische Gegebenheiten einer Spezies berücksichtigen. Bei der Festlegung von Grenzwerten nimmt man heute oft die sog. pharmakologischen Indices wie AUC (area under the curve)/MHK,  $C_{\max}$  (maximaler Plasmaspiegel)/MHK oder T (Zeit) > MHK zur Hilfe [9].

**Erworben und natürlich.** Bei der Resistenz unterscheidet man zwischen erworbener und natürlicher Resistenz. Als erworbene Resistenz bezeichnet man Resistenzeigenschaften, die entweder durch Mutation im eigenen Genom oder durch Aufnahme von Resistenzgenen von anderen Bakterien entstanden sind. Die MHK-Werte steigen über den Grenzwert für „Resistent“, z.B. hat ein Stamm von *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) eine MHK gegen Ampicillin von 64 mg/L durch den Erwerb eines Plasmides mit einem  $\beta$ -Laktamase Gen (siehe Abb. 1). Der Grenzwert ist 4 mg/L. Die

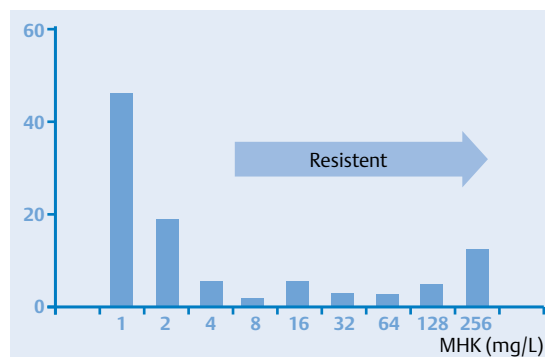


Abb. 1 MHK-Häufigkeitsverteilung von *P. mirabilis* für Ampicillin.

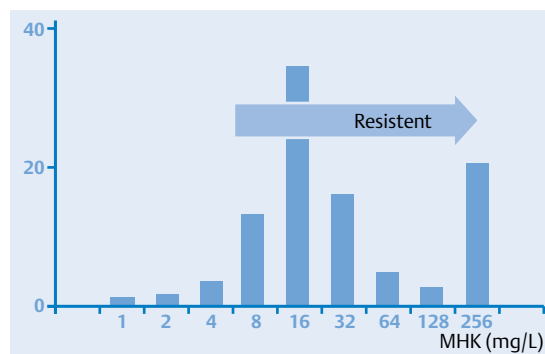


Abb. 2 MHK-Häufigkeitsverteilung von *Klebsiella pneumoniae* für Ampicillin.

Stämme, die eine MHK über 4 mg/L haben, sind resistent. Es handelt sich um Stämme, die durch genetische Veränderung Ampicillin tolerieren können.

Als natürlich resistent würde man eine Species bezeichnen, die natürlicherweise Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes toleriert. *Klebsiella pneumoniae* beispielsweise hat aufgrund einer natürlich bei dieser Spezies vorkommenden  $\beta$ -Laktamase eine MHK von 8–64 mg/L [10], d.h. die meisten Bakterien haben eine MHK über 8 mg/L, sind also natürlicherweise gegen Ampicillin resistent (siehe Abb. 2).

### Pharmakologische Indices

Sie setzen sich zusammen aus einem von drei pharmakokinetischen Parametern:

- AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als Maß für die Menge des zur Verfügung stehenden Antibiotikums
- $C_{\max}$ : die maximal im Serum erreichbare Konzentration
- T: die Zeit, für die die Konzentration im Serum oberhalb der MHK liegt

und einem pharmakodynamischen Parameter:

- MHK: minimale Hemmkonzentration

Sie geben die Wirksamkeit der Substanz wieder: AUC/MHK für Chinolone,  $C_{\max}$ /MHK für Aminoglycoside, T > MHK für  $\beta$ -Laktame und Makrolide [9].

## Mechanismen der Resistenz

**Genetisch festgelegt.** Resistenz entsteht entweder durch die Veränderung eigener Gene, oder durch den Erwerb von fremden Genen aus der Umgebung im Habitat der Bakterien. Nach der Einführung eines Antibiotikums mit einem neuen Wirkungsmechanismus sind die Bakterien, die im Bereich der Indikation dieser Substanz liegen, meist zu 100% empfindlich. Im Laufe der Anwendung werden dann Stämme mit Resistenzmechanismen selektiert. So ist die Penicillinresistenz

von *S. aureus* innerhalb der ersten zehn Jahre der Anwendung von Penicillin von 0 auf ca. 70% resistente Isolate angewachsen.

**Resistenz gegen ein Antibiotikum ist eine genetisch festgelegte Eigenschaft.**

**Spezies-spezifisch.** Diese Resistenzentwicklung ist Spezies-spezifisch. So brauchten die Pneumokokken ca. 40 Jahre, um unter den gleichen Bedingungen eine Penicillin-Resistenz zu entwickeln. *Streptococcus pyogenes* scheint es nicht möglich zu sein, eine Penicillin-Resistenz zu etablieren: Bis heute ist kein Penicillin-resistenter Stamm dieser Spezies gefunden worden.

Auf einen dieser drei Grundtypen lassen sich alle Mechanismen zurückführen. Die dazu benötigte genetische Grundlage kann einerseits durch Veränderung schon in der Zelle vorhandener Gene (Mutationen), oder durch die Aufnahme neuer Gene durch horizontalen Gentransfer geschaffen werden. Die folgenden Tab. 1 – 3 geben einen Überblick über die bekannten Mechanismen.

### Mechanismen der Resistenz

Krankheitserreger können durch drei verschiedene Mechanismen resistent werden:

- Der Stamm produziert ein Enzym, das die Substanz inaktiviert
- Der Stamm verhindert den Zugang der Substanz zum Zielort
- Der Stamm verändert den Zielort so, dass keine Bindung zustande kommt

## Wie entsteht Resistenz

**Natürlicherweise.** Viele Bakterien sind aufgrund ihrer genetisch festgelegten Eigenschaften natürlicherweise gegen Antibiotika resistent. So kann beispielsweise Penicillin die äußere Membran von Enterobakterien wie *Escherichia coli* (*E. coli*) nicht durchdringen, so dass es das Target, das Peptidoglycangerüst, nicht erreichen kann. Daher kann *E. coli* hohe Penizillinkonzentrationen tolerieren. Viele Bakterien produzieren natürlicherweise Enzyme, die Antibiotika zerstören oder inaktivieren.

**Genetische Veränderungen.** Häufig führen Veränderungen in den Genen einer Bakterienzelle zu Veränderungen, die Resistenz bewirken können. So kann die

**Tabelle 1**

### Enzyme, die eine Substanz inaktivieren

Gen	Enzym	Mechanismus	Antibiotikum
bla	β-Laktamasen	Hydrolyse	β-Laktam Antibiotika
ere	Erythromycin- Esterase	Hydrolyse	Erythromycin
vgb	Streptogramin B-Esterase	Hydrolyse	Streptogramin B
cat	Acetyltransferase	Acetyltransfer	Chloramphenicol
aac	Acetyl Transferasen	Acetyltransfer	Kanamycin, Amikacin
vat, sat	Acetyltransferase	Acetyltransfer	Streptogramin A
aad	Adenyltransferase	Adenyltransfer	Gentamicin

**Tabelle 2**

### Verhinderung des Zugangs zum Zielort

Gen	Struktur	Mechanismus	Antibiotikum
ompF	Porin	> Einstrom	Chinolone
oprD2	Porin	> Einstrom	Imipenem
uhpT	„Uptake“ von Hexose-P	> Einstrom	Fosfomycin
tet	H+/ Tetracyclin-Antiporter	< Ausfluss	Tetracyclin
vga	Efflux Pumpe	< Ausfluss	Streptogramin A
mef	Efflux Pumpe	< Ausfluss	Makrolide
mex	Efflux Pumpe	< Ausfluss	Chinolone, ua
mtr, mdFA	Efflux Pumpe	< Ausfluss	Chloramphenicol
mar	Regulatorkomplex	< Ausfluss, > Einstrom	viele AB

Veränderung einer Aminosäure im Ribosom von *E. coli* dazu führen, dass Streptomycin nicht mehr binden kann. Das führt zu einer Erhöhung der MHK um den Faktor von ca. 1000. Nicht bei jeder Spezies und nicht für jedes Antibiotikum gibt es derartige schnelle (hohe Mutationsrate von  $> 1 : 10^6$ ) und effiziente (MHK Erhöhung um den Faktor von mehr als 10) Möglichkeiten der Resistenzentwicklung.

Tabelle 3

## Veränderung des Zielortes

Gen	Struktur	Mechanismus	Antibiotikum
rpsL	30S-Ribosom	Mutation	Streptomycin
rpoB	RNA-Polymerase	Mutation	Rifampicin
gyrA	Gyrase A	Mutation	Nalidixinsäure
ermC	23S-rRNA-Methylase	Modifikation	Erythromycin
vanA	D-Ala-D-Lac-Ligase	Modifikation	Vancomycin
mecA	Penicillin-Bindeprotein 2a	Gentransfer	Oxacillin
tetM/O	EF-G-, EF-Tu-Analoga	Gentransfer	Tetracyclin
dfp, sul	DHPS, DHFR	Gentransfer	Sulfonamid, TMP
pbpX	Penicillin-Bindeprotein 2	Gentransfer	Penicillin

## Horizontaler Gentransfer

- Plasmid: extrachromosomale Nukleinsäure, die für die Zelle meist nicht notwendig, aber nützlich ist
- Transposon: springendes Gen
- Integron: Gen-Komplex mit sog. Gen-Kassetten, die auf schnelle und einfache Weise aus dem einen Genom ausgeschnitten oder in ein anderes Genom eingesetzt werden können

getauscht werden. Der Transfer chromosomaler Nukleinsäure ist zwar möglich, effizienter ist der Austausch aber, wenn die Gene auf Plasmiden, Transposons oder Integrons liegen (Abb. 3).

Ein Resistenzgen eines Bakteriums, das natürlicherweise gegen ein Antibiotikum resistent ist, kann durch Bildung eines Integrons mobil werden, erst in ein Transposon, dann als Transposon in ein Plasmid eingebaut werden. Durch Ansammlung mehrerer solcher Gene kommt es dann zur Multiresistenz durch ein einziges Plasmid.

**Ausnahmen.** Manche „Bakterien-Antibiotika-Paare“ entwickeln gar keine Resistenz. So gibt es trotz des erheblichen Selektionsdruckes von mehr als 50 Jahren Penizillin weltweit keinen Stamm von Streptococcus pyogenes, der gegen Penicillin resistent ist. Offensichtlich sind Mutationen, die eine derartige Resistenz bewirken könnten, letal und fremde DNA mit Genen, die zur Resistenz führen, z. B. durch  $\beta$ -Laktamasen, können nicht aufgenommen werden, werden abgebaut oder können nicht exprimiert werden.

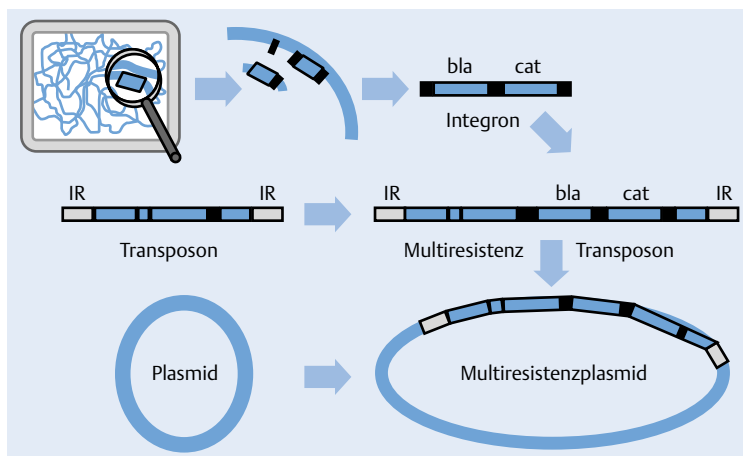


Abb. 3 Evolution der Antibiotikaresistenz (IR: inverted repeat, bla:  $\beta$ -Laktamase Gen, cat: Chloramphenikol Acetyl Transferase).

Bei *E. coli* beispielsweise führt eine Mutation im Gyrasegen bereits zur vollständigen Resistenz gegen Nalidixinsäure, wohingegen Ciprofloxacin (aus der gleichen Wirkstoffgruppe) fast voll wirksam bleibt. Erst drei aufeinander folgende Mutationen führen zur klinischen Resistenz gegen diese Substanz [11].

**Gene, die Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika bewirken, sind in der Natur reichlich vorhanden.**

**Austausch.** Durch horizontalen Gentransfer, über Konjugation, Transformation oder Transduktion, können Resistenzeigenschaften zwischen Bakterien aus-

## Pharmakologie und Resistenzentwicklung

**Zwei Bedingungen.** Um Bakterien mit einem Antibiotikum zu selektieren müssen zwei Bedingungen erfüllt sein:

- Die Konzentration des Antibiotikums muss so niedrig sein, dass die Vitalität des zu selektierenden Mikroorganismus nicht eingeschränkt wird,
- aber so hoch sein, dass die nicht zu selektierenden Mikroorganismen in ihrer Vitalität stark eingeschränkt sind oder besser noch abgetötet werden.

Die Hypothese vom „mutant selection window“ [12] besagt, dass nur in der Zeitspanne, in der die Konzentration des Antibiotikums genau in diesem Bereich

liegt, Mutanten selektiert werden. Durch Manipulation der Dosierung kann man die Zeitspanne verringern, um die Selektion möglichst gering zu halten.

**Erreger und natürliche Besiedelung.** Derartige Konzentrationsverhältnisse werden während einer Antibiotikatherapie nicht nur im Bereich der Erregerpopulation, sondern vielmehr auch im Bereich der normalen Besiedelung der menschlichen Körperhöhlen, wie Nasen-Rachen Schleimhaut, Dickdarm, Haut oder Vagina des öfteren erreicht, zumal die Konzentrationen einem ständigen Wechsel unterworfen sind.

Da die natürliche Besiedelung des Menschen mit ca.  $10^{14}$  Mikroorganismen und ca. 500 verschiedenen Spezies wesentlich vielfältiger ist als die Erregerpopulation, wird Resistenzentwicklung am ehesten in diesen Bereichen stattfinden.

**Kompartimente berücksichtigen.** Antibiotika werden, wie andere Medikamente, oral oder parenteral verabreicht. Je nach Art der Applikation entwickeln sich unterschiedliche Konzentrations-Zeit-Verläufe in den einzelnen Kompartimenten. Dabei soll eine möglichst hohe Konzentration am Infektionsort, bei möglichst niedrigen Konzentrationen in den übrigen, natürlicherweise besiedelten Kompartimenten, erreicht werden.

**Ziel einer Applikation von Antibiotika ist das Erreichen einer möglichst hohen Konzentration am Ort der Infektion, und möglichst niedrigen Konzentrationen in den natürlicherweise besiedelten Körperhöhlen.**

Dieses Ziel wird meistens nur in unzureichender Weise erreicht. Gerade bei oraler Applikation treten oft hohe Konzentrationen im Darm auf, insbesondere, wenn die Substanz nur unvollständig resorbiert wird. Die Folge kann ein erhöhter Selektionsdruck auf die Darmflora sein, unter dem einerseits Mutanten der natürlichen Besiedler selektiert werden, vor allem wird aber andererseits das natürliche Gleichgewicht der verschiedenen Mikroorganismen im Ökosystem gestört. Natürlich sensible Spezies werden dadurch unterdrückt und natürlich resistente angereichert. Außerdem wird die Ansiedlung oral aufgenommener resistenter Bakterienstämme (z. B. nosokomiale Stämme) aus der Umgebung erleichtert. Derartige Selektionsvorgänge finden sich auch in anderen Kompartimenten, wie z. B. Rachenflora, Hautflora, Vaginalflora.

## Beispiele

**Entstehung der Chinolonresistenz in E. coli.** Die Mutationsrate von E. coli zur Chinolonresistenz beträgt  $10^{-8}$ . Bei einer Populationsstärke von ca.  $10^9$  im Dickdarm des Menschen finden sich also ca. 10 Mutanten. Bei einer Mutation erhöht sich die MHK von 0,003 auf 0,012 mg/L. Klinische Resistenz wird jedoch erst mit einer MHK von 4 mg/L erreicht.

Dazu sind drei Mutationsschritte in den Genen der Gyrase notwendig. Für das Auftreten der drei Mutationen gleichzeitig bräuchte man eine Populationsstärke von  $10^{24}$ . Diese kann im Darm des Menschen nicht erreicht werden. Daher müssen die Mutationen nacheinander auftreten. Hierzu muss vorausgesetzt werden, dass schon die Einschnitt-Mutanten – mit der geringen Erhöhung der MHK – wenigstens zeitweise einen Selektionsvorteil gegenüber der natürlichen Wildtyppopulation haben.

Dies ist möglich, weil bei intermittierender Applikation und besonders am Beginn und am Ende der Therapie, unterschiedlich lange absinkende, bzw. aufsteigende Konzentrationen auftreten. Außerdem sterben weder alle empfindlichen, noch alle mutierten Zellen bei Konzentrationen oberhalb der MHK ab. Vielmehr hängt die Bakterizidie nicht nur von der Konzentration, sondern auch vom physiologischen Zustand der einzelnen Zelle ab. Je geringer der Metabolismus, desto geringer die Absterberate.

In den Phasen geringer Selektionsvorteile können sich die Einschnitt-Mutanten besser vermehren und sensible Anteile verdrängen. Bei erneuter Therapie mit der gleichen Substanz kann ein zweiter Mutationsschritt selektiert werden, der eine weiter erhöhte MHK zur Folge hat. Der Vorgang wiederholt sich, bis eine klinische Resistenz aufgetreten ist.

Derartige Mutanten haben zunächst Wachstumsnachteile durch ihre verminderte Wachstumsrate. Durch kompensatorische Mutationen wird der Wachstumsnachteil aber innerhalb der nächsten Generationen aufgehoben.

**Chinolonresistenz bei Staphylokokken der Hautflora.** Schon nach einmaliger Applikation von Chinolonen können auf der Haut resistente Stämme nachgewiesen werden [13]. Die MHK der Staphylokokken liegt nahe am Grenzwert für Resistenz, ein einziger Mutationsschritt genügt, um klinische Resistenz zu erzeugen.

Dies erklärt auch die rasche Resistenzentwicklung von MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) gegenüber Ciprofloxacin, und die Selektion dieser Stämme durch Chinolone [14,15].

## Epidemiologie der Resistenz

Seit der Einführung der Antibiotika ist die Resistenz gegen diese Substanzen stark angestiegen. Aus den ersten Jahrzehnten gibt es zwar keine verlässlichen Daten in der Literatur, aber es ist nicht zu bezweifeln, dass das Resistenzniveau für *E. coli* und Ampicillin um 1940 noch bei 0% lag. Durch die Studie der Paul Ehrlich Gesellschaft haben wir verlässliche Daten seit 1975 [14]. Abb. 4 zeigt die Entwicklung von 0 bis ca. 50% innerhalb einer Zeitspanne von 60 Jahren.

Die Entstehung resistenter Stämme ist ein seltenes Ereignis. Erst die anschließende Ausbreitung führt zu dem sichtbaren Anstieg resistenter Anteile im klinischen Alltag.

**Erregerpopulation.** Selten entstehen resistente Klone aus der eigentlichen Erregerpopulation. Dies kann bei *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) und der Verwendung von Cephalosporinen der Gruppe 3, wie Cefotaxim,

Abb. 4 Anstieg der gegen Ampicillin resistenten *E. coli* Stämme.

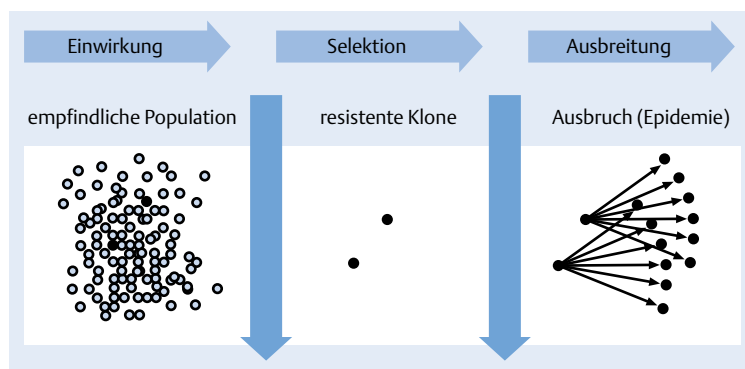
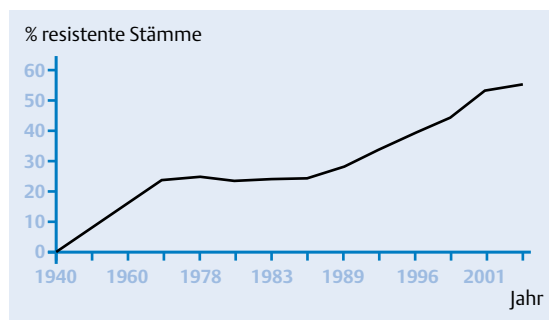


Abb. 5 Schema für die Entstehung und Ausbreitung resistenter Erreger und die Bedeutung von Antibiotika und Infektionskontrolle [nach <http://www.swab.nl>].

aufgrund der Erhöhung der  $\beta$ -Laktamaseproduktion (durch Mutation in der Regulation des entsprechenden Gens) passieren. Ein anderes Beispiel wäre die Resistenz von Staphylokokken gegen Ciprofloxacin (Mutation in einem Schritt, mit Erhöhung der MHK über den Grenzwert zu „resistent“).

**Normalflora.** Viel häufiger werden durch die Therapie resistente Bakterien aus Teilen der Normalflora selektiert. Diese können durch hämatogene Streuung an den Infektionsort gelangen, auch nachdem die ursprüngliche Infektion dort schon abgeheilt sein kann.

**Maßnahmen.** Ist ein resistenter Klon entstanden und selektiert, sollte er sofort eliminiert oder zumindest seine Ausbreitung verhindert werden. Wie dies geschehen kann, ist in Abb. 5 angedeutet. Durch die Benutzung geeigneter Antibiotika kann oft schon die Entstehung verhindert, aber auch die weitere Vermehrung minimiert werden. Durch konsequente Standard-Hygiene sollte, falls ein Klon nicht in entsprechenden Grenzen gehalten werden kann, die Ausbreitung auf andere Patienten verhindert werden. Diese Maßnahmen setzen eine intensive Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologie, Hygiene und behandelnden Ärzten voraus. Außerdem muss die mikrobiologische Diagnostik einen hohen Standard haben, sonst lässt sich die Entwicklung resistenter Populationen nicht rechtzeitig sicher erkennen, epidemiologisch verfolgen und frühzeitig bekämpfen.

**Drei Typen der Resistenzentwicklung.** Aufgrund der Eigenschaften der verschiedenen Krankheitserreger kann man drei verschiedene Typen der Resistenz-Entwicklung unterscheiden:

- **Patientenstamm.** Es gibt eine individuelle Resistenzentwicklung („Patientenstamm“). Die Bakterien werden aus der Besiedlung des Patienten durch die antibiotische Therapie aus der Darmflora bzw. der Hautflora selektiert, z. B. *E. coli* oder *Staphylococcus epidermidis* mit Resistenz gegen Chinolone. Sie breiten sich nur ausnahmsweise von hier weiter aus, können aber bei Rezidiven von Infektionen als neue Erreger auftreten.
- **Regionaler Stamm.** Als regionale Resistenzentwicklung kann man solche Erreger bezeichnen, bei denen sich bestimmte Klone im Krankenhaus oder möglicherweise auch darüber hinaus ausbreiten und Nosokomiale Infektionen, auch mit Ausbrüchen, verursachen (z. B. multiresistente *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* und *S. aureus*).
- **Globalstamm.** Globale Entwicklungen findet man bei Bakterien, die Epidemien verursachen und sich



schnell von Mensch zu Mensch ausbreiten können („Globalstamm“), z.B. *Neisseria gonorrhoeae* oder *Streptococcus pneumoniae* mit Resistenz gegen Penizillin.

Die folgenden Abbildungen (Abb. 6 und 7) zeigen die Resistenzentwicklung in Zentral-Europa für *E. coli* und *S. aureus* in den letzten 30 Jahren, nach Angaben der Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG). Diese beiden Spezies sollen stellvertretend den Trend der Resistenzentwicklung in unseren Breiten zeigen.

Wir wissen, dass es ohne den Selektionsdruck durch den Antibiotikagebrauch nicht zur Resistenzentwicklung kommen kann. Andererseits sind, wie man an den gezeigten Beispielen erkennen kann, viele andere Faktoren für die Entwicklung mitverantwortlich.

### Faktoren zur Resistenzentwicklung

Treibende Kräfte für die Resistenzentwicklung:

- zu spät erkannte Resistenzentwicklung
- nicht ausreichende Antibiotikakontrolle
- nicht erkannte klonale Ausbreitung
- mangelnde Standardhygiene

## Resistenzentwicklung bei verschiedenen Substanzen

Es gibt nur eine begrenzte Zahl von Antibiotikaklassen, die für die Behandlung von Infektionskrankheiten im Krankenhaus benutzt werden. Diese sind Aminoglycoside, Carbapeneme, Cephalosporine, Fluorchinolone, Penizilline und Vancomycin. Zusätzlich wäre noch der zunehmende Gebrauch von Linezolid, Quinopristin/Dalfopristin und Daptomycin zu nennen. Im Folgenden soll über Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung bei der Verwendung der wichtigsten Klassen berichtet werden.

### Aminoglycoside

Aminoglycoside sind seit dem Beginn des Antibiotikagebrauchs verwendet worden. Die erste Substanz war Streptomycin [16].

**Mechanismen.** Die Aminoglycosidresistenz wird durch verschiedene Mechanismen bewirkt: Efflux, Verhinderung der Aufnahme, enzymatische Inaktivierung und Target-Veränderung [16].

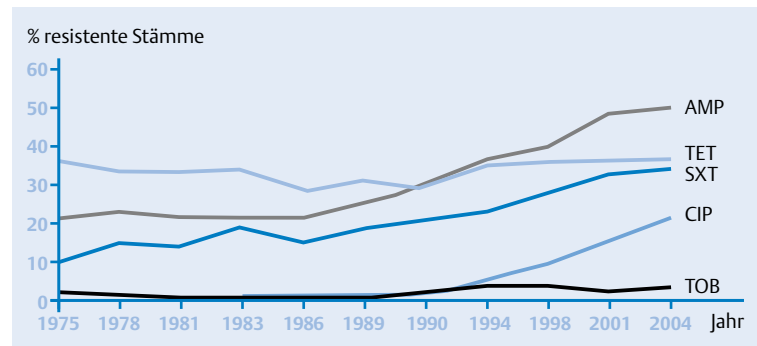


Abb. 6 Resistenzentwicklung bei *E. coli* von 1975 bis 2004 (AMP: Ampizillin, TET: Tetracyclin, TOB: Tobramycin, SXT: Cotrimoxazol, CIP: Ciprofloxacin [[http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)]).

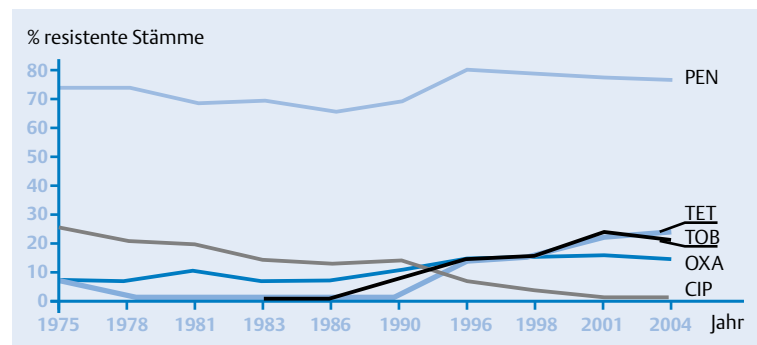


Abb. 7 Resistenzentwicklung bei *S. aureus* von 1975 bis 2004 (PEN: Penizillin, TET: Tetracyclin, TOB: Tobramycin, OXA: Oxacillin, CIP: Ciprofloxacin [[http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)]).

**Nur eigene Klasse.** Es gibt wenig Anhaltspunkte dafür, dass Aminoglycoside auch eine Resistenz gegenüber anderen Substanzklassen verursachen würden. Selbst wenn eine Resistenz gegen die eigene Substanz auftritt, wirken Aminoglycoside immer noch synergistisch mit zellwandaktiven Substanzen.

Um dem Problem der zunehmenden Resistenz der Enterobacteriaceae gegen Gentamicin zu begegnen, haben Gerding et al. Gentamicin und Amikacin in Zyklen benutzt. Nach zwei Jahren des Gebrauchs von Amikacin sahen die Autoren den gewünschten Effekt, die Steigerung der Empfindlichkeit der Enterobacteriaceae gegen Gentamicin [17]. Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchungen in Belgien [18] und in den USA bestätigt. Sie zeigen, dass Aminoglycoside kaum einen Effekt auf die Resistenz gegen andere Klassen von Antibiotika haben, dass aber der Verbrauch der Substanzen einen erheblichen Effekt innerhalb der eigenen Klasse bewirken kann. Voraussetzung dafür ist aber ein konsequentes Ablösen von Gentamicin oder Tobramycin durch Amikacin über einen ausreichend langen Zeitraum.

## Carbapeneme

Imipenem und Meropenem sind aufgrund ihrer  $\beta$ -Laktamase-Stabilität Antibiotika mit dem breitesten Aktivitätsspektrum [19].

**Mechanismen.** Anfänglich wurde, vor allem bei *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp., hauptsächlich die verringerte Permeabilität für die Resistenz gegen Carbapeneme verantwortlich gemacht [19]. Zink-abhängige Carbapenemasen sind potente inaktivierende Enzyme, die eine Resistenz gegenüber den Carbapenemen bewirken. Bis heute haben sie keine überragende Bedeutung erlangt, da sie nur in wenigen bakteriellen Spezies vorkommen.

Trotz des sehr breiten Wirkungsspektrums scheint eine Reduzierung der Resistenzentwicklung mit diesen Substanzen nicht zu gelingen. In einer Studie, in der die Cephalosporine durch Imipenem ersetzt wurden, um die Rate der Resistenz bei *K. pneumoniae* zu drücken [20,21], konnte eine Reduktion um 44% erreicht werden. Gleichzeitig stieg die Resistenz gegen Imipenem bei *P. aeruginosa* aber um 69% [21].

Das Hauptproblem beim Gebrauch von Carbapenemen besteht in der Entwicklung hochresistenter Stämme von *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp., die beide viele Möglichkeiten zur Resistenzentwicklung mitbringen.

**Effluxpumpen.** Der wichtigste Resistenzmechanismus ist die Aktivierung der Effluxpumpen, besonders, wenn sie mit einem Verlust von Porinen in der äußeren Membran (wie outer membran porin protein D [OprD]) einhergeht. Diese Entwicklung wird dadurch kompliziert, dass OprD mit dem Effluxsystem MexEF-OprN, das durch Chinolone selektiert werden kann, einer Regulation unterliegt [2]. Durch epidemiologische Studien vom National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) wird die These, dass die Resistenz gegen Carbapeneme bei *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) möglicherweise durch den übermäßigen Gebrauch von Chinolonen begünstigt wird, bestätigt.

Die steigende Zahl von Stämmen, die Carbapenemasen produzieren, trägt weiter zu diesem Problem bei [22].

## Cephalosporine mit breitem Wirkungsspektrum

Bei den Cephalosporinen der Gruppen 3a und b wie Cefotaxim, Ceftazidime u. a. gibt es bei Gram-negativen Bakterien hauptsächlich zwei Probleme.

**$\beta$ -Laktamasen und Mutation.** Fast alle Gram-negativen Bakterien (außer Salmonellen, Klebsiellen und *P. mirabilis*) produzieren natürlicherweise chromosomale AmpC- $\beta$ -Laktamasen. Durch einfache Mutation kann die Regulation außer Kontrolle geraten, wodurch hohe Resistenzraten gegen alle Cephalosporine und Penicilline – einschließlich Kombinationen mit  $\beta$ -Laktamase Inhibitoren – entstehen. Dies trifft besonders für *Enterobacter cloacae* zu, tritt aber auch bei anderen Arten, wie *Citrobacter* und *Morganella*, *Serratia*, *Providencia*, *Yersinia* und auch bei *P. aeruginosa* und Nonfermentern häufig auf [23]. Da die Mutationsrate extrem hoch sein kann, ist beispielsweise eine Monotherapie von *E. cloacae*-Infektionen mit Cephalosporinen der Gruppe 3 nicht möglich.

**Extended Spectrum  $\beta$ -Laktamasen.** Das zweite Problem besteht in der Zunahme der „Extended Spectrum  $\beta$ -Laktamasen“ (ESBL), die durch Mutation aus plasmidkodierten  $\beta$ -Laktamasen hauptsächlich vom TEM und SHV-Typ hervorgegangen sind [24]. Diese Enzyme bewirken oft nur niedrige MHK-Werte und können daher leicht übersehen werden, führen aber zu einer Therapieresistenz. Mehrfach haben Stämme mit derartigen ESBLs zu Ausbrüchen in Krankenhäusern geführt.

Durch diese Antibiotika können auch multiresistente *A. baumannii* Stämme [25], Methicillin-resistente Staphylokokken [20] und Vancomycin-resistente Enterokokken [26,27] selektiert werden. Die Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe wird ebenfalls durch die Verwendung der Cephalosporine gefördert [28–30].

## Inhibitor-geschützte Penicilline

Die Penicilline gehören zu den potentesten Antibiotika überhaupt. Ihre Wirksamkeit wurde jedoch durch vermehrtes Auftreten von  $\beta$ -Laktamasen erheblich eingeschränkt.

**$\beta$ -Laktamase-Inhibitoren.** Diese Entwicklung wurde durch die Einführung der  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, wie Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam in ihrer Auswirkung aufgehoben. Diese Substanzen sind po-



tente Inhibitoren von  $\beta$ -Laktamasen der Klasse A [22, 31, 32]. Sie binden an zusätzliche Penicillin-Binde-Proteine, wodurch eine bessere Wirkung auf MRSA [33], eine bessere In-vitro-Bakterizidie gegen Gram-negative und Gram-positive Bakterien [34] und eine gesteigerte intrazelluläre Abtötung von Bakterien, die keine  $\beta$ -Laktamase produzieren, in neutrophilen Zellen erreicht wird [35]. Diese Eigenschaften haben zu einem gesteigerten Verbrauch dieser Substanzen geführt.

**Ausnahme.** Klasse C- $\beta$ -Laktamasen Gram-negativer Bakterien können durch solche Inhibitoren nicht gehemmt werden. Diese Breitspektrum-Penicilline selektieren sowohl die Stämme mit dereprimierter chromosomal kodierter AmpC- $\beta$ -Laktamase, als auch die immer häufiger werdenden Stämme mit plasmidkodierten  $\beta$ -Laktamasen vom Typ CMY, LAT, BIL, MOX, ACC, FOX oder DHA [23].

## Fluorchinolone

**Sehr hohe Wirksamkeit.** Die Fluorchinolone gehören zu den wichtigsten Substanzen für die Behandlung von komplizierten Infektionen. Sie wirken direkt auf das bakterielle Chromosom und haben eine rasche bakterizide Wirkung [35, 37]. Die gute Wirksamkeit hat zu einem übermäßigen Gebrauch geführt, der einen erheblichen Anstieg der Resistenz zur Folge hatte [38].

Besonders kritisch ist die durch Chinolone hervorgerufene Selektion von Mutanten bei Gram-negativen Bakterien, die Efflux-Pumpen überproduzieren. Dadurch kann mit nur einem Mutationsschritt eine Resistenz gegen praktisch alle Antibiotikaklassen verursacht werden [39, 40].

**Zunehmender Verbrauch.** Ein wachsendes Problem ist der zunehmende Gebrauch dieser Antibiotika als Folge der Zunahme der Resistenz gegenüber anderen Substanzen, wie der Carbapeneme bei *P. aeruginosa* [40, 41]. Der starke Gebrauch dieser Substanzen kann die Entwicklung multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme unterstützen. In einer Studie zur Untersuchung der Rolle der antimikrobiellen Therapie für die Entwicklung multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme wurde diese These unterstützt, denn eine vorangegangene Fluorchinolon-Therapie war der hauptsächliche unabhängige Risikofaktor für das Auftreten dieser Krankheitserreger. Diese Tatsachen sprechen dafür, dass man eine Kombination von  $\beta$ -Laktamantibiotika mit Fluorchinolonen zur Behandlung von schweren Infektionen

vermeiden sollte. Wenn man die Therapie mit einem  $\beta$ -Laktam und einem Aminoglykosid für 48–72 Stunden beginnt (sofern zwei Substanzen für erforderlich gehalten werden), um dann nach bekannt werden des Erregers und seiner Resistenz eine spezifische Therapie durchzuführen, können damit eine erhebliche Reduktion des Chinolongebrauchs und damit ein geringes Risiko einer Aminoglykosid-Nephrotoxizität sowie ein seltener notwendiges Drug-Monitoring erreicht werden [42, 43].

**Eigene Klasse.** Fluorchinolone, wie andere Substanzen, beeinflussen das Resistenzniveau gegenüber der eigenen Antibiotikaklasse, was in vielen Studien belegt werden konnte [38, 44, 45]. Peterson et al. zeigten 1998, dass die Einführung eines zweiten Chinolons im Krankenhaus zu einer Zunahme der Verschreibungen und damit zu einer Erhöhung der Chinolonresistenz bei *P. aeruginosa* führte [46]. Nachdem die weniger wirksame Substanz zurück genommen wurde, konnte der Trend in der Resistenzentwicklung wieder rückgängig gemacht werden. Diese Ergebnisse wurden von Paladino bestätigt, der zeigen konnte, dass der Gebrauch eines weniger potenten Chinolons zu Infektionen mit resistenten *P. aeruginosa*-Stämmen führt [47].

**Neue Generation.** Einige der neueren Chinolone werden durch die Effluxsysteme weniger beeinflusst, als die älteren Substanzen [48]. Inwieweit der Gebrauch von z. B. Moxifloxacin für Infektionen mit Gram positiven Erregern die zukünftige Resistenzentwicklung positiv beeinflussen kann, ist noch nicht sicher. Der ansteigende Gebrauch von 8-Methoxy-Fluorchinolonen hat in der maritimen Region von Canada allerdings zu einer Erniedrigung der Resistenz gegen Fluorchinolone bei *Streptococcus pneumoniae* geführt [49].

Im Zusammenhang mit dem Gebrauch der Fluorchinolone ist ein sog. „Kollateralschaden“ besonders bedenklich. Damit ist die Verbreitung von resistenten Erregern gemeint, die zunächst mit dieser Antibiotikaklasse nichts zu tun haben. So werden die Ausbreitung von MRSA [15, 50, 51] sowie die Häufigkeit von *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhöen gefördert [52–54].

Zusätzlich zu der Sorge, dass diese Substanzen bei Gram-negativen Bakterien eine Resistenz gegen  $\beta$ -Laktam Antibiotika verursachen, kommt die Tatsache, dass durch diese Substanzen die Ausbreitung von MRSA und die erhöhte Häufigkeit von *C. difficile*-assoziierten Diarrhöen gefördert wird.

Die Selektion von MRSA durch Chinolone ist leicht verständlich, da mehr als 90% aller MRSA-Stämme nunmehr gegen alle Chinolone resistent sind [14]. Harbarth et al. fanden, dass eine vorausgegangene Chinolontherapie ein unabhängiger Risikofaktor für die Persistenz von MRSA und für den Misserfolg der Mupirocin-Dekontamination war [15].

### Vancomycin

Wegen der Größe des Moleküls sind Gram-negative Bakterien gegen Vancomycin natürlicherweise resistent. Die Resistenz von Gram-positiven Bakterien hat sich demgegenüber sehr langsam entwickelt. Erst 30 Jahre nach der Einführung von Vancomycin wurden die ersten Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) gefunden [55,56]. Intermediär empfindliche *S. aureus* Stämme (VISA) traten noch später auf [57] und die ersten Vancomycin-resistenten *S. aureus*-Stämme gar erst weitere zehn Jahre später. Einen Zusammenhang mit anderen Substanzklassen in Hinblick auf diese Resistenzentwicklung scheint es nicht zu geben.

### Neue oder wenig verwendete Substanzen

Aufgrund der jetzigen Situation eines zunehmenden Auftretens multiresistenter Bakterien ist es notwendig geworden, neue Substanzen – genau wie ältere, nur selten verwendete Antibiotika – in der Therapie zu berücksichtigen.

Die Resistenz gegenüber Linezolid [58] und Daptomycin [59] ist zurzeit noch unbedeutend und beide Substanzen haben ihren Platz zur Behandlung von Infektionen mit Gram-positiven Bakterien noch nicht ganz gefunden, bieten aber gute Ansatzpunkte für eine Reduktion der Resistenz in diesem kritischen Umfeld.

Die Kombination aus Quinopristin und Dalfopristin [60] hat wegen fehlender Umsätze ihren Platz als Alternative weitgehend verloren.

Colistin [61] ist für Infektionen mit Gram-negativen Bakterien zeitweise die einzige Alternative geworden und muss in der modernen Medizin aufgrund fehlender Alternativen – trotz der bekannten Nebenwirkungen – wieder Berücksichtigung finden.

### Kernaussagen

Durch die Zunahme multimorbider Patienten, die in hohem Maße für komplizierte Infektionen mit multiresistenten Bakterien prädisponiert sind, ist es notwendig, klare Strategien zur Eindämmung der Resistenzentwicklung anzuwenden. Dazu gehört in erster Linie ein mikrobiologisches Laboratorium mit modernen Methoden zur Identifizierung von Mikroorganismen und zu deren Resistenzbestimmung auf hohem methodischem Niveau (Bestimmung der MHK) mit hinreichender, auch klinisch-infektiologischer Sachkenntnis. Eine Auswertung aller mikrobiologischer Befunde mit der entsprechenden Aufbereitung zu übersichtlichen Statistiken, ein enger Kontakt zwischen Labor und behandelndem Arzt, eine effektive Antibiotikakontrolle, die sich an den spezifischen mikrobiologischen Daten orientiert und konsequent durchgehalten werden muss und eine ständige Infektionskontrolle sind unabdingbare Voraussetzungen. Alle an diesem Programm beteiligten Personen müssen dabei eng und vertrauensvoll zusammenarbeiten.

Fosfomycin darf wegen der sehr häufig auftretenden resistenten Mutanten nur in Kombination mit anderen Substanzen eingesetzt werden, hat sich aber hier in ausreichend hoher Dosierung auch bewährt.

Als neue Substanz kommt für viele Infektionen das Tetracyclinderivat Tygecyclin infrage [62], das viele Resistenzmechanismen, die durch Efflux verursacht werden, umgeht und ein besonders breites Wirkspektrum hat. Die klinischen Erfahrungen müssen aber erst noch gesammelt werden.

## Über den Autor

### Prof. Dr. Bernd Wiedemann



Prof. Dr. Bernd Wiedemann (Jahrgang 1939) studierte Naturwissenschaften einschließlich Medizinischer Mikrobiologie und Hygiene an den Universitäten Tübingen, Karlsruhe und Kiel. Promotion 1966 in Kiel, 1967 wissenschaftlicher Assistent am Hygiene-Institut in Frankfurt/Main. 1972

Ernennung zum Professor. 1972 bis 1973 Aufenthalt an der Medical School in Bristol, Department of Bacteriology. Seit 1974 Leiter der Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie an der Universität Bonn und bis zum Jahr 2000 Vorsitzender des Ausschusses Mikrobiologie der Deutschen Arzneibuch-Kommission. Von 1988 – 1992 erster Vorsitzender der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Von 1999 – 2005 Vorsitzender des GENARS-Projekts (German Network on Antimicrobial Resistance Surveillance). 2004 Garod Medal, Ehrenmitglied in der „British Society for Antimicrobial Chemotherapy“. Seit August 2004 im Ruhestand. Freiberufliche Tätigkeit in den Bereichen Antibiotika und pharmazeutische Mikrobiologie.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernd Wiedemann  
Böstens Hoi 15  
24882 Schaalby  
E-mail: be-wiedemann@t-online.de

## Literatur

- 1 Drosten C, Gunther S, Preiser W et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967 – 1976
- 2 Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634 – 640
- 3 Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1268 – 1274
- 4 Vandenesch F, Naimi T, Enright MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978 – 984
- 5 Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 Suppl 5: 4 – 16
- 6 Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1152 – 1156
- 7 Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 278 – 282
- 8 Garcia-Rey C, Martin-Herrero JE, Baquero F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 3: 55 – 66
- 9 Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 893 – 898
- 10 Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. ornithinolytica* and *K. terrigena* strains. *J Med Microbiol* 2001; 50: 396 – 406
- 11 Heisig P, Wiedemann B. [Action and reaction. Actions and resistance mechanisms of quinolone]. *PharmUnserer Zeit* 2001; 30: 382 – 393
- 12 Firsov AA, Sirnova MV, Lubenko IY et al. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1185 – 1192
- 13 Hawkey PM. Quinolones in sweat and quinolone resistance. *Lancet* 1997; 349: 148 – 149
- 14 Kresken M, Hafner D. Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975 – 1995. Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Infection* 27 Suppl 1999; 2: 2 – 8
- 15 Harbarth S, Liassine N, Dharan S et al. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1380 – 1385
- 16 Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 430 – 450

- 17 Gerding DN, Larson TA, Hughes RA et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1284–1290
- 18 VanLanduyt HW, Boelaert J, Glibert B, Gordts B, Verbruggen AM. Surveillance of aminoglycoside resistance. *European data. Am J Med* 1986; 80: 76–81
- 19 Livermore D. Bacterial resistance to carbapenems. *Adv Exp Med Biol* 1995; 390: 25–47
- 20 Burke JP. Antibiotic resistance-squeezing the balloon? *JAMA* 1998; 280: 1270–1271
- 21 Rahal JJ, Urban C, Horn D et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233–1237
- 22 Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 218–224
- 23 Wiegand I, Wiedemann B. Microbial Resistance to Drugs. In: Offermanns S, Rosenthal W (eds). *Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004: 594–600
- 24 Eveillard M, Schmit JL, Eb F. Antimicrobial use prior to the acquisition of multiresistant bacteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 155–158
- 25 Lee SO, Kim NJ, Choi SH et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 224–228
- 26 Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 802–807
- 27 Tokars JI, Satake S, Rimland D et al. The prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* at a Veterans' Affairs institution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 171–175
- 28 Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 519–523
- 29 Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 699–706
- 30 Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect, Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 572–575
- 31 Bush K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1085–1089
- 32 Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 27 Suppl 1998; 1: 100–106
- 33 Fasola EL, Fasching CE, Peterson LR. Molecular correlation between in vitro and in vivo activity of beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 200–211
- 34 Yokota T. Inactivation of beta-lactamases by sulbactam and enhanced clinical activity due to target-site binding of the combination of sulbactam and ampicillin. *APMIS Suppl* 1989; 5: 9–16
- 35 Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 18–23
- 36 Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother* 51 Suppl 200; 1: 29–35
- 37 Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 32 Suppl 2001; 1: 9–15
- 38 Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289: 885–888
- 39 Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE et al. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2192–2196
- 40 Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs* 2004; 64: 159–204
- 41 Oh H, Stenhoff J, Jalal S, Wretling B. Role of efflux pumps and mutations in genes for topoisomerases II and IV in fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Microb Drug Resist* 2003; 9: 323–328
- 42 Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 677–686
- 43 Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 399–405
- 44 Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahn DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1672–1680
- 45 Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1643–1648
- 46 Peterson LR, Postelnick M, Pozdol TL, Reisberg B, Noskin GA. Management of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – outcome of monitored use in a referral hospital. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 207–214
- 47 Paladino JA, Sunderlin JL, Forrest A, Schentag JJ. Characterization of the onset and consequences of pneumonia due to fluoroquinolone-susceptible or -resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 457–463
- 48 Beyer R, Pestova E, Millichap JJ et al. A convenient assay for estimating the possible involvement of efflux of fluoroquinolones by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*: evidence for diminished moxifloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin efflux. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 798–801
- 49 Davidson RJ, Campbell S. Increased use of the 8-methoxy-fluoroquinolones correlates with a decrease in fluoroquinolone resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the maritime region of Canada. San Francisco: ICAAC, 2006: Abstract C2–434
- 50 Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 999–1005

- 51 Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415 – 1422
- 52 Gaynes R, Rimland D, Killum E et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 640 – 645
- 53 McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 730 – 733
- 54 Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 646 – 648
- 55 Bradley SJ, Kaufmann ME, Happy C et al. The epidemiology of glycopeptide-resistant enterococci on a haematology unit-analysis by pulsed-field gel electrophoresis. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 57 – 64
- 56 Wilhelm MP, Estes L. Symposium on antimicrobial agents-Part XII. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 928 – 935
- 57 Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998; 104: 7 – 10
- 58 Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 113 – 119
- 59 Wiedemann B. Test results: characterising the antimicrobial activity of daptomycin. *Clin Microbiol Infect* 2006; 8 Suppl 12: 9 – 14
- 60 Allington DR, Rivey MP. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clin Ther* 2001; 23: 24 – 44
- 61 Karakitsos D, Paramythiotou E, Samonis G, Karabinis A. Is intraventricular colistin an effective and safe treatment for post-surgical ventriculitis in the intensive care unit? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1309 – 1310
- 62 Jones CH, Petersen PJ. Tigecycline: a review of preclinical and clinical studies of the first-in-class glycylycylcine antibiotic. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41: 637 – 659

## CME-Fragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vorangehenden Beitrag. Jeweils eine Antwort ist richtig. Sie können uns die entsprechenden Antworten entweder online unter <http://cme.thieme.de> oder durch das CME-Teilnahmeheft hinten in dieser Zeitschrift zukommen lassen. Die Vergabe von CME-Punkten ist an die korrekte Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen gebunden.

1

Wodurch können Bakterien Resistenzeigenschaften erwerben?

1. Durch Mutation
  2. Durch Aufnahme fremder Gene
  3. Durch Adaptation
  4. Durch Selektion
  5. Durch horizontalen Gentransfer
- A** Aussage 1 – 5 sind richtig  
**B** Aussage 1 und 2 sind richtig  
**C** Aussage 5 ist richtig  
**D** Aussage 1, 2 und 5 sind richtig  
**E** Nur Aussage 3 ist richtig

2

Wodurch können Resistenzgene horizontal von Bakterienzelle zu Bakterienzelle übertragen werden?

1. Konjugation
  2. Selektion
  3. Transformation
  4. Transduktion
  5. Integronbildung
- A** Aussage 1 ist richtig  
**B** Aussage 5 ist richtig  
**C** Aussage 1, 2 und 3 sind richtig  
**D** Nur die Aussagen 3 und 4 sind richtig  
**E** Aussage 1, 3 und 4 sind richtig

3

Was fördert die Resistenzentwicklung besonders?

- A** Die Mutationen  
**B** Die ambulante Therapie mit Makroliden  
**C** Die Therapie mit Penicillinen  
**D** Die klonale Ausbreitung  
**E** Einseitiger lang anhaltender Selektionsdruck

4

Welche Aussage in Bezug auf die natürliche Antibiotikaresistenz ist richtig?

- A** Sie wird durch Transposons kodiert.  
**B** Die verantwortlichen Gene liegen auf Integrons.  
**C** Sie ist spezifisch für bestimmte Species bzw. Bakterienfamilien und ein Antibiotikum bzw. eine Antibiotikaklasse.  
**D** Die verantwortlichen Gene liegen üblicherweise nicht auf dem Chromosom.  
**E** Enterobakterien sind nicht natürlich gegen Penicillin resistent.



# CME-Fragen

Reinigung und Desinfektion von Medizinprodukten – grundsätzliche Aspekte

5

Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- A Antibiotikaresistenz kann durch Mutation entstehen.
- B Antibiotikaresistenz kann durch Aufnahme von Plasmiden vermittelt werden.
- C Antibiotikaresistenz entsteht durch Adaptation und kann schnell wieder von den Bakterien verloren werden.
- D Entstehung der Antibiotikaresistenz ist ein extrem seltenes Ereignis.
- E Entstehung der Antibiotikaresistenz geht schnell und effizient.

6

Welche Aussage ist falsch?

- A Drei Grundtypen vermitteln bei Bakterien Antibiotikaresistenz.
- B Resistenz beruht grundsätzlich auf dem Abbau des Antibiotikums durch Enzyme der Bakterien.
- C Die Resistenz gegen Aminoglycoside beruht meistens auf der Produktion von inaktivierenden Enzymen.
- D Der Zugang zur Zielstruktur des Antibiotikums kann durch membranständige Pumpen verhindert werden, die das Antibiotikum aus der Zelle herauspumpen.
- E Durch molekulare Veränderung der Zielstruktur kann die Bindung des Antibiotikums verhindert werden.

7

Chinolone sind hochwirksame Antibiotika mit einem extrem breiten Wirkungsspektrum. Warum ist ihre Verwendung trotzdem so problematisch?

- A Es gibt zu viele Wirkungslücken.
- B Die Mutationsrate zur Resistenz ist viel höher als bei anderen Antibiotika.
- C Die möglichen Resistenzmechanismen vermitteln gleichzeitig Resistenz gegen andere Antibiotikaklassen.
- D Die Chinolone haben eine so ungünstige Pharmakokinetik, dass die Zeit, in der die Konzentration oberhalb der MHK liegt, zu kurz für eine ausreichende Wirkung ist.
- E Die Anwendung der Chinolone verbessert die Aufnahme von Resistenzplasmiden.

8

Welche der folgenden Bakterien-Antibiotika-Paare führen schnell zu einer Resistenzentwicklung aus der Erregerpopulation während der Behandlung?

1. E. coli und Ciprofloxacin
  2. E. cloacae und Ceftazidim
  3. S. aureus und Streptomycin
  4. E. coli und Gentamicin
  5. Enterobakterien und Fosfomycin
- A Keine Aussage ist richtig
  - B Nur Aussage 2 ist richtig
  - C Aussage 2, 3, und 5 sind richtig
  - D Aussage 4 und 5 sind richtig
  - E Alle Aussagen sind richtig

# CME-Fragen

Reinigung und Desinfektion von Medizinprodukten – grundsätzliche Aspekte

9

Die Inhibitor-geschützten Penicilline wie Amoxicillin/Clavulansäure oder Piperacillin/Tazobactam haben das Resistenzproblem bei Penicillinen nur teilweise gelöst, weil

die Inhibitoren nicht alle  $\beta$ -Laktamasen inaktivieren.

- A Die Aussage 1 und 2 sowie die Verknüpfung sind richtig
- B Nur Aussage 2 ist richtig
- C Nur Aussage 1 ist richtig
- D Keine der beiden Aussagen ist richtig
- E Aussage 1 und 2 sind richtig, die Verknüpfung ist falsch

10

Wie hoch ist die erworbene Resistenz gegen Penicillin bei Staphylokokken in Deutschland

- A 5–10%
- B 10–20%
- C 20–30%
- D 40–50%
- E 70–80%