

28. HÜLSENBERGER GESPRÄCHE

Klassische therapeutische Konzepte – alternative Ansätze und deren Grenzen

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Bäumer, FU Berlin

In dieser Übersicht soll es um die Behandlung bakterieller Erkrankungen gehen, da für deren Therapie antibakteriell wirksame Arzneimittel seit den 1930er Jahren zum Einsatz kommen. Als einen alternativen Ansatz möchte ich die Behandlung mit Bakteriophagen vorstellen und kann für diese Therapieform auch die vorläufigen Grenzen kurz umreißen.

Speziell in der Tiermedizin begann das antibiotische Zeitalter mit dem Einsatz der Sulfonamide, die relativ preiswert in der Herstellung waren und ab 1937 für die Behandlung der Mastitis des Rindes genutzt wurden; kurz danach kam die Behandlung von bakteriellen Lungenentzündungen bei Rindern als Indikation hinzu. Sulfonamide wurden auch für erste tierartspezifische Pharmakokinetikuntersuchungen herangezogen. Allgemeine kinetische Gesichtspunkte, wie das Verhältnis pK der Substanz zu pH des Gewebes (z.B. leicht sauer im Eutergewebe), wurden mithilfe der Sulfonamide, später des Erythromycins und des Benzylpenicillins beschrieben. Die tierartspezifischen Besonderheiten wurden leider anfangs bei der Einführung des Trimethoprim 1969 nicht ausreichend berücksichtigt. Problematisch ist, dass eine Reihe von derzeit zugelassenen Antibiotika „Altzulassungen“ sind, deren Zulassungsunterlagen in den letzten Jahren bezüglich der Dosierung unter Umständen nicht adäquat angepasst worden sind.

Zu Beginn der 2000er Jahre wurden erste Modellrechnungen angestellt, um zu einer optimalen Dosierung von Antibiotika durch Messungen in verschiedenen Kompartimenten (Serum, Gewebe, inflammatorisches Exsudat, interstitielle Flüssigkeit) zu gelangen. Das Schlagwort der 2010er Jahre war das Pharmakokinetik/Pharmakodynamik- (PK/PD) modelling. Ziel ist es, die Pharmakokinetik (möglichst im Zielgewebe) mit der klinischen Besserung oder Erregerfreiheit zu korrelieren. Dazu gibt es unterschiedliche Ansätze, beispielsweise die „Monte Carlo Simulation“ oder die Populationspharmakokinetik. Der „PK/PD-cut-off“ ist eine wichtige Größe, um den klinischen Breakpoint festzulegen. In diese Berechnungen müssen auch Größen wie Biofilmbildung der Bakterien miteingeschlossen werden. Hilfreich für die Feststellung der Effektivität von Antibiotika (PD) sind Metaanalysen.

So kam beispielsweise eine Metaanalyse zum Einsatz von Oxytetracyclin bei der enzootischen Pneumonie des Rindes zu dem Schluss, dass sich die Wirksamkeit in den gängigen therapeutischen Dosierungen nicht signifikant von der Placebothherapie unterscheidet. Ein weiterer wichtiger Faktor für die optimale Therapie ist die Darreichungsform: für Nutztiere überwiegt die orale Gabe von Antibiotika via Futter oder Trinkwasser. Studien unter Feldbedingungen zeigen, dass leider häufig die Bioverfügbarkeit deutlich geringer ist, als in Zulassungsstudien erhoben (hier erfolgt häufig die direkte intragastrale Gabe).

Alternativen zu Antibiotika, die auch in Kombination mit Antibiotika genutzt werden können, sind beispielsweise Pro- und Präbiotika, organische Säuren, Enzyme, antimikrobielle Peptide, Antikörper, Bakteriophagen, Heilerde und Metallverbindungen. Natürlich zählen auch spezifische Impfprogramme zu den Alternativen. Aus eigenem Interesse möchte ich mich auf Bakteriophagen als Alternative fokussieren. Zu den Vorteilen der Phagentherapie gehören unter anderem eine hohe Wirtsspezifität, Selbstreplikation/Selbstlimitierung der Phagen, eine Resistenzentwicklung häufig spezifisch gegen nur einen Phagen, Wirksamkeit auch gegen multiresistente Bakterien und mittelfristig eine Verfügbarkeit von maßgeschneiderten Phagenpräparaten.