



# INFEKTIONEN

# G

DIE UNTERSCHÄTZTE

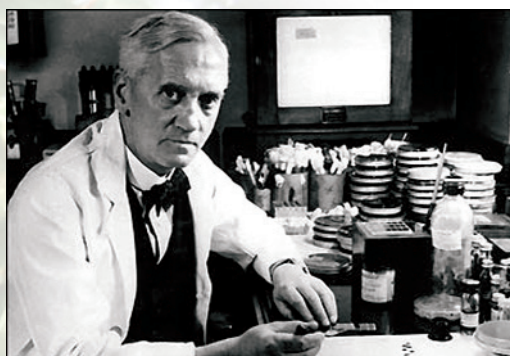
# TEEFAHR

Alexander Fleming stand an einem Morgen im Jahr 1928 in seinem Labor und war mit einem seiner Experimente sehr unzufrieden. Er hatte vor vielen Tagen auf eine Agarplatte mit Nährlösung eine krankheitsverursachende Bakterienkultur übertragen, die dort gleichmäßig wachsen sollte. Was er an diesem Morgen sah, war eine grüne, flauschig aussehende Pilzkultur, die sich als „Verunreinigung“ eingeschlichen hatte und auf der Agarplatte ausbreitete. Erstaunlicherweise wuchsen am Rand dieser Kultur keine Bakterien. Fleming zog aus dieser Beobachtung den richtigen Schluss: Er fand heraus, dass der Pilz, ein Vertreter der Penicillien, einen Stoff produzierte, der das Wachstum der Bakterien hemmte und nannte den Stoff Penicillin. Penicillin wurde als Antibiotikum zur Bekämpfung bakterieller Infektionen zum Lebensretter. Eingesetzt wurde es erstmals im 2. Weltkrieg. Dank Penicillin konnte die Zahl der Verwundeten und Verletzten, die früher infolge von Infektionen sterben mussten, erheblich gesenkt werden.

### „Golden Age“

Bis zum Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden viele verschiedene *Antibiotika* entdeckt und zu Arzneimitteln entwickelt. So wurde das Spektrum an Krankheitskeimen, die bekämpft werden konnten, immer weiter ausgedehnt. Die Überzeugung wuchs, dass bakterielle Infektionskrankheiten endgültig besiegt seien. Gleichzeitig verkündete etwa der US-Surgeon General, William H. Stewart, „...that we essentially defeated infectious diseases and could close the book on them...“ („...das Buch der Infektionskrankheiten kann nun endgültig geschlossen werden...“). Es ist die Rede vom „goldenen Zeitalter“ der Antibiotika, und noch heute denken viele Menschen, die verfügbaren Antibiotika würden alle lebensbedrohlichen Infektionen in Schach halten - doch die Realität sieht anders aus. Selbst das „Reserve-Antibiotikum“ *Vancomycin* hat seine Funktion als zuverlässiges Mittel der letzten Wahl inzwischen verloren.

Schon vor drei Jahrzehnten entdeckte man, dass Antibiotika nach längerer Anwendung ihre Wirkung einbüßen. In vielen Kliniken und Altersheimen der westlichen Gesellschaften, also auch in Deutschland, beträgt der Anteil der resistenten Krankheitserreger inzwischen mehr als 20%, d.h. es gibt zunehmend Probleme bei der Therapie mit Antibiotika. Jährlich infizieren sich in den USA etwa zwei Millionen Patienten im Krankenhaus mit dort verbreiteten Keimen; 3-5% dieser Infektionen verlaufen tödlich (Infectious Disease Society of America, 2004). Eine



Nobelpreisträger Alexander Fleming

andere Studie zeigt auf, dass weltweit 50 Millionen Menschen mit *multiresistenten* Tuberkulose-Stämmen infiziert sind, die mit herkömmlichen Medikamenten nicht mehr behandelt werden können (World Health Organization, 2004). Die Krankheitserreger schlagen zurück; viele Wirkstoffe können ihnen nichts mehr anhaben. Es gibt immer mehr Patienten, die an einer zunächst kleinen Infektion oder nach einer im Grunde harmlosen Operation sterben müssen.



Penicillium-Kultur auf Platte

### WIE KONNTE ES DAZU KOMMEN? WAS IST FALSCH GELAUFEN? NUR ZWÖLFMAL VERWUNDBAR?

Von den ca. 12 000 bisher aus Bakterien und Pilzen isolierten Antibiotika sind nur etwas mehr als 100 in der klinischen Anwendung. Der überwiegende Teil der weltweit zugelassenen Antibiotika sind Naturstoffe oder leiten sich von diesen ab, d.h. die Natur liefert uns Stoffe, die Krankheitserreger in ihrem Wachstum hemmen oder abtöten.

### Antibiotika (pl.)

Verbindungen, meist mikrobiellen Ursprungs, die in der Lage sind Bakterien abzutöten (bakterizid) oder deren Vermehrung zu verhindern (bakteriostatisch).

### Fleming, Alexander

Der schottische Bakteriologe Alexander Fleming wurde am 6.8.1881 in Lochfield Darvel geboren. Für seine Entdeckungen, die zu den wichtigsten des 20. Jhdt. zählen, wurde Fleming 1945 der Nobelpreis verliehen. Sir Alexander Fleming starb am 11.3.1955 in London.

### Multiresistent

Bei einem multiresistenten Krankheitserreger sind *per definitionem* mehr als vier Antibiotika unwirksam, mit denen er vor der Resistenzentwicklung gut behandelbar war.

### Vancomycin

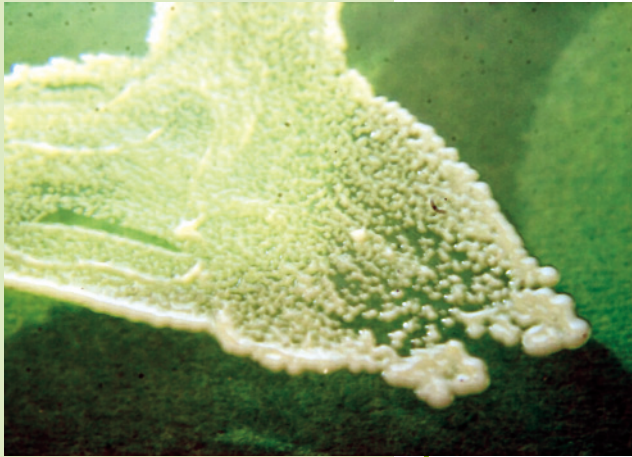
Ein von Actinomyceten der Gattung *Amycolatopsis* produziertes Glykopeptid-Antibiotikum, das die Zellwand-Bildung der wachsenden Krankheitserreger hemmt. Es wird seit 1980 bei Infektionen mit multiresistenten Staphylokokken angewendet und war bis 1987 ein "Reserve"-Antibiotikum ohne Resistenzen.

### World Health Organization (WHO)

deutsch: Weltgesundheitsorganisation; gegr. am 17.4.1948, 192 Mitgliedstaaten, untersteht den Vereinten Nationen, Hauptsitz Genf (Schweiz). Ziel der WHO ist es, für alle Menschen einen optimalen Gesundheitszustand zu erreichen, der das physische, psychische und soziale Wohl umfasst.



Fleming und Hayden, 1909



Staphylococcus aureus auf Agarplatte

### ***β-Lactamase***

Enzym, das  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) durch Veränderung der chemischen Struktur deaktiviert.

### ***Chinolone***

Von Naturstoffen abgeleitete, synthetisch hergestellte Antibiotika, die bei bakteriellen Infektionskeimen Enzyme im Bereich der DNA hemmen (Gyrasen, DNA-Topoisomerase) und damit die Zellteilung der Bakterien verhindern. Wirken gegen Gram-positive und Gram-negative Krankheitserreger.

### ***Erythromycin***

Von Actinomyceten produziertes Makrolid-Antibiotikum; hemmt das Wachstum Gram-positiver Bakterien durch Angriff auf die Proteinbiosynthese.

### ***Klebsiellen/ Pseudomonaden***

Gram-negative Bakterien, die z.B. Wundinfektionen oder Harnwegsinfektionen auslösen können.

### ***Tetracycline***

Von Streptomyceten produzierte, tetracyclische Polyketid-Antibiotika, die die Eiweißsynthese von Gram-positiven, Gram-negativen und zellwandlosen Keimen hemmen. Sie werden als Naturstoffe direkt oder nach halbsynthetischer Modifikation gegen bakterielle Infektionen eingesetzt.

Dabei haben die heute verwendeten Antibiotika nur zwölf verschiedene Angriffspunkte in den Bakterien. Beispielsweise verhindern die Penicilline den Aufbau der Bakterienzellwand, die *Tetracycline* stören die Eiweißproduktion, *Chinolone* wie Ciprofloxacin greifen das Erbgut an. Die Wissenschaft schätzt aber, dass es im Zellmilieu der Bakterien über 100 Ansatzpunkte gibt, um das Wachstum zu stoppen.

Man muss diese Ansatzpunkte durch intensive Forschung jedoch erst lokalisieren und dann die dazu passenden Antibiotika finden.

Die zwölf bekannten „Schwachstellen“ der Bakterien können sich aufgrund von Mutationen so verändern, dass an diese Wirkorte bestimmte Antibiotika nicht mehr binden. Alternativ können Bakterien Antibiotika durch enzymatische Veränderung deaktivieren, wie zum Beispiel Penicilline durch  $\beta$ -Lactamasen, oder Bakterien können „Pumpen“ entwickeln, die eindringende Antibiotika so rasch wieder aus der Zelle entfernen, dass sie gar nicht dazu kommen, ihre Wirkung zu entfalten. Das Tückische ist, dass sich die verschiedenen Arten von Resistenzen in den Genen der Bakterien verankern und dass alles, was von den Bakterien einmal erworben wurde, an andere Bakterien weitergegeben werden kann. Dies geschieht durch den normalen, häufigen Gen-Austausch zwischen Bakterien. Noch ist die Forschung der Anpassungsfähigkeit der Bakterien etwas voraus, aber der Vorsprung verringert sich zusehends.

*Hospitalkeime in Kliniken sind nicht selten.*

### **Eine neue Verantwortung entsteht**

Die Tatsache, dass die Bakterien auf jedes neue Antibiotikum nach einiger Zeit mit einer Resistenz-Entwicklung reagieren, muss als naturgegeben hingenommen werden, zumal jedes Bakterium, das ein Antibiotikum produziert, über einen eigenen Resistenzmechanismus verfügt, um sich vor dem von ihm produzierten Antibiotikum selbst zu schützen. Antibiotika-Bildung und Resistenz sind also miteinander verbunden. Es existieren Resistenzgene, die sich vom Antibiotika-Produzenten aus verbreiten können. Daneben kann eine Resistenz durch Mutation entstehen. Es gibt jedoch Maßnahmen und Regeln, die die Resistenz-Entwicklung und -Verbreitung hinauszögern können. So sollten zum Beispiel unnötige Anwendungen,

zu kurze Therapiezeiten und zu geringe Dosierungen vermieden werden. Durch solche Fehler entsteht ein Selektionsdruck auf die Bakterien, der die Resistenz-Bildung begünstigt. Außerdem sind es nicht nur die Krankheitserreger, die auf Antibiotika reagieren, auch die körpereigene Bakterien-Flora eines jeden Menschen ist von der Antibiotika-Behandlung betroffen. Mehr als 700g des eigenen Körpergewichts sind reine Bakterienmasse; geschätzt wird, dass

#### **BEISPIEL RESISTENZ IM KRANKENHAUS**

Derzeitig steigt die Quote der resistenten Erreger gegen Makrolide, z.B. den Wirkstoff *Erythromycin* rasant an. Für diesen Stoff liegt die Resistenzrate der Hospitalkeime in Deutschland derzeit schon bei 30%. Auch die seit jeher schlecht therapierbaren Keime wie *Klebsiellen* und *Pseudomonaden* entwickeln Resistenzen. Es dauert etwa fünf Jahre bis eine Klinik einen multiresistenten Keim los ist. Hygiene und optimierte Therapiemaßnahmen sind die effektivste Gegenmaßnahme. Nicht bezahlbar ist es, Patienten auf Isolierstationen zu verbannen.

als 700g des eigenen Körpergewichts sind reine Bakterienmasse; geschätzt wird, dass



etwa 300-500 verschiedene Bakterienarten den gesunden menschlichen Körper bewohnen. Auch hier können Resistenzen entstehen und an andere Bakterien weitergegeben werden. Im Jahre 2000 gab es in den USA 160 Millionen Verschreibungen von Antibiotika, das entspricht ca. 23.000.000 kg Wirkstoff! Hinzu kommen die vielen Tonnen Antibiotika in der Massentierhaltung. Wen wundert es dann eigentlich, dass dies nicht gut geht? Antibiotika sind Heilmittel und sollten kritisch und streng indiziert eingesetzt werden, d.h. zum Beispiel nur gegen Krankheitserreger, gegen die sie nachweislich wirken, und nur bei Infektionen, die lebensbedrohlich werden können. Mindestens genauso wichtig ist aber die Suche und Entdeckung neuartiger Antibiotika, die zu Marktprodukten entwickelt werden können. Durch Änderung des Umgangs mit Antibiotika und durch verstärkte Forschung hätte die Menschheit den größten Nutzen. Geschieht beides nicht, werden wir alle das Nachsehen haben.

### Mit Naturstoff-Forschung zu neuen Antibiotika

Durch moderne Methoden und Techniken in der Naturstoff-Forschung können neue Antibiotika entdeckt und neue Erkenntnisse über Wirk- und Abwehrmechanismen in Bakterien gewonnen werden. Die pharmazeutische Forschung kann gerade heute sehr optimistisch ans Werk gehen. Die neuesten Technologien der Analytik haben die Naturstoff-Entdeckung effektiver gemacht, und mithilfe der *Genom*- und *Proteom*-Forschung können wir besser verstehen, wie Bakterien leben und wie wir

sie wirksam bekämpfen können. Dass Naturstoffe Produkte mit hohem Wertschöpfungspotenzial sind und große Umsatzchancen am Markt haben, ist allgemein anerkannt und bewiesen. In den letzten 20 Jahren leiten sich

#### BEISPIEL RESISTENZ AUS DER GEFLÜGELMAST

Gegenwärtig werden Fluorchinolone als Antibiotika in der Humanmedizin und zugleich auch in der Tiermast verwendet. Gegen dieses Antibiotikum sind in Deutschland schon über 43% aller Geflügelsalmonellen resistent. Patienten mit einer Salmonellen-Infektion können nicht mehr mit den Fluorchinolonen behandelt werden. Zukünftig bedarf es weltweit verbindlicher Regeln, wie mit bestimmten Antibiotika umzugehen ist. Alles andere ist verantwortungslos.

etwa die Hälfte der neuen niedermolekularen Wirkstoffe auf dem Markt von Naturstoffen ab. Bei Antiinfektiva und bei Krebsmedikamenten liegt der Anteil sogar deutlich höher. Durch chemische Synthese lassen sich neue Antibiotika nur in Ausnahmefällen gewinnen, wie zum Beispiel *Linezolid*. Naturstoffe sind seit Jahr-millionen in der Umwelt und stehen oder standen mit allen Entwicklungsformen des Lebens in Berührung. Die Stoffe „passen“

einfach in biologische Systeme und sind deshalb die besten, von der *Evolution* optimierten Kandidaten, um das Problem der fehlenden Therapeutika zu lösen. Der gerade im Jahr 2006 aus einem Actinomyceten-Stamm isolierte Naturstoff Platensimycin, der gegen

### Evolution

(lat.: *evolvere* = abwickeln, entwickeln)  
Ein Prozess, bei dem durch Reproduktion oder Replikation von einem System Kopien hergestellt werden, die sich voneinander und von ihrem Ursprungssystem durch Variation unterscheiden und bei dem nur ein Teil dieser Kopien auf Grund von Selektion für einen weiteren Kopiervorgang zugelassen wird.

### Genom

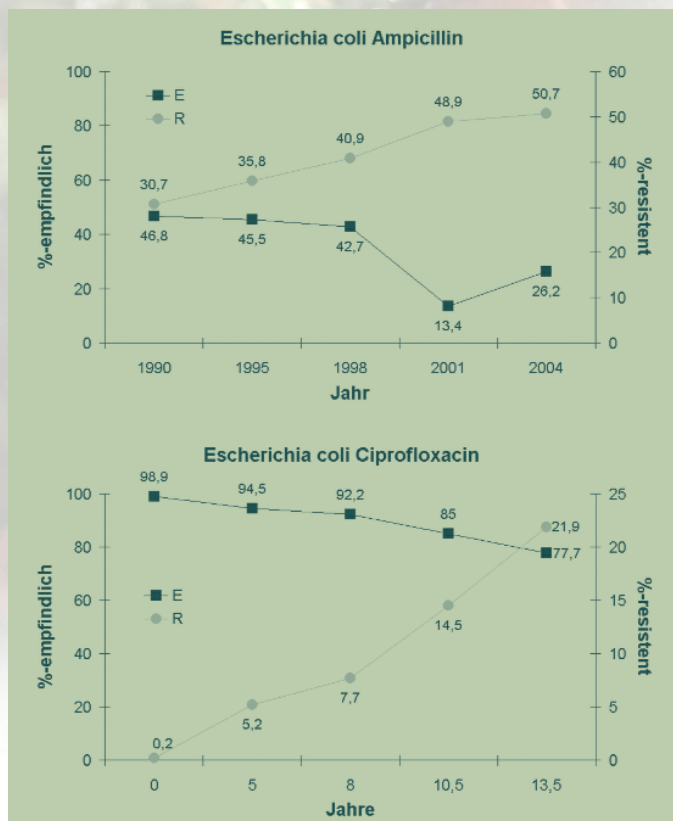
Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien (Prokaryonten) meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzliche Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

### Linezolid

Vertreter aus der Klasse der synthetischen Oxazolidinon-Antibiotika. Linezolid wirkt vor allem auf Gram-positive Erreger, hemmt die bakterielle Proteinsynthese.

### Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.



Besorgniserregende Resistenzentwicklungen bei Antibiotika  
Daten: M. Kresken, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Rheinbach

**Daptomycin**

Von Streptomyceten produziertes Lipopeptid-Antibiotikum; wirkt auf Gram-positive, auch zahlreiche multiresistente Krankheitserreger, bindet an die Zellmembran (Störung der Ionenverteilung).

viele resistente Keime wirkt, und chemisch in eine neue Naturstoff-Gruppe gehört, bestätigt diese Hypothese. Natürlich darf man dabei nicht vergessen, dass zwischen der Entdeckung eines Antibiotikums und seiner Markteinführung viele Jahre liegen und die Entwicklungskosten die 500 Millionen Dollar-Grenze durchaus überschreiten können.



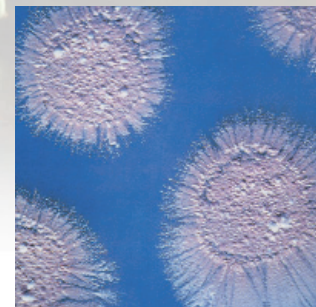
*Streptomyces sp. auf Agarplatte*

Die Schätze der Natur auch für die Medizin nutzbar zu machen, ist eine Menschheitsaufgabe. Hinsichtlich der Infektionskrankheiten fällt auf, dass 2002 unter den 90 in den USA neu zugelassenen Medikamenten kein einziges Antibiotikum war, 2003 waren es nur zwei und auch in den Jahren davor sind mit *Daptomycin* und Linezolid nur zwei wirklich neue Strukturtypen entdeckt worden. Dies muss nachdenklich stimmen, zumal man weiß, dass viele große Pharmafirmen die Antiinfektiva- und Naturstoff-Forschung eingestellt haben. Sicher sind solche Entscheidungen mit Marktanalysen und der Abwägung von Marktchancen verknüpft. Es könnte aber auch sein, dass kleine Biotechnologie-Unternehmen die Entwicklung neuer Antiinfektiva heute zielgerichteter und effektiver übernehmen können und sollten. Um diesen Weg erfolgreich gehen zu können, brauchen diese kleinen Firmen viel Unterstützung, auch von Seiten der pharmazeutischen Großindustrie.

die Situation beherrschbar zu gestalten. Es besteht kein Zweifel: Nur mit neuen Naturstoffen, die gegen heute bereits resistente Krankheitserreger wirken, haben wir eine Chance.

.....  
*Stephanie Grond und Axel Zeeck*

Wir haben die Bakterien, insbesondere die pathogenen unter ihnen, in den letzten Jahren einfach unterschätzt. Wir erkennen jetzt, dass von ihnen wieder eine wachsende Bedrohung ausgeht. Verbesserte Therapieregeln beim Umgang mit Antibiotika und neue Forschungsergebnisse sind erforderlich, um



*Verschiedene Actinomyceten auf Agarplatten*

Weiterführende Literatur

Nussbaum FV, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Häbich D: Antibakterielle Naturstoffe in der medizinischen Chemie - Exodus oder Renaissance? (2006), *Angewandte Chemie* **118**, 5194-5254

Newman DJ, Cragg GM, Snader M: Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002 (2003), *J. Nat. Prod.* **66**, 1022-1037

Schwarzkopf A: Multiresistente Bakterien auf dem Vormarsch (2005), *Der Allgemeinarzt* **1**, 24-27

Heinzl S: Neue Antiinfektiva (2003), *Chemotherapie Journal* **12**, 21-28

Overbye KM, Barrett JF: Antibiotics: where did we go wrong? (2005), *Drug Discovery Today* **10**, 45-52

Müller-Kuhrt L: Putting nature back into drug discovery (2003), *Nature Biotechnology* **21**, 602

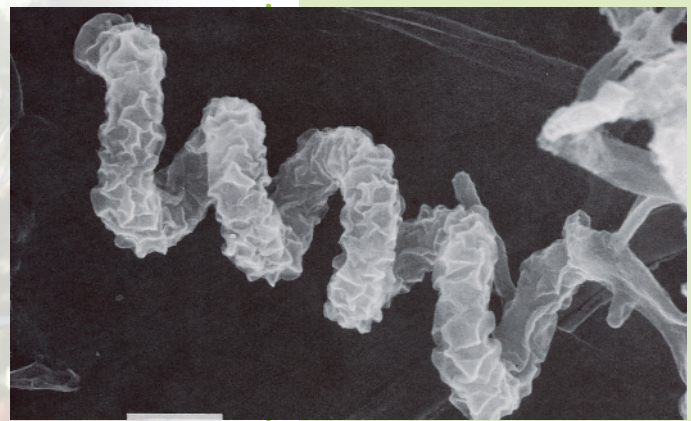
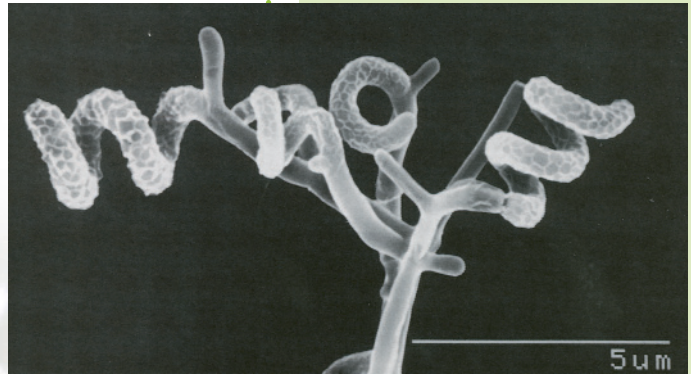
Pearson H: Antibiotics faces uncertain future (2006), *Nature* **441**, 260

Internetlinks

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
[www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)

Initiative „Zündstoff-Antibiotika-Resistenz“  
<http://zuendstoff-antibiotika-resistenz.de/frame.html>

Antibiotika-Übersicht  
[www.antibiotikum.de/antibiotika/resistenzen.php](http://www.antibiotikum.de/antibiotika/resistenzen.php)



*Streptomyces hygrosopicus* (oben) und *Streptomyces plicatospous* (unten) im Elektronenmikroskop.