

DEFINITION VON RESISTENZ

Die Wirkung von Antibiotika auf verschiedenste Zielstrukturen innerhalb der Bakterienzelle kann in der Hemmung des Bakterienwachstums oder deren Abtötung resultieren (**Kap. 139**). Die Verminderung oder der Verlust der antibakteriellen Eigenschaften einer Substanz wird als *Resistenz* bezeichnet, und die Eigenschaften oder Veränderungen des Bakteriums, die zur verminderten Aktivität des Antibiotikums führen, stellen *Resistenzmechanismen* dar. Bakterien können gegen ein einziges Antibiotikum oder gegen mehrere Antibiotika resistent sein. Auftreten und Ausmaß von Resistenzen werden in klinisch-mikrobiologischen Laboren durch die Messung der minimalen Medikamentenkonzentration bestimmt, die bei einem standardisierten Inokulum und unter standardisierten Bedingungen das Wachstum einer bestimmten Bakterienspezies hemmt (minimale Hemmkonzentration, MHK). MHK-Werte werden klinisch in empfindlich, intermediär empfindlich oder resistent eingruppiert. Für diese Einteilung werden die MHK-Werte zusammen mit den pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Antibiotikums, dessen Penetration zum Ort der Infektion sowie mit Daten aus klinischen Studien bewertet. So wird zum Beispiel ein Patient mit einer Infektion durch ein als *empfindlich* klassifiziertes Bakterium klinisch wahrscheinlich auf ein adäquat dosiertes Antibiotikum ansprechen, während es bei *resistenten* Erregern zu einem schlechten oder fehlenden Ansprechen

auf das Medikament kommen wird. Die jeweiligen klinischen MHK-Grenzwerte (*breakpoints*), die ein Bakterium als empfindlich, intermediär oder resistent einstufen, werden im Allgemeinen von Zulassungsbehörden und Expertengruppen (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegt und beruhen im Allgemeinen auf der Verteilung der MHK-Werte eines großen Kollektivs aktueller klinischer Bakterienisolate. Studien zu Mechanismen und Epidemiologie von Resistenzen verwenden gelegentlich andere, weniger strenge Definitionen, die beispielsweise auf einem Anstieg eines MHK-Werts relativ zu einem Ausgangswert beruhen, unabhängig von klinischen MHK-Grenzwerten.

MOLEKULARE RESISTENZMECHANISMEN

Bakterien können eine große Bandbreite von Mechanismen aufweisen, mit deren Hilfe sie die Aktivität von Antibiotika blockieren oder umgehen (**Tab. 140-1, Abb. 140-1**). Obwohl es unzählige molekulare Mechanismen gibt, können diese in drei grundlegende Prinzipien eingeteilt werden: (1) Veränderung der Zielstrukturen des Antibiotikums mit letztlich verminderter Bindung des Medikaments im Bakterium, (2) verminderte Aufnahme des Antibiotikums in die Zelle oder verstärkter aktiver Transport aus der Zelle mit resultierendem Schutz der eigentlichen bakteriellen Zielstruktur und (3) Modifikation des Antibiotikums mit aufgehobener oder herabgesetzter Aktivität in der Bakterienzelle.

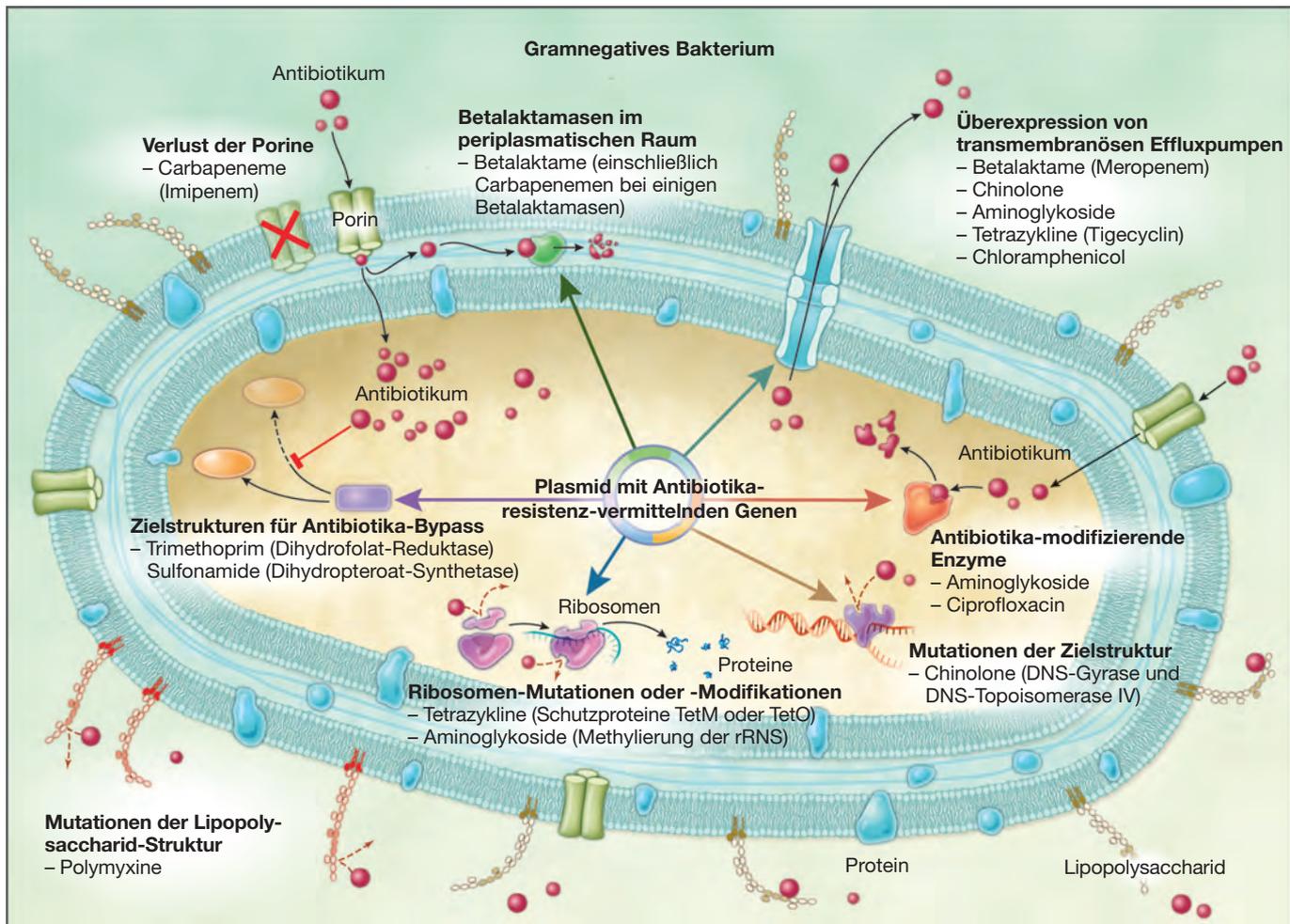


Abbildung 140-1 Resistenzmechanismen gegen Antibiotika am Beispiel eines gramnegativen Bakteriums. Ähnliche Mechanismen finden sich bei grampositiven Bakterien, aber bei Letzteren führt das Fehlen einer äußeren Membran dazu, dass Betalaktamasen nach außen statt in den periplasmatischen Raum zwischen innerer und äußerer Zellmembran sezerniert werden. Ebenso wird die Wirksamkeit von Effluxpumpen reduziert, weil hinaustransportierte Antibiotika erneut in die Zelle eindringen können und dabei nur eine einzige Membran – statt zwei Membranen bei gramnegativen Bakterien – passieren müssen. Die roten Punkte symbolisieren Antibiotika. (Aus Peleg AY, Hooper DC: Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1084. © 2010 Massachusetts Medical Society. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.)

TABELLE 140-1 Die häufigsten Resistenzmechanismen gegen Antibiotika

Antibiotika	Zielstruktur	Wirkungsmechanismus	Resistenzmechanismus
Betalaktame (Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme)	Zellwandsynthese	Bindung an die für die Quervernetzungen in der Zellwand verantwortlichen Enzyme (PBPs, Transpeptidasen)	1. Inaktivierung durch Betalaktamasen 2. Alternative Proteine (PBP2a) 3. Verminderte Diffusion durch Porinkanäle
Glykopeptide und Lipoglykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin, Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin)	Zellwandsynthese	Bindung an das D-Alanin-D-Alanin-Ende am Peptidoglykan-Stammpeptid und Hemmung der Zellwand-Transglykosylasen Teicoplanin, Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin: Veränderung der Membranfunktion	1. Zielmutation (Substitution von D-Alanin-D-Alanin durch D-Alanin-D-Lactat) 2. Überproduktion von Zielstrukturen (D-Alanin-D-Alanin) an anderen, von den Enzymen der Zellwandsynthese entfernten Zellbereichen
Bacitracin	Zellwandsynthese	Blockiert das Lipidcarrier-Molekül, das Vorläufer der Zellwandbausteine transportiert	Aktive Effluxpumpe
Fosfomycin	Zellwandsynthese	Blockiert die Enoyltransferase (Bindung des Stammpeptids an NAG)	1. Überproduktion des Zielenzym 2. Enzymatische Modifikation des Antibiotikums
Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)	Proteinsynthese	Binden an die ribosomale 30S-Untereinheit Hemmen die Translokation der Peptidkette am Ribosom Fehlerhafte Ablesung der mRNA	1. Enzymatische Modifikation des Antibiotikums 2. Methylierung der Bindungsstelle am Ribosom 3. Verminderte Antibiotikumkonzentration an Zielstruktur durch aktive Effluxpumpe
Tetrazykline (Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin)	Proteinsynthese	Binden an die ribosomale 30S-Untereinheit Verhindern die Peptidelongation	1. Aktive Effluxpumpe 2. Proteine zum Schutz der Ribosomen
Tigecyclin	Proteinsynthese	Wie Tetrazykline	Aktive Effluxpumpe (unterscheidet sich von der gegen Tetrazykline gerichteten)
Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin) und Ketolide (Telithromycin)	Proteinsynthese	Binden an die ribosomale 50S-Untereinheit Verhindern Ablösung der fertigen Peptidkette vom Ribosom	1. Methylierung der Bindungsstelle am Ribosom 2. Aktive Effluxpumpe
Lincosamide (Clindamycin)	Proteinsynthese	Binden an die ribosomale 50S-Untereinheit Hemmen die Bildung von Peptidbindungen	Methylierung der Bindungsstelle am Ribosom
Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin)	Proteinsynthese	Wie Makrolide	1. Wie Makrolide 2. Enzymatische Modifikation des Antibiotikums
Chloramphenicol	Proteinsynthese	Bindet an die ribosomale 50S-Untereinheit Verhindert die Bindung der Aminoacyl-tRNA an das Ribosom	Enzymatische Modifikation des Antibiotikums
Oxazolidinone (Linezolid, Tedazolid)	Proteinsynthese	Binden an die ribosomale 50S-Untereinheit Verhindern Beginn der Peptidsynthese	1. Modifikation der rRNA-Bindungsstelle 2. Methylierung der Bindungsstelle am Ribosom
Mupirocin	Proteinsynthese	Hemmt Isoleucyl-tRNA-Synthetase	1. Erworbene Resistenz durch Veränderung der tRNA-Synthetase (Antibiotika-Bypass) 2. Veränderung der nativen tRNA-Synthetase
Sulfonamide (Sulfadiazin, Sulfisoxazol, Sulfamethoxazol)	Folsäuresynthese	Hemmung der Dihydropteroat-Synthetase	Erworbene Resistenz der Dihydropteroat-Synthetase (Antibiotika-Bypass)
Trimethoprim	Folsäuresynthese	Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase	Erworbene Resistenz der Dihydrofolat-Reduktase (Antibiotika-Bypass)
Chinolone (Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin, Delafloxacin)	DNA-Synthese	Hemmen die DNA-Gyrase und die DNA-Topoisomerase Typ IV Komplex aus Enzym, DNA und Antibiotikum blockiert DNA-Replikationsapparat	1. Veränderung der Zielstruktur 2. Aktive Effluxpumpe 3. Schutz der Zielstruktur vor dem Antibiotikum 4. Enzymatische Modifikation des Antibiotikums (Ciprofloxacin)
Rifamazine (Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin)	RNA-Synthese	Hemmung der RNA-Polymerase	Veränderung der Zielstruktur
Nitrofurantoin	Nukleinsäuresynthese	Durch Reduktion entstehen reaktive Derivate des Antibiotikums, die die DNA schädigen	Veränderung der Antibiotika-aktivierenden Enzyme
Metronidazol	Nukleinsäuresynthese	Durch Reduktion entstehen reaktive Derivate des Antibiotikums, die die DNA schädigen	1. Veränderung der Antibiotika-aktivierenden Enzyme 2. Erworbene Entgiftungsenzyme 3. Aktive Effluxpumpen

Tabelle 140-1 (Fortsetzung)

Antibiotika	Zielstruktur	Wirkungsmechanismus	Resistenzmechanismus
Polymyxine (Polymyxin B, Polymyxin E [Colistin])	Zellmembran	Binden LPS und zerstören die innere und äußere Plasmamembran	Verminderte Antibiotikabindung durch Veränderung der Membranladung
Daptomycin	Zellmembran	Erzeugt Leckagen der Zellmembran und der Membrankanäle	Verminderte Antibiotikabindung durch Veränderung der Membranladung

Abkürzungen: LPS = Lipopolysaccharid; NAG = N-Acetyl-Glucosamin; PBP = Penicillin-bindendes Protein; mRNS = messenger Ribonukleinsäure; tRNS = Transfer-Ribonukleinsäure, rRNS = ribosomale Ribonukleinsäure.

Diese molekularen Mechanismen beruhen entweder auf Spontanmutationen von Genen des Bakterienchromosoms während der bakteriellen DNS-Replikation, auf dem Erwerb neuer Gene durch einen DNS-Transfer von anderen Bakterien oder auf der Aufnahme exogener DNS. Am häufigsten werden neue Gene von sich unabhängig replizierenden Plasmiden oder sonstigen DNS-Elementen aus anderen Bakterien übertragen. Jedoch können einige pathogene Keime wie z. B. *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria gonorrhoeae* auch DNS-Fragmente verwandter Arten aus der Umgebung aufnehmen und sie direkt mit ihrem eigenen Chromosom rekombinieren; dieser Prozess wird als *Transformation* bezeichnet. Nicht selten weisen resistente Bakterien eine Kombination von Resistenzmechanismen mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Resistenzprinzipien auf. Des Weiteren enthalten häufig Plasmide mehr als ein Resistenzgen. So kann der Erwerb von Plasmiden in vielen Fällen zu Resistenzen gegenüber verschiedenen antibakteriellen Substanzen führen. Resistenzen gegen unterschiedliche, strukturell nicht miteinander verwandte Antibiotika können auch durch Mutationen bedingt sein, die zu einer vermehrten Expression bestimmter bakterieller Effluxpumpen mit einem breiten Substratspektrum führen.

Viele Antibiotika werden von Bakterien produziert. Einige Gene, die eine Resistenz gegen diese antibakteriellen Substanzen kodieren, haben sich in den Mikroorganismen selbst als Schutzmechanismus vor ihren eigenen Produkten entwickelt und wurden in der Folge auf Plasmide mobilisiert und somit an andere Mikroorganismen weitergegeben. Man geht davon aus, dass unter natürlichem Antibiotikaeinfluss stehende Bakterien ohne Schutzmechanismen unter diesem Selektionsdruck Resistenzen gegen die jeweiligen bakteriellen Substanzen entwickelt haben. Eine Exposition gegenüber natürlich vorkommenden oder medizinisch eingesetzten antibakteriellen Substanzen führt so zu einer Selektion von resistenten Stämmen innerhalb einer ansonsten empfindlichen Bakterienpopulation.

Bei manchen Mikroorganismen bringen Resistenzmechanismen jedoch auch Nachteile mit sich, die im Vergleich zu empfindlichen Stämmen ein beeinträchtigtes bakterielles Wachstum oder eine reduzierte Überlebensfähigkeit bedeuten. In einigen Fällen konnte jedoch gezeigt werden, dass sich solche Beeinträchtigungen im Lauf der Zeit durch kompensatorische Mutationen abschwächen, die diese Bakterien resistent und überlebensfähig machen und somit ihre Überlebenswahrscheinlichkeit sogar bei Fehlen eines anhaltenden antimikrobiellen Selektionsdrucks erhöhen. Im Folgenden werden die Hauptklassen der Antibiotika, die derzeit eingesetzt werden, und die wichtigsten Resistenzmechanismen klinischer Infektionen vorgestellt.

BETALAKTAME

Betalaktame bilden die größte Gruppe unter den Antibiotika. Sie hemmen die bakterielle Zellwandsynthese, indem sie an Transpeptidasen binden, die Quervernetzungen in der Zellwand enzymatisch ermöglichen. Diese Enzyme werden auch als penicillinbindende Proteine (PBP) bezeichnet. In Säugerzellen gibt es kein ähnliches Protein, sodass PBPs nur in Bakterien vorkommen.

Vor allem bei gramnegativen Erregern ist der häufigste Resistenzmechanismus gegen Betalaktame ihr Abbau durch Betalaktamasen. Diese Enzyme brechen den zentralen Betalaktamring auf und verhindern so die antibakterielle Wirkung des Medikaments. Das Spektrum der Betalaktamasen ist auf bestimmte Betalaktame begrenzt. Einige Betalaktamasen sind auf dem bakteriellen Chromosom kodiert und ihre Aktivität beeinflusst die klinischen MHK-Grenzwerte einer bestimmten Spezies: Diese chromosomal kodierten Betalaktamasen können nämlich in unterschiedlichen Mengen produziert werden und bestimmen so das Ausmaß der Resistenz. Es ist auch möglich, dass

die enzymatische Betalaktamasen-Aktivität physiologisch durch Exposition gegenüber bestimmten Betalaktamen induziert wird. Weiter können auch Mutationen in übergeordneten Genen, die die Expression eines Betalaktamase-Gens regulieren, zu einer konstanten (konstitutiven) Enzymaktivität führen.

Andere Betalaktamasen, die auf genetischem Material erworbener Plasmide kodiert sind, werden in der Regel konstitutiv exprimiert. Plasmidvermittelte Resistenzen können zu unterschiedlichen Resistenzprofilen innerhalb eines Bakterienstammes führen – abhängig davon, welches genetische Material der jeweilige Stamm über Plasmide erworben hat. Bei grampositiven Bakterien werden Betalaktamasen in den Extrazellulärraum abgegeben. Gramnegative Bakterien dagegen sezernieren die Enzyme in den periplasmatischen Raum zwischen Plasmamembran und äußerer Zellmembran, sodass in diesem begrenzten Raum hohe Konzentrationen der Betalaktamasen erzielt werden können. Daher werden bei gramnegativen Erregern, bei denen Betalaktame auf dem Weg zu ihren Ziel-PBPs durch die äußere Membran – meist über Porinkanäle – hindurchdiffundieren müssen, durch Betalaktamasen angreifbar. Eine Verminderung dieser Kanäle in der äußeren Membran aufgrund einer Mutation kann die Wirkung der Betalaktamasen weiter verstärken: Die verlangsamte Diffusion steigert so zusammen mit der hohen Enzymkonzentration im periplasmatischen Raum den Abbau des Antibiotikums und damit die Resistenz.

Die meisten Stämme von *Staphylococcus aureus* produzieren eine auf einem Plasmid kodierte Betalaktamase, die natürlich vorkommendes Penicillin abbaut, nicht aber semisynthetische Penicilline wie Oxacillin und Nafcillin. Die größte Diversität von Betalaktamasen findet sich bei gramnegativen Bakterien. Die häufigsten – und am längsten bekannten – plasmidkodierten Betalaktamasen gramnegativer Bakterien können alle Penicilline und die meisten Cephalosporine der ersten und zweiten Generation inaktivieren. Mittlerweile haben sich darüber hinaus Varianten der frühen Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL – extended-spectrum β -lactamasen) entwickelt und ausgebreitet, die auch Cephalosporine der dritten Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim) ebenso wie das Monobactam Aztreonam abbauen können. Manche ESBLs inaktivieren außerdem Cephalosporine der vierten Generation wie Cefepim. Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem) werden im Allgemeinen nicht von ESBLs inaktiviert, jedoch von anderen Betalaktamasen, den *Carbapenemasen*. Diese Enzyme wirken gegen Carbapeneme und die meisten, wenn nicht sogar alle anderen Betalaktame, und nehmen in ihrer Prävalenz immer weiter zu.

In den USA und Europa sind *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemasen (KPCs), die normalerweise in Stämmen von *Escherichia coli* und *K. pneumoniae* gefunden werden, am weitesten verbreitet. Jedoch sind mittlerweile auch New-Delhi-Metallo-Betalaktamasen (NDM-Carbapenemasen), die ursprünglich auf dem indischen Subkontinent beschränkt auftraten, auf der ganzen Welt nachweisbar, ebenso wie Carbapenemasen mit einer Oxacillin-Gruppe (OXA48). In einigen Fällen kann auch die hochgradige Expression einer ESBL oder einer AmpC-Betalaktamase (siehe unten) zusammen mit einer verminderten Zahl von Porinkanälen zur Resistenz gegenüber Carbapenemen führen. In *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen kann eine Resistenz gegen Carbapeneme durch Mutationen entstehen, die eine Reduktion des OprD-Diffusionskanals für Imipenem verursachen, oder durch die verstärkte Expression von Effluxpumpen, die Meropenem aus der Bakterienzelle hinaustransportieren.

Die chromosomal kodierte Betalaktamase von *Klebsiella pneumoniae* baut vorzugsweise Penicilline ab, nicht aber Cephalosporine. Im Gegensatz dazu inaktiviert die chromosomale AmpC-Betalaktamase

von *Enterobacter* und verwandten Gattungen nahezu alle Cephalosporine. Die AmpC-Betalaktamase wird aber normalerweise nur in geringen Mengen gebildet. Mutationen in regulatorischen Genen, die die Produktion von AmpC erhöhen, tragen zur vollständigen Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine bei. Ausgenommen davon sind Cefoxitin und Cefepim, die relativ stabil gegenüber dieser Betalaktamase sind. Eine Resistenz gegen Cefepim kann sich jedoch durch die Kombination von verstärkter AmpC-Produktion und verminderter Porinkanal-Expression entwickeln. AmpC-kodierende Gene wurden auch auf Plasmiden gefunden, jedoch seltener als plasmidkodierte ESBLs.

Um die Wirkung der Betalaktamasen aufzuheben, wurden Betalaktamase-Inhibitoren wie beispielsweise Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam, Avibactam und Vaborbactam entwickelt, und mit Amoxicillin oder Ticarcillin (Clavulansäure), Ampicillin (Sulbactam), Piperacillin oder Ceftolozan (Tazobactam), Ceftazidim (Avibactam) und Meropenem (Vaborbactam) kombiniert. Die Inhibitoren selbst weisen keine oder nur geringe antibakterielle Aktivität auf, hemmen aber die plasmidkodierten Betalaktamasen, einschließlich der ESBLs. Nur Avibactam und Vaborbactam hemmen AmpC-Betalaktamasen und einige Carbapenemasen (KPCs, nicht aber NDM-Carbapenemasen).

Eine Resistenz gegen Betalaktame kann auch durch Veränderungen in ihren Zielstrukturen entstehen, den PBP, die als Transpeptidasen bei der Quervernetzung der Peptidoglykanstruktur der Bakterienzellwand eine Rolle spielen. Bei *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Neisseria meningitidis* tritt eine Resistenz gegen Penicillin durch die Rekombination übertragener DNS aus verwandten Arten auf, die zur Entstehung von Mosaik-PBPs mit geringerer Affinität für Penicillin führt. Ebenso kann bei *N. gonorrhoeae* die Kombination aus vermehrter Expression einer Effluxpumpe und einer Porinkanalmutation eine Penicillinresistenz erzeugen. Bei Staphylokokken entwickelt sich eine Resistenz gegen Methicillin (MRSA – methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*) und andere Betalaktame durch den Erwerb des *mec*-Gens, das ein penicillinbindendes Protein (PBP2a) mit verminderter Affinität für die Antibiotika kodiert. Da PBP2a in Anwesenheit von Betalaktamen weiterhin seine Funktion für die Zellwandsynthese behält, wird damit die Bindung an PBPs durch Bildung eines alternativen Proteins umgangen. Ceftarolin ist das einzige Betalaktam, das auch an PBP2a bindet und somit gegen methicillinresistente Staphylokokkenstämme aktiv ist. Mutationen im PBP2a Gen können die Affinität gegenüber dem Antibiotikum vermindern und so zu einer Resistenz gegen Ceftarolin führen.

■ GLYKOPEPTIDE UND LIPOGLYKOPEPTIDE

Glykopeptide und Lipoglykopeptide hemmen die bakterielle Zellwandsynthese durch Bindung an die beiden terminalen D-Alanin-Reste des Peptidoglykan-Stammpeptids, die an der Quervernetzung des Peptidoglykans beteiligt sind. Dadurch werden die Transpeptidasen, die an der Quervernetzung des Peptidoglykangerüsts beteiligt sind, inaktiv und die Zellwandsynthese wird gehemmt.

Eine Resistenz gegen Vancomycin bei Enterokokken geht auf den Erwerb einer Gruppe von *van*-Genen zurück, mit dem Ergebnis (1) der Synthese von D-Alanin-D-Laktat – statt des üblichen D-Alanin-D-Alanin – am Ende des Peptidoglykan-Stammpeptids und (2) der Verminderung der schon vorhandenen, D-Alanin-D-Alanin-enthaltenden Peptide. Vancomycin bindet an D-Alanin-D-Laktat mit einer um den Faktor 1000 geringeren Affinität als an D-Alanin-D-Alanin. Die *van*-Gene stammen ursprünglich aus Organismen, die natürlicherweise Vancomycin produzieren. Sie wurden auf Transposonen – als mobile genetische Elemente – und auf Plasmide, die zwischen Enterokokken übertragen werden können, mobilisiert und reorganisiert. In einigen wenigen Fällen wurden die *van*-Gen-Kassetten von Enterokokken auf *Staphylococcus aureus* übertragen, was zu einer vollständigen Vancomycinresistenz führte. Bei *S. aureus* ist eine intermediäre Resistenz gegen Vancomycin jedoch häufiger als eine vollständige Resistenz. Sie geht auf eine Reihe von verschiedenen Chromosomenmutationen zurück, die zu einer verdickten und schlecht vernetzten Zellwand führen. Diese modifizierte Zellwand enthält zusätzliche Stammpeptide mit terminalen D-Alanin-D-Alanin-Resten, die Vancomycin an einer weiter entfernt liegenden Stelle bindet und so seinen Zugang zu den proximalen Bindungsstellen verhindert, wo die Synthese einer neuen Zellwand blockiert werden würde. Dieser Phänotyp einer intermediären Resistenz wurde bei Patienten, die Vancomycin über längere Zeit erhielten, erstmals erkannt. In

dieser Situation bestand ein Selektionsvorteil für die multiplen Mutationen, die für die Synthese der modifizierten Zellwand notwendig sind. Wegen des Energieaufwands, den eine dickere Zellwand bedeutet, ist dieser intermediäre Resistenztyp weniger stabil: In Abwesenheit von Vancomycin und damit unter fehlendem Selektionsdruck wurden bereits Stämme beschrieben, die wieder gegen das Antibiotikum sensibel wurden. Ebenso ist die Empfindlichkeit gegen Telavancin, Dalbavancin und Oritavancin in solchen Stämmen vermindert, die resistent oder intermediär gegen Vancomycin sind, obwohl diese Antibiotika gelegentlich noch ausreichend aktiv sind, um den Stamm auf Basis von Laborkriterien als empfindlich zu klassifizieren.

■ AMINOGLYKOSIDE

Aminoglykoside stellen eine von mehreren Antibiotikagruppen dar, die in Bakterien an ribosomale Untereinheiten, die sich von denen der Eukaryontenzelle unterscheiden, binden und so die Proteinsynthese hemmen. Daraus folgt eine selektive antibakterielle Aktivität.

Aminoglykoside binden an die 30S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Der häufigste Resistenzmechanismus gegen Aminoglykoside bei gramnegativen Bakterien geht auf den Erwerb von Plasmidgenen für Transferasen zurück, die Aminoglykoside durch Übertragung von Azetyl-, Adenyl- oder Phosphatgruppen modifizieren. Diese angefügten Gruppen vermindern die Bindung der Medikamente an ihre ribosomale Zielstruktur. Die Transferasen unterscheiden sich je nach Aminoglykosid, das sie modifizieren. So tritt eine Amikacinresistenz seltener auf als eine Resistenz gegen Gentamicin oder Tobramycin. Vor Kurzem wurde ein weiterer Mechanismus der plasmidvermittelten Resistenz entdeckt, bei dem Methylasen den Ort der Aminoglykosidbindung an der 16S-rRNS an der 30S-Untereinheit des Ribosoms verändern und so die Bindung des Medikaments an seine ribosomale Zielstruktur reduzieren. Dadurch kommt es zu einer Resistenz gegenüber allen Aminoglykosiden. Im Fall von Streptomycin kann eine einzelne Mutation im Gen für das Ribosomenprotein ebenfalls eine Resistenz hervorrufen. Bei *Pseudomonas aeruginosa* können Resistenzen durch Mutationen in regulatorischen Genen verursacht werden, die zu einer vermehrten Expression der MexXY Effluxpumpe führen. In der Folge kommt es zu einer reduzierten intrazellulären Medikamentenkonzentration.

■ TETRAZYKLINE UND GLYZYLZYKLINE

Tetrazykline hemmen die bakterielle Proteinsynthese, indem sie an einer anderen Stelle als Aminoglykoside an die 16S-rRNS der 30S-Ribosomenuntereinheit binden. Resistenzen gegenüber Tetrazyklinen sind oft plasmidvermittelt und gehen entweder auf aktive Effluxpumpen zurück, die normalerweise spezifisch für Tetrazykline sind, oder auf Proteine, die das Ribosom vor der Wirkung der Antibiotika schützen. Eine Reihe von chromosomal kodierten Breitspektrum-Effluxpumpen kann auch Tetrazykline als Substrat entfernen. Ebenso können Mutationen an regulatorischen Genen, die zu einer Überexpression der Effluxpumpen führen, eine Resistenz gegen Tetrazykline sowie weitere Antibiotika verursachen. Resistenzen gegen das Glyzylzyklin Tigecyclin, das von den üblichen, gegen Tetrazykline gerichteten Resistenzmechanismen nicht betroffen ist, können vor allem bei *Proteus* spp. durch Mutationen entstehen, die zu einer Überexpression von bestimmten Breitspektrum-Effluxpumpen führen. Plasmidkodierte Modifizierungen von Tetrazyklinen als Resistenzmechanismus wurden bei *Bacteroides* spp. beschrieben, sind jedoch selten.

■ MAKROLIDE, KETOLIDE, LINCOSAMIDE UND STREPTOGRAMINE

Makrolide binden an die 23S-rRNS der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und stellen ebenfalls Inhibitoren der bakteriellen Proteinsynthese dar. Sie sind im Allgemeinen aktiv gegen grampositive Bakterien. Resistenzen gegen Makrolide, Clindamycin und Quinupristin gehen am häufigsten auf durch Plasmide erworbene Methylasen zurück, die die Bindungsstelle der Antibiotika am Ribosom modifizieren und so die Bindung des Antibiotikums vermindern. Die durch diesen Mechanismus bedingte Resistenz gegen Quinupristin führt dazu, dass die Kombination Quinupristin-Dalfopristin eher bakteriostatisch als bakterizid wirkt. Das Ketolid Telithromycin, das strukturell mit den Makroliden verwandt ist, bindet über eine zusätzliche Stelle am Ribosom und bleibt auch in Gegenwart mancher Methylasen aktiv. Die Exposition gegenüber den meisten Makroliden (ausgenommen von Ketoliden) induziert die Expression genkodierter Methylasen. Bakterienstämme, die Methylasen konstitutiv exprimie-

ren, können sowohl eine Resistenz gegen Makrolide als auch gegen Ketolide aufweisen. Erworbene Gene für aktive Effluxpumpen können auch zur Makrolidresistenz bei Streptokokken und zu Resistenzen gegen Makrolide, Clindamycin und Dalfofpristin bei Staphylokokken beitragen. Durch Plasmide erworbene Antibiotika-modifizierende Enzyme bei Staphylokokken können ebenfalls zur Resistenz gegen Quinupristin und Dalfofpristin führen. Eine Makrolidresistenz durch Mutationen der 23S-rRNS-Gene ist bei Staphylokokken und Streptokokken wegen der multiplen Kopien der rRNS-Gene auf dem Chromosom dieser Arten selten. Solche Resistenzen können jedoch bei Mykobakterien, *Helicobacter pylori* und *Treponema* spp. häufiger auftreten, die nur ein oder zwei chromosomale Kopien der rRNS-Gene aufweisen. Aufgrund einer unzureichenden Permeation in die Zelle sind die derzeit verfügbaren Makrolide bei gramnegative Bakterien unwirksam. Es wurden jedoch auch Stämme mit erworbenen Genen für Makrolid-modifizierende Enzyme beschrieben.

■ CHLORAMPHENICOL

Durch Bindung an die 23S-rRNS der ribosomalen 50S-Untereinheit hemmt Chloramphenicol die bakterielle Proteinsynthese an der Bindungsstelle, die sich mit der der Makrolide überlappt. Chloramphenicol wird in der Humanmedizin wegen der seltenen, aber potenziell schweren Knochenmarktoxizität kaum noch eingesetzt. Eine Resistenz gegen Chloramphenicol ist am häufigsten auf plasmidkodierte Azetyltransferasen zurückzuführen, die sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterien gefunden wurden und deren Expression durch die Exposition gegenüber dem Medikament induziert werden kann. Bei Staphylokokken wurde bei einigen resistenten Stämmen eine plasmidkodierte ribosomale Methylase nachgewiesen, die Resistenz gegen Chloramphenicol, Clindamycin und Oxazolidinone vermittelt. Wie bei Makroliden sind ribosomale Mutationen, die eine Resistenz gegen Chloramphenicol verursachen, wegen der zahlreichen Kopien der rRNS-Gene bei den meisten humanpathogenen Erregern selten. Plasmidkodierte Effluxpumpen, die spezifisch Chloramphenicol betreffen, wurden bei gramnegativen Bakterien gefunden. Weitere Effluxpumpen mit Wirkung auf Chloramphenicol und Oxazolidinone kommen bei grampositiven Erregern vor.

■ OXAZOLIDINONE

Linezolid und Tedizolid sind die einzigen klinisch eingesetzten Oxazolidinon-Antibiotika und wirken nur im grampositiven Bereich. Die mangelnde Aktivität gegen gramnegative Erreger beruht auf deren nativen Effluxpumpen, die den Zugang der Antibiotika zu ribosomalen Zielstrukturen im Zytoplasma verhindern. Oxazolidinone hemmen die Proteinsynthese durch Bindung an die 23S-rRNS der ribosomalen 50S-Untereinheit an einer Stelle, die mit der Chloramphenicol-Bindungsstelle überlappt. Resistenzen wurden bei Enterokokken häufiger beobachtet als bei Staphylokokken. Diese gehen in beiden Spezies auf Mutationen multipler Kopien der 23S-rRNS-Gene zurück, die die Medikamentenbindung an das Ribosom vermindern. Ein plasmidvermitteltes Gen für eine ribosomale Methylase kann diese so verändern, dass Resistenzen sowohl gegen Chloramphenicol als auch gegen Linezolid auftreten. Dieses Gen wurde in einigen Staphylokokkenstämmen (*S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken) gefunden, ist aber noch nicht weit verbreitet. Eine plasmidkodierte aktive Effluxpumpe, die Resistenzen gegenüber Oxazolidinonen (sowohl Linezolid als auch Tedizolid) und Chloramphenicol erzeugt, wurde in tierischen und wenigen menschlichen Isolaten von *Enterococcus faecalis* beschrieben.

■ MUPIROICIN

Mupirocin wird zur nasalen Dekolonisation von *Staphylococcus aureus*-Trägern ausschließlich topisch appliziert. Es greift an der bakteriellen Leucyl-tRNS Synthetase an und hemmt so die Proteinsynthese. Eine Resistenz gegen Mupirocin tritt entweder durch Mutation der Zielstruktur, der Leucyl-tRNS-Synthetase, auf (niedergradige Resistenz) oder durch den Erwerb einer plasmidkodierten resistenten tRNS-Synthetase (hochgradige Resistenz), die die Inaktivierung der nativen, empfindlichen Synthetase umgeht.

■ SULFONAMIDE UND TRIMETHOPRIM

Sulfonamide und Trimethoprim hemmen unterschiedliche Schritte der Folat-Biosynthese: Sulfonamide sind der Para-Amino-Benzoesäure (PABS) strukturell ähnlich und hemmen in einem frühen Schritt

der Synthese kompetitiv die Dihydropteroat-Synthetase, indem sie die Kopplung von PABS an Pteridin und damit die Bildung von Dihydropteroat, einen Vorläufer von Dihydrofolat, verhindern. Trimethoprim hemmt die Dihydrofolat-Reduktase in einem späteren Schritt, bei dem das Endprodukt Tetrahydrofolat gebildet wird. Klinisch wird am häufigsten eine Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim eingesetzt. Selten werden Trimethoprim oder verschiedene Sulfonamide als Monotherapien verabreicht. Die Resistenz gegenüber den beiden Antimetaboliten kann aus Mutationen in den Genen der Zielenzyme resultieren oder auf erworbene Plasmidgene zurückgehen, die die Hemmung der nativen Synthetase umgehen, indem eine resistente Dihydropteroat-Synthetase im Fall der Sulfonamide und eine resistente Dihydrofolat-Reduktase im Fall von Trimethoprim gebildet wird. Resistenzen gegen die Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim erfordern Resistenzmechanismen gegen beide Substanzen. Trotzdem sind diese in Bakterien nicht selten. Resistenzen aufgrund von Effluxpumpen oder Medikamentenmodifikationen spielen für Sulfonamide oder Trimethoprim keine Rolle.

■ CHINOLONE

Chinolone (Synonym: Gyrase-Hemmer) werden synthetisch hergestellt und inhibieren die bakterielle DNS-Synthese. Sie binden an zwei dafür wesentliche Enzyme, die DNS-Gyrase und die DNS-Topoisomerase Typ IV. Zusätzlich zur Hemmung dieser Enzyme, die die DNS-Topologie verändern, stabilisieren sie Enzym-DNS-Komplexe, die als Barriere für den DNS-Replikationsapparat wirken und einen Vorläufer der letalen DNS-Doppelstrang-Brüche darstellen. In Säugerzellen existieren verwandte Topoisomerasen, die an der DNS-Synthese beteiligt sind. Diese unterscheiden sich aber ausreichend von denen der Bakterienzelle, sodass Chinolone selektiv antibakteriell wirksam sind. Chinolonresistenzen entstehen am häufigsten durch chromosomale Mutationen der Zielenzyme, mit einer verminderten Bindungsfähigkeit der Antibiotika an die DNS-Gyrase und DNS-Topoisomerase Typ IV. Ebenfalls können Mutationen zu einer verstärkten Expression nativer Breitspektrum-Effluxpumpen führen, für die Chinolone (unter anderem) Substrate darstellen. Zusätzlich können drei genvermittelte Mechanismen zu einer verminderten Empfindlichkeit oder niedriggradigen Resistenz beitragen: der Schutz von Zielenzymen, Modifizierung einiger Chinolone (vor allem Ciprofloxacin und Norfloxacin), um deren Aktivität zu vermindern, und die Entfernung von Chinolonen aus der Zelle mittels Effluxpumpen. Diese Gene kommen auf Mehrfachresistenz-Plasmiden vor, die sich mittlerweile weltweit ausgebreitet haben. Ihr Vorhandensein kann die Selektion höhergradiger Chinolonresistenzen fördern: Mehrfachplasmide verstärken bei Exposition gegenüber Chinolonen die Mutationen in den chromosomalen Zielgenen und verbinden so Chinolonresistenzen mit Resistenzen gegen weitere Antibiotika, die auf dem gleichen Plasmid kodiert sind.

■ RIFAMPICIN UND RIFABUTIN

Antibiotika aus der Gruppe der Rifamazine greifen an der bakteriellen RNS-Polymerase an: Durch Hemmung der messenger-RNS-Transkription wird die Genexpression unterbunden. Die Aktivität von Rifamyzinen beschränkt sich grundsätzlich auf grampositive Bakterien, da in den meisten gramnegativen Bakterien native Effluxpumpen den Zugang der Medikamente zum Zielenzym im Zytoplasma verhindern. Einzelne Mutationen im Gen für die Beta-Untereinheit der RNS-Polymerase stellen bei der erworbenen hochgradigen Resistenz gegen Rifampicin den wesentlichen Mechanismus dar. Daher werden Rifampicin und andere Rifamazine zur Behandlung von Infektionen nur in Kombination mit anderen antibakteriellen Medikamenten verwendet, um die Wahrscheinlichkeit einer Selektion von hochgradig resistenten Bakterien zu verhindern.

■ METRONIDAZOL

Metronidazol wird von den meisten anaeroben Bakterien aktiv aufgenommen und dann zum aktiven Wirkstoff umgewandelt, der unspezifisch Zytoplasmaproteine und Nukleinsäuren schädigt. Metronidazol fehlt damit ein spezifischer Angriffspunkt. Erworbene Resistenzen gegen Metronidazol sind bei *Bacteroides* spp. selten. Sie wurden bei Stämmen beschrieben, denen die endogene aktivierende Nitroreduktase fehlt oder die *nim*-Gene erworben haben, die die DNS-schädigenden Nitroso-Verbindungen weiter zu inaktiven Derivaten ab-

bauen. Aktive Effluxpumpen und die beschleunigte Reparatur der DNS wurden ebenfalls mit Resistenzen in Zusammenhang gebracht.

■ NITROFURANTOIN

Nitrofurantoin wird ausschließlich zur Behandlung von Infektionen des unteren Harntrakts verwendet, da nur im Urin adäquate Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Die Wirkungsweise von Nitrofurantoin ist bislang nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass die Bildung reaktiver Moleküle (ähnlich wie bei Metronidazol) die bakterielle DNS und Ribosomen schädigen. Eine Resistenz gegen Nitrofurantoin kann sich bei *Escherichia coli* durch eine Reihe von Mutationen entwickeln, die zu einer abnehmenden Nitroreduktase-Aktivität führen, die zur Bildung aktiver Nitrofuranmetabolite benötigt wird. Bei diesen Mutationen kommt es ebenfalls zu einer bakteriellen Wachstumshemmung, was das seltene Auftreten von Resistenzen gegenüber Nitrofurantoin erklärt.

■ POLYMYXINE

Wegen der zunehmenden Mehrfachresistenzen im gramnegativen Bereich werden Colistin und Polymyxin B immer häufiger bei Infektionen durch resistente *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. eingesetzt. Polymyxine sind kationische zyklische Peptide, die an die negativ geladenen Lipopolysaccharide der äußeren Zellmembran gramnegativer Erreger binden. Dadurch kommt es zu einer Störung der Membraneigenschaften mit einer vermehrten Durchlässigkeit der Zellmembranen und in der Folge zu einem Zelluntergang. Polymyxine wirken somit bakterizid. Resistenzen sind bisher selten, können aber unter der Therapie durch Mutationen auftreten, die eine Verminderung der negativen Ladung an der Zelloberfläche der gramnegativen Bakterien bewirken und somit die Bindung des positiv geladenen Colistins verhindern. Vor Kurzem wurde auch eine plasmidvermittelte *mcr-1*-Colistinresistenz beschrieben. Dieses *mcr-1*-Gen kodiert eine Phosphoethanolamin-Transferase, die ebenfalls negative Ladung an der bakteriellen Zelloberfläche vermindert. *mcr-1*-enthaltende Darmbakterien wurden mittlerweile in Asien, Europa und den USA nachgewiesen.

■ DAPTOMYCIN

Daptomycin ist gegen grampositive Bakterien bakterizid wirksam, indem in Anwesenheit von Kalzium die Zytoplasmamembran zerstört wird. Die Resistenzmechanismen gegen Daptomycin sind komplex und beinhalten Mutationen in mehreren Genen, die die Ladung und Struktur der Zellmembran verändern und so die Bindung von Daptomycin beeinträchtigen. Eine Resistenz gegen Daptomycin ist selten, trat aber bei *Staphylococcus aureus* mit intermediärer Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin unter einer Therapie mit Vancomycin ohne Daptomycin-Exposition auf. Bei einigen methicillinresistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* wurde die Resistenz gegen Daptomycin mit einer erworbenen Empfindlichkeit gegen Betalaktame in Verbindung gebracht. Kombinationstherapien von Daptomycin mit Nafcillin oder Cefazolin wurden erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit Infektion durch resistente Stämme eingesetzt, bei denen Daptomycin allein oder in Kombination mit anderen Substanzen versagt hatte. Der Mechanismus dieser Wirkung ist bislang unklar. Es wird jedoch angenommen, dass Veränderungen der Zellmembranladung und eine verbesserte Bindung von Daptomycin in Gegenwart von Betalaktamen dazu beitragen. Daptomycinresistenzen sind auch bei Enterokokken beschrieben.

EPIDEMIOLOGIE VON RESISTENZEN UND MAßNAHMEN ZUR INFektionsPRÄVENTION

Mehrfachresistenzen haben bei Erregern menschlicher bakterieller Infektionen in den vergangenen Jahren insgesamt zugenommen und limitieren dadurch die Anzahl der für die Behandlung einer Infektion geeigneten Antibiotika deutlich. Die Prävalenz von Resistenzen gegenüber Antibiotika schwankt jedoch stark zwischen unterschiedlichen geografischen Regionen und sogar zwischen unterschiedlichen Einrichtungen einer Region. Daher liefern lokale Resistenzdatenbanken wichtige Auswahlkriterien, um bei bakteriellen Infektionen eine empirische Antibiotikatherapie zu beginnen, bevor der verantwortliche Erreger identifiziert und seine Empfindlichkeit im mikrobiologischen Labor bestimmt wurde. Die umgehende Anpassung der Antibiose nach Antibiogramm ist für eine gezielte Therapie elementar wichtig. Diese Prinzipien betonen die Bedeutung der sorgfältigen Ent-

nahme von geeignetem Probenmaterial für Kultivierung und antibiotische Empfindlichkeitstestung, nach Möglichkeit vor Beginn einer Antibiotikatherapie. Sie verdeutlichen außerdem die Wichtigkeit schneller und sensitiver mikrobiologischer Methoden und die schnelle Übermittlung der Ergebnisse an die behandelnden Kliniker, um eine effektive Antibiotikatherapie zu ermöglichen.

Die Gesamtprävalenz von Resistenzen wird von folgenden Faktoren beeinflusst: (1) dem Erregerreservoir in der Patientenspopulation, (2) dem Einsatz von Antibiotika, der den Selektionsdruck resistenter gegenüber empfindlichen Stämmen begünstigt, und (3) dem Ausmaß der Übertragung, durch das resistente Stämme umweltbedingt oder von anderen Menschen auf Patienten übertragen werden. Die Übertragung kann entweder direkt oder indirekt über kontaminierte Hände von medizinischem Personal erfolgen, wenn Handhygiene und andere Maßnahmen zur Infektionskontrolle nicht oder nur eingeschränkt befolgt werden. Auch die medizinische Vorgeschichte eines Patienten ist relevant: So erhöhen frühere Antibiotikatherapien, durchgemachte Infektionen mit resistenten Erregern und stattgehabte stationäre Aufenthalte die Wahrscheinlichkeit, ob sich ein Patient mit resistenten Keimen infiziert.

Diese Faktoren verdeutlichen den Stellenwert des adäquaten Einsatzes von Antibiotika: Dazu gehören die strenge Indikationsstellung von Antibiotikatherapien, die Beendigung der Antibiotikatherapie nach angemessener Behandlungsdauer, die Implementierung von *Antibiotic-Stewardship*-Programmen in den klinischen Alltag (Kap. 139) und sorgfältige Infektionskontrollmaßnahmen in Akutkrankenhäusern und Langzeit-Pflegeeinrichtungen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Medikamentengruppen in der Humanmedizin hängt die zukünftige Nutzbarkeit von Antibiotika – aufgrund von Resistenzbildung – entscheidend vom Ausmaß ihrer Verwendung ab. Die bemerkenswerte Fähigkeit von Bakterien zum Erwerb von Resistenzen unterstreicht für Kliniker und Institutionen die Notwendigkeit für einen rationalen Antibiotikaeinsatz und für konsequente Infektionskontroll- und -präventionsmaßnahmen.

Im europäischen Raum gab es nach aktuellen Schätzungen 671.689 Infektionen mit Antibiotika-resistenten Erregern mit 33.110 Todesfällen im Jahr 2015. Inzwischen gibt es weltweit Anstrengungen, die Prävalenz von Resistenzen einzudämmen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine Liste resistenter Keime erstellt, die wegen ihrer Gesamtwirkungen auf die öffentliche Gesundheit globale Gefahren darstellen (Tab. 140-2). Die Anzahl an Carbapenem-resistenten Enterobakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter* spp. nimmt weltweit zu und es bestehen oft hochgradige Resistenzen gegen mehrere Antibiotikagruppen, sodass nur wenige wirksame Antibiotika für die Behandlung zur Verfügung ste-

TABELLE 140-2 Die WHO-Prioritätenliste resistenter Bakterien für Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika

Ausmaß der Bedrohung	Organismen
Priorität 1: hoch	Carbapenemresistenter <i>Acinetobacter baumannii</i>
	Carbapenemresistenter <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Carbapenemresistente, ESBL-bildende <i>Enterobacteriaceae</i> *
Priorität 2: kritisch	Vancomycinresistenter <i>Enterococcus faecium</i>
	Methicillinresistenter, vancomycinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
	Clarithromycinresistenter <i>Helicobacter pylori</i>
	Chinolonresistente <i>Campylobacter</i> spp.
	Chinolonresistente <i>Salmonella</i>
Priorität 3: mittel	Cephalosporinresistente, chinolonresistente <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Penicillinunempfindlicher <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Ampicillinresistenter <i>Haemophilus influenzae</i>
	Chinolonresistente <i>Shigella</i> spp.

* Enterobacteriaceae umfassen *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp und *Morganella* spp.

hen. 3-MRGN (multiresistent gramnegativ) bezeichnet gramnegative Stäbchen mit zum Teil unterschiedlichen Eigenschaften, die als gemeinsames Merkmal multiresistent gegen 3 Antibiotikagruppen sind, während 4-MRGN Resistenzen gegenüber allen 4 Antibiotikagruppen (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Chinolone) aufweisen. Die anderen genannten resistenten Keime sind häufig und wirken sich auf die klinische Versorgung aus, da sie oft den Einsatz von weniger wirksamen und weniger verträglichen Alternativantibiotika erfordern und das eigentliche Mittel der Wahl nicht mehr wirksam ist. Im Mai 2015 wurde die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie 2020 durch die Bundesregierung beschlossen. Ziel ist die Verhinderung der Verbreitung und Entstehung von Resistenzen sowie die Förderung von Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotika. Dazu werden folgende Maßnahmen gefördert: (1) *One-Health-Ansatz national und international stärken*. Da Antibiotika sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tierzucht eingesetzt werden, sollen diese Bereiche ressortübergreifend auf nationaler und internationaler Ebene zusammenarbeiten. (2) *Resistenz-Entwicklungen frühzeitig erkennen*. Mithilfe von Überwachungssystemen (Surveillance-Systeme) auf regionaler und nationaler Ebene sollen Resistenzen frühzeitig erfasst und mikrobiologisch analysiert werden, um eine weitere Ausbreitung durch geeignete Maßnahmen zu verhindern. (3) *Therapie-Optionen erhalten und verbessern*. In bis zu 50 % der Antibiotikatherapien sind die Dosierungen oder Therapiedauer inadäquat, sodass Leitlinien im ambulanten und stationären Bereich erarbeitet werden sollen. (4) *Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden*. Infektionsketten müssen identifiziert werden und eine weitere Ausbreitung durch geeignete Hygienemaßnahmen unterbunden werden. (5) *Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken*. Die Erarbeitung von Leitlinien, Weiterbildungen zum Thema *Antibiotic Stewardship* und die Aufnahme von Infektionskrankheiten mit resistenten Erregern in den nationalen Lernzielkatalog des Studienfachs Humanmedizin sollen gefördert werden. (6) *Forschung und Entwicklung unterstützen*. Die Erforschung von Mechanismen der Antibiotikaresistenz soll neue mögliche Therapieprinzipien identifizieren.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- CASSINI A, HÖGBERG LD, PLACHOURAS D et al: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infect Dis* 19:56–66, 2019
- DIE BUNDESREGIERUNG (Hrsg.): DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Verfügbar unter https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Broschueren/DART_2020.pdf?__blob=publicationFile
- FRENCH GL: Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 4th ed. Ge Mayhall (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012, pp 1297–310
- RICE LB: Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 87:198, 2012
- SILVER LL, BUSH K (eds): *Antibiotics and Antibiotic Resistance*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. New York. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2016, 404 pp
- TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A et al: Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 18:318–27, 2018
- THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. Verfügbar unter <http://www.eucast.org>