

Resistenzprobleme bei postoperativen Abdominalinfektionen

Perioperative Prophylaxe und postoperative Therapie mit β -Laktam-Antibiotika führen nicht selten zur Entwicklung multipler Resistenzen. Insbesondere bei intraabdominalen Abszessen bereitet die β -Laktamase-Induktion zunehmend therapeutische Probleme.

Während postoperative Eiterungen der Bauchdecke meist durch Drainage saniert werden können, stellen intraabdominale Wundinfektionen eine eindeutige Indikation für die systemische Antibiotika-Therapie dar. Über die dabei auftretenden Resistenzprobleme referierte Dr. J. A. A. Hoogkamp-Korstanje vom Nationalen Gesundheitslabor der Niederlande auf einem internationalen Kongreß zum Thema „Controversies in Abdominal Surgery“.

Die prospektive Studie von Dr. Hoogkamp umfaßte zu Beginn 86 Patienten, davon 39 mit generalisierter Peritonitis. Fünf unterschiedliche Therapie-Regimen kamen zur Anwendung: Piperacillin allein oder in Kombination mit Gentamicin, Cefotaxim allein oder zusammen mit Gentamicin, Cotrimoxazol plus Gentamicin plus Ciprofloxacin.

Der klinische Erfolg war mit einer Heilungsrate von etwa 70 Prozent in allen Gruppen vergleichbar. Die Erfolgsquote lag allerdings bei der Population, die zudem Metronidazol erhielt, deutlich höher.

β -Laktame als Induktoren

In allen Behandlungsgruppen wurden Resistenzentwicklungen beobachtet, die zur Superinfektionen, Therapieversagern, verlängerter Hospitalisierung und teilweise zum Tod führten. Als Mechanismen der Resistenzbildung kommen neben Mutation und Adaptation vor allem die Induktion chromosomaler Resistenz und die Übertragung von Resi-

stenzfaktoren durch Plasmide in Frage. Das Phänomen der Induktion ist nicht neu, gewinnt jedoch durch den Einsatz der neueren β -Laktam-Antibiotika zunehmend an Bedeutung. Seit etwa fünf Jahren ist bekannt, daß bestimmte gram-negative Keime in Gegenwart von manchen β -Laktamen, die als Induktoren wirken, zur Produktion von chromosomaler β -Laktamase angeregt werden. Dieses Risiko ist besonders hoch, wenn in Geweben und Eiter nur subinhibitorische Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Das Potential zur β -Laktamase-Produktion ist bei solchen Erregern primär vorhanden, wird jedoch von einem Repressor unterdrückt. Wenn Induktoren den Repressor besetzen, läuft die Enzymsynthese an. Sie kann temporär, also auf die Dauer der Anwesenheit des Induktors beschränkt, bleiben oder permanent sein. Das Ausmaß ist von der Induktionskapazität des jeweiligen Mittels abhängig. So gilt Cefoxitin als starker, Cefotaxim als mäßiger und Cloxacillin als schwacher Induktor. Als induzierbare Mikroorganismen sind insbesondere *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* und *Serratia* gefürchtet, es sind jedoch eine Reihe weiterer gram-negativer Keime für die Induktion empfänglich.

In der besprochenen Studie entwickelte sich unter Antibiotika-Therapie zweimal eine Resistenz des ursprünglich pathogenen Keimes. Bei einem *E. coli*-Stamm aus der Piperacillin-Gruppe stieg der MHK-Wert für Piperacillin um mehr als den Faktor 30, bei einem *Pseudomonas*-Stamm aus der Ciproloxacin-Gruppe gegenüber Ciprofloxacin um den Faktor 4.

Selektion von und Superinfektionen mit primär resistenten Keimen (meist Staphylokokken, *S. faecalis* und *Candida albicans*) erfolgten vorwiegend unter Cefotaxim-Behandlung, wobei es keinen

Unterschied macht, ob hierbei mit Gentamicin kombiniert wurde. Neun Superinfektionen (zwei bei Piperacillin, sieben bei Cefotaxim) waren mit multiplen Resistenzen verbunden und höchstwahrscheinlich Folge einer Induktion.

Insgesamt ergaben sich Resistenzprobleme in fünf Fällen unter Piperacillinbehandlung, zehnmal bei Cefotaxim und viermal bei Ciprofloxacin. Die Inzidenzen waren nicht mit Art oder Lokalisation der durchgeführten Operationen, jedoch deutlich mit dem postoperativen Infektionstyp korreliert. Eine Resistenzentwicklung wurde bei intraabdominalen Abszessen im Vergleich zu den Peritonitiden signifikant häufiger beobachtet. Eine behinderte Diffusion in den Eiter mit den daraus resultierenden subinhibitorischen Konzentrationen der Mittel am Infektionsort dürfte dafür den Boden bereitet haben. Bei den Patienten, die eine perioperative antibiotische Kurzzeit-Prophylaxe (ein β -Laktam plus Metronidazol) erhalten hatten, traten Resistenzen signifikant häufiger (42 Prozent vs. 9 Prozent) auf.

Unterschiedliche Induktionsfähigkeit

Dr. Hoogkamp-Korstanje sieht die beobachteten Resistenzprobleme bei der antibiotischen Behandlung postoperativer Komplikationen in der Abdominalchirurgie vorwiegend als Folge des zunehmenden Einsatzes der neueren Cephalosporine. Er befürchtet eine weitere Verschärfung der Situation durch die Thienamycine, die zwar selbst β -Laktamastabil, jedoch gleichzeitig die stärksten bisher bekannten Induktoren sind. Da sich keine rationale Alternative zu den Breitspektrum- β -Laktamen abzeichnet rät er dringend, sowohl bei der perioperativen Kurzzeit-Prophylaxe, als auch bei der Therapie tiefer intraabdominaler Infektionen die Induktionskapazität bei der Auswahl der Antibiotika als wesentliches Kriterium mit einzubeziehen.

Dr. med. Wulfram Schauerte
Schleißheimer Straße 181 c
8000 München 40