

# Antibiotikaresistenzen

Weil neue Antibiotika demnächst nicht zu erwarten sind, kommt alles auf die Resistenz-Prophylaxe an

**UWE BEISE**

Die Antibiotikaresistenzen einzelner Bakterienstämme haben in manchen Gegenden der Welt zum Teil ein bedrohliches Ausmass angenommen. Zu hoher Antibiotikaverbrauch und ausbleibende Erfolge in der Pharmaforschung geben Anlass zur Sorge. In der Schweiz, wo die Lage bislang noch günstiger ist, wird derzeit ein nationales Überwachungsnetz installiert, mit dem die Resistenzlage erfasst werden soll. Damit will man unter anderem auch den praktizierenden Ärzten eine Entscheidungshilfe bei der Wahl einer optimalen Antibiotikatherapie bieten.



Der manchmal leichtfertige und oft wenig zielgerichtete Einsatz von Antibiotika hat einen hohen Selektionsdruck auf Krankheitskeime verursacht. Jetzt kommt es darauf an, die Folgen der entstandenen Antibiotikaresistenzen in den Griff zu bekommen.

Eines Tages werden bakterielle Infektionskrankheiten vollständig besiegt und nur noch in den Lehrbüchern der Medizingeschichte nachzulesen sein. So prophezeiten es manche wohlmeinende Experten, unter dem Eindruck der Erfolge von Penicillin in den Vierzigerjahren, mit denen die antibiotische Ära ihren Anfang nahm. Doch bereits innert fünf Jahren nach Einführung des Penicillins zeigten 50 Prozent der Staphylococcus-aureus-Stämme erste Resistenzen gegen die vermeintliche Wunderwaffe. Ende der Fünfzigerjahre starben die ersten Menschen an einer S.-aureus-Bakteriämie, obwohl man ihnen mit höchsten Penicillindosen zu helfen versuchte. Die Erreger, die man bald zu überwinden glaubte, waren offenbar findiger als ihre vermeintlichen Bezwinger. Heute ist der einst prognostizierte therapeutische «Endsieg» gegen bakterielle Infektionskrankheiten so fern wie nie zuvor.

## Hoher Selektionsdruck

Inzwischen hat sich selbst in der Bevölkerung herumgesprochen, dass vormalig empfindliche Erreger mehr denn je dem antibiotischen Angriff trotzen. Bakterien haben sich gewappnet und passen sich unter dem hohen Selektionsdruck – ausgelöst vor allem durch den hohen Antibiotikaeinsatz weltweit – den neuen Gegebenheiten durch ständige Mutationen an. Vor allem geschieht dies durch die Produktion von Betalaktamasen, Enzymen, die den Ring von Betalaktam-Antibiotika aufsprengen und diese damit ihrer (vollen) Wirksamkeit berauben. Einzelne Erreger, wie etwa E. coli oder Klebsiella pneumoniae, produzieren Betalaktamasen gegen ein ganz breites Antibiotikaspektrum, auch gegen die dritte und vierte Generation der Cephalosporine, wie etwa Ceftadizim (Fortam®) oder Cefotaxim (Calaforan®),

## Antibiotikaresistenzen

sowie gegen Aztreonam (Azactym®). Im angelsächsischen Raum werden diese neuen Betalaktamasen «extended spectrum Beta-lactamases», kurz ESBL, genannt. Infektionen mit solchermaßen ausgerüsteten Bakterienstämmen werden besonders auf Intensivstationen beobachtet. Die Inzidenz der ESBL variiert geografisch und zeitlich. Grundsätzlich kann man von einem ESBL-Produzenten ausgehen, wenn das untersuchte Bakterium in vitro auf die zweite Generation, nicht aber auf die dritte und vierte Cephalosporin-Generation sowie gegen Aztreonam empfindlich ist. Als Arzt sollte man solche Bakterienstämme in Betracht ziehen, wenn die Therapie mit den genannten Antibiotika bei gramnegativen Erregern fehlschlägt, meinen die Infektiologen Jourmana N. Samaha-Kfoury und George F. Araj im «British Medical Journal» (2003; 327: 1209–1213). Ist einmal ein ESBL-produzierender Bakterienstamm entdeckt worden, sollte das Labor ihn gegen alle Penicilline, Cephalosporine und Aztreonam für resistent erklären. Die therapeutische Alternative der Wahl beschränkt sich dann auf ein Carbapenem, wie es mit Imipenem in dem Kombinationspräparat Tienam® enthalten ist.

### Zunehmende Resistenzen, Ebbe in der «Pipeline»

Momentan ist die Lage nach Meinung des amerikanischen Infektiologen Richard P. Wenzel so düster, weil gegen die zunehmenden Antibiotikaresistenzen wichtiger pathogener Keime nur ein ungleich schwächeres Angebot an neuen Antibiotika aufgeboten werden kann. Dies hängt seiner Meinung nach auch mit einem wachsenden Desinteresse der Pharmaindustrie an der Entwicklung neuer Substanzen zusammen. Wenzel illustrierte die Situation kürzlich in einem Beitrag für das «New England Journal of Medicine» (2004; 351: 523–525) anhand

«*Die Medizin ist in eine Sackgasse geraten.*»

Richard P. Wenzel

folgender Fakten aus den USA: Dort sind derzeit etwa 50 Prozent der Pneumokokkenstämme mittelgradig bis hoch resistent gegenüber Penicillinen. In den Spitälern ist schon jeder zweite *S.-aureus*-Stamm methicillinresistent, 30 Prozent von ihnen trotzdem auch dem Angriff von Quinolonen, 15 Prozent lassen sich mittlerweile auch von Imipenem nicht mehr zuverlässig ausschalten. Der über die ersten Jahrzehnte eingespülte Ablauf – auf Resistenzbildung folgt ein neues, wirksames Antibiotikum – hat seine Gesetzmässigkeit eingebüsst. Es gibt, wie Wenzel zu berichten weiss, nur ganz wenige neue antibakterielle Substanzen «in der Pipeline» – eine Entwicklung, die sich bereits seit längerem abzeichnet, wie ein kleiner Rückblick in die Antibiotikageschichte zeigt. In den Vierzigerjahren wurden vier neue Substanzklassen zugelassen, die jeweils auf neue Angriffspunkte beim Erreger zielten:

«*Antibiotika haben einen ungünstigen return on invest.*»

Richard P. Wenzel

Sulfonamid, Betalaktamasen, Aminoglykoside und Chloramphenicol. In den Fünfziger- und Sechzigerjahren kamen sechs neue Klassen hinzu: Tetracycline, Makrolide, Glykopeptide, Rifampicin, Quinolone und Trimethoprim. In den Siebzigerjahren begann dann bereits die Flaute. Bis in die Neunzigerjahre wurde laut Wenzel keine einzige wirklich innovative Substanz lizenziert, bei allen neu auf den Markt eingeführten Medikamenten handle es sich um Derivate existierender Substanzklassen. Erst seit 2000 sind zwei neue Klassen zugelassen – für grampositive Bakterien: Oxazolidinon (Linezolid) und zyklisches Lipopeptid (Daptomycin).

Das schwindende Interesse und nachlassende Engagement der Pharmaindustrie hängt nach Meinung von Wenzel damit zusammen, dass Antibiotika, verglichen mit Substanzen etwa aus der Onkologie oder Neurologie, wirtschaftlich nicht so lukrativ sind. Antibiotika hätten für die

Hersteller einen «relativ ungünstigen return on investment», schreibt er. Die amerikanische Gesellschaft der Infektiologen nimmt zudem an, dass die längeren Patentzeiten die Industrie nicht gerade zu Innovationen anspornen.

### Virulenzfaktoren im Visier

Hinzu kommt, dass sich die Hoffnungen und Erwartungen der Molekularbiologen in die computergestützte dreidimensionale Moleküldarstellung der Bakterien bislang noch nicht recht erfüllt haben. Man hatte damit gerechnet, mit Hilfe dieser technischen Neuerungen die Entwicklungszeit und damit auch die Kosten senken zu können. Einzelne Arbeitsgruppen haben ihre Aktivitäten neuerdings verlagert und nehmen nun die virulenten Faktoren ins Visier. So weiss man heute beispielsweise, dass ab einer gewissen Zelldichte ein Quorum erreicht ist, an dem die Bakterien einander wahrnehmen. Das Ergebnis ist eine gemeinsame Produktion von Virulenzfaktoren. Dieser Prozess setzt also ein komplexes mikrobielles Kommunikationssystem voraus, das für die Erreger überlebenswichtig ist, um aus zunächst unabhängigen «Einzelkämpfern» eine «disziplinierte Armee» zu machen, wie es Wenzel ausdrückt. Aktuelle Studien geben Anlass zu der Hoffnung, dass es künftig möglich sein wird, hier pharmakologisch einzugreifen; entsprechende Substanzen könnten dann zumindest als Adjuvantien ihren Beitrag bei der Bekämpfung bestimmter Infektionskrankheiten leisten. Doch das ist noch Zukunftsmusik. Vorerst malt Wenzel ein düsteres Bild: «Mit zunehmender Antibiotikaresistenz, ungewissem Antibiotikanachschub und abnehmendem Interesse der Industrie ist die Medizin in eine Sackgasse geraten», schreibt der Infektiologe.

### Auch in der Schweiz steigt die Zahl der resistenten Keime

Während sich die Situation in manchen Gegenden der Welt zugespitzt hat, scheint die Resistenzlage in der Schweiz noch vergleichsweise günstig zu sein, doch die

## Antibiotikaresistenzen

«*Antibiotika dürfen nur dort verschrieben werden, wo sie auch wirklich indiziert sind.*»

Prof. Kathrin Mühlemann

Entwicklung gibt auch hierzulande zu denken. Allerdings mangelt es bislang an umfangreichen und verlässlichen Daten. Bislang gibt es in der Schweiz nur Momentaufnahmen, die sich auf einzelne Erreger, Patientengruppen oder Regionen beschränken. Für die meisten wichtigen Krankheitserreger deuten die vorliegen-

den Zahlen aber auch auf eine steigende Tendenz zur Resistenz hin. Zu den Sorgenkindern gehören etwa *S. aureus* und *S. pneumoniae*. Besonders gefürchtet ist der Methicillin-resistente *S. aureus*, kurz MRSA genannt. Dieser Spitalkeim ist in den USA schon zu 50 Prozent vertreten, in Japan grassiert er bereits in bis zu 80 Prozent. In der Schweiz schätzt man sein Vorkommen auf 2 bis 25 Prozent, Tendenz steigend. Inzwischen wird MRSA nicht mehr nur in grossen Spitälern angetroffen, sondern gelegentlich auch schon in kleineren, peripheren Häusern, ja in den Kantonen Genf und in Lausanne vereinzelt sogar im ambulanten Bereich.

10 Prozent der Pneumokokken sprechen zudem nicht mehr auf Penicillin an. Auch hier deutet sich eine Tendenz zur Verschlechterung an, vor allem sind jüngere Menschen betroffen. Bei jedem vierten Kleinkind sollen Penicilline nicht mehr ausreichend wirksam sein, was zu Komplikationen Anlass geben kann.

Nach Angaben der Infektiologin und Epidemiologin Professor Kathrin Mühlemann, Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern, besteht eine Gefährdung in der Schweiz derzeit vor allem für Patienten, die längere Zeit im Spital sind, operiert werden und besondere Risikofaktoren aufweisen, wie etwa ein geschwächtes Immunsystem. Aber auch in der ambulanten Medizin gefährden Antibiotika-

### Antibiotikaresistente Bakterien – frisch auf den Tisch?

Während der Einsatz von Antibiotika bei Tieren zum Zweck der Leistungsförderung in der Schweiz seit 1999 verboten ist, werden die Medikamente bei Haus- und Nutztieren therapeutisch zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten eingesetzt. Antibiotikaresistente Bakterien können sich damit prinzipiell auch über die Nahrungskette auf den Menschen verbreiten. In der Schweiz ist der Antibiotikaverbrauch bei Tieren in den letzten Jahren rückläufig, bestätigt Privatdozentin Katharina D.C. Stärk, die Leiterin des Bereichs Monitoring im Bundesamt für Veterinärwesen. Diese Entwicklung hatte offenbar bereits einen positiven Effekt: Die Resistenzlage erholt sich. So nahm beispielsweise die Resistenz von Enterokokken gegen Makrolide in nur einem halben Jahr von 90 auf gut 40 Prozent ab, wie Stärk bei einem Pressegespräch des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) bekannt gab. Sie hält aber eine weitere systematische Erfassung der Resistenzlage für unabdingbar.

Im Blickpunkt stehen dabei auch Keime, die zu Lebensmittelvergiftungen führen können, wie etwa *Campylobacter*. Im Rahmen des Nationalen Forschungsprogramms NFP 49 des SNF haben Wissenschaftler ein Konzept zur Überwachung der *Campylobacter*-Resistenzen bei Geflügel entwickelt. Nach ersten Resultaten enthalten 7 Prozent des in

Schweizer Läden verkauften rohen Pouletfleischs *Campylobacter*, die zumindest gegen ein relevantes Antibiotikum resistent sind.

Die meisten antibiotikaresistenten Bakterien beim Tier unterscheiden sich aber von denen, die beim Menschen gefunden werden.

Nach Auffassung von Privatdozent Dr. Leo Meile vom Institut für Lebensmittelwissenschaft an der ETH Zürich muss antibiotikaresistenten Bakterien in «ready to eat»-Produkten erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden. Es handelt sich dabei um Nah-

rungsmittel, die ohne Erhitzen oder Waschen verzehrt werden. Solche Rohprodukte haben nur wenige Verarbeitungsschritte hinter sich und sind dabei auch bakteriellen Kontaminationen ausgesetzt. Das gilt etwa für bestimmte Käse- und Wurstsorten. Auch pflanzliche Nahrungsmittel, die nicht erhitzt oder gewaschen werden, wie Keimlinge, Sojasprossen oder Gewürze, können mit Fäkalien kontaminiert sein. «Sollte sich zeigen, dass der Konsument durch den Verzehr solcher Produkte weiterhin einer relevanten Zahl von antibiotikaresistenten Keimen ausgesetzt ist, müssten unbedingt die Folgen aus medizinischer Sicht erforscht werden», fordert Meile.



## Antibiotikaresistenzen

resistenzen bereits die Ausheilung bestimmter Infektionen. Bekannt ist beispielsweise, dass eine Infektion mit MRSA eine um das Zweifache erhöhte Mortalität zur Folge hat, verglichen mit einer durch nichtresistente *S. aureus* verursachten Infektion.

Vor allem der ungezielte Einsatz von neuen Breitspektrumantibiotika birgt hier Gefahren. Auch in der Praxis sollte darauf geachtet werden, Antibiotika nur dort einzusetzen, wo sie wirklich indiziert sind, fordert Mühlemann. «Eine möglichst rationale Antibiotikapolitik betreiben heisst auch, ein Antibiotikum mit möglichst schmalen Spektrum zu wählen – angepasst an die klinische Problematik.» Zudem gelte es, Patienten darüber aufzuklären, dass die Antibiotika genauso eingenommen werden müssen wie vom Arzt verordnet – also in angemessener Dauer und Dosis. Auch sollten Ärzte ihre Patienten darauf hinweisen, dass nicht aufgebrauchte Antibiotika nicht einfach an andere Personen weitergegeben werden dürfen.

### Ein nationales Überwachungssystem

Derzeit wird in der Schweiz mit Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) ein Überwachungsnetzwerk mit dem Namen

SEARCH aufgebaut. Das Kürzel steht für Surveillance of Antibiotic Resistance in Switzerland. «Das Überwachungssystem ist unerlässlich, um Präventionsmassnahmen zu entwickeln und zu evaluieren», so Mühlemann. «Da sich Resistenzen sehr schnell ausbreiten können, ist ihre Kontrolle am einfachsten, wenn sie noch relativ selten sind», betont die Infektiologin. Mit SEARCH will man ein umfassendes Bild zur Resistenzentwicklung gewinnen und unter anderem Antibiotika herausfiltern, die einen besonders starken Selektionsdruck auf die Erreger ausüben. Auch die Ärzte werden einen direkten Nutzen aus der Resistenzüberwachung ziehen können. Die aktuellen Ergebnisse können ihnen als «Entscheidungshilfe bei der Wahl einer wenig resistenzfördernden Antibiotikatherapie» dienen.

An dem Schweizer Netzwerk, das in dieser Form weltweit einmalig ist, beteiligen sich 20 Labors, welche die eingehenden Proben auswerten. Die Laboratorien werden momentan mit der zentralen Datenbank vernetzt. Auch viele Allgemeinärzte sind einbezogen und schicken ihre Proben an eines der SEARCH-Labors. Insgesamt sollen 60 Prozent der Spitalbehandlungen und 30 Prozent der ambulanten Therapien erfasst werden. Die aktuellen Überwachungsergebnisse sollen nach Auskunft von Kathrin Mühlemann der Öffent-

lichkeit und der Ärzteschaft über eine Website zur Verfügung gestellt werden. Bis August 2005 ist die Fertigstellung der Datenbank angestrebt; dann sollen alle Labors «im Netz» sein. In einem letzten Schritt wird das Monitoring mit den europäischen Datenbanken EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) und ESAC (European Surveillance of Antibiotic Consumption) vernetzt. Für diese Aufbauarbeiten hat der SNF ein Projektbudget von 2,7 Millionen Franken bewilligt. Anschliessend wird das Überwachungssystem vom Bundesamt für Gesundheit weitergeführt. ●

*Uwe Beise*

Interessenkonflikte: keine

AUGEN ZU  
UND DURCHSCHLAFEN

# ReDormin® 500

BEI EIN- UND DURCHSCHLAFSTÖRUNGEN

**NEU:**  
**1 x 1 Dosierung**

**Kassenzulässig**

C: 1 Filmtablette ReDormin® 500 (Ze 91019) enthält 500 mg Valerianae radices extractum siccum, 120 mg Lupuli strobuli extractum siccum. **I:** Ein- und Durchschlafstörungen, unruhiger Schlaf. **D:** Erw. 1 Tablette, Kind. ab 6 J. 1/2 Tablette 1 h vor dem Schlafengehen. **UW:** Hautreaktionen (selten). **KI:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe. **IA:** keine bekannt. **P:** 10 und 30 Filmtabletten. **VK:** D. **VF:** Zeller Medical AG, Pflanzliche Arzneimittel, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. [www.redormin.ch](http://www.redormin.ch)