

Antibiotikaresistenz quo vadis? – Licht und Schatten in Österreich



Dr. Christoph Baumgärtel

Antibiotika gehören zu den wichtigsten Errungenschaften der Pharmakotherapie des vergangenen Jahrhunderts. Die in den letzten Jahren immer stärker auftretenden Resistenzen, darunter auch bei bereits längst besiegt geglaubten Infektionserregern, erfordern jedoch auch abseits der unlängst aufgetretenen NDM-Beta-Laktamasen ein Umdenken und eine Anpassung der therapeutischen Bemühungen.

Es ist gerade einmal knapp 80 Jahre her, dass Alexander Fleming 1928 durch Zufall auf einer verunreinigten Agarplatte den Ursprung aller Antibiotika entdeckte und eine Bakterien tötende Wirkung des Schimmelpilzes *Penicillium notatum* beschrieb. Als 1941 Howard Florey und Ernst Chain mit dieser Substanz erstmals in klinischen Versuchen Menschenleben retten konnten,

war die Sensation perfekt. Fleming, Florey und Chain erhielten den Nobelpreis und die Entdeckung des Penicillins ging in die Medizingeschichte ein. Seitdem hat die Entwicklung der Antibiotika beachtliche Fortschritte gemacht, zur Entstehung von unterschiedlichen, je nach Erreger zielgerichteten, wirksamen Antibiotikaklassen geführt und zur Rettung von abermillionen Menschenleben beigetragen.

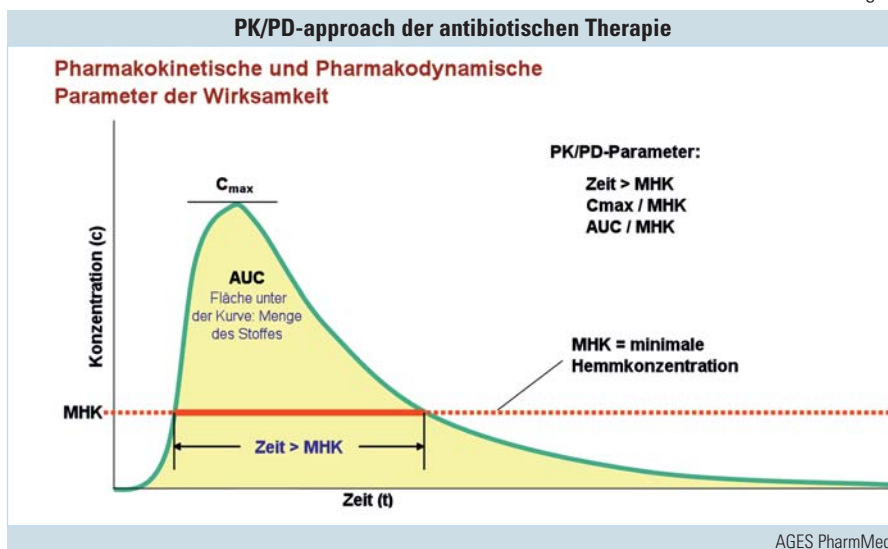
Dennoch ist der Kampf gegen bakterielle Infektionskrankheiten, wie teilweise noch bis in die 70er-Jahre von zahlreichen Experten und Nobelpreisträgern vermutet und gehofft, mit Hilfe der Antibiotika keineswegs endgültig gewonnen. Im Gegenteil, denn obwohl heute bereits weit über hundert verschiedene Antibiotikawirkstoffe bekannt sind, die vor allem den prominenten Hauptklassen wie etwa

Beta-Laktamen, Aminoglykosiden, Chinolonen, Glykopeptiden oder Makroliden zuzuordnen sind, und die gegen eine Vielzahl an möglichen pathogenen Keimen wirken, stellt sich heute mehr denn je das Problem der wachsenden Resistenzen.

Ursache dafür liegt vor allem in der Verwendung antibakterieller Wirkstoffe in nicht angezeigten Indikationsgebieten, wie etwa der Behandlung eigentlich viral ausgelöster Infektionen, einem zu langen prophylaktischen Antibiotikaeinsatz bei chirurgischen Eingriffen sowie dem mitunter unkritischen Einsatz von Substanzen mit einem sehr breiten Wirkspektrum. Es konnte inzwischen auch gezeigt werden, dass die Entwicklung einer Resistenz direkt mit den Verschreibungszahlen korreliert und durch eine einseitige Verschreibung der immer gleichen Substanzen gefördert wird. Wurden vor einigen Jahren in Österreich durch die damals sehr breite Anwendung von Clarithromycin die Makrolidresistenzen bei Streptokokken deutlich in die Höhe geschraubt, hat sich heute die Situation verändert. Während bei Pneumokokken die Makrolidresistenzen inzwischen bei etwa elf Prozent stabil bleiben, beobachtet man nun bei Chinolonen – möglicherweise auch aufgrund eines billigeren Preises dieser Wirkstoffe – stark angestiegene Verschreibungszahlen und einen daraus resultierenden, signifikanten Anstieg der Resistenzen vor allem bei *E. coli*. Die Werte sprangen dabei innerhalb weniger Jahre von 7% auf 26%.

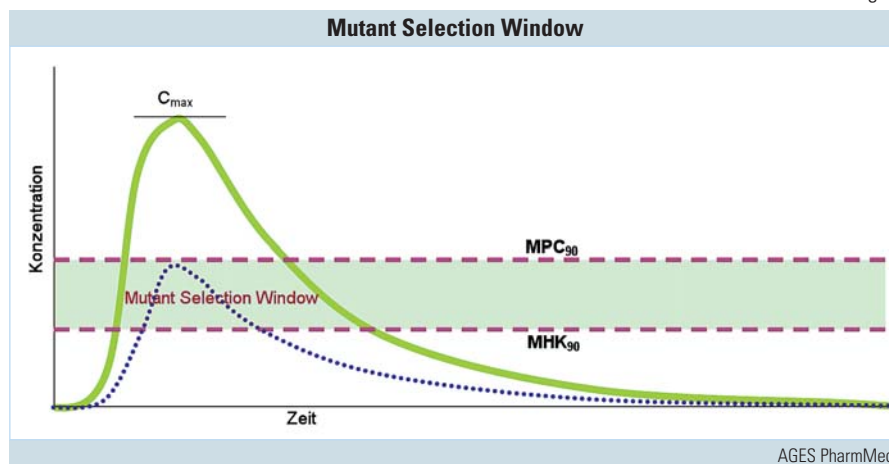
Österreich ist im europäischen Vergleich eines jener Länder, die hinsichtlich eines zurückhaltenden Antibiotikaver-

Abbildung 1



brauchs und dem Fortschreiten der Resistenzentwicklung einen sehr guten Platz einnehmen. Länder wie Frankreich oder Italien liegen beim Pro-Kopf-Verbrauch an der Spitze. Frankreich verbrauchte im Jahre 2005 29 DDD (Defined Daily Dosages) pro 1.000 Einwohnern pro Tag, Italien 27 (zum Vergleich: Österreich 15 DDD). Frankreich weist dadurch etwa bei Pneumokokken Makrolidresistenzen von 31% auf, Italien von 27%. Die leicht entspannte Situation in Österreich hinsichtlich der Makrolidresistenzen bei Streptokokken dürfte somit tatsächlich auf die leicht rückläufigen Verschreibungszahlen dieser Substanzen in den letzten zehn Jahren (minus 4%) zurückzuführen sein, während die Resistenzwächse bei Chinolonen mit den im Gegenzug stark gestiegenen Chinolon-Verbrauchszahlen (plus 54%) im Zusammenhang stehen. Auch der starke heimische Anstieg der E. coli Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ist zu einem Großteil auf eine österreichische Besonderheit zurückzuführen: Der in Österreich verschriebene Großteil aller Cephalosporine liegt nämlich genau bei jenen neueren Cephalosporinen, also bei denen der dritten Generation (vor allem Cefixim und Cefpodoxim). Ein Umstand, der im europäischen Vergleich deutlich auffällt, denn in den meisten anderen Ländern bedient man sich zuerst der Cephalosporine der ersten und zweiten Generation. Die Daten zeigen, dass die Entspannung einer Resistenzsituation, aber auch deren Eskalation maßgeblich über den Verbrauch mitbestimmt werden.

Zusätzlich kann jedoch auch eine adäquate Therapie, insbesondere hinsichtlich der Dosierung, entscheidend zur Vermeidung von Resistenzen beitragen. So hat man in den letzten Jahren insbesondere in der Erforschung des Zusammenhangs von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern (sog. PK/PD approach) maßgebliche Fortschritte erzielt. Inzwischen weiß man, dass sowohl in der Therapie, als auch in der Vermeidung einer Resistenzentwicklung die richtige Dauer, Dosierungshöhe und Dosierungshäufigkeit, je nach Klasse des Antibiotikums, eine entscheidende Rolle spielen. Schlüsselparameter sind dabei die MHK₉₀ (engl. MIC, Wert der minimalen Hemmkonzentration, also jene Antibiotikakonzentration bei der in vitro 90% der Keime am Wachstum gehindert werden) und die damit in Zusammenhang



gebrachten pharmakokinetischen Parameter C_{max} (maximale Plasmakonzentration eines Wirkstoffes) und AUC (Fläche unter der Plasmakonzentration versus Zeitkurve).

Je nach Antibiotikaklasse ergeben sich dadurch unterschiedliche Ansatzpunkte für eine möglichst effektive Therapie (s. Grafik 1). Für Beta-Laktam-Antibiotika ist die $t > MIC$, also die Zeit, bei der sich der Wirkstoffspiegel über der minimalen Hemmkonzentration befindet, für den Erfolg der Therapie relevant, während sich für Glykopeptide und Makrolide vor allem die Gesamtmenge des verabreichten Wirkstoffes, ausgedrückt als AUC/MIC und bei Aminoglykosiden und Chinolonen primär die Maximalkonzentration des Wirkstoffes, beschrieben durch C_{max}/MIC als relevante Parameter erwiesen haben. Die Sollwerte für eine adäquate Therapie betragen bei $t > MIC$ 70%, bei AUC/MIC je nach Bakterium 40–125 und bei C_{max}/MIC etwa 8–10 (Grafik 1).

Zur Vermeidung von Resistenzen sollte daher, wenn mit einem Antibiotika behandelt wird, eine möglichst wirksame Therapie angestrebt werden. Diese ist einerseits durch eine ausreichend hohe Dosierungen als auch durch eine ausreichend lange Therapiedauer andererseits gekennzeichnet. Eine zu kurz durchgeführte oder unterdosierte Therapie begünstigt hingegen das Auftreten von Resistenzen, da derart behandelte Keime durch den Kontakt mit einem Wirkstoff zu Anpassungen im Sinne von Mutationen angeregt werden, aber letztlich nicht vollständig vernichtet werden können. Ein dafür relevanter Parameter ist die MPC (Mutant Preven-

tion Concentration), also jene Konzentration des Wirkstoffes, die immer über der MIC liegt und angibt, ab welcher Konzentration neue Mutanten ausreichend eradiziert werden (s. Grafik 2). Der Bereich zwischen MPC und MIC wird MSW (Mutant Selection Window) genannt und bezeichnet jenen problematischen Bereich, in dem die Keime in vitro zwar bereits recht verlässlich abgetötet werden, aber dennoch resistente Erstmутanten auftreten können. Die Dosierung sollte somit auf jeden Fall oberhalb der MPC liegen, da ansonsten die Selektion und Verbreitung neuer, resistenter Stämme das, zu vermeidende, Ergebnis wäre (Grafik 2).

In Österreich werden Antibiotika im EU-Vergleich traditionell eher hoch dosiert und das neue, auf den aktuellen Erkenntnissen beruhende Motto der Antibiotikatherapie „hit hard and early“ könnte uns dabei, bei der im EU-Vergleich relativ guten Resistenzsituation, bereits zugute gekommen sein. Dennoch muss auch in Zukunft darauf geachtet werden, Dosierungen stets ausreichend hoch und – in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation – individuell an die vorliegende Situation anzupassen. Feste Dosierungsschemata sollten kritisch überdacht und dort, wo indiziert, wenn möglich auf Basis einer Dosierung nach mg/kg Körpergewicht individualisiert werden. So ist etwa bekannt, dass aufgrund des kontinuierlich ansteigenden durchschnittlichen Körpergewichts der Bevölkerung inzwischen zahlreiche Antibiotika unterdosiert werden, dies stellt, abgesehen von der mangelnden Wirkung vor allem auch hinsichtlich der Resistenzentwicklung ein Problem dar.

Es muss beachtet werden, dass jedoch nicht nur die mangelhafte Dosierung eine Resistenzbildung auslösen kann. Ebenso problematisch ist es, wenn Antibiotika zu breit – auch bei banalen Infekten, insbesondere viralen Erkältungen – eingesetzt werden. Auch bei Erkrankungen wie der akuten Otitis media bei Kleinkindern muss der Einsatz von Antibiotika nicht immer Sinn machen. So zeigte sich unlängst, dass im Vergleich zu einer konservativen Behandlung mit Antibiotikaeinnahme ein häufigeres Auftreten von Infektionen in den Folgejahren zu verzeichnen war.

Um diese Erkenntnisse bei den für die Verschreibung und Therapie verantwortlichen Personen besser zu verbreiten und dabei unterstützend zur Verfügung zu stehen, wurde in Österreich der Weg des sogenannten „Antibiotic-Stewardships“ (ABS) beschritten. Die dabei tätige ABS-group steht diesbezüglich beratend und schulend zur Verfügung. Lag der Schwerpunkt der ABS-Tätigkeit in den vergangenen Jahren noch im Krankenhausbereich, wird nun auch vermehrt der niedergelassene Bereich einbezogen und es werden Schulungen, vor allem im Hinblick auf die sich laufend ändernde Resistenzsituation, angeboten. Partner dieser sinnvollen Initiative sind unter anderem das BMG (Bundesministerium für Gesundheit), die ÖGAM (Österreichische Gesellschaft für Allgemeinmedizin), das Krankenhaus der Elisabethinen in Linz sowie die AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit). Zusätzlich wurden 30 Kooperationskrankenhäuser in die ABS-Aktivitäten miteinbezogen und die ABS-Kompetenzen hinsichtlich eines adäquaten Einsatzes der Antibiotikatherapie vom ursprünglich Ost-Österreich-lastigen Schwerpunkt nun auch in die südlichen und westlichen Bundesländer getragen.

Eine wesentliche Unterstützung in der Abklärung der jeweiligen Resistenzlage und einer sich daraus notwendigerweise ergebender Anpassung der Therapie und Verschreibung bietet auch der österreichische Antibiotika-Resistenzbericht AURES, der unter der Verantwortung des BMG zusammen mit dem KH der Elisabethinen Linz und der AGES jährlich erstellt wird. Dieser Bericht fasst die aktuelle Lage in Österreich detailliert zusammen und stellt sie auch in Vergleich mit anderen europäischen Ländern. Dass derartige Bemühungen von Bedeutung sind, zeigt sich dabei anhand

einiger skandinavischer Ländern wie z.B. Norwegen, wo bereits erfolgreich bewiesen werden konnte, dass durch den sparsamen, aber auch ausgewogenen Einsatz von Antibiotika, bemerkenswert niedrige Resistenzraten erzielbar sind.

Wie wichtig der sorgfältige Umgang mit den uns heute zur Verfügung stehenden Wirkstoffen ist, ergibt sich auch aus der Tatsache, dass die Zeiten in denen fast jährlich neue, bahnbrechende antibiotische Wirkstoffe auf dem Markt kamen, vorbei sind. Immer weniger antibiotische Substanzen befinden sich in Entwicklung oder werden zugelassen. Wirklich neue Substanzgruppen wurden zuletzt um die Jahrtausendwende mit dem Wirkstoff Linezolid, einem Oxazolidinon und danach im Jahre 2006 mit Daptomycin, einem Lipopeptid, eingeführt. Die anderen neuen Wirkstoffe waren hingegen weiterentwickelte Vertreter bereits bekannter Substanzgruppen wie z.B. Doripenem, einem Vertreter der Carbapeneme, oder Tigecyclin, einem Verwandten des Doxycyclin.

Andere mögliche, neue Wirkstoffe wie Ceftobiprol, ein Cephalosporin der fünften Generation, oder Telavancin, ein Abkömmling der Glykopeptide, wurden noch nicht zugelassen. Ceftobiprol etwa hing wegen offener Fragen mehr als ein Jahr in der EU-Zulassung fest, bis schlussendlich im Februar 2010 wegen negativer Inspektionsergebnisse eine Zulassung aufgrund der derzeitigen Datenlage abgelehnt wurde. Telavancin hat den ursprünglichen eingebrachten Zulassungsantrag bei der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) bereits 2008 von sich aus zurückgezogen und eben erst wieder neu eingereicht. Auch die Entwicklung alternativer, therapeutischer Konzepte, wie z.B. den Efflux-Pumpen-Inhibitoren (EPIs) steckt derzeit noch in den Kinderschuhen. Deren Wirkstoffvertreter wie etwa Tariquidar und Elacridar, die den p-Glykoproteintransporter hemmen und zur Zeit sowohl im infektiologischen Bereich als auch im zytostatischen Bereich zur Krebstherapie beforscht werden, sollen über den Wirkmechanismus einer Unterdrückung des Herauspumpens des Wirkstoffes aus den Bakterienzellen zur Überwindung von Resistenzen beitragen.

Ein verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika unter ausgewogener

Ausnutzung der zugelassenen Substanzen und die Vermeidung von Fehlanwendungen wie etwa bei viralen Infektionen der oberen Atemwege kann wesentlich dazu beitragen, die Resistenzsituation zu entspannen und die nötige Wirksamkeit dieser Stoffe auch in der Zukunft sicherzustellen.

Literatur beim Verfasser

*Dr. Christoph Baumgärtel
AGES PharmMed
Institut Zulassung und Lifecycle
Management
Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische
Begutachtung
Experte in der Pharmakokinetik-Expert-Group und Safety Working Party
der EMEA.
christoph.baumgaertel@ages.at
www.basg.at/www.ages.at*