

Diplomarbeit

Antibiotika in der Allgemeinmedizin

Die Entstehung antibiotischer Resistenzen – Mechanismen - Prävention

eingereicht von

Julian Krammer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, am 28. August 2021

Eidesstattliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28. August 2021

Julian Krammer eh

Danksagung

An dieser Stelle darf ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler bedanken, der mir bei der Erstellung dieser Arbeit mit seinem Rat und seiner Expertise zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. Akos Heinemann für seine Unterstützung bedanken.

Meinen Eltern und meiner Freundin sowie meinen Freunden gebührt ebenfalls großer Dank für ihre tatkräftige Unterstützung über meine gesamte Studienzeit hinweg.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Zusammenfassung	IX
Abstract.....	X
1 Einleitung	- 1 -
2 Material und Methoden	- 2 -
3 Grundlagen der antibiotischen Therapie	- 3 -
3.1 Definition	- 3 -
3.2 Grundlagen und Eigenschaften der antibiotischen Wirksamkeit.....	- 3 -
3.2.1 Wirkungsspektrum	- 5 -
3.3 Antibiotische Wirkmechanismen.....	- 6 -
4 Resistenzen.....	- 7 -
4.1 Definition	- 9 -
4.2 Formen von Resistenzen	- 9 -
4.2.1 Natürlich (primäre) Resistenz.....	- 9 -
4.2.2 Erworbene (sekundäre) Resistenz	- 10 -
4.2.3 Kreuzresistenz	- 10 -
4.2.4 Parallelresistenz	- 11 -
4.2.5 Multiresistenz	- 11 -
4.3 Entstehung von Resistenzen (Resistenzgenetik).....	- 12 -
4.3.1 Chromosomale Mutationen	- 12 -
4.3.2 Übertragbare Resistenzen	- 12 -

4.4	Bakterielle Resistenzmechanismen.....	- 15 -
4.4.1	Produktion von inaktivierenden Enzymen	- 15 -
4.4.2	Veränderung von Zielmolekülen.....	- 16 -
4.4.3	Permeabilitätsbarriere.....	- 17 -
4.4.4	Erhöhung und Verstärkung des zellulären Efflux	- 17 -
4.5	Resistenzbestimmung	- 17 -
4.5.1	Verfahren der Resistenzbestimmung.....	- 18 -
5	Prävention.....	- 23 -
5.1	Epidemiologie & Beobachtung.....	- 23 -
5.2	Überwachungssysteme.....	- 25 -
5.3	Aufklärung und Bewusstseinsbildung	- 26 -
5.4	Antimicrobial Stewardship	- 28 -
5.4.1	Voraussetzung zur Implementierung von ABS-Programmen.....	- 29 -
5.4.2	Strategie zur Optimierung des Verordnungsverhalten	- 31 -
5.4.3	Strategie zur Therapieoptimierung	- 32 -
5.5	One-Health-Konzept.....	- 33 -
5.6	Verstehen der Mechanismen hinter den Antibiotikaresistenzen.....	- 34 -
5.7	Forschung und Entwicklung forcieren.....	- 35 -
5.8	Alternativen	- 36 -
5.9	Häufige Fehler bei der Antibiotikatherapie	- 38 -
5.10	Leitsätze der antibiotischen Therapie.....	- 39 -
6	Harnwegsinfekt	- 40 -
6.1	Einteilung und Klassifikation	- 40 -
6.2	Risikofaktoren.....	- 44 -
6.3	Erreger	- 44 -
6.3.1	Bekanntes Resistenzen am Beispiel von Escherichia coli	- 46 -
6.3.2	Weitere bekannte Resistenzen.....	- 50 -

7	Diskussion und Schlussfolgerung	- 52 -
8	Literaturverzeichnis.....	- 54 -

Abkürzungen

ABR	Antibiotikaresistenz
ABS	antibiotic stewardship
AMR	antimicrobial resistance
ARB	antibiotic resistance breaker
AURES	Österreichische Resistenzbericht
BMSGPK	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
bzw	Siehe, beziehungsweise
CDSS	computerized decision-support systems
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNDi	Drugs for Neglected Diseases initiative
E. coli	Escherichia coli
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Center of Disease Control
EQA	external quality assessment
ESBL	Extended-Spectrum-beta-Lactam
FDA	U.S Food and Drug Administration
GARDP	Global Antibiotic Research and Development Partnership
GLASS	Global antimicrobial resistance Surveillance System
HWI	Harnwegsinfekt
LMICs	low- and middle-income Countries
LPAD	limited Population antibacterial Drug
MBK	minimale bakterizide Konzentration
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRE	multiresistenter Erreger
MRGN	multiresistente gramnegative
NINS	Niereninsuffizienz
PBP	Penicillinbindeprotein
RTF	Resistenzfaktor
USA	United States of America
VRE	Vancomycin resistenter Erreger
WHO	World health organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkungsweise Antibiotika. (3)	- 4 -
Abbildung 2: Angriffspunkte der Antibiotika bei Bakterien (PABS = p-Aminobenzoessäure, DHFS = Dihydrofolsäure, THFS = Tetrahydrofolsäure)(3).....	- 6 -
Abbildung 3: Erwerb einer Resistenz mittels Transformation (12)	- 13 -
Abbildung 4: Erwerb einer Resistenz mittels Transduktion (12).....	- 14 -
Abbildung 5: Erwerb einer Resistenz mittels Konjugation (12)	- 15 -
Abbildung 6: Agardiffusionstest (2).....	- 19 -
Abbildung 7: Agardiffusionstest (1).....	- 19 -
Abbildung 8: Beziehung zwischen Hemmhofdurchmesser und minimale Hemmkonzentration (MHK) (1).....	- 20 -
Abbildung 9: Bestimmung der MHK mittels Bouillonverdünnungsmethode (20).....	- 21 -
Abbildung 10: Epsilometer-Test am Beispiel von Staphylococcus aureus unter Einwirkung von Vancomycin und Teicoplanin. (21).....	- 22 -
Abbildung 11: Einteilung in spezifischen - und unspezifischen Harnwegsinfekt (24)..	- 41 -
Abbildung 12: Einteilung in ambulant- und nosokomial erworbene Harnwegsinfekte (45) ..	- 41 -
Abbildung 13: Einteilung in unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekt (24,41)...	- 42 -
Abbildung 14; komplizierende Faktoren einer Harnwegsinfektion nach S3-Leitlinie (46)...	- 43 -
Abbildung 15; Erregerspektrum von unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen unter Berücksichtigung diverser Risikofaktoren. (23).....	- 45 -
Abbildung 16; Escherichia coli – Aminopenicillin-resistent in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)	- 47 -
Abbildung 17; Escherichia coli - Fluorochinolone-Resistenz in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)	- 48 -
Abbildung 18; Escherichia coli - Aminoglykosid-Resistenz in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)	- 49 -
Abbildung 19; Escherichia coli - 3.-Generation-Cephalosporine-Resistenz in Prozent seit dem Jahr 2015 (47).....	- 50 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1; % Resistenzen von Enterokokken spp. (47).....	- 50 -
Tabelle 2; % Resistenzen von <i>K. pneumoniae</i> 2019 (47)	- 51 -
Tabelle 3; % Resistenzen von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2019 (47).....	- 51 -

Zusammenfassung

Hintergrund: Harnwegsinfekte gehören unter anderem zu den häufigsten bakteriell bedingten Erkrankungen weltweit. 40% aller Frauen weltweit erleiden einmal in ihrem Leben eine Harnwegsinfektion, 11% der über 18-jährigen Frauen sogar jährlich und in Krankenhäusern sind 30% aller Septitiden mit einem Harnwegsinfekt assoziiert. Die Häufigkeit, mit der diese Erkrankung auftritt, zeigt die Notwendigkeit einer wirkungsvollen Therapie. Jedoch kommt es durch den inadäquaten Einsatz und Missbrauch von Antibiotika zu einer alarmierenden Zunahme von bakteriellen Resistenzen gegenüber wirkungsvollen Medikamenten, was ein schwerwiegendes Problem für Gesundheitssysteme und die globale Gesellschaft darstellt.

Es ist ein rasches Handeln und Umdenken notwendig, um eine bevorstehende post-antibiotische Ära abzuwenden.

Material und Methoden: Im Rahmen dieser Diplomarbeit, bei welcher es sich um eine Literaturübersichtsarbeit handelt, wurde zur Informationsbeschaffung Fachliteratur im Sinne von Fachbüchern, wissenschaftlichen Artikeln, sowie Studien verwendet. Unter anderem wurden Plattformen wie „PubMed“ oder „Google Scholar“ als auch diverse Internetquellen genutzt, um einen systematischen Überblick über die Entstehung bakterieller Resistenzen, deren Mechanismen und die präventiven Maßnahmen zu geben.

Ergebnisse: Die Umkehr von bereits entstandenen Resistenzen ist nicht möglich, wodurch die Notwendigkeit besteht, die vorhandenen Antibiotika zielgerichtet und adäquat einzusetzen, um deren Wirksamkeit aufrecht zu erhalten. Weitere Präventionsschritte wie „Antibiotic-Stewardship Programme“, oder das Sammeln epidemiologischer Daten, um der Ausbreitung von Resistenzen entgegenzuwirken müssen forciert werden. Des Weiteren muss die Erforschung neuer wirksamer Medikamente vorangetrieben werden.

Diskussion: Zusammenfassend ist zu hoffen, dass ein Umdenken in der breiten Anwendung von Antibiotika stattfindet und die unternommenen Maßnahmen zur Prävention von Resistenzen erfolgreich sind, um die Wirksamkeit von Antibiotika aufrecht zu erhalten.

Schlüsselwörter: Origins and Evolution of Antibiotic Resistance, Mechanisms of antibiotic resistance, Prevention of antibiotic resistance, antibiotic stewardship, antibiotic resistance breaker, österreichischer Antibiotika-Resistenzbericht, Uropathogenic escherichia coli, urinary tract infection.

Abstract

Background: Urinary tract infections are among the most common bacterial-related diseases worldwide. 40% of all women worldwide experience a urinary tract infection once in their lifetime, 11% of the women over 18 years even annually and in hospitals 30% of all septicaemias are associated with a urinary tract infection. The frequency with which this condition occurs demonstrates the need for effective therapies. However, inadequate use and misuse of antibiotics is causing an alarming increase in bacterial resistance to effective drugs, which is a serious problem for healthcare systems and global society.

Rapid action and rethinking is needed to avert an impending post-antibiotic era.

Material and Methods: In the context of this thesis, which is a literature review, literature in the sense of reference books, scientific articles, as well as studies were used to gather information. Among other things, platforms such as "PubMed" or "Google Scholar" as well as various Internet sources were used to provide a systematic overview of the emergence of bacterial resistance, its mechanisms and preventive measures.

Results: A reversal of resistance that has already developed is not possible, resulting in the need for a targeted and adequate use of existing antibiotics to maintain their effectiveness.

Further preventive steps such as "antibiotic stewardship programs" or the collection of epidemiological data to counteract the spread of resistance must be accelerated.

Furthermore, the research of new effective drugs must be advanced.

Discussion: In conclusion, it is hoped that a rethinking of the widespread use of antibiotics will take place and that the measures taken to prevent resistance will be successful in maintaining the effectiveness of antibiotics.

Keywords: Origins and Evolution of Antibiotic Resistance, Mechanisms of antibiotic resistance, Prevention of antibiotic resistance, antibiotic stewardship, antibiotic resistance breaker, Austrian Antibiotic Resistance Report, Uropathogenic escherichia coli, urinary tract infection.

1 Einleitung

Die im vergangenen Jahrhundert stattgefundenene Entdeckung von Antibiotika ist mitunter eine der wichtigsten Errungenschaften der Medizingeschichte. Der Einsatz von Antibiotika hat die, mit bakteriellen Infektionen zusammenhängende Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt. Dennoch stellt der unsachgemäße und übermäßige Einsatz von Antibiotika die Gesundheitssysteme vor neue Herausforderungen: Er begünstigt die Entstehung von bakteriellen Resistenzen gegenüber diesen Medikamenten.

Diese Resistenzmechanismen ermöglichen es den Bakterien, in antibiotischen Konzentrationen zu überleben, welche normalerweise tödlich für diese sind. Das Resultat daraus: unzureichende Therapiemöglichkeiten und das teilweise oder vollständige Versagen der antiinfektiven Therapie. In solchen Fällen wird auf die sogenannten Reserveantibiotika zurückgegriffen, welche als „Ultima Ratio“ zu Deutsch, „als letzte Möglichkeit“ eingesetzt werden können, da sie zum Teil noch wirksam gegen bereits resistenztragende Bakterien sind. (4)

Als Mediziner/in steht man nahezu täglich mit Antibiotika und der Problematik bestehender Resistenzen in Kontakt, weshalb diesem Thema großes Interesse und besondere Bedeutung zugeschrieben werden sollte. Dem Leser/der Leserin soll im Rahmen dieser Literaturrecherche ein systematischer Überblick über Resistenzentwicklung und deren Mechanismen, sowie über präventive Maßnahmen, also die Möglichkeiten diesen entgegenzuwirken, gegeben werden.

Die grundsätzlichen Fragen im Zusammenhang mit dieser Thematik sind:

Warum und wie entstehen bakterielle Resistenzen?

Welche sind bereits bekannt?

Wo liegen die Probleme und wie kann in weiterer Folge entgegengesteuert werden, um die Wirksamkeit der Antibiotika und damit die Behandlung bakteriell bedingter Harnwegsinfekte aufrecht zu erhalten?

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit, bei welcher es sich um eine Literaturübersichtsarbeit handelt, wurde zur Informationsbeschaffung Fachliteratur im Sinne von Fachbüchern, wissenschaftlichen Artikeln, sowie Studien verwendet. Unter anderem wurden auch Plattformen wie „PubMed“ oder „Google Scholar“ als auch diverse Internetquellen wie zum Beispiel „Amboss“ genutzt, um einen systematischen Überblick über die Entstehung bakterieller Resistenzen, deren Mechanismen und die präventiven Maßnahmen zu geben.

Schlüsselwörter/Keywords, welche zur Suche passender Literatur in den Datenbanken verwendet wurden, sind:

Origins and Evolution of Antibiotic Resistance, Mechanisms of antibiotic resistance, Prevention of antibiotic resistance, antibiotic stewardship, antibiotic resistance breaker, österreichischer Antibiotika-Resistenzbericht, Uropathogenic escherichia coli, urinary tract infection.

3 Grundlagen der antibiotischen Therapie

3.1 Definition

Antibiotika sind antibakteriell wirksame Substanzen, welche gezielt gegen Erreger von Infektionskrankheit eingesetzt werden und je nach Wirkprinzip zu deren Abtötung oder der Hemmung ihrer Vermehrung führen.

Die ursprüngliche Definition von Antibiotika beschreibt diese als antibakteriell wirksame Naturstoffe, welche auf biosynthetischen Weg gewonnen werden. Es handelt sich dabei um natürlich gebildete Stoffwechselprodukte von Bakterien und Pilzen. Durch den technischen und medizinischen Fortschritt lassen sich bestimmte Antibiotika mittlerweile vollständig chemisch-synthetisch herstellen (diese kommen in der Natur nicht vor), wodurch eine Abgrenzung zwischen klassischen Antibiotika und Chemotherapeutika erschwert wird. Dieser Umstand bedingt, dass der Begriff „Antibiotika“ als Synonym für antibakteriell wirkende Pharmaka, also für biosynthetische, als auch für vollständig chemisch-synthetisch hergestellte Pharmaka verwendet wird. Der Ausdruck „Chemotherapie“ wird vom medizinischen Laien zumeist mit der nebenwirkungsträchtigen Krebstherapie assoziiert, wodurch sich der Begriff „Antibiotika“ in Zusammenhang mit einer antibiotischen Therapie eher empfiehlt. (1,3)

3.2 Grundlagen und Eigenschaften der antibiotischen Wirksamkeit

Antibiotika entfalten ihre Wirksamkeit hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität folgendermaßen:

1. Hemmen diese Arzneimittel die Vermehrung bzw. das Wachstum einer Bakterienpopulation so wird von Bakteriostase gesprochen. Ein wichtiger Parameter für die bakteriostatische Wirksamkeit (unter standardisierten Bedingungen) in vitro ist die MHK, die minimale Hemmkonzentration. Sie entspricht der niedrigsten Antibiotikumkonzentration unter welcher eine bakteriostatische Hemmung des Inokulums auftritt.

Die bakteriostatische Wirkung ist jedoch nur solange vorhanden, solange am Wirkort eine ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration vorhanden ist. Somit beschreibt die Bakteriostase einen reversiblen Wirkmechanismus. (1,3)

2. Kommt es hingegen zu einer irreversiblen Schädigung und Abtötung einer Bakterienpopulation so wird von bakterizider Wirkung gesprochen. Der

wegweisende Parameter hierfür wird als MBK, die sogenannte minimale bakterizide Konzentration bezeichnet. Darunter wird die niedrigste Antibiotikakonzentration verstanden, unter welcher die Abtötung von 99,9% der Bakterien (unter standardisierten Bedingungen) in vitro erfolgt.

Die Gruppe der bakterizid wirkenden Antibiotika unterscheidet weiterhin jene mit primär bakterizider Wirkung und jene mit sekundär bakterizider Wirkung. Erstere haben auch eine Wirkung auf sich nichtteilende (in Ruhe befindliche) Bakterien, während zweitere nur auf jene Bakterien eine Wirkung entfalten, welche sich im Teilungsprozess befinden. (1,3,5)

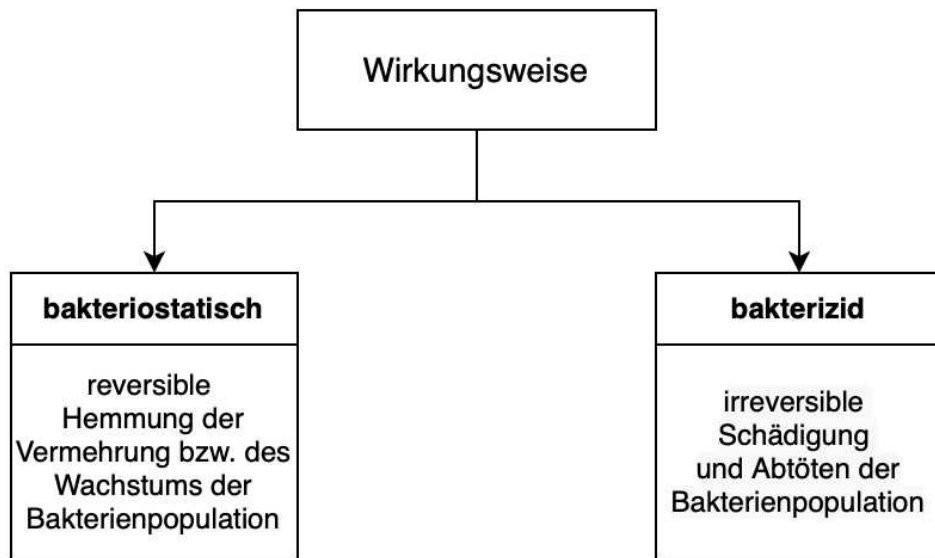


Abbildung 1: Wirkungsweise Antibiotika. (3)

Der Erfolg bzw. Misserfolg einer antibiotischen Therapie in vivo ist unter anderem von der am Infektionsort erreichbaren Konzentration des Antibiotikums, sowie von der MHK des Erregers abhängig. Aus dem Vergleich beider Parameter ergibt sich die bakteriologische Resistenzbestimmung, aus welcher in weiterer Folge das Antibiogramm resultiert.

Nach diesem kann der Erreger folgend eingeteilt werden:

1. „Sensibel“: die MHK ist niedriger als die bei gebräuchlicher Dosierung des Antibiotikums erreichbare Konzentration am Infektionsort.
2. „Mäßig sensibel“ bedeutet, dass das Antibiotikum unter höherer Konzentration, welche aber noch im empfohlenen Bereich liegt, die MHK übersteigt.
3. „resistent“ bezeichnet jenen Zustand, in welchem die MHK die zulässige Dosis des Antibiotikums übersteigt, und damit das Erreichen einer wirksamen Konzentration am Infektionsort nicht möglich ist. (3)

3.2.1 Wirkungsspektrum

Ein gegen alle Bakterien wirkendes Antibiotikum gibt es nicht. Jedes Antibiotikum weist ein bestimmtes Wirkspektrum auf.

Je nach Umfang, der in der Vermehrung gehemmten Mikroorganismen, wird entweder von Schmalspektrum- oder Breitspektrumantibiotika gesprochen.

Werden durch den Einsatz der Substanz viele unterschiedliche Erreger erfasst, so ist dessen Wirkspektrum sehr breit und wird dementsprechend als Breitspektrumantibiotikum bezeichnet.

Werden hingegen nur wenige Mikroben erfasst, wird von einem Schmalspektrumantibiotikum gesprochen. (1,6)

3.3 Antibiotische Wirkmechanismen

Antibiotika treten über eine Vielzahl von Mechanismen mit den Mikroorganismen in Kontakt und vermitteln ihre Wirkung über spezifische Angriffsorte, wie die unten angeführte Graphik mit Beispielen für Antibiotika zeigt. (3)

Antibiotische Wirkmechanismen:

- Hemmung der Zellwandsynthese (z.B. Penicillin G)
- Störung von Struktur und Funktion der Zellmembran (z.B. durch Daptomycin)
- Störung der Struktur und Funktion der bakteriellen DNA (z.B. Chinolone)
- Störung der ribosomalen Proteinsynthese:
 - Inhibierend (z.B. durch Tetracycline)
 - Fehlsteuernd (z.B. durch Aminoglykosidantibiotika)
- Störung der Folsäuresynthese (z.B. durch Sulfonamide) (3)

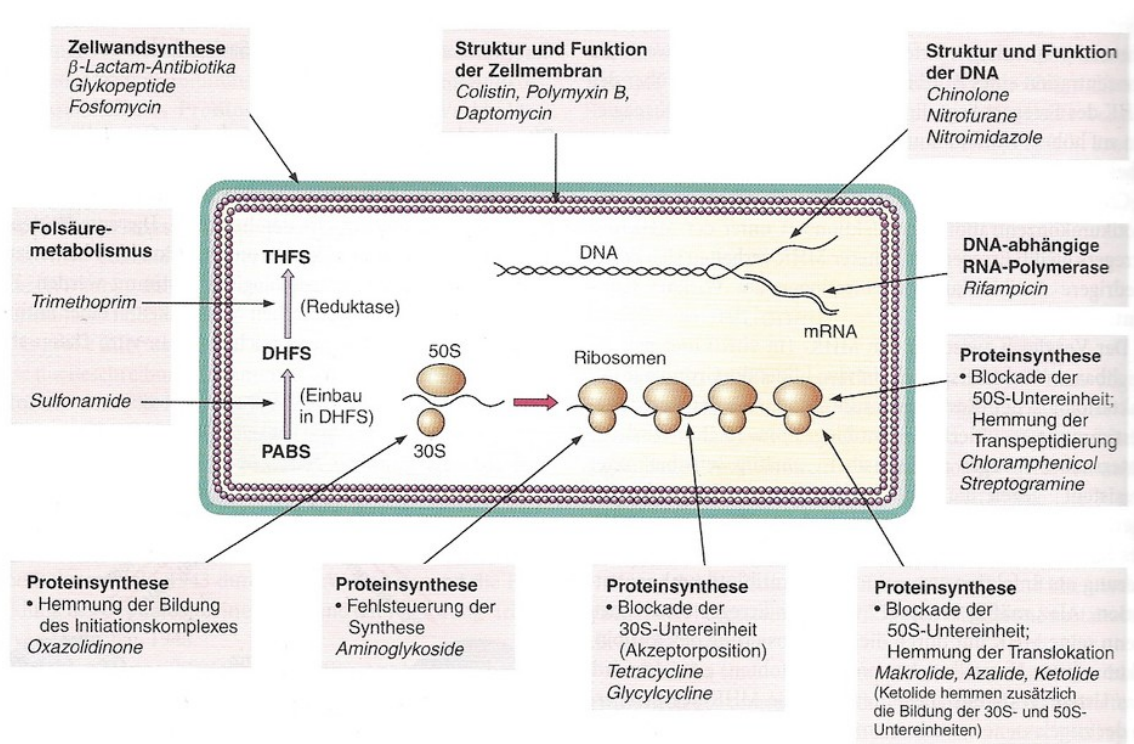


Abbildung 2: Angriffspunkte der Antibiotika bei Bakterien (PABS = p-Aminobenzoessäure, DHFS = Dihydrofolsäure, THFS = Tetrahydrofolsäure)(3)

4 Resistenzen

Die Entdeckung, Kommerzialisierung und routinemäßige Verabreichung von antimikrobiellen Verbindungen zur Behandlung von Infektionen haben die moderne Medizin revolutioniert und das therapeutische Paradigma verändert. In der Tat gehören Antibiotika zur Gruppe der wichtigsten medizinischen Interventionen, die für die Entwicklung komplexer medizinischer Ansätze benötigt werden, wie zum Beispiel modernste chirurgische Verfahren, Transplantation von Organen und die Behandlung von Krebspatienten, um nur einige zu nennen.

Die Bildung antibiotischer Resistenzen aber nähert sich in allen Teilen der Welt einem gefährlich hohen Niveau. Neue Resistenzmechanismen entstehen und verteilen sich über den gesamten Globus. Sie stellen eine ernsthafte Bedrohung unserer Fähigkeit dar bakterielle Infektionskrankheiten adäquat therapieren zu können. Sie führen zu einer wachsenden Liste an Infektionskrankheiten – so zum Beispiel Pneumonien, Tuberkulose, Sepsis, Gonorrhoe und bakterielle Lebensmittelvergiftungen – welche dadurch immer schwieriger, manchmal sogar unmöglich zu therapieren sind, da die Effektivität der Antibiotika zunehmend abnimmt. Resistenzen gegenüber Antibiotika führen auch zu höheren Kosten, zu längeren Krankenhausaufenthalten und zu einer höheren Mortalität. Tatsächlich hat die Weltgesundheitsorganisation die Antibiotikaresistenz als eine der drei wichtigsten Bedrohungen der öffentlichen Gesundheit des 21. Jahrhunderts eingestuft.

Es muss ein Umdenken und einen Wandel in der Handhabung und Verschreibung von Antibiotika geben, denn ohne ein schnelles Handeln steuern wir auf eine post-antibiotische Ära zu, in welcher gewöhnliche und normalerweise leicht verlaufende Infektionen erneut tödlich sein können. (7,8)

Laut einer Studie des Europäischen Zentrums für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) sterben jedes Jahr rund 33000 Menschen europaweit an einer Infektion mit einem Multiresistenten Erreger (MRE). Schätzungen zu Folge könnte es im Jahr 2050 ca. 390000 Tote allein in Europa bedingt durch resistente Erreger geben. (9)

Nicht nur die Anwendung am Menschen führt zu einer Zunahme an Resistenzen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist zum Beispiel die Anwendung von Antibiotika in der tierischen Nahrungsmittelproduktion. So gehören Antibiotika zu den wichtigsten und häufigsten Bestandteilen der Tierfutterproduktion. Dort werden diese hauptsächlich zur

Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten und zur Förderung des Wachstums eingesetzt. Die Verwendung kann zu Antibiotikarückständen in Lebensmitteln wie zum Beispiel Milch, Ei und Fleisch führen. Diese Rückstände können dann verschiedene Nebenwirkungen hervorrufen. Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Übertragung von antibiotikaresistenten Bakterien auf den Menschen aufgrund der mobilen Eigenschaften der Resistenz.

So hat zum Beispiel der Einsatz von Avoparcin, einem in der Tierzucht bis in die 90er Jahre des 20. Jahrhundert zugelassenen Glykopeptid, zur Bildung von glykopeptidresistenten Enterococcus-Arten geführt. Avoparcin wurde zur Reduktion der im tierischen Darm befindlichen bakteriellen Mikroflora eingesetzt, um so die Futterverwertung zu steigern und damit die Zeit bis zur Schlachtreife zu verringern. Zunächst kam es zum Auftreten von resistenten Enterococcus-ssp. im Darm der Tiere, welche dann durch unzureichend gegartes Fleisch auf den Menschen übertragen wurde. Dies führte zwar nicht zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der betroffenen Personen, jedoch kam es im Falle einer antibiotikapflichtigen Infektionskrankheit mit Anwendung von Glykopeptid-Antibiotika zur Selektion dieser Vancomycin-resistenten Enterokokken. (VRE). (9,10)

4.1 Definition

Von einer Resistenz eines Bakterienstammes gegenüber einem Antibiotikum wird dann gesprochen, wenn die minimale Hemmkonzentration des Erregers die höchstzulässige therapeutische Dosis übersteigt und somit ein in höchster therapeutischer Dosis eingesetztes Antibiotikum keinen Therapieerfolg erzielt. (11)

Die Entstehung von Resistenzen gegenüber antibakteriell wirkenden Substanzen ist ein natürliches und uraltes Phänomen, welches für das Fortbestehen von Bakterien überlebenswichtig war und nach wie vor ist. Diese evolutionär bedingte Entwicklung von unterschiedlichen bakteriellen Mechanismen sorgt dafür, die schädliche Wirkung von antibakteriell wirkenden Verbindungen aufzuheben. Obwohl viele Resistenzmechanismen schon Ewigkeiten vor der Anwendung von Antibiotika als Arzneimittel bestanden haben, kam es seit den 1950er Jahren durch den regelmäßigen und teilweise übermäßigen Gebrauch antibiotischer Substanzen zur Entstehung und Verbreitung von Resistenzgenen. (1)

4.2 Formen von Resistenzen

In diesem Kapitel werden die Resistenzformen und deren Einteilung näher erläutert.

4.2.1 Natürlich (primäre) Resistenz

Im Rahmen einer primären Resistenz besitzt das Bakterium bzw. der Bakterienstamm, genetische Eigenschaften, welche dafür sorgen, dass dem eingesetzten Antibiotikum die erforderliche Zielstruktur und damit der Angriffspunkt fehlt und es somit seine Wirkung nicht entfalten kann. Es handelt sich dabei um eine von Natur aus bestehende Unempfindlichkeit gegenüber antibakteriell wirkenden Substanzen.

So existieren zum Beispiel zellwandlose Bakterien (z.B. Chlamydien) die dementsprechend unempfindlich gegenüber Antibiotika sind, welche die Zellwandsynthese hemmen (β -Lactam-Antibiotika).

Ein weiteres konkretes Beispiel ist die Unwirksamkeit von Penicillin G bei gramnegativen Stäbchenbakterien. Die Substanz ist nicht in der Lage die äußere Membran der Bakterien zu überwinden und kann somit seinen Wirkort nicht erreichen. (1)

4.2.2 Erworbene (sekundäre) Resistenz

Der grundlegende Mechanismus in der Entstehung von Resistenzen ist die Mutation im bakteriellen Genom. Diese im Bakteriengenom festgelegte Veränderung führt zur Anpassung und Ausbildung von bakteriellen Strukturen, welche eine Unempfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum bedingen. Ein weiterer Faktor ist der unter bestehender antibiotischer Therapie aufkommende Selektionsdruck. Durch die Einwirkung antibiotischer Substanzen kommt es nur zur Abtötung der sensiblen Populationsmitglieder. Jene, zumeist in geringer Anzahl innerhalb einer ausreichend großen Bakterienpopulation vorkommenden Stämme, welche eine Resistenz gegenüber dem Chemotherapeutikum zeigen, werden nicht abgetötet, können sich dementsprechend weiter vermehren und ihre bestehende Resistenz weitergeben. Somit entstehen sekundäre Resistenzen durch die Selektion resistenter Stämme. Bleibt ein durch bakterielle Erreger ausgelöstes Infektionsgeschehen trotz adäquater Therapie erhalten, so äußert sich das klinisch als Therapieversagen.

Somit kann schlussgefolgert werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentstehung mit der Häufigkeit der Anwendung eines Chemotherapeutikums steigt.

Ein Beispiel für eine erworbenen Resistenz ist die bestehende Unempfindlichkeit bestimmter Bakterienstämme gegenüber β -Laktam-Antibiotika. Sie können durch die Aktivierung der β -Laktamase (Enzym), den β -Laktamring des Antibiotikums spalten und den Wirkstoff damit unschädlich machen. Ein Beispiel hierfür wäre der Einsatz von Penicillin zur Behandlung einer Staphylokokkeninfektion. (12)

Hier sei noch erwähnt, dass es im Rahmen erworbener Resistenzen wichtig ist, die plasmidgebundenen Resistenzen, welche sich aufgrund der Übertragung zwischen Bakterien rascher ausbreiten, von den chromosomalen Resistenzen zu unterscheiden. (13)

4.2.3 Kreuzresistenz

Unter einer Kreuzresistenz wird die, gegenüber zwei oder mehreren Antibiotika bestehende, Unempfindlichkeit eines Bakterienstammes verstanden. Diese antibiotischen Substanzen weisen zumeist eine gleichartige chemische Struktur oder einen gleichen Wirkmechanismus auf. Hierbei handelt es sich um einen einzigen Resistenzmechanismus, welcher für die Unempfindlichkeit gegenüber mehreren Antibiotika ursächlich ist. Ein

Beispiel für eine Kreuzresistenz ist die Unempfindlichkeit der β -Laktamase gegenüber Cephalosporinen und Penicillinen. (14)

4.2.4 Parallelresistenz

Von einer Parallelresistenz wird dann gesprochen, wenn eine Resistenz gegenüber einer Substanz mit einer Unempfindlichkeit gegen eine zweite Substanz gekoppelt ist. Ein Beispiel für eine Parallelresistenz ist die Extended Spectrum Beta-Lactamase-Resistenz (ESBL) und Chinolonresistenz bei Escherichia Coli. (1)

4.2.5 Multiresistenz

Unter einer Mehrfach- oder Multiresistenz wird die Unempfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika aus unterschiedlichen Antibiotikaklassen verstanden. Zumeist versteht man darunter Bakterienstämme, welche gegenüber 3 oder mehr Antibiotika Resistenzen entwickelt haben. (14)

Unter dem Begriff „ESKAPE“ sind die wichtigsten humanpathogenen Keime zusammengefasst, welche Mehrfachresistenzen gegenüber Antibiotika entwickelt haben.

ESKAPE steht dabei für:

- E: Enterococcus faecium
- S: Staphylococcus aureus
- K: Klebsiella pneumoniae
- A: Acinetobacter baumannii
- P: Pseudomonas aeruginosa
- E: Enterobacter spp. (15)

Als besonders problematisch stellen sich dabei gramnegative Keime heraus, welche gegen 3 (3MRGN, **multiresistente gramnegative**) oder eventuell sogar 4 (4 MRGN) der wirksamsten Antibiotikaklassen (= Penicilline, Carbapeneme, Cephalosporine, Fluorchinolone) Kombinationen von Resistenzmechanismen gebildet haben.

Initial werden Infektionen bedingt durch ESKAPE-Erreger inadäquat behandelt, was zum häufigen Auftreten von Therapieversagen führt. (1,16)

4.3 Entstehung von Resistenzen (Resistenzgenetik)

Es existieren grundsätzlich nur zwei Mechanismen, durch welche Resistenzen gegenüber Antibiotika entstehen können: zum einen ist dies eine Mutation in bestehender genetischer Information (chromosomale Mutation), zum anderen durch die Aufnahme von genetischer Information, welche von resistenten Bakterien stammt (Übertragung von Resistenzgenen). (12)

4.3.1 Chromosomale Mutationen

Eine spontane Mutation im bakteriellen Genom kommt mit einer Häufigkeit von $10^{-6} - 10^{-8}$ in einer Bakterienpopulation vor. Diese Mutationen können in Form einer Punktmutation auftreten oder aber auch in Form größerer Veränderungen der DNA im Sinne einer Inversion, Translokation, Duplikation, Insertion oder Deletion. Je nach Ausprägung der Mutation kommt es zur Entstehung einer Resistenz gegenüber einem oder mehreren antibiotischen Substanzen. (12)

4.3.2 Übertragbare Resistenzen

Im Gegensatz zur spontan erworbenen Resistenz erfolgt hier der Erwerb der Resistenz durch DNA-Aufnahme, welche alle Informationen zur Entwicklung und Kodierung einer Resistenz enthält. Über folgende Mechanismen kann eine solche DNA in den Mikroorganismus aufgenommen werden:

- Transformation:

Hierbei wird aus der Umgebung freie DNA, welche zum Beispiel durch untergegangene Artgenossen frei geworden ist und welche die Informationen einer oder mehrerer Resistenzen in ihrem Erbgut trägt, in das aktive Bakterium aufgenommen und in dessen Genom integriert. Damit verfügt die Zelle über den genetischen Code einer antibiotischen Resistenz. Für die DNA-Aufnahme zuständig sind spezielle Membranproteine, welche den Vorgang der Aufnahme erst ermöglichen. Sind diese nicht vorhanden, so ist eine Aufnahme der DNA und in weiterer Folge der Erwerb einer Resistenz per Transformation nicht möglich. (12)

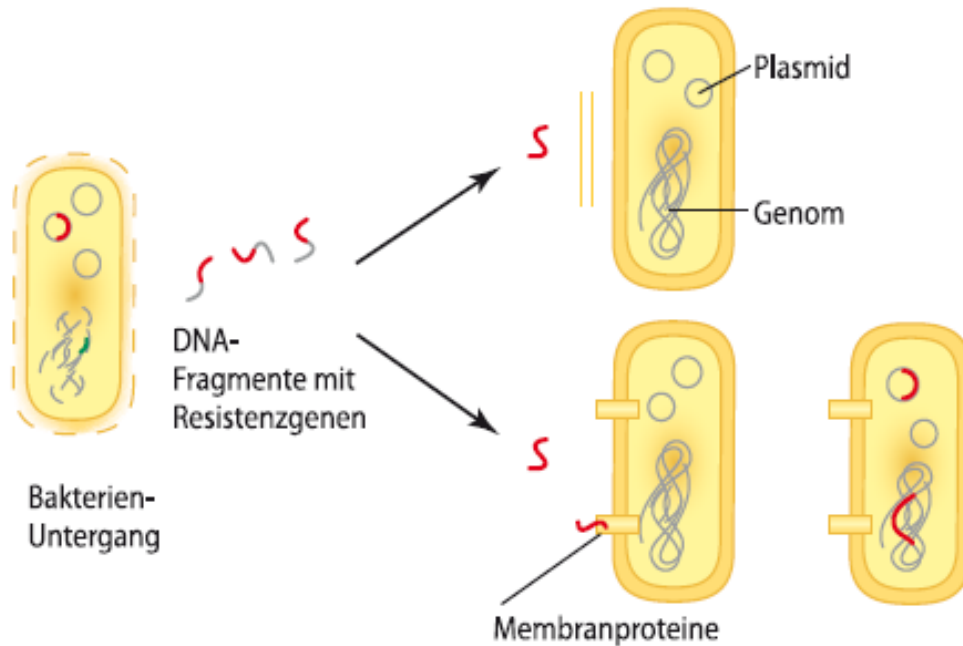


Abbildung 3: Erwerb einer Resistenz mittels Transformation (12)

- Transduktion:

Ein weiterer Mechanismus der Übertragung ist die sogenannte Transduktion, welche eine Form des horizontalen Gentransfers beschreibt. Hierbei können zwei Phänomene auftreten: Zum einen wird die Wirtszelle von einem Bakteriophagen (Virus) infiziert und sein Genom in das Bakterium eingebracht. In weiterer Folge entstehen neue Phagen, bei deren Vermehrung Teile des Wirtgenoms in das Phagengenom übernommen werden. Die dabei entstehenden Partikel werden als „transducing particles“ bezeichnet. Lysiert die Wirtszelle schlussendlich, werden die frischen Phagen mit der in ihrem Gen neu enthaltenen Information einer Resistenz freigelassen und können weitere Zellen damit infizieren. Zum anderen kann es dazu kommen, dass das Phagengenom in das Bakterium eingebracht und mittels eines Enzyms, der sogenannten Integrase, in das bakterielle Erbgut als Prophage integriert wird und dort in Ruhe verweilt, ohne dass dabei neue Phagen entstehen. Im Rahmen dieses Prozesses erwirbt die Wirtszelle somit neue Eigenschaften, wie zum Beispiel eine Resistenz gegenüber bestimmten antibiotischen Substanzen. Der zuletzt genannte Weg des Resistenzserwerbs wird als Lysogenie bezeichnet. (1,12)

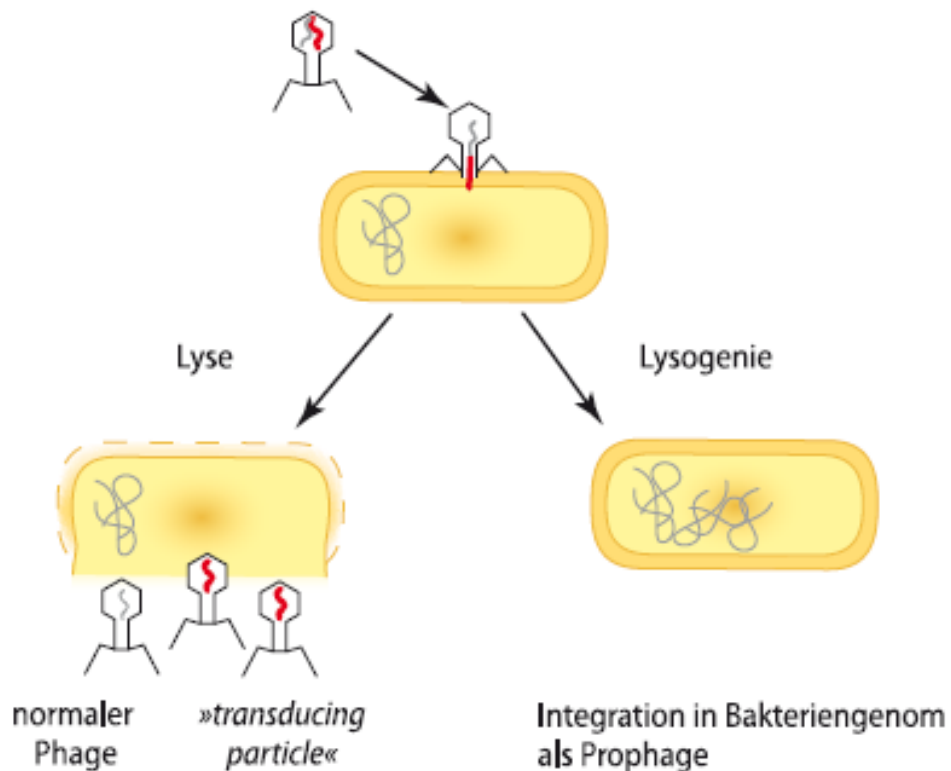


Abbildung 4: Erwerb einer Resistenz mittels Transduktion (12)

- Konjugation

Unter Konjugation wird eine Art der Erbgutweitergabe verstanden, bei welcher die Übertragung genetischer Informationen im Sinne von Plasmid-DNA oder chromosomaler Fragmente über einen sogenannten Fertilitäts- oder Sexpilus von einer Donorzelle auf einen Rezipienten (Empfängerzelle) stattfindet. Diese genetischen Informationen beinhalten die Informationen für eine antibiotische Resistenz, welche so von einer Bakterienzelle zur nächsten weitergegeben werden können. Beinhaltet das Plasmid nicht nur die Information für die Resistenz, sondern auch die Information zur Ausbildung des Sexpilus, so spricht man von einem Resistenztransferfaktor (RTF). Auch sogenannte Transposonen („springendes Gen“), welche Sequenzen von Nukleotiden beinhalten, die für den Einbau der Informationen in das bakterielle Genom sorgen, können als Träger von Resistenzgenen fungieren und für eine Weitergabe sorgen. (1,12)

Eine Weitergabe von Informationen per Konjugation ist nicht nur zwischen Bakterien des gleichen Bakterienstammes möglich, sondern auch speziesübergreifend und zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien möglich. (12)

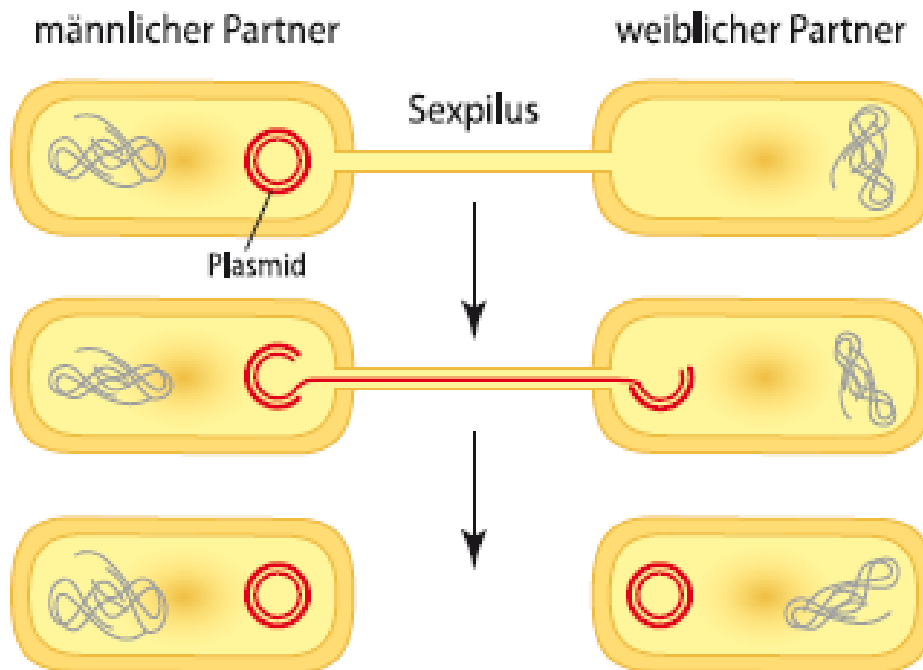


Abbildung 5: Erwerb einer Resistenz mittels Konjugation (12)

4.4 Bakterielle Resistenzmechanismen

Bakterien haben, um ihr Überleben zu sichern, im Laufe der Evolution ausgeklügelte Mechanismen entwickelt, mit denen sie sich vor Abtötung durch antimikrobielle Moleküle schützen können. (7)

Nachfolgend werden die häufigsten und effizientesten bakteriellen Strategien zur Bekämpfung antibiotisch wirksamer Substanzen näher erläutert.

4.4.1 Produktion von inaktivierenden Enzymen

Die Produktion von Enzymen, die in der Lage sind, chemische Veränderungen am antimikrobiellen Molekül vorzunehmen, ist ein bekannter und sehr erfolgreicher Mechanismus der erworbenen Antibiotikaresistenz sowohl bei gram-negativen als auch bei gram-positiven Bakterien. Zur Bekämpfung von antibiotischen Substanzen werden dabei entweder chemisch spezifische Einheiten an die bestehende Verbindung des Medikaments angehängt oder aber die Destruktion derselbigen bewirkt, womit das Antibiotikum nicht mehr mit seinem Ziel in Interaktion treten kann. (7,12)

Die enzymatische Inaktivierung von antibiotischen Substanzen durch Antibiotika-produzierende Bakterien wird als Ursprung von Resistenzgenen angesehen. Damit konnten sich diese Bakterien vor ihren selbst produzierten Antibiotika schützen. (9)

Zu den inaktivierenden Enzymen gehören:

- β -Laktamasen
- Aminoglykosid-modifizierende Enzyme
- Chloramphenicol-Azetyltransferasen
- Erythromycin-Esterasen (12)

4.4.2 Veränderung von Zielmolekülen

Bei dieser Art der Resistenzbildung wird die Wirkung des Antibiotikums aufgehoben, indem die Angriffsstelle gestört wird. Dies kann auf verschiedene Arten erfolgen:

Zum einen kann dies durch den Schutz der Zielstruktur erfolgen, wobei im Rahmen dieser Taktik verhindert wird, dass das Antibiotikum die Zielstelle überhaupt erst erreicht.

Ein anderer Weg, auf welchem eine Resistenz gebildet werden kann, liegt in der Modifikation der Zielstruktur, wodurch eine herabgesetzte Affinität des Wirkstoffes für das Zielmolekül bewirkt wird, ohne dass sich die natürliche Funktion des Zielmoleküls ändert.

Eine weitere Methode, mit welcher Bakterien die Wirkung umgehen können, ist die Bildung neuer Zielmoleküle, welche ähnliche biochemische Eigenschaften haben, sowie eine ähnliche Funktion erfüllen, jedoch nicht durch das Antibiotikum gehemmt werden können. (7)

Ein Beispiel hierfür ist die Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegen Methicillin und alle β -Laktamantibiotika, welche sehr häufig und äußerst relevant ist. Dabei wird aufgrund einer neu gebildeten Geninformation zusätzlich zu den Penicillinbindeproteinen (PBP) ein weiteres verändertes PBP, das sogenannte PBP2a beziehungsweise das PBP2c gebildet. Die Affinität von Methicillin und aller β -Laktame gegenüber diesen Proteinen ist stark vermindert, wodurch deren Funktion nicht mehr beeinträchtigt wird. Daher ist es den Bakterien möglich ihre Zellwand weiterhin ungehindert aufzubauen, obwohl PBP gehemmt ist, da die Funktion von PBP2a erhalten ist. (1)

4.4.3 Permeabilitätsbarriere

Viele von den verwendeten Antibiotika haben ihre Zielstruktur im Inneren der Zelle (intrazellulär), oder in der zytoplasmatischen Membran, also im Bereich der inneren Membran. Somit müssen die angewendeten Wirkstoffe die äußere und/oder innere Membran passieren, um ihre antimikrobielle Wirkung entfalten zu können. Um diese Hürden passieren zu können, werden Porine, wassergefüllte Diffusionskanäle, genutzt. Eine strukturelle Veränderung in diesen Porinkanälen führt dazu, dass Antibiotika nicht mehr in die bakterielle Zelle aufgenommen werden und damit ihre Wirksamkeit verlieren. Ein Vertreter und gutes Beispiel für die Auswirkung von Veränderungen der Porine ist *Pseudomonas aeruginosa*. Viele der zugehörigen Stämme besitzen besondere, impermeable Kanäle, die nur noch von sehr wenigen Antibiotika überwunden werden können. (1,7,12)

4.4.4 Erhöhung und Verstärkung des zellulären Efflux

Bei dieser Methode der bakteriellen Resistenz machen sich bakterielle Pathogene ein System zu Nutze, welches sie physiologischer Weise besitzen und regulär verwenden. Diese Transmembranproteine, auch Effluxpumpen genannt, dienen dazu, toxische Verbindungen aus der Zelle zu schleusen und können bei Bedarf auch hochreguliert werden. Es existiert eine Vielzahl solcher Systeme, welche auch antimikrobiell wirkende Moleküle aus der Zelle transportieren und damit das Abfluten eines Antibiotikums bewirken, sodass die Wirkung ausbleibt, da das Antibiotikum noch vor Erreichen der Zielstruktur im Inneren der Bakterienzelle wieder abtransportiert wird. Sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien besitzen solche Effluxpumpen, welche substratspezifisch (gegen ein Antibiotikum wirksam) sind oder aber auch eine breite Substanzspezifität (dementsprechend gegen mehrere Antibiotika wirksam) besitzen können.

So zum Beispiel sind Bakterien der Proteusspezies aufgrund der Effluxpumpen gegenüber Tetracyklinen resistent. (1,7,12)

4.5 Resistenzbestimmung

Das Ergebnis der Bestimmung von Antibiotikaresistenzen von Bakterien wird als Antibiogramm bezeichnet. Eine adäquate Interpretation des Antibiogramms ist für eine effektive Therapie einer bakteriellen Infektionskrankheit von größter Bedeutung. Diese

Bestimmung ist zu einem unerlässlichen Hilfsmittel geworden, um die richtige Wahl des einzusetzenden Antibiotikums treffen zu können und um mögliche erworbene Resistenzen zu detektieren. Natürliche Resistenzen werden aus der Bestimmung der bakteriellen Spezies abgeleitet.

Im Wesentlichen verfolgt die antibiotische Resistenzbestimmung zwei grundlegende Ziele: Zum einen dient sie der Absicherung einer antibiotischen Therapie, zum anderen soll sie über das Auftreten und die Verbreitung von antibiotischen Resistenzen informieren.

Es versteht sich von selbst, dass es aus Kosten- sowie Kapazitätsgründen nahezu unmöglich ist, in einem Krankenhaus, in welchem 30 oder sogar mehr unterschiedliche Antibiotika in Verwendung sind, für jedes einzelne eine Resistenzbestimmung durchzuführen.

In diesen Fällen bedienen sich Laboratorien folgender Vorgehensweise:

Bestimmte bakterielle Resistenzmechanismen führen zu einer Unempfindlichkeit eines Keims gegen alle einer Substanzklasse zugehörigen Präparate. Damit liegt eine Kreuzresistenz vor, welche die Möglichkeit bietet, eine bestimmte antibiotische Substanz heranzuziehen und auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Das Ergebnis dieses Testpräparats kann dann durch die Kenntnis der Kreuzresistenzen oder aufgrund der Kenntnis über Wirkungsweise ähnlicher Substanzen auf diese übertragen werden.

Ein Beispiel hierfür wäre die bestehende Resistenz von Staphylokokken gegen β -Laktamantibiotika, aufgrund der Bildung einer β -Laktamase. Dieser Umstand bedingt eine Unempfindlichkeit gegenüber allen Substanzen, welche auf diese β -Laktamase empfindlich reagieren. (2,17,18)

4.5.1 Verfahren der Resistenzbestimmung

4.5.1.1 *Agardiffusionstest*

Bei diesem standardisierten Verfahren liegen die zu testenden bakteriellen Erreger in einer Suspension vor, welche auf einen Nährboden aufgebracht und ausgestrichen wird. Nachfolgend werden mit unterschiedlichen Antibiotika getränkte Papierplättchen, mit genau festgelegter Menge an Antibiotikum aufgebracht, wobei es durch Diffusion derselbigen im Agar zur Ausbildung eines Konzentrationsgefälles kommt. Es folgt eine Bebrütung über mehrere Stunden, unter welcher sich ein Bakterienrasen bildet. Je nach bestehender Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber dem wirksamen Antibiotikum, entstehen im Durchmesser verschieden große Hemmhöfe. In der unmittelbaren Nähe des

Papierblättchen wird ein Wachstum der Bakterien durch die hohe Konzentration unterbunden. Mit zunehmendem Abstand verringert sich die Konzentration und fällt schließlich unter einen kritischen Wert, ab welchem ein Wachstum wiederum möglich ist. Die Abmessung der Hemmhofgröße steht im Verhältnis zur MHK.

Die Ergebnisse können in sensibel, mäßig sensibel und resistent (kein Hemmhof) eingeteilt werden. (1,2)



Abbildung 6: Agardiffusionstest (2)

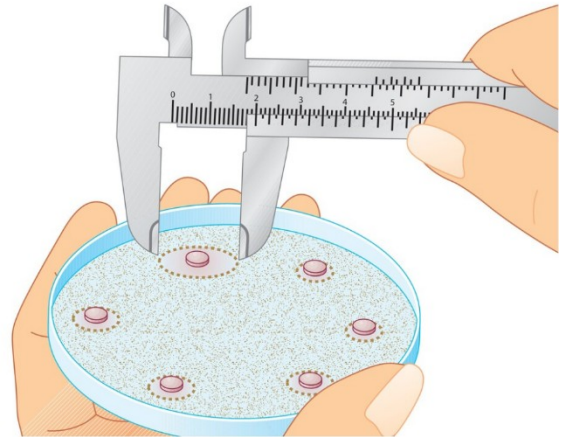


Abbildung 7: Agardiffusionstest (1)

Die Beziehung zwischen dem Hemmhofdurchmesser und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wird mit einer Regressionsgeraden dargestellt. Für fast jedes Antibiotikum und gängige Bakterium wurden mittels Bakterienisolate solche Geraden erstellt. Mit ihnen lässt sich nach exakter Messung des Hemmhofdurchmessers im Labor auf die MHK zurückschließen.

In Abbildung 8 ist ein Beispiel angeführt, bei welchem der Hemmhofdurchmesser 10 mm beträgt. Wird der Kreuzungspunkt mit der Regressionsgeraden auf die Horizontalachse gelotet ergibt sich eine MHK von ungefähr 32mg/l. Läge der vorgegebene Breakpoint bei 2mg/l, würde man das betrachtete Bakterium als resistent gegenüber dem Antibiotikum werten. (1)

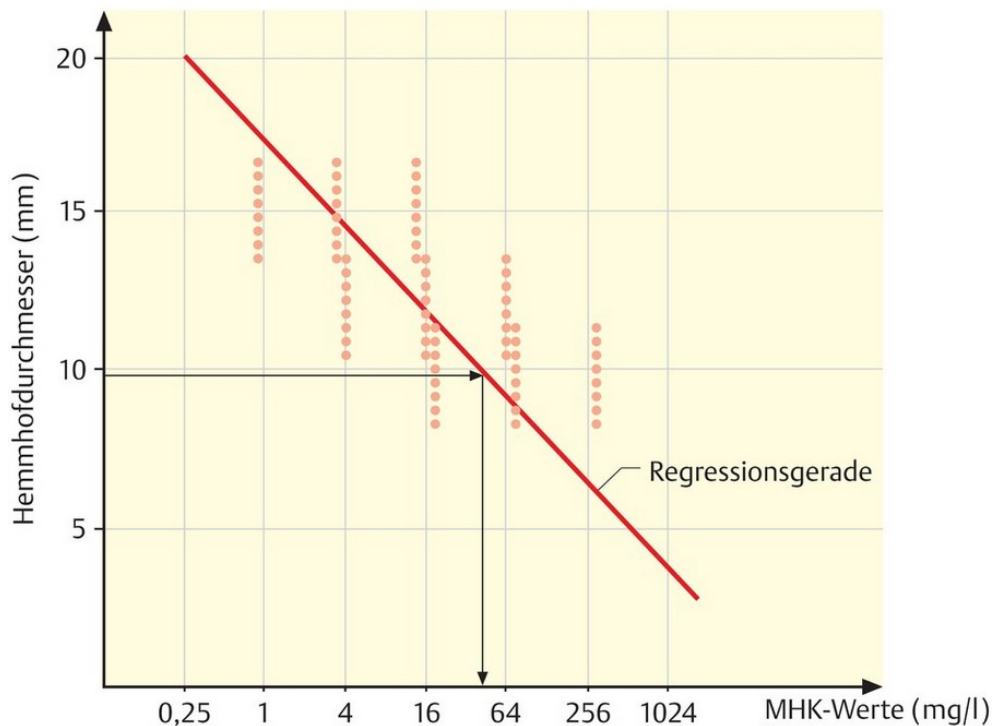


Abbildung 8: Beziehung zwischen Hemmhofdurchmesser und minimale Hemmkonzentration (MHK) (1)

4.5.1.2 Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration

Die antibiotische Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber einem Antibiotikum wird durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) beschrieben. Sie ist die niedrigste Konzentration, unter welcher kein Wachstum der Erreger nachgewiesen werden kann. Diese wird zumeist in Milligramm/Liter (mg/l) angegeben. Somit besteht die Möglichkeit des direkten Vergleichs von erreichbaren Serumkonzentrationen des jeweiligen Wirkstoffes. (19)

Zur konkreten Bestimmung verwenden Laboratorien den Bouillondilutionstest oder den Epsilometertest.

Im Rahmen des Bouillondilutionstest (Abbildung 9) werden Nährlösungen hergestellt, welche in absteigender Konzentration ein Antibiotikum enthalten. Diese werden mit der jeweils gleichen Anzahl an Bakterien beimpft. Die sogenannte Wachstumskontrolle, als auch jene Lösungen mit einer sehr niedrigen Antibiotikakonzentration, trüben aufgrund der bestehenden Vermehrung der Bakterien nach 24 Stunden ein. Sie sind dementsprechend unempfindlich gegenüber dem Antibiotikum. Jene Nährlösungen mit einer ausreichend hohen, also das Wachstum hemmenden Antibiotikakonzentration trüben nicht ein. Die

niedrigste Konzentration, durch welche ein Wachstum vollständig gehemmt wird, wird als minimale Hemmkonzentration bezeichnet. (1)

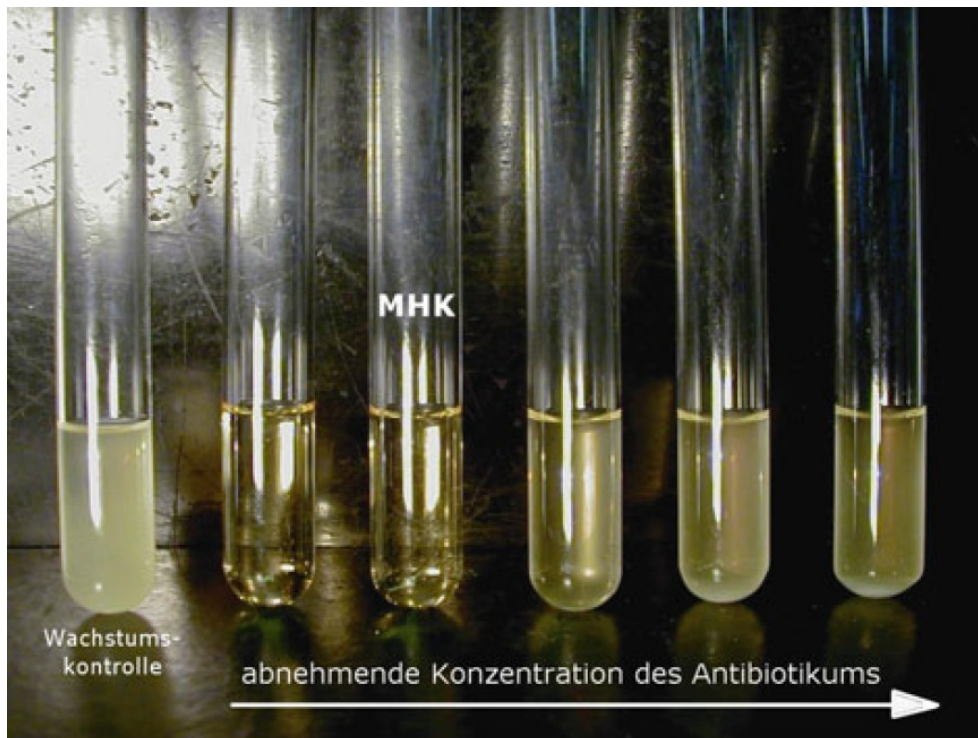


Abbildung 9: Bestimmung der MHK mittels Bouillonverdünnungsmethode (20)

Beim Epsilometer-Test wird ein antibiotikagetränkter Teststreifen verwendet, welcher ein Konzentrationsgefälle des Antibiotikums vom Anfang bis zum Ende aufweist. Es bildet sich eine tropfenförmige Zone um den Teststreifen auf dem beimpften Nährboden. Die jeweilige Wirkstoffkonzentration in den einzelnen Segmenten ist auf den Teststreifen aufgedruckt. Somit kann die minimale Hemmkonzentration auf der Skala zwischen Teststreifen und Bakterienwachstum direkt abgelesen werden. (1)

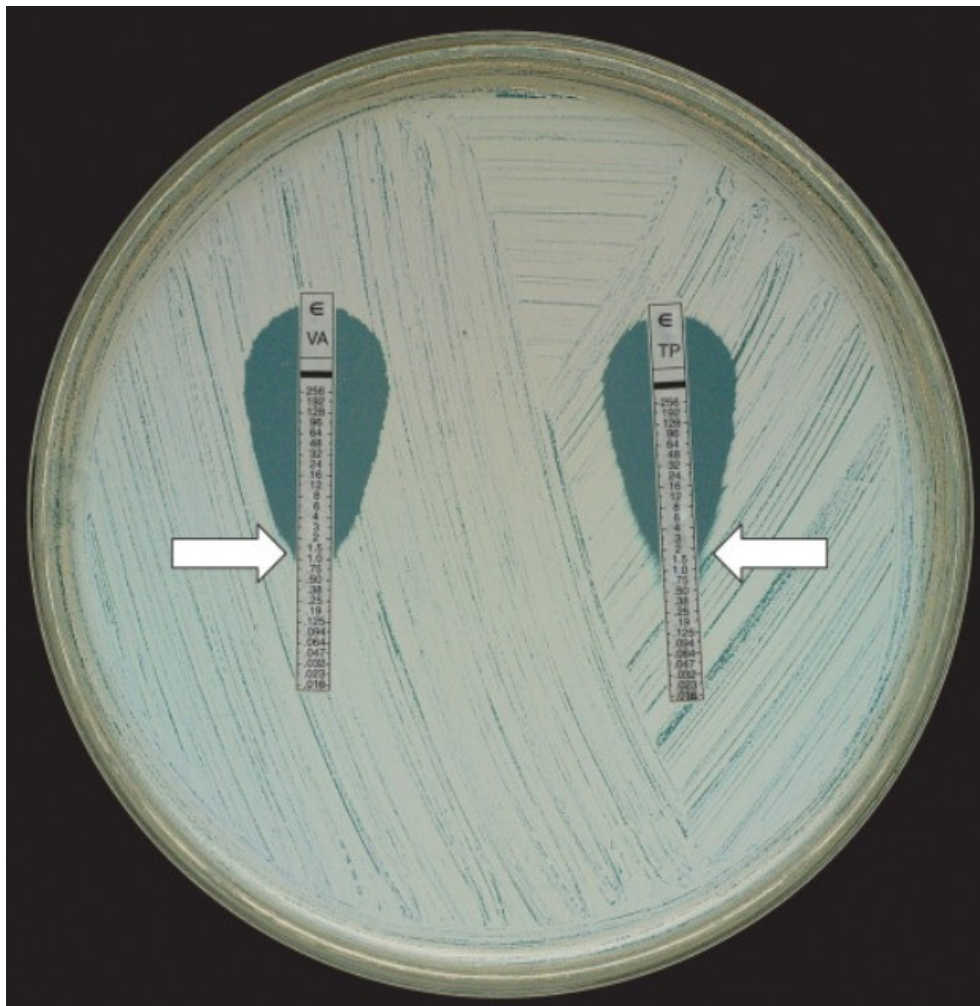


Abbildung 10: Epsilometer-Test am Beispiel von *Staphylococcus aureus* unter Einwirkung von Vancomycin und Teicoplanin. (21)

5 Prävention

Alexander Fleming, Bakteriologe und einer der Entdecker des Antibiotikums Penicillin sagte in weiser Voraussicht in seiner Nobelpreisrede 1945:

„the time may come, when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant“.(22)

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ist eine direkte Reaktion auf den Missbrauch von Antibiotika im Gesundheitswesen, in der Tierindustrie, der Landwirtschaft und der Aquakultur. Der Missbrauch bezieht sich hierbei auf die Verwendung ohne Notwendigkeit, die Verwendung ohne Verschreibung, die Selbstmedikation, die unregelmäßige oder unterbrochene Dosierung oder die gemeinsame Nutzung von Antibiotika. Die Bekämpfung von antibiotischen Resistenzen durch Erkennung, Vorbeugung und Kontrolle von Resistenzen erfordert strategische, koordinierte und anhaltende Anstrengungen die wiederum nationales und internationales Engagement von Regierungen, Wissenschaft, Industrie, Gesundheitsdienstleistern und der breiten Öffentlichkeit voraussetzen. Als Nutzen würde nicht nur die Patientenversorgung verbessert, sondern auch das Wirtschaftswachstum und die nationale sowie internationale Sicherheit gefördert werden. (22)

5.1 Epidemiologie & Beobachtung

Epidemiologische Daten liefern Erkenntnisse über die Verteilung von Faktoren, die Gesundheit und Krankheit in Populationen bestimmen. Daten zur Epidemiologie von Antibiotikaresistenzen (ABR) und Infektionskrankheiten sind wichtig, um unser Verständnis für die Muster des Gebrauchs und Missbrauchs von Antibiotika und deren Folgen zu erweitern. (22)

So zum Beispiel zeigen Daten, dass Durchfallerkrankungen in LMICs (low- and middle-income Countries) die zweithäufigste Todesursache bei Kindern sind und jährlich 1,1 Millionen Menschen das Leben kostet. Ungefähr 70% der Durchfallerkrankungen sind eher viral bedingt als bakteriell und dennoch sind Antibiotika das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung. In Indien, Indonesien, Nigeria und Brasilien, 4 Ländern mit mittleren

Einkommen, werden jährlich geschätzt 500 Millionen Antibiotika zur Behandlung von viralen und bakteriellen Durchfallerkrankungen eingesetzt.

Der unsachgemäße Einsatz der Antibiotika wie in diesem Fall, ist eine der Hauptursachen für die Zunahme von antibiotischen Resistenzen. Dabei liegt das große Problem in einer mangelnden sanitären Versorgung und in einem unzureichenden Zugang zu sauberem Trinkwasser. Laut Studien könnte das Auftreten von Durchfallerkrankungen in diesen Ländern um 60% vermindert werden, wenn der Zugang zu sauberem Trinkwasser und zu einer verbesserten sanitären Infrastruktur gewährleistet wären.

Dementsprechend liegt hier das Problem nicht nur im Bereich der Behandlung, sondern auch im Bereich der Prävention solcher Erkrankungen. Die Beobachtungen liefern einen wertvollen Beitrag im Kampf gegen antibiotische Resistenzen, da aufgrund dieses Wissens, Problemen auf einer anderen Ebene, in diesem Beispiel der präventiven Ebene, begegnet werden kann. So könnte die Entstehung von Resistenzen durch sauberes Trinkwasser und einer intakten sanitären Versorgung verringert werden, da der Einsatz von Antibiotika auf Grund des wesentlich geringeren Auftretens der genannten Krankheiten nur mehr in unbeträchtlichem Ausmaß notwendig wäre. (22)

Bezogen auf die Epidemiologie von Harnwegsinfektion kann folgendes gesagt werden:

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionen weltweit, von denen jährlich 150 Millionen Menschen betroffen sind. Allein in den USA sind schätzungsweise 10,5 Millionen Arztbesuche per anno Folge eines Harnwegsinfektes, sowie 2-3 Millionen Aufnahmen in der Notaufnahme. Die gesellschaftlichen Kosten, (Gesundheitskosten inklusive des Arbeitsaufwandes) belaufen sich dafür auf etwa 3,5 Milliarden US-Dollar pro Jahr.

Etwa 40% aller Frauen entwickeln einmal in ihrem Leben einen Harnwegsinfekt, 11% aller Frauen über 18 Jahre machen sogar jährlich eine Harnwegsinfektion durch. Des Weiteren stehen Harnwegsinfekte auf Platz 2 der häufigsten bakteriell bedingten Infektionen im Kindesalter und werden nur von Infektionen der oberen Atemwege übertrumpft.

Im Krankenhaus erworbene Harnwegsinfekte sind mitunter eine der häufigsten Erkrankungen und stehen in jeglicher Statistik ganz oben auf der Liste. In Krankenhäusern sind ca. 30% aller Septitiden mit Harnwegsinfekten assoziiert bzw. gehen von einem Harnwegsinfekt aus. Daher gehört die Abklärung einer Harnwegsinfektion zur Routinediagnostik bei Fieber in der Notaufnahme oder im stationären Setting.

Eine häufige Ursache für die hohen Zahlen an Infekten der Harnwege liegt am Gebrauch von Blasendauerkathetern. Studien zeigen, dass 48h nach der Anlage 10-20% der Urine nicht mehr steril sind, 30 Tage nach Anlage nur noch ein sehr geringer Prozentsatz ohne bakterielle Besiedelung vorliegt.

Bis zu einem Viertel dieser Patienten/Patientinnen entwickeln daraufhin eine symptomatische Harnwegsinfektion, sich häufig als Pyelonephritis präsentierend.

Daher sollte nicht nur die Anlage eines Katheters kritisch hinterfragt werden, sondern auch regelmäßig überprüft werden, ob der Blasenkatheter entfernt werden kann, anstatt zuzuwarten, bis eine antibiotische Therapie notwendig wird. (23,24)

5.2 Überwachungssysteme

Für das Verständnis und die Kontrolle von Resistenzen sind Überwachungsprogramme entscheidend und mittlerweile unerlässlich geworden. Eine valide Überwachung kann in länderübergreifende Längsschnittstudien integriert werden, um auftretende Veränderungen der Resistenz im Laufe der Zeit in verschiedenen Gebieten zu verfolgen. So zum Beispiel berichtet das Europäische Zentrum für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) im Jahr 2014 erstmals über die AMR (antimicrobial resistance)-Überwachung, das sogenannte *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* in Europa.

Es ist das größte öffentlich finanzierte Überwachungssystem für Antibiotikaresistenzen in Europa. Mit ihm soll ein Bewusstsein für die Thematik von antibiotischen Resistenzen und deren Problematik sowohl auf politischer Ebene als auch beim medizinischen Personal und bei der Öffentlichkeit geschaffen werden.

Ein weiteres Ziel des EARS-Nets ist das Sammeln und Bereitstellen von vergleichbaren und repräsentativen AMR-Daten um zeitliche und räumliche Trends von Resistenzen in Europa zu analysieren, sowie nachfolgend zeitnahe politische Entscheidungen über ein weiteres Vorgehen treffen zu können. Außerdem soll es bei der Implementierung, Aufrechterhaltung und Verbesserung von nationalen AMR-Überwachungsprogrammen helfen und diese Systeme fördern. Durch jährliche externe Qualitätsprüfungen, sogenannte external quality assessments (EQA), wird zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit beigetragen und diese unterstützt.

Im Jahr 2015 startete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das *Global antimicrobial resistance (AMR) Surveillance System* (GLASS), welches im Unterschied zum EARS-Net weltweit fungiert. Zweiundvierzig Länder nahmen zu diesem Zeitpunkt an einem

standardisierten Programm teil, um globale Daten zu AMR auszutauschen, die Entscheidungsfindung zu unterstützen und die Interessenvertretung und Maßnahmen auf verschiedenen Ebenen voranzutreiben. Das „GLASS“ stellt einen bedeutenden Schritt im Wechsel von Überwachungsansätzen, die ausschließlich auf Labordaten basieren dar, hin zu einem System, das epidemiologische, klinische und bevölkerungsbasierte Daten umfasst. Dies ist eine Voraussetzung für den dringend benötigten Brückenschlag zwischen bench-research und bed-based research. Vorstehendes wird auch als „translationale“ Forschung bezeichnet. Das primäre Ziel davon ist die Integration von Fortschritten in der Molekularbiologie in klinischen Studien, um die Forschung von der "Bench-to-Bedside", also von der Laborbank an den Patienten zu bringen. (22,25,26)

In zahlreichen Ländern spielt auch eine unzureichende Qualität von antibiotischen Medikamenten, sowie ihr rezeptfreier Verkauf und der Kauf falscher Antibiotika eine wesentliche Rolle in der Entstehung antibiotischer Resistenzen. Für solche Regionen sollte dementsprechend eine nationale staatliche Behörde oder ein Koordinationsmechanismus eingerichtet werden, welche/welcher Überwachungssysteme für den Antibiotikaverbrauch installiert, nationale Leitlinien für einen adäquaten und umsichtigen Umgang mit Antibiotika ausarbeitet und erstellt, sowie nationalgültige Rechtsvorschriften für deren Einhaltung bereitstellt. Solche Empfehlungen und Vorgaben von medizinischen Einrichtungen sind eine effektive Investition in die Zukunft, da sie zu einer Abnahme der Verschreibung antibiotischer Medikamente führen, sowie die Kontrolle des Einsatzes von Antibiotika erlaubt. (27)

5.3 Aufklärung und Bewusstseinsbildung

In der Vergangenheit wurden viele epidemiologische Studien zum Thema Antibiotika und Resistenzen in Ländern sowohl mit niedrigen, mittleren als auch mit hohem Einkommen durchgeführt.

Eine 2015 im Rahmen der Umsetzung des globalen Aktionsplans der Weltgesundheitsorganisation mit dem Ziel der Verbesserung des Verständnisses und des Bewusstseins zum Thema antibiotische Resistenzen durchgeführte Studie in 12 Ländern (China, Nigeria, Barbados, Indien, Indonesien, Mexiko, Russland, Serbien, Ägypten, Sudan, Südafrika und Vietnam) mit insgesamt 9.772 Personen zeigte folgendes Ergebnis:

- 65% der Teilnehmer haben in den letzten 12 Monaten Antibiotika eingenommen.

- 25% der Menschen sind der Meinung, dass es akzeptabel ist Antibiotika einzunehmen, welche von anderen Personen übriggeblieben sind, wenn diese für dieselbe Krankheit verschrieben wurden.
- 32% hören nach einer subjektiven Verbesserung des Gesundheitszustandes bei laufender Antibiotikatherapie einfach mit der Einnahme auf.
- 66% sind der Meinung, dass Erkältungen und eine Grippe mit Antibiotika behandelt werden müssen.
- 75% glaubten fälschlicherweise, dass ihr Körper gegen die Antibiotika resistent wird und nicht die Bakterien.
- Von vielen Teilnehmern wurde auch die Ansicht vertreten, dass antibiotische Resistenzen nur für diejenigen zum Problem werden, welche Antibiotika einnehmen.

Diese Studie zeigt, welche große Missverständnisse bezüglich des Einsatzes von Antibiotika und der Bedeutung von antibiotischen Resistenzen nach wie vor vorherrschen. (22)

Interventionen zur Unterbindung des unangemessenen Einsatzes von Antibiotika sind vor allem an verschreibende Ärzte/Ärztinnen, aber auch an die Patienten/Patientinnen und die breite Öffentlichkeit gerichtet.

Zu den auf Erstere ausgerichtete Interventionen gehören Aufklärungsmaterial wie zum Beispiel aktuelle Leitlinien, Vorträge und Fortbildungen in Bezug auf Resistenzentwicklung und Prävention, sowie Workshops und Audits beziehungsweise Feedback zur Verschreibungspraxis. Des Weiteren können Hilfsmittel wie zum Beispiel elektronische oder papiergebundene Entscheidungshilfe-Systeme herangezogen werden.

Die Wirksamkeit von Interventionen zur Verringerung der ambulanten Antibiotikaverschreibung wurde durch eine Übersichtsarbeit bewertet und zeigte, dass Kliniker welche Interventionen mit aktiver Aufklärung zur Verschreibungspraxis besuchten, zu einer größeren Verringerung der Antibiotikaverschreibung führte. (28)

Ein weiterer wichtiger Punkt im Sinne der Prävention ist die Verbesserung des Wissens, sowie die Einstellung und das Verhalten von Patienten/Patientinnen in Bezug auf Antibiotika. Hier beinhalten Interventionen vor allem Aufklärungskomponenten und werden zumeist im klinischen Bereich durchgeführt, wie zum Beispiel in Sprechzimmer von Ärzten/Ärztinnen, im Wartezimmer oder aber auch in Apotheken.

Im Rahmen solcher Interventionen ist es wichtig, sowohl die Patienten/Patientinnen als auch Ärzte/Ärztinnen anzusprechen, da sehr häufig die Nachfrage und Erwartung der Patienten/Patientinnen die Hauptgründe für eine unangemessene Verschreibung von Antibiotika sind. (28)

Zusätzlich zu den Maßnahmen, welche an Patienten/Patientinnen sowie Ärzte/Ärztinnen gerichtet sind, ist die Aufklärung und Sensibilisierung der breiten Öffentlichkeit ein weiterer wichtiger Aspekt in der Bekämpfung und Prävention antibiotischer Resistenzen. Eine systematische Überprüfung qualitativer und quantitativer Studien, welche die Überzeugung und das Wissen der breiten Öffentlichkeit überprüft und untersucht zeigte, dass die Öffentlichkeit ein unzureichendes Verständnis für Antibiotikaresistenzen hat und glaubt, dass diese ein geringes Risiko für sie selbst und andere darstellen. Durch frühzeitige Sensibilisierung und Aufklärung soll ein unachtsamer Umgang verhindert und falsche Ansichten aus dem Weg geräumt werden, bevor die Menschen zu Patienten werden. Dies kann von nationalen Kampagnen und Medien über lokale Interventionen stattfinden. (28)

5.4 Antimicrobial Stewardship

Im strategischen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen der Weltgesundheitsorganisation steht nachfolgendes geschrieben:

„Der intensive Einsatz von Antibiotika in Gesundheitseinrichtungen, oftmals ohne Bestätigung der Antibiotika-Sensitivität aus dem Labor, führt nicht selten zur Entstehung antibiotikaresistenter Bakterien. Durch einen unzureichenden Infektionsschutz entstehen oft Chancen für eine Übertragung unter Patienten und Mitarbeitern von Krankenhäusern. Die Vorbeugung gegen nosokomiale Infektionen sollte in den Krankenhäusern durch Arbeitsgruppen für Infektionsschutz und Surveillance vorangetrieben werden, die für eine umsichtige Verwendung von Antibiotika eintreten und darüber wachen und die das Auftreten nosokomialer Infektionen wie Blutvergiftungen oder Infektionen am Operationstisch oder auf Intensivstationen analysieren. Solche Arbeitsgruppen sollten bei der Führung von Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen eine Schlüsselposition innehaben und auch andere Maßnahmen zur Krankheitsprävention vorantreiben, etwa Impfmaßnahmen, Aktionen für eine bessere Handhygiene und andere Infektionsschutzmaßnahmen.“ (27)

Die stetig zunehmende Verbreitung von Resistenzen, sowie die limitierte Neuentwicklung von Antibiotika und das häufige Auftreten von Lieferengpässen essenzieller Antibiotika machen Antibiotika-Stewardship-Strategien also nahezu unabdingbar.

Unter dem Begriff „Antibiotika-Stewardship“ wird der verantwortungsvolle, umsichtige und rationale Einsatz von Antibiotika verstanden, welcher den Nachweis einer Infektion

mit Bakterien, sowie die Wahl eines erregerspezifischen Antibiotikums, die Anpassung und Dauer der Therapie und Dosierung sowie die Applikationsart miteinbezieht. Damit soll eine bestmögliche Behandlung des Patienten/der Patientin bei möglichst geringem Kollateralschaden und gleichzeitiger Verhinderung von Selektionsprozessen und Bildung von Resistenzen in Bakterien erfolgen. (29-31)

Zur erfolgreichen Umsetzung eines solchen Antibiotic Stewardship Programms ist die Verfügbarkeit von Fachpersonal mit nachgewiesener Fachkompetenz vor Ort im Krankenhaus notwendig.

Ein sogenanntes Antibiotic-Stewardship-Team (ABS-Team), ist ein multidisziplinäres Team, welches einschlägig weitergebildete Fachärzte/innen, (wie zum Beispiel Facharzt/in für Hygiene und Mikrobiologie), Apotheker/innen (mit Infektiologieweiterbildung) sowie speziell ABS geschultes Personal beinhaltet und von der Klinikleitung mit der Sicherung einer rationalen und adäquaten Antibiotikatherapie betraut wird.

Nach Empfehlungen der S3-Leitlinie besteht ein ABS-Team aus mindestens 2 Mitgliedern. Die Teamgröße ist jedoch abhängig von der Größe des Krankenhauses, sowie von den Versorgungsschwerpunkten und der Versorgungsstufe. Die Mindeststärke richtet sich nach der Anzahl der Krankenhausbetten. So sollte pro 250 Krankenhausbetten 0,5 Vollzeitäquivalente bzw. pro 500 Krankenhausbetten 1 Vollzeitäquivalent vorliegen. Dies steht auch im Einklang mit der Empfehlung des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), welches für die Etablierung kosteneffektiver ABS-Programme unter Miteinbeziehung der notwendigen Sicherung der optimierten Versorgungs- und Verordnungsqualität zuständig ist. Die ECDC fordert pro 500 Betten 1-3 Vollzeitäquivalente. (30)

Folgende Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus dienen als Empfehlung für die Umsetzung eines ABS-Programms:

5.4.1 Voraussetzung zur Implementierung von ABS-Programmen

Fachpersonal mit Deputat und Mandat:

ABS-Team bestehend aus Experten sowie speziell geschulten ABS-Mitarbeitern deren Anzahl in Abhängigkeit zu den vorhandenen Krankenhausbetten steht. (30)

Surveillance-Daten:

Darunter werden aktuelle krankenhausweite Daten zu Infektionserregern, Antiinfektiva-Einsatz (z.B. Antibiotikaverbrauch) und Verordnungspraxis, sowie zu bestehenden Resistenzen verstanden, welche mindestens einmal jährlich separat für Normalstation und Intensivstation, aber auch kumulativ für das gesamte Krankenhaus einsehbar und verfügbar sein sollen. Diese Daten ermöglichen epidemiologische Zusammenhänge aufzudecken, Schwachstellen zu analysieren und Optimierungsmöglichkeiten zu entdecken und umzusetzen. Die Standardisierung der Surveillance ist die Grundlage für ein Benchmarking mit anderen Instituten bzw. Abteilungen und ermöglicht des Weiteren die Teilnahme an etablierten Surveillance-Systemen zum Austausch der gesammelten Informationen. (30)

Qualitätsindikatoren:

Zur Überprüfung, ob die Antibiotic-Stewardship-Programme ein definiertes Ziel erreicht haben, werden im Rahmen der Implementierung sowie im Verlauf Qualitätsindikatoren, also Kennzahlen herangezogen, welche die Basis zur Evaluation und zur Fortentwicklung solcher Programme bilden. Mittels dieser Kennzahlen ist die Quantifizierung von Veränderungen möglich, welche für Verlaufsbeurteilungen und Weiterentwicklungen, sowie zum Vergleichen von Zielerreichungen der ABS-Programme erforderlich sind. (30)

Informationstechnologie:

Die Informations- und Kommunikationstechnologie dient der Unterstützung des ABS-Teams und bietet die Möglichkeit, ABS-Dokumente wie zum Beispiel Behandlungspfade, Antibiotikalistiken und Antibiogramme etc. unter Wahrung des Datenschutzes und im Sinne der Patienten/Patientinnensicherheit klinikweit zur Verfügung zu stellen. Des Weiteren halten immer öfter elektronische Entscheidungshilfen und Expertensysteme (CDSS, computerized decision-support systems) zur Unterstützung des medizinischen Personals Einzug in die Krankenhausinformationssystemen. (30)

Mikrobiologische Diagnostik:

Eine bedeutende Rolle zur Umsetzung von ABS-Programmen spielt das mikrobiologische Labor, dessen Aufgaben in der Identifikation relevanter Erreger, Erstellung eines Antibiogramms, sowie der Befundung und der aktiven Befundübermittlung liegen. Relevante Befunde sollen demnach umgehend und nachvollziehbar an den behandelnden

Arzt übermittelt werden. Welche Befunde zusätzlich an das medizinische Personal kommuniziert werden, wird vom ABS-Team festgelegt. Auffällige Resistenzentwicklungen sollten umgehend an das ABS-Team und an die Krankenhaushygiene weitergegeben werden. (30)

5.4.2 Strategie zur Optimierung des Verordnungsverhalten

Lokale Behandlungsleitlinie, Liste der Antiinfektiva, Freigaberegulung

Eine Säule zur Strategieoptimierung beinhaltet eine Erstellung und fortlaufende Aktualisierung von lokalen Therapieleitlinien unter Berücksichtigung internationaler und nationaler Leitlinien, sowie die lokal vorliegende Situation der Erreger und deren Resistenzen. Mit diesem Wissen sollte unter Einbindung des ABS-Teams und unter Berücksichtigung der lokalen Therapieleitlinie eine Antiinfektivaliste erstellt werden, welche in weiterer Folge einer Freigaberegulung und kontinuierlichen Verbrauchsurveillance durch das ABS-Team unterliegt. (30)

ABS-Visite

Die zweite Säule in der Strategieoptimierung sieht eine ABS-Visite vor, welche die Evaluation antibiotischer Therapien hinsichtlich Indikation, Dosierung, Applikationsart, sowie Substanzwahl und Therapiedauer bedingt. Dabei sollten die aktuellen Leitlinien miteinbezogen werden. Bei komplexen infektiologischen Fällen sollte ein Konsil mit entsprechender Expertise stattfinden. (30)

Fortbildung und „behaviour change techniques“

Um ein ABS-Programm erfolgreich zu etablieren, ist durch das ABS-Team eine regelmäßige Fortbildung der verordnenden Ärzte bzw. eine kontinuierliche, interaktive und fallspezifische Beratung durchzuführen. Dies hilft nachhaltig, das Verordnungsverhalten auf eine rationale Basis zu stellen, und befähigt den verschreibenden Arzt zu einem rationaleren Verordnungsverhalten. Somit bilden Fortbildungen und Gewohnheitsänderungen die dritte Säule zur Strategieoptimierung. (30)

5.4.3 Strategie zur Therapieoptimierung

Evaluation der Therapie

Dabei wird die De-Eskalation der Antibiotikatherapie forciert. Dazu zählt eine Umstellung auf eine gezielte antibiotische Therapie, also der Einsatz von Schmalspektrum-Antibiotika, das Anwenden von Monotherapien und vermeiden von Kombinationstherapien, sowie das Beenden einer Therapie bei fehlender Indikation und Diagnosesicherung.

Nach Vorliegen von mikrobiologischen bzw. anderen diagnostischen Befunden sollten De-Eskalationmaßnahmen ergriffen und die Therapie angepasst werden. Hierbei ist es wichtig eine Penicillin-Allergie auszuschließen, um unerwünschte Arzneimittelreaktionen vermeiden zu können. (30)

Dauer der Therapie

Um unnötig lange antibiotische Therapien zu unterbinden, soll das ABS-Team eine empfohlene Dauer der Therapie in den lokalen Leitlinien festlegen und im Rahmen der ABS-Visiten auf die empfohlene Dauer hinweisen.

Procalcitonin, das Prohormon des Calcitonins, wird als Marker für bakterielle Erkrankungen herangezogen und sollte dementsprechend zur Steuerung der Therapie unterstützend eingesetzt werden. (30)

Oralisierung

Lässt es die klinische Situation des Patienten/der Patientin zu, und ist die Bioverfügbarkeit der Substanz bei oraler Verabreichung ausreichend hoch, so sollte die Oralisierung des Patienten/der Patientin unter Einhaltung der lokalen Leitlinien und Ausschluss sonstiger Kontraindikationen erfolgen. (30)

Dosisoptimierung

Um einem Therapieversagen oder einer unerwünschten Arzneimittelwirkung vorzubeugen, soll eine pharmakokinetisch/pharmakodynamisch-basierte Optimierung der Dosis durchgeführt werden. (30)

Mikrobiologische Befundmitteilung

Eine bedeutende Rolle bei der Umsetzung von ABS-Programmen spielt das mikrobiologische Labor, dessen Zuständigkeitsbereich die Identifikation klinisch

relevanter Mikroorganismen, sowie die Durchführung von Resistenztestungen und Erstellung von Antibiogrammen und anschließende Übermittlung und Bewertung der Befunde ist. Um einen reibungslosen Ablauf zu gewährleisten, sollte es klare Vorgaben zum präanalytischen Verhalten geben, welche schriftlich festgehalten werden sollen und bei Abweichung zur Rückweisung von Probenmaterial führt. Des Weiteren sollen relevante Befunde umgehend an den behandelnden Arzt übermittelt und klar kommuniziert werden. Sollte es sich dabei um Auffälligkeiten in der Resistenzentwicklung von Erregern handeln, so ist das ABS-Team und die für die Krankenhaushygiene beauftragten Ärzte/Ärztinnen umgehend zu informieren. (30)

Studien belegen, dass durch den Einsatz eines ABS-Teams, unter Einhaltung der Therapieempfehlung durch den behandelnden Arzt/Ärztin eine Reduktion der Sterblichkeit von Patienten/innen mit Infektionen und/oder eine Abnahme von nosokomialen Infektionen und Infektionen durch resistenztragende Mikroorganismen verzeichnet werden konnte. Des Weiteren konnte eine signifikante Verkürzung der Liegedauer, sowie eine Zunahme der Verordnungsqualität der Antiinfektiva und die damit einhergehende Senkung von unerwünschten Arzneimittelreaktionen aufgezeigt werden. (30)

5.5 One-Health-Konzept

Die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt steht in einem komplexen Wirkungszusammenhang, wie auch der Terminus One health impliziert.

Unter der One-Health Initiative wird die gemeinsame Anstrengung und fächerübergreifende Zusammenarbeit mehrerer unterschiedlicher Disziplinen, darunter zum Beispiel Ärzte der Human-, Zahn-, sowie Veterinärmedizin und Experten der Umweltwissenschaften – welche lokal, national und global arbeiten – verstanden, um zum Beispiel die Übertragung von Krankheitserregern und Infektionen auf den Menschen zu unterbinden und damit bessere Ergebnisse im Bereich der globalen Gesundheit zu erzielen. (32,33)

Zu den Arbeitsbereichen, in welchen der One-Health-Ansatz besonders relevant ist, gehören die Lebensmittelsicherheit, sowie die Bekämpfung von Zoonosen und Antibiotikaresistenzen.

Über die Hälfte aller Krankheitserreger beim Menschen sind Zoonose-Erreger, also Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten, welche von Tier auf Menschen und umgekehrt übertragen werden können. Demnach beeinflussen sich die Gesundheit der Menschen, Tiere und der Umwelt gegenseitig und stehen demnach in engem Zusammenhang.

Zum Beispiel arbeitet die WHO eng mit der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) zusammen, um sektorübergreifende Reaktionen auf Gefahren für die Lebensmittelsicherheit, Risiken durch Zoonosen und andere Bedrohungen der öffentlichen Gesundheit an der Schnittstelle zwischen Mensch, Tier und Ökosystem zu erlangen und Leitlinien zur Verringerung dieser Risiken bereitzustellen.

Ein weiteres Beispiel, in welchem der One-Health-Ansatz vertreten wird ist der Kampf gegen antibiotische Resistenzen. Hier lautet der Leitsatz: „Resistenzen kennen keine Grenzen und können sich zwischen Mensch, Tier und Umwelt rasch verbreiten“. (32,33)

Die One-Health-Strategie verlangt von den Nationen, dass sie eine Überwachung der Resistenzsituation durchführen und Daten von Menschen, Tieren und der Umwelt gemeinsam melden. Es wird eine sektorübergreifende Forschung, Überwachung und Intervention gefordert und forciert, welche die Lücke zwischen Tierwissenschaften, sozialen, biomedizinischen und ökologischen Wissenschaften sowie der Humanmedizin schließt. (22)

So wurde im Mai 2015 im Rahmen der Weltgesundheitsversammlung ein globaler Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen verabschiedet. Dieser verfolgt den One-Health-Ansatz, also die Notwendigkeit einer gemeinsamen Herangehensweise von Landwirtschaft, Human- und Veterinärmedizin bei der Bekämpfung von antibiotischen Resistenzen. (34)

5.6 Verstehen der Mechanismen hinter den Antibiotikaresistenzen

Siehe: 4.3 Entstehung von Resistenzen (Resistenzgenetik)

5.7 Forschung und Entwicklung forcieren

Am 27. Februar 2017 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation eine Liste von antibiotikaresistenten Bakterien, genannt „priority pathogens“, welche 12 bakterielle Familien anführt, welche eine der größten Gefahren für die menschliche Gesundheit darstellen. Diese Liste stellt eine von vielen Bemühungen der WHO dar, auf die Gefahr, die von diesen Erregern ausgeht, aufmerksam zu machen, sowie die Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika in diese Richtung zu lenken und zu fördern. Viele Pharmaunternehmen arbeiten nicht mehr an der Entwicklung neuer Antibiotika. Nahezu die Hälfte aller heutzutage verwendeten Antibiotika wurden in den 50er Jahren des 20. Jhd. entdeckt. Seit dieser Zeit ist die Entdeckung und Entwicklung aufgrund der Komplexität, des Zeitaufwands und der hohen Kosten stetig zurückgegangen. Des Weiteren ist die Rentabilität neuer Antibiotika durch die Beschränkungen in der Anwendung und durch eine kurze Behandlungsdauer, um Resistenzen zu vermeiden und die Verbreitung zu verlangsamen, stark eingeschränkt. Dementsprechend gering ist die Motivation der Pharmaindustrie, neue Produkte auf den Markt zu bringen.

Einen wichtigen Beitrag zum Sammeln der notwendigen Daten, um evidenzbasierte Maßnahmen gegen Antibiotika-Resistenzen ergreifen zu können wird durch die Forschung geleistet. Trotz des starken Anstiegs von resistenten Keimen wurden in den letzten Jahren kaum neue Antibiotika zur Bewältigung dieses Problems entwickelt.

Aufgrund der zunehmenden und bedrohlichen Lage war die Erforschung und Entwicklung neuer antibiotischer Substanzen ein Themenschwerpunkt der G7- und G20 Präsidentschaft 2015 beziehungsweise 2017. Im Rahmen dieser Intervention haben sich die Gruppe der zwanzig wichtigsten Industrie- und Schwellenländer (G20) dazu verpflichtet, die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika zu forcieren und voranzutreiben.

Zur Verbesserung der Zusammenarbeit der Länder im Bereich der Forschung und Entwicklung wurde eine internationale Initiative gegründet. Diese Initiative genannt Global Antibiotic Research and Development Partnership, kurz GARDP wurde im Mai 2016 als wichtiges Element des Globalen Aktionsplans von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), mit Unterstützung mehrerer Staaten ins Leben gerufen, um die Entwicklung von Therapien für resistente Infektionen zu beschleunigen. Die Bemühungen liegen in erster Linie im Bereich der Entwicklung von Therapien für arzneimittelresistente Bakterien, welche von der WHO als Bedrohung für die Gesundheit identifiziert wurden.

Da die Gesundheitspolitik dazu neigt, Einsparungen bezüglich antimikrobieller Substanzen zur Behandlung resistenter Infektionen zu treffen, ist eine wichtige Veränderung die Entwicklung antibiotischer Substanzen für Unternehmen attraktiver zu machen. Ein Lösungsansatz zum Beispiel ist einen höherer Forschungsanreiz wie der Workstream der Innovative Medicines Initiative „New Drugs for Bad Bugs“, welche die antimikrobielle Forschung zwischen Akademikern/Akademikerinnen, sowie kleinen und großen Unternehmen finanziert, die regulatorischen Hürden simplifiziert, wie zum Beispiel der vorgeschlagene FDA-Zulassungsweg LPAD (limited Population antibacterial Drug) für Antibiotika und die Preise für Antibiotika neu bewertet, um eine bessere finanzielle Vergütung für Investitionen, welche Unternehmen für die Erforschung/Entwicklung aufbringen müssen zu bieten.

Nach Schätzungen der GARDP sterben weltweit jährlich 700.000 Menschen aufgrund medikamentenresistenter Infektionen. Diese Zahl zeigt die Dringlichkeit auf, mit welcher die Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente benötigt wird. (35-37)

5.8 Alternativen

Zum jetzigen Zeitpunkt ist kein einziger universeller Weg für die Zukunft bekannt, welcher als Heilmittel für antibiotische Resistenzen fungieren kann. Es herrscht weitverbreitete Einigkeit, dass jene Antibiotika, welche im Einsatz sind, klüger eingesetzt und neue Produkte parallel dazu entwickelt werden müssen. Jedoch stellt ein Blick auf zweiteres aufgrund der geringen Geschwindigkeit in der Produktentwicklung der Pharmaunternehmen, sowie der fortlaufenden Resistenzentwicklung von Bakterien eine düstere Zukunft in Aussicht. Jedoch muss die Erforschung neuer Ansätze zur Bewältigung der antimikrobiellen Resistenzkrise Teil der globalen Antwort auf dieses Problem sein. Nur so kann einem verfrühten Rückfall in die Prä-antibiotische Ära der Medizin entgegengewirkt werden.

Derzeit wird über folgende Ansätze, die großes Potenzial als Alternative für Antibiotika in Aussicht stellen, diskutiert. Der Einsatz von *Phagen-Lysine* als Therapeutika (Viren, welche über ihre Enzyme, die sogenannten Lysine, Bakterien abtöten können), *Impfstoffe*, welche prophylaktisch gegen Erkrankungen eingesetzt werden, *Antikörper*, welche die Fähigkeit von Bakterien Erkrankungen auszulösen einschränkt und *Probiotika*, welche anstelle von Antibiotika eingesetzt werden können und damit die Resistenzentstehung verhindern sollen. Eine weitere vielversprechende Forschungsrichtung sind der Einsatz von sogenannten „antibiotic resistance breakers“ (ARBs) zu Deutsch Antibiotikaresistenz-

Brecher, welche in der Lage sind, resistente Bakterien gegenüber Antibiotika wieder zu sensibilisieren. (22,37,38)

Probiotika werden von der Weltgesundheitsorganisation und der Food and Agriculture Organization of the United Nations definiert als lebende Organismen, die, wenn sie in angemessenen Mengen verabreicht werden, einen gesundheitlichen Nutzen für den Wirt haben. Sie können zur Reduktion von Symptomen führen und als Behandlungsalternative zur Antibiotikatherapie für mildere Infektionen dienen, sowie die Wahrscheinlichkeit der Verschreibung von Antibiotika und damit die Resistenzentstehung verringern. (22,38)

Antibiotic resistance breakers stellen ebenfalls eine alternative Behandlungsstrategie dar, mit dem Ziel, die Wirkung der derzeit eingesetzten Antibiotika zu erhalten und die Anzahl der eingesetzten Antibiotika dabei zu reduzieren. Unter diesem Begriff werden Verbindungen verstanden, welche die Wirksamkeit eingesetzter Antibiotika erhöhen können, indem sie die gegen sie selbst eingesetzten Resistenzmechanismen von Bakterien bekämpfen. Sie können zum einen eine direkte antibakterielle Wirkung haben, oder aber mit Antibiotika, deren Wirkung bereits beeinträchtigt ist kombiniert werden.

Zu den vielversprechendsten und wichtigsten Klassen der ARBs gehören die sogenannten Membranstabilisatoren, Effluxpumpeninhibitoren und die modifizierenden Enzyminhibitoren. (37)

Nanobiotika stellen eine weitere vielversprechende Strategie dar, wie der Resistenzbildung von Bakterien entgegengewirkt werden kann. Darunter versteht man neue Therapiealternativen, welche bereits zugelassene Antibiotika mit dem Einsatz von Nanotechnologie verbindet. Jüngste Fortschritte in diesem Bereich zeigen die Entwicklung von Drug-Delivery-Systemen mit verbesserten antimikrobiellen Eigenschaften und pharmakologischen Wirkprofilen.

Liposomen sind eine von vielen Nanoplattformen, welche vielversprechende Verabreichungsansätze für Antibiotika bieten. Liposomen sind kugelförmige Vesikel, bestehend aus einer oder mehrerer Phospholipid-Doppelschichten, welche ein wässriges Kompartiment umgeben, in welches Wirkstoffe eingearbeitet werden können. Der Vorteil von Liposomen besteht in ihrer Biokompatibilität, in der biologischen Abbaubarkeit, fehlenden Aktivierung des Immunsystems und in deren geringen Toxizität. Des Weiteren können sie an Antikörper, Enzyme oder Proteine gekoppelt werden und mit diesen an den

Ort der Infektion transportiert werden, wo sie dann den Wirkstoff freisetzen. Dies ermöglicht eine sehr gezielte Therapie mit antibiotischen Substanzen.

Weiterhin zeigt die Forschung das bestimmte bakterielle Resistenzmechanismen, durch das Modulieren der Liposomen-Bakterien-Interaktion, überwunden werden können. (39)

5.9 Häufige Fehler bei der Antibiotikatherapie

Die häufigsten Fehler im Rahmen der antibiotischen Therapie sind zum Beispiel die Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, obwohl ein Schmalspektrum-Antibiotikum genügen würde.

Des Öfteren wird auch eine zu lange Dauer der Therapie gewählt. Zum einen werden häufig Kombinationspräparate zur Therapie von Infektionserkrankungen verwendet, obwohl ein einzelner Wirkstoff zur Behandlung ausreichen würde.

Oftmals wird die intravenöse Therapieform bevorzugt, obwohl eine orale Form der Medikamenteneinnahme eine gleichwertige Wirksamkeit mit sich bringen würde.

Teilweise bleibt eine Anpassung der antibiotischen Therapie nach Vorliegen des Antibiogramms, sowie eine Adaptierung der Dosis bei Funktionseinschränkung der Leber oder Niere aus.

Häufig scheitert eine Therapie auch an der Unkenntnis der Resistenzsituation, wodurch eine Therapie mit einem unwirksamen Antibiotikum gestartet wird. (40)

5.10 Leitsätze der antibiotischen Therapie

1. Die Indikation zur Verabreichung eines Antibiotikums sollte sehr streng gehalten werden. Das alleinige Auftreten von Fieber ist keine Indikation für eine antibiotische Therapie.
2. Es sollte auf die spezifische Auswahl des Antibiotikums geachtet werden. So sind Antibiotika mit einer schmalen Wirkbreite gegenüber Breitbandantibiotika zu bevorzugen. Des Weiteren sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, sowie die Nebenwirkungen zu beachten.
3. Eine adäquat hohe Dosierung zur Erregerbekämpfung muss beachtet werden. Weiters ist bei einer Einschränkung der Nierenfunktion die Dosierung des Antibiotikums dieser anzupassen.
4. Kontraindikationen müssen vor dem Therapiebeginn ermittelt und beachtet werden (z.B. Allergische Reaktion auf bestimmte Antibiotika).
5. Die Dauer der Therapie sollte nicht länger als 3 – 5 Tage bis nach Entfieberung andauern. Eine längerfristige Therapie über 7- 10 Tage sollte nur mit stichhaltiger Begründung durchgeführt werden.
6. Bei Anwendung von Antibiotika, deren therapeutische Breite sehr eng ist, sollte eine Spiegelbestimmung stattfinden.
7. Stets sollte eine gezielte antibiotische Therapie durchgeführt werden. Daher sollte vor jeder Therapie eine Erregerisolierung versucht werden.
8. Folgende Gründe können für ein nicht-ansprechen einer antibiotischen Therapie ausschlaggebend sein:
 - Der Erreger zeigt keine Sensibilität dem Antibiotikum gegenüber.
 - Es handelt sich um einen anderen Erreger (kein Bakterium)
 - Das Antibiotikum erreicht den Ort der Infektion nicht (z.B. Abszess)
9. Ein Großteil der lokal angewendeten Antibiotika können durch Antiseptika ersetzt werden. (40)

6 Harnwegsinfekt

Unter einem Harnwegsinfekt (HWI) versteht sich eine bakteriell bedingte, entzündliche Erkrankung der ableitenden Harnwege. In einem überwiegenden Anteil (>90%) der Infektionen, erfolgt die Besiedelung der Harnwege durch Aszension der Bakterien über die Harnröhre, welche am häufigsten durch Erreger der Darmflora (*Escherichia coli*) bedingt ist, aufgrund der Nähe des Analkanals zum Harntrakt. Die Kontamination des Ostium urethrae externum erfolgt zumeist per Schmierinfektion aus der Analregion. Durch die kürzere Harnröhre und der Nähe der Harnröhrenöffnung zum Anus sind Frauen häufiger betroffen als Männer (30:1), wobei sich das Verhältnis im höheren Alter (ab dem 65. Lebensjahr) durch die physiologische Prostatahyperplasie relativiert (2-3:1). Eine hämatogene Infektion oder das Übergreifen einer Infektion aus der Umgebung auf den Harntrakt ist eine seltenere Ursache.

Zu den charakteristischen Symptomen gehören Unterbauchschmerzen, imperativer und häufiger Harndrang sowie neu und plötzlich auftretende Schmerzen beim Harnlassen.

Sie gehören mit einer Häufigkeit von 22,4% zu den häufigsten bakteriell bedingten Infektionskrankheiten überhaupt. (24,41-43)

6.1 Einteilung und Klassifikation

Harnwegsinfekte können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Erfolgt die Einteilung des Harnwegsinfekts nach auslösendem Erreger, so wird zwischen einem spezifischen Harnwegsinfekt, welcher zum Beispiel durch im Rahmen einer Tuberkuloseinfektion auftretenden Entzündung der Harnwege, ausgelöst durch das *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen wird, und einem unspezifischen Harnwegsinfekt, welcher in den meisten Fällen durch gramnegative Erreger, allen voran *Escherichia coli*, verursacht wird, unterschieden. (24,44)

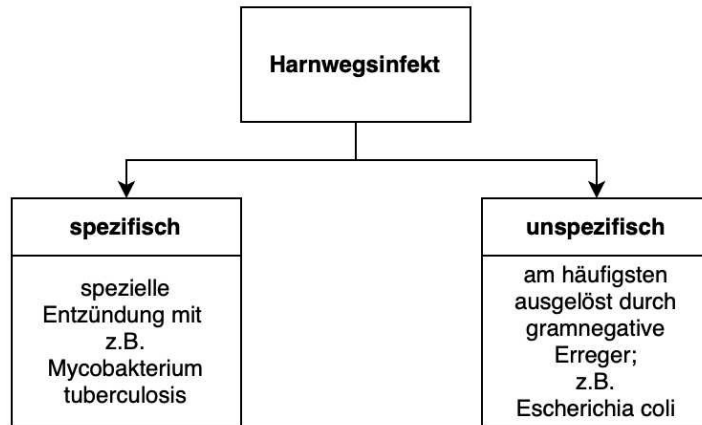


Abbildung 11: Einteilung in spezifischen - und unspezifischen Harnwegsinfekt (24)

Eine Einteilung nach dem Ort des Erwerbs der Infektion hat einen hohen Stellenwert für die Behandlung und ist enorm wichtig für die initial empirische Wahl des Antibiotikums, da hier das Risiko besteht, dass der für den Infekt verantwortliche Keim, den ad hoc eingesetzten Antibiotika gegenüber, Resistenzen entwickelt hat. Eine Unterscheidung in ambulant erworben versus nosokomial erworben ist hier von Bedeutung, da bei zweiteren ein sehr hohes Risiko besteht, dass Resistenzen auftreten. (24,44)

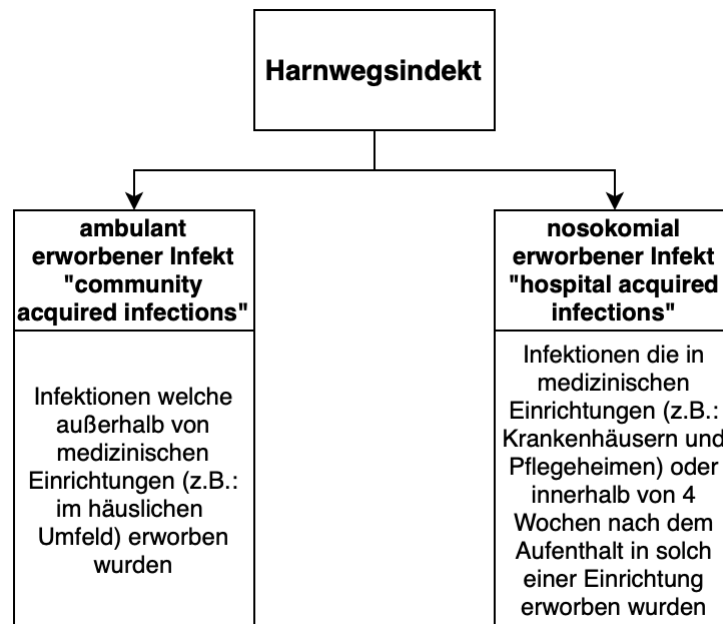


Abbildung 12: Einteilung in ambulant- und nosokomial erworbene Harnwegsinfekte (45)

Eine andere Möglichkeit besteht in der Einteilung des Harnwegsinfekts nach seiner Lokalisation, also nach der von der Infektion betroffenen anatomischen Struktur. Dies erlaubt eine Einteilung in eine obere (Pyelonephritis oder Nierenabszess) und untere (Zystitis) Harnwegsinfektion (HWI).

Eine weitere Einteilung nach klinischen Kriterien in einen komplizierten und nicht-komplizierten HWI scheint in der Praxis sinnvoll zu sein, und wird dementsprechend hier Anwendung finden. Unkomplizierte HWI beschreiben die Infektion des neurologisch, anatomisch und funktionell regelrechten Harntrakts, bei welchem des Weiteren keine relevanten Begleiterkrankungen vorhanden sind, welche schwerwiegende Komplikationen begünstigen. Am häufigsten sind davon junge gesunde Frauen betroffen, bei denen es zur Aszension von Keimen der Darmflora, welche in der Perianal- und Perinealregion vorhanden sind, kommt.

Ein komplizierter Harnwegsinfekt besteht immer dann, wenn es sich um eine nicht junge erwachsene Frau handelt, bzw. komplizierende Faktoren wie zum Beispiel das Vorhandensein eines Harnblasenkatheters, eine Beeinträchtigung in der Funktion der Harnwege oder andere schwerwiegende immunsupprimierende Erkrankungen bestehen. (24,41)

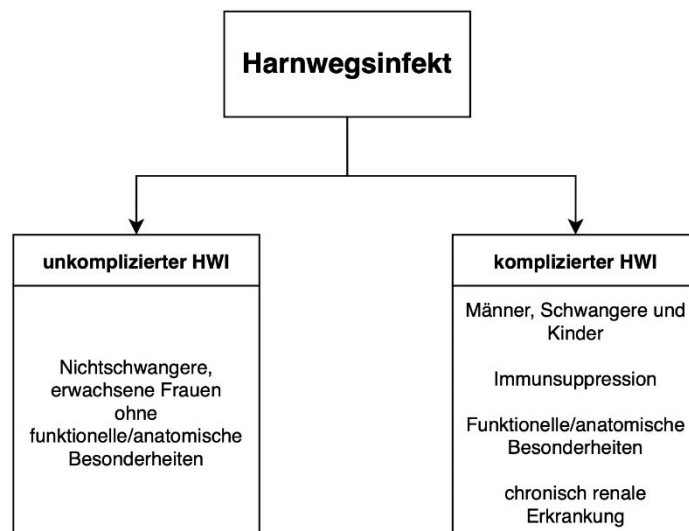


Abbildung 13: Einteilung in unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfekt (24,41)

Eine genaue Auflistung der komplizierenden Faktoren von Harnwegsinfektionen ist in Abbildung 14 angeführt.

Art des komplizierenden Faktors	
Anatomische Veränderungen	Funktionelle Veränderungen
Angeborene anatomische Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Ureterabgangsstenose - obstruktiver, refluxiver Megaureter - Harnblasendivertikel - Harnröhrenklappen - Phimose 	Funktionelle Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Niereninsuffizienz - Harnttransportstörungen - Entleerungsstörungen der Harnblase - Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie - Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
Erworbene anatomische Veränderungen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Nierensteine - Harnleitersteine - Harnleiterstrikturen - Harnblasentumore - Prostatavergrößerung - Urethrastriktur - Schwangerschaft - operative Veränderungen - Veränderungen durch Strahlentherapie 	Angeborene oder erworbene Störungen der Immunität, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - HIV - Leberinsuffizienz - Entgleister/schlecht eingestellter Diabetes mellitus - Aktuelle immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie Intraoperative, postoperative Situationen mit anatomischen Veränderungen oder Einbringen von Fremdkörpern, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Nephrostomie - Harnleiterschienen - Harnblasenkatheter

Abbildung 14; komplizierende Faktoren einer Harnwegsinfektion nach S3-Leitlinie (46)

6.2 Risikofaktoren

Zu den prädisponierenden Faktoren von HWI zählen:

- Vorangegangene HWI
- Häufiger Geschlechtsverkehr
- Anwendung von Scheidendiaphragma/Spermizide als Verhütungsmethode
- Eine kurzzeitig zurückliegende Antibiotikatherapie (2 bis 4 Wochen zuvor)
- Funktionseinschränkung oder Besonderheiten in der Anatomie der Harnwege
- Stoffwechselerkrankung wie Diabetes Mellitus
- Fremdkörper in den ableitenden Harnwegen zum Beispiel Blasenverweilkatheter
- Immunsuppression
- NINS (23,41-42)

6.3 Erreger

Unterschiede zeigen sich auch im Keimspektrum zwischen unkomplizierten und komplizierten beziehungsweise zwischen ambulant erworbenen und nosokomial erworbenen Harnwegsinfekten. Ambulant erworbene Infekte der ableitenden Harnwege sind überwiegend bedingt durch gramnegative Erreger (siehe Abbildung 15). Hier ist vor allem *Escherichia coli* der weitaus häufigste Keim für Harnwegsinfekte. *Klebsiella* spp., vor allem *Klebsiella pneumoniae* und *Proteos mirabilis* sind ebenfalls wichtige gramnegative Vertreter von Bakterien, die häufig an der Entzündung der Harnwege beteiligt sind. Zu den grampositiven Keimen gehören Enterokokken, so vor allem *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus saprophyticus*, welche bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes eine Rolle spielen. (24,44)

Unkomplizierte Harnwegsinfekte/ambulant erworbene Harnwegsinfekte (Häufigkeit in absteigender Reihenfolge)

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Enterococcus faecalis*
- Gruppe B Streptokokken (GBS)
- *Proteos mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*

- Bei Urethritis zusätzlich: Chlamydien, Gonokokken, Mykoplasmen, Trichomonaden (23,43)

Bei Infektionen, welche in einem Krankenhaus erworbenen werden, sogenannte nosokomiale Infekte, ist ebenfalls Escherichia coli für einen Großteil der Infektionen verantwortlich, wobei hier auch andere Erreger, sogenannte „Problemkeime“ wie zum Beispiel Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis und auch multiresistente Keime wie Klebsiella spp. oder multiresistente Escherichia coli Bakterien vermehrt auftreten und zum Problem werden. (24,44)

Komplizierte Harnwegsinfekte/nosokomiale Harnwegsinfekte (Häufigkeit in absteigender Reihenfolge)

- Escherichia coli
- Enterococcus spp. (v.a. Enterococcus faecalis)
- Klebsiella pneumoniae
- Staphylococcus aureus
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Gruppe B Streptokokken (23,43)

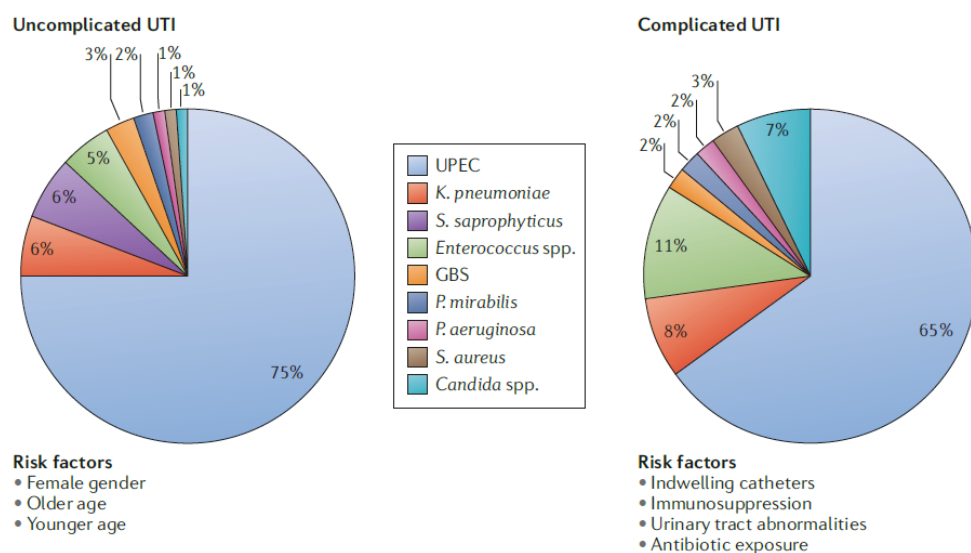


Abbildung 15; Erregerspektrum von unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen unter Berücksichtigung diverser Risikofaktoren. (23)

6.3.1 Bekannten Resistenzen am Beispiel von *Escherichia coli*

Im jährlichen österreichischen Antibiotikaresistenzbericht, kurz AURES, wird die aktuelle Situation in Bezug auf die Antibiotikaresistenzen vom Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) beschrieben. Ziel ist es, vergleichbare, nachhaltige und repräsentative Daten in einem gemeinsamen Resistenzbericht zur Verfügung zu stellen, um auf deren Basis Maßnahmen und Empfehlungen zu erarbeiten, welche im Rahmen des Nationalen Aktionsplanes zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen in Österreich umgesetzt werden sollen. (47)

Die nachfolgenden Graphiken veranschaulichen die Resistenzraten in Prozent von *E. coli* gegenüber unterschiedlichen Antibiotika. Die Resistenzraten sind nach dem Ampelfarben-Prinzip gestaltet und erfüllen die Kriterien, welche im Rahmen des Resistenzberichtes (AURES) des BMSGPK festgelegt wurden.

Grün: Resistenzrate $0 - \leq 10 \%$

Das Antibiotikum kann zur empirischen Therapie herangezogen werden.

Gelb: Resistenzrate > 10 bis $\leq 25 \%$

Im Rahmen einer solchen Resistenzrate sollte das Antibiotikum nur nach vorheriger empfindlicher Austestung erfolgen.

Rot: Resistenzrate $> 25\%$

Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens ist hoch, wodurch der empirische Einsatz dieser Substanz als kritisch zu werten ist. (47)

6.3.1.1 *Escherichia Coli*

E. coli ist der häufigste Erreger von innerhalb und außerhalb des Krankenhauses erworbenen Harnwegsinfektionen. Dabei handelt es sich um ein gramnegatives, begeißeltes und daher bewegliches Stäbchenbakterium, welches zumeist durch Schmierinfektion aus der Analregion mit Kontamination des Ostium urethrae externum und nachfolgender Aszension den Harntrakt befällt. Des Weiteren ist er nach der EARS-Net-Datensammlung auch der am häufigsten gemeldete Erreger von Bakteriämien österreichweit. (1,47)

Aufgrund dieser Häufigkeit und klinischen Bedeutung sollen am Beispiel von *Escherichia coli* die bestehenden Resistenzen beschrieben werden.

Aminopenicillin-Resistenz

Aminopenicilline wirken bakterizid, durch die Hemmung der Transpeptidase, welche essenziell für die Zellwandsynthese ist.

β -Laktamasen und veränderte penicillinbindende Proteine, an welche das Antibiotikum nicht mehr binden kann, bilden die Grundlage der Resistenzmechanismen gegen Ampicillin und seine Derivate.

Seit 2015 ist die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber *Aminopenicillinen* (bezogen auf Amoxicillin, Ampicillin) auf einem anhaltend hohem Niveau stabil und liegt 2019 bei 47,1%. Knapp jedes zweite Isolat ist daher auf diese Antibiotikagruppe nicht mehr sensibel. Ein empirischer Einsatz ist daher nicht geeignet. (47,48)

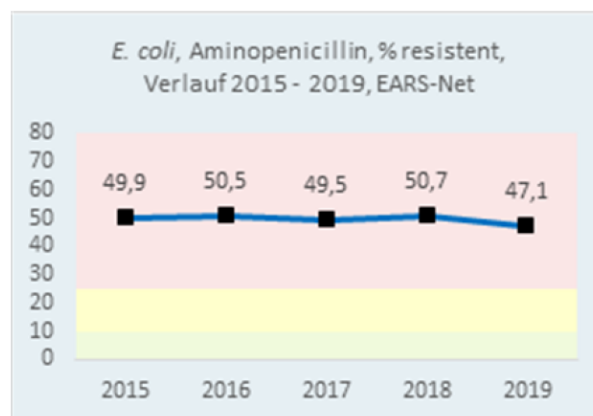


Abbildung 16; *Escherichia coli* – Aminopenicillin-resistent in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)

Fluorochinolon-Resistenz

Durch die Hemmung von Topoisomerasen, welche für die Reparatur, Replikation und Transkription bakterieller DNA benötigt werden, entfalten Fluorochinolone ihre Wirkung. Die bakterielle Resistenz gegenüber Ciprofloxacin wird durch eine Veränderung des Zielmoleküls oder durch den aktiven Efflux aus der Bakterienzelle gewährleistet.

Die Resistenzrate von *E. coli* gegenüber *Fluorochinolone* (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin) ist seit 2015 annähernd stabil und liegt 2019 bei 18,2%. Hierbei sollte nur nach einer erfolgten Empfindlichkeitsprüfung eine antibiotische Therapie resultieren. (47,49)

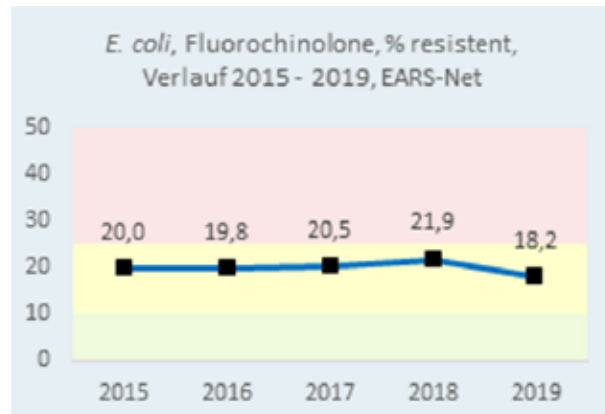


Abbildung 17; *Escherichia coli* - Fluorochinolone-Resistenz in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)

Aminoglykosid-Resistenz

Nach der elektrostatischen Bindung der Aminoglykoside an die bakterielle Zellwand, welche zur Änderung der Formation und zu Löchern in der Zellwand führt, werden diese in die Zelle aufgenommen. Dort erfolgt die Bindung an die 30 S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, welche die Fehlablesung der mRNA bedingt, und so die bakterizide Wirkung der Aminoglykoside in Ruhe- und Vermehrungsphase entfaltet.

Gegen diese Antibiotika treten alle 4 Resistenzmechanismen, die je nach Resistenztyp auch zur Kreuzresistenz führen können, auf:

- Verminderte Aufnahme in die Zelle
- Enzymatische Inaktivierung
- Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle
- Rascher Abtransport des Antibiotikums (Efflux) (50)

Die Resistenzrate gegenüber *Aminoglykoside* (Gentamycin, Tobramycin) liegt 2019 bei 5,7%. Diese Antibiotikaklasse wird wegen ihrer schlechten Verträglichkeit immer seltener eingesetzt, sollte als Reserve-Therapieoption jedoch nicht unterschätzt werden. (47)

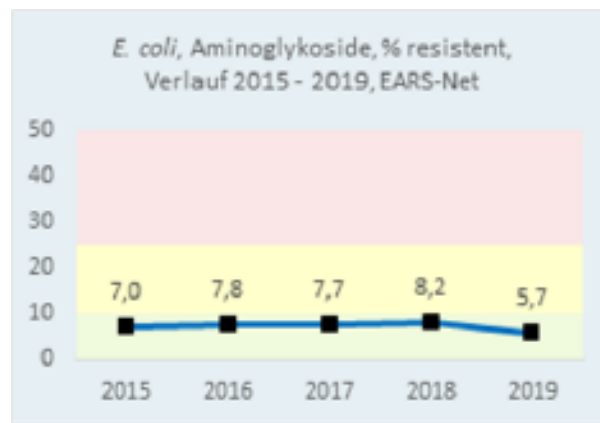


Abbildung 18; *Escherichia coli* - Aminoglykosid-Resistenz in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)

Carbapenem-Resistenz

Imipenem wirkt in der Vermehrungsphase der Bakterien, indem es die Peptidoglykansynthese in der Zellwand hemmt. Eine hohe Affinität zu den an der Zellwandsynthese beteiligten Enzymen, bewirkt eine sehr gute Bakterizidie bei bereits geringen Konzentrationen.

Die Mechanismen der Resistenzbildung liegen zum einen in der Inaktivierung durch Carbapenem-hydrolysierenden Enzymen und zum anderen im Porinverlust. (51)

Meropenem weist dieselben Wirkungsmechanismen wie Imipenem auf, unterscheidet sich jedoch in der Affinität zu penicillinbindenden Proteinen. Meropenem bindet stärker an die PNP von Entero- und anderen gramnegativen Bakterien, so auch *Escherichia coli*, als Imipenem.

Die bekannten Resistenzmechanismen zeigen ebenfalls die Inaktivierung durch Enzyme (Carbapenem-hydrolysierende Enzyme). (51)

2019 konnte kein Isolat mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Meropenem aus der Gruppe der *Carbapeneme* gefunden werden. 4 Isolate waren gegenüber Imipenem „intermediär/sensibel bei erhöhter Exposition“. (47)

3.-Generation Cephalosporin (Ceph3)-Resistenz

3.-Generation Cephalosporine (Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon) gehören den β -Laktam-Antibiotika an, welche analog zu anderen β -Laktam-Antibiotika die Zellwandsynthese hemmen.

Die Resistenzbildung beruht auf der Bildung von β -Laktamasen, welche zur Inaktivierung des Antibiotikums führen.

2019 liegt die Resistenzrate für diese Antibiotika bei 9,2% (47,52)

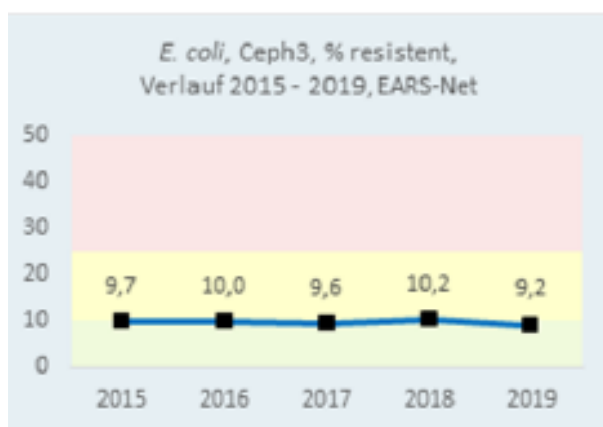


Abbildung 19; Escherichia coli - 3.-Generation-Cephalosporine-Resistenz in Prozent seit dem Jahr 2015 (47)

6.3.2 Weitere bekannte Resistenzen

- Enterococcus spp. (Enterococcus faecalis/faecium)

Enterococcus faecalis tritt als Krankheitserreger mit 90% weitaus häufiger in Erscheinung als Enterococcus faecium mit 10%. Beiden gemeinsam ist als Quelle der Darm, von dem aus diese Bakterien vor allem durch Schmierinfektion den Harntrakt erreichen und besiedeln. Nach E. coli sind sie das zweithäufigste Isolat von nosokomialen Harnwegsinfektionen.

Die Resistenzlage nach dem AURES 2019 zeigt folgende Situation:

Antibiotikum	% -Resistent 2019	
	E. faecalis	E. faecium
Aminopenicillin	1,4 %	85 %
Aminoglykoside	32,3 %	30,1 %
Vancomycin	0,0 %	4,2 %

Tabelle 1; % Resistenzen von Enterokokken spp. (47)

- Klebsiella pneumoniae

Zu den häufigsten Manifestationen einer Klebsiella pneumoniae Infektion im nosokomialen Bereich gehören neben Sepsis und Pneumonien vor allem auch Harnwegsinfekte. Dabei handelt es sich um gramnegative bekapselte Stäbchenbakterien, welche aufgrund der zunehmenden Problematik in Bezug auf die Therapie gefürchtet sind. (1,53)

Nach dem österreichischen Resistenzbericht 2019 liegen für Klebsiella pneumoniae folgende Resistenzen vor:

Antibiotikum	%-Resistent 2019
Fluorochinolone	16,8%
3.-Generation-Cephalosporine	10,6%
Aminoglykoside	4,5%
Carbapeneme	1,2%

Tabelle 2; % Resistenzen von K. pneumoniae 2019 (47)

- Pseudomonas aeruginosa

Es handelt sich dabei um einen gramnegativen opportunistischen Infektionserreger, welcher mitunter einer der häufigsten Erreger von nosokomialen Harnwegsinfektionen ist. (54)

Antibiotikum	%-Resistent 2019
Fluorochinolone	11%
3.-Generation-Cephalosporine (Ceftazidim)	10,5%
Aminoglykoside	4,7%
Carbapeneme	9,8%
Penicillin (Piperacillin/Tazobactam)	11,4%

Nachfolgend ist für Pseudomonas aeruginosa die Resistenzsituation angeführt:

Tabelle 3; % Resistenzen von Pseudomonas aeruginosa 2019 (47)

7 Diskussion und Schlussfolgerung

Antibiotika sind seit ihrer Entdeckung der Grundstein für die Behandlung bakteriell bedingter Erkrankungen. In den letzten 70 Jahren trugen sie wesentlich zur positiven Entwicklung der globalen Gesundheit bei und sind heute unabdingbar für die moderne Medizin.

Der unsachgemäße und übermäßige Gebrauch antibiotischer Substanzen führt jedoch zunehmend zur Resistenzentstehung und zum Verlust der Therapiemöglichkeit von bakteriellen Infektionskrankheiten. (22)

Präventive Ansätze wie die „One-Health“ Strategie oder auch „Antibiotic Stewardship Programme“ sollen forciert werden, da ihre Umsetzung und Etablierung im klinischen Alltag wesentlich dazu beitragen können, den bereits entstandenen Schaden im Sinne der bestehenden Antibiotikaresistenzen von Bakterien einzudämmen und der Entstehung neuer Resistenzen entgegenzuwirken.

Das Etablieren von Leitlinien, welche auf nationaler und internationaler Ebene Anwendung finden, sind essenzieller Bestandteil zur adäquaten Anwendung antibiotischer Arznei. Sie helfen bei der Entscheidung über die Notwendigkeit des Einsatzes von Blasendauerkatheter, sowie deren maximale Liegezeit und Wechselintervall, um ein Beispiel zu nennen. So kann durch strikte Einhaltung von Vorgaben präventiv gehandelt werden und ein Einsatz von Antibiotika vermindert werden.

Die Erforschung neuer antibiotischer Substanzen stellt einen weiteren wichtigen Punkt in der Resistenzthematik dar. Laut der „GARDP“ sterben jährlich über 700.000 Menschen weltweit an den folgen therapieresistenter bakterieller Infektionen. Dies zeigt die Wichtigkeit und den enormen Bedarf der Entwicklung neuer wirksamer Medikamente auf. Lösungsansätze wie es die „GARDP“ vertritt nämlich regulatorische Hürden zu simplifizieren und einen finanziellen Anreiz im Sinne einer besseren Vergütung für Pharmaunternehmen zu schaffen, um damit die Entwicklung voranzutreiben sind unabdingbar im Kampf gegen die Gefahr einer postantibiotischen Ära.

Ebenso soll über Alternativen zu Antibiotika nachgedacht werden und erfolversprechende Ansätze verfolgt und weiter erforscht werden, um im Falle eine zweite Therapieoption heranziehen zu können.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die angeführten Präventiv- und Forschungsmaßnahmen für alternative Ansätze außerordentlich wichtige Bestandteile im

Kampf gegen die Resistenzen bilden. Jeder einzelne Aspekt trägt zu einer Verbesserung der Situation bei. Sie alle spielen in ihrer Gesamtheit eine Schlüsselrolle zum Erfolg im Sinne der Erhaltung der Wirksamkeit sowie der Neuentwicklung von Antibiotika und Alternativen und gewährleisten damit weiterhin die Möglichkeit bakteriell bedingte Harnwegsinfektionen zu therapieren.

8 Literaturverzeichnis

1. Hof H, Schlüter D. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2019.
2. Stöcker W, Schlumberger W. Antibiogramm. In: Gressner A, Arndt T, editors. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2019. S. 138-9.
3. Stahlmann R, Lode H. Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11 ed. München: Urban&Fischer Verlag; 2013. S. 745-882.
4. Ghosh D, Veeraraghavan B, Elangovan R, Vivekanandan P. Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020;64(2):1-16.
5. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 4 ed. Wien: Springer Verlag; 2018.
6. Fille M, Ziesing S. Antibakterielle Wirkung. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 935-7
7. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 2016;4(2):1-37.
8. World health Organization. Antibiotic resistance: World health organization; 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (abgerufen am 05.06.2021)]
9. Heising P. Update Antibiotikaresistenz Entstehung, Epidemiologie, Wirkstoffentwicklung. 1. Auflage ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2019.
10. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. Food and Chemical Toxicology. 2019;125:462-6.
11. Suerbaum S, Buchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. München, Hamburg, Berlin, Hannover: Springer; 2020.
12. Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 939-42.

13. Heidelberg U. Empfindlichkeitsprüfung - Antibiogramm 2021 [Available from: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-infektiologie/medizinische-mikrobiologie-und-hygiene/krankenversorgung/dienstleistung/leistungskatalog/unterseiten/untersuchungsanforderungen/untersuchungsanforderungen/untersuchungsanforderungen/antibiogramm>]. (abgerufen am 14.05.2021)
14. Kresken M. Bedeutung von Kreuzresistenz und Mehrfachresistenz bei bakteriellen Erregern für die Initialtherapie Bonn: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie; 2016 [Available from: <https://www.egms.de/static/en/meetings/bhs2016/16bhs03.shtml>] (abgerufen am 22.05.2021)
15. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(3):1-49.
16. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, et al. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2015;140(13):975-81.
17. Witte W, Strommenger B, Klare I, Werner G. Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2004;47(4):352-62.
18. Genné D, Siegrist HH. Vom Antibiogramm zur Wahl eines Antibiotikums. *swiss medical forum*. 2003(20):464-8.
19. Universität Zürich - Institut für medizinische Mikrobiologie. Antibiotische Resistenztestung 2016 [Available from: <https://www.imm.uzh.ch/de/services/eVademecum/bacteriology/bakteriologie3.html>] (abgerufen am 23.05.2021)
20. Ziesing S, Sören S, Heim A, Vonberg R-P. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Buchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 175-98.
21. Tenover FC. Antibiotic Susceptibility Testing. In: Schaechter M, editor. *Encyclopedia of Microbiology*. 3 ed. Oxford: Academic Press; 2009. S. 67-77.
22. Wall S. Prevention of antibiotic resistance - an epidemiological scoping review to identify research categories and knowledge gaps. *Global Health Action*. 2019;12(1):1-27.

23. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13(5):269-84.
24. von Gersdorff G. Harnwegsinfektionen. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 9. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 1105-12.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. About the Network 2021 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about> (abgerufen am 08.06.2021)]
26. Goldblatt EM, Lee W-H. From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine. *American Journal of Translational Research*. 2010;2(1):1-18.
27. Weltgesundheitsorganisation. Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. In: Weltgesundheitsorganisation, editor. *Fachkonsultation zum Thema antimikrobielle Resistenz*; Baku (Aserbaidshan): WHO Regional Office for Europe; 2011. S. 1-14.
28. Cross EL, Tolfree R, Kipping R. Systematic review of public-targeted communication interventions to improve antibiotic use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(4):975-87.
29. Robert Koch Institut. Antibiotic Stewardship: Robert Koch Institut; 2019 [updated 09.05.2019. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotic_Stewardship.html (abgerufen am 03.06.2021)]
30. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, et al. S3- Leitlinie - Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. 2018 (AWMF-Registernummer 092/001):1-92.
31. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(11):1113-23.
32. Robert Koch Institut. Das One-Health-Konzept 2019 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/One-Health/One_Health-Konzept.html (abgerufen am 08.06.2021)]
33. world health organization. One health: World health organization; 2017 [Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/one-health> (abgerufen 10.06.2021)]

34. Bundesministerium für Gesundheit. Antibiotika-Resistenzen 2021 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/antibiotika-resistenzen.html>] (abgerufen 10.06.2021)
35. Bundesministerium für Gesundheit. Antibiotika-Resistenzen: Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika 2021 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/erforschung-und-entwicklung-neuer-antibiotika.html>] (abgerufen am 15.06.2021)
36. World health organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed: World health organization; 2017 [Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>] (abgerufen am 31.05.2021)
37. Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. FEMS Microbiology Reviews. 2019;43(5):490-516.
38. Zheng M, Zhang R, Tian X, Zhou X, Pan X, Wong A. Assessing the Risk of Probiotic Dietary Supplements in the Context of Antibiotic Resistance. Frontiers in Microbiology. 2017;8(908):1-8.
39. Ferreira M, Ogren M, Dias JNR, Silva M, Gil S, Tavares L, et al. Liposomes as Antibiotic Delivery Systems: A Promising Nanotechnological Strategy against Antimicrobial Resistance. Molecules. 2021;26(7):1-25.
40. Frank U. Antibiotika am Krankenbett 2019 – 2020. 17, vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2019.
41. Schmiemann G, Gebhard K, Hummers E. Brennen beim Wasserlassen 2018. Available from: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>
42. Bischoff R, Marcon J, Stief C, Magistro G. Harnwegsinfekt - oft nicht unkompliziert. MMW Fortschritte der Medizin. 2019;161(1):44-7.
43. Miernik A. Antibiotika-Resistenz häufiger bakterieller Erreger Jahresbericht 2020: Pschyrembel; 2020 [Available from: <https://www.pschyrembel.de/Harnwegsinfektion/K09GT/doc/>] (abgerufen am 23.06.2021)
44. Gasser T. Basiswissen Urologie. 7. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2019.
45. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, et al. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2016;141(06):421-6.

46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie Diagnostik Therapie Prävention und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2. AWMF Registernummer: 043/044, 2017 [Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionenpdf (abgerufen am 17.06.2021)]
47. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Resistenzbericht Österreich: Aures 2019 2019 [Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen-und-Gesundheitssystem-assoziierte-Infektionen/Antimikrobielle-Resistenzen/AURES---der-%C3%B6sterreichische-Antibiotikaresistenz-Bericht.html> (abgerufen am 21.05.2021)]
48. Fille M, Dierich MP. β -Laktam-Antibiotika I: Penicilline. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 953-8.
49. Fille M. Fluorchinolone. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 991-4.
50. Höck M, Fille M. Aminoglykoside. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 975-8.
51. Höck M. Carbapeneme. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 965-70.
52. Fille M, Dierich MP. β -Laktam-Antibiotika II: Cephalosporine. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 959-64.
53. Suerbaum S, Hornef M, Karch H. Enterobakterien. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 299-336.
54. Steinmetz I. Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Acinetobacter. In: Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9 ed. Berlin: Springer Verlag; 2020. S. 345-56.