

Buchbesprechung

Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven

**Stellungnahme: Akademie der Wissenschaften Hamburg
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften
Verlag: Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston 2013, 77 Seiten**

„Warum brauchen wir neue Antibiotika (und bekommen keine)?“, so lautete die Frage des gemeinsamen Symposiums der beiden im Titel genannten wissenschaftlichen Akademien im Februar 2011. „Einer steigenden Zahl von Infektionen durch antibiotikaresistente Bakterien stehen immer weniger neue Antibiotika gegenüber“. Die WHO schätzt diesen Zustand sogar als eine der größten Gefahren für die menschliche

Gesundheit in der Zukunft ein. Dieser Tatsache entspricht der vielseitige und wissenschaftlich anspruchsvolle Text des Buches in sechs Kapiteln und gibt folgerichtig am Schluss in Kapitel 7 Empfehlungen zur Änderung dieses Zustandes.

Nach der Einleitung, in der ein kurzer theoretischer Überblick über die Angriffspunkte der Antibiotika, die Resistenzen und ihre Ursachen sowie die Ausbreitung der Resistenzen gegeben wird, folgt im Kapitel 2 der Status Quo- Antibiotikaresistenzen und -entwicklung.

Mehrfachresistente Erreger in Europa sind insbesondere:

MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus,

MRSE = Methicillin-resistenter Staphylokokkus epidermidis

GISE = Glycopeptid-intermediärer Staphylokokkus epidermidis

VRE = Vankomycin-resistenter Enterokokkus
PNSP = Penicillin-resistenter Streptokokkus pneumoniae
MDR-TB = multi-drug-resistentes Mycobacterium tuberculosis
XDR-TB = extreme arzneimittelresistentes Mycobacterium tuberculosis
ESBL = Stämme (Escherichia coli, Klebsielle spp., Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Acinetobacter spp.), die „Extendet Spectrum Beta-Lactamase“ produzieren.

Daten von der Häufigkeit dieser Resistenzen liegen für Deutschland und auch auf EU-Ebene vor. Leider basieren diese Daten fast nur auf Isolatens aus Blutkulturen, welche als Indikator der generellen Antibiotikaresistenz eines Erregers gelten (Hospitalresistenzen = im hospital akquirierte). Diese Daten spiegeln jedoch

nicht das eigentliche Problem umfassend wider, es fehlen zuverlässige Daten von Infektionserregern ambulant behandelter Patienten (ca-Resistenzen = community akquirierte) und von regional differierten Gebieten (Bundesländer Industriegebiete u. a.). „Experten schätzen (daher) die wissenschaftliche Grundlage derzeit als verbesserungswürdig ein (Seite 12)“. Die derzeitigen stark unterschiedlichen Resistenzquoten in den verschiedenen Ländern sollen am Beispiel MRSA referiert werden. In Deutschland stieg sie zwischen 1990 und 2005 stetig an und lag bei maximal 22 %; zurzeit ist sie leicht gefallen (20 %). Die Daten für andere europäische Länder: Frankreich und Großbritannien 22 %, Spanien 25 %, Portugal 53 % aber Dänemark und Niederlande nur 1 %. Diese Unterschiede sind für alle oben genannten Resistenzen und Erreger aufgeführt. Der Verbrauch von Antibiotika in Ländern der EU ist seit 1990 leicht angestiegen mit einem durchschnittlichen Zuwachs von 0,05 Tagesdosen pro 1000 Einwohner und Quartal (= Defined daily dose, DDD). Als Beispiele seien genannt: 2009 Griechenland: 38,6 DDD, Rumänien 10,2 DDD, Deutschland 14,9 DDD. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland damit im unteren Drittel. In mehreren europäischen Ländern wurden Maßnahmen ergriffen, rational begründete Antibiotika-Therapien fester zu etablieren, um den Antibiotika-Verbrauch zu verringern (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC). „Ein Rückgang von Antibiotika-Resistenzen ist im kurzen Zeitraum dieses Programmes nicht zu erwarten“ (S. 19).

Als „Auswirkungen von diesen Antibiotikaresistenzen ...auf die Gesellschaft“ wird ausgeführt: „...dass in Europa rund 25.000 Patienten pro Jahr an den Folgen einer Infektion durch mehrfachresistente Bakterien sterben, wobei der Anteil gramnegativer Erreger bei etwa zwei Dritteln liegt. Schätzungen für Deutschland gehen von 400.000 bis 600.000 Krankenhausinfektionen und 7.500 bis 15.000 Todesfällen pro Jahr aus.“

Es gibt zahlreiche internationale und europäische Initiativen und Strategien zum Problem Zunahme der Antibiotika-Resistenzen. Die WHO erklärte dies zum Thema des Weltgesundheitstages 2011, die Europäische Kommission hat am 17.11.2011 einen 5-Jahres-Aktionsplan gestartet unter dem Thema „Eine Gesundheit“. Dies ist ein ganzheitlicher Ansatz, weil Gesundheit von Menschen, Tiergesundheit/Tierschutz, Lebensmittelsicherheit/Verbraucherschutz und Umwelt/Gentechnik bei Futterpflanzen zusammen betrachtet werden.

Es gibt ein Globales Netzwerk „Action on Antibiotic Resistance (ReAct)“, ein „Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR)“ u. a. In Deutschland wurde 2008 die „Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART)“ unter Federführung des BMG gegründet.

Ziele sind:

- Etablierung von Surveillance-Systemen zur Antibiotika-Resistenz und zum Antibiotika-Verbrauch,
- Verbesserung der ärztlichen Aus-, Weiter- und Fortbildung auf diesen Problemfeldern,
- Förderung regionaler Netzwerke,
- eine Meldepflicht für MRSA,
- die Analyse des Antibiotikaverbrauches von Ärzten und Patienten.

„Nichtberücksichtigt sind Maßnahmen zur Verbesserung der Antibiotika-Resistenz-Prüfung und die Wirkung von Arzneistoffen im Organismus (Pharmakokinetik)“, „Die Methoden der Bestimmung von Antibiotika-Resistenz-Prüfungen sind nicht einheitlich und damit untereinander schwer vergleichbar. Dieses Dilemma hat zu einer Konsensus-Resistenz-Definition auf europäischer Ebene geführt (EUCAST)“ (S. 27). Die „Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland“ (ARS) veröffentlicht seit 2008 alle zwei Jahre einen Bericht über Antibiotika-Resistenzen aus der Human- und Veterinärmedizin und dem Verbraucherschutz unter dem Namen „GERMAP“, der einen guten Überblick

über die aktuelle Situation vermittelt (bisher erschienen 2-mal: 2008 und 2010).

Im Kapitel 3 über „Antibiotika-Resistenzen in der Tierhaltung und im Pflanzenschutz sind wenig Einzelheiten näher beschrieben, die Ärzten und Laien nicht ohnehin schon bekannt sein dürften; das Kapitel ist zu kurz gefasst. Dass ESBL-bildende Bakterien über Lebensmittel oder direkten Kontakt zu Tieren auf den Menschen übertragen werden ist bekannt, aber schwierig zu unterbinden. Generell sollten bekanntermaßen Antibiotika bei Tieren nur therapeutisch eingesetzt werden, nicht zur Prophylaxe und nicht zur Steigerung der Mast. Über den Einsatz von Streptomycin und Oxytetracyclin im Obst- und Gemüseanbau gegen pflanzenpathogene Bakterien fehlen leider alle interessierenden Einzelheiten.

Stand der Entwicklung neuer Antibiotika und Forschungsstrukturen (Kapitel 4):

Seit über 20 Jahren besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Bedarf neuer Antibiotika und der Verfügbarkeit. Die pharmazeutische Industrie hat sich weitestgehend aus der Antibiotika-Forschung zurückgezogen. Als Gründe wurden betriebswirtschaftliche Untersuchungen genannt: hohe Entwicklungskosten, zu bürokratische Erfordernisse und damit immer weiter ansteigende Kosten der Zulassungen, Konkurrenz mit preisgünstigeren Generika u.a. Zudem liegen die Verordnungsvolumen von Antibiotika und damit der Umsatz und Gewinn weit unter den anderen Arzneimittelgruppen wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika oder Psychopharmaka. Aus unternehmerischer Sicht werden aus wirtschaftlichen Gründen (großer Markt) bevorzugt Breitbandantibiotika entwickelt, aus gesundheitspolitischer Sicht sollten es aber besser, pathospezifische Antibiotika (= mit schmalen Spektrum) sein und die Verbreitung als Reserveantibiotikum geregelt werden. Diese „Erfahrungen der letzten 20 Jahre legen den Schluss nahe, dass der

Markt alleine nicht in der Lage ist, das Problem mangelnder Erforschung und Entwicklung von Antibiotika zu lösen“. Neben einer staatlich gesicherten Abnahmemenge eines Produktes (z.B. für Vakzine und Bioterrorismus) ist es „essentiell, sowohl Grundlagenforschung als auch angewandte Forschung... öffentlich und privat zu fördern“. Es ist erfreulich, von zwei hoch angesehenen wissenschaftlichen Akademien, zu lesen, dass das im Buch behandelte aktuelle gesundheitspolitische Problem ohne kontinuierliche, langanhaltende, konkrete, finanzielle und organisatorische Unterstützung staatlicherseits nicht zu lösen sein wird.

Dies steht nach dem Urteil der Rezensenten in Deutschland und im Freistaat Sachsen völlig konträr zur gegenwärtigen Gesundheitspolitik: An der staatlichen Landesuntersuchungsanstalt ist seit 1990 wegen Personalabbau in der Humanmedizin um 80% die Mikrobiologie am Standort in Leipzig und Chemnitz geschlossen worden; standortspezifische aussagekräftige jährliche Antibiotika-Resistenzmuster für alle Infektionserreger sind seit zehn Jahren (2003) nicht mehr möglich und veröffentlicht worden und stehen den Ärzten insbesondere auch für die in der Ambulanz tätigen zur „kalkulierten Chemotherapie“ (oder von privaten Laboratorien) nicht mehr zur Verfügung. Der Öffentliche Gesundheitsdienst kann aus Personalgründen seinen diesbezüglichen Aufgaben (zum Beispiel Chemoprophylaxe) bei Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen, insbesondere nach der Gebietsreform 2007 mit erheblich größeren Einzugsbereichen wegen Personalmangel nur ungenügend nachkommen. Die im Grundgesetz fixierte Verpflichtung des Staates (§ 74 Nr. 19 „die Maßnahmen gegen gemeingefährliche und übertragbare Krankheiten bei Menschen und Tieren“) hatte die Bundesregierung längst privatisiert, die

schwarz-gelbe Sächsische Staatsregierung nach 20 Jahren Wiedervereinigung nun auch in Sachsen.

Der Europäische Akademieverbund EASAC schlägt eine Reihe von diesbezüglichen Maßnahmen für die legislativen Organe vor. (Kapitel 6, Voraussetzung für die Entwicklung und Anwendung neuer Antibiotika, ab Seite 51).

Wenige Beispiele aus der Forschungsagenda (Kapitel 6) sollen das umfangliche Aufgabenspektrum verdeutlichen:

- Die genomweite epidemiologische Analyse (seit 15 Jahren sind fast alle Gesamtgenome der Mikroorganismen analysiert) sollte stärker genutzt werden, um die Ausbreitung resistenter Erreger zu bestimmen.
- In der „synthetischen Biologie“ wäre eine Synthese von Stoffwechsel-Determinanten im Labor zu verbessern, um so die Antibiotikaproduktion zu optimieren.
- Mehr als zwei Drittel aller Antibiotika sind selbst Naturstoffe oder wurden aus diesen Naturstoffen entwickelt. Weitere hoffnungsvolle Quellen sind terrestrische und maritime symbiotische Lebensgemeinschaften.
- Neue wirksame Antibiotika sind möglicherweise in den vor zwei Jahrzehnten entdeckten, aber aus oben geschilderten Gründen nicht weiter bearbeiteten, neuen Antibiotika-Klassen-Oxazolidinone, Lipopeptide und Mutiline enthalten.
- Verstärkt sollen Testsysteme entwickelt werden, die Aspekte der Wirts-Pathogen-Interaktion und der In-Vivo-Essentiabilität berücksichtigen.
- Erforscht werden sollten „Andere Antibiotische Agentien“ (5.4) wie antimikrobielle Peptide (Defensine) oder Aptamere.
- Bearbeitung des großen Gebietes der „Molekularen Umweltmikrobiologie“ (5.5).

- Welche Rolle spielen Antibiotika in natürlichen Umwelthabitaten, welche Rolle spielen Boden- und Umweltbakterien bei der Ausbreitung von Resistenzen?
- Ökologische Aspekte (5.6): Es wurde erkannt, dass das Colonmilieu den horizontalen Genaustausch über Plasmide und Phagen zwischen den Bakterien besonders begünstigt. Dies sollte genauer untersucht werden.
- Die „In Vitro-Empfindlichkeit und In-Vivo-Wirksamkeit“ (5.7) sind nicht gleich. Die besonderen Bedingungen in vivo (zum Beispiel anaerobe Bedingungen, im Bronchialschleim, als Biofilm) müssen besser berücksichtigt werden.
- Die „Nebenwirkungen von Antibiotika auf das Immunsystem und die Erregervirulenz“ (5.8) werden zu wenig gekannt und berücksichtigt.

Die „Empfehlungen“ (Kapitel 7) sollen quasi als Zusammenfassung am Schluss nochmals stichwortartig genannt werden:

1. Stärkung der Grundlagenforschung,
2. Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen,
3. Erleichterung der klinischen Forschung,
4. Weiterentwicklung der regulatorischen Rahmenbedingungen,
5. Einschränkung des Einsatzes von Antibiotika in der Tiermedizin und im Pflanzenschutz,
6. konsequente Durchführung einer Surveillance, Antibiotikaverbrauchserfassung, Förderung der Aus-Weiter- und Fortbildung,
7. Stärkung der sozio-ökologischen Forschung,
8. Einrichtung eines „Runden Tisches zu Antibiotika-Resistenzen und neuen Antibiotika“ von unabhängigen Institutionen aus der Wissenschaft gemeinsam mit relevanten Akteuren aus Politik, Behörden und Industrie.

Prof. Dr. med. habil. Siegwart Bigl, Chemnitz