

## Einleitung

Antibiotika können auf Grund von Resistenzentwicklungen ihre Wirksamkeit gegenüber pathogenen Bakterien verlieren.<sup>1</sup> Ein erhöhter Antibiotika Konsum ist sowohl auf Populations- wie auch auf individueller Ebene mit einer Zunahme von Resistenzen verbunden, welche die Morbidität und Mortalität, sowie die Gesundheitskosten steigern.<sup>2-4</sup> Der häufige Einsatz von Antibiotika in der Vergangenheit, bevorzugte durch den Selektionsdruck auf sensible Bakterien, das Überleben resistenter Stämme.<sup>2,5</sup> Die Auswirkungen dieser Entwicklung zeigen sich an einem Fall aus dem August 2016: eine Frau aus Nevada mit früheren Hospitalisationen in Indien, wurde in ein amerikanisches Spital eingeliefert und verstarb einige Tage später an einem septischen Schock. Bei dieser Patientin wurde ein Carbapenem-resistenter *Klebsiella pneumoniae* (gehört zur Gruppe der *Enterobacteriaceae*) nachgewiesen, welche gegen alle 26 verfügbaren Antibiotika resistent waren. Es handelte sich um ein Pan-resistent New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-produzierenden *K. pneumoniae*, mit Resistenzen unter anderem gegen alle Aminoglykoside und Polymyxine, sowie intermediärer Resistenz gegen Tigecyclin (einem Tetracyclin-Derivat, welches als Antwort gegen Resistenzen entwickelt wurde).<sup>6</sup>

Bakterien werden in grampositive und gramnegative Bakterien unterteilt. Beide Arten können gegen ein Antibiotikum sensibel sein oder intrinsische bzw. erworbene Resistenzen aufweisen. Bei intrinsischen Resistenzen handelt es sich um natürliche Eigenschaften, die das Wirkungsspektrum beeinflussen. Sensible Bakterien können durch verschiedene Mechanismen Resistenzen erwerben,<sup>7</sup> beschrieben sind spontane Mutation, Rekombination und horizontaler Gentransfer.<sup>8,9</sup>

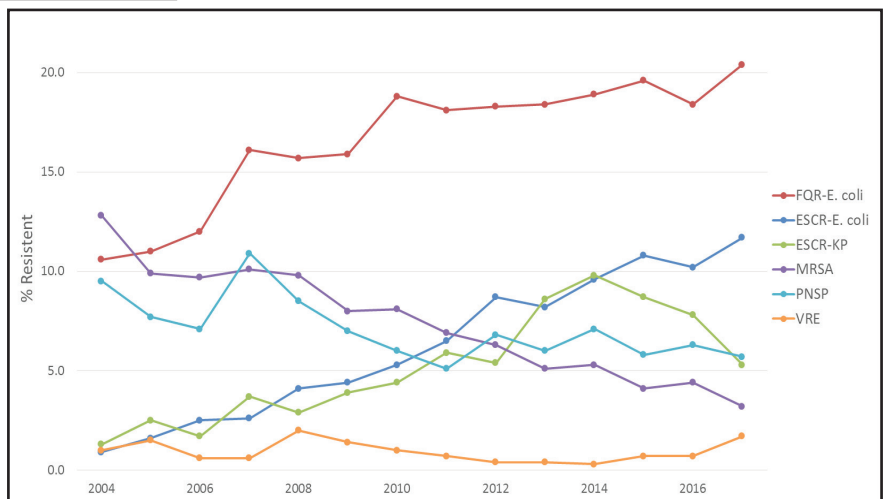
## Antibiotikaresistenzen und Reisen

Der beschriebene Fall zeigt auf, welchen Einfluss internationale Reisen auf die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen hat. Eine Studie mit Schweizer Reisenden nach Südasien untersuchte, wie häufig bei der Rückkehr Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL)-produzierende *Enterobacteriaceae*-Kolonien im Stuhl nachgewiesen werden konnten, wenn der Stuhltest davor negativ war. ESBL sind bakterielle Enzyme, welche zu Resistenzen gegen Penicilline, Cephalosporine und Monobactame führen. Die Kolonisationsrate mit ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* lag im Zusammenhang mit Reisen nach Südasien bei 69.4%, bei Reisen nach Indien sogar bei 86.8%. Risikofaktoren für die Kolonisierung bei den Reisenden waren der Besuch von Freunden und Familie, die Reise-

dauer und das Essen von Eiscreme und Backwaren. Die Kolonisationsrate mit Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* bei den Reisenden war tief.<sup>10</sup> Anhand einer ähnlichen Studie ergeben sich folgende Kolonisationsraten von Reisenden: Indischer Subkontinent 71.4%, Asien (exkl. Indischer Subkontinent) 44.8%, Afrika (nördlich des Äquators) 43.3%, Afrika (südlich des Äquators) 21.1%, Südamerika 17.2%, Europa 0%, Australien und Ozeanien 0%, Nordamerika 0%.<sup>11</sup>

## Internationale und nationale Antibiotikaresistenzüberwachung

Die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen durch Reisen zeigt auch, dass nach globalen Lösungsansätzen zur Eindämmung der Entwicklung und Verbreitung von Resistenzen gesucht werden muss. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sammelt Informationen zu Bakterien, deren internationale Resistenzentwicklung bedenklich ist. Sie erarbeitet auch einen globalen Aktionsplan für Antibiotikaresistenzen, mit dem Hauptziel, die Wirksamkeit der verfügbaren Antibiotika möglichst zu erhalten. Dazu wollen sie die Überwachung von Resistenzentwicklungen beim Menschen und bei Tieren der Nahrungskette harmonisieren und die Zusammenarbeit bzw. Koordination der regionalen und globalen Überwachungszentren stärken.<sup>12</sup> In der Schweiz wird die regionale und nationale Entwicklung von Resistenzen, so wie der Antibiotikakonsum vom Schweizerischen Zentrum für Antibiotikaresistenzen (**anresis.ch**) überwacht. Die wichtigsten Resistenzdaten werden monatlich im BAG-Bulletin publiziert (**Abbildung 1**),<sup>13</sup> eine ausführlichere Publikation der schweizerischen Antibiotikakonsum- und Antibiotikaresistenzdaten im Human- und Veterinärbereich erfolgt alle zwei Jahre.<sup>3</sup>



**Abbildung 1:** Anteil multiresistenter Mikroorganismen (%) in invasiven Isolaten aus der Schweiz 2004-2017 (modifiziert nach BAG-Bulletin 27/2017)

**FQR-E. coli:** Fluoroquinolon-resistente Escherichia coli

**ESCR-E. coli:** Extended-spectrum cephalosporin-resistente Escherichia coli

**ESCR-KP:** Extended-spectrum cephalosporin-resistente Klebsiella pneumoniae

**MRSA:** Methicillin-resistente Staphylococcus aureus

**PNSP:** Penicillin-resistente Streptococcus pneumoniae

**VRE:** Vancomycin-resistente Enterokokken



**Herausgeber:** Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel

[www.imal-offizin.ch](http://www.imal-offizin.ch)

**Autorin:** Helene Studer, dipl. pharm.

**Review:** PD Dr. med Andreas Kronenberg; Projektleiter anresis.ch, Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

Alle Angaben sind sorgfältig geprüft, erfolgen aber ohne Gewähr.

© Pharmaceutical Care Research Group

**Abgabe von Antibiotika ohne Rezept in der Apotheke**

In begründeten Ausnahmefällen dürfen ApothekerInnen Arzneimittel ohne Rezept abgeben. Eine denkbare Situation, für eine solche «Abgabe ohne ärztliche Verordnung», wäre die dringliche Abgabe eines Antibiotikums für eine unkomplizierte Harnwegsinfektion (HWI) der Frau (siehe iMail-Offizin Nr. 21 / 2011). Hier sollten nicht nur die allgemeinen Leitlinien der Abgabe ohne Rezept beachtet werden, sondern auch die Resistenzlage der gebräuchlichen Antibiotika. Die häufigsten Verursacher von HWI sind *Escherichia coli*, für welche verschiedene Antibiotika zur Therapie in Betracht gezogen werden können. Wichtige Optionen bei unkomplizierten HWI sind Fosfomycin und Nitrofurantoin, die beide eine sehr tiefe Nicht-Sensibilitätsrate aufweisen (1.4% bzw. 2.7%). Die Nicht-Sensibilitätsrate beschreibt den Anteil Bakterien, welche gegen ein Antibiotikum resistent oder intermediär resistent sind. Zur Therapie erster Wahl gehört auch Trimethoprim-Sulfamethoxazole, trotz einer relativ hohen Nicht-Sensibilitätsrate (29%).<sup>3</sup> Der Einsatz von Quinolonen (z.B. Ciprofloxacin) bei Infektionen durch *E. coli* sollte jedoch verringert werden,<sup>2</sup> hier hat

sich die Nicht-Sensibilitätsrate in den letzten 10 Jahren fast verdoppelt (von ca. 10% auf 19.6%).<sup>3</sup> Quinolone sind zudem eine der fünf Reserveantibiotikagruppen (Tabelle 1), die von der WHO als kritisch wichtige antimikrobielle Mittel höchster Priorität bezeichnet wurden und sollten nur mit Bedacht eingesetzt werden.<sup>14</sup>

**Konklusion**

**Durch den Gebrauch von Antibiotika wird nicht nur das Bakterienwachstum inhibiert, sondern auch die Entstehung und Verbreitung von Resistenzen selektioniert. Dies wirkt langfristig der Wirksamkeit eines Antibiotikums entgegen. Internationale Reisen, vor allem in hochendemische Gebiete wie Indien, tragen zur Verbreitung resistenter Bakterien in nicht endemische Gebiete bei. Eine globale Strategie ist daher notwendig, um die Verbreitung von Resistenzen zu vermindern und die Wirksamkeit der verfügbaren Antibiotika zu erhalten. Bei der dringlichen Abgabe von Antibiotika ohne Rezept in der Apotheke, sollte möglichst die Resistenzlage beachtet werden und nur nach Prüfung aller Alternativen auf Reserveantibiotika zurückgegriffen werden.**

**Tabelle 1:** WHO Liste der fünf «Highest Priority Critically Important Antimicrobials» für die Human Medizin mit Begründung<sup>14</sup>

Antibiotikagruppe:	Kritisch wichtig und von höchster Priorität, da eine der wenigen verfügbaren Therapien bei schwerwiegenden Infektionen durch:
<b>Quinolone</b> (z.B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin)	<i>Salmonella</i> und <i>E. coli</i>
<b>Cephalosporine</b> (3. Generation und höher) (z.B. Cefepim, Cefpodoxim, Ceftazidim, Ceftriaxon)	<i>Salmonella</i> und <i>E. coli</i> Infektionen, insbesondere bei Kindern
<b>Makrolide und Ketolide</b> (z.B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin)	<i>Campylobacter</i> Infektionen, insbesondere bei Kindern
<b>Glykopeptide</b> (z.B. Vancomycin, Teicoplanin)	<i>Enterokokken</i>
<b>Polymyxine</b> (z.B. Colistin)	multiresistente <i>Enterobacteriaceae</i> und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Menschen im Spitalsetting, insbesondere schwerkranken Patienten der Intensivpflegestation.

**Referenzen**

- Rossolini GM, et al. Update on the antibiotic resistance crisis. Current Opinion in Pharmacology 2014; 18: 56-60.
- Bell BG, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis 2014; 14: 13.
- Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen. Antibiotic Resistance Report 2016: Federal Office of Public Health FOPH, 2016.
- Berendonk TU, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. Nat Rev Microbiol 2015; 13: 310-7.
- Laxminarayan R, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. Lancet Infect Dis 2013; 13: 1057-98.
- Guh AY, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. JAMA 2015; 314: 1479-87.
- Kayser FH, et al. Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie: Thieme, 2010.
- Baym M, et al. Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. Science 2016; 351: aad3292.
- Rodriguez-Rojas A, et al. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. Int J Med Microbiol 2013; 303: 293-7.
- Kuenzli E, et al. High colonization rates of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors. BMC Infect Dis 2014; 14: 528.
- Ostholm-Balkhed A, et al. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2144-53.
- World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. In, 2014.
- Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen. anresis.ch. In.
- World Health Organization. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. In, 5. Revision Edition, Geneva, 2016.



**Herausgeber:** Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel

[www.imail-offizin.ch](http://www.imail-offizin.ch)

**Autorin:** Helene Studer, dipl. pharm.

**Review:** PD Dr. med Andreas Kronenberg; Projektleiter anresis.ch, Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

Alle Angaben sind sorgfältig geprüft, erfolgen aber ohne Gewähr.

© Pharmaceutical Care Research Group