

Der Einsatz von Antibiotika erklärt nur zu einem geringen Teil das Auftreten von Antibiotika-Resistenzen. Wie aktuell in einer Studie gezeigt werden konnte, korrelieren die meisten damit zusammenhängenden Variablen mit den hygienischen Bedingungen im Land sowie mit dem allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensstandard der Bevölkerung.

Franz Allerberger\*

# Antibiotika-Resistenzen

## Resistenzproblematik

Sind Bakterien gegenüber einem Antibiotikum unempfindlich und können sich bei den therapeutisch maximal erreichbaren Konzentrationen des Antibiotikums noch vermehren, bezeichnet man das als Antibiotikaresistenz. Die natürliche Resistenz - auch primäre Resistenz - stellt eine genetisch fixierte, ständig vorhandene Unempfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum dar. Bei erworbenen Resistenzen - auch als sekundäre Resistenzen bezeichnet - kommt es hingegen zum Verlust der Wirksamkeit des Antibiotikums bei Bakterien, die keine natürliche Resistenz gegen das entsprechende Antibiotikum hatten. In jeder Bakterienpopulation existieren Mikroben, die aufgrund von sehr seltenen, natürlich vorkommenden Mutationen Unemp-

findlichkeiten gegenüber Antibiotika entwickeln. Außerdem können sich sekundäre Resistenzen auch ausbilden, indem Bakterien genetische Elemente untereinander austauschen. Durch derartige Transfer-Faktoren können sogar mehrere Resistenzigenschaften nebeneinander kodiert werden, wodurch die Keime Mehrfachresistenzen - auch Multiresistenzen genannt - ausbilden.

Laut den EU-Leitlinien für die umsichtige Verwendung von antimikrobiellen Mitteln in der Humanmedizin (2017/C 212/01) ist ein multiresistentes Bakterium ein Mikroorganismus, der keine Empfindlichkeit gegenüber mindestens je einem Mittel aus drei oder mehr Kategorien antimikrobieller Mittel zeigt. Bei bestimmten Pathogenen haben sich außerdem spezifische Defini-



tionen für Multiresistenz eingebürgert. So gilt zum Beispiel ein *Mycobacterium tuberculosis*-Stamm dann als multiresistent, wenn er zumindest gegen die Tuberkulose-Standardantibiotika Isoniazid und Rifampicin unempfindlich ist.

Antibiotika tragen wesentlich zur effektiven Behandlung von bakteriellen Infektionserkrankungen und somit zur Gesundheit der Bevölkerung bei. Die Entwicklung von Antibiotika-resistenzen - an sich ein natürlicher Prozess - wurde durch den umfassenden Einsatz von Antibiotika bei Mensch und Tier beschleunigt. Dem Einsatz von Antibiotika im Pflanzenschutz kommt dabei - im Vergleich zum Einsatz in der Humanmedizin oder in der tierischen Lebensmittelproduktion - nur untergeordnete Bedeutung zu. So wurden etwa im Jahr 2018 in Österreich 13 Kilogramm Streptomycin zur Feuerbrandbekämpfung eingesetzt, jedoch 49,85 Tonnen Antibiotika in der tierischen Lebensmittelproduktion. Der humanmedizinische Verbrauch an systemisch wirkenden Antibiotika betrug dagegen 2018 in Österreich 70.271 Kilogramm Wirksubstanz, davon wurden 47.521 Kilogramm (67,6 Prozent) im niedergelassenen Bereich und 22.750 Kilogramm (32,4 Prozent) im stationären Bereich eingesetzt (Abb. 1).

Der unangemessene und unnötige Einsatz von Antibiotika im Krankenhaus, im niedergelassenen Bereich und in der Langzeitpflege gilt als wichtiger Faktor für die Entwicklung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen. Laut der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) soll

der Anteil von unsachgemäß eingesetzten Antibiotika an allen im Gesundheitswesen verwendeten Antibiotika bis zu 50 Prozent ausmachen, in Langzeitpflegeeinrichtungen sogar bis zu 90 Prozent.

In der Europäischen Union wird die Resistenz-Situation mit Hilfe von Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks (EARS-Net) überwacht. Dabei werden Blutkultur-Isolate und Liquor-Isolate - sogenannte Indikatorerreger - als Surrogat für spezielle Bakterium-Antibiotikum-Kombinationen und deren Resistenz-Situation analysiert. Diese Resistenzdaten erlauben Rückschlüsse bezüglich der Verbreitung und des Auftretens von Antibiotika-Resistenzen bei klinisch relevanten Erregern. EARS-Net setzt sich aus den nationalen Surveillance-Systemen der EU-Staaten zusammen und wird durch das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Prevention and Disease Control, ECDC) koordiniert. In Österreich beteiligen sich - unter Koordination von Univ. Prof. Petra Apfalter vom Ordensklinikum Linz Elisabethinen ([www.referenzzentrum.at](http://www.referenzzentrum.at)) - 39 mikrobiologische Laboratorien an der EARS-Net-Datenerhebung. Außerdem werden im Projekt SURV-Net auch Bakterium-Antibiotikum-Kombinationen von nicht-invasiven Erregern erfasst.

Basierend auf Daten des EARS-Net aus dem Jahr 2015 schätzt das ECDC, dass allein in der Europäischen Union, Norwegen und Island jährlich 671.689 Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien (95 Prozent Konfidenzintervall: 583.148 bis 763.966) auftreten, von denen 63,5 Prozent als unmittelbar Gesundheitssystem-assoziiert anzusehen sind. Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien verursachen demnach pro Jahr schätzungsweise 33.110 (28.480 bis 38.430) Todesfälle; Säuglinge (<1 Jahr) und Menschen ab dem 65. Lebensjahr sind besonders betroffen. In einer Presseaussendung vom 18. Juni 2019 bezeichnet die Weltgesundheitsorganisation (WHO) antimikrobielle Resistenz gar als „unsichtbare Pandemie“ und postulierte, dass bereits Anzeichen einer Post-Antibiotika-Ära mit dem Auftreten von Infektionen, die mit vorhandenen Antibiotika-Klassen nicht mehr behandelt werden können, zu sehen seien.

In Deutschland werden die laut Infektionsschutzgesetz von Krankenanstalten zu erfassenden Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen vom Robert Koch Institut (RKI) festgelegt. Die Festlegungen hat das RKI in einer »

- » Liste im Bundesgesundheitsblatt zu veröffentlichen. Dem zuständigen Gesundheitsamt ist dort auf Verlangen Einsicht in die Aufzeichnungen, Bewertungen und Schlussfolgerungen zu gewähren. In Österreich findet sich im Hinblick auf Multiresistenzen weder eine gesetzliche Meldeverpflichtung noch eine gesetzliche Erfassungspflicht.

### AWaRe-Einteilung der WHO für Antibiotika

Die WHO unterscheidet seit Ende 2017 in ihrer „Modell-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel“ drei Kategorien von Antibiotika: Access-Gruppe, Watch-Gruppe und Reserve-Gruppe (Tab. 1). Damit soll Verschreibern und Entscheidungsträgern geholfen werden, das richtige Antibiotikum zum richtigen Zeitpunkt auszuwählen und gefährdete Antibiotika zu schützen.

Wirksubstanzen der Kategorie „Access“ haben ein enges Wirkungsspektrum und sollen weniger als andere zur Resistenzbildung beitragen. Bei Access-Medikamenten handelt es sich um Antibiotika der ersten oder zweiten Wahl zur Behandlung von in der WHO-Modell-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel taxativ aufgelisteten häufig auftretenden oder klinisch wichtigen Syndromen.

Die Kategorie „Watch“ umfasst Antibiotikaklassen, die ein höheres Resistenzpotential aufweisen sollen und daher nur für eine bestimmte, begrenzte Anzahl von Indikationen als Erst- oder Zweitwahltherapie empfohlen werden. Für diese Antibiotika sollten Stewardship-Programme und Verbrauchsüberwachungen eingeführt werden. Der Begriff „Antimicrobial Stewardship“ (oder „Antibiotic Stewardship“, ABS; auch: verantwortungsvoller Umgang mit antimikrobiellen Mitteln) bezeich-

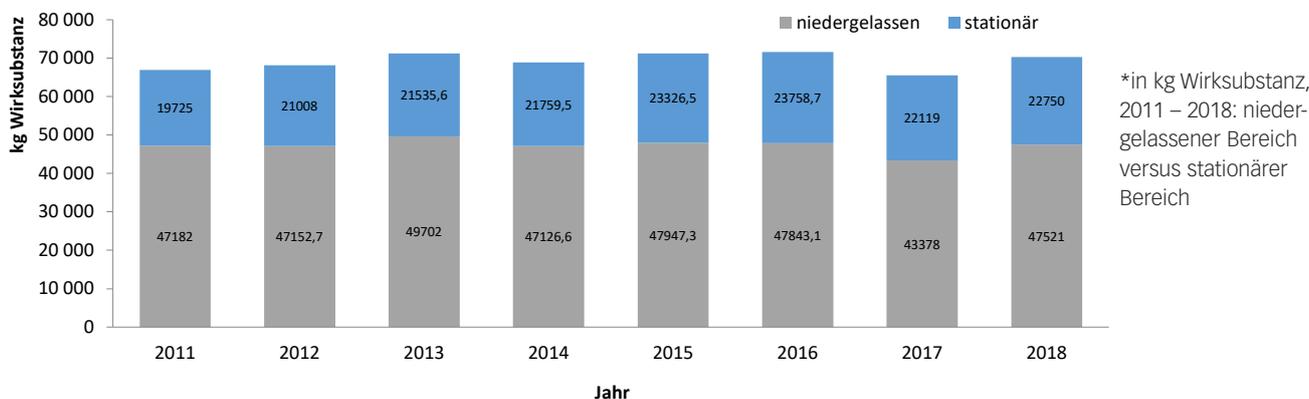
net einen organisationsweiten oder ein gesamtes Gesundheitssystem umfassenden Ansatz zur Förderung und Überwachung der vernünftigen Verwendung antimikrobieller Mittel, um die zukünftige Wirksamkeit dieser Mittel zu erhalten. Laut den EU-Leitlinien für die umsichtige Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin (2017/C 212/01) sollte jede Krankenhausanstalt über ein ABS-Team verfügen.

Die Kategorie „Reserve“ umfasst jene Antibiotika, die noch in der Lage sind, multiresistente oder weitgehend Arzneimittelresistente Bakterien zu bekämpfen und daher als letzte Therapieoption angesehen werden. Diese Medikamente sollten jedenfalls im Rahmen von nationalen Stewardship-Programmen überwacht werden, einschließlich einer Berichterstattung über deren Nutzung. Diese Substanzen - einschließlich Ceftazidim-Avibactam und Colistin - sollten nur angewendet werden, wenn keine anderen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen.

Bis spätestens 2023 sollten alle Staaten ihren Antibiotikakonsum erfassen und zumindest 60 Prozent des Antibiotikakonsums sollten auf Medikamente der Kategorie „Access“ fallen. Vom österreichischen Antibiotikaverbrauch des Jahres 2018 waren 56 Prozent der Kategorie Access zuzuordnen (Abb. 2, Tab. 2). Die WHO-Zielvorgabe von 60 Prozent des Verbrauches durch Wirksubstanzen aus dem Bereich „Access“ erfüllt Österreich somit bislang noch nicht.

Die Zuordnung der ATC5-codierten Antibiotika ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)) zu einer der AWaRe-Gruppen (Access, Watch, Reserve) erfolgte auf Basis der WHO-Modell-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel (World Health Organization, Model List of Essential Medicines, 21st Edition, June 2019).

**Abb. 1: Humanmedizinischer Antibiotikaverbrauch in Österreich\***



Wenn ein Wirkstoff in der 21. Ausgabe nicht gelistet war, wurde die 20. Ausgabe oder gegebenenfalls die Publikation „Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries (Lancet Glob Health. 2019 Jul;7(7):e861-e871. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30071-3)“ als Grundlage herangezogen.

## Problemkeime

Antibiotika-Resistenzen können bei einer Vielzahl von Bakterien zum Problem werden. Die Relevanz von Bakterien-Arten, die Multiresistenzen ausbilden und außerdem hohe Prävalenzen aufweisen, wird weltweit sehr ähnlich gesehen. Die Amerikanische Infektiologen-Gesellschaft (Infectious Diseases Society of America, IDSA) hat im Jahr 2009 erstmals die sechs wichtigsten Erreger von Infektionen, die mit vorhandenen Antibiotika künftig nicht mehr ausreichend zu therapieren wären, benannt: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa und Enterobacter species. Die Amerikanische Infektiologen-Gesellschaft prägte für diese im Hinblick auf deren Multiresistenz Besorgnis erregenden Keime den Ausdruck ESKAPE-Pathogene („to ‘escape’ the effects of current antimicrobial agents“). In Ergänzung zu diesen oft als Hospitalismus-Keime adressierten Erregern werden häufig auch Penicillin-resistente Pneumokokken und multiresistente Gonokokken als Problemkeime geführt.

Im Jahr 2017 hat die WHO darüber hinaus eine Liste jener Bakterien veröffentlicht, für die neue Antibiotika dringend benötigt würden. Die WHO-Liste antibiotikaresistenter „prioritärer

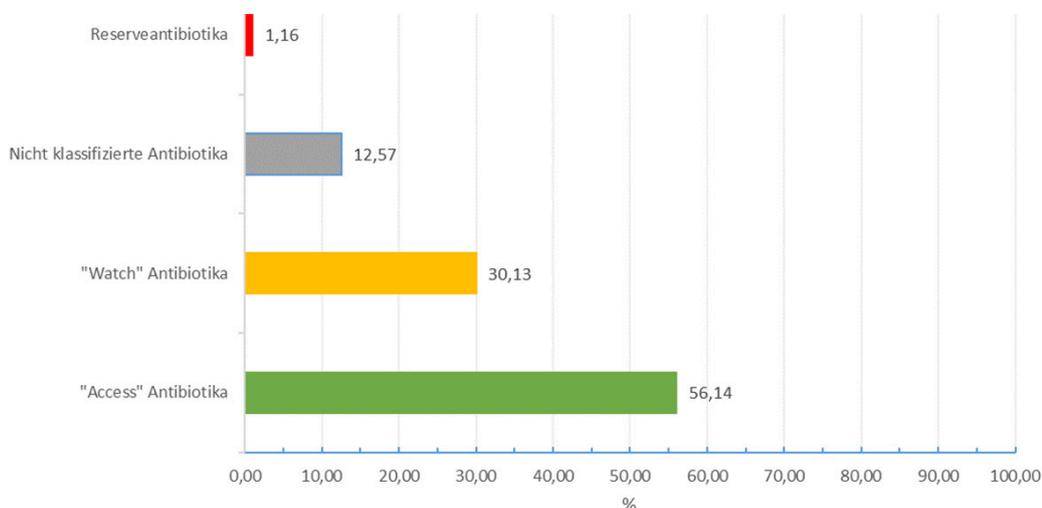
Krankheitserreger“ umfasst - in drei Prioritätsstufen gegliedert -, folgende zwölf Bakterien-Familien, die zu einem großen Teil den vorgenannten Problemkeimen entsprechen. Unter Priorität 1 („kritisch“) werden Acinetobacter baumannii (Carbapenem-resistent), Pseudomonas aeruginosa (Carbapenem-resistent) und Enterobacteriaceae (Carbapenem-resistent oder Extended-Spectrum-Betalaktamase [ESBL]-Bildner) angeführt. Unter Priorität 2 („hoch“) folgen Enterococcus faecium (Vancomycin-resistent), Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent sowie Vancomycin-intermediär oder Vancomycin-resistent), Helicobacter pylori (Clarithromycin-resistent), Campylobacter spp. (Fluorchinolon-resistent), Salmonella spp. (Fluorchinolon-resistent) und Neisseria gonorrhoeae (Cephalosporin-resistent oder Fluorchinolon-resistent). Priorität 3 („mittel“) wurde Streptococcus pneumoniae (Penicillin-unempfindlich), Haemophilus influenzae (Ampicillin-resistent) und Shigella spp. (Fluorchinolon-resistent) zugesprochen.

Bei Enterobakterien (Enterobacteriaceae) ist die Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation bedingt durch ESBL-Bildung weit verbreitet. EARS-Net fand in Österreich im Jahr 2018 ESBL-Bildung bei 10,2 Prozent der E. coli aus Blutkulturen. Diese Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation führt dazu, dass in der Therapie immer häufiger Carbapeneme eingesetzt werden.

## Resistenzraten bei Problemkeimen

Im Jahr 2018 wurde an der Nationalen Referenzzentrale der AGES an 537 invasiven Pneumokokken-Isolaten eine Resistenztestung gegenüber Erythromycin, Clindamycin, Tetrazyklin, Ceftriaxon und Penicillin durchgeführt. Gegen Ceftriaxon »

**Abb. 2: Im Jahr 2018 verbrauchte Antibiotika\***



\* nach AWaRe-Gruppenzuordnung (Access, Watch, Reserve) in Prozent (%) der Verbrauchsdichte (insgesamt: 15,53 DDD/1.000 Einwohner pro Tag), basierend auf IQVIA™-Verkaufsdaten.

» wurden keine Resistenzen festgestellt. Von diesen invasiven Isolaten waren jedoch 12,1 Prozent gegenüber Erythromycin resistent, 7,8 Prozent gegen Clindamycin und 10,1 Prozent gegen Tetracyclin. Gemäß den Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ist die Interpretation der Penicillin-Resistenz je nach vorliegender klinischer Manifestation unterschiedlich. Bei Anwendung einer minimalen Hemmkonzentration von  $\leq 0,06$  mg Penicillin/L als Bewertungsgrenze bei der Therapie von Meningitis hätten wir eine Resistenzrate von elf Prozent gehabt. Bei Beurteilung mittels der Bewertungsgrenzen (Breakpoints) für Pneumonie fand sich im Jahr 2018 hingegen kein einziges Isolat mit Penicillin-Resistenz; elf Prozent der Pneumokokken zeigten „eingeschränkte Empfindlichkeit“ gegenüber Penicillin, waren „intermediär“ empfindlich, oder wie es seit 2018 zu heißen hat, waren „sensibel bei erhöhter Exposition“. In deutschen Krankenanstalten unterliegen Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) mit Resistenzen gegen Penicillin, Cefotaxim, Vancomycin, Linezolid, Daptomycin, Levofloxacin und Moxifloxacin (als Einzelresistenzen) einer gesetzlichen Erfassungspflicht.

Bei Infektionen mit Gonokokken (*Neisseria gonorrhoeae*) kam es im letzten Jahrzehnt zu einer weltweiten Ausbreitung von Resistenzen, ohne dass ausreichend neuere Antibiotika als Ersatz zur Verfügung stünden. Ein aus der Multiresistenz von Gonokokken resultierendes Therapieversagen unter Cefixim-Gabe wurde für Österreich erstmalig im Jahr 2011 beschrieben. Die weltweit ersten Fälle einer Infektion mit Arzneimittel-resistenten *Neisseria gonorrhoeae*-Stämmen, die auch eine Resistenz gegen Ceftriaxon und eine hohe Resistenz gegen Azithromycin aufweisen, wurden aus England und Australien im Jahr 2018 berichtet. Im Jahr 2018 wurden an der Nationalen Referenzzentrale der AGES 311 Gonokokken-Isolate untersucht. Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Gegenüber Cefixim zeigten 3,4 Prozent, gegenüber Ciprofloxacin 57 Prozent der Isolate eine Resistenz. Gegenüber Azithromycin waren 14 Prozent der Isolate unempfindlich; gegenüber Tetracyclin 41 Prozent und gegenüber Penicillin 16 Prozent der Isolate resistent. Diese Resistenzlage begründet die Notwendigkeit der Durchführung einer mikrobiologischen Therapiekontrolle bei allen Gonorrhoe-Fällen. Sie sollte mittels Kultur frühestens 72 Stunden und mittels PCR frühestens drei Wochen nach Abschluss der Therapie erfolgen.

**Tab. 1: AWaRe-Einteilung der Antibiotika<sup>1</sup>**

<p><b>Antibiotika der „Access“-Gruppe</b></p> <p>Amoxicillin, Amoxicillin+Clavulansäure, Ampicillin, Benzathin Benzylpenicillin, Benzylpenicillin, Cefalexin, Cefazolin, Cefixim*, Cefotaxim*, Ceftriaxon*, Cloxacillin, Phenoxymethylpenicillin, Procain Benzyl Penicillin, Piperacillin-Tazobactam*</p> <p>Amikacin, Azithromycin*, Chloramphenicol, Ciprofloxacin*, Clarithromycin*, Clindamycin, Doxycyclin, Gentamicin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Sulfamethoxazol+Trimethoprim, Vancomycin (oral)*</p> <p>*eigentlich Antibiotika der „Watch“-Gruppe, aber für spezielle Indikationen auch in der „Access“-Gruppe inkludiert</p>
<p><b>Antibiotika der „Watch“-Gruppe</b></p> <p>Gyrasehemmer (zum Beispiel Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin), Cephalosporine der 3. Generation (zum Beispiel Cefixim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim), Makrolide (zum Beispiel Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin), Glycopeptide (zum Beispiel Teicoplanin, Vancomycin), Anti-Pseudomonas Penicilline+Beta-Laktamase Inhibitoren (zum Beispiel Piperacillin-Tazobactam), Carbapeneme (zum Beispiel Meropenem, Imipenem+Cilastatin), Peneme (zum Beispiel Faropenem)</p>
<p><b>Antibiotika der „Reserve“-Gruppe</b></p> <p>Aztreonam, Cephalosporine der 4.Generation Cephalosporine (zum Beispiel Cefepim), Cephalosporine der 5. Generation (zum Beispiel Ceftarolin), Polymyxine (zum Beispiel Polymyxin B, Colistin), Fosfomycin (i.v.), Oxazolidinone (zum Beispiel Linezolid), Tigecyclin, Daptomycin</p>

Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* (VRE) finden sich vorwiegend als Erreger von nosokomialen Infektionen. Besonders Patienten in Risikobereichen wie der Intensivmedizin oder Hämato-Onkologie sind durch VRE-Infektionen gefährdet. VRE-Infektionen treten dabei regelmäßig im Kontext mit einer enteralen Kolonisation als endogene Infektion auf. Im Jahr 2018 waren in Österreich laut EARS-Net 2,1 Prozent der invasiven *Enterococcus faecium*-Isolate und 0,4 Prozent der *E. faecalis*-Isolate resistent gegenüber Vancomycin.

Durch konsequente Durchführung von Hygienemaßnahmen konnte die Inzidenz von nosokomialen Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Österreich im letzten Jahrzehnt reduziert werden. Nach EARS-Net waren 6,4 Prozent der invasiven *Staphylococcus aureus*-Isolate resistent gegen Methicillin; im Jahr 2013 waren es noch 9,1 Prozent. Im Jahr 2018 fanden sich so wie in den Vorjahren bei EARS-Net keine Vancomycin-resistenten *S. aureus*-Isolate.

Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* wurden erstmals in den 1980er Jahren beschrieben. Antibiotikaresistenzen hervorgerufen durch das New-Dehli-Metallo-Betalaktamase kodierende Resistenzgen NDM-1 wurden weltweit erst 2008 nachgewiesen; bereits im Jahr 2010 fanden sich erste Patienten mit derartigen Carbapenem-resistenten *Klebsiella pneumoniae*-Infektionen in Österreich. Im europäischen Vergleich ist das Problem in Griechenland und Italien besonders ausgeprägt. Dort wurden 2015 bereits 61,9 Prozent beziehungsweise 33,5 Prozent der invasiven *K. pneumoniae*-Isolate als resistent gegenüber Carbapenemen getestet. In Deutschland, Skandinavien und

<sup>1</sup> laut WHO-Modell-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel

Tab. 2: Antibiotika sortiert nach AWARe-Gruppen und Verbrauch 2018\*

ATC5 Antibiotikum	%		
Amoxicillin and Beta-Laktamase Inhibitor	27,3	Flucloxacillin	0,4
Doxycyclin	8,0	Benzylpenicillin	0,3
Clarithromycin	7,9	Linezolid	0,3
Cefuroxim	5,9	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	0,2
Azithromycin	5,2	Cefixim	0,2
Amoxicillin	5,0	Norfloxacin	0,2
Clindamycin	4,8	Cefepim	0,2
Phenoxyethylpenicillin	4,7	Fusidinsäure	0,2
Ciprofloxacin	4,4	Tobramycin	0,1
Cefalexin	2,4	Cefotaxim	0,1
Nitrofurantoin	2,0	Erythromycin	0,1
Moxifloxacin	1,9	Vancomycin	0,1
Levofloxacin	1,8	Daptomycin	0,1
Cefaclor	1,8	Ofloxacin	0,1
Ampicillin und Beta-Laktamase Inhibitor	1,7	Imipenem und Cilastatin	0,1
Pivmecillinam	1,6	Teicoplanin	0,1
Trimethoprim	1,6	Ceftazidim	0,1
Cefpodoxim	1,1	Ampicillin	0,1
Minocyclin	1,0	Colistin	0,1
Metronidazol	0,8	Gentamicin	0,1
Sulfametrol und Trimethoprim	0,7	Tigecyclin	0,1
Piperacillin und Beta-Laktamase Inhibitor	0,7	Aztreonam	0,0
Meropenem	0,6	Ertapenem	0,0
Ceftriaxon	0,6	Amikacin	0,0
Tetracyclin	0,6	Ceftazidim und Beta-Laktamase Inhibitor	0,0
Josamycin	0,5	Ceftolozan und Beta-Laktamase Inhibitor	0,0
Prulifloxacin	0,5	Sulbactam	0,0
Roxithromycin	0,5	Ceftarolinfosamil	0,0
Cefazolin	0,5	Dalbavancin	0,0
Fosfomycin	0,5	Tedizolid	0,0
Sultamicillin	0,4	Cefoperazon	0,0
		Ceftobiprol Medocaril	0,0

■ Access Gruppe ■ Watch Gruppe ■ Reserve Gruppe ■ Nicht klassifiziert

\* in Prozent der konsumierten Gesamt-DDDs.

den Benelux-Ländern lag dieser Anteil noch unter einem Prozent (Österreich 2015: 0,8 Prozent). Im Jahr 2018 waren in Österreich nach EARS-Net ein Prozent der invasiven *Klebsiella pneumoniae*-Isolate resistent gegen Carbapeneme.

Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* waren die ersten Erreger von Infektionen, die in Österreich aufgrund ihrer Resistenz nur mehr mit Colistin therapiert werden konnten. Der erste publizierte Ausbruch betraf im Jahr 2000 eine Intensivstation der Universitätsklinik Innsbruck; den ersten Todesfall gab es bei einem zweiten

Ausbruch im Jahr 2002. Bei beiden Episoden war der hochresistente Keim nachweislich von Patienten aus Süditalien eingeschleppt worden. Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* finden sich seither flächendeckend in österreichischen Krankenanstalten. Nur in Einzelfällen werden Ausbrüche mit multiresistenten Erregern medial bekannt wie etwa 2015 im Falle der Kinderklinik Linz. Im Rahmen von EARS-Net wurde für 2018 für Österreich eine Resistenzrate gegenüber Carbapenemen von 4,4 Prozent berichtet. In Deutschland wurde im Jahr 2015 eine Carbapenem-Resistenz bei 6,6 Prozent der invasiven »

- » A. baumannii-Isolate beobachtet, in Österreich waren damals 9,4 Prozent dieser Stämme Carbapenem-resistent.

Für Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* wurde im Rahmen von EARS-Net für 2018 eine österreichische Resistenzrate von 12,8 Prozent berichtet. In Deutschland wurde im Jahr 2015 eine Carbapenem-Resistenz in 15 Prozent der invasiven *P. aeruginosa*-Isolate durch das ECDC beobachtet; in Österreich waren damals 12,2 Prozent dieser Stämme Carbapenem-resistent.

Carbapenem-resistente Enterobacter wurden in Österreich bereits wiederholt aus Patientenproben isoliert. Enterobacter-Species sind – so wie Klebsiellen – Mitglieder der Familie Enterobacteriaceae und wichtige Erreger von nosokomialen Infektionen. Aufgrund der Bildung von konstitutiven chromosomalen AmpC Beta-Laktamasen sind sie resistent gegen Aminopenicilline, Cefazolin und Cefoxitin.

Die Ausbreitung von Carbapenem-resistenten Enterobakterien und Nonfermentern ist beunruhigend, da durch das häufige Vorliegen von Resistenz-Determinanten gegenüber weiteren Antibiotikaklassen wie beispielsweise Fluorchinolonen oder Aminoglykosiden die Therapiemöglichkeiten weiter eingeschränkt werden. Eine Therapie mit Colistin, die derzeit einen Grundpfeiler der Therapie von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern darstellt, geht beispielsweise mit einer hohen Nephrotoxizitätsrate von etwa 43 Prozent einher. Außerdem wurden auch in Österreich bereits wiederholt Erreger mit übertragbarer Colistin-Resistenz nachgewiesen.

### Lageeinschätzung der OECD

Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) baut ihre Beurteilung der sozioökonomischen Auswirkungen der Resistenz-Problematik auf der Auswertung von acht Antibiotikum-Bakterium-Kombinationen auf (Tab. 3). Diese Antibiotika-resistenten Bakterien sind für nahezu ein Fünftel aller Infektionen in den 28 Mitgliedstaaten der EU verantwortlich. Der Anteil der Resistenz bei den Erregern dieser acht hoch prioritären Antibiotikum-Bakterium-Kombinationen stieg in den OECD-Ländern von 14 Prozent im Jahr 2005 auf 17 Prozent im Jahr 2015 an. Dabei waren erhebliche Abweichungen zwischen den einzelnen Ländern zu verzeichnen: Die durchschnittlichen Resistenzraten in der Türkei, Südkorea und Griechenland (rund 35 Prozent) waren siebenmal so hoch wie in Island, den Niederlanden und Norwegen, den Ländern mit den niedrigsten Werten (rund fünf Prozent). In Österreich waren neun Prozent dieser „hoch prioritären“ Erreger gegenüber den genannten Antibiotika resistent; bei den Ländern der EU 28 im Durchschnitt 17,8 Prozent. Außerhalb der OECD waren die Resistenzraten bei denselben Keimen der

acht Antibiotikum-Bakterium-Kombinationen mit 29 Prozent fast doppelt so hoch; sie betragen in Ländern wie Indien, der Volksrepublik China oder der Russischen Föderation sogar mehr als 42 Prozent.

### Zusammenhang Hygiene und Lebensstandard

In einer Nature-Arbeit zum „Global Sewage Project“, das unter Leitung der Technischen Universität Dänemark (WHO-Kooperationszentrum für Antibiotikaresistenz) und finanziert von der WHO und der EU stattfand, konnte kürzlich gezeigt werden, dass der Einsatz von Antibiotika nur einen geringen Teil des Auftretens von Antibiotika-Resistenzen erklärt. Daher haben die Forscher nach anderen Faktoren gesucht, die entweder Treiber oder Indikatoren für das Auftreten von resistenten Bakterien sein könnten. Basierend auf Datensätzen der Weltbank konnte gezeigt werden, dass die meisten Variablen, die mit dem Auftreten von Antibiotikaresistenzen in einem Land zusammenhängen, mit den hygienischen Bedingungen im Land und dem allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensstandard der Bevölkerung korrelieren.

Im Jahr 2016 wurden im Rahmen des „Global Sewage Project“ an weltweit 79 Probennahme-Orten zeitgleich häusliche Abwässer (als Indikator für das Vorkommen von Antibiotika-resistenten Keimen in Ausscheidungen überwiegend gesunder Menschen) gesammelt. Die Proben stammen aus 60 Ländern. Jeweils Zwei-Liter-Proben von nicht aufbereitetem, ungefiltertem kommunalem Abwasser wurden aus Hauptklärleitungen vor dem Einlass der Kläranlage entnommen und der Genomsequenzierung zugeführt. Durchschnittlich 0,03 Prozent des gefundenen Genmaterials konnte Antibiotika-Resistenzgenen zugeordnet werden. Die Gesamtmenge von Antibiotika-Resistenzgenen in den Abwasserproben variierte zwischen 119,9 FPKM [Fragmente pro Kilobase per 1 Million

**Tab. 3: Prioritäre Antibiotikum-Bakterium-Kombinationen\***

- Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
- Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae*
- Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*
- Drittgeneration-Cephalosporin-resistente *Escherichia coli*
- Fluorchinolon-resistente *Escherichia coli*
- Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*
- Drittgeneration-Cephalosporin-resistente *Klebsiella pneumoniae*
- Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*

\* der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD)

Fragmente] für die Niederlande und 4.616,9 FPKM für Brasilien mit einem Durchschnittswert (Median) von 529,5 FPKM. Somit gestattet die Ganzgenomsequenzierung von Abwasserproben eine Quantifizierung des Ausmaßes der Antibiotikaresistenz-Problematik. Obwohl Österreich mit 230 FPKM auf Platz 17 von weltweit 259 Ländern rangiert, sollte dies dennoch Anlass für Verbesserungsbestrebungen sein.

## Zusammenfassung

Eine Garantie für die dauerhafte Wirksamkeit eines Antibiotikums kann es angesichts der hohen genetischen Variabilität von Bakterien nicht geben. Der Einfluss des Menschen besteht vor allem in der Kontrolle über den Selektionsdruck, der durch Umfang, Art und Dauer einer Therapie sowie auch durch individuelle Patientencharakteristika bestimmt wird, sowie in der Kontrolle der hygienischen Maßnahmen gegen die Weiterverbreitung von resistenten Keimen.

Angehörige der Gesundheitsberufe müssen oft schnell Entscheidungen über die therapeutische Indikation einer Behandlung mit Antibiotika treffen; diagnostische Schnelltests, die zur Unterstützung herangezogen werden könnten, sind aber in vielen Fällen teurer als Antibiotika. In der Entschließung vom 13. September 2018 forderte das Europäische Parlament die Mitgliedstaaten deshalb auf, Anreize für die Industrie vorzuschlagen, mit denen dafür gesorgt wird, dass wirksame, günstige und effiziente Testmethoden entwickelt und Schnelldiagnostika häufiger eingesetzt werden. Sie forderte die Krankenkassen auf, die aufgrund des Einsatzes von Schnelldiagnostika anfallenden zusätzlichen Kosten zu tragen, da es auf lange Sicht von Nutzen ist, unnötigem Einsatz antimikrobieller Mittel vorzubeugen.

Laut OECD ist ein fünfgleisiges Vorgehen gegen antimikrobielle Resistenz erforderlich, um den Ansturm der multiresistenten Erreger abwehren zu können:

1. Förderung von besserer Hygiene
2. Verzicht auf übermäßige Verschreibung von Antibiotika
3. Schnelltestverfahren zur Feststellung von viralen oder bakteriellen Infektionen bei Patienten
4. Karenzzeit vor der Verschreibung von Antibiotika [Auch nach der EU-Leitlinie 2017/C 212/01 sollten verschreibende Ärzte „unter bestimmten Umständen und gemäß den Leitlinien ... eine verzögerte Verschreibung antimikrobieller Mittel mit einem angemessenen Sicherheitsnetz für Erwachsene oder Kinder in Erwägung ziehen, zum Beispiel bei einer akuten Mittelohrentzündung oder einer akuten Rhinosinusitis“] sowie
5. Medienkampagnen.

Die Evidenz zeigt, dass Reduktionen des Antibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin, aber auch in anderen Bereichen wie zum Beispiel in der Veterinärmedizin ohne Qualitätseinbußen möglich sind. Um das Ziel der Minderung der Resistenzproblematik zu erreichen, ist eine gemeinsame Vorgehensweise aller Antibiotika-Anwender unabdingbar. Die Humanmedizin steht dabei in Österreich erst am Anfang ihrer Bemühungen. Die Festlegung von Zielen zur Reduzierung des Antibiotikakonsums gilt als wichtige gesundheitspolitische Maßnahme, um unnötigen Einsatz von Antibiotika einzudämmen. Österreich hat als Mitglied der Transatlantischen Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) sein diesbezügliches Ziel – ebenso wie 19 weitere säumige EU-Staaten – noch immer nicht festgelegt.

Eine Verpflichtung zur Antibiotika-Verbrauchserfassung an österreichischen Krankenanstalten ist - als Voraussetzung für seriöse Antibiotika-Stewardship-Aktivitäten - überfällig. Erst nach der Etablierung eines flächendeckenden Antibiotika-Stewardship-Systems sollten weitere tiefgreifende Maßnahmen wie etwa eine Meldepflicht für multiresistente Erreger, angedacht werden. „Dass eine Pflicht zur Meldung aller Patienten an die Gesundheitsbehörden eingeführt werden muss, bei denen eine Infektion mit hochresistenten Bakterien diagnostiziert wurde bzw. die Träger derartiger Bakterien sind oder waren“, wird in der Entschließung des Europäischen Parlaments vom 13. September 2018 gefordert. Eine Umsetzung dieser Forderung würde in gelebter Realität für die Patienten derzeit wohl mehr Schaden als Nutzen bringen. ☉

### *Literatur beim Verfasser*

*\*) Univ. Prof. Dr. Franz Allerberger,  
Österreichische Agentur für Gesundheit und  
Ernährungssicherheit (AGES), Spargelfeldstraße 191, 1220 Wien;  
Tel.: 050555-35500; E-Mail: franz.allerberger@ages.at*

### *Lecture Board*

*Univ. Prof. Dr. Petra Apfalter;  
Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und  
Antibiotika-Resistenzen am Institut für Hygiene, Mikrobiologie  
und Tropenmedizin des Ordensklinikum Linz Elisabethinen  
Priv. Doz. Dr. Burkhard Springer;  
Referenzlabor für Antibiotika-Resistenzen am Institut für  
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz der Österreichischen  
Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)*

### *Ärztlicher Fortbildungsanbieter*

*Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und  
Präventivmedizin (ÖGHMP)*

