

# Resistenzen: Der Kampf ums Überleben

R. Riedl, Frankfurt

Das neuerliche Aufflammen der Tuberkulose in Russland ist durch die Medien gegangen und wird als drohende Epidemie für ganz Europa gesehen. Die teilweise Wirkungslosigkeit der Malaria-Prophylaxe geistert durch die Reisemagazine und die Hoffnungen auf die neuen Kombinationstherapien gegen AIDS werden getrübt: Die Krankheitserreger haben für ihr Überleben Resistenzen gegen die bekannten Medikamente entwickelt. Damit wird aber der Kampf ums Überleben bei vielen Infektionskrankheiten wieder schwieriger und für die Patienten viel bedrohlicher. „Development of Microbial Resistance: A Global Problem“ lautete der Titel des internationalen Satellitensymposiums, das am 19. und 20. März 1999 von den Professoren Adam und Goebel an der Ludwig-Maximilians-Universität in München veranstaltet wurde. Führende Experten der verschiedenen Fachrichtungen wurden zusammengeführt, um dieses globale Problem interdisziplinär zu behandeln und gemeinsame Strategien zur Prävention zu beraten.

Mit der Entdeckung des Penicillins als Antibiotikum (A. Fleming, 1928) glaubte man ein prinzipielles Heilmittel gegen die meisten Infektionskrankheiten gefunden zu haben. Immer neue Substanzen mit antibiotischer Wirkung wurden gefunden und vielfach eingesetzt; zu oft, zu lange und manchmal auch falsch dosiert, wie Bakteriologen heute einräumen. Die Erreger hatten viele Gelegenheiten und häufig zu lange Zeit, sich auf die Bedrohung durch die Medikamente einzustellen; sie bildeten Resistenzen.

Diese betrüblichen Erfahrungen mit den Bakterien sollen sich im Kampf gegen Pilze, Parasiten und Viren, gegen die jetzt endlich auch besonders Erfolg versprechende Wirkstoffe entwickelt werden können, nicht wiederholen. Auch wenn die Grundlagenforscher bei den verschiedenen Krankheitserregern unterschiedliche Formen und Wege zur Bildung von Resistenzen entdeckt haben, so lassen sich die vorliegenden Erkenntnisse doch zu fachübergreifenden Prinzipien zusammenfassen und daraus gemeinsame Strategien gegen die Resistenzbildung ableiten.

Man hat sich zu lange in Sicherheit gewogen. Mit der Verfügbarkeit der Antibiotika glaubte man die Infektionskrankheiten endgültig besiegt und hat in Deutschland dieses Fachgebiet seit dem Krieg sträflich vernachlässigt. Über Jahr-

zehnte gab es keine spezialisierten Lehrstühle und als Folge fehlt der Nachwuchs für die klinische Infektiologie. Nun wird das Versäumnis auch langsam den Entscheidungsgremien bewusst. Es ist dringend an der Zeit, dass der Erkenntnis Maßnahmen folgen, das Ausland ist uns weit voraus.

Das Themenspektrum des Symposiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München reichte von den molekularbiologischen Grundlagen über die Entwicklung von Tests zur Resistenzbestimmung bei Krankheitserregern bis zur richtigen Medikation. Einmütig wurde gefordert, Antibiotika nur bei zwingender Notwendigkeit, dann aber eher höher dosiert und über einen kürzeren Zeitraum einzusetzen. Neben den wissenschaftlichen Fragestellungen und klinischen Erfahrungsberichten nahmen auch die epidemiologisch bedeutenden Themen einen breiten Raum ein. Sie sind von besonderem allgemeinen und öffentlichen Interesse.

## Tuberkulose: aus der Literatur zurück ins Leben

Jüngere Menschen kennen die Tuberkulose (Tb) nur mehr aus der Literatur (z.B. Thomas Mann „Der Zauberberg“). In Zu-

kunft könnten aber auch sie wieder Gelegenheit haben, ihr im wirklichen Leben zu begegnen, denn: „Es ist zweifelsfrei festzustellen, dass die Anzahl der resistenten Tuberkulosestämme zunimmt“, lautet das Resümee von Prof. Telenti aus Lausanne. Aber welche Auswirkungen hat diese Feststellung auf die Behandlung und Verbreitung von Tuberkulose? Sicher ist zunächst nur, dass es für Patienten mit mehrfach resistenter Tuberkulose weniger Behandlungsmöglichkeiten gibt. Solche Patienten sollten unbedingt mit einer Vielfachkombination aus verschiedenen Medikamenten behandelt werden. Durch die Dauer der Behandlung – die Therapie ist bis zu einem Jahr erforderlich – erhöht sich wiederum die Gefahr der Resistenzentwicklung, weil viele Patienten die Medikamente über einen so großen Zeitraum nicht immer regelmäßig einnehmen. Dadurch wird den Erregern mehr Zeit für eine Anpassung an die Medikamente gegeben. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass sich resistente Erreger auch zum Vorteil für den Menschen verändern könnten, zum Beispiel indem sie schlechter wachsen oder die Übertragung von Mensch zu Mensch schwieriger ist. Gesicherte Kenntnisse gibt es dazu nicht, auch der „worst case“, die massenhafte Verbreitung von mehrfach resistenten Erregern, ist theoretisch denkbar. Als in den USA einige Fälle von Tuberkulose entdeckt wurden, bei denen kein einziges der bekannten Medikamente mehr wirksam war, wurden die Patienten bis zu ihrem Tod von jedem menschlichen Kontakt isoliert.

Prof. Rüschi-Gerdes vom nationalen Tuberkulose-Referenzzentrum in Borstel sieht in der Zunahme der Tb-Resistenzen eine erhebliche Gefahr. Auch in Deutschland sind bereits Fälle bekannt, in denen Tb-Erreger gegen 21 Tuberkulostatika unempfindlich geworden sind. Infektionsketten – die Übertragung von Mensch

**Anschrift der Verfasserin:**

Dr. R. Riedl, Eysseneckstr. 47, 60322 Frankfurt

zu Mensch – mit resistenten Bakterien wurden inzwischen ebenfalls aufgedeckt.

### **Malaria: statt Vorbeugung nur noch Therapie?**

Gegen die gängigen vorbeugenden Medikamente gibt es inzwischen so viele Resistenzen, dass vielleicht bald nur mehr die Therapie bleibt.

Noch vor wenigen Jahrzehnten waren die Experten zuversichtlich, dass durch systematische Ausrottung des Malaria-überträgers (Anophelesmücke) auch der Krankheitserreger selbst und somit die Krankheit aussterben würde. Diese Hoffnung hat sich inzwischen gründlich zerschlagen. Malaria ist heute weltweit ein Riesenproblem und jährlich sterben mehrere Millionen Menschen daran.

Die Hauptverbreitungsgebiete der Malaria sind fast deckungsgleich mit den ärmsten Gegenden der Welt, für die pharmazeutische Industrie fehlt somit der finanzielle Anreiz, in eine Weiterentwicklung der Malariatherapie zu investieren. Die wenigen Unternehmen, die trotzdem in diesem Bereich forschen, führen dieses Engagement als „gemeinnützige“ Maßnahme ohne Aussicht auf nennenswerte Gewinne.

### **Antibiotika in der Tiermast: Problemlöser in der Tiermedizin – Problemfall für die Humanmedizin**

Die antibiotische Behandlung von Tieren sollte Infektionen verhindern und dadurch das Schlachtgewicht erhöhen. Heute weiß man, dass durch die Verfütterung von Antibiotika an Masttiere Resistenzen entstehen, die auch auf den Menschen übertragen werden. Molekularbiologische Untersuchungen jüngerer Datums haben gezeigt, dass die Antibiotika-unterstützte Mast kaum mehr Gewinn bringt, aber eine potentielle Gefahr zur Entstehung neuer Resistenzen darstellt. Experten empfehlen deshalb, weltweit die prophylaktische Antibiotikagabe bei Schlachttieren einzustellen.

### **Virusinfektionen: Chancen der neuen Medikamente durch richtige Verabreichung erhalten**

Die Mechanismen von Resistenzentwicklungen bei Viren sind weit weniger vielfältig als bei Bakterien. Viren infizieren bestimmte menschliche Körperzellen, die in der Folge wiederum Massen neuer Viren produzieren. Dabei werden viele Fehler gemacht, also Mutanten produziert, die gegen antivirale Substanzen re-

sistent sind. Durch den Einsatz von Medikamenten werden in der Folge nur noch die nicht resistenten Viren gehemmt, das heißt, man „züchtet“ die resistenten Viren, die sich weiter ungehindert vermehren können.

Dieses Problem stellt sich auch bei AIDS. Die Kombinationstherapie bei AIDS stellt den bisher größten Therapieerfolg gegen Viren überhaupt dar. Die totale Vernichtung des HIV-Virus im Körper des Patienten wird dadurch jedoch nicht erzielt, das heißt, auf niedrigem Niveau reproduzieren sich weiterhin Viren – was zwangsläufig neue, resistente Virusvarianten hervorrufen muss. Wie schon in den Beiträgen zur Tuberkulose stellt sich auch hier die Frage nach den Konsequenzen der Resistenzbildung. So wurde beobachtet, dass die Entwicklung einer Resistenz gegen ein bestimmtes Medikament gleichzeitig manchmal die Wirksamkeit eines anderen Medikamentes erhöht.

Es ist inzwischen nachgewiesen, dass auch bei AIDS mehrfach resistente Erreger übertragen werden können. Will man also künftig bei HIV-Infizierten eine Therapie beginnen, wäre es empfehlenswert, vor Beginn der Behandlung einen Test durchzuführen, mit dem festgestellt werden soll, gegen welche Medikamente bereits eine Resistenz besteht. Ansonsten läuft man Gefahr, die Patienten einer sehr teuren und den Organismus stark belastenden Behandlung sinnlos auszusetzen.