

Wege aus der Antibiotikaresistenz

Zusammenfassung

Die Entdeckung von Antibiotika ist eine der wichtigsten medizinischen Errungenschaften. Bakterien können allerdings Resistenzen gegenüber Antibiotika ausbilden – eine Entwicklung, die unter anderem durch den falschen und übermäßigen Einsatz von Antibiotika beschleunigt wird. In manchen Fällen kann das dazu führen, dass gewisse Infektionen gar nicht mehr behandelt werden können, da die Erreger multiresistent, d. h. gegenüber mehreren Antibiotika resistent sind. Der Einsatz von so genannten Bakteriophagen könnte dazu beitragen, das Problem der rasch voranschreitenden Antibiotikaresistenz zu lösen. Es gibt jedoch noch zahlreiche ungeklärte Fragen bei dieser Therapieform, und die Komplexität des zugrundeliegenden Problems bedarf auch noch Maßnahmen in Handlungsfeldern jenseits pharmazeutischer Entwicklung.

Überblick zum Thema

Bereits antike Kulturen haben verschiedene Arten von Schimmelpilzen und Pflanzenextrakten dazu genutzt, um Infektionen zu behandeln, ohne jedoch über die genauen Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge Bescheid zu wissen. Grundlegend funktioniert das, weil manche Schimmelpilze und Pflanzen in der Lage sind, antibiotische Substanzen zu produzieren, welche gegen bakterielle Infektionen wirken können.¹ Noch bis in das frühe 20. Jahrhundert waren global gesehen Infektionskrankheiten eine der Haupttodesursachen. Die Entdeckung des ersten breit wirksamen Antibiotikums der Welt (Penicillin) kann deshalb als eine der bisher wichtigsten medizinischen Errungenschaften angesehen werden. Für diese Entdeckung haben Sir Alexander Fleming, Ernst Boris Chain und Sir Howard Walter Florey 1945 den Medizin-Nobel-Preis erhalten.² Zwischen 1940 und 1960 – dem „goldenen Zeitalter“ der Antibiotika-Entdeckungen – wurde eine Vielzahl weiterer Wirkstoffe basierend auf natürlichen Produkten isoliert. Die Sterblichkeitsrate durch Infektionskrankheiten konnte dadurch im Zeitraum von 1900 bis 1980 um das Zwanzigfache reduziert werden (Walsh/Wright 2005). Mittlerweile ist die moderne Medizin ohne den Einsatz von Antibiotika nicht mehr vorstellbar.

Diese Erfolgsgeschichte hat jedoch auch eine wesentliche Schattenseite. Bakterien entwickeln immer schneller Resistenzen gegen die eingesetzten Antibiotika. Die Ausbildung einer so genannten antimikrobiellen Resistenz

*Bis in das frühe
20. Jahrhundert waren
Infektionskrankheiten
eine der
Haupttodesursachen*

*Bakterien entwickeln
Resistenzen gegen
Antibiotika*

¹ microbiologysociety.org/members-outreach-resources/outreach-resources/antibiotics-uneearthed/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html.

² nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/.

(AMR)³ ist ein zu erwartender natürlicher Prozess⁴, denn der Einsatz von Antibiotika erzeugt einen evolutionären Selektionsdruck, der zwar antibiotikaempfindliche Bakterien abtötet, jedoch zugleich die Entwicklung von resistenten Bakterien fördert.⁵ Resistent werden somit nicht Menschen, sondern Bakterien. Dieses Problem ist seit der Entdeckung von Penicillin bekannt. Fleming warnte selbst bereits 1945 davor, dass die vereinfachte Form der Einnahme von Antibiotika in Tablettenform eine missbräuchliche und falsche Anwendung fördern könnte (z. B. zu gering dosiert), wodurch penicillinresistente Organismen entstehen könnten (Fleming 1945).

*In Europa
sterben jährlich
33.000 Menschen an
den Folgen einer
Infektion durch
resistente Erreger*

Schätzungen zufolge sterben in Europa jährlich 33.000 Menschen an den Folgen einer Infektion durch resistente Erreger.⁶ Eine besondere Herausforderung für die öffentliche Gesundheit stellen in diesem Zusammenhang so genannte multiresistente Bakterien („super bugs“) dar. Dabei handelt es sich um Mikroorganismen, die gegen mehrere oder sogar gegen alle bekannten und im Einsatz befindlichen Antibiotika resistent sind (Magiorakos et al. 2012). Dazu zählen die unter dem Akronym „ESKAPE“ zusammengefassten Bakterien *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter* spp. (Pendleton et al. 2013). Neben der bereits erwähnten natürlichen Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika besteht auch noch das Problem, dass die Entwicklung neuer Antibiotika sehr teuer, langwierig (10-15 Jahre) und mit vielen regulatorischen Hürden verbunden ist. Für pharmazeutische Unternehmen ist es dadurch nicht rentabel in die Entwicklung neuartiger Antibiotika zu investieren (Kwon/Powderly 2021). Die Situation wird auch noch dadurch verschärft, dass Antibiotika oft nicht korrekt angewendet werden, etwa durch falsche Dosierungen oder als inadäquates Therapeutikum für die zugrundeliegende Erkrankung. Zudem verursachen in vielen Teilen der Welt der Mangel an sauberem Wasser und das Fehlen von Sanitätseinrichtungen vermeidbare und oft auch resistente bakterielle Infektionen.⁷ Auch der breite Einsatz von Antibiotika in der Massentierhaltung trägt zur Verschärfung des Problems bei.

*Für pharmazeutische
Unternehmen ist es
nicht mehr rentabel die
Entwicklung neuartiger
Antibiotika
voranzureiben*

*Antibiotikaresistenz wird
in Fachkreisen als eine
der größten globalen
Gesundheitskrisen
angesehen*

Die voranschreitende Antibiotikaresistenz gepaart mit dem Ausbleiben der Entwicklung neuer Wirkstoffe wird deshalb in Fachkreisen als eine der größten globalen Gesundheitskrisen angesehen (Gordillo Altamirano/Barr 2019). Auch auf internationaler gesundheitspolitischer Ebene wurde das Problem bereits erkannt,⁶ wenngleich die COVID-Pandemie dazu geführt hat, dass die Ambitionen zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz gedämpft wurden (Kwon/Powderly 2021; Rodríguez-Baño et al. 2021). Die Sorge

³ Antimikrobielle Resistenz ist der Überbegriff, wenn Mikroben Resistenzen entwickeln. Bakterien können antibiotische, Pilze antifungale, Viren antivirale und Protozoen antiprotozoale Resistenzen entwickeln.

⁴ [wienerzeitung.at/nachrichten/wissen/natur/2133409-Resistenter-Superkeim-ist-vor-200-Jahren-im-Igel-entstanden.html](https://www.wienerzeitung.at/nachrichten/wissen/natur/2133409-Resistenter-Superkeim-ist-vor-200-Jahren-im-Igel-entstanden.html).

⁵ [rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Glossar.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Grundwissen/Glossar.html).

⁶ ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en.

⁷ [who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance).

ist, dass deshalb in Zukunft auch medizinische Routineeingriffe mit einem höheren Risiko behaftet sein könnten. Das wäre ein beachtlicher Rückschritt für die moderne Medizin.

Neben der Entwicklung neuer Antibiotika gibt es auch weitere Möglichkeiten, um das Problem einzudämmen. Diagnostische Verfahren müssen ausgebaut und verbessert werden. Sie helfen dabei, die Erreger schneller und besser zu identifizieren, denn oft wird die Behandlung mit dem falschen Antibiotikum begonnen (in ca. 50 % der Fälle). Rasch durchführbare, robuste und leistbare antimikrobielle Empfindlichkeitstests (rapid antimicrobial susceptibility testing – AST) werden als wichtiges Instrument zur Prävention der Resistenzbildung angesehen (Vasala et al. 2020). Dadurch können von Therapiebeginn an „zielgenauere“ Schmalbandantibiotika eingesetzt werden.

Ein Forschungsfeld, welches in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung im Kampf gegen Antibiotikaresistenz gewonnen hat, beschäftigt sich mit der Phagentherapie (Kortright et al. 2019). Dabei kommen so genannten Bakteriophagen (kurz Phagen) zum Einsatz. Dabei handelt es sich um natürlich vorkommende Viren, die darauf spezialisiert sind, bestimmte Bakterienarten zu infizieren – darunter auch solche, die antibiotikaresistent sind. Sie haben also im Gegensatz zu Antibiotika ein sehr enges Wirkungsspektrum. In Deutschland haben sich die zwei Projekte *Phage4Cure*⁸ und *PhagoFlow*⁹ mit den Potentialen der Therapie mit und der Arzneimittelherstellung aus Bakteriophagen beschäftigt. Auch das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik hat einen eigenen Schwerpunkt im Bereich der Bakteriophagen-Forschung etabliert.¹⁰ Im Rahmen von vereinzelt klinischen Studien konnten bereits erste Therapieerfolge erzielt werden. Einer Mukoviszidose-Patientin, die nach der Lungentransplantation an einer antibiotikaresistenten Infektion litt, konnte mit der Verabreichung eines „Phagencocktails“ geholfen werden. Die Therapie hat die bakterielle Infektion ohne größere Nebenwirkungen geheilt (Dedrick et al. 2019). Trotz erster Erfolge befindet sich dieser Forschungszweig noch in seinen Anfängen. Das enge Wirkungsspektrum und die hohe Diversität der Phagen erschweren die Identifikation von therapeutisch geeigneten und sicheren Virenstämmen. Zudem können Bakterien auch Resistenzen gegen Phagen entwickeln. Gezielte Genommodifikationen, um wirkungsvolle Phagen mit gewünschten Eigenschaften schnell und kostengünstig zu kultivieren, werden hierbei als möglicher Ausweg gesehen (Łobocka et al. 2021). Jedoch entstehen dadurch neue Risiken. Beispielsweise ist vollkommen ungeklärt, welche negativen Folgen entstehen können, wenn genmodifizierte Phagen in die Umwelt gelangen (Nair/Khairnar 2019). Auch könnte das menschliche Immunsystem nach mehreren Verabreichungen desselben Phagen deren Konzentration dezimieren (Broncano-Lavado et al. 2021). Derzeit führt das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim

*Diagnostische Verfahren
müssen ausgebaut und
verbessert werden*

*Phagentherapie als
neuer Hoffnungsträger*

*Der Einsatz von
Bakteriophagen birgt
ungeklärte Risiken*

⁸ phage4cure.de/de/projekt/.

⁹ phagoflow.de/detaillierte-projektbeschreibung/.

¹⁰ igb.fraunhofer.de/de/forschung/virus-basierte-technologien/bakteriophagen.html.

Deutschen Bundestag eine Innovationsanalyse durch, die Chancen, Risiken und mögliche Förder- und Regulierungsansätze für den Einsatz in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft untersucht.¹¹

Relevanz des Themas für das Parlament und für Österreich

Wirksamkeit von Antibiotika sollte als gesamtgesellschaftliche Ressource angesehen werden

Die Wirksamkeit von Antibiotika sollte als globale und gesamtgesellschaftliche Ressource angesehen werden. Bei jeder Antibiotikaeinnahme wird etwas von dieser Ressource, die uns allen gehört, verbraucht. Deshalb ist es wichtig, das Problem der Antibiotikaresistenz auf verschiedenen Handlungsebenen zu adressieren. Das umfasst sowohl die Entwicklung von neuen Therapie- und Diagnoseverfahren als auch gesellschaftliche Informations- und Sensibilisierungskampagnen. Auch die Entwicklung neuer Antibiotika müsste wieder intensiver vorangetrieben werden (Simpkin et al. 2017). Ein stärkerer Fokus sollte aber jedenfalls auch darauf gerichtet werden, soziale und kulturelle Aspekte in die Gleichung zur Lösung des Problems aufzunehmen (Broom et al. 2021). Österreich hat mit der Implementierung des Nationalen Aktionsplans zur antimikrobiellen Resistenz¹² bereits einen wichtigen Schritt gesetzt. Eine zentrale Aktivität darin ist der so genannte AURES-Bericht, in dem die Resistenzentwicklung jährlich gemonitort wird.¹³ Aufgrund der starken Ressourcenbindung durch die COVID-Pandemie, besteht jedoch die Gefahr, dass die Dringlichkeit des Problems der Antibiotikaresistenz unterschätzt wird (Kwon/Powderly 2021; Rodríguez-Baño et al. 2021). Dabei wäre es wichtig, so bald wie möglich die notwendigen Rahmenbedingungen zu setzen, um die weitere Forschung an dem Thema auch in Österreich zu unterstützen.

Soziale und kulturelle Aspekte müssen stärker berücksichtigt werden

Vorschlag weiteres Vorgehen

Einbindung aller Akteure notwendig

Bei der Bekämpfung und Prävention von Antibiotikaresistenz handelt es sich um ein komplexes globales Problem, welches den Handlungsspielraum von vielen unterschiedlichen Akteuren und Sektoren umfasst (Öffentlichkeit, Forschung, Ärzteschaft, Politik, pharmazeutische Industrie, Landwirtschaft etc.). In diesem Kontext kann die Technikfolgenabschätzung als zentrale Drehscheibe zwischen den relevanten Akteuren fungieren. Im Rahmen von partizipativen Beteiligungsprozessen könnte die öffentliche Aufmerksamkeit auf das Problemfeld der Antibiotikaresistenz gerichtet werden. Ein ausführlicher Sachstandsbericht und eine Risikoanalyse zu aktuellen technologischen Entwicklungen (z. B. Phagentherapie) unter Einbindung von ExpertInnen und Stakeholdern würde zudem einen wichtigen Beitrag zum bereits bestehenden Wissensstand liefern.

¹¹ tab-beim-bundestag.de/projekte_bakteriophagen-in-medizin-land-und-lebensmittelwirtschaft.php.

¹² sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen-und-Gesundheitssystem-assoziierte-Infektionen/Antimikrobielle-Resistenzen/NAP-AMR--Der-Nationale-Aktionsplan-zur-Antibiotikaresistenz.html.

¹³ sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen-und-Gesundheitssystem-assoziierte-Infektionen/Antimikrobielle-Resistenzen/AURES--der-%C3%B6sterreichische-Antibiotikaresistenz-Bericht.html.

Zitierte Literatur

- Broncano-Lavado, A., et al., 2021, Advances in Bacteriophage Therapy against Relevant MultiDrug-Resistant Pathogens, Chapter 7, *Antibiotics*, [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226639/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226639/).
- Broom, A., Kenny, K., Prainsack, B. und Broom, J., 2021, Antimicrobial resistance as a problem of values? Views from three continents, *Critical Public Health* 31(4), 451-463.
- Dedrick, R. M., et al., 2019, Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus, *Nature Medicine* 25(5), 730-733, doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z.
- Fleming, A., 1945, Penicillin's Finder Assays Its Future, *The New York Times*.
- Gordillo Altamirano, F. L. und Barr, J. J., 2019, Phage Therapy in the Postantibiotic Era, *Clinical microbiology reviews* 32(2), e00066-18, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651225.
- Kortright, K. E., et al., 2019, Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria, *Cell Host & Microbe* 25(2), 219-232, [sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312819300526](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312819300526).
- Kwon, J. H. und Powderly, W. G., 2021, The post-antibiotic era is here, *Science* 373(6554), 471-471, [science.org/doi/abs/10.1126/science.abl5997](https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abl5997).
- Łobocka, M., Dąbrowska, K. und Górski, A., 2021, Engineered Bacteriophage Therapeutics: Rationale, Challenges and Future, *BioDrugs* 35(3), 255-280.
- Magiorakos, A. P., et al., 2012, Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance, *Clinical Microbiology and Infection* 18(3), 268-281, [sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14616323](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14616323).
- Nair, A. und Khairnar, K., 2019, Genetically engineered phages for therapeutics: proceed with caution, *Nature Medicine* 25(7), 1028-1028, doi.org/10.1038/s41591-019-0506-3.
- Pendleton, J. N., Gorman, S. P. und Gilmore, B. F., 2013, Clinical relevance of the ESKAPE pathogens, *Expert Review of Anti-infective Therapy* 11(3), 297-308, doi.org/10.1586/eri.13.12.
- Rodríguez-Baño, J., et al., 2021, Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 115(10), 1122-1129, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772597.
- Simpkin, V. L., et al., 2017, Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps, *The Journal of Antibiotics* 70(12), 1087-1096, doi.org/10.1038/ja.2017.124.
- Vasala, A., et al., 2020, Modern Tools for Rapid Diagnostics of Antimicrobial Resistance, *Frontiers in cellular and infection microbiology* 10, 308-308, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760676.
- Walsh und Wright, 2005, Introduction: Antibiotic Resistance, *Chemical Reviews* 105(2), 391-394, doi.org/10.1021/cr030100y.