

Antibiotikaresistenz: Wenn Medikamente nicht mehr wirken



Antimikrobielle Resistenzen (AMR) stellen neben dem Klimawandel eine der größten Herausforderungen der Öffentlichen Gesundheit dar. Von [Elisabeth Kanitz](#)

Die Verbreitung von Resistenzen gegen zahlreiche Wirkstoffe der Antibiotika gefährden die Errungenschaften der modernen Medizin, denn im Gegensatz zu einer COVID-19- oder Hepatitis B-Erkrankung kann der Verbreitung von Resistenzen nicht mit einer Therapie begegnet oder einem Impfstoff vorgebeugt werden. Ohne umfassende Maßnahmen steuern wir auf eine Post-Antibiotika-Ära zu, in der gewöhnliche Infektionen und kleinere Verletzungen erneut tödlich sein können. Ebenso werden Eingriffe von Routineoperationen wie Kaiserschnitten bis hin zu komplexen Organtransplantationen ohne wirksame Antibiotika zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen deutlich riskanter.

Stille Pandemie

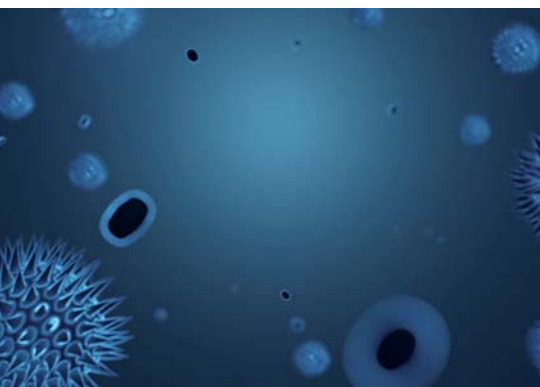
Jährlich sind weltweit etwa 1,3 Millionen Todesfälle unmittelbar auf Infektionen mit antibiotika-resistenten Bakterien zurückzuführen. Dies sind mehr Todesfälle, als HIV oder Malaria verursachen. Die EU-Gesundheitsbehörde ECDC berichtete 2022 von rund 35.000 Todesfällen pro Jahr im EU/EWR-Gebiet durch antibiotikaresistente Bakterien. Die Verbreitung von AMR wird als stille Pandemie be-

zeichnet, da sie seit Jahrzehnten stetig voranschreitet, ohne im kollektiven Bewusstsein als konkrete Bedrohung wahrgenommen zu werden, denn aufsehenerregende Schlagzeilen wie mit der COVID-19 Pandemie oder Ausbrüchen von Ebola lassen sich damit kaum machen.

Antibiotika und ihre Resistenzen sind natürliche Phänomene und somit seit Millionen von Jahren integraler Bestandteil der Umwelt. Beispielsweise gibt es natürlich vorkommende Resistenzen bei Bakterien gegen von Pilzen oder anderen Bakterien produzierte Antibiotika. Somit ist die natürliche Umwelt nicht nur der Ursprung vieler Wirkstoffklassen unserer heutigen Antibiotika, sondern auch eine mögliche Quelle für den Erwerb von Resistenzen.

Erste Entdeckungen auf dem Gebiet der Antibiotika machten Bartolomeo Gosio in Italien und Ernest Duchesne in Frankreich schon Ende des 19. Jahrhunderts. Beiden gelang es aus Schimmelpilzkulturen der Gattung *Penicillium* Verbindungen zu extrahieren, die antibiotische Wirkung zeigten, beide blieben allerdings von ihren Zeitgenossen weitgehend unbeachtet.

Paul Ehrlich und Sahachiro Hata schafften es mit dem aus künstlichen Farbstoffen gewonnenen Wirkstoff Arsphenamin das erste Antibiotikum auf den Markt zu bringen, mit dem ab 1910 die Syphilis erstmals behandelt wurde. Es brauchte allerdings Alexander Flemings berühmte, über den Sommerurlaub 1928 vergessene und verschimmelte Petrischale sowie die Arbeit der Gruppe um Ernst B. Chain und Howard W. Florey (alle drei erhielten dafür den Nobelpreis 1945), um den Boden für den Einsatz von Antibiotika in der modernen Medizin zu ebnet. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Antibiotika entdeckt, etwa das Streptomycin, mit dem 1944 erstmals die Tuberkulose wirksam behandelt werden konnte.



Erstaunlich ist, dass auch zwischen weit entfernten Bakterienarten horizontaler Gentransfer stattfindet.

Antibiotika lassen sich in Substanzen die bakteriostatisch (Bakterien werden an der Vermehrung gehindert, aber nicht abgetötet) und bakterizid (Bakterien werden abgetötet, etwa durch Bakteriolyse, also Auflösung ihrer Zellwand) wirken, unterteilen. Sogenannte Breitbandantibiotika können mit ihrer antibakteriellen Wirkung ein breites Spektrum an Bakterien hemmen. Ansatzpunkt der Antibiotika auf molekularer Ebene sind Strukturen oder Mechanismen der Bakterienzellen, die in tierischen bzw. menschlichen Zellen nicht vorkommen, womit Nebenwirkungen weitgehend, jedoch nicht vollständig vermieden werden können. Zu den häufigeren Nebenwirkungen gehören Störungen des Darmtrakts, der für sein Funktionieren auf eine ausgeprägte bakterielle Darmflora angewiesen ist.

Ein gutes Jahrhundert nach der Entdeckung des Penicillins haben dieses und viele nachfolgende Antibiotika an Wirkung gegenüber einer Reihe von Bakterien verloren. Zum einen existieren primäre, natürliche Resistenzen, die alle Stämme einer Bakterienart in ihrem Erbgut verankert aufweisen, zum anderen sekundäre, erworbene Resistenzen. Letztere können sowohl spontan durch Mutationen im Erbgut entstehen und an Nachkommen weitergegeben als auch durch Austausch von Resistenzgenen unter den Bakterien aus der Umgebung erworben werden. Bakterien können auch mehrere Resistenzgene aufnehmen,

die sie gegen verschiedene Antibiotika schützen. Solcherart geschützte Keime werden mehrfach- bzw. multiresistente Erreger (MRE) genannt, und eine Infektion erfordert oft den Einsatz eines (teureren) Reserveantibiotikums.

Bakterien vermehren sich durch Zellteilung, bei der zwei identische Tochterzellen entstehen. Viele pathogene Bakterien teilen sich unter günstigen Bedingungen (abhängig von Temperatur, pH-Wert, Nährstoffen in der Umgebung) mit Generationszeiten von 30 Minuten (z. B. *Escherichia coli*) bis wenigen Stunden. Im Zuge der Zellteilung entstehen spontane Mutationen durch fehlerhafte Kopie des Erbguts. Diese Mutationen können, je nach Position, den Tochterzellen die Überlebensfähigkeit nehmen, gar keinen Effekt haben oder den Tochterzellen eine neue günstige Eigenschaft bescheren, die ihnen gegenüber anderen Bakterien in der Umgebung einen Wachstumsvorteil bringen. Vorteilhaft Mutationen können sich so in einer Bakterienpopulation schnell etablieren. Einige Bakterien verfügen sogar über einen Mechanismus, der es ihnen ermöglicht, unter Stress, (zum Beispiel durch Antibiotika in der Umgebung), die Mutationshäufigkeit im Rahmen der Zellteilung zu erhöhen, um dadurch eine schnellere Adaption zu begünstigen.

Horizontaler Gentransfer

Der Mechanismus der Weitergabe von Genmaterial via horizontalem Gentransfer – also nicht entlang der Abstammungslinie durch Zellteilung, sondern von einer Donor-Zelle an eine Empfängerzelle – ist weit verbreitet unter Bakterien. Hierbei handelt es sich um die Weitergabe sogenannter „mobiler genetischer Elemente“. Dies sind DNA-Abschnitte, die sich auf verschiedene Weisen im Bakterienerbgut bewegen und Antibiotikaresistenzen tragen können. Diese können auch gruppiert als „Resistenzkassetten“ mit mehreren Resistenzgenen auftreten, die gegen verschiedene Antibiotika schützen. Erstaunlich ist, dass auch zwischen weit entfernten Bakterienarten horizontaler Gentransfer stattfindet. Er ermöglicht eine beschleunigte Anpassung an veränderte Umgebungsbedingungen.

Es mehren sich auch Hinweise darauf, dass steigende Temperaturen aufgrund des Klimawandels zu einer Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen beitragen.



Die Wirkungsweise der Resistenzen ist ebenso vielfältig, wie die Wirkungsweise der Antibiotika, wobei sich gegen manche Antibiotika schneller Resistenzen bilden als gegen andere. Neben der Unterscheidung *bakterizid* und *bakteriostatisch*, wirken Antibiotika an verschiedenen Zielstrukturen von Bakterien – beispielsweise an der Zellwand oder direkt am Erbgut – und werden, je nach Zielstrukturen, in Klassen unterteilt. So bilden sich z. B. gegen Makrolide, eine Klasse von Antibiotika, welche erst in den 1990-er Jahren entwickelt wurde, schnell Resistenzen, weil sie nur ein bestimmtes Bakterienenzym hemmen. Dagegen greift Penicillin sechs verschiedene Proteine an, die für den Aufbau der bakteriellen Zellwand verantwortlich sind und kann auch heute noch für zahlreiche Indikationen eingesetzt werden. Am häufigsten vermitteln Resistenzen dem Bakterium die Fähigkeit, das Andocken des Antibiotikums an die Bakterienhülle, oder das Eindringen des Antibiotikums durch die Bakterienhülle zu erschweren oder zu verhindern.

Selektionsdruck

Entscheidend für die Etablierung und Verbreitung von Resistenzen ist der Selektionsdruck durch Antibiotika. Das Vorhandensein von Antibiotika in der Umgebung von Bakterien führt dazu, dass jene mit Resistenzen einen Überlebens- bzw. Wachstumsvorteil haben. Dafür genügen auch kleinste Mengen von Antibiotikarückständen in Nahrungsmitteln, im Abwasser oder in der Landwirtschaft. Experten gehen davon aus, dass der weit verbreitete Einsatz von antibiotisch aktiven Substanzen in den vergangenen Jahrzehnten für den Anstieg von Resistenzen bei Bakterien verantwortlich ist. Sowohl der Einsatz als Mastmittel, als auch die Behandlung ganzer Tierbestände bei Infektionen einzelner Tiere schaffen Milieus, in denen resistente Bakterien einen klaren Überlebensvorteil haben.

Ebenso ist gesichert, dass durch breite Anwendung von Antibiotika in der Humanmedizin eigene Resistenzprobleme geschaffen werden, denn auch eine Antibiotikatherapie in Menschen fördert die Selektion von resistenten Bakterien. Vor

allem in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen, in denen aufgrund der lokal gehäuften Anwendung von Antibiotikatherapien ein erhöhter Selektionsdruck besteht, treten resistente Bakterien vermehrt auf. Aus diesem Grund spielen präventive Hygienemaßnahmen zur Erhöhung der Patientensicherheit in Gesundheitseinrichtungen eine wesentliche Rolle, um Patienten und Personal vor einer Infektion mit resistenten Erregern zu schützen.

Der Konsum von Antibiotika ist kulturell abhängig und variiert stark, auch innerhalb der EU. In manchen Ländern beispielsweise sind Antibiotika ohne Rezept zu kaufen oder werden bei leichten Erkältungssymptomen oder gänzlich prophylaktisch verabreicht. Laut dem Bericht des europäischen Netzwerks zu Antibiotikaverbrauch im humanmedizinischen Bereich „ESAC-Net“ aus dem Jahr 2021 weist Österreich den geringsten Antibiotikaverbrauch auf, gefolgt von den Niederlanden, Estland, Schweden und Slowenien. Der höchste Verbrauch an Antibiotika ist in Rumänien, Zypern, Bulgarien und Griechenland dokumentiert. Analog dazu beobachtet man in Europa ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle bei dem Vorkommen von Antibiotikaresistenzen, da Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung korrelieren.

Es mehren sich auch Hinweise darauf, dass steigende Temperaturen aufgrund des Klimawandels zu einer Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen beitragen. Humanpathogene Bakterien vermehren sich optimal bei Temperaturen über 30 °C. Ebenso wird der Transfer von mobilen genetischen Elementen an andere Bakterien durch höhere Temperaturen gefördert.

Antibiotic Gap

Ungünstig für die Bemühungen der Eindämmung der AMR ist der sogenannte "antibiotic gap", denn wir brauchen immer wieder neue Wirkstoffe, um im Wettlauf mit den resistenten Erregern einen Schritt voraus zu sein. Diese Antibiotika-Lücke entsteht dadurch, dass neue Antibiotika wesentlich langsamer entdeckt, als sie durch Resistenzen ineffektiv werden. Seit den 1980ern gab es keine wesentlichen Neuentdeckungen auf dem Gebiet der Antibiotika, und die wenigen sich derzeit in Entwicklung be-



findlichen Wirkstoffe zielen nicht auf die gefährlichsten Arten antibiotika-resistenter Bakterien ab. Verstärkt wird dieses Problem durch zwei Umstände: einerseits wird es immer schwieriger, neue Ansätze im Kampf gegen Bakterien zu finden, andererseits bietet der Markt den pharmazeutischen Konzernen zu wenig Anreiz zur Antibiotikaentwicklung, denn ein neues Antibiotikum würde so wenig wie möglich eingesetzt werden, um möglichst lange seine Wirksamkeit zu behalten. Deshalb ist es unerlässlich, zusätzliche Anreize für die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe zu schaffen. Ein Beispiel dafür ist der Aktionsfonds gegen antimikrobielle Resistenzen, der AMR Action Fund, bei dem sich pharmazeutische Unternehmen und die europäische Entwicklungsbank zusammengeschlossen haben, um die Entwicklung neuer Antibiotika voranzutreiben.

One Health

Die Problematik der AMR spielt somit in unterschiedlichen Bereichen eine entscheidende Rolle und stellt eine der größten Gesundheitsbedrohungen dar, der mit sektorübergreifenden und grenzüberschreitenden Maßnahmen begegnet werden muss. Ein sektorübergreifender Ansatz im Sinne eines „One Health“-Konzepts bedeutet, dass die Bereiche Human- und Veterinärmedizin sowie Tierhaltung, Landwirtschaft und Umwelt als eng miteinander verbunden betrachtet werden. So werden für den Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung in immer mehr Ländern Einschränkungen und Verbote erlassen. Seit 2006 sind Antibiotika als Mastbeschleuniger EU-weit verboten. Infektionen bei Nutztieren dürfen mit Blick auf das Tierwohl weiterhin mit Antibiotika behandelt werden, jedoch ist seit

2018 in der EU eine Verordnung in Kraft, die den Einsatz bestimmter Reserveantibiotika nur noch für Menschen – und nicht in der Tierhaltung – festlegt.

Laut dem Globalen Aktionsplan zur Antibiotikaresistenz 2015 sind weltweit Maßnahmen notwendig, die sowohl auf Aufklärung über einen umsichtigen Umgang mit Antibiotika setzen, als auch auf ein funktionierendes Labornetzwerk zum Testen von pathogenen Bakterien auf Antibiotikaresistenzen. Denn das Testen von Bakterien, die beim Menschen oder bei Tieren eine Infektion ausgelöst haben, ist eine wichtige Voraussetzung für die gezielte Therapie mit spezifisch wirkenden Antibiotika, um die Gabe von Breitbandantibiotika möglichst zu minimieren. Zudem soll der nicht adäquate Einsatz von Antibiotika möglichst verringert werden, mit Initiativen, die unter dem Begriff "antibiotic stewardship" zusammengefasst werden. Diese Initiativen setzen beispielsweise auf Aufklärungskampagnen für Ärzte und Ärztinnen sowie für Patienten und Patientinnen, damit Antibiotika nur über Ärzte nach Abklärung der Notwendigkeit ausgegeben werden.

In Österreich wurde erstmals im Jahr 2013 unter der Führung des damaligen Ministeriums für Gesundheit, mit Unterstützung der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) und in Kooperation mit verschiedenen Institutionen der erste Nationale Aktionsplan zur Antibiotikaresistenz (NAP-AMR) veröffentlicht. Dieser wurde zuletzt im Jahr 2022 im Sinne des „One-Health“-Konzepts aktualisiert und beschreibt sämtliche Projekte in Österreich im Bereich der Human- und Veterinärmedizin, der Landwirtschaft, Lebensmittelproduktion, der Umwelt, der Bildung und Forschung in allen Sektoren.

Essenzieller Bestandteil dieser Strategien ist die Etablierung von Surveillance-Systemen für die Überwachung des Antibiotikaverbrauchs, sowie das Monitoring von Resistenzen bei auftretenden Infektionen im Human- wie auch im Veterinärbereich. Diese Surveillance-Systeme liefern die Basis für die Entwicklung von Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen und zur Messung der Wirkung von Maßnahmen. In Österreich wird jährlich der AURES-Bericht veröffentlicht: das ist der

offizielle Bericht des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) zur Situation der Antibiotikaresistenz und dem Verbrauch von Antibiotika im Human-, Veterinär- und Lebensmittelbereich.

Die Ausgangslage für die Handlungsmöglichkeiten des Gesundheitssektors ist komplex, denn wir sind weiterhin auf den Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von Infektionen angewiesen. Sollte es aber nicht gelingen, neue Antibiotika zu entwickeln und der Verbreitung von bakteriellen Resistenzen gezielt entgegenzuwirken, sehen wir uns mit der immer realer werdenden Situation konfrontiert, dass einige unserer meistgenutzten Medikamente ihre Wirkung verlieren und das Risiko, an bakteriellen Infektionen zu sterben ähnlich hoch sein wird, wie zuletzt vor über hundert Jahren.

MAG.^A ELISABETH KANITZ, MSc



ist Epidemiologin am Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen (BIQG) an der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) und mit Projekten zum Thema Antibiotikaresistenzen betraut. Sie hat Mikrobiologie und Genetik an der Universität Wien und Kontrolle von Infektionskrankheiten an der London School for Hygiene and Tropical Medicine studiert. Im Rahmen ihrer Tätigkeit für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Europäische Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) hat sie sich schwerpunktmäßig mit Antibiotikaresistenzen beschäftigt, beispielsweise mit der Analyse der Risikofaktoren für extrem-antibiotikaresistente Tuberkulose in Frankreich, oder der Entwicklung des Registers für Patienten mit multiresistenter Tuberkulose in Nepal. Im Rahmen ihrer vorherigen Tätigkeit an der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) war sie Autorin des AURES-Berichts zum nationalen Antibiotikaverbrauch und betreute die Antibiotikaverbrauchs-Surveillance in Krankenhäusern.

Kontakt: elisabeth.kanitz@goe.at