

Antibiotikaresistenzen – Gefahr im Verzug?

Relevanz für die zahnärztliche Praxis

Ein Beitrag von Prof. Dr. Johannes Bogner, München

Immer wieder wird in der Presse von neuen Gefahren durch mehrfach resistente Bakterien (MDR-Bakterien, multiple drug resistant) und deren erschwerte Behandlung berichtet. Sogar von erhöhten Todeszahlen in Krankenhäusern ist die Rede. All das mag von der zahnärztlichen Praxis weit weg erscheinen. Dennoch sind einige Fragen im Umgang mit Patienten aufzuwerfen, bei denen eine Besiedelung oder gar Infektion mit mehrfach resistenten Bakterien bekannt ist. Darüber hinaus sind auch Fragen nach der Entstehung von Resistenzen, der Verbreitung von resistenten Erregern im ärztlichen und zahnärztlichen Bereich, einer sinnvollen Antibiotikatherapie und dem Einsatz von Reserve-Antibiotika durchaus relevant. Der nachfolgende Artikel gibt Antworten auf diese Fragen und erläutert zudem, welchen Beitrag Zahnärzte zur Verminderung des Problems resistenter Erreger leisten können und welche Bewandnis diese Bakterien für die Gesundheit des zahnärztlichen Personals bis hin zur eigenen Gesundheit haben können.

Mechanismen der Resistenzentstehung

Bakterien sind als Bewohner der Erde schon viel länger existent als Säugetiere, andere Wirbeltiere und wir Menschen. Sie haben über Milliarden von Jahren gelernt, sich gegen ungünstige Umwelteinflüsse, aber auch gegen ihre natürlichen Feinde, wie zum Beispiel Pilze oder Parasiten, zur Wehr zu setzen. Es steht außerdem fest, dass Bakterien gegenüber höheren Organismen ganz klar in der Überzahl sind. Gemessen an der Anzahl von menschlichen Zellen, aus denen ein Körper zusammengesetzt ist, überwiegen Mikroorganismen, die als Mitbewohner willkommen und wichtig sind, diese um mindestens das Zehnfache. Zu den Faktoren, die ein Bakterium dazu bringen, Resistenzen auszubilden, gehören einerseits der Selektionsdruck (chemisch, physikalisch, thermisch) und andererseits das Auftreten von spontanen Zufallsmutationen, die sich dann im Fall einer Exposition zum Beispiel gegenüber einem Antibiotikum als Überlebensvorteil für das mutierte Bakterium

herausstellen. In jedem Fall ist jedoch festzuhalten: Die Neuentstehung von bakteriellen Resistenzen ist nur ein Teil des Problems von MDR-Erregern. Viel häufiger spielt die Ver- und Ausbreitung von bereits multiresistenten Bakterien eine Rolle. Mit anderen Worten: Nicht bei jeder antibiotischen Therapie – sei sie nun richtig oder falsch angewendet – entstehen gefährliche neue Multiresistenzen.

Was können Bakterien tun, um sich gegen Antibiotika zu wehren? Ein wichtiges Prinzip der Bakterienresistenz ist die enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums, beispielsweise durch die Bildung von sogenannten Betalaktamasen. Diese können den aktiven Teil eines Antibiotikamoleküls spalten und damit dessen Unwirksamkeit nach sich ziehen. Ein anderer Mechanismus ist die Verringerung der intrazellulären Wirkstoffkonzentration im Bakterium durch die Ausbildung von Effluxpumpen. Diese bewirken ein „Hinausschleudern“ des Antibiotikums aus der Bakterienzelle, noch bevor es überhaupt wirken kann. Darüber hinaus können Bakterien die molekularen Zielstrukturen, an denen Antibiotika angreifen, in ihrer chemischen oder auch sterischen Struktur verändern. Ein Beispiel hierfür ist die im Rahmen von Resistenzen entstehende Modifikation der sogenannten Penicillin-bindenden Peptide (PBP) an der Oberfläche von grampositiven Bakterien.

Die Weitergabe von Resistenzeigenschaften kann vertikal und horizontal geschehen. Bei der vertikalen Weitergabe wird beispielsweise die genetisch fixierte Resistenz bei der Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben. Ein anderer Mechanismus ist die horizontale Verbreitung von Bakterienart zu Bakterienart. Es kommt dabei zu einem Gentransfer über Plasmide – Gene, die die Resistenzeigenschaft übertragen können. Solche Plasmide werden durch Konjugation, Transduktion und Transformation weitergegeben.

Woher kommen die resistenten Bakterien?

Sehr häufig wird von Krankenhauskeimen oder sogenannten nosokomialen Erregern gesprochen. Diese Erreger kommen aus dem Krankenhaus und werden dort meist über das Personal, manchmal aber

auch über Besucher und Patienten selbst, von Patient zu Patient übertragen. Hierbei spielt das Hygieneverhalten aller Beteiligten eine ganz entscheidende Rolle. Längst haben alle Krankenhäuser, aber auch alle Praxen, Hygienepläne, die die Verbreitung von Hospitalerregern eindämmen sollen. Untersuchungen ergeben jedoch immer wieder, dass die Händedesinfektion als wichtigste Hygienemaßnahme nicht mit einer ausreichenden Häufigkeit von 100 Prozent eingehalten wird. Selbst unter Beobachtung und Kenntnis dieser Beobachtung sind 100 Prozent der notwendigen Händedesinfektion nicht zu erreichen. Ein häufiges Missverständnis ist, dass das Tragen von Einmalhandschuhen eine Händedesinfektion überflüssig mache, da ja die Hauterreger durch die Gummibarriere zurückgehalten würden. Dies wäre jedoch nur der Fall, wenn Einmalhandschuhe absolut dicht wären, was aber nicht der Realität entspricht. Bei der hygienischen Händedesinfektion ist es entscheidend, alle Teile der Hand (Innen- und Außenfläche, Fingerzwischenräume, Fingerkuppen und Handgelenke) nicht nur zu benetzen, sondern auch gut mit dem Desinfektionsmittel einzureiben.

Aber nicht alle MDR-Erreger kommen aus dem medizinischen Bereich. Die zweite Verbreitungsmöglichkeit ist die Lebensmittelherstellung und -verarbeitung. Nach wie vor wird der Gebrauch von Antibiotika in der Nutztierhaltung sehr großzügig gehandhabt, was dazu führt, dass Resistenzen neu entstehen können. Und auch hier ist die Verbreitung von bereits multiresistenten Erregern von Tier zu Tier in den großen Betrieben nicht zu unterbinden. Systematische Untersuchungen in Metzgereien – beispielsweise des Geflügelfleisches – haben ergeben, dass bis zu 80 Prozent des Fleisches mit MDR-Erregern des Typs ESBL kontaminiert sind [1]. ESBL-Erreger können ein erweitertes Spektrum von Betalaktamasen bilden und sind deshalb besonders schwer zu behandeln. Insbesondere Erreger der Typen *E. coli*, Klebsiellen oder *Pseudomonas* können derartige Eigenschaften aufweisen. Für den Käufer und Koch bedeutet dies, dass beim Schneiden des kontaminierten Fleisches eine Kontamination des Messers und gegebenenfalls der Finger entstehen kann. Schon ein harmloses Jucken am Mundwinkel, das mit einem Kratzreflex beantwortet wird, führt spielend dazu, dass die MDR-Erreger in die eigene Flora aufgenommen werden.

Eine dritte Möglichkeit der Ausbreitung von MDR-Bakterien ist der internationale Tourismus. Reise-medizinische Reihenuntersuchungen vor und nach Reisen in Hochprävalenzländer (Afrika, Indien,

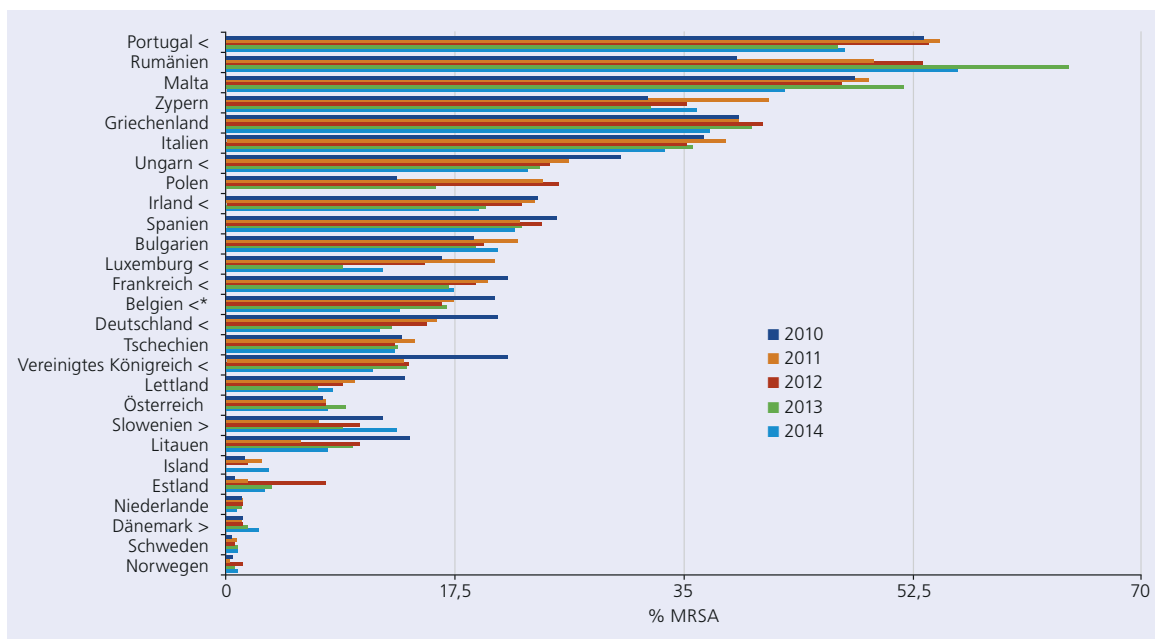
Südostasien und Südamerika) haben gezeigt, dass auch wenn der Reisende im Urlaub nicht erkrankt, die Aufnahme von ESBL-Bakterien stattfindet und ein Anteil von bis zu 50 Prozent der Reiserückkehrer auch bei voller Gesundheit mit diesen Erregern kolonisiert ist. Das heißt, sie sind im Rektalabstrich oder in der Stuhlkultur nachweisbar [2]. Solange der Betroffene gesund ist, spielt dies keine Rolle. Kommt es jedoch zu einer Erkrankung (z. B. Harnwegsinfekt oder Divertikulitis), dann ist die Anwesenheit von ESBL-Erregern prädisponierend für ein Versagen einer konventionellen antibiotischen Therapie. Es leuchtet also ein, dass bei jeder Infektionskrankheit die Reiseanamnese von äußerster Wichtigkeit ist. Und dies betrifft nicht nur Reisen innerhalb der letzten zwei Wochen vor Erkrankung, sondern auch länger zurückliegende Reisen, da die Kolonisation mit MDR-Erregern lange anhalten kann.

Neben den bereits genannten ESBL-Bildnern gehören auch die Methicillin-resistenten Staphylokokken zu den weiteren berühmten resistenten Erregern (MRSA, wobei das „M“ für Methicillin steht, häufig aber auch mit „Multi“-Resistenz verwendet wird, was beides zutrifft).

Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Was ist nun zu tun, wenn ein „ESBL“- oder „MRSA“-Patient in die Praxis kommt? Zunächst sollte geklärt werden, ob der Patient „nur“ kolonisiert ist oder ob es zu einer Infektion durch MDR-Bakterien gekommen ist. Im Fall der reinen Kolonisation ergibt sich keine therapeutische Konsequenz zum Beispiel für die Auswahl des zahnärztlich zu verschreibenden Antibiotikums. Die Hygieneeinhaltung ist jedoch erforderlich, um einen Übergang der resistenten Bakterien auf Zahnarzt, Personal oder Mitpatienten zu verhindern. Bei MRSA-Trägern ist das Tragen eines Mundschutzes seitens des Trägers sinnvoll, um eine Verbreitung der Erreger in die Umgebung zu verhindern. Selbstverständlich kann der Mundschutz während der Behandlung nicht getragen werden. Hier ist es also im Fall von Aerosolbildung erforderlich, die Umgebung anschließend zu reinigen und zu desinfizieren beziehungsweise das Personal mit Schutzkleidung zu sichern. Bei ESBL-Trägern ist meist der Darm das kolonisierte Organ. Hier ist also eine Übertragung in der zahnärztlichen Praxis eher nicht wahrscheinlich.

Im Falle von antibiotisch behandlungsbedürftigen zahnärztlichen Indikationen (z. B. nekrotisierende Gingivitis) ist jedoch bei Patienten, die bekanntermaßen MDR-Träger sind, schon initial in Betracht



Quelle: Abb. 1 und 2: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Gernmap 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, Rheinbach, 2016.

Abb. 1: Anteil der MRSA an *S. aureus*-Isolaten aus Blutkulturen für verschiedene europäische Staaten (2010 bis 2014). Die Symbole > und < weisen auf einen signifikanten Anstieg beziehungsweise Rückgang der Resistenz hin. Der Zusatz von * weist einen signifikanten Trend aus, wenn die Daten aus allen Laboren berücksichtigt wurden. Der Trend war jedoch nicht signifikant, wenn nur die Daten aus den Laboratorien berücksichtigt wurden, die alle vier Jahre an der Studie beteiligt waren.

zu ziehen, dass die resistenten Erreger an der Infektion beteiligt sind und im Rahmen der kalkulierten antibiotischen Therapie abgedeckt werden müssen, zumindest so lange, bis das bakteriologische Abstrichergebnis ein Vorliegen von MDR-Bakterien ausschließt. Bei fehlendem Therapieansprechen bei Patienten, deren MDR-Status vor der Behandlung nicht bekannt ist, sollte Verdacht geschöpft und eine bakteriologische Untersuchung auf Resistenzen angefordert werden.

Woher weiß man nun, ob man eventuell ESBL-kolonisiert sein könnte? Hierzu gab es eine instruktive Studie von Meyer und Kollegen, die Teilnehmer einer Hygiene-Fachtagung zu einem kleinen Experiment eingeladen haben [3]. Es wurde darum gebeten, einen Fragebogen auszufüllen und (anonym) einen selbst entnommenen rektalen Abstrich abzugeben. Immerhin 231 von 639 Teilnehmern der Tagung erklärten sich dazu bereit und machten mit. ESBL-E. coli wurden bei 3,5 Prozent (8 von 231) isoliert. Es erfolgte eine multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Vorliegen einer ESBL-Kolonisation. Signifikant assoziiert mit dem Vorliegen dieses Befunds waren Reisen nach Griechenland und Afrika sowie das Halten von Haustieren (Hunde). Ob nun daraus die Konsequenz gezogen werden sollte, Hundebesitzern oder Reiserückkehrern regelmäßig ein Screening vorzuschlagen, ist mehr als umstritten. Hierdurch können auch unnötige Angst und vor allen Dingen

eine unnötige finanzielle Belastung durch Untersuchungen entstehen. Sofern Händehygiene und persönliche Hygiene eingehalten werden, müssen ESBL-Träger nicht mit Einschränkungen im privaten oder professionellen Leben rechnen.

Eine Studie unter gesunden chinesischen Studenten zeigte eine 60-prozentige Häufigkeit einer ESBL-Kolonisation. Bei 41 Teilnehmern wurden über 112 Tage verteilt neun Stuhlproben genommen. Dadurch konnte die mediane ESBL-E. coli-Kolonisationsdauer auf 59 Tage berechnet werden [4]. Immerhin 68 Prozent der Studenten waren demzufolge auch nach Studienende noch kolonisiert. Um eine ESBL-Kolonisation wieder loszuwerden, ist am ehesten eine gesunde Darmflora wichtig. Verschiedene Versuche einer Dekolonisierung durch Antibiotika waren hier nicht von andauerndem Erfolg gekrönt. Experten raten zu Probiotika, roher Kost und gesunder Ernährung.

Verbreitung von MDR-Bakterien in Deutschland

Epidemiologische Daten, die Auskunft über die Verbreitung von resistenten Erregern geben, werden einerseits vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und andererseits vom Robert Koch-Institut sowie von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zusammengestellt [5]. Beispielsweise wurde der Anteil von MRSA-Erregern in Blutkulturen europaweit verglichen und aufgeführt. Gleichzeitig wurde die Entwicklung von

2010 bis 2014 untersucht. Wie Abbildung 1 zeigt, ist der Anteil der MRSA-Isolate aus Blutkulturen in Deutschland leicht rückläufig [5]. Mit der Häufigkeit von circa 15 Prozent liegt Deutschland im europäischen Vergleich im unteren Drittel. Die größte Häufigkeit wurde in Portugal gefunden, die niedrigste in Schweden und Norwegen.

Die Methicillinresistenz bei MRSA-Erregern ist häufig mit weiteren Resistenzen gekoppelt. Beispielsweise sind in einer Arbeit aus dem Jahr 2013 87,1 Prozent aller MRSA-Erreger gleichzeitig auch gegen Ciprofloxacin resistent. Für Erythromycin und Clindamycin sieht es mit 67,3 und 56,4 Prozent nicht sehr viel besser aus. MRSA-Erreger waren zum Teil auch gegen Aminoglykoside, Doxycyclin (6,9 Prozent) und Fusidinsäure (4 Prozent) resistent. Letzteres ist deshalb von Bedeutung, weil Fusidinsäure unter anderem zur Dekolonisierung verwendet wird. Die gute Nachricht im Zusammenhang mit MRSA ist, dass die Häufigkeit in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat. Möglicherweise ist dies auch ein Erfolg der vermehrten Hygieneanstrengungen und Antibiotikarestriktionen in Krankenhäusern.

Die Häufigkeit von ESBL-E. coli in Krankenhäusern hat hingegen deutlich zugenommen. Wie in Abbildung 2 zu sehen, ist der Anteil in der Altersgruppe der 21- bis 60-Jährigen von 0,3 Prozent im Jahr 1995 auf 15,7 Prozent im Jahr 2013 angestiegen. Mit anderen Worten: Mit einer Frequenz von mindestens 15,7 Prozent müssen wir in der klinischen Behandlung von Patienten mit E. coli-Infektionen von einer Unwirksamkeit konventioneller Antibiotika ausgehen. Oder anders herum gesagt: Diese Patienten haben ein erhebliches Risiko, trotz einer antibiotischen Therapie zunächst eine Verschlechterung, ja vielleicht sogar eine Sepsis, zu erleiden. Ganz klar sind Infektionen durch ESBL-Erreger mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die intestinale Kolonisation mit ESBL gilt als prädiktiv für das Entstehen einer Bakteriämie beziehungsweise Sepsis. Beispielsweise wurde bei 6,6 Prozent ESBL-kolonisierter Patienten im weiteren Verlauf eine Bakteriämie diagnostiziert. Dies ist besonders bei hämatologischen Patienten relevant [6]. Deshalb wurde vorgeschlagen, ein Screening auf ESBL-Erreger durchzuführen. In einer Studie von Rottier und Kollegen wurde bei ESBL-Trägern eine erhöhte Sterblichkeit festgestellt [7]. Im europäischen Häufigkeitsvergleich – zum Beispiel von Klebsiellen, die eine Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine aufweisen (ein Surrogat für ESBL-Eigenschaft) – lag Deutschland mit einer Häufigkeitsdichte zwischen 10 und 25 Prozent rela-

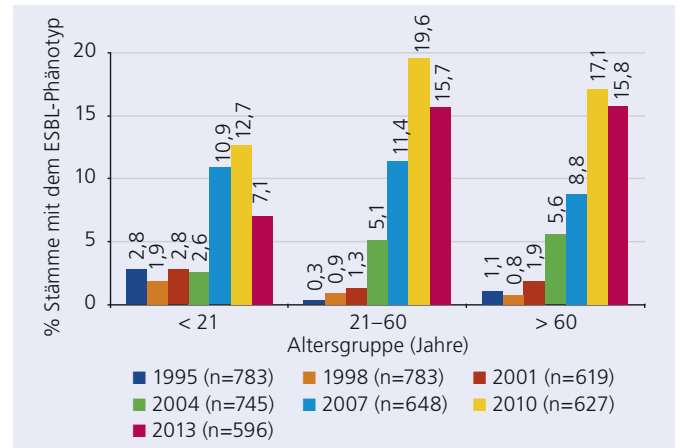


Abb. 2: ESBL-Erreger haben im Krankenhausbereich von 1995 bis 2013 in allen Altersgruppen dramatisch zugenommen.

tiv günstig (Abb. 3) [8]. Hier ist bei multiresistenten Erregern ebenfalls ein Nord-Süd-Gefälle erkennbar: Während in Skandinavien die Häufigkeit dieser Erreger zwischen 1 und 5 Prozent liegt, erreichen Italien und Griechenland die Spitze mit über 50 Prozent aller Isolate.

Maßnahmen gegen multiresistente Erreger

Eine der sinnvollen Maßnahmen im Kampf gegen multiresistente Erreger ist die Schulung von Personal inklusive Ärzten und Zahnärzten, Studenten, aber auch Patienten und deren Angehörigen. Schon durch das Lesen dieses Artikels tragen Sie einen Teil dazu bei! Zur Schulung können sich darüber hinaus persönliche Gespräche und Informationsblätter gegenseitig ergänzen. Ein Informationsblatt zum Thema MRSA-Kolonisierung ist beispielsweise beim Robert Koch-Institut als Download erhältlich. Gegenstand dieser Schulung muss auf alle Fälle die Unterweisung in Händehygiene und die strikte Einhaltung von Hygieneregeln sein.

Eine weitere Maßnahme ist die Reduzierung der Zahl der unnötigen Antibiotikagaben. So kann ein Beitrag zur Verhinderung neuer Resistenzentstehung geleistet werden. Man schätzt, dass mindestens 30 Prozent aller Antibiotikatherapien in der Praxis schon allein deshalb überflüssig sind, weil eine Virusinfektion vorliegt. Beispiel hierfür ist die antibiotische Behandlung der unkomplizierten Bronchitis, die meist viral bedingt ist, aber wegen des Befunds von „gelbem Sputum“ häufig doch antibiotisch behandelt wird. Dabei ist die Gelbfärbung des Sputums auch bei Virusinfekten zwanglos als granulozytäre Abräumreaktion zu beobachten. Die Antibiotikagabe sollte also keineswegs und bei keiner Indikation von der Sekretfarbe abhängen.

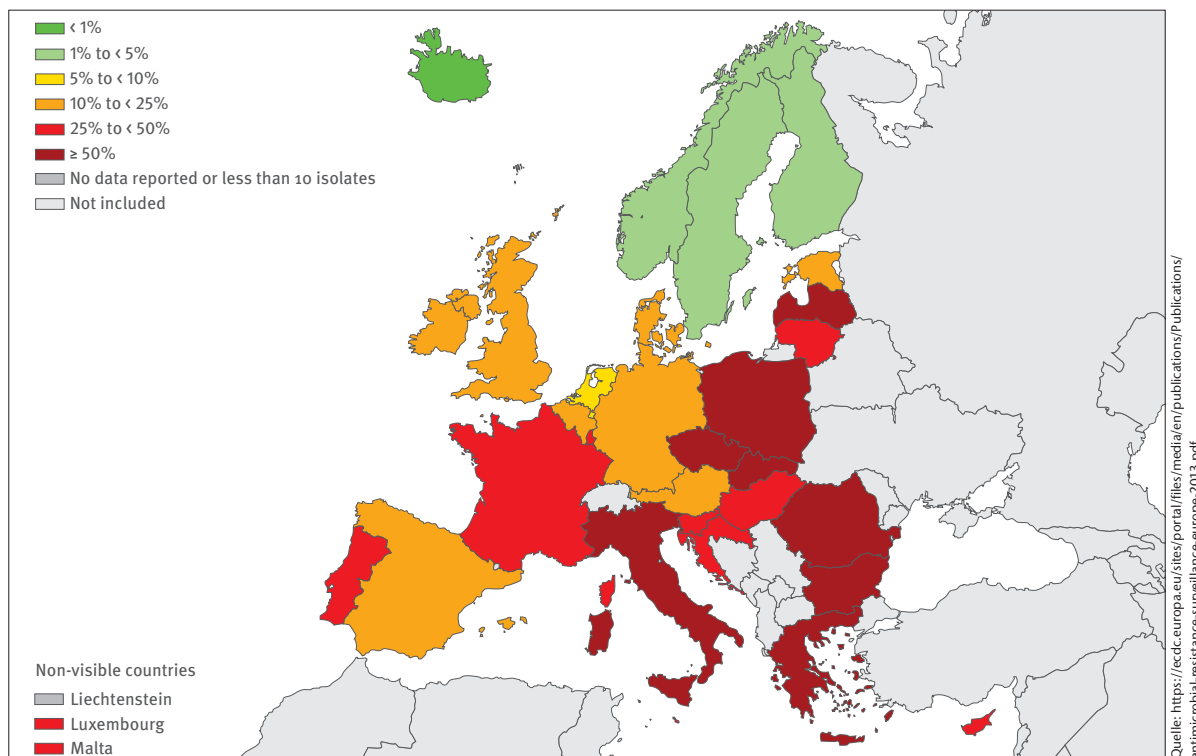


Abb. 3: Verteilung von Klebsiellen, die gegen Drittgenerations-Cephalosporine resistent sind (Europa 2013)

Alle Maßnahmen werden jedoch nur dann erfolgreich sein, wenn es möglich ist, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zu erreichen: Hygieniker kümmern sich um die Screeninguntersuchungen, die Isolierung und die Kolonisierung, Mikrobiologen stellen die Diagnostik und klinische Infektiologen tragen dazu bei, dass die Antibiotikaindikation streng und sinnvoll gestellt wird.

Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis

Die beiden häufigsten Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis sind in Deutschland Amoxicillin (mit oder ohne Clavulansäure) und Clindamycin. Darüber hinaus sind Metronidazol und Flurquinolone häufig sinnvoll. All diesen Antibiotika ist gemein, dass sie gegen die meisten multiresistenten Erreger nicht wirken. Andererseits stellt sich die Frage, ob diese Antibiotika einen Selektionsdruck aufbauen, der hoch genug ist, häufig neue Resistenzen entstehen zu lassen. Dies ist bei korrekter Indikation und Einnahme nicht zu erwarten. Beim Nachweis von resistenten Erregern bedarf es dann einer gezielten antibiotischen Therapie sowie eines Antibiogramms. Diese können gerne im interdisziplinären Kontext mit einem klinischen Mikrobiologen oder einem Infektiologen abgesprochen werden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass Clindamycin gegen gramnegative Erreger nicht wirksam ist. Das Für und Wider einzelner Antibiotika

würde jedoch den Rahmen dieses Artikels sprengen und bedarf eines eigenen Beitrags.

Fazit und Zusammenfassung

Multiresistente Erreger machen auch vor der zahnärztlichen Praxis nicht Halt. Wenn bekannt ist, dass ein Patient mit MRSA oder ESBL in die Praxis kommt, sind entsprechende Hygienemaßnahmen erforderlich. Wenn weder Patient noch Zahnarzt über das Vorliegen einer Kolonisierung mit MRE Bescheid wissen, muss auf den Effekt der Einhaltung der üblichen hygienischen Maßnahmen vertraut werden. Unabhängig vom ärztlichen Kontext ist die Verbreitung und Kolonisation mit multiresistenten Erregern inzwischen ein Phänomen, das breite Bevölkerungsschichten betrifft. Der Erwerb von multiresistenten Erregern ist schließlich nicht nur in Kliniken oder Praxen möglich, sondern auch beim Verarbeiten von Fleisch oder auf Fernreisen. Einen Beitrag können Zahnärzte leisten, wenn sie die Antibiotikaindikation streng stellen und die Auswahl des Antibiotikums entsprechend geltender Leitlinien treffen.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. Johannes Bogner
 Sektion Klinische Infektiologie, Med. Klinik und Poliklinik IV
 Klinikum der Universität München
 Pettenkoferstraße 8a, 80336 München
 jbogner@med.lmu.de