Zeitschrift: Mitteilungen der Thurgauischen Naturforschenden Gesellschaft
Herausgeber: Thurgauische Naturforschende Gesellschaft
Band: 43 (1979)

Artikel: Resistenzbildung pathogener Bakterien gegen Antibiotika
Autor: Hagemann, Peter / Wartmann, Verena
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-593901

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Resistenzbildung pathogener Bakterien gegen Antibiotika

Peter Hagemann und Verena Wartmann

Fleming entdeckte 1929 das Penicillin als erstes Antibiotikum. Seither wurde eine ganze Anzahl weiterer Antibiotika aus Mikroorganismen isoliert. Daneben stehen dem Arzt eine Reihe von synthetischen Chemotherapeutika zur Verfügung, die auf Arbeiten von *Ehrlich* um die Jahrhundertwende zurückgehen: Sulfonamide, Nitrofurane, Trimethoprim und andere Folsäureantagonisten. Mit diesem Arsenal von Medikamenten konnten vor allem die Infektionskrankheiten mit bakteriellen Erregern entscheidend zurückgedrängt werden; ausgerottet sind sie aber noch keineswegs. Vielmehr dauert der Kampf an, wiewohl *Domagk* seinerzeit prophezeite, das Grosshirn des Chemikers werde auf die Dauer allemal einfallsreicher als die Bakterienzelle bleiben. Der Beitrag will einen Einblick geben in den jetzigen Stand der Dinge in unserem Kanton sowie gleichzeitig aufzeigen, welchen Beitrag naturwissenschaftliche Untersuchungsmethoden zu einer rationalen Antibiotikatherapie leisten.

Durchführung der Resistenzprüfung

Ein aus Patientenmaterial isolierter Keim wird zunächst rein gezüchtet. Aus einer Bouillonkultur wird dann eine standardisierte Menge Inokulum auf einen definierten, festen Nährboden überimpft und gleichmässig ausgespatelt. Auf diesem Nährboden werden nun meist 6 Filterpapierscheibchen aufgelegt, welche mit geeigneten Mengen (einige µl) der zu prüfenden Antibiotika getränkt sind. Rings um die Filterpapierscheibchen bildet sich im feuchten Nährboden ein Wirkstoffgradient. Bei der anschliessenden Bebrütung der Platten wächst ein dichter Bakterienrasen, der rund um die wirksamen Antibiotika Hemmhöfe verschieden grossen Durchmessers freilässt (Abbildung 1). Nach zirka 18 Stunden werden die Durchmesser der Hemmhöfe mittels einer Schablone ausgemessen, anhand einer Tabelle interpretiert und zu einem Laborrapport ausgewertet (Abbildung 2). Bei geeigneter Standardisierung erlaubt das Verfahren über den qualitativen Schluss hinaus, welches Antibiotikum wirksam sein kann, auch eine semiquantitative Aussage über die notwendige Wirkstoffkonzentration im Organismus.

Stand der Resistenzbildung

Tabelle 1 dokumentiert den Stand der bakteriellen Resistenzbildung im Kantonsspital Münsterlingen im Jahre 1978. Die Auswahl der untersuchten Keime erscheint auf den ersten Blick etwas arbiträr: Es fehlen zum Beispiel Tuberkelbakterien. Die Inzidenz beträgt nach wie vor 28,7 Neuerkrankungen an Tuberkulose pro Jahr und 100 000 Einwohnern. Dabei ist bekannt, dass 95 Prozent der Erreger voll sensibel, 3 bis 4 Prozent resistent gegen 1 Medikament sind. Bei korrekter Anwendung der üblichen Therapie mit 3 Medikamenten ist also nicht mit Resistenz zu rechnen *(Medici et al.,* 1979). Es fehlen in unserer Tabelle aber auch Neisserien (Meningokokken und Gonokokken), Clostridien, Spirochäten, Streptokokken, Pneumokokken und andere mehr. Entsprechende Krankheiten werden entweder gar nicht mit Antibiotika behandelt (Beispiel Botulinus-Intoxikation) oder aber mit Antibiotika von konstanter, zuverlässiger Wirksamkeit, so dass eine Resistenzprüfung nicht erforderlich ist *(Lebek,* zitiert aus *Fey,* 1978). In den meisten Fällen ist hier erstaunlicherweise Penicillin nach

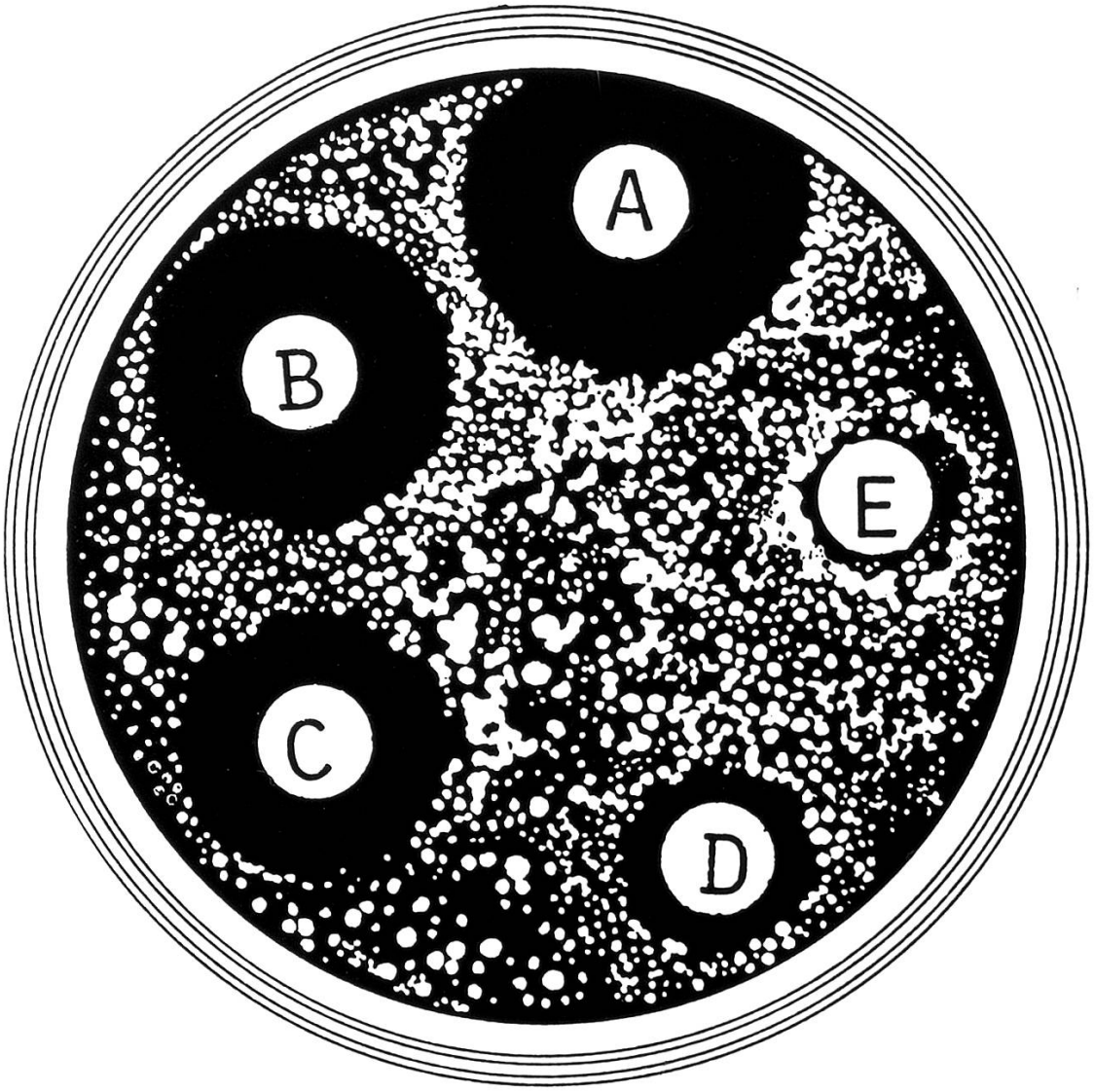

Abbildung 1: Agardiffusionstest nach Inkubation. Der geprüfte Keim ist gegen die Antibiotika A, B, C sensibel, gegen D mässig resistent, gegen E resistent (nach Wiesmann, 1978).

wie vor das Medikament der Wahl. Erst 1976 wurden von der WHO einige Fälle von penicillinresistenten Gonokokken, kürzlich auch Meningokokken gemeldet. In Tabelle 1 sind also jene pathogenen Keime aufgeführt, bei denen in jedem Einzelfall überprüft werden muss, welches Antibiotikum Erfolg verspricht. Insgesamt wurden aus dieser Gruppe 1144 Erreger nachgewiesen. Die wiedergegebene prozentuale Resistenzquote ist teilweise stationär: *Staph. aureus* ist seit Jahren zu zirka 80 Prozent resistent gegen Penicillin G und Aminopenicilline. Ähnliche konstante Resistenzquoten beobachten wir auch bei *Escherichia coli,* insbesondere bei den vielen aus Urinspecimen isolierten Keimen. In anderen Fällen nimmt die Resistenzquote ständig zu: Die Enterokokken zum Beispiel zeigten allein in den letzten vier Jahren eine Zunahme der Resistenz gegen Cephalosporine von 4 Prozent auf 21 Prozent. Gerade rechtzeitig werden eben jetzt wirksamere Abkömmlinge, die sogenannten β-lactamasefesten Cephalosporine, klinisch verfügbar. Bei *E. coli* beobachteten wir in bezug auf Aminopenicilline eine Resistenzzunahme von 3 Prozent auf 24 Prozent. Noch krasser ist die Zunahme der Resistenz gegen dasselbe Antibiotikum bei *Enterobacter* (Zunahme von 38 Prozent auf 91 Prozent). Unter den aus Urinspecimen isolierten

Resistenzprüfung: empfindlich + mässig resistent ± resistent O		**Keim:** E.coli
Penicillin G, orale Penicilline	P	
Aminopenicilline	AM	O
Penicillinasefeste Penicilline	CX	
Carbenicilline	CB	+
Cephalosporine	CF	O
Chloramphenicol	C	O
Erythromycin	E	
Clindamycin	CC	
Tetracycline	TE	O
Co-Trimoxazol	SXT	+
Gentamycin	GM	+
Tobramycin	NN	+
Amikacin	AN	
Sulfonamide	G	O
Nalidixinsäure	NA	+
Nitrofurantoin	FM	O

Abbildung 2: Auszug aus einem mikrobiologischen Untersuchungsbericht unseres Laboratoriums.

Keimen ist bei den Enterokokken die Resistenz gegen die Aminoglykoside von 35 Prozent auf 90 Prozent angestiegen. (Als Vertreter der Aminoglykoside wurden Gentamycin und Tobramycin geprüft; in allen Fällen zeigten sie dieselbe Wirksamkeit, so dass in Zukunft routinemässig nurmehr Gentamycin geprüft wird.) Bei solchen Infektionen der Harnwege ist also offensichtlich der Einsatz von Aminoglykosiden nicht sinnvoll. Der Arzt wird aufgrund unserer Laborresultate ein Medikament wählen, das eher Erfolg verspricht, in unserem Beispiel etwa ein Aminopenicillin.

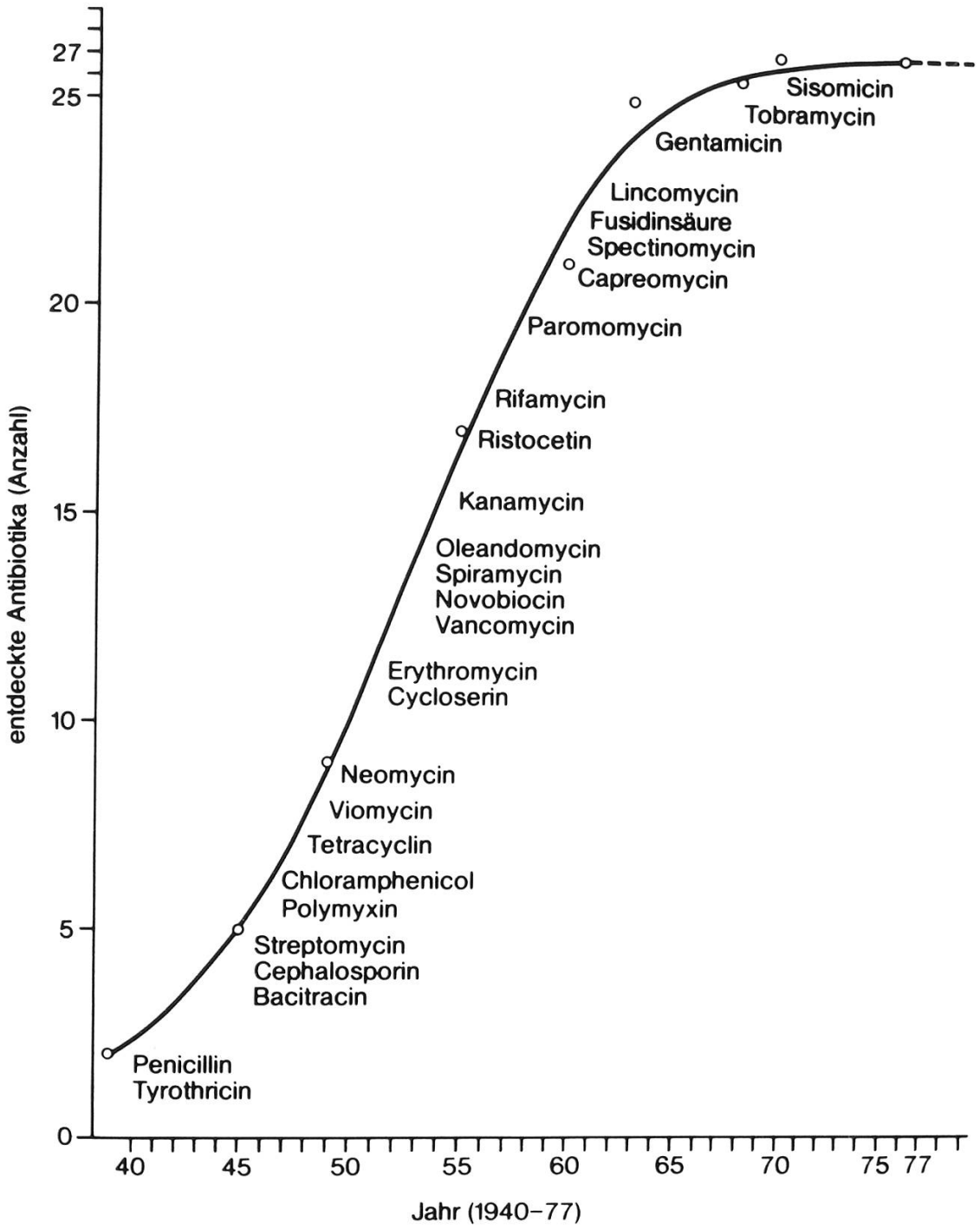

Abbildung 3: Entdeckung neuer Antibiotika. Die Medikamente wurden auf der Höhe ihres Anfangsbuchstabens in die Klinik eingeführt (aus Drews, 1977).

Diese Taktik des Ausweichens auf andere, wirksamere Antibiotika ist möglich, solange es noch solche gibt. Wir beobachten aber eine ständig zunehmende Zahl hartnäckiger Keime, die gegen die Mehrzahl der verfügbaren Antibiotika resistent sind. (Beispiel Pseudomonaden, gegen die nurmehr Carbenicillin und die Aminoglykoside Wirkung versprechen.) Darüber hinaus sind wohl die meisten grundlegenden Antibiotika bereits entdeckt, die Zahl wirklich neuer, wirksamerer Präparate hat in den letzten Jahren empfindlich abgenommen (Abbildung 3).

Tabelle 1: Resistenzlage 1978 im Kantonsspital Münsterlingen

A. Specimen von Blut, Eiter, Liquor, Sputum, Galle

Antibiotikum	Grampositive Stämme		Gramnegative Stämme				
	Staph. aureus 206 Stämme, davon resistent	*Enterokokken* 58 Stämme, davon resistent	*Klebsiella* 38 Stämme, davon resistent	*E. coli* 122 Stämme, davon resistent	*Proteus* 32 Stämme, davon resistent	*Enterobacter* 12 Stämme, davon resistent	*Pseudomonas* 69 Stämme, davon resistent
Penicillin G und orale Penicilline	155 (75%)	25 (43 %)					
Aminopenicilline	155 (75 %)	0 (0 %)	38 (100 %)	29 (24 %)	8 (25 %)	11 (91 %)	69 (100 %)
Penicillinase-feste Penicilline	0 (0 %)	57 (98 %)					
Carbenicillin			38 (100 %)	19 (15 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Cephalosporine	0 (0 %)	12 (21 %)	3 (8 %)	13 (10 %)	8 (25 %)	11 (91 %)	69 (100 %)
Chloramphenicol	25 (12 %)	21 (36 %)	3 (8 %)	14 (11 %)	8 (25 %)	5 (42 %)	69 (100 %)
Erythromycin	21 (10 %)	12 (21 %)					
Clindamycin	6 (8 %)	53 (91 %)					
Tetracycline	31 (15 %)	44 (76 %)	0 (0 %)	33 (27 %)	27 (84 %)	2 (17 %)	69 (100 %)
Co-Trimoxazol	12 (6 %)	7 (12 %)	0 (0 %)	7 (6 %)	0 (0 %)	1 (8 %)	69 (100 %)
Gentamycin	10 (5 %)	53 (91 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (8 %)	0 (0 %)
Tobramycin	10 (5 %)	53 (91 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (8 %)	0 (0 %)

B. Urinspecimen

Antibiotikum	Grampositive Stämme		Gramnegative Stämme				
	Staph. aureus 24 Stämme, davon resistent	*Enterokokken* 64 Stämme, davon resistent	*Klebsiella* 40 Stämme, davon resistent	*E. coli* 373 Stämme, davon resistent	*Proteus* 79 Stämme, davon resistent	*Enterobacter* 4 Stämme, davon resistent	*Pseudomonas* 23 Stämme, davon resistent
Penicillin G und orale Penicilline	18 (75 %)	26 (40 %)					
Aminopenicilline	18 (75 %)	0 (0 %)	40 (100 %)	92 (25 %)	16 (20 %)	3 (75 %)	23 (100 %)
Penicillinase-feste Penicilline	0 (0 %)	55 (86 %)					
Carbenicillin			40 (100 %)	66 (18 %)	21 (26 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Cephalosporine	0 (0 %)	12 (19 %)	5 (12 %)	56 (15 %)	7 (9 %)	4 (100 %)	23 (100 %)
Chloramphenicol	4 (16 %)	11 (17 %)	10 (25 %)	72 (19 %)	53 (67 %)	1 (25 %)	23 (100 %)
Erythromycin	3 (12 %)	7 (11 %)					
Clindamycin	0 (0 %)	53 (83 %)					
Tetracycline	3 (12 %)	37 (58 %)	7 (17 %)	122 (33 %)	78 (99 %)	0 (0 %)	23 (100 %)
Co-Trimoxazol	7 (29 %)	14 (22 %)	3 (7 %)	20 (5 %)	6 (7 %)	0 (0 %)	23 (100 %)
Gentamycin	0 (0 %)	58 (90 %)	0 (0 %)	1 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Tobramycin	0 (0 %)	58 (90 %)	0 (0 %)	1 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Sulfonamide			16 (40 %)	153 (41 %)	56 (71 %)	0 (0 %)	23 (100 %)
Nalidixinsäure			7 (17 %)	8 (2 %)	7 (9 %)	0 (0 %)	23 (100 %)
Nitrofurantoin			10 (25 %)	65 (17 %)	79 (100 %)	1 (25 %)	23 (100 %)

Zum Mechanismus der Resistenzerwerbung

Von der **natürlichen Resistenz** eines Mikroorganismus gegen ein Antibiotikum spricht man im allgemeinen nicht; auf sie ist indessen das Wirkungsspektrum der Antibiotika zurückzuführen: *E. coli* und *Klebsiella* zum Beispiel sind natürlicherweise resistent gegen Penicillin G, weshalb diese Substanzen bei der Resistenzprüfung (Tabelle 1) a priori weggelassen wurden. Der natürlichen Resistenz wird durch geeignete Wahl der Antibiotika begegnet.
Schwieriger ist es, mit der **erworbenen Resistenz** fertig zu werden: Die *chromosomale* Resistenz (Mutation) wäre wegen der extremen Seltenheit von Mutationen (zirka einer unter 10^9–10^{11} Keimen ist gegen ein Antibiotikum resistent geworden [*Lebek,* 1978]) eigentlich kein Problem, wenn nicht das Antibiotikum als selektionierender Umweltfaktor wirken und damit resistente Stämme gezielt züchten würde. Es ist indessen ausserordentlich unwahrscheinlich, dass chromosomale Resistenz gleichzeitig gegen mehr als ein Antibiotikum auftritt. Aus diesem Grunde kann sie durch eine Kombinationstherapie mit zwei oder mehr Antibiotika relativ leicht im Schach gehalten werden (zum Beispiel Tuberkulose).
Problematischer als die Resistenzbildung durch Mutation ist die *plasmidische* (infektiöse) Resistenz. Der erste entsprechende Fall wurde 1955 bei einer japanischen Patientin beobachtet, die an Ruhr erkrankt war. Als Erreger wurde eine *Shigella* isoliert, die gleichzeitig gegen Sulfonamide, Streptomycin, Chloramphenicol und Tetracycline resistent war. Als Erklärung für diese Beobachtung postulierte *Akiba* einen übertragbaren Resistenzfaktor und fand ihn zusammen mit einem Mitarbeiter vier Jahre später tatsächlich. Heute wissen wir, dass es sich bei den Resistenzfaktoren um extrachromosomale DNS-Stücke handelt, die als sogenannte Plasmide zusätzlich zum Bakterienchromosom in der Zelle vorliegen *(Puehler,* 1975). Plasmide replizieren synchron mit dem Bakterienchromosom und geben damit die Resistenzinformation an die Tochterzellen weiter. Zusätzlich besitzen viele Plasmide die Fähigkeit, sich durch Konjugation auf andere Bakterienstämme oder sogar -arten zu übertragen. In einer dritten Ebene der Resistenzübertragung schliesslich können translozierbare Resistenzgene *(Transposone)* leicht zwischen Plasmiden ausgetauscht werden und deren Resistenzspektrum erweitern (*Lebek,* 1978).
Tröstlich an diesem skizzierten Verlauf der erworbenen Resistenzentwicklung ist einzig die Tatsache, dass offenbar eine gewisse Segregation zum Wildtyp hin stattfindet, das heisst, ohne den Selektionsdruck durch Antibiotika werden erworbene Plasmide nicht mehr repliziert oder sogar durch Endonukleasen abgebaut. Ein Beispiel ist das Chloramphenicol, gegen das bald nach seiner breiteren Anwendung weitgehende Resistenz infolge der Bildung einer Chloramphenicol-Acetyltransferase beobachtet wurde. Dieses Enzym ist in einem R-Plasmid codiert (*Jawetz et al.,* 1977). Seit der Einsatz des Medikamentes wegen schwerwiegender Nebenwirkungen auf wenige ausgewählte Fälle eingeschränkt wurde, ist die Resistenzquote drastisch zurückgegangen.

Schlussfolgerungen

Solange grundsätzlich neue Ansätze zur Bekämpfung von Infektionserregern noch nicht praxisreif sind, müssen wir mit dem vorhandenen Arsenal von Anti-

biotika auskommen. Unsere Chance liegt in deren zurückhaltendem, rationalem Einsatz. Die Resistenzbildung ist kein unaufhaltsam fortschreitender Prozess. Im Gegenteil, wenn ein Bakterium nicht unter dem ökologischen Druck eines Antibiotikums steht, wird es seine Plasmide segregieren und die Resistenz gegen dieses Antibiotikum wieder verlieren.

Daraus folgen als praktische Richtlinien:

- Durch den sinnvollen Einsatz von *Antiseptika* und anderen *hygienischen Massnahmen* die Notwendigkeit für den Antibiotikaeinsatz verringern.
- Durch peinliche Spitalhygiene den *Kontakt zwischen verschiedenartigen Bakterienstämme reduzieren.*
- *Antibiotika nie prophylaktisch* einsetzen.
- Durch den Einsatz der Labordiagnostik stets das *richtige Antibiotikum* wählen, statt ungezielt und breitbandig zuzuschlagen.
- Aufgrund der Resistenzstatistik in einem gewissen Moment ein Antibiotikum völlig aufgeben, um es erst nach einigen Jahren wieder zu verwenden, wenn die betreffenden Bakterienstämme wieder sensibel geworden sind.

Literatur

Drews, J., 1977: Heutiger Stand und Zukunftsaussichten der Behandlung bakterieller Infektionen. - Triangel **16**, 141-149, Basel

Fey, H., 1978: Kompendium der allgemeinen medizinischen Bakteriologie. - (Paul Parey) Berlin/Hamburg

Jawetz, E., J.L. Melnick & *E.A. Adelberg,* 1977: Medizinische Mikrobiologie. - 4. Aufl. (Springer) Berlin/Heidelberg/New York

Lebek, G., 1978: Die Entwicklung bakterieller Krankheitserreger zur Antibiotikaresistenz. - Sandorama 1978/I, 30-32, Basel

Medici, T.C. & *A. Steiner,* 1979: Die Chemotherapie der Lungentuberkulose heute. - Schweiz. med. Wschr. **109**, 190-199, Basel

Puehler, A., 1975: Der Resistenzfaktor: ein extrachromosomaler DNA-Ring. - Biologie in unserer Zeit **5**, 65-73, Weinheim

Wiesmann, E., 1978: Medizinische Mikrobiologie. - 4. Aufl. (G. Thieme) Stuttgart

Adresse der Autoren:
Dr. phil. P. Hagemann und Verena Wartmann, Zentrallabor des Thurgauischen Kantonsspitals, 8596 Münsterlingen