

# Bachelorarbeit

Bachelorstudiengang

Gesundheits- und Pflegewissenschaften

---

## Beta-Laktam-Antibiotika Die Entwicklung der Resistenzen

Titel der Lehrveranstaltung: Hygiene

Betreuer: Dr. scient. med. Herbert Galler

Institut für Hygiene, Mikrobiologie, Umweltmedizin

Universitätsplatz 4

8010 Graz

Autorin: Nadja El-Halawani

An der Medizinischen Universität Graz

Institut für Pflegewissenschaft, Billrothgasse 6, 8010 Graz

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	3
1 Einleitung.....	4
2 Antibiotika allgemein.....	7
2.1 Wirkungsmechanismus im Allgemeinen .....	8
2.2 Wirkungsspektren.....	13
2.3 Beta-Laktam-Antibiotika .....	13
2.3.1 Penicilline.....	16
2.3.2 Cephalosporine.....	18
2.3.3 Carbapeneme .....	19
2.4 Nebenwirkungen und Allergien ausgelöst von Antibiotika .....	19
3 Resistenz.....	21
3.1 Grundlagen der Resistenzentwicklung .....	23
3.2 Grundlagen zum Testen von Resistenzen.....	24
3.2.1 Minimale Hemmkonzentration, MHK, MIC .....	25
3.2.2 Minimale Bakterizide Hemmkonzentration MBK, MBC .....	25
4 Art der Resistenzen .....	26
4.1 Mechanismus der Resistenz gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika .....	28
4.1.1 Beta-Laktamasen und ESBL.....	29
4.1.2 Beta-Laktamasen-Inhibitoren .....	33
5 Antibiotikatherapie .....	33
6 Schlussfolgerung und Ausblick.....	37
Literaturverzeichnis .....	39
Abbildungsverzeichnis:.....	43

## **Zusammenfassung**

Antibiotika gehören zu den wichtigsten und am häufigsten verwendeten Medikamenten und werden vor allem bei bakteriellen Infektionen eingesetzt. Aber nicht nur in der Humanmedizin, sondern auch in der Veterinärmedizin kommen sie prophylaktisch, metaphylaktisch und therapeutisch zur Anwendung. Das bringt allerlei Probleme mit sich: Vor allem die Zunahme der Resistenz bestimmter Bakterien gegen Antibiotika macht eine erfolgreiche Therapie immer schwieriger. Im Bereich der Beta-Laktam-Antibiotika entstehen immer wieder neue Resistenzmechanismen, beispielsweise Carbapenemasen.

## **Abstract**

Antibiotics are one of the most important and frequently used drugs and are mainly used for bacterial infections. Not only in human medicine, but also in veterinary medicine they find prophylactic, metalactic and therapeutic application. This brings all sorts of problems, especially the increase in the resistance of certain bacteria to antibiotics makes successful treatment more difficult. In the area of Beta-Laktam antibiotics more and more new resistance mechanisms arise, for example carabapenemas-es.

# 1 Einleitung

Antibiotika zählen zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Millionen von Menschen haben ihnen ihr Leben zu verdanken, und sie tragen signifikant zur Erhöhung der Lebenserwartung bei. Mit 13 Prozent bilden sie den größten Marktanteil des Arzneimittelverbrauchs in Österreich (vgl. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit in: Bundesministerium für Gesundheit 2013, 7f) und werden auch im Rahmen der Behandlung von Tieren eingesetzt (vgl. Bundesministerium für Gesundheit 2013, 8).

Seit Jahrzehnten schon werden Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten und Infektionen eingesetzt. Die Verwendung dieser antimikrobiellen Mittel hat in hohem Maße zum Gesundheitszustand von Mensch und Tier beigetragen.

Ohne ihren Einsatz könnten Verfahren wie Transplantationen, Chemotherapien gegen Krebs oder orthopädische Chirurgie nicht effizient durchgeführt werden. Doch mit dem breiten Einsatz der Antibiotika geht ein zunehmendes Vorkommen von resistenten Mikroorganismen einher. Die Ursachen dafür könnten der ungerechtfertigte Einsatz von Antibiotika mit breitem Wirkspektrum, eine zu lange „prophylaktische“ Anwendung bei chirurgischen Eingriffen, zu frühes Absetzen während einer Antibiotikatherapie oder der Einsatz bei bloßer Kolonisierung sein.

Zwar verbessert eine frühzeitige, breite, hochdosierte Therapie bei jedem klinisch begründetem Infektionsverdacht die Prognose der Patienten und Patientinnen, jedoch wird die Resistenzentwicklung durch den freizügigen Einsatz der Antibiotika ebenso beschleunigt und trägt somit indirekt zu einer erhöhten Sterblichkeit bei (vgl. Karel van Aken et al., 2014, 502). Sowohl bei Patienten und Patientinnen, bei nosokomialen Infektionen, als auch bei niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz und Resistenzentstehung feststellen (vgl. Andersson & Hughes 2010 in: Bundesministerium für Gesundheit 2012, 14). Bestrebungen, die Resistenzentwicklung durch vernünftigen Einsatz von Antibiotika im niedergelassenen Bereich zu reduzieren, finden sich europaweit (vgl. Rat der Europäischen Union 2002 in: Bundesministerium für Gesundheit 2012, 14).

Die Gründe für ein Therapieversagen können eine zu geringe Konzentration am Infektionsort infolge einer zu geringen Dosierung des Antibiotikums oder eine er-

schwerte Diffusion sein (Mutschler et al., 2013, 46). Einnahmefehler können sowohl Wechselwirkungen, Antibiotikaresistenzen und sogar neue Erkrankungen nach sich ziehen. Wesentlich dafür ist die Therapielänge, denn sowohl eine zu lange Therapie als auch eine zu kurze reduziert den Therapieerfolg erheblich. Eine eigenmächtige, gut gemeinte, frühzeitige Reduktion der Dosierung des Antibiotikums sollte weitgehend vermieden werden (vgl. Bronner & Förderl-Schmid 2014, o.S.).

Des Weiteren kann es bei Patienten und Patientinnen, die eine schwere Grunderkrankung oder einen Immundefekt aufweisen, zu einer verminderten Wirkung des Antibiotikums kommen. Auch wenn es mit anderen Medikamenten eingenommen wird, kann es zu verfälschten Wirkungen kommen.

Im Allgemeinen beruht die Resistenzentwicklung von Bakterien auf genetischer Variabilität und Selektion von aufstrebenden resistenten Erregern. Beeinflusst wird dies beispielsweise, wenn Antibiotika bei anderen Infektionen als bakteriellen eingesetzt werden (vgl. Mutschler et al., 2013, 46).

Seit der Entdeckung des Penicillins, wird mit großem Aufwand nach neuen antibiotisch wirksamen Substanzen gesucht. Die Notwendigkeit dazu ergab sich aus der schon erwähnten zunehmenden Resistenzentwicklung der Erreger gegen Penicillin einerseits und der Ausbildung toxischer Nebenwirkungen beim Patienten andererseits (vgl. Adam et al., 1994, 13).

Das zunehmende Problem der Antibiotikaresistenz hat entscheidende Konsequenzen. Zum einen reduziert es die Therapieoptionen bei infizierten Patienten und Patientinnen, zum anderen verursacht es zusätzliche Morbidität, Letalität und Kosten.

Laut einer Studie über nosokomiale Infektionen und Antibiotikaaanwendung sind die häufigsten Erreger zu 18% *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* zu 13,2%, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) zu 13,1% und *Clostridium difficile* zu 8,1% (vgl. Behnke et al., 2013, 627f).

Wichtig ist bei der Entstehung der Keime anzusetzen und nicht erst im Krankenhaus zu handeln. Das größte Risiko tragen die Kinder, da ihre Immunabwehr ist noch nicht vollständig ausgebildet ist, sowie Menschen mit geschwächtem Abwehrsystem wie Alte und Kranke. Im ungünstigsten Fall sind Infektionen, die durch multiresistente Keime verursacht werden, nicht mehr durch Antibiotika behandelbar, und wenn, dann kommen nur sehr wenige in Frage.

Für die Zunahme multiresistenter Keime gibt es mehrere Gründe, beispielsweise den vermehrten Einsatz von Antibiotika in der Tiermast oder beim Import von verunreinig-

tem Fleisch oder Fisch. Des Weiteren tragen auch Touristen zur Verbreitung resistenter Bakterien von Land zu Land bei, denn in vielen Ländern gelten nicht so strenge Hygienerichtlinien. Außerdem kann der sorglose Umgang mit Antibiotika in anderen Ländern ausschlaggebend sein. Beispielsweise bekommt man in Italien und Griechenland Antibiotika ohne Rezept (vgl. Simon 2014, o.S.).

Ein weiterer Grund warum multiresistente Keime effizient zunehmen ist dass, über Krankenhausabwässer und Ausscheidungen von Patienten und Patientinnen Antibiotika und ihre Abbauprodukte verstärkt in die Umwelt gelangen. In Klärwässern und Flüssen tauchen Antibabypillen und Antibiotika-Moleküle in steigender Konzentration auf. Nach Meinung einiger Experten haben Staphylokokken und andere Bakterien gute Bedingungen, sich langsam anzupassen; daher können sie leichter Resistenzen aufzubauen: „*Bewiesen ist dieser Zusammenhang nicht*“ schränken Forscher ein.

Kümmerer sagt „*Nicht verwendete therapeutische Medikamente werden irgendwann in das Abwassersystem entsorgt. Wenn diese Arzneimittel nicht während der Abwasserreinigung abgebaut oder eliminiert werden, und in den Boden oder in andere Umweltabteile kommen, können sie das Oberflächenwasser, das Grundwasser und potentiell das Trinkwasser erreichen. Unmetabolisierte antibiotische Substanzen werden oft in Gewässern und in das Abwasser geleitet*“ (vgl. Kümmerer 2003, 5, übersetzt).

Ternes von der Bundesanstalt für Gewässerkunde in Koblenz hat im Rahmen eines europäischen Forschungsprojektes namens Poseidon mit Instituten in Frankreich, Finnland, Spanien, Polen und der Schweiz ein Verfahren entwickelt, das es möglich macht, Antibiotika und Hormone bereits in der Kläranlage zu vernichten. Auf eine vergleichbare Methode wurde von den Wasserwerken bei der Reinigung von Trinkwasser zurückgegriffen. Obwohl der Mensch zwar von diesem sogenannten „end-of-pipe“ Verfahren profitiert, ist es bei der Umwelt nicht so. Neben der vermuteten Resistenzbildung der Bakterien in heimischen Gewässern kommt noch hinzu, dass eine Anreicherung von Hormonen und Antibiotika-Substanzen über die Nahrungskette droht. Jedoch ist noch nicht geklärt, wie giftig diese Substanzen für Algen, wirbellose Tiere und Fische sein können(vgl. Löffken 2003, o.S.). „*Die Emission von Antibiotika in der Umwelt sollte reduziert werden, als ein wichtiger Teil des Risiko Managements. Aus diesem Grund sollten ungenutzte therapeutische Arzneimittel nicht in den Abfluss gespült werden und Physikern muss bewusst gemacht werden, dass Antibiotika von Patienten und Patientinnen nicht vollständig metabolisiert werden*“ so Kümmerer.

(vgl. Kümmerer 2003, S. 6, übersetzt)

Neben der üblichen Anwendung bei Menschen und Tieren werden Antibiotika auch im Pflanzenschutz, zur Lebensmittelkonservierung oder als Fütterungsantibiotika bzw. nutritive Antibiotika eingesetzt. Im Pflanzenschutz erscheinen sie als Alternative zu Pestiziden, diese Anwendung ist in Japan erlaubt, in Deutschland und Österreich hingegen nur in Ausnahmefällen. In der Lebensmittelkonservierung ist der Einsatz aufgrund nicht auszuschließender gesundheitlicher Risiken für den Endverbraucher eher kritisch zu beurteilen. In der EU ist der Tierfutterersatz von antibiotischen Leistungsförderer seit 2006 nach der Verordnung (EG) Nr. 183/2003 Artikel 11 Absatz 2 des Europäischen Parlaments und des Rates von 22.9.2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tiernahrung verboten (vgl. Eisenhard et al., 2006, 66, [www.animal-health-online.de](http://www.animal-health-online.de)).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Antibiotika und ihrer zunehmenden Resistenzentwicklung, die immer mehr Probleme mit sich bringt und somit Behandlungen von Infekten immer schwieriger macht. Im ersten Teil geht es um Antibiotika allgemein und ihre Wirkungsweisen. Im Teil über die Beta-Laktam-Antibiotika werden unterschiedliche Beta-Laktame aufgezählt und näher beschrieben. Im anschließenden Teil wird auf die Nebenwirkungen und Allergien, die durch eine Behandlung mit Antibiotika entstehen können, eingegangen. Im Anschluss daran geht es um die Ausbildung von Resistenzen und die unterschiedlichen Mechanismen davon. Ein besonderes Augenmerk wird auf die Beta-Laktamasen und die Extended-Spektrum Beta-Laktamase (ESBL) gerichtet.

Im Ausblick werden Studien über Alternativen diskutiert, die versuchen, bestimmte Bakterien mit Hilfe anderer Verfahren zu eliminieren.

Des Weiteren wird auf den Umgang anderer Länder mit Antibiotika in Krankenhäusern am Beispiel der Niederlande eingegangen.

## **2 Antibiotika allgemein**

Die Bezeichnung Antibiotikum leitet sich von Antibiose (gr. anti = gegen und bio = Leben ab (zit. nach Paul Vuillemin 1889, in: Bundesministerium für Gesundheit 2013, 8). Als Arzneimittel werden sie zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten eingesetzt (vgl. Bundesministerium für Gesundheit 2013,8).

Im Allgemeinen sind Antibiotika Stoffwechselprodukte, die von Pilzen und Bakterien gebildet werden und das Wachstum von Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten; dies geschieht bereits bei kleinen Mengen. Im Humanbereich haben sie jedoch keinen Angriffspunkt. Generell werden auch sogenannte Antiinfektika als Antibiotika bezeichnet, wenn sie synthetisch hergestellt werden und nicht in der Natur vorkommen (vgl. Stille et al., 2006, 4).

## **2.1 Wirkungsmechanismus im Allgemeinen**

Antibiotika können Bakterien auf verschiedene Weise hemmen. Dies kann in der Bakterienzellwand, in den Ribosomen, in den Nukleinsäuren, in den Zellmembranen oder bei der Folatsynthese erfolgen (vgl. Stille et al., 2006, 10).

Dadurch kommt es entweder zu einer Hemmung der Zellwandsynthese, zu einer Störung der Zytoplasmamembrane, der Proteinsynthese oder der Nukleinsäuresynthese oder zu einer Verdrängung von Metaboliten (vgl. Knothe in: Frey et. al., 1974, Stille 2006).

Ebenso können Antibiotika mit spezifischen Stoffwechselprozessen der Bakterienzelle interferieren. Um die Wirkungsweise der Antibiotika erklären zu können setzt auch voraus, deren Angriffspunkt zu kennen. Zum einen können sie die Synthese der Bakterienzellwand stören, wie das bei den Penicillinen oder den Cephalosporinen der Fall ist. Zum anderen werden sie nach dem Durchdringen der Zellwand an das Penicillin-Bindeprotein der Zellmembran gebunden (vgl. Stille et al., 2006, 10). Manche können die äußere Membran schädigen, wie etwa Polymyxine, oder aber die Proteinbiosynthese hemmen– darunter fallen die Tetracycline oder Chloramphenicol. Und es sind bakterizide oder bakteriostatische Effekte möglich (vgl. Schrör in: Frey et. al., 1974, Stille et al., 2006).



## Wirkung von Antibiotika

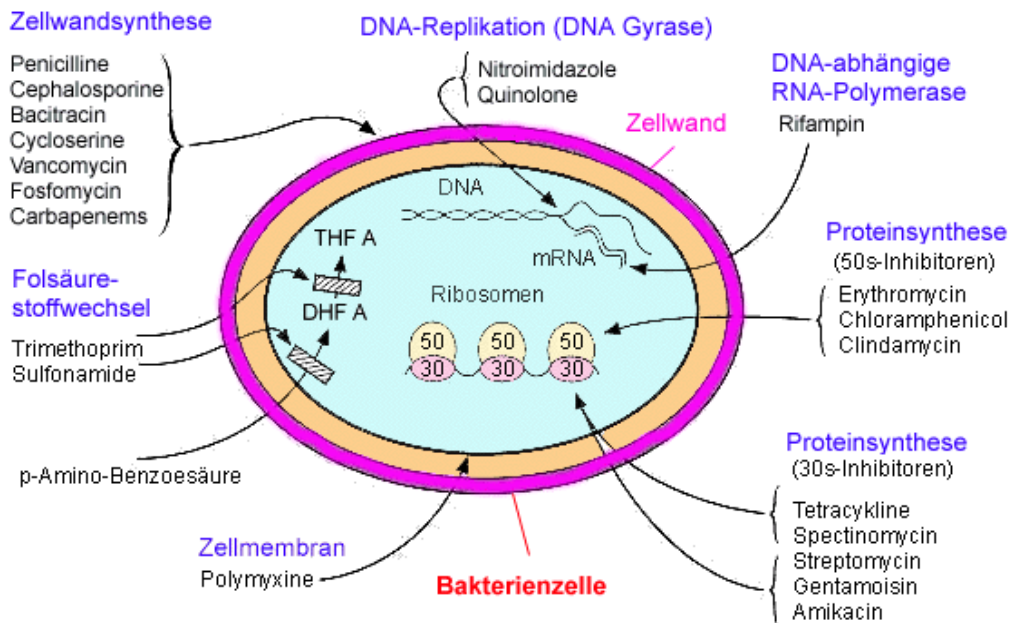


Abb. 1: Wirkung von Antibiotika (<http://www.biokurs.de/skripten/13/bs13-7.htm>)

### Zellwandsynthese – Hemmende Antibiotika

Dabei wird der Aufbau der Bakterienzellwand durch eine irreversible Hemmung, beispielsweise durch das Enzym Transpeptidase unterbrochen. Diese Transpeptidase, wird aufgrund ihrer Struktur analogie zwischen dem Beta-Laktam-Ring und dem D-Alanyl-D Alanin Rest im Peptidglykan blockiert (vgl. Wehling 2011, 532, Abb.1).

Dieser Mechanismus gilt allerdings nur für Beta-Laktam-Antibiotika. Glykopeptide hingegen binden nicht an das Enzym sondern an das Substrat, dadurch wird die finale Zellwandsynthese durch eine Störung der Peptidglykan-Kette gehemmt, und der interne osmotische Druck so geändert, dass die Bakterien zerstört werden (Brodts et al., 2013, 195)

## Proteinsynthese – Hemmende Antibiotika

Es gibt zahlreiche Gruppen von Antibiotika, die die bakterielle Proteinbiosynthese beeinflussen, indem sie an die 30- oder 50s Untereinheiten der Ribosomen binden. Dazu gehören unter anderem Chloramphenicol, Aminoglykoside, Streptogramine, Oxazolindione, Tetrazykline sowie Makrolide und Cindamycin (vgl. Wehling 2011, 532)

Ribosomen enthalten zwei Untereinheiten, die jeweils aus einem Komplex von RNA und verschiedenen Proteinen bestehen. Diese beiden Untereinheiten bilden während der Phase der Polypeptidsynthese eine Einheit. Durch Ultrazentrifugation lassen sich die ribosomalen Untereinheiten wegen ihrer unterschiedlichen Sedimentationskoeffizienten auftrennen. Bakterielle Ribosomen bestehen aus einer 30s oder 50s Untereinheit, wobei das „S“ für Svedberg Einheit steht. Die 30s Untereinheit ist wichtig für die Selektion des korrekten t-RNA Aminosäuren Komplexes an das jeweilige Codon der m-RNA. Außerdem ist diese Untereinheit mit der 50s Untereinheit beteiligt am Weiterrücken des Ribosoms an der m-RNA. An welche Untereinheit ein Antibiotikum sich bindet, ist bestimmbar und erlaubt eine Differenzierung ihrer molekularen Wirkungsmechanismen. Beispielsweise interferieren Aminoglykoside und Tetracycline durch Bindung an die 30s Untereinheit mit der Anlagerung durch t-RNA-Aminosäure-Komplexen. Währenddessen Erythromycin und Chloramphenicol ihre Synthesehemmung über eine Interaktion mit 50s Untereinheiten bewirken (Lüllmann et al., 2011, 452)

## m-RNA – Polymerasehemmende Antibiotika

Die Synthese der m-RNA der Bakterien wird durch die Rifamycine unterbunden, so dass ihr Angriffspunkt an der m-RNA-Polymerase lokalisiert werden kann.

Das Rifamycin besitzt ein breites Wirkungsspektrum auf bakterielle Erreger, eingeschlossen werden die Tuberkelbakterien, denn vor allem für deren Bekämpfung wird es hauptsächlich eingesetzt (vgl. Adam et. al. 1994, 15).

## Gyrasehemmer

Bei dieser Gruppe handelt es sich um bakterizide Antibiotika, die das Enzym Gyrase, das auch Topoisomerase II genannt wird, hemmen. Dieses Enzym ist für die Ord-

nung des Erbgutes nach der Zellteilung verantwortlich. Da der Mensch keine Gyrase hat, wird er auch nicht geschädigt (vgl. Beubler 2011, 199). Die meisten gramnegativen Stäbchen reagieren empfindlich wie Kolibakterien, Klebsiellen und Proteus (vgl. Kretz et al., 2007, 439).

### Kombination von zwei oder mehreren Antibiotika

Aus den verschiedenen Angriffspunkten der Medikamente ergibt sich die Möglichkeit, verschiedene Medikamente zu kombinieren. Die Vorteile, die sich daraus ergeben, sind eine größere Wirksamkeit, besonders bei Mischinfektionen, sowie eine geringere Ausbildung von Resistenz (vgl. Adam et al., 1994, 15).

Diese können eine synergistische Wirkung hervorrufen, das bedeutet eine erhebliche Steigerung der Wirksamkeit. Entweder können sie das Wirkungsspektrum verbreitern oder eine Resistenzentwicklung verzögern. Das kann auf verschiedene Weise entstehen:

- Doppelblockade eines metabolischen Systems (z.B. bei Co-Trimoxazol)
- Fermentblockade (durch Penicillinase-Hemmer)
- Wirkung auf verschiedene Bindeproteine (bei Betalaktam-Antibiotika)
- verschiedene Wirkungsorte, wie Bakterienzellwand und Ribosomen (bei Beta-Laktam-Antibiotika und Aminoglykosiden) (vgl. Stille et al., 2006, 7).

Des Weiteren gibt es Gründe gegen eine Antibiotikakombination, wie die Bildung von Antagonismen. Wenn beispielsweise die Proteinbiosynthese durch ein bakteriostatisches Antibiotikum, wie Tetrazyklin, gehemmt wird, kann ein Beta-Laktam-Antibiotikum nicht mehr wirken, weil das Bakterium keine neue Zellwand mehr synthetisiert, in diesem Fall wird das Bakterium widerstandsfähig gegen Beta-Laktame. Zusätzliche Toxizität oder die zunehmende Wahrscheinlichkeit von Interaktionen mit anderen Medikamenten, sind ebenso als Nachteil einer Antibiotikakombination zu beachten (vgl. Hof et al., 2014, 309)

## 1. Bakteriostatischer Typ

Zu diesem Typ gehören die Sulfonamide. Diese Substanzen erfordern einen kontinuierlichen Blutzuckerspiegel; auch sind die körpereigenen Abwehrkräfte im Wesentlichen für die endgültige Keimeliminierung verantwortlich. Es kommt zu einer Hemmung des Bakterienwachstums und damit wird auch deren Vermehrung unterbunden, die Keime werden allerdings nicht abgetötet (vgl. Adam et al., 1994, Knothe, in: Frey et al., 1974, Stille et al., 2006).

## 2. Bakterizider Typ

Bei diesem Typ werden ruhende und wachsende Bakterien abgetötet. Die Kinetik beim Zerstören verläuft konzentrationsabhängig (vgl. Knothe, in: Frey et. al., 1974, 12).

Unter therapeutischen Bedingungen sind nur die Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktame und Aminoglykoside als bakterizid zu betrachten. Die ersten zwei genannten Substanzen wirken nur bei Bakterien im Wachstum bzw. bei Vermehrung bakterizid, außer Aminoglykoside, das auch in der Ruhephase wirkt (vgl. Adam et al., 1994; vgl. Stille et al., 2006).

Bei bestimmten Antibiotika ist die Wirkung konzentrationsabhängig, allerdings lässt sie sich bei den Beta-Laktam-Antibiotika ab einer bestimmten Konzentration nicht mehr steigern. Von einer besonderen Wichtigkeit ist die Wirkung in den ersten 4 Stunden der Einwirkung, da von einer klinisch relevanten Bakterizidie nur dann gesprochen werden kann, wenn mindestens 99% aller Keime abgetötet werden (vgl. Stille et al., 2006, 5).

Die beste Angriffsfläche für Bakterizide bieten Bakterien, die sich rasch vermehren (vgl. Adam et al., 1994, 14).

Induziert wird diese bakterizid wirkende Substanzklasse vor allem dann, wenn die körpereigenen Abwehrkräfte herabgesetzt sind (vgl. Adam et al., 1994, 14), wie beispielsweise bei Sepsis, Endocarditis, Osteomyelitis, Keimträgertum oder bei Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie (vgl. Knothe, in: Frey et. al., 1974, 12).

Allerdings ist bei diesen zwei Typen zu beachten, dass diese nur im Idealfall streng voneinander zu unterscheiden sind. Denn die Wirkung eines Antibiotikums ist nicht konstant. Beispielsweise stimmt bei Aminoglykosiden die Annahme, dass niedrige Konzentrationen bakteriostatisch wirken und höhere bakterizid (vgl. Stille et al., 2006, 5). Die Wirkung ist abhängig von der Anzahl der eingebrachten Keime, der Wachstumsphase der Population, der Wachstumsgeschwindigkeit, der Zusammensetzung des Nährmediums und der Dosierung der Wirkungssubstanz (vgl. Knothe in: Frey et al., 1974, 13).

## **2.2 Wirkungsspektren**

Bei den Antibiotika wird zwischen schmalem, mittlerem, breitem und sehr breitem Spektrum unterschieden. Bei gezielter Therapie von Infektionen bekannter Erreger eignen sich Schmal-Spektrum-Antibiotika besonders gut, wie etwa Penicillin G. Antibiotika mit breitem oder sehr breitem Spektrum sind vor allem bei ungezielten Therapien schwerer Infektionen mit großem Erregerspektrum oder bei Mischinfektionen wichtig. Antibiotika mit mittlerem Wirkungsspektrum haben relevante Wirkungslücken und führen daher oft zur Selektion resistenter Erreger. (vgl. Stille et al., 2006, 11f).

## **2.3 Beta-Laktam-Antibiotika**

Beta-Laktam-Antibiotika sind Substanzen, die antibakteriell wirken und einen viergliedrigen Beta-Laktam-Ring in ihrer Strukturformel aufweisen. Häufig wird diese Substanzklasse von Pilzen produziert; von denen werden manche dahingegen verändert, dass sie ihre pharmakokinetischen Eigenschaften verbessern: Beispielsweise sind sie spezifisch wirksamer, weisen weniger Nebenwirkungen auf und entwickeln spezifische Antibiotika weiter.

Im Allgemeinen werden die Beta-Laktam-Antibiotika in zwei große Gruppen unterteilt: in die Penicilline, die ein Grundgerüst aus 6-Aminopenicillansäuren aufweisen, und die Cephalosporine, die ein Grundgerüst von 7-Aminocephalosporansäuren aufweisen (vgl. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, 2012, 8.). Zu den wichtigsten Vertretern dieser Stoffe gehören die Penicilline, Cephalosporine, Peneme, Carbapeneme, Monobactame und Inhibitoren. Durch ihre unterschiedliche Affinität zu den Bindeproteinen der Bakterien, die Penetrationsfähigkeit durch die Bakterienzellmembran und die Beta-Laktamase-Festigkeit haben sie auch unter-

schiedliche Wirkungen. Die Gruppe der Beta-Laktame wird unter anderem durch Beta-Laktamase-Inhibitoren und Monobactame erweitert. Die erste Gruppe bindet irreversibel an die Beta-Laktamase und verhindert dadurch die Inaktivierung der Beta-Laktam-Antibiotika. Monobactame hemmen hingegen, wie alle gängigen Beta-Laktam-Antibiotika, die Zellwandsynthese und zerstören somit das Antibiotikum.

Heutzutage werden die meisten Beta-Laktam-Antibiotika halbsynthetisch hergestellt. Es ist möglich, den 6-Aminopenicillan-Ring und den 7-Aminocephalosporan-Ring auf verschiedenste Weise zu ersetzen (vgl. Stille et al., 2006, 32). Die Ausgangssubstanz 6-Aminopenicillansäure wird aus den Kulturen von *Penicillium chrysogenum* gewonnen und dient zur Herstellung zahlreicher Penicilline (vgl. Lüllman et al., 2010, 479).

Vor allem die antibakterielle Wirkung wird durch die Art der Seitenketten beeinflusst. Für diese Wirkung ist der viergliedrige Beta-Laktam-Ring von Bedeutung, der sich auch in anderen antibakteriellen Substanzen findet und namensgebend für die Gruppenbezeichnung der Beta-Laktame ist (vgl. Lüllmann et al., 2010, 479).

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl neuer Beta-Laktam-Antibiotika verfügbar. Einige enthalten ein Penicillin oder Cephalosporin Grundgerüst, wiederum andere haben Carbapenem- oder Monobaktamstrukturen. Diese neuen Strukturen wurden wegen schwierig behandelbaren gram-negativen Pathogenen entwickelt, aber auch, weil sie gegen Beta Lactamase sehr stabil sind.

Häufig kommt es allerdings zur Resistenz sogar gegenüber diesen Wirkstoffen, die für diese Zielgruppe entwickelt wurden. Im Verlauf der Therapie kommt es somit zu einer Selektion resistenter Mutanten und damit zu einem Therapieversagen. In manchen Fällen wiederum kann diese Resistenz auch übertragen werden (vgl. Livermore 1991, 8).

## $\beta$ -Lactam-Antibiotika

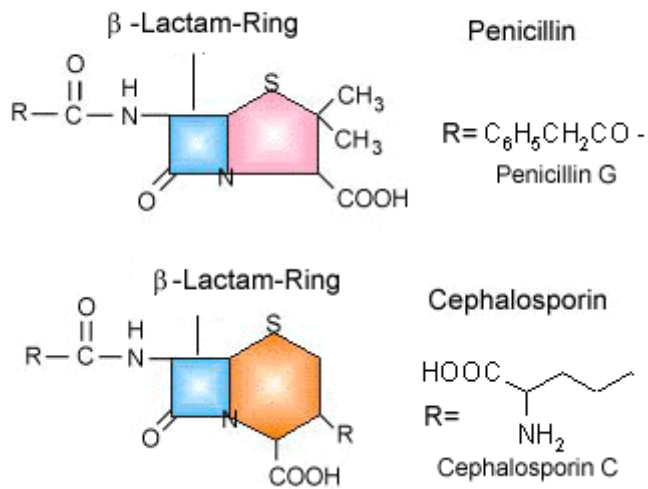


Abb. 2: Beta-Laktam-Antibiotika (Quelle: <http://www.biokurs.de/skripten/13/bs13-7.htm>)

### Wirkungsmechanismus von Beta-Laktam-Antibiotika

Beta-Laktam-Antibiotika hemmen die Transpeptidase Funktion von Penicillinbindenproteinen (PBP). Darunter versteht man Trans- und Carboxypeptidasen, die zur Quervernetzung des Zellwandpolymers Peptidoglycan beitragen. Die Zellwand hat eine Gitterstruktur mit Polysaccharidsträngen, diese sind mit Peptidbrücken miteinander verbunden. Durch die Beta-Laktam-Antibiotika wird die Bildung von Peptidbrücken verhindert, und die Zellwand verliert ihre Widerstandsfähigkeit. Von außen können die Bakterien dem Druck nicht mehr standhalten und gehen zu Grunde (vgl. Livermore 1991, 8, Abb. 2).

### 2.3.1 Penicilline

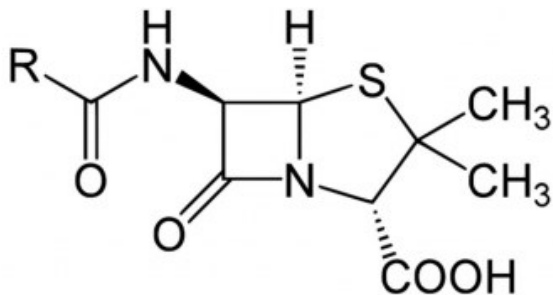


Abb. 3 : Strukturformel von Penicillin (Quelle: <http://www.vmps.us/node/1431>)

#### Die Geschichte des Penicillins

Als Ursache für Krankheiten wie Cholera und Tuberkulose gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde versucht, Erreger zu suchen, die diese Krankheiten auslösen konnten.

Im Jahr 1928 entdeckte der Bakteriologe Alexander Fleming zufälligerweise einen Schimmelpilz, der eine Wirkung gegenüber dem Bakterium *S. aureus* hatte (vgl. Harlos 2009, 16, Abb 3).

Durch Ernst Chain und Howard Florey konnte der Wirkstoff in fortführenden Arbeiten isoliert werden und erstmalig therapeutisch unter dem Namen Penicillin 1941 seine Anwendung finden.

Zuvor hatte Domagk mit den Sulfonamiden eine Verbindungsklasse mit antibakterieller Wirkung erschaffen. Sowohl Penicillin als auch Sulfonamide waren in der Lage, bereits in geringen Mengen das bakterielle Wachstum zu hemmen. Des Weiteren zeichneten sie sich dadurch aus, dass sie für den Menschen eher ungefährlich waren (vgl. Harlos 2009, 16).

Durch die Verwendung dieser neuen Wirkstoffe, die auch als Antibiotika bezeichnet wurden, konnten zahlreiche bakterielle Infektionskrankheiten und damit die Mortalitätsrate um ein Vielfaches gesenkt werden (vgl. Harlos 2009, 16).

Das erste Penicillin, das *Benzylpenicillin*, ließ sich aus dem Nährboden geeigneter Stämme von Schimmelpilzen gewinnen. Die anfangs hergestellten verschiedenen



Formen des Penicillins wurden mit Buchstaben gekennzeichnet z.B. Penicillin G (*Benzylpenicillin*) oder Penicillin V (*Penoxymethylpenicillin*) (vgl. Lüllmann et al., 2010, 479).

Penicilline sind als schwache Säuren unbeständig, wohingegen neutrale Salze und Ester beständiger und auch gut wasserlöslich sind. Die verschiedenen Gruppen, die unterschieden werden, sind *Benzylpenicillin*, *Phenoxyphenicillin*, *Isoxazolpenicillin*, *Aminopenicillin*, *Acylapenicillin* und *Carboxypenicillin* (vgl. Stille et al., 2006, 34).

Bei empfindlichen Erregern hemmen sie die Zellwandsynthese. Die klassischen Penicilline wie zum Beispiel Penicillin G, Penicillin V und Propicillin erstrecken sich auf Streptokokken, Pneumokokken, Diphtheriebakterien, Aktinomyzeten, Milzbranderreger, Clostridien, Gonokokken und Meningokokken. Dabei greifen die Penicilline in den Stoffwechsel dieser Bakterienarten während der Zellteilung ein und blockieren damit die Synthese der Zellwand (Adam et al., 1994, 26).

### Wirkungsweise von Penicillinen

Den Stoffwechsel ruhender Keime beeinflussen sie kaum, allerdings wirken sie auf sich vermehrende Keime bakterizid.

Die Zellwandstruktur von Bakterien besteht aus Peptidoglykanen (Mureinschicht), die als wichtigen Bestandteil ein N-Acetylmuraminsäure-Peptid enthalten. Die letzte Stufe der Synthese der Zellwand besteht darin, dass zwei Peptidoglykan-Bausteine nach Abspaltung eines endsträngigen D-Alanin-Restes miteinander verknüpft werden. Vermittelt wird diese Verknüpfung durch Transpeptidasen, die auf der Außenseite der Zytoplasmamembran verankert sind (vgl. Lüllmann et al., 2010, 479).

Neben den Transpeptidasen gibt es weitere Proteine, die das Penicillin binden. Die Mureinschicht ist bei gramnegativen Bakterien außen von einer Membran umhüllt. Diese zusätzliche Barriere lässt auch die Resistenz vieler Bakterien gegenüber den Penicillinen und anderen Antibiotika erklären. Stoffe, die für den Stoffwechsel von Bakterien wichtig sind, werden allerdings durch Transport-Proteine („Porine“) durchgelassen.

Veränderungen wie Deformierung oder Lyse lassen sich an den Bakterien beobachten – als Folge der Zellwandzerstörung (vgl. Lüllmann et al., 2010, 479).

Beta-Laktam-Antibiotika können die äußere Membran passiv passieren – durch diese eben erwähnten Porine. Die Rate der Penetration hängt von den Eigenschaften der

Porine sowie deren Anzahl ab, ebenso aber von den Eigenschaften des Wirkstoffes: Dies beinhaltet dessen elektrische Ladung, die Löslichkeit und dessen Größe (vgl. Livermore 1991, 14).

Das hängt damit zusammen, dass Bakterien eine relativ hohe osmotische Teilchenkonzentration enthalten, sodass sie unter Wassereinstrom aus der Umgebung schwellen würden. Solange die Zellwand intakt ist, geschieht nichts, doch sobald Wasser einströmen kann, schwillt sie an und zerreißt. Im Organismus eines Warmblüters existiert allerdings keine Zellwand, deswegen ist Penicillin für uns Menschen ungiftig. Außerdem werden Bakterien ohne Zellwand gar nicht angegriffen (vgl. Lüllmann et al., 2010, 479).

### 2.3.2 Cephalosporine

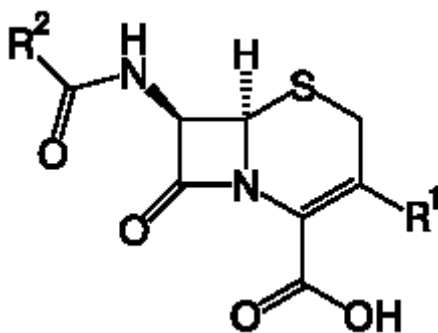


Abb. 4: Strukturformel von Cephalosporin

(Quelle: <http://en.wikipedia.org/wiki/Cephalosporin>)

Cephalosporine sind bicyclische Beta-Laktam-Antibiotika mit einer nahen Verwandtschaft zu den Penicillinen. Sie bestehen aus einem Dihydrothiazinring und einem Beta-Laktam-Ring. Den gemeinsamen Kern bildet die 7-Aminocephalosporansäure. Die Veränderungen am Grundgerüst entstehen als R1-Substitution in Position 7, als R2-Substitution in Position 3 sowie durch eine zusätzliche Methoxygruppe in Position 7 bei den Cefamycinen (Stille et al., 2006, 69, Abb. 4).

Diese Substanzklasse unterscheidet sich von den Penicillinen durch ihre relativ gute Beta-Laktamase-Stabilität, das bedeutet, dass sie auch gegen penicillinresistente Staphylokokken wirken nicht aber gegen Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) Allerdings bestehen erhebliche Unterschiede in der Aktivität in vitro, in

der Pharmakokinetik und ihrer Verträglichkeit. Da ihre Empfindlichkeit so stark variiert, können sie nur nach vorheriger gezielter Resistenzentwicklung eingesetzt werden (Adam et al., 1994, 31).

### 2.3.3 Carbapeneme

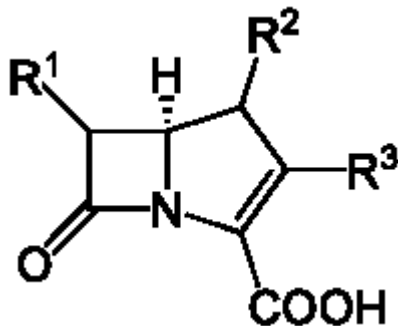


Abb. 5: Strukturformel von Carbapeneme  
(Quelle: <http://en.wikipedia.org/wiki/Carbapenem>)

Diese sind eine Weiterentwicklung aus der Beta-Laktam-Reihe mit einem sehr breiten antibakteriellen Wirkungsspektrum (vgl. Adam et al., 1994, 35, Abb 5).

Sie gelten als wesentlicher Fortschritt in der Antibiotika-Therapie. Im Prinzip haben sie fast den gleichen Wirkungsmechanismus wie Penicilline und Cephalosporine. Die Pioniersubstanz war *Thienamycin*, aus dem *Imipenem* entwickelt worden ist. Die neueren gehören alle zu den stabileren C-1-Methyl-Penemen (vgl. Stille et al., 2006, 102).

## 2.4 Nebenwirkungen und Allergien ausgelöst von Antibiotika

Bei den Beta-Laktam-Antibiotika stehen Allergien im Vordergrund, vor allem gegen Penicillin. Das kann bis zum anaphylaktischen Schock gehen. Kreuzallergien mit Cephalosporinen sind dagegen selten. Bei entsprechender Vorschädigung sollten Substanzen mit Hämato-, Neuro-, Nephro- oder Hepatotoxizität möglichst vermieden werden.

Bei Breitspektrumantibiotika und oraler Anwendung sind vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen häufiger. Außerdem kann es durch die Überwucherung toxinogener Erreger zu bedrohlichen Enterokolitiden kommen (vgl. Adam et al., 2004, 82).

Die wichtigsten Nebenwirkungen lassen sich folgendermaßen einteilen

1. Lokale Schäden: Thrombophlebitis nach i.v. Applikation, Neuritis, Nekrose, und Abszeß nach i.m. Applikation, Erbrechen bei peroraler Gabe.
2. Störungen des biologischen Gleichgewichts: Resistenzentwicklung, Störungen der physiologischen Bakterienflora.
3. Toxische Schäden: direkte toxische Einwirkung bei erhöhter Zufuhr, bei atopischer Applikation z.B. bei zu hoher Penicillindosierung im intralumbalen Raum oder bei verminderter Entgiftung und Ausscheidung.
4. Allergische Reaktionen: kutane Sensibilisierung, parenterale Sensibilisierung.
5. Sekundäre Wirkungen: Jarisch-Herxheimer-Reaktion, Hypovitaminosen, unzureichende Immunisierung.

Einige Antibiotika wie z.B. *Neomycin*, *Paromomycin*, *Bacitracin*, *Thyrotrocin*, *Nystatin* und *Mupirocin* sind wegen ihrer Toxizität für eine systematische Anwendung nicht geeignet und werden nur zur lokalen Behandlung von pyogenen Prozessen indiziert (vgl. Adam et al., 1994, 22).

### Lokaltherapie

Entweder treten diese Eigenschaften durch die Lokalantibiotika bedingt auf, oder sie sind auf die Grundlagen der Bestandteile zurückzuführen.

- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ein bestimmtes Antibiotikum
- Auslösen einer Kontaktallergie
- Phototoxische Reaktionen
- Systemische Nebenwirkungen bei großflächiger, längerfristiger Anwendung unter Umständen auf vorgeschädigter Haut

- Rötungen, Austrocknen und Brennen z.B. bei alkoholischen Akne-Zubereitungen.

Zu den Wirkstoffen, die Kontaktallergien auslösen können, gehören Antibiotika wie *Neomycin*, *Gentamicin*, *Chloramphenicol* oder *Streptomycin*. Antibiotika wie Penicilline und Cephalosporine sind wegen ihrer hohen allergenen Potenz von der äußerlichen Anwendung generell ausgeschlossen. Um ein photoallergisches Ekzem auszulösen, muss die Einwirkung von Sonnenlicht hinzukommen (vgl. Thoma 1994, 125).

### 3 Resistenz

Als resistent wird die Eigenschaft von Mikroorganismen und Zellen bezeichnet, gegenüber Antibiotika unempfindlich zu sein (vgl. Schrör, in: Frey et. al., 1974, 31). Eine Bakterienresistenz liegt dann vor, wenn die minimale Hemmkonzentration (MHK) in vitro höher ist als die erreichbare Serumkonzentration oder die Konzentration im Gewebe in vivo (vgl. Adam et al., 1994, 17).

Die Ursachen dafür sind unterschiedlicher Natur: Dazu zählen unter anderem die rasche Inaktivierung des Antibiotikums durch enzymatischen Abbau, Überempfindlichkeit der Bakterien gegenüber dem Antibiotikum, die Hemmung der Penetration des Antibiotikums in den Erreger, Stoffwechselveränderungen, das Vorkommen einer veränderten Zielstruktur (MRSA), oder bakterielle Membran- bzw. Permeabilitätsveränderungen oder eine aktive Ausschleusung beispielsweise durch eine aktive Effluxpumpe bei Tetracyklinen (vgl. Adam et al., 1994; Fresenius et al., 2006).

Des Weiteren konnte eine Studie belegen, dass vor allem bei Tetracyklinen, die zu einer großen Familie häufig verschriebener Breitbandantibiotika gehören, Schutzproteine das Tetracyclin vom Ribosom beseitigen. Wobei unter den Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen bisher die Annahme herrschte, dass Schutzproteine eher indirekt wirken, indem sie die räumliche Anordnung des Ribosoms so verändern, dass das Tetracyclin nicht mehr angedockt bleiben kann. Doch diese Studie belegt, dass ein molekularer „Rausschmeißer“ Antibiotika direkt von ihrem Wirkort entfernt. Damit kann eine neue Generation wirkungsvoller Tetracyclin-Abkömmlinge entwickelt werden (Dörnhöfer et al., 2012, 109ff).

Durch Chromosomenmutationen oder durch Plasmide können Bakterien ebenso resistent werden. Als Mutationen werden entweder Punktmutationen bezeichnet oder Rearrangements großer DNA-Segmente, dazu gehören Inversionen, Duplikationen, Insertionen, Deletionen oder Transpositionen großer DNA-Segmente von einer bakteriellen Chromosomenstelle zu einer anderen. Die übertragbaren extrachromosomalen DNA-Elemente von Bakterien werden als Plasmide bezeichnet. Das sind übertragbare extrachromosomale DNA-Elemente von Bakterien, diese tragen die Antibiotika-Resistenz als genetische Information. Diese Resistenz beruht darauf, dass die Zellwände so verändert werden, dass das Antibiotikum nicht mehr durchtreten kann (vgl. Stille et al., 2006, 8).

Unterschiede gibt es auch ist bei der Biochemie der bakteriellen Resistenz, wie schon länger bekannt:

- Ein verringerter Zugang zum Rezeptor durch reduziertes Einfließen, erhöhtes Ausschleusen oder beide Mechanismen.
- Eine veränderte Zielstruktur durch Erwerb von Mutationen genetischen Materials, durch enzymatische Modifikation oder durch vermehrte Produktion.
- Inaktivierung des Wirkstoffes z.B. durch Hydrolyse, Azetylierung, Adenylierung, Phosphattransfer (vgl. Stille et al., 2006, 9).

Nicht nur die verschiedenen Arten von Bakterien, sondern auch Bakterien-Stämme einer Spezies unterscheiden sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Antibiotika. Mit Hilfe des Disk-Tests kann man zwischen empfindlichen und resistenten Keimen leicht unterscheiden. Als Empfindlichkeitsgrenze wird die im Gewebe am möglichen Infektionsort des Patienten zu erreichende Antibiotikakonzentration gewählt. Zu beachten ist dabei allerdings, dass die Gewebekonzentration mancher Antibiotika weit unter dem erreichbaren Serumspiegel liegen kann (vgl. Adam et al., 1994, 17).

### 3.1 Grundlagen der Resistenzentwicklung

Eine klinische Herausforderung des 21. Jahrhunderts stellt die zunehmende Resistenz der Bakterien gegenüber Antibiotika dar.

Das größte Problem bilden die gram-positiven Bakterien; darunter fallen die MRSA-Isoalte und *Enterococcus faecium* (vgl. Maisch et al., 2011, 12).

Wenn beispielsweise durch eine epidemiologische Methode eine nicht unterscheidbare Bakterienpopulation resistent wird, wird von einer Resistenzentwicklung gesprochen. Dies tritt vor allem bei Bakterien auf, die gegenüber bestimmten Substanzen rasch eine Resistenz entwickeln können, und zwar durch eine einzige Punktmutation (Adam et al., 2004, 14).

Von klinischer Relevanz ist diese zunehmende Resistenzentwicklung z.B. bei einer (Reserve-)Behandlung einer *Helicobacter-pylori*-Infektion mit Rifamycin. Gram-positive Bakterien können im Gegensatz zu den negativen viel schneller durch wenige Mutationen eine Resistenz erwerben. Bei den gram-negativen Bakterien hingegen sind viele Mutationen erforderlich. Unter einer Vielschrittresistenz versteht man, dass viele aufeinanderfolgende Therapiezyklen mit derselben Substanzgruppe zur stufenweisen Erhöhung der MHK erforderlich sind. Neben der Resistenzentwicklung ist auch eine Resistenzübertragung möglich, allerdings erst dann, wenn ein Bakterium nach einer erfolgreichen Übertragung des Resistenzfaktors überlebt hat, was eher selten bei einer Antibiotika-Therapie auftritt (Adam et al., 2004, 14). Weitere Resistenzübertragungen können durch Plasmide, (Konjugation), durch Viren (Transduktion) oder durch freie DNA (Transformation) erfolgen. Dies ist sowohl vertikal bei der Zellteilung oder horizontal zwischen gleichen oder unterschiedlichen Spezies der Fall (vgl. Rolle & Mayr 2006, 379).

Häufiger kommt es zu einer Resistenzselektion im klinischen Alltag. Bereits resistente Bakterien bekommen durch die Antibiotika-Therapie einen erheblichen Wachstumsvorteil, da die Bakterien, die gegen das Antibiotikum empfindlich sind, verschwinden. Die resistenten Bakterien können bis dahin schon vorher unerkant im Körper gelebt haben, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen (Adam et al., 2004, 14).

## 3.2 Grundlagen zum Testen von Resistenzen

### Hemmhafttest

Dieser wird auch als Blättchen-Diffusionstest bezeichnet. Dabei werden Filterpapierblättchen oder andere Träger, auf denen sich Antibiotika befinden, auf einen beimpften festen Nährboden gelegt, und während der Bebrütung kommt es zu einer radiären Diffusion des Antibiotikums. Daraufhin bilden sensible Stämme einen mehr oder weniger großen Hemmhof um das Testblättchen. Abhängig ist dieser Hemmtest von mehreren Faktoren, wie der Stärke der Einsaat, dem Medium, der Diffundierbarkeit des Antibiotikums in den Agar, aber auch noch von anderen Faktoren. Da die Korrelation zwischen Hemmhafttest und minimaler Hemmkonzentration relativ schlecht ist und bei einer MHK von 2 mg/l 15–25mm große Hemmhöfe auftauchen können, dient dieser Test nicht der Wertbemessung von Antibiotika, sondern als einfacher Suchtest zum Erkennen der Resistenz von Bakterien. Bei langsam wachsenden Bakterien ist er allerdings zu ungenau, bei Aerobiern wenig standardisiert, und bei Keimen, die schneller wachsen, ist der Reihenverdünnungstest, die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) aussagekräftiger, z.B. bei Staphylokokken oder Entero kokken (vgl. Stille et al., 2006, 6).

Zur Beurteilung der Testergebnisse werden diese in die Kategorien: Sensibel, Intermediär und Resistent unterteilt.

Sensibel: Ein Bakterienstamm wird dann als sensibel bezeichnet, wenn er in vitro von einer Konzentration dieses Wirkstoffes gehemmt wird, die mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

Intermediär: Wenn der Bakterienstamm in vitro gehemmt wird, allerdings mit einem unsicheren therapeutischen Ergebnis assoziiert ist. Das bedeutet, dass eine Infektion mit einer erhöhten Wirkstoffkonzentration möglicherweise erfolgreich therapiert werden kann. Diese Kategorie wird auch als Pufferzone gesehen, die verhindern soll, dass geringfügige zufällige Variationen der Testbedingungen zu Abweichungen der Interpretation der Testergebnisse führen



Resistent: So wird ein Bakterienstamm dann bezeichnet, wenn er in vitro von dem Wirkstoff gehemmt wird, es allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Therapieversagen kommt (Neumeister et al., 2009, 265).

### **3.2.1 Minimale Hemmkonzentration, (MHK, MIC)**

Sie ist die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffes in  $\mu\text{g/ml}$ , bei der eine Vermehrung eines Keimes unter bestimmten Bedingungen verhindert wird (vgl. Knothe, in: Frey et. al., 1974, 15).

Die Konzentration wird in vitro gemessen, somit wird das Wachstum aller Bakterien in einem festen oder flüssigen Milieu gehemmt. Am wichtigsten ist, dass die Testbedingungen genau standardisiert werden, da die Stärke der Keim Saat, die Nährbodenart und die Bebrütungsdauer die Ergebnisse stark beeinflussen können. Unterschiede um 1 oder 2 geometrische Verdünnungsstufen können bei wissenschaftlichen Untersuchungen durchaus noch im Fehlerbereich liegen. Das Schwierigste ist das Festlegen einer Grenzkonzentration, oberhalb derer eine Resistenz angenommen wird. Es ist daher zu beachten, die Ergebnisse der MHK-Bestimmungen vorsichtig zu betrachten, da diese abhängig sind von der Konzentration in Blut und Gewebe (vgl. Stille et al., 2006, 7).

### **3.2.2 Minimale Bakterizide Hemmkonzentration (MBK, MBC)**

Dies ist die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffes in  $\mu\text{g/ml}$ , die notwendig ist, um einen Keim unter bestimmten Bedingungen abzutöten (vgl. Knothe, in: Frey et. al., 1974, 16).

Es ist die Antibiotika-Konzentration, die nach 24 Stunden im flüssigen Medium zum Absterben aller Keime geführt hat. Zwischen minimaler bakteriostatischer und minimaler bakterizider Hemmkonzentration ist meist nur ein geringer Unterschied. Zur genauen Bestimmung der bakteriziden Wirkung bestimmt man die Abtötungskinetik (Killing Curve). Von besonderer Bedeutung ist das bei Fremdkörperinfektionen oder bakterieller Endocarditis (vgl. Stille et al., 2006, 7).

## 4 Art der Resistenzen

Zu unterscheiden ist zwischen einer natürlichen Resistenz, der sogenannten primären und einer sekundären Resistenz, die auch als erworbene Resistenz zu bezeichnen ist (vgl. Adam et al., 1994, Knothe, in: Frey et. al., 1974).

### Chromosomale Resistenz

Um eine Veränderung in der Proteinstruktur hervorzurufen, genügt es, eine Aminosäuren-Sequenz eines bestimmten Proteins durch eine andere Aminosäure zu tauschen. Diese Mutationen können am Bakterium an der genau definierten Stelle nachgewiesen werden. Die weitere Mutation geht mit der Entwicklung von inaktivierenden oder anderen Enzymen einher. Dazu werden allerdings erst neue Gene benötigt. Doch dass diese sich zufällig verändern, kann ausgeschlossen werden.

Abhängig sind die Mutationen von verschiedenen Faktoren:

- Mutationsmöglichkeit und Häufigkeit hängen vom Antibiotikum ab.
- Die Mutationshäufigkeit ist von der Bakterienspezies abhängig (die Mutationsrate von *E. coli* ist wesentlich höher als gegenüber Rifamycin).
- Die Möglichkeit, dass es zu Entstehung und Ausbreitung resistenter Bakterien kommt, ist vom Sitz der Infektion abhängig. Die Wahrscheinlichkeit ist höher, wenn sich die Keime im Nasen-Rachen-Raum oder im Darmlumen befinden (vgl. Knothe, in: Frey et. al., 1974, 24).

### Übertragbare Resistenz

Diese tritt meist unbemerkt ein und kommt besonders häufig bei gram-negativen Stäbchen vor. Gelagertes Genmaterial wird hierbei durch Konjugation von einer Bakterienart auf die andere übertragen – unter Einschaltung eines „ Resistenz-Transfer-Faktors“. Zum Beispiel kann mit diesem Mechanismus die mehrfache Resistenz von Salmonellen oder Shingellen gegen Sulfonamide, Tetracyclinen, Chloramphenicol

und Streptomycin auf einen empfindlichen *E. coli*-Stamm transferiert werden. Ebenso ist eine Resistenzübertragung zwischen Bakterien der gleichen Art möglich. Außerdem wurde bei Staphylokokken eine extrachromosomale Resistenz beobachtet (vgl. Stille et al., 2006 9).

### Kreuzresistenz

Aus der Resistenzentwicklung gegen ein Antibiotikum folgt die gleichzeitige Resistenz gegen ein oder mehrere Antibiotika mit gleichem Wirkmechanismus oder Eindringungsweg, ohne dass der Erreger mit diesem Antibiotikum in Berührung gekommen ist. Insbesondere, wenn die Gene für die Antibiotikaresistenz auf Plasmiden lokalisiert sind, kann es zu einer schnellen Verbreitung dieser Informationen in den Bakterienpopulationen kommen, was vor allem im Krankenhaus zu einem Problem wird (Eisenhardt et al., 2006, 66).

Zu unterscheiden ist zwischen der beidseitigen und der einseitigen Kreuzresistenz. Bei der beidseitigen ist die Resistenz gegen ein Antibiotikum stets mit der Resistenz gegen ein anderes dieser Gruppe verbunden, z.B. bei Tetracyclinen oder nahe verwandten Penicillinen. Im Gegensatz dazu besteht bei der einseitigen eine Unempfindlichkeit gegen das Antibiotikum. Im Allgemeinen kann eine Kreuzresistenz komplett oder nur teilweise sein (vgl. Adam et al., 1994; Knothe, in: Frey et. al., 1974; Stille et al., 2006).

### Natürliche Resistenz (primäre):

Das ist eine genetisch bedingte Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegen ein bestimmtes Antibiotikum. Sie ist speziesbezogen, bei allen Keimen einer Spezies vorhanden und normalerweise chromosomal kodiert. Wenn einem Keim beispielsweise die Zielstruktur für ein Antibiotikum genetisch fehlt, kann er auch nicht gegen das entsprechende Antibiotikum empfindlich sein (vgl. Adam et al., 1994, Knothe, in: Frey et. al., 1974).

## Erworbene Resistenz (sekundäre)

Davon wird dann gesprochen, wenn ein Mikroorganismus vorerst sensibel gegen eine Substanz war, und sich dann Resistenzeigenschaften aneignet (vgl. Knothe, in: Frey et. al., 1974, 21).

Die erworbene Resistenz beruht auf Mutationen in chromosomaler DNA oder auf der Aufnahme bzw. Veränderung von Plasmiden oder Transponons. Dabei lassen sich Entwicklungstypen der Resistenzen ableiten, diese sind allerdings abhängig vom Wirkungsmechanismus des Antibiotikums Die Gefahr einer sekundären Resistenzentwicklung kann entstehen, wenn Antibiotika z.B. unterdosiert eingesetzt werden (vgl. Adam et al., 1994, 18).

### **4.1 Mechanismus der Resistenz gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika**

Durch den Einsatz von Beta-Laktam-Antibiotika sind neuartige Formen der Resistenz entstanden. Neuere Cephalosporine, Ureidopenicilline, Monobactame sind gegen die chromosomal kodierten Beta-Laktamasen der Klasse I labil und neigen zur Selektion von Mutanten.

Auf der mechanischen Seite lassen sich unterschiedliche Wege der Resistenzentwicklung unterscheiden:

1. Die Reduktion der Antibiotikakonzentration an der Zielstruktur
2. Die Produktion inaktivierender Enzyme
3. Bildung modifizierter Zielstrukturen
4. Hyperproduktion der Zielstruktur (bei Beta-Laktamasen hemmen) (vgl. Heisig 2006, 400).

Impermeabilität der äußeren Membran ist ein weiterer Resistenzmechanismus von gram-negativen Bakterien. Formen mit breitem Spektrum, mit allerdings unbekanntem Resistenzmechanismus, sind gegen zahlreiche Beta-Laktame resistent – und das auch gegen nicht verwandte Wirkstoffe, nur nicht gegen Imipenem aus der Klasse der Carbapeneme.

Unempfindlichkeit der Zielstruktur durch Modifikation kann auch zu Resistenz führen. Das gilt vor allem für MRSA. Dieser Mechanismus trifft alle Beta-Laktam-Antibiotika, auch die Carbapeneme, Penicilline und Cephalosporine (vgl. Livermore 1991, 8).

#### **4.1.1 Beta-Laktamasen und ESBL**

##### Beta-Laktamasen

Der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika ist die Bildung von Beta-Laktamasen. Diese werden bei Bakterien und Pilzen gefunden, ihre Anzahl hat sich in den letzten 8 Jahren verdoppelt (vgl. Theuretzbacher 1998, 136).

Es sind Enzyme, die von bestimmten Bakterien gebildet werden, diese spalten den Beta-Laktam-Ring des Antibiotikums hydrolytisch auf, sodass das Antibiotikum unwirksam gemacht wird (vgl. Asböck 2012; Stille et al., 2006; Theuretzbacher 1998). Wenn der Selektionsdruck durch die Verwendung von Antibiotika weiterhin bestehen bleibt, werden diese Enzyme effizient bleiben, und auch die Vielfalt der entsprechenden Enzyme wächst (vgl. Asböck 2012; Theuretzbacher 1998).

Zu dieser Substanzklasse gehören auch die von gram-negativen Enterobakterien gebildeten Beta-Laktamasen, mit einem erweiterten Wirkungsspektrum auch als EBSL (Extended-Spectrum-Beta-Laktamase) bezeichnet. Bei den Beta-Laktamen ist die größte Antibiotikagruppe betroffen. ESBL sind Enzyme, die fast alle Beta-Laktam Antibiotika zerstören können. Die Carbapeneme bilden die einzige Gruppe, die normalerweise stabil bleibt und zur Therapie eingesetzt werden kann.

Beta-Laktamasen beeinflussen die Hydrolyse des Beta-Laktam-Rings und können somit die antimikrobielle Aktivität zerstören. Fast alle gram-negativen Bakterien produzieren chromosomal kodierte Beta-Laktamasen. Von der Menge des produzierten Enzyms, von seiner Fähigkeit, das betreffende Antibiotikum zu hydrolisieren, und von seiner Wechselwirkung mit den zellulären Permeabilitätsschranken ist es abhängig, ob die Bildung von Beta-Laktamasen Resistenz verleiht oder nicht (Livermore 1991, 9).

Beta-Laktamasen können nach ihrer Funktionalität (Gruppe 1–4 nach Bush-Jacoby-Medeiros 1995) oder nach ihrer Molekülstruktur (Klasse A, B, C, D, Ambler 1980) eingeteilt werden. Im aktiven Zentrum hat die Klasse B ein Zinkatom und die Klasse D einen Serinrest (vgl. Asböck 2012, 30).

- Gemäß ihrer Substrate und Hemmbarkeit wurden 3 bis 4 Hauptgruppen gebildet, die durch Beta-Laktamasen-Inhibitoren (Clavulansäure) unterschieden werden.
  - Die erste Gruppe hydrolisiert hauptsächlich Cephalosporine und wird durch Clavulansäure nicht ausreichend gehemmt.
  - Die zweite Gruppe kann in unterschiedlichem Ausmaß Penicilline und Cephalosporine oder beide Gruppen zerstören. Allerdings wird sie von Clavulansäure gehemmt.
  - Die dritte Gruppe betrifft Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme und wird durch die Beta-Laktam-Inhibitoren gehemmt.
  
- Die Klassifikation nach ihren Molekülen beschreibt 2 Hauptgruppen:

Die Enzyme, die klinisch am häufigsten sind, besitzen eine Serin-Gruppe, wenige davon besitzen ein Zinkatom, sogenannte Metalloenzyme.

Metalloenzyme sind in der Gruppe B zusammengefasst und wirken hauptsächlich bei *Stenotrophomonas maltophilia* im klinischen Bereich. Die Gruppe der A, C, und D sind Serinenzyme.

Die Beta-Laktamasen der Gruppe A hydrolisieren vorwiegend Penicilline und sind hauptsächlich auf Plasmiden kodiert. Die der Gruppe C sind hauptsächlich chromosomal kodiert und können Cephalosporine zerstören. Im Gegensatz zu anderen Beta-Laktamasen sind sie meist induzierbar. Die Enzyme der Gruppe D sind hingegen eine sehr kleine Gruppe – vor allem *Oxacilline*, die aber ohnehin nicht zur Behandlung entsprechender Erreger eingesetzt werden können (vgl. Theuretzbacher 1998, 136).

Beta-Laktamasen bei gram-negativen Bakterien:

Sie sind größtenteils in der Zellwand im periplasmatischen Raum und werden nur in kleinen Mengen frei. Diese Menge reicht allerdings zur Ausbildung einer Resistenz aus. Bei den einzelnen Stämmen ist die Enzymmenge allerdings unterschiedlich groß. Durch verschiedene Mechanismen wie Plasmidkopien, Genamplifikation und verbesserte Promotoreffizienz kann die Menge auf ein 150-faches gesteigert werden. Außerdem kann die Wirksamkeit der Beta-Laktame-Bildung noch erheblich gesteigert werden. Doch einige können neue Probleme bringen.

Abhängig ist die Auswirkung von Beta-Laktamasen von der Kinetik, der Lokalisation und der Menge des Enzyms. Bei gram-negativen Bakterien wird die Wirkung vor allem durch die äußere Membran bestimmt. Wenn das Antibiotikum sehr schnell durch die Beta-Laktamasen abgebaut wird, eine hohe Affinität zwischen Enzym und Substrat besteht oder das Antibiotikum nur sehr schlecht durch die äußere Membran des Bakteriums penetriert, kommt es zu einer Erhöhung des MHK-Spiegels (vgl. Theuretzbacher 1998, 137ff).

Chromosomale Beta-Laktamasen:

Die genetische Information liegt auf den Bakterienchromosomen für die Bildung von Beta-Laktamasen. Die chromosomalen Beta-Laktamasen kommen bei fast allen Enterobakterien vor, wobei *Salmonella* eine Ausnahme ist. Jedoch ist die Resistenzentwicklung von der induzierten Menge abhängig. Entweder erfolgt die Produktion konstitutiv oder induzierbar. Konstitutiv gebildete Enzyme werden z.B. von *Bacteroides fragilis* oder *Klebsiella* spp. gebildet. Von induzierbarer Produktion ist dahingegen die Rede, wenn eine Enzymregulation mit Reaktion auf Umwelteinflüsse vorhanden ist, das heißt, sie werden nur bei Bedarf gebildet und nur in Reaktion auf einen Umweltreiz. Wie stark dadurch die Menge an Beta-Laktamasen steigt, hängt von der Bakterienart, vom Induktionspotenzial des Antibiotikums und seiner Konzentration ab. Klinisch wirkt sich die Induktion allerdings nicht aus, das bedeutet, dass ein hohes Induktionspotenzial nicht mit einer geringen Wirksamkeit eines Antibiotikums zusammenhängt. Das stärkste Induktionspotenzial haben Carbapeneme, diese sind auch die wirksamsten Antibiotika. Allerdings kann der Regulationsmechanismus von

Beta-Laktamasen durch Mutation gestört sein, wodurch die Enzyme in einer sehr großen Menge gebildet werden (vgl. Theuretzbacher 1998, 140).

Plasmidkodierte Beta-Laktamasen:

An plasmidkodierten Beta-Laktamasen sind rund 80 bekannt. Unter Plasmiden versteht man kleine ringförmige genetische Elemente, die zusätzliche Eigenschaften wie Resistenzeigenschaften tragen. Sie können beispielsweise von Bakterium zu Bakterium über die Art- und Gattungsgrenzen hinweg und durch Konjugation übertragen werden. Allerdings sind die herkömmlichen Enzyme durch neuere Beta-Laktame relativ unzerstörbar. Meist nur geringfügige Mutationen verändern die Aktivität gegenüber den Antibiotika, so entstanden auch die Enzyme mit breitem Spektrum, sogenannte ESBL (vgl. Theuretzbacher 1998, 140).

### ESBL

Sie gelten, wie auch plasmidische AmpC-Enzyme und Carbanemen-hydrolysierende Beta-Laktamasen als eine besondere Herausforderung, da es sich hierbei um Beta-Laktamasen mit einem erweiterten Spektrum handelt, (vgl. Asböck 2012, 30).

Bei Enterobakterien, insbesondere bei *E. coli* und *Klebsiella* spp sowie bei Non-Fermentern treten sie am häufigsten auf.

Da Bakterien auch mehrere Resistenzgene tragen können, führt dies zum Auftreten von immer neuen Resistenzprofilen mit entsprechender Komplexität. Die klassischen ESBL entstehen durch eine geringfügige Veränderung im genetischen Code von klassischen Beta-Laktamasen. Außerdem können ESBL auch gemeinsam mit anderen Beta-Laktamasen auftreten, allerdings kann das zu Fehlinterpretationen von Antibiogrammen führen, da die Hemmung durch Clavulansäure maskiert wird.

Sie sind in der Lage, auch Cephalosporine der 3. und 4. Generation zu hydrolysieren. Derzeit sind über 190 TEM-Typen und 140 SHV-Typen bekannt. Von den CTX-M-Typen sind mehr als 100 bekannt. Das erste Mal wurde diese Substanzklasse 1989 in Cephalosporin-resistenten *E. coli* entdeckt. Eingeteilt werden sie in 5 phylogenetische Gruppen (1, 2, 8, 9, 25). Da sich die CTX-M-Enzyme von chromosomal kodier-



ten Beta-Laktamasen verschiedener *Kluvera* Spezies ableiten lassen, liegt die Sequenzübereinstimmung zwischen den einzelnen Gruppen zwischen 60 und 80 Prozent. Die am häufigsten beschriebene Ursache für eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation in *E. coli* und *Klebsielle pneumoniae* ist die Bildung von CTX-M ESBL. Genaue Aussagen über das Vorkommen und die Verbreitung einzelner Resistenzdeterminationen und zur genauen Charakterisierung resistenter Erreger über den Phänotyp hinaus ermöglicht die Anwendung molekularer Methoden (vgl. Pfeifer & Ellen 2012, 1405f, Neumeister et al., 2009, 280, [www.layeg.org](http://www.layeg.org)).

#### **4.1.2 Beta-Laktamasen-Inhibitoren**

Dazu sind Beta-Laktam-Substanzen ohne nennenswerte antibakterielle Wirkung zu zählen. Die Aktivität ist abhängig von der Hemmwirkung gegenüber den einzelnen Beta-Laktamasen und von der Menge des Enzyms. Sie bilden irreversible konvalente Komplexe mit Beta-Laktamasen und wirken auch als Suizid-Inhibitoren. Die Ausnahmen davon sind die *Bacteroides fragilis*, Peptostreptokokken, *Acinetobacter* sp. und Neisserien. Zu den Beta-Laktam-Inhibitoren zählen beispielsweise Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam (vgl. Theuretzbacher 1998, 141).

### **5 Antibiotikatherapie**

Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach verschiedenen Gesichtspunkten. Für den Patienten oder die Patientin ist im Einzelnen entscheidend, in welcher klinischen Situation sich der Patient oder die Patientin befindet, die nachgewiesenen oder hierfür typischen Erreger und ihre Empfindlichkeit, die Grunderkrankung des Patienten oder der Patientin und ebenso die ökonomischen Aspekte (vgl. Stille et al., 2006, 391).

Die beste Voraussetzung für die richtige Wahl des Antibiotikums ist allerdings die exakte klinische und bakteriologische Diagnose.

Dazu ist ein Antibiogramm zu einem Erregernachweis am besten geeignet. Besonders bei bedrohlichen Infektionen sollte eine gezielte Therapie ermöglicht werden, und zwar durch wiederholte Blutkulturen oder Gewinnung anderer repräsentativer Medien (Adam et al., 2004, 80).

Bei unklaren bakteriellen Erkrankungen, die nicht lokalisiert werden können und von denen vorerst keine bakterielle Kultur zu gewinnen ist, sind am besten Breitspektrum-Antibiotika oder die Kombination von zwei oder mehreren hoch wirksamen Antibiotika einzusetzen, z.B. Cephalosporin oder ein Breitspektrum-Penicillin und ein Aminoglykosid (vgl. Stille et al., 2006, 392).

Neben der einwandfreien Gewinnung des Untersuchungsmaterials unter sterilen Bedingungen spielen auch der Transport in aeroben Behältern und die weitere Verbreitung eine wichtige Rolle, die auch häufig zeitlich beschränkt wird (vgl. Adam et al., 2004, 80).

Unterschieden werden bei den Therapieformen zwischen einer gezielten und einer ungezielten Therapie. Bei der ersten ist der Erreger bekannt, bei der ungezielten gibt es keinerlei Kenntnis über den Erreger; außerdem ist es wichtig zu wissen, ob es sich um eine akute oder eine chronische Infektion handelt, und ob diese lebensbedrohlich ist (vgl. Stille et al., 2006, 392).

Außerdem können für typische Krankheitsbilder aufgrund empirischer Erfahrung auch Antibiotika ohne Antibiogramm ausgewählt werden, z.B. bei Scharlach, Erysipel oder Lues (vgl. Adam 2004 et al., 80).

Gezielte Therapie: Lange Zeit galt diese als eine Idealform der Therapie. Zuerst wird der Erreger isoliert, dann das Antibiogramm erstellt und anschließend behandelt. Bevorzugt werden bei der Anwendung Schmalspektrum-Antibiotika. Doch diese gezielte Therapie hat den Nachteil, dass mindestens 48 Stunden abgewartet werden muss, bis das Ergebnis einer Kultur vorliegt. Ebenso können Mischinfektionen oder Laborfehler zu weiteren Fehlern führen. Bei akuten Infektionen ist daher die gezielte Therapie meist die Ausnahme. Bei subkutanen und chronischen Infektionen durch resistente Erreger ist sie aber wichtig, besonders bei obstruktiven Harnwegsinfektionen, Osteomyelitis und chronischen Wund- und Gewebsinfektionen (Adam et al., 2004, Stille et al., 2010).

Kalkulierte Therapie: Diese wird im klinischen Alltag am häufigsten durchgeführt. Ein Antibiotikum wird gewählt, das zum erwartenden Erregerspektrum der vermuteten Infektion passt und das die notwendigen pharmakologischen Eigenschaften aufweist. Für die richtige Einschätzung ist die klinische Situation sowie die genaue Kenntnis

der hierbei vorkommenden Erreger entscheidend (vgl. Stille et al., 2006, 392). Besonders bei Infektionen, bei denen mehrere Erreger in Betracht kommen, sollte eine Therapie gewählt werden, die alle oder die meisten in Betracht kommenden Erreger erfasst (vgl. Adam et al., 2004, 80).

**Interventionstherapie:** Diese ist bei lebensbedrohlichen Infektionen nötig. Diese wird mit Breitspektrum-Antibiotika wie Imipenem, Ceftriaxon, Meropenem oder bestimmten Antibiotikakombinationen gemacht, damit erfasst man fast das ganze Erregerspektrum einer Krankheit. Bei schweren Infektionen wie Sepsis, Pneumonia, Meningitis und Peritonitis verbleiben oft nur wenige Stunden, um einen tödlichen Ausgang zu verhindern. Zur Rezidivprophylaxe muss die Therapie für eine bestimmte Zeit weitergeführt werden. Außerdem ist ein sofortiger Beginn zur Optimierung der Therapie ebenso entscheidend. Nach Gewinnung des leicht zu untersuchenden Materials zur bakteriellen Untersuchung muss die parenterale Therapie binnen 15–30 Minuten einsetzen. Nach der Abnahme der Blutkultur erfolgt sofort die i.v.-Gabe eines geeigneten Breitspektrum-Antibiotikums. Die Entscheidung über die Wahl des Antibiotikums darf nicht durch Warten auf Laborwerte, Röntgenbilder und andere diagnostische Befunde verzögert werden, sonst kann es zu unnötigen Risiken führen. Denn das Risiko einer unnötigen Therapie ist geringer als das zu späte Beginnen einer Therapie.

**Eskalierende Therapie:** Diese beginnt mit einem Antibiotikum, welches die typischen Haupterreger erfasst. Wenn es zu einem Nichtansetzen der Therapie kommt, erfolgt eine Umstellung auf ein anderes Antibiotikum oder auf eine Antibiotikums-Kombination. Jedoch ist die eskalierende Therapie bei lebensbedrohlichen Infektionen nicht anwendbar, denn dort ist sie sogar lebensbedrohlich. Indiziert wird sie z.B. bei odontogenen Infektionen, Bronchitis, leichter Adnextis und leichten Wundinfektionen.

**Therapiedauer:** Da ältere Mittel oft nur schwach verzögert wirken, gab man früher Antibiotika grundsätzlich zwischen 10 und 14 Tagen. Penicillin beispielsweise wurde viel zu niedrig dosiert. Doch heute hat man die Kenntnis, dass viele Infektionen weitgehend auf eine einzige hochdosierte Gabe ansprechen (vgl. Stille et al., 2010, 397). Die Behandlungsdauer sollte allerdings trotzdem 2–5 Tage über die Rückbildung der klinischen Symptomatik hinausgehen (vgl. Adam et al., 2004, 80). Denn besonders

bei den neuen Beta-Laktam-Antibiotika und Gyrase-Hemmern werden Enterobakterien und andere sensible Erreger rasch abgetötet. Die weitere Behandlung dient eher als Rezidivprophylaxe.

Doch es gibt auch Patienten, bei denen eine Dauersuppression einer nicht heilbaren Erkrankung notwendig ist; dies ist der Fall bei chronischen Erysipel, Cryptococcus-Infektionen bei Aids, Fremdkörperinfektionen und HIV-Infektionen (vgl. Stille et al., 2010, 397); ebenso wie bei Infektionen mit einem chronischen Verlauf (Tuberkulose, Lepra, Endocarditis, Brucellosen oder Typhus) oder bei Patienten und Patientinnen mit einer verminderten Abwehrstärke: Bei diesen ist eine wesentlich längere Therapiedauer von Nöten, worauf auch eine anschließende Rezidivprophylaxe folgen kann (vgl. Adam et al., 2004, 80). Oft liegen diese Patienten und Patientinnen nur noch im Krankenhaus, weil sie eine i.v.-Antibiotika-Therapie benötigen, dabei kann bei den meisten Infektionen sehr bald auf eine orale Therapie übergegangen werden. Nur bestimmte Infektionen benötigen eine längere parenterale Therapie (vgl. Stille et al., 2010, 397ff).

Folgende Punkte sind bei einer Antibiotikatherapie besonders zu beachten:

- Strenge Indikationsstellung: Ein Antibiotikum ist kein Antipretikum: Das bedeutet, das Fieber ist keine geeignete Indikation!
- Rationale und gezielte Therapie: Vor jeder Antibiotikatherapie versuchen, den Erreger zu isolieren!
- Wenn die Therapie nicht in den ersten 3 bis 4 Tagen anspricht, dann die Wahl der Substanz überprüfen oder die Frage stellen, warum die Substanz den Infektionsort nicht erreicht; wurde beispielsweise der falsche Erreger angenommen, könnte es möglich sein, dass es Pilze oder Viren als Erreger sind, ein Abszess oder ein Abwehrdefekt des Patienten oder der Patientin?
- Die richtige Wahl des Antibiotikums: Substanzen mit möglichst schmalen Spektrum bevorzugen! Nebenwirkungen und mögliche Indikationen mit anderen Medikamenten sowie das Umstellen von einer intravenösen zu einer oralen Therapie beachten! Dabei sollen auch die Kosten berücksichtigt werden.
- Wenn eine Therapie als unnötig erachtet wird, sofort absetzen, um die Gefahr der Selektion resistenter Keime, von Nebenwirkungen und von Toxizität zu verringern.

- Dosierung überprüfen: Eine ausreichend hohe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion!
- Spiegelbestimmungen bei Antibiotika mit geringer therapeutischer Breite (vgl. Frank et al., 2013).

## 6 Schlussfolgerung und Ausblick

Neben der Entwicklung anderer Antibiotika gibt es Alternativen wie die photodynamische Inaktivierung. Bestimmte Farbstoffe sind in der Lage, nachdem sie von Licht in passender Wellenlänge angeregt wurden, diese absorbierte Energie in langlebigen elektronischen Zuständen zwischenspeichern und somit die chemische Aktivierung in ihre direkte Umgebung bereitzustellen. Dabei sind die Wechselwirkungen mit molekularem Sauerstoff hervorzuheben, die zu verschiedenen, sehr reaktiven und somit zu einer zytotoxischen Spezies führen können. Diese photodynamische Inaktivierung von Bakterien wird bei lokalen Haut- und Wundinfektionen und zur Reduktion nosokomialer Besiedelung multiresistenter Bakterien von Hautarealen in Betrachtung gezogen. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass unabhängig von dem Resistenzmuster, das das Bakterium aufweist, eine unmittelbare Inaktivierung erfolgt, die vergleichbar mit der Behandlung von Antibiotika ist (vgl. Maisch, et al., 2011, 360).

Laut Aguilar und andere Autoren gibt es Strategien, um die Ausbreitung der Resistenz, am Beispiel der Behandlung von Streptokokken bei Pneumonie, einzudämmen. Zum einen wäre das, die Antibiotika, die gezeigt haben, dass sie stärker mit Resistenz reagieren, nicht mehr zu verschreiben; außerdem sollten neue Formeln entwickelt werden, deren pharmakodynamische Parameter besser geeignet sind, um mit resistenten Stämmen umzugehen. Mehr Konsumenten und Konsumentinnen sollten davon überzeugt werden, Antibiotika zu nehmen, die eine höhere Kapazität haben, Bakterien komplett zu vernichten. Diese Strategien könnten dazu beitragen, die Verbreitung der Resistenz sowohl in der aktuellen ökologischen Situation als nach der Pneumokokken-Impfung zu reduzieren (vgl. Aguilar et al., 2002, 93).

Am Beispiel der Niederlande ist zu sagen, dass es unterschiedliche Möglichkeiten gibt, um die Behandlungen von Patienten und Patientinnen zu verbessern. Die Niederlande überwachen die Hygiene in den Krankenhäusern besser als in Österreich

oder Deutschland. Die Stationen arbeiten in einem Netzwerk zusammen. Gleich bei der Aufnahme eines Patienten oder einer Patientin wird gezielt nach Keimen gesucht, des Weiteren wird genau nachgefragt, welchen Kontakt er oder sie davor hatte, und ob er oder sie womöglich zuvor in einer ausländischen Klinik auch schon behandelt wurde. Wenn ein niederländischer Patient oder eine Patientin in ein Krankenhaus aufgenommen wird, wird er oder sie erstmals für 2 Tage isoliert. Dort wird er oder sie vor allem auf multiresistente Keime untersucht. Wenn eine Infektion vorliegt, bleibt er oder sie in Quarantäne, damit wird verhindert, dass sich gefährliche Mikroorganismen im Krankenhaus verbreiten. Obwohl diese Art der Behandlung kostenintensiv ist, führt sie dazu, dass der Anteil der gefährlichen Erreger nur bei 3 Prozent liegt. In Deutschland liegt der Anteil dahingegen bei 50 Prozent (vgl. radiobremen 2011 o.S).

Meiner Meinung nach werden Antibiotika viel zu leichtfertig verschrieben, was sicher einer der häufigsten Gründe dafür ist, dass sich immer neue und vor allem immer resistere Keime entwickeln. Viel mehr Augenmerk sollte in die Forschung von Alternativen zu herkömmlichen Antibiotikatherapien gelegt werden. Vor allem in der Umwelt wächst der Anteil gefährlicher Substanzen zusehends, weswegen es von Bedeutung ist, immer weniger Antibiotika einzusetzen, weil diese immer neue Formen der Resistenz hervorrufen. Außerdem sollten, wie schon in den Niederlanden erfolgreich eingeführt, bereits bei der Aufnahme in ein Krankenhaus die Patienten und Patientinnen auf resistente Bakterien geprüft werden. Denn auch wenn es anfangs kostenintensiver ist, wird es am Ende einen nachhaltigen Nutzen bringen, denn Resistenzen können so auf einen Bruchteil reduziert werden.

## Literaturverzeichnis

Adam, Doerr H. W., Link H., Lode H. (2004): Die Infektologie. Springer: Berlin

Adam, Thoma K. (1994): Antibiotika. Neuere Wirkstoffe und Darreichungsformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart

Aguilar L., Gimenez M. J., Garcia-Rey C., Martin J. E (2002): New strategies to overcome antimicrobial resistance in Streptococcus pneumonia with Beta-Laktam antibiotics. J. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy 50 93-100

Aspöck C., Hell M., Springer B., Theuretzbacher U. (2012): MRSA und ESBL. 1. Auflage UNI-MED 2012: Bremen

Behnke M, Hansen S., Leistner R., Pena Diaz L. A., Gropmann A., Sohr D., Gastmeier P., Piening B. (2013) Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. Deutsches Ärzteblatt. Sep. 110(38) 627-633 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3796357/>) viewed: 16.07.2014

Beubler E., (2011) Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel der Praxis 3. Auflage Springer: Wien ([books.google.at/books?isbn=3709106591](http://books.google.at/books?isbn=3709106591)) viewed: 14.07.2014

Brodt H.R., Smollich M., (2013) Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung 12. Auflage Schattauer: Stuttgart ([books.google.at/books?isbn=3794525744](http://books.google.at/books?isbn=3794525744)) viewed 14.08.2014

Bronner O., Förderl-Schmid in: derStandard.at GmbH (2014): Korrekte Einnahme entscheidend für Therapieerfolg (15.11.2013) (<http://derstandard.at/1381372177333/Korrekte-Einnahme-entscheidend-fuer-Therapieerfolg>) viewed: 13.07.2014

Dörnhöfer A., Frankenberg S., Wickles S., Berninghausen O., Belkmann R., Wilson D. N. (2012): Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. Medical Re-

search Council, Cambridge, United Kingdom, PNAS (Proc Natl Acad Sci U S A.) 109-142 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23027944>) viewed: 16.07.2014

Eisenhardt G., A. H. Meyer, P. Schreier (2006): RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie. 2. Auflage, Thieme: Stuttgart

Frank U., Tacconelli E., Daschner F. (2013): Antibiotika am Krankenbett. 16. Auflage. Springer: Heidelberg

Fresenius M., Heck M.,(2006): Repetitorium Intensivmedizin. Vorbereitung auf die Prüfung „spezielle Intensivmedizin“ 2. Auflage Springer : Heidelberg

Frey et. al., Rudolf (Hrsg.), Altwein J. E., Bauer H., Eckhardt R., Erdmann G., Frey et. al., B., Friedberg V., Hausamen J. E, Hochgesand P., Hohenfellner R., Knothe H., Nover A., Petzoldt D., Plaaß U., Schrör K, Theissing J., Voth D, Wysocki S. (1974): Antibiotika – ein Leitfadens für die Therapie in Praxis und Klinik. 2. Auflage Aesopus Verlag GmbH Milano: München, Lugano.

Harlos Eike (2010): Chirale Oxazolidin-2-on-Auxiliare auf Kohlenhydratbasis für die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -Lactam und Aminosäuren Derivaten. 1. Auflage 2010, GWV Fachverlage Wiesbaden

Heisig Peter (2006): Penicillin-bildende Proteine, Beta-Laktamasen und Signalproteine Wirkungs- und Resistenzmechanismen der Beta-Laktam-Antibiotika. J: Pharm. Unserer Zeit 35, 400-408

Hof H., Dörries R., Geginat G., Schlüter D., Wendl C., (2014) Medizinische Mikrobiologie: Duale Reihe. 5. Auflage Thieme:Stuttgart  
([books.google.at/books?isbn=3131529652](https://books.google.at/books?isbn=3131529652)) viewed: 16.08.2014

Livermore D. M ( 1991): Resistenzmechanismus gegen Beta-Laktam-Antibiotika. Abteilung für medizinische Mikrobiologie, The London Hospital Medical College. London UK, Suppl. 78: 7-16



Lüllmann H., Mohr K., Lutz H.(2010): 17. Auflage Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen Medikamente gezielt einsetzen Thieme Verlag, Stuttgart ([books.google.at/books?isbn=3133685171](http://books.google.at/books?isbn=3133685171)) viewed 14.08.2014

Löfken J. O. (2003): Ozon zerstört Antibiotika in Abwässern. Bild der Wissenschaft ([http://www.wissenschaft.de/home/-/journal\\_content/56/12054/61370/](http://www.wissenschaft.de/home/-/journal_content/56/12054/61370/)) viewed: 16.07.2014

Maisch Tim, Hackbarth Steffen, Regensburger Johannes, Felgenträger Ariane, Bäumlér Wolfgang (2011): Photodynamische Inaktivierung von multiresistenten Bakterien ( PIB) – ein neuer Ansatz zu Behandlung oberflächlicher Infektionen im 21. Jahrhundert. JDDG 9: 360-367

Mutschler W., Jauch K. W., Hoffmann J. N., Kanz K. G. (Hrsg.): Chirurgie Basisweiterbildung in 100 Schritten durch den Common Trunk. 2. Auflage, (2013), Springer: Berlin (<http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-3-642-23803-1>) viewed: 16.07.2014

Neumeister, B., Geiss, H. K., Braun R. W., Kimming P. (Hrsg.), Burkhardt F. (2009): Mikrobiologische Diagnostik. Bakteriologie – Mykologie – Virologie – Parasitologie. 2. Auflage, Thieme: Stuttgart

Karel van Aken H., Reinhardt K., Welte T. (2014): Intensivmedizin. 3. Auflage, Georg Thieme: Stuttgart ([books.google.at/books?isbn=3131511435](http://books.google.at/books?isbn=3131511435)) viewed: 20.07.2014

Kretz F.-J., Reichenberger S., (2007) Medikamentöse Therapie Arzneimittellehre für Gesundheitsberufe 6. Auflage Thieme: Stuttgart ([books.google.at/books?isbn=3136327063](http://books.google.at/books?isbn=3136327063)) viewed: 14.08.2014

Kümmerer K., (2003) Significance of antibiotics in the environment Journal of Antimicrobial Chemotherapy 52: 5-7

Pfeifer Y., Eller C. (2012): Aktuelle Daten und Trends zur Beta-Laktam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 11/12 55, 1405-1409

Rolle M., Mayr A. (Hrsg.) (2006): Medizinische Mikrobiologie. Infektions- und Seuchenlehre, 8. Auflage, Enke: Stuttgart

Simon C. (2014): Chirurgen warnen selbst vor Krankenhauskeimen. S. Aust Welt.de, Axel Springer SE

(<http://www.welt.de/gesundheit/article125107281/Chirurgen-warnen-selbst-vor-Krankenhauskeimen.html>) viewed: 16.07.2014

Stille Wolfgang (Hrsg.), Brodt Hans-Reinhard, Groll Andreas H., Just-Nübling Gudrun (2006): Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 11. Auflage, Schattauer: Stuttgart,

Theuretzbacher Ursula (1998): Beta-Laktamasen und Beta-Laktamase-Inhibitoren. Chemotherapie Journal, 7. Jahrgang, Heft 4, 136-142

Watkins R. Richard, Papp-Wallace M. Krisztina, Drawz M. Sarah, Bonomo A. Robert (2013): Novel Beta-Laktamase inhibitors: a therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance Frontiers, in: Microbiology Volume 4, Article 392 1-8

Wehling M., (2011) Klinische Pharmakologie 2. Auflage Thieme: Stuttgart  
([books.google.at/books?isbn=3131602821](https://books.google.at/books?isbn=3131602821)) viewed 14.08.2014

Internetseiten:

Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2013: Nationaler Aktionsplan zur Antibiotikaresistenz NAP-AMR:

([http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/3/2/5/CH1318/CMS1361534036242/nap\\_amr.pdf](http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/3/2/5/CH1318/CMS1361534036242/nap_amr.pdf)) viewed: 16.07.2014

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, (AGES) sowie Bundesamt für Ernährungssicherheit AURES 2012 - Resistenzbericht Österreich:

(<http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/antibiotikaresistenzen/ares-2012/>) viewed: 16.07.2014

AHO (animal health online) Redaktion Großtiere (<http://www.animal-health-online.de/gross/2005/12/23/euweiters-verbot-von-antibiotischen-leistungsfoerde/7970/>) viewed 29.08.2014

Lahey Hospital & Medical Center (<http://www.lahey.org/>) viewed 29.08.2014

## **Abbildungsverzeichnis:**

Abb. 1: Beta-Laktam-Antibiotika

<http://www.biokurs.de/skripten/13/bs13-7.htm> (29.01.2013)

Abb. 2: Penicillin-Strukturformel

<http://www.vmps.us/node/1431> (29.01.2013)

Abb. 3: Cephalosporin-Strukturformel

<http://en.wikipedia.org/wiki/Cephalosporin> (29.01.2013)

Abb. 4: Carbapeneme

<http://en.wikipedia.org/wiki/Carbapenem> (29.01.2013)

Abb. 5: Wirkung von Antibiotika

<http://www.biokurs.de/skripten/13/bs13-7.htm> (29.01.2013)