

Antibiotikaentwicklung und kalkulierte antibiotische Therapie

Zusammenfassung der Vorlesung im Seniorenstudium WS 2008, Textversion
Die Vorlesung selbst ist mit Bildmaterial und Beispielen ausgestaltet

Prof. Dr. med. Johannes R. Bogner
Med. Poliklinik, Infektionsabteilung
Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Die Behandlung von Infektionskrankheiten ist in den letzten Jahren zunehmend schwieriger geworden, da resistente und multiresistente Mikroorganismen zur Unwirksamkeit gängiger Antinfektiva geführt haben. Diese Entwicklung gilt im Grunde für die ganze Infektiologie. Pars pro toto soll hier auf antibakterielle Therapie und deren Wirkprinzipien eingegangen werden.

Gängige Fragen hierzu heißen:

- 1) Warum brauchen wir schon wieder neue Antibiotika
- 2) Wer entwickelt Antibiotika und was sind die Motive?
- 3) Welche Entwicklungsschritte sind notwendig und möglich?
- 4) Was sind die Besonderheiten in der Anwendung neuer Antibiotika?
- 5) Das Prinzip der kalkulierten antibiotischen Therapie. Warum ist es wichtig, diese Therapie zu professionalisieren?

Von den aktuell verfügbaren antiinfektiven Substanzen waren die meisten Wirkstoffklassen bereits bis vor 30 Jahren entwickelt und auf den Markt gebracht. Modifikationen von Molekülstrukturen führten zu Veränderungen im Wirkspektrum und in der Wirkstärke. Tatsächlich neue Moleküle und damit neue Wirkmechanismen wurden in den letzten Jahren mit dem Oxazolidinon Linezolid und durch das neue Lipopeptid Daptomycin eingeführt. Beide Substanzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie gegen multiresistente Staphylokokken wirksam sind.

Warum brauchen wir schon wieder neue Antibiotika?

Die Resistenzentwicklung von Bakterien im Krankenhaus aber auch außerhalb des Krankenhauses zeigt in den letzten Jahren einen Wirkungsverlust mehrerer Antibiotikaklassen. Die Gründe für die Resistenzentwicklung sind vielfältig und lassen sich mit Stichworten beschreiben wie: vermehrter Selektionsdruck durch häufigen Antibiotikaeinsatz, Entstehung von Mutationen im bakteriellen Genom durch subinhibitorische Konzentrationen beispielsweise bei unsachgemäßer Anwendung, Übertragung von bereits resistenten Keimen von Patient auf Patient durch Menschen und/oder Gegenstände im Krankenhaus (Hospitalismuskeime), aber auch: Reisen von resistenten Keimen zusammen mit ihren erkrankten oder auch gesunden Trägern und dadurch Angleichung nationaler und regionaler Resistenzstatistiken

Wer entwickelt Antibiotika und was sind die Motive?

Die Motive reichen von wissenschaftlichem Ehrgeiz und altruistischen Motiven bis hin zu handfesten kommerziellen Interessen. Immerhin sind Antibiotika - Erstbeschreibungen Grund für Nobelpreise gewesen. Den ersten Nobelpreis dafür erhielt Gerhard Domagk(*) 1939 (Sulfonamid), den zweiten Alexander Fleming(#) 1945 (Penicillin). Andererseits kann mit einem gut geeigneten Antibiotikum auch ein wirtschaftlicher Erfolg erzielt werden. Das ist die

Triebfeder für pharmazeutisch forschende Unternehmen. Leider haben in den letzten Jahren mehr und mehr international tätige pharmazeutische Großkonzerne erklärt, dass sie keine eigene Antibiotikaentwicklung mehr durchführen. Als Gründe wurden dafür genannt: hoher Anteil von Substanzen, die während der klinischen Entwicklung gestoppt werden, kurze Anwendungsdauer und damit vergleichsweise schlechte Amortisierung (wenigstens im Vergleich mit Medikamenten zur Therapie von chronischen Störungen, wie z.B. eines Cholesterinsenkers, der über Jahre und Jahrzehnte eingenommen werden muss), relativ kurze Patent-Laufzeit, ungünstiges Verhältnis von Entwicklungskosten und möglichem Erlös. Denkbar wäre also, dass die weitere Entwicklung von Antibiotika eher von kleinen Biotechnologie – Firmen begonnen wird, die dann erst, wenn sich der Erfolg eines Präparates abzeichnet die entweder die Lizenz abgeben oder zum Co-Marketing große Konzerne als Vertragspartner wählen. Ein Beispiel hierfür ist die Entwicklung von Daptomycin durch die kleine Firma Cubist, die 1992 gegründet wurde, 1996 an die Börse ging und 2003 Daptomycin unter dem Namen Cubicin auf den Markt brachte. In Europa wird das Marketing von Novartis gehandhabt. In der Entwicklungspipeline dieser Firma finden sich gegenwärtig weitere Präparate, so z.B. gegen *C. difficile* Colitis (CDAD; Präparat CB-183,315) ein Antibiotikum gegen gramnegative Keime (CB-182,804) und ein Präparat zur Behandlung der Hepatitis C (CB-183,872).

Welche Entwicklungsschritte sind notwendig und möglich?

Zur Entdeckung neuer Antibiotika führen unterschiedliche Wege. Einerseits kann der Zufall den Weg weisen, wie es bei Fleming mit Penicillin der Fall war. Andererseits kann die gezielte Suche in der Natur hilfreich sein. Beispielsweise werden immer wieder Bodenproben auf antibakterielle Aktivität von natürlich vorkommenden Mikroorganismen getestet. Andere Möglichkeiten orientieren sich an der Molekülstruktur von Zielstrukturen, die pharmakologisch gehemmt werden können. Das modernste Verfahren involviert dabei die Erstellung von Magnetresonanz – spektroskopischen Messungen und Röntgenstrukturanalyse. Dadurch kann die chemische Beschaffenheit und Dimension von zu hemmenden Zielstrukturen so genau herausgefunden werden, dass geeignete kleine Moleküle mit passenden Bindungseigenschaften ausgesucht oder sogar konstruiert werden können. Ein Beispiel dafür ist die so erfolgreiche Entwicklung der Proteaseinhibitoren als antivirale Medikamente zu Behandlung von HIV.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Zahl der möglichen Zielstrukturen an und in der Bakterienzelle längst nicht ausgeschöpft ist. Während gegenwärtig die Zellwand und Zellmembran, die ribosomalen Untereinheiten und die Polymerasen als Zielstrukturen für Antibiotika vorherrschen, könnten eine Vielzahl weiterer theoretisch geeigneter Strukturen in Angriff genommen werden.

Was sind die Besonderheiten in der Anwendung neuer Antibiotika?

Die letzten neuen Entwicklungen auf dem Antibiotikamarkt waren Substanzen, die auch bei Infektionen durch resistente und multiresistente Keime eingesetzt werden können. Schon daraus erklärt sich, dass die Anwendung sehr häufig auf den Klinikbereich beschränkt ist. Eigenartigerweise besteht häufig eine paradoxe Zurückhaltung auf der einen Seite und eine übertriebene Vorsicht auf der anderen Seite. Während der rasche und gezielte Einsatz einer neuen und mit höherer Wahrscheinlichkeit effektiven Substanz nicht nur die Heilungschance erhöht, sondern auch die Wirtschaftlichkeit durch eine schnellere Klinikentlassung fördert, wird häufig aus dem Argument des hohen Preises zuerst ein Umweg gegangen: alte, nicht so effektive oder versagende Antibiotika werden eingesetzt bis nach einer Woche klar ist, dass nur das neue weiter hilft. Wenn das dann tatsächlich der Fall ist, ist bereits eine Woche verloren.

Das Prinzip der kalkulierten antibiotischen Therapie. Warum ist es wichtig diese Therapie zu professionalisieren?

Infektionskrankheiten gehören zu den häufigsten akuten Krankheitsbildern in der Praxis. Die antiinfektive Therapie mit Antibiotika ermöglicht, dass Infektionen bereits frühzeitig kurativ angegangen werden können und zur Ausheilung kommen. Die wichtige Aufgabe des Arztes besteht aber nicht erst in Therapieentscheidungen, sondern bereits davor in der Diagnosestellung. Ihm obliegt es, die Gefährlichkeit einer Infektion richtig einzuschätzen und zu entscheiden, ob eine rein ambulante Behandlung zu rechtfertigen ist, oder ob ein Zustand vorliegt, der zu einer stationären Behandlung führen muss. In der Praxis –wie auch in der Klinik– ist die professionelle Auswahl einer Antibiotikabehandlung von den Prinzipien der kalkulierten Therapie geleitet. Eine einfache und hilfreiche Regel von fünf Fragen, die man sich hierbei beantworten sollte hilft bei allen Arten von Infektionen, zur richtigen und evidenzgestützten Antibiotikatherapie zu gelangen. Diese Regel orientiert sich eher am gesunden Menschenverstand als an schwierigen medizinischen Zusammenhängen. Die Fragen, die sich der Arzt zu stellen hat, sind auch vom intelligenten Patienten zu stellen und nachzuvollziehen.

Im bedrohlichen Fall einer bakteriellen Infektion kann eine unverzügliche Therapie lebensrettend sein. Für die ambulant erworbene Pneumonie und die Sepsis gibt es zahlreiche Belege, dass der Zeitpunkt bis zum Beginn einer richtigen Antibiotikatherapie stark mit der Letalität assoziiert ist: je früher der Beginn, desto besser die Überlebenschancen. Auch im weniger dramatischen Fall führt die richtige Diagnostik zum Erregernachweis und zur gezielten antiinfektiven Therapie.

Was zur richtigen Behandlung erforderlich ist, ist ein Verständnis von der kalkulierten antiinfektiven Therapie. Der Begriff „kalkulierte“ oder „empirische“ Antibiotikatherapie umfasst folgende Definitionskriterien :

- a) die Infektion ist dringlich behandlungsbedürftig, d.h. es kann nicht 24 bis 48 Stunden auf ein mikrobiologisches Kulturergebnis gewartet werden, ohne den Patienten dem Risiko von Komplikationen auszusetzen.
- b) Es handelt sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine bakterielle Infektion
- c) Die „Vorläufigkeit“ der Therapieentscheidung beinhaltet die Bereitschaft, auf weitere diagnostische Befunde mit der Umstellung der Therapie zu reagieren. Dies kann nach Bekanntwerden des Erregers zu einer Änderung der Substanzauswahl führen.

Vor Einleitung einer kalkulierten Therapie sollten fünf Leitfragen geklärt werden:

1. Wie heißt die Infektion oder das Infektionssyndrom genau?
2. Welche Erreger sind dabei am häufigsten?
3. Sind genügend Maßnahmen zur Erregerisolierung ergriffen worden?
4. Welche Therapie ist bei dieser Infektion Standard nach Empfehlungen und/oder Evidenz?
5. Welche Antiinfektiva sind für den individuellen Patienten geeignet? (Allergie?, Nierenfunktion? etc.)

Die erste Frage klingt trivial, ist aber in der Anwendung häufig der Dreh- und Angelpunkt für weitere Fragen zu Diagnostik. Beispielsweise kann eine „Pneumonie“ noch genauer benannt werden und mit einem „Vornamen“ versehen werden: ambulant erworbene Pneumonie, Aspirationspneumonie, atypische Pneumonie usw... Je genauer hier eine Diagnose-Hypothese formuliert werden kann, desto besser kann die kalkulierte Therapie begründet werden.

Frage 2 ist im Hinblick auf das auszuwählende Antibiotikum und dessen Wirkspektrum relevant. Erregerspektren muss man nicht auswendig wissen. Ebenso wie die Angaben zur

evidenzgestützten Therapie findet man solche Angaben z.B. tabellarisch in großen aber auch kleinen Nachschlagewerken.

Zur Frage 3 trifft in der Praxis meist zu, dass eine gezielte mikrobiologische Diagnostik mittels Kultur aus Kostengründen zurückgestellt wird und im Rezidivfall oder im Fall des Nichtansprechens angewandt wird. Im Hinblick auf den Vergleich von Kosten der Diagnostik und der Therapie ist dies gerechtfertigt.

Zu den häufigsten und wichtigsten Infektionskrankheiten gibt es mittlerweile Leitlinien, die uns die Mühe abnehmen, selbst alle Evidenz zum jeweiligen Thema zu studieren. Sie geben fundierte Vorschläge zu evidenzgeprüfter Antibiotikaaanwendung im Sinn der kalkulierten Therapie.

Die letzte Frage schützt uns vor der Fehlverwendung eines Antibiotikums und vor der Induktion vermeidbarer Nebenwirkungen.

Zusammenfassung:

Der kluge Umgang mit Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten beinhaltet das Prinzip der kalkulierten Therapie, deren Ziel es immer ist schnell zu wirken und in eine Modifikation zu münden, wenn aufgrund mikrobiologischer Befunde eine Veränderung hin zu Schmalspektrum – Therapie erfolgen kann. Der richtige Einsatz von Antibiotika ist nach wie vor lebensrettend. Das vermehrte Auftreten von Problemkeimen innerhalb und auch außerhalb der Klinik fordert alle Beteiligten im Gesundheitssystem zu vermehrten Anstrengungen der Hygiene und des Infektionsmanagements auf. Der kluge und rasche Einsatz von neuen Antibiotika zur Behandlung multiresistenter Keime beinhaltet auch die Chance, eine weitere Ausbreitung dieser Keime zu verhindern. Neue Antibiotika werden nicht mehr von großen Konzernen entwickelt sondern von kleinen Labors, aus denen kleine Firmen werden wenn Idee und Konzept tragfähig sind.

Historische Anmerkung zitiert aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie:

*Gerhard Domagk:

Gerhard Johannes Paul Domagk (* 30. Oktober 1895 in Lagow, Brandenburg; † 24. April 1964 in Königsfeld im Schwarzwald) war ein deutscher Pathologe und Bakteriologe

Seit 1929 forschte und entwickelte er, vorzugsweise im Stammwerk der Bayer AG innerhalb der I.G. Farben, in Wuppertal-Sonnborn. Er führte die Sulfonamide in die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen ein und entwickelte wirkungsvolle Tuberkulostatika.

Er entdeckte 1935 die antibakterielle Wirkung des Farbstoffs Prontosil. Für die Entdeckung der antibakteriellen Wirkung des Sulfonamids Prontosil erhielt er 1939 den Nobelpreis für Medizin. Die Annahme des Nobelpreises war ihm aufgrund eines von Hitler erlassenen Verbotes zunächst nicht möglich. Dass Domagk sich dennoch für die Auszeichnung bedankte, brachte ihm für kurze Zeit Haft ein. Erst 1947 konnte ihm der schwedische König endlich den Preis aushändigen, allerdings ohne die mit dem Preis verbundene Geldsumme, die aufgrund der Stiftungsbestimmungen – weil sie innerhalb eines Jahres nicht entgegengenommen worden war – an die Stiftung zurückfiel.

#Alexander Fleming

Sir Alexander Fleming (* 6. August 1881 in Lochfield bei Darvel; † 11. März 1955 in London) war ein schottischer Bakteriologe und Nobelpreisträger und einer der Entdecker des Penicillins. Außerdem entdeckte er das Lysozym, ein Enzym, das starke antibakterielle Eigenschaft aufweist.

Leben: Fleming studierte ab 1901 Medizin an der St. Mary's Hospital Medical School in Paddington (London). 1906 schloss er sein Studium ab, blieb aber weiterhin am Institut. Ab 1921 war er stellvertretender Leiter und ab 1946 Direktor des Instituts, das 1948 in Wright-Fleming-Institut umbenannt wurde. Von 1928 bis 1948 hatte er an der Londoner Universität den Lehrstuhl für Bakteriologie inne.

In seinen jungen Jahren beschäftigte sich Fleming mit Autovaccinen. Fleming untersuchte im September 1928 Schimmelpilze, die eine keimtötende Wirkung hatten. Diese Untersuchungen führten später zum Antibiotikum Penicillin.

Für seine Entdeckung wurde Fleming vielfach geehrt. 1944 wurde er geadelt und ein Jahr später bekam er zusammen mit Howard Walter Florey und Ernst Boris Chain, die seine Untersuchungen weitergeführt hatten, den Nobelpreis „für die Entdeckung des Penicillins und seiner heilenden Wirkung bei verschiedenen Infektionskrankheiten“. Weiterhin war er Ehrendoktor von zwölf amerikanischen und europäischen Universitäten, Kommandeur der französischen Ehrenlegion und Ehrendirektor der Universität Edinburgh. Fleming starb am 11. März 1955 in London an einem Herzinfarkt.