

Andrea Erb
Dr. Sc. Hum.

Prävalenz von Antibiotikaresistenzen in *Escherichia Coli* Isolaten älterer Erwachsener: Die Rolle derzeitiger und früherer Antibiotikaeinnahme

Geboren am 06.02.1969 in Tettang

Reifeprüfung am 03.05.1988

Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom WS 1988 bis SS 1993

Erstes Staatsexamen am 06.09.1990 an der Universität Tübingen

Zweites Staatsexamen am 12.10.1992 an der Universität Tübingen

Drittes Staatsexamen am 26.11.1993 an der Universität Tübingen

Aufbaustudium Gesundheitswissenschaften vom WS 1996 bis SS 1998

Abschlussprüfung zum Master Sanitas Publicae (MSP) am 21.07.1998 an der Universität Ulm

Promotionsfach: Epidemiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Brenner, MPH

Der weitverbreitete Gebrauch von Antibiotika gilt als der Hauptrisikofaktor für die weltweit besorgniserregende Zunahme von Antibiotikaresistenzen. Einige epidemiologische Studien konnten höhere Prävalenzen von Antibiotikaresistenzen nach Antibiotikaaanwendung beobachten. Zur Assoziation zwischen einer vorausgehenden Antibiotikaaanwendung und dem Auftreten fäkaler *E. coli* Resistenzen in der Allgemeinbevölkerung hingegen liegen nur wenige Studien vor, Daten für Deutschland fehlen bisher vollständig.

Diese Untersuchung befasst sich deshalb mit der Prävalenz von *E. coli* Resistenzen im Stuhl von Patienten aus Allgemeinarztpraxen sowie mit dem Zusammenhang zwischen früheren oder aktuellen Antibiotikatherapien und *E. coli* Resistenzen. Desweiteren wurde bei Personen, für die mehrere *E. coli* Keime vorlagen, die Variabilität der Resistenzen innerhalb einer Person untersucht. Als Datengrundlage für diese Untersuchung dient die Studie ‚Verbreitung der Antibiotikaresistenzen in der Bevölkerung‘, die 1999 und 2000 in drei Allgemeinarztpraxen im Raum Ulm durchgeführt wurde.

An der Studie nahmen 535 konsekutive Patienten zwischen 40 und 74 Jahren teil, die ihren Allgemeinarzt aus den unterschiedlichsten Gründen aufsuchten. In einem standardisierten Fragebogen wurden unter anderem detailliert Angaben zum vorausgehenden Antibiotikagebrauch erhoben. 489 (91.4%) bzw. 448 (83.6%) Personen gaben Stuhlproben bei der Baseline-Erhebung bzw. bei der Follow-up-Untersuchung ab, die 3 Monate später durchgeführt wurde. Aus insgesamt 79% der vorliegenden Stuhlproben konnten *E. coli* Stämme angezüchtet werden. Die quantitative Resistenzbestimmung gegenüber Ampicillinen, Doxycyclin, Cotrimoxazol und Fluoroquinolonen erfolgte mittels der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte). Die Resistenzenteilung erfolgte nach einem DIN-Standard. Mit Hilfe der multivariablen logistischen Regression wurde der Zusammenhang zwischen einer Antibiotikaeinnahme und *E. coli* Resistenzen untersucht. Mittels der

„Generalized Estimating Equations“ wurden im statistischen Modell intraindividuelle Abhängigkeiten berücksichtigt.

Von den Studienteilnehmern wiesen 23.3% eine Resistenz gegenüber Ampicillinen, Doxycyclin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder gegenüber Fluoroquinolonen auf. Im Jahr vor der Baseline-Untersuchung nahmen 29.8% der Studienteilnehmer Antibiotika ein, in den letzten 3 Monaten vor Baseline 11.8% der Personen. In den 3 Monaten zwischen Baseline und Follow-up nahmen 15.8% der Teilnehmer des Follow-ups Antibiotika ein.

Eine Antibiotikaeinnahme im letzten Jahr war nicht mit den *E. coli* Resistenzen bei der Baseline-Untersuchung assoziiert (adjustierte OR=0.9; 95% KI: 0.5-1.5). Hingegen wurde ein positiver Zusammenhang zwischen einer Antibiotikaeinnahme innerhalb der 3 Monate zwischen Baseline- und Follow-up-Untersuchung und der Prävalenz resistenter *E. coli* Keime beim Follow-up beobachtet (OR=2.0; 95% KI: 1.0-4.0). Bei der Betrachtung der Zeit seit der letzten Antibiotikaeinnahme an Beobachtungen aus Baseline- und Follow-up-Untersuchung war eine derzeitige Antibiotikaeinnahme stark mit dem Tragen resistenter *E. coli* Keime assoziiert (OR=10.3; 95%KI: 1.9-57). Lag die Antibiotikaeinnahme hingegen Tage oder Wochen zurück, so konnte keine Zusammenhang mit resistenten *E. coli* Keimen beobachtet werden. Auch in einer anschließenden isolatebezogenen Analyse, in die alle pro Person vorhandenen Stämme einbezogen wurden, veränderte sich die starke Assoziation zwischen einer derzeitigen Antibiotikaeinnahme und *E. coli* Resistenzen nur wenig (OR=12.2; 95%KI: 2.5-60).

Bezüglich der homologen Resistenzen konnte in dieser Untersuchung keine Aussagen getroffen werden, da die Fallzahlen in den einzelnen Antibiotikagruppen zu gering waren.

Bei Studienteilnehmern, bei denen auch die Partner an der Studie teilgenommen hatten, war eine Antibiotikaeinnahme des Partners im letzten Jahr nicht mit dem *E. coli* Resistenzstatus der Patienten assoziiert. Hingegen wiesen bei einer *E. coli* Resistenz des Partners auch die Patienten höhere Resistenzprävalenzen auf (OR=2.0; 95%KI:0.8-5.2).

Bei Untersuchungen zur Variabilität der Resistenzen innerhalb von einer Person zeigten 31% der Personen, für die mehr als ein *E. coli* Keim vorlag, einen diskrepanten Resistenzstatus bei zwei untersuchten Keimen, d.h. ein Keim war sensibel und ein Keim resistent. Dies deutet auf das Vorliegen von resistenten neben sensiblen Keimen in der menschlichen Darmflora hin.

Diese Ergebnisse dieser Untersuchung sprechen dafür, dass bei einer Antibiotikatherapie sehr kurzfristig eine erhebliche Beeinflussung des Anteils zwischen sensiblen und resistenten *E. coli* Keimen im Stuhl stattfindet, indem die sensiblen Keime selektiv unterdrückt werden und es so zu einer raschen Vermehrung resistenter Keime kommt. Jedoch erfolgt sehr rasch nach Beendigung der Antibiotikaeinnahme eine Rückentwicklung in Richtung der normalen Flora.