

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig

Jahrgang 47
Nr. 3
Berlin
März 2013

www.der-arzneimittelbrief.de



Infektionen mit antibiotikaresistenten Gram-negativen Bakterien nehmen zu – die Rolle der Umwelt [CME]

Zusammenfassung: Der übermäßige Gebrauch von Antibiotika in der Medizin und in der Massentierhaltung hat besonders bei Gram-negativen Bakterien zu komplexen Resistenzen geführt, die sich rasch verbreiten. Hierbei spielt der Austausch mobiler, Resistenzinformationen tragender Gene von Bakterium zu Bakterium (horizontaler Austausch) eine entscheidende Rolle. Diese spezielle Form der Resistenzentwicklung findet in unserer Umwelt zunehmend dort statt, wo Bakterien aus medizinischen Einrichtungen und aus der Massentierhaltung zusammentreffen, z.B. in Kläranlagen und Gewässern. Insbesondere die ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases)- und die Carbapenem-Resistenzen sind auf diesem Weg entstanden. Infektionen mit diesen Erregern nehmen zu und sind zum Teil schwer zu behandeln. Immer wieder neue (und teurere) Antibiotika zu entwickeln, wird diese Probleme letztlich nicht verringern. Es muss auch Einfluss auf die ökologische Gesamtsituation genommen werden.

Bakterielle Resistenzen gegenüber Antibiotika haben bei Patienten mit schweren Infektionen zu einem Anstieg der Letalität geführt (1). Solche Infektionen wurden vom „World Economic Forum (WEF)“ als eines der größten Gesundheitsrisiken der Zukunft eingestuft (2, 3). Resistenzen sind das Ergebnis komplexer biologischer Vorgänge mit vielen äußeren Einflüssen. So können Resistenzen durch De-novo-Mutationen unter dem Selektionsdruck von Antibiotika entstehen, andererseits können Bakterien mobile Gene (Mobilome, u.a. Plasmide) untereinander austauschen und damit Resistenzen gegen Antibiotika weitergeben. Solche Resistenzgene sind im Laufe der Zeit in Bakterien unserer Umwelt entstanden.

Das Reservoir Antibiotika-resistenter Gram-negativer Keime in unserer Umwelt entsteht teils spontan, viel häufiger aber durch Kontamination aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung und durch den Eintrag von humanen Fäkalien und Abwässern aus Krankenhäusern. Die resistenten Erreger stammen also ganz überwiegend aus dem Darm von Mensch und Tier, wobei die Gefahr dramatisch steigt, dass Bakterien infolge der Antibiotikatherapie bei Mensch und Tier resistent werden. Auf diese Weise werden Wasser, Nahrungsmittel und Umwelt mit Erregern, aber auch mit Antibiotika kontaminiert. Dies ist für die multi-resistenten Gram-negativen Bakterien auch ein wichtiger Weg der Ausbreitung. Deshalb sind Kontrolle und Eindämmung der Ausbreitungswege klinisch von Bedeutung. Multiresistente Enterobacteriaceae und *Pseudomonas aeruginosa* haben in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen und die bisher erfolgreiche Therapie von Erkrankungen durch diese Keime

Inhalt

Infektionen mit antibiotikaresistenten Gramnegativen Bakterien nehmen zu – die Rolle der Umwelt	17
Gliptine zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	19
Transfusionsstrategien bei oberen gastrointestinalen Blutungen	21
Schilddrüsenerkrankungen und neu diagnostiziertes Vorhofflimmern.	21
Das Aus für Nikotinsäure/Laropiprant zur Behandlung der Hyperlipidämie.	22
Bessere Restitution der CD4+ T-Zellen durch frühe antiretrovirale Therapie bei HIV-infizierten Patienten .	23
Narkolepsie als schwerwiegende Nebenwirkung der Grippeimpfungen bei Kindern und Jugendlichen.	23
Neue Arzneimittel: Kennzeichnung durch schwarzes Dreieck.	24

Dosisangaben ohne Gewähr.

stark beeinträchtigt (4). Die Entwicklung neuer Antibiotika ist zwar dringend nötig, aber dieser Weg allein – d.h. ohne auch Einfluss auf die ökologische Gesamtsituation zu nehmen – erscheint unzureichend, um die Situation zu verbessern.

Die Einführung halbsynthetischer Penicilline (z.B. Ampicillin, Carbenicillin) in den 1960ern und die Kombination von Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (z.B. Amoxicillin plus Clavulansäure) verbesserte die Therapie von Infektionen mit Enterobacteriaceae. Allerdings entwickelten sich in den folgenden zehn Jahren zunehmend Plasmid-kodierte resistente Beta-Laktamasen, weshalb vermehrt Aminoglykoside (z.B. Gentamicin, Amikacin) und Drittgeneration-Cefalosporine (z.B. Cefotaxim, Ceftazidim) sowie Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) eingesetzt wurden. Aber auch gegen diese Medikamente entwickelten die Bakterien Resistenzen. In den späten 1970ern traten vermehrt Plasmid-kodierte Resistenzen gegen Aminoglykoside auf. Das Aufkommen von Resistenzen gegen mehrere Beta-Laktamasen (Extended-spectrum beta-lactamases = ESBL) am Anfang dieses Jahrtausends war eine alarmierende Entwicklung (4). Die ESBL-Bakterienstämme werden in der Regel horizontal, d.h. von Bakterium zu Bakterium, verbreitet. Einige sind aus Mutationen der bereits bekannten Beta-Laktamase-Resistenzen entstanden, andere Resistenzen, besonders die gegen Cefotaxim (CTX-M), wurden durch Umweltbakterien (*Kluyvera spp.*) übertragen (5).

Seit 2004 haben Infektionen mit ESBL- bzw. CTX-M-Bakterien deutlich zugenommen (4, 6): ESBL-Bakterien in Europa von < 10% in den Jahren 2004-2006 auf 11,6% bei *Escherichia coli* und auf 17,6% bei *Klebsiella ssp.* im Jahr 2008 (7). Innerhalb der CTX-M-Bakterien wurden vier wichtige genetische Gruppen (Gruppen 1, 2, 8 und 9) iden-