

B. Wiedemann

Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn

Mechanismen und Epidemiologie der Antibiotikaresistenz

Zum Thema

Bakterielle Resistenz gegenüber Antibiotika ist ein weltweit zunehmendes Problem. Um eine weitere Resistenzentwicklung zu verhindern oder zumindest in Grenzen zu halten, sind Kenntnisse über die Epidemiologie und die Grundlagen der Resistenzentwicklung erforderlich. Im folgenden Beitrag werden daher die Faktoren der Ausbreitung, die genetischen Mechanismen und die biochemischen Grundlagen der Antibiotikaresistenz dargestellt. Besondere Resistenzmechanismen von klinischer Bedeutung werden beispielhaft vorgestellt.

Schlüsselwörter

Antibiotikaresistenz · Resistenzentwicklung · Penicillinresistenz · Epidemiologie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die ständige Zunahme antibiotikaresistenter Krankheitserreger als die größte Herausforderung für die Medizin bezeichnet [13]. Die Resistenzentwicklung in verschiedenen Ländern ist sehr unterschiedlich und hängt mit Sicherheit mit dem Gebrauch und den zur Verfügung stehenden Antibiotika zusammen [1]. Während die Mittelmeeranrainerstaaten eine verhältnismäßig hohe Belastung mit resistenten Bakterien haben, ist die Lage in Mitteleuropa noch vergleichsweise günstig. Aber auch hier gibt es klare Trends. So ist die Ampicillinresistenz bei *Escherichia coli* kontinuierlich gestiegen: von 1986 bis 1998 von 28% auf über 40% (Abb. 1). Dies ist allerdings kein Einzelfall, sondern nur ein Beispiel für viele andere Resistenzeigenschaften, die in den letzten Jahren einen stetigen Anstieg zeigen, so dass auch Mitteleuropa – wenn auch verspätet und vielleicht nicht in dem Ausmaß – von diesem Problem in erheblichem Maße betroffen sein wird.

Die wahre Epidemiologie resistenter Krankheitserreger ist wenig bekannt. Im Allgemeinen werden Zahlen beispielsweise über die Häufigkeit resistenter Bakterien einer Spezies zwar publiziert, aber ohne dass bekannt wäre, wie es zu Veränderungen in der Häufigkeit resistenter Mikroorganismen kommt. Wir sind weit davon entfernt, ausreichende Daten für eine sinnvolle Ursachenforschung zu haben. Im folgenden Beitrag soll auf die Mechanismen der Ausbreitung, die genetischen Mechanismen und die biochemischen Grundlagen der Antibiotikaresistenz eingegangen werden. Schließlich ist die Kenntnis der Zusammenhänge Voraussetzung dafür, wirksame Maßnahmen zu ergreifen, die einen weiteren Resistenzanstieg verhindern.

Prof. Dr. Bernd Wiedemann
Pharmazeutische Mikrobiologie,
Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168,
53115 Bonn,
E-Mail: b.wiedemann@uni-bonn.de

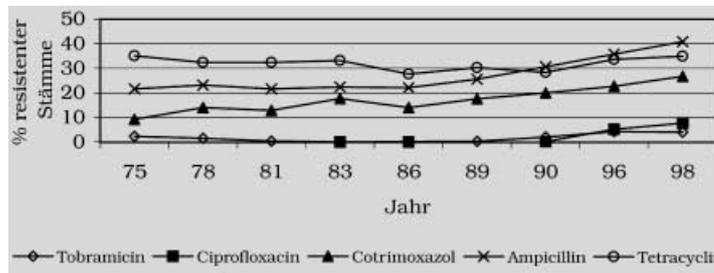


Abb. 1 ▲ Resistenzentwicklung bei *E. coli* von 1978 bis 1998

Tabelle 1

Ausbreitungstypen der Resistenzentwicklung

- Individuelle Resistenzentwicklung (Patientenstamm)
→ E. coli Q^R, S. epidermidis Q^R
- Regionale Resistenzentwicklung (Krankenhausstamm)
→ Acinetobacter, Stenotrophomonas, S. aureus
- Globale Entwicklung (Weltstamm)
→ N. gonorrhoeae, S. pneumoniae

Q^R: Fluorchinolone-resistenz

Mechanismen der Ausbreitung resistenter Bakterien

Je nach Spezies und Resistenzmechanismus gibt es 3 sehr verschiedene Typen der Ausbreitung (Tabelle 1). Zwischen diesen Typen der individuellen, regionalen und globalen Entwicklung gibt es natürlich Übergänge, aber die Beispiele verdeutlichen, dass die Maßnahmen zur Eindämmung der Resistenz völlig unterschiedlich sein müssen, je nachdem, welche Mechanismen bei der Verbreitung der Resistenzeigenschaften bzw. des resistenten Mikroorganismus greifen.

Individuelle Resistenzentwicklung

Mit der individuellen Resistenzentwicklung ist gemeint, dass es Bakterien gibt, die gegenüber bestimmten Substanzen relativ rasch eine Resistenz entwickeln können und dadurch eine Resistenzentwicklung aus der Erregerpopulation oder der normalen Besiedlung möglich machen. So können fast alle Spezies gegenüber Fosfomycin, Rifampicin, aber auch Streptomycin eine Resistenz durch Mutation entwickeln. Diese resistenten Organismen besiedeln zwar das entsprechende Biotop während einer Antibiotikatherapie, sie sind aber nicht in der Lage, von hier aus andere Biotope zu besiedeln oder sich epidemieartig auszubreiten.

Staphylococcus epidermidis, der Besiedler der Hautoberfläche, erwirbt beispielsweise relativ rasch eine Chinolonresistenz, da die Konzentrationen in dem Biotop hoch genug sind, um Einzelschrittmutanten zu selektieren. So ist es sehr wohl möglich, dass ein Patient wäh-

rend einer Therapie mit fluoridierten Chinolonen resistente S.-epidermidis-Stämme auf der Hautoberfläche entwickelt, die dann zu einer Katheterbesiedlung und damit möglicherweise zu einer Kathetersepsis führen können.

Bei den chinolonresistenten E.-coli-Bakterien ist dies anders, da viele Mutationsschritte notwendig sind, um einen E.-coli-Stamm klinisch resistent werden zu lassen. Escherichia coli gehört jedoch zur normalen Besiedlung im menschlichen Darm, sodass bestimmte Typen als permanente Stämme den Darm besiedeln. Da während der Therapie sehr unterschiedliche Konzentrationen auftreten, bei denen auch Bakterien mit niedriger minimaler Hemmkonzentration (MHK) selektiert werden können, und überdies die Widerstandsfähigkeit dieser Bakterien aufgrund ihres sehr langsamen Wachstums gegen Chinolone ohnehin größer ist, kann man sich vorstellen, dass durch viele aufeinanderfolgende Therapiezyklen mit der gleichen Substanz die permanente Flora stufenweise eine höhere Resistenz erwirbt und dabei gleichzeitig angesiedelt bleibt. Im weiteren Verlauf können diese Bakterien zu Erregern verschiedener Infektionen dieser Patienten werden.

Regionale Resistenzentwicklung

Eine regionale Resistenzentwicklung entwickeln sich meistens durch Besonderheiten in einem bestimmten Klinikbereich, durch Krankenhausstämme, die zum Hospitalismus führen, wie Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia oder aber noch bekannter Staphylococcus aureus mit Methicillinresistenz. Während Acinetobacter und Stenotrophomonas die Umgebung im Krankenhaus in Feuchtbereichen besiedeln und von hier aus Infektionen verursachen können, wird Staphylococcus aureus von Mensch zu Mensch übertragen, wobei sowohl die Patienten als auch das Pflegepersonal und die behandelnden Ärzte als Überträger in Betracht kommen.

Bestimmte Eigenschaften sind hierfür notwendig, nämlich eine gute Besiedlung der natürlichen Lebensräume, wie den Nasen-Rachen-Raum, und die hohe Resistenz, womit diese Erreger den therapeutischen Maßnahmen entgehen und weite Bereiche besiedeln können, um schließlich Infektionen zu verursachen.

Tabelle 2

Bakterielle Resistenz durch Veränderung der Zielstruktur

Durch Erwerb einer Mutation

<i>rpsL</i> :	30S-Ribosom	Streptomycin
<i>rpoB</i> :	RNA-Polymerase β -Untereinheit	Rifampicin
<i>gyrA</i> :	Gyrase-A-Untereinheit	Nalidixinsäure

Durch Erwerb genetischen Materials

<i>mecA</i> :	Penizillinbindeprotein 2a	Oxacillin
<i>pbpX</i> :	Penizillinbindeprotein 2	Penizillin
<i>dfr, sul</i> :	DHPS, DHFR	Sulfonamid, TMP
<i>tetM/O</i> :	EF-G, EF-Tu-Analoga	Tetracyclin

Durch enzymatische Modifikation

<i>ermC</i> :	23S-rRNA-Methylase	Erythromycin
<i>vanA</i> :	D-Ala-D-Lac-Ligase	Vancomycin

Globale Resistenzentwicklung

Eine globale Ausbreitung antibiotikaresistenter Klone findet man nur bei solchen Bakterien, die Epidemien verursachen, wie z. B. bei *Neisseria gonorrhoeae*, wo die β -Laktamresistenz in der Mitte der 1970er Jahre in Thailand entstanden ist. Diese Stämme haben sich weitestgehend über die ganze Welt ausgebreitet, ohne dass neue resistente Stämme entstanden wären. Auch bei *Streptococcus pneumoniae* sehen wir diese klonale Entwicklung. Einzelne Stämme werden mit den Patienten verbreitet, die dann Epidemien auslösen. Voraussetzung hierfür ist ebenfalls wieder die Penizillin- oder auch Makrolidresistenz der Stämme, um einer Therapie weitestgehend widerstehen zu können und nicht abgetötet zu werden und andererseits eine hohe Effektivität in der Besiedlung der natürlichen menschlichen Habitate, insbesondere des Nasen-Rachen-Raumes.

Grundlagen der Resistenzentwicklung

Antibiotikaresistenz bei Krankheitserregern entsteht nicht durch schnelle Selektion von resistenten Erregern aus der Erregerpopulation sondern üblicherweise ist die Resistenzentwicklung ein extrem langsamer Vorgang. Dabei gibt es Bakterien, die nicht in der Lage sind, bestimmte Resistenzeigenschaften zu entwickeln, wie z. B. *Streptococcus pyogenes* keine Resistenz gegenüber Penizillin entwickeln konnte, was allerdings

nicht ausschließt, dass eine derartige Resistenz doch noch auftreten könnte, auch wenn sie bis heute nicht gefunden wurde. Mutation, Übertragung von Resistenzeigenschaften und klonale Ausbreitung mit gleichzeitiger Selektion sind die wichtigen Mechanismen, die zur Ausbreitung führen, aber je nach Spezies und Resistenzmechanismus sind die kausalen Zusammenhänge unterschiedlich zu beurteilen.

Viele Bakterien haben aufgrund ihres Stoffwechsels oder ihrer Ausstattung mit bestimmten Eigenschaften eine natürliche Resistenz gegen Antibiotika. So ist *Pseudomonas aeruginosa* natürlicherweise gegenüber einer Vielzahl gebräuchlicher Antibiotika resistent, weil diese Substanzen entweder aufgrund von Penetrationsbarrieren nicht an ihr Target gelangen können oder aber weil die Targets nicht sensibel genug sind oder weil die Substanzen durch natürlicherweise vorkommende Enzyme modifiziert oder abgebaut werden.

Die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika wird grundsätzlich durch 3 Mechanismen bewirkt:

- durch die Veränderung der Zielstruktur,
- durch Inaktivierung des Wirkstoffes,
- durch Reduktion des Wirkstoffzuges zur Zielstruktur.

Veränderung der Zielstruktur

Fast alle Bakterien können durch Mutationen, die zu Veränderungen der Zielstruktur führen, eine Resistenz gegen

über Streptomycin, Rifampicin oder Chinolonen erwerben (Tabelle 2). Die Streptomycinresistenz entsteht durch Veränderung der 30S-Untereinheit des Ribosoms durch nur eine Aminosäure. Diese Art der Resistenz entsteht schnell, ist aber im Allgemeinen mit einem Verlust der Vitalität der Bakterien vergesellschaftet.

Trotz der hohen Geschwindigkeit, mit der diese Mutation auftritt, ist sie bei Bakterien eher selten, da andere Mechanismen, nämlich die enzymatische Änderung der Aminoglykoside, sich offensichtlich in der Evolution besser durchgesetzt hat. Die Veränderung der RNA-Polymerase β -Untereinheit in dem Gen *rpoB* führt sehr rasch zur Resistenz gegenüber Rifampicin. Die Mutationshäufigkeit ist so hoch, dass aus einer Erregerpopulation bei alleiniger Anwendung von Rifampicin grundsätzlich resistente Populationen herausgezüchtet werden. Dies gilt auch für die Selektion von Veränderungen der Gyrase-A-Untereinheit bei der Selektion mit Nalidixinsäure bei Enterobakterien.

Hingegen ist der Erwerb von Fluorchinolonresistenz bei gramnegativen Bakterien sehr viel komplizierter, da nicht nur Mutationen in der Gyrase sondern auch in der Topoisomerase vorhanden sein müssen, um eine klinische Resistenz gegen diese Substanzen zu erreichen, insgesamt mindestens 3 Mutationsschritte. Bei grampositiven Bakterien reicht bei den älteren Fluorchinolonen meist schon eine Mutation zur klinischen Resistenz [11]. Je nach Substanz können bei grampositiven Bakterien gegenüber den Fluorchinolonen und den neueren Substanzen auch mehrere Mutationen notwendig sein, um eine klinische Resistenz zu bewirken [9].

Eine andere Möglichkeit, eine Veränderung in der Zielstruktur zu erreichen, ist der Erwerb neuer zusätzlicher Gene, wie beispielsweise bei der Oxacillinresistenz oder Methicillinresistenz bei Staphylokokken [3]. Hier wird durch die Bakterien das *mecA*-Gen gewonnen, das für ein neues Penizillinbindeprotein 2A kodiert. Dieses Bindeprotein hat eine geringe Affinität zu den Isoxazolympenizillinen, sodass es die enzymatische Funktion des PBP2 übernimmt, wenn dieses durch Oxacillin oder andere Isoxazolympenizilline gehemmt wird. Ein ähnlicher Mechanismus kann auch Penizillin selbst behindern. Bei Pneumokokken

Tabelle 3

Bakterielle Resistenz durch Inaktivierung des Wirkstoffs

Durch Hydrolyse

<i>bla:</i>	β -Laktamase	β -Laktamantibiotika
<i>ere:</i>	Erythromycin-Esterase	Erythromycin
<i>vgb:</i>	Streptogramin-B-Esterase	Streptogramin B

Durch Acetyltransfer

<i>aac:</i>	Aminoglykosid-Acetyltransferase	Kanamycin, Amikacin
<i>cat:</i>	Chloramphenicol-Acetyltransferase	Chloramphenicol
<i>vat, sat:</i>	Streptogramin A-Acetyltransferase	Streptogramin A

Durch Phosphotransfer

<i>aph:</i>	Aminoglykosid-Phosphotransferase	Kanamycin
<i>fosC:</i>	Fosfomycin-Phosphotransferase	Fosfomycin

Durch Adenyltransfer

<i>aad:</i>	Aminoglykosid-Adenyltransferase	Gentamicin
<i>rad:</i>	Rifampicin-Adenyltransferase	Rifampicin

sind ganze Genkassetten für die PBPs ausgetauscht worden (s. unten; [5]).

Eine Dihydrofolatreduktase mit veränderter Affinität zum Trimethoprim kann ebenso wie eine entsprechende Dihydrofolatsynthase Resistenz gegenüber den jeweiligen Substanzen bewirken. Beide Enzyme können aber auch in der empfindlichen Form überproduziert werden und dadurch soviel Sulfonamid bzw. Trimethoprim binden, dass immer noch ausreichend enzymatische Aktivität vorhanden ist, um die notwendigen Stoffwechselvorgänge zur Synthese der Desoxyribonukleinsäure zu bewerkstelligen. Wenn es auch nicht die wichtigste Form der Tetrazyklinresistenz ist, so gibt es auch bei diesem Antibiotikum eine Resistenz durch Veränderung am proteinsynthetisierenden Apparat, sodass das Tetrazyklin schlechter bindet.

Auch die enzymatische Modifikation des Targets kann zur Resistenz führen. Dies passiert bei der Makrolidresistenz durch Methylierung der 23S-rRNA, sodass das Erythromycin nicht mehr binden kann [2]. Beim Vancomycin gelingt dies durch die Produktion einer D-Ala-D-Lac-Ligase, die statt des endständigen Alanins ein Laktat in das Peptidoglykan einbaut, sodass Vancomycin an dieser Stelle nicht mehr binden kann. Dieser wichtigste Resistenzmechanismus gegenüber Vancomycin, der durch Transposons bzw. Plasmide ausgebreitet werden kann und bei Enterokokken in

Amerika sehr häufig ist, kommt in Deutschland aber noch selten vor.

Resistenz durch Inaktivierung des Wirkstoffs

Die wohl häufigste Ursache der Antibiotikaresistenz ist in der Produktion von Enzymen zu suchen, die Wirkstoffe inaktivieren können [12]. Durch Hydrolyse erfolgt dies mit Hilfe der β -Laktamasen, die sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterien Penicilline, Cephalosporine und andere β -Laktamantibiotika inaktivieren können. Auch die β -Laktamasen unterliegen einer Evolution, sodass bei früheren Penicillinasen heute durch Veränderung in

der zugrunde liegenden Aminosäuresequenz die Spezifität so geändert worden ist, dass nicht nur Penicilline sondern auch Cephalosporine durch viele β -Laktamasen inaktiviert werden können.

Bakterien, die sog. „extended spectrum β -lactamases“ (ESBL) produzieren, verursachen immer häufiger nosokomiale Infektionen. Diese Enzyme sind häufiger bei *E. coli* und *K. pneumoniae* anzutreffen. Ein anderes Beispiel sind die Esterasen, die Erythromycin und andere Makrolide hydrolysieren. Der gleiche Vorgang findet sich bei Streptogramin B (Tabelle 3).

Durch die Übertragung von chemischen Gruppen, wie Acetylresten, Phosphatresten oder Adenylresten können viele Antibiotika inaktiviert werden. Dies spielt besonders bei Aminoglykosiden eine Rolle [4, 10]. Acetyltransferasen inaktivieren aber auch Chloramphenicol oder Streptogramin. Eine Phosphotransferase kann man bei Bakterien finden, die aminoglykosidresistent sind oder auch bei solchen, die eine Resistenz gegenüber Fosfomycin aufweisen. Auch dieser plasmidkodierte Mechanismus ist nicht besonders häufig. Viel häufiger findet man bei Fosfomycinresistenz eine mutative Veränderung im Glukose-6-Phosphattransport. Schließlich ist der Transfer von einem Adenylrest auf Aminoglykoside weit verbreitet und führt bei vielen Enterobakterien zur Resistenz gegenüber mehreren, auch modernen Aminoglykosidantibiotika. Auch Rifampicin kann durch Adenylierung inaktiviert werden.

Tabelle 4

Bakterielle Resistenz durch reduzierten Zugang zum Wirkstoff

Durch reduzierten Einstrom

<i>ompF:</i>	Porin	Chinolone
<i>oprD2:</i>	Porin	Imipenem
<i>uhpT:</i>	„Uptake“ von Hexose-P	Fosfomycin

Durch erhöhten Ausstrom

<i>tet:</i>	H ⁺ /Tetracyclin Antiporter	Tetracyclin
<i>vga:</i>	Streptogramin-A-Efflux	Streptogramin A
<i>mef:</i>	Makrolid-Efflux	Makrolide
<i>mex, mtr, mdxA:</i>	Resistenz gegen viele Wirkstoffe	Chinolone, Chloramphenicol

Durch Kombination beider Mechanismen

<i>mar:</i>	Multiple Antibiotikaresistenz	Chinolone
-------------	-------------------------------	-----------

Reduzierter Zugang zum Wirkstoff

Nicht so spektakulär wie die vorher beschriebenen Abläufe sind die Mechanismen, die zu einer Reduktion des Wirkstoffes am Ort der Wirkung führen, da meist die Veränderung in der Wirksamkeit nicht so ausgeprägt ist. Dafür führen diese Mechanismen häufig gleichzeitig zu einer Resistenz gegenüber mehreren Antibiotikagruppen. Grundsätzlich kann man 2 verschiedene Mechanismen voneinander unterscheiden, nämlich diejenigen, die den Zustrom der Substanz in die Zelle vermindern, von denen, die durch aktive Pumpen die Substanzen aus dem Zellinneren nach außen transportieren und die Konzentration des Antibiotikums im Inneren der Zelle so niedrig halten, dass eine Wirkung nicht zum tragen kommt (Tabelle 4).

Die bekanntesten Mechanismen sind die Veränderung von Porinen, die zur Verringerung der Wirksamkeit der Chinolone aber auch von einer Reihe von β -Laktamantibiotika führen können. Ein spezifischer Aufnahmeweg von Hexose-6-Phosphat sorgt auch dafür, dass Fosfomycin in die Zelle gelangen kann. Wenn dieser Mechanismus unterbunden wird, entsteht Fosfomycinresistenz.

Das bekannteste Beispiel für die Exportmechanismen, die durch aktive Pumpen bewirkt werden, sind die Tetracyclinresistenzigenschaften. Aber auch Streptogramin, Makrolide, Chinolone und Chloramphenicol können durch bestimmte Pumpmechanismen aus der Zelle heraustransportiert werden.

In vielen Fällen kommt es auch zur Kombination beider Mechanismen, z. B. durch den komplizierten *mar*-Komplex: *mar* steht für multiple Antibiotikaresistenz. Mutationen oder Deletionen können zu erheblichen Veränderungen in der Konzentration der Antibiotika führen. Dies spielt insbesondere bei Chinolonen eine große Rolle.

Besondere Resistenzmechanismen von weitreichender Bedeutung

Penizillinresistenz bei Pneumokokken

Nachdem die Pneumokokken über Jahrzehnte hochsensibel gegenüber Penizillin waren, ist in den letzten Jahrzehnten

des vergangenen Jahrhunderts ein Anstieg penizillinresistenter Stämme zu verzeichnen gewesen. Dabei stieg die MHK der Pneumokokken auf ein Niveau, das noch durch therapeutische Penizillingaben überschritten wird. Bei diesen Stämmen ist durch Transformation von Genkassetten nahe verwandter kommensaler Streptokokken auf Pneumokokken aus dem Bereich der Gene für die Penizillinbindeproteine eine andere Zellwandstruktur entstanden. Abgesehen davon haben diese Penizillinbindeproteine, die neuerdings bei Pneumokokken gefunden werden, eine geringere Affinität zu Penizillin, also damit eine geringere Wirksamkeit (bei ausreichend hoher Dosierung ist es aber immer noch möglich, auch diese Bakterien mit Hilfe von Penizillin abzutöten).

Gerade bei den Pneumokokken ist der Unterschied in der Häufigkeit resistenter Stämme in einzelnen Ländern gravierend. Während die Mittelmeerländer eine extrem hohe Resistenz mit bis zu 50% in einzelnen Bereichen aufweisen, ist die Resistenz in Österreich, der Schweiz, in Deutschland und den skandinavischen Ländern sehr niedrig und liegt eher um die 1%. Sehr deutlich kann man einzelne Bewegungen der resistenten Bakterien nachvollziehen, die von Spanien ausgehend nach Island, nach Amerika und auch in andere Länder gelangt sind.

Die wahrscheinliche Ursache für die niedrige Resistenzrate in Deutschland ist im Zusammenhang mit der Therapie von Atemwegsinfektionen zu sehen, die in Deutschland noch weitestgehend mit hochwirksamen Penizillinen in ausreichender Dosierung durchgeführt wird. Diese Therapie führt bei einer Pneumonie selbst dann zum Absterben der Bakterien, wenn diese Bakterien eine Penizillinresistenz erworben haben. In anderen Ländern, wo beispielsweise Cephaclo oder andere wenig wirksame β -Laktame für die Behandlung von Atemwegsinfektionen mit vornehmlicher Beteiligung von Pneumokokken verwendet werden, kommt es nicht zur Abtötung der resistenten Erreger, sondern zu ihrer Ausbreitung auf andere Patienten.

Während eine Pneumonie mit diesen penizillinresistenten Erregern noch zu behandeln ist, muss man bei einer Meningitis davon ausgehen, dass kein Therapieerfolg mit Penizillin erzielt werden kann. Bei Pneumokokkeninfek-

tionen spielt für die Entwicklung der Antibiotikaresistenz also die korrekte Auswahl und korrekte Dosierung des Antibiotikums eine große Rolle. Weniger wirksame β -Laktame und niedrige Penizillindosierung ermöglichen erst das Überleben der resistenten Bakterien.

Oxacillin-Resistenz bei Staphylokokken

Ein klinisch besonders wichtiges Problem sind die virulenten Staphylococcus-aureus-Stämme, die eine Resistenz gegen Isoxazolylpenizilline haben (MRSA). Diese Stämme sind meist vielfach resistent gegen gebräuchliche Antibiotika. Oft sind nur noch Vancomycin oder Teicoplanin wirksam genug, um Infektionen mit diesen Bakterien zu beherrschen. Häufig wird allerdings der Fehler gemacht, dass zu frühzeitig zu diesen Antibiotika gegriffen wird, obwohl noch Alternativen möglich wären. Je nach Infektlokalisation kommen hier auch Substanzen wie Fusidinsäure, Fosfomycin, Rifampicin, eines der Aminoglykoside oder ein modernes Fluorchinolon in Frage. Oft sollten diese Substanzen, besonders bei Einsatz von Fosfomycin oder Rifampicin, in Kombination mit anderen Antibiotika gegeben werden. Hierzu ist eine schnelle und gute mikrobiologische Diagnostik erforderlich.

Leider ist die Resistenz von koagulasen negativen Staphylokokken meist noch höher als bei Staphylococcus aureus, sodass Infektionen mit diesen zwar weniger virulenten Erregern, die aber eine höhere Resistenz aufweisen, oft noch viel komplizierter sind.

Resistenz bei Enterokokken

Die Zahl der Antibiotika, die für Enterokokkeninfektionen eingesetzt werden kann, ist von vornherein limitiert. Mittel der Wahl ist im allgemeinen Amoxycillin, während die Cephalosporine keine Wirksamkeit entfalten. Hier besteht eine natürliche Resistenz. Ebenso besteht eine natürliche Resistenz gegenüber Aminoglykosiden. Auch haben Streptogramine, wie Synercid und die älteren Chinolone, wie Ofloxacin und Ciprofloxacin, keine ausreichende Wirksamkeit. Resistenzentwicklung ist zwar selten, aber inzwischen gibt es vancomycinresistente Enterokokken, die in Ame-

rika sehr häufig Hospitalinfektionen auslösen, in Deutschland aber noch selten sind [1, 2, 8].

Chinolonresistenz bei *E. coli*

Die Chinolonresistenz bei *Escherichia coli* schien bei der Einführung der Substanz sehr unwahrscheinlich zu sein. In der Tat war es schwierig, im Labor resistente Mutanten zu züchten. Seit der Einführung der ersten fluorierten Chinolone 1980 hat sich bis heute eine Resistenz bei *Escherichia coli* von 0% bis auf 7% entwickelt. Hier handelt es sich allerdings nicht um eine klonale Verbreitung sondern um individuelle Stämme, die Patienten während der Behandlung mit Chinolonen im Darm entwickeln (s. oben).

Resistenz durch physiologischen Zustand der Bakterien

Bei der Betrachtung des Resistenzproblems wird meistens vergessen, dass nicht nur die *in vitro* zu ermittelnde minimale Hemmkonzentration über die Wirksamkeit eines Antibiotikums entscheidet, sondern der physiologische Zustand der Bakterien am Infektionsort. Verursachen die Stämme Biofilme, so sind fast alle Antibiotika nicht mehr in der Lage, diese Stämme abzutöten. Auch langsam oder gar nicht proliferierende Mikroorganismen werden nur sehr langsam oder gar nicht inaktiviert.

Zusammenfassung

Der Anstieg der bakteriellen Resistenz ist bisher leider nicht gebrochen, wobei die Lage in Mitteleuropa im Vergleich zum europäischen Ausland noch sehr günstig ist, aber auch hier gibt es Probleme mit multiresistenten Staphylokokken, Enterobakterien und Nonfermentern. Wirkungsvolle Maßnahmen für eine Eindämmung der Resistenz sind weiter erforderlich, wobei es wichtig ist, dass verlässliche mikrobiologische Daten dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehen. Diese ermöglichen eine sinnvolle kalkulierte Therapie, die einerseits versucht, resistente Bakterien zu töten und diese damit an der Ausbreitung zu hindern, und andererseits den Selektionsdruck so einzuschränken, dass nicht neue Resistenzmechanismen selektiert werden.

Fazit für die Praxis

Die ständige Zunahme antibiotikaresistenter Krankheitserreger gilt weltweit als eine bedeutsame Herausforderung für die Medizin. Je nach Spezies und Resistenzmechanismus gibt es 3 verschiedene Typen der Ausbreitung: die individuelle, die regionale und die globale Resistenzentwicklung. Grundsätzlich wird die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika durch 3 Mechanismen bewirkt:

- ▶ durch die Veränderung der Zielstruktur,
- ▶ durch die Inaktivierung des Wirkstoffes
- ▶ und durch die Reduktion des Zuganges des Antibiotikums zur Zielstruktur.

Von besonderer Bedeutung für die klinische Praxis ist die Penicillinresistenz bei Pneumokokken, die insbesondere in den Mittelmeerländern, aber auch stark ausgeprägt in Südostasien sowie auch in mittelgradigem Umfang in den USA schon heute nachweisbar ist. Auch die Oxacillinresistenz bei Staphylokokken (sog. MRSA-Stämme) ist von zunehmender Bedeutung insbesondere auf intensivmedizinischen Stationen. Die Resistenz bei Enterokokken insbesondere in der bedrohlichen Form gegenüber Glykopeptidantibiotika ist in Deutschland noch selten. Auch gegenüber Fluorochinolonen ist mit einer Resistenzverschlechterung, z. B. bei einem der häufigsten Keime, bei *E. coli*, vermehrt zu rechnen.

Wirkungsvolle Maßnahmen zur Begrenzung der Resistenzentwicklung sind verlässliche mikrobiologische Daten, eine sinnvolle, empirische, kalkulierte Therapie und vor allem auch der Verzicht auf Antibiotika, wenn keine bakteriellen Infektionen vorliegen.

Literatur

1. Amyes SGB, Gemmill CG (1992) Antibiotic resistance in bacteria. *J Med Microbiol* 36: 4–29
2. Arthur M, Courvalin P (1993) Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1563–1571
3. Berger-Bächli B, Strässle A, Gustafson JE, Kayser FH (1992) Mapping and characterization of multiple chromosomal factors involved in methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1367–1373
4. Dworkin RJ (1999) Aminoglycosides for the treatment of gram-negative infections: therapeutic use, resistance and future outlook. *Drug Resist Upd* 2: 173–179
5. Georgopapadakou NH (1993) Penicillin-binding protein and bacterial resistance to β -lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2045–2053
6. Hooper DC (1999) Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist Upd* 2: 38–55
7. Kresken M, Hafner D und die Studiengruppe (2000) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 9: 51–86
8. Malathum K, Murray BE (1999) Vancomycin-resistant enterococci: recent advances in genetics, epidemiology and therapeutic options. *Drug Resist Upd* 2: 224–243
9. Pan XS, Ambler J, Mehtar S, Fisher LM (1996) Involvement of topoisomerase IV and DNA gyrase as ciprofloxacin targets in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2321–2326
10. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH (1993) Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycosidemodifying enzymes. *Microbiol Rev* 57: 138–163
11. Wiedemann B, Heisig P (1994) Mechanisms of quinolone resistance. *Infection* 22 (Suppl): 73–79
12. Wiedemann B, Kliebe C, Kresken M (1989) The epidemiology of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl): 1–22
13. World Health Organization (WHO) Communicable Disease Surveillance and Response (1999) Containing antimicrobial resistance: review of the literature and report of a WHO workshop on the development of a global strategy for the containment of antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland, 4–5 February, WHO/CDS/CSR/DRS/99.2