

FCI
FONDS DER
CHEMISCHEN
INDUSTRIE



Themengebiet: Schule, Ausbildung, Bildung

Unterrichtsmaterial Antibiotika

Der Wettlauf mit den Keimen



Dieses Unterrichtsmaterial ist in Zusammenarbeit mit dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), dem Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) und dem Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) entstanden und steht auch unter www.vci.de/fonds zum Download bereit.

Die CD-ROM enthält Vorschläge für Experimente und Arbeitsblätter. Zudem sind die Abbildungen des Text heftes hinterlegt. Zur Anwendung der CD-ROM: Sie müssen nicht online sein, sondern lediglich Ihren Browser aktivieren.

ARBEITSBLÄTTER	THEMA	NIVEAU/INHALT/KOMPETENZBEREICH	KAPITEL
1	BAKTERIEN UND VIREN ALS KRANKHEITSERREGER	SEK I Inhalt: Immunbiologie (Krankheitserreger) Kompetenzbereich: Fachwissen, Erkenntnisgewinnung	4
2	WIE WIRKEN ANTIBIOTIKA GEGEN BAKTERIEN UND WARUM SCHADEN SIE DEN MENSCHLICHEN ZELLEN NICHT?	SEK II Inhalt: Zellbiologie Kompetenzbereich: Fachwissen	5
3	AUF DER SUCHE NACH DEM RICHTIGEN ANTIBIOTIKUM – ANTIBIOGRAMM –	SEK I Inhalt: Immunbiologie (Krankheitserreger) Kompetenzbereich: Erkenntnisgewinnung	5
4	WIE ENTSTEHEN RESISTENTE BAKTERIEN?	SEK II Inhalt: Evolution (Antibiotika-Resistenzen) Kompetenzbereich: Fachwissen, Kommunikation	6
5	PACKUNGSBEILAGE	STUFE SI, SII Kompetenzbereich: Kommunikation, Bewertung	11
6	ARZT-PATIENT-GESPRÄCH	SEK I Inhalt: Immunbiologie (Krankheitserreger) Kompetenzbereich: Kommunikation	11
7	PODIUMSDISKUSSION: WIE KANN ANTIBIOTIKA-RESISTENZ BEKÄMPFT WERDEN?	SEK II Inhalt: Evolution (Antibiotika-Resistenzen) Kompetenzbereich: Kommunikation, Bewertung	7-12
8	ANTIBIOTIKA IN DER UMWELT	SEK II Inhalt: Ökologie Kompetenzbereich: Fachwissen	13-14

EXPERIMENTE	THEMA	NIVEAU/INHALT/KOMPETENZBEREICH	KAPITEL
1	ANTIMIKROBIELLE WIRKSTOFFE AUS PFLANZEN	SEK II Inhalt: Immunbiologie (Antibiotika, Vorbild Natur) Kompetenzbereich: Erkenntnisgewinnung	10
2	WIE SCHNELL KÖNNEN SICH INFektionen AUSBREITEN? – EIN MODELLVERSUCH –	SEK I Inhalt: Immunbiologie (Krankheitserreger) Kompetenzbereich: Erkenntnisgewinnung	12
3	NACHWEIS VON MIKROORGANISMEN	STUFE: SI Inhalt: Immunbiologie (Krankheitserreger) Kompetenzbereich: Erkenntnisgewinnung	12

Zuordnung zu den Kompetenzbereichen auf Grundlage von: Sekretariat der Ständigen Konferenz der Kultusminister der Länder in der Bundesrepublik Deutschland (2005). Beschlüsse der Kultusministerkonferenz – Bildungsstandards im Fach Biologie für den mittleren Schulabschluss. Luchterhand: München, Neuwied. (Stand: 15.01.2017)

1	METHODISCH-DIDAKTISCHE HINWEISE	6
2	EINLEITUNG	10
3	HISTORISCHE ENTWICKLUNG	12
4	BAKTERIEN UND VIREN	18
5	ANTIBIOTIKA-WIRKUNG	22
6	ANTIBIOTIKA-RESISTENZEN	28
7	ENTWICKLUNG RESISTENZBRECHENDER ANTIBIOTIKA	34
8	SO WIRD EIN NEUES ANTIBIOTIKUM ERFUNDEN UND ERPROBT	42
9	INTERNATIONALE FORSCHUNG	44
10	PRODUKTION VON ANTIBIOTIKA	46

11	UMSICHTIGER GEBRAUCH DURCH ARZT UND PATIENT	48
12	SCHUTZ VOR ANSTECKUNG	50
13	ANTIBIOTIKA-ANWENDUNG BEI TIEREN	52
14	ANTIBIOTIKA UND UMWELT	56
	LITERATUR	58
	GLOSSAR	60
	IMPRESSUM	62

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im gesamten Textheft die männliche Sprachform gewählt.
Im Glossar können die mit * markierten Begriffe nachgeschlagen werden.*

Es vergeht kaum ein Tag, an dem nicht über Krankenhauskeime und Antibiotika-Resistenzen berichtet wird. Nach einer Medienanalyse des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), die neun überregionale Printmedien und sechs Onlinemedien berücksichtigte, wurden zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2013 über 3.000 Beiträge zum Thema veröffentlicht, Tendenz steigend.

Nicht zuletzt wegen der großen gesellschaftlichen Relevanz gewinnt das Thema „Antibiotika“ auch Bedeutung für den Schulunterricht.

Allein in Deutschland sterben jährlich bis zu 15.000 Menschen an den Folgen von Infektionen mit multiresistenten Keimen. Eine der Ursachen für die Ausbildung von Resistenzen ist die falsche oder überflüssige Anwendung von Antibiotika. So ist vielfach nicht bekannt, dass Antibiotika keine Mittel gegen virale Infektionen darstellen. Insofern hat der korrekte Umgang mit Antibiotika viel mit *Bildung und Wissen* der Menschen zu tun. Die aus dem übermäßigen Gebrauch resultierenden Konsequenzen gehen uns alle an und sollten den Schülerinnen und Schülern an geeigneten Beispielen verdeutlicht werden. In diesem Zusammenhang muss es auch ein Ziel des Schulunterrichts sein, die Komplexität der Entwicklung neuer Antibiotika aufzuzeigen. Die Herausforderung, neue Wirkstoffe zu entwickeln, die die Krankheitserreger gezielt abtöten, die nützlichen Mitbewohner im menschlichen Körper jedoch unbehelligt lassen, kann nur mit einem enormen Forschungsaufwand gelingen, den nicht allein die Arzneimittelfirmen stemmen können.

Die Geschichte der Entdeckung und Entwicklung des Penicillins ist außerdem ein anschauliches Beispiel dafür, wie aus einer zufälligen Beobachtung durch systematische und wissenschaftliche Weiterentwicklung ein Medikament entsteht. Die Entwicklungsgeschichte der Antibiotika bietet somit vielfältige Ansatzpunkte, den Weg der naturwissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung im Sinne der Vermittlung von *Nature of Science (NoS)* exemplarisch zu verdeutlichen.

Ein weiterer Aspekt betrifft die Verwendung von Antibiotika für die Bekämpfung von bakteriellen Erkrankungen bei Nutztieren und die damit einhergehende Verbreitung dieser Wirkstoffe in der Umwelt. Diese Thematik wird regelmäßig von den öffentlichen Medien aufgegriffen und darf daher im Schulunterricht nicht unberücksichtigt bleiben.

Unter fachlicher Perspektive sind die Themen rund um Antibiotika vorwiegend im Biologieunterricht zu verorten. Im Chemieunterricht spielen sie gegenwärtig nur eine untergeordnete Rolle. Sie können allerdings dort zur Sprache kommen, wo im Lehrplan das Themenfeld „Medikamente“ ausgewiesen ist. Hier bietet sich dann eine Zusammenarbeit mit den Biologielehrkräften an. Darüber hinaus ist es durchaus zielführend, das Thema fächerübergreifend auch unter historischer und sozialkundlicher Perspektive zu betrachten.

Wie die Vorschläge für Arbeitsmaterialien zeigen, werden alle Kompetenzbereiche der Bildungsstandards (Fachwissen, Erkenntnisgewinnung, Kommunikation und Bewertung) angesprochen. Das experimentelle Arbeiten mit Bakterien und Antibiotika unterliegt im Schulunterricht allerdings gewissen Einschränkungen.

In Tabelle A werden exemplarisch Hinweise für den Einsatz des Unterrichtsmaterials auf der Basis des Kernlehrplans Biologie in NRW aufgezeigt. Vergleichbare Anwendungen des Themas lassen sich auch in den Plänen der anderen Bundesländer finden.



Mögliche Zuordnung der Unterrichtsmaterialien zu Antibiotika am Beispiel der Kernlehrpläne Biologie
Gymnasium/Gesamtschule SI und SII (Stand: 15.01.2017)

KAPITEL	MÖGLICHER BEZUG ZUM KERNLEHRPLAN	IDEEN FÜR DEN UNTERRICHT
2. EINLEITUNG	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren Geförderte Kompetenz: Erkenntnisgewinnung (Daten interpretieren, Fragen entwickeln, Hypothesen aufstellen...)	Diagramme zur Veränderung des Vorkommens/ Behandlungserfolges von Tuberkulose analysieren/interpretieren/zeichnen Problematisierung für Resistenz
3. HISTORISCHE ENTWICKLUNG	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren Geförderte Kompetenz: Kommunikation	Mystery-Karten Vortrag/Interview Nobelpreisträger
4. BAKTERIEN UND VIREN	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren Geförderte Kompetenz: Beschreiben typischer Merkmale von Bakterien: Wachstum, Koloniebildung, Hülle, Andockstelle, Erbmaterial. Prinzip der Vermehrung von Viren Erkenntnisgewinnung: Nutzen von Modellen und Modellvorstellungen...	Mikroskopie Erarbeiten und Analyse von Bakterien-Strukturmodellen Vergleich mit Modellen von Viren und tierischen Zellen (Warum wirken Antibiotika nicht gegen Viren? Warum schädigen Antibiotika nicht die menschlichen Zellen?) Bakterien: Nutzen für den Menschen
5. ANTIBIOTIKA-WIRKUNG	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren und/oder Stufe: SII, EF Inhaltsfeld: Zellbiologie, Enzymatik	ggf. Arbeit mit den selbst erstellten Modellen Wechsel der Repräsentationsformen (Text zu Bild z. B.)
6. RESISTENZEN	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren und/oder Stufe: SII, Q1/Q2 Inhaltsfeld: Genetik, Evolution	Steckbriefe zu ESKAPE-Keimen entwerfen
7. ENTWICKLUNG RESISTENZ-BRECHENDER ANTIBIOTIKA	Stufe: SI Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren und/oder Stufe: SII Inhaltsfeld: Zellbiologie, Genetik	Textarbeit, Skizzen, Zeitstrahl, Interview, Flussdiagramm

KAPITEL	MÖGLICHER BEZUG ZUM KERNLEHRPLAN	IDEEN FÜR DEN UNTERRICHT
8. SO WIRD EIN NEUES MEDIKAMENT ERFUNDEN UND ERPROBT	Stufe: SI Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren Geförderte Kompetenz: Erkenntnisgewinnung	Flussdiagramm anhand eines Beispiels
9. INTERNATIONALE FORSCHUNG	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren	Podiumsdiskussion (Rollen: Unternehmer,...)
10. PRODUKTION VON ANTIBIOTIKA	Stufe: SII Inhaltsfeld: Genetik, Enzymatik	Textarbeit
11. UMSICHTIGER GEBRAUCH DURCH ARZT UND PATIENT	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren Geförderte Kompetenz: Bewertung, Kommunikation	Arzt-Patient-Dialoge
12. SCHUTZ VOR ANSTECKUNG	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren Geförderte Kompetenz: Erkenntnisgewinnung	Modellversuch Infektionsausbreitung, Versuche auf Nährböden in Petrischalen, Erstellung eines Hygieneleitfadens
13. ANTIBIOTIKA- ANWENDUNG BEI TIEREN	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren und/oder Inhaltsfeld: Energiefluss und Stoffkreisläufe Fachlicher Kontext: Erkunden eines Ökosystems Geförderte Kompetenz: Bewertung und/oder Stufe: SII, Q1/Q2 Inhaltsfeld: Ökologie Geförderte Kompetenz: Bewertung	Flussdiagramm
14. ANTIBIOTIKA UND UMWELT	Stufe: SI, 7-9 Inhaltsfeld: Kommunikation und Regulation Fachlicher Kontext: Krankheitserreger erkennen und abwehren und/oder Inhaltsfeld: Energiefluss und Stoffkreisläufe Fachlicher Kontext: Erkunden eines Ökosystems Geförderte Kompetenz: Bewertung und/oder Stufe: SII, Q1/Q2 Inhaltsfeld: Ökologie	Textarbeit

Ministerium für Schule und Weiterbildung des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) (2008): Kernlehrplan für das Gymnasium- Sekundarstufe I in Nordrhein-Westfalen Biologie. Frechen: Ritterbach.

Ministerium für Schule und Weiterbildung des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) (2014): Kernlehrplan für die Sekundarstufe II Gymnasium/ Gesamtschule in Nordrhein-Westfalen Biologie. Frechen: Ritterbach.

Alexander Fleming, der Entdecker des Penicillins, sollte Recht behalten. Anlässlich der Verleihung des Nobelpreises 1945 warnte er: „Die Zeit wird kommen, in der Penicillin von jedermann in Geschäften gekauft werden kann. Dadurch besteht die Gefahr, dass der Unwissende das Penicillin in zu niedrigen Dosen verwendet. Indem er die Mikroben nun nicht tödlichen Mengen aussetzt, macht er sie resistent.“

Dass 70 Jahre später ein Rückfall in die Zeit vor dem Penicillin nicht mehr auszuschließen ist, liegt nicht nur an der phänomenalen Anpassungsfähigkeit der Bakterien, sondern auch und vor allem an der unsachgemäßen Anwendung von Antibiotika bei Mensch und Tier.

Ärzte, aber auch Politiker sind besorgt. Im Sommer 2015 stand die beängstigende Entwicklung der Antibiotika-Resistenzen sogar auf dem Programm der Regierungschefs der sieben führenden Industrienationen und wurde im Juli 2017 beim Gipfeltreffen der G20 in Hamburg erneut aufgegriffen. Obwohl Antibiotika in vielen Ländern bis heute verschreibungspflichtig sind, hat falscher und inflationärer Einsatz viele Bakterien resistent oder sogar multiresistent gemacht.

Der Wettlauf mit den Keimen

Ein Beispiel: Der Tuberkulose-Erreger (*Mycobacterium tuberculosis*) ist weltweit einer der tödlichsten Krankheitskeime. Die Behandlung der Krankheit ist langwierig und nebenwirkungsreich, und die Zahlen sind erschreckend: 2014 starben 1,5 Millionen Menschen an Tuberkulose, über neun Millionen Menschen erkrankten neu. Doch was wirklich große Sorgen bereitet, ist, dass immer mehr Betroffene an multiresistenten Tuberkulose-Bakterien erkranken, die gegen die wichtigsten Medikamente unempfindlich sind.

Wie das Beispiel zeigt, können Mediziner und Wissenschaftler den Wettlauf mit den Keimen nur durch stetige Entwicklung neuer Wirkstoffe gewinnen. Derzeit arbeiten weltweit eine Reihe großer und mehr als 40 kleine und mittlere Unternehmen an neuen Antibiotika und anderen antibakteriell wirksamen Medikamenten.



Mycobacterium tuberculosis



Allerdings hat es sich mittlerweile als äußerst schwierig erwiesen, noch Antibiotika-Klassen mit neuem Wirkprinzip zu finden. Und die Ertragsmöglichkeiten mit solchen Präparaten sind meist gering, weil sie nur als Notfallmittel bei Patienten, denen sonst nichts mehr hilft, eingesetzt werden. Deshalb ist absehbar, dass sich solche neuen Antibiotika nicht allein über ihren Ertrag refinanzieren können; forschende Firmen könnten daher künftig auf Partner angewiesen sein, die die ökonomischen Risiken und Lasten mit ihnen schultern.

Vorbeugen ist besser als heilen

Die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen muss am besten aus vielen Richtungen gleichzeitig bekämpft werden, und dazu kann jeder beitragen.

Eine sehr effektive Maßnahme ist Hygiene. Bis zu 80 Prozent aller ansteckenden Krankheiten werden durch die Hände übertragen. Ob beim Händeschütteln, Naseputzen, beim Toilettengang oder beim Streicheln eines Tieres: Regelmäßiges und gründliches Händewaschen verhindert, dass Keime über die Schleimhäute von Mund,

Nase oder Augen in den Körper eindringen und eine Infektion auslösen.

Als weitere wirksame Vorsorgemaßnahme gegen eine Reihe von bakteriellen Infektionskrankheiten hat sich das Impfen bewährt – und zwar sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin. Die Impfungen schützen die Geimpften selbst und über die Herdenimmunität auch viele Ungeimpfte.

Und wenn doch eine Infektion mit Antibiotika behandelt werden muss, hilft die richtige Einnahme, Resistenzen zu vermeiden: so viel, so oft und so lange, wie vom Arzt verordnet.

Wie aus dem Nichts fielen sie über die Menschen her und entvölkerten ganze Landstriche. Pest, Diphtherie, Kindbettfieber, Tuberkulose, Lungenentzündung, Scharlach, Syphilis, Wundbrand, Cholera und andere bakterielle Infektionskrankheiten hielten seit jeher die Menschen in Atem. Albrecht Dürer stellte die Seuchen in seinem Holzschnitt von 1498 als einen der Apokalyptischen Reiter dar – neben Krieg, Hungersnot und dem Tod selbst.



Die Killer von einst

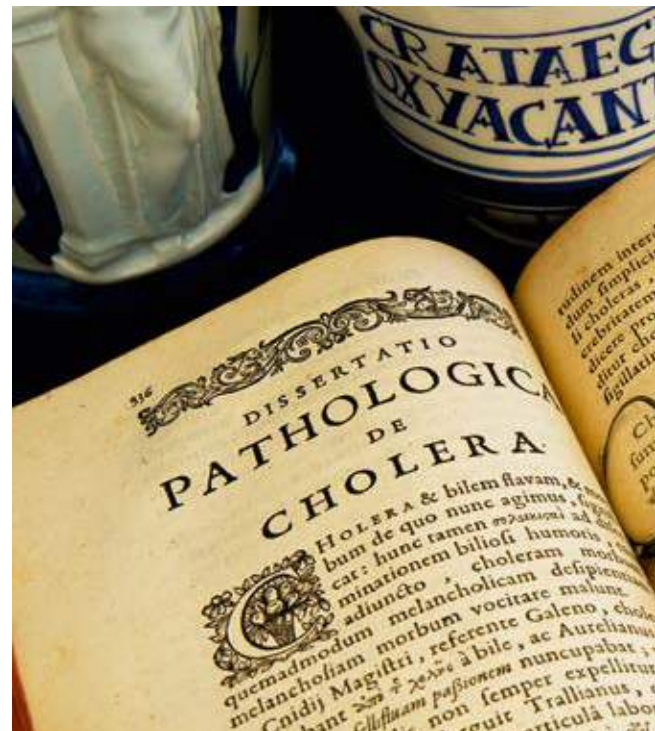
Zu den größten Killern gehörten ohne Zweifel die Pest und später die Cholera. Die erste große Pestwelle rollte im 6. Jahrhundert über Europa hinweg, flaute zunächst ab, kehrte nach zehn bis zwölf Jahren zurück und setzte dieses Verderben bringende Wechselspiel bis ins 8. Jahrhundert fort.

Die nächste Welle folgte 1347 und übertraf mit ihrer Wucht alles bislang Dagewesene. Jeder Dritte fiel ihr damals zum Opfer, insgesamt 25 Millionen Menschen in ganz Europa. Einfallstore für die Seuchen waren damals die Hafenzentren und Handelsknotenpunkte Kaffa auf der Krim und Messina auf Sizilien. Dort wurden nicht nur Waren, sondern auch Erreger ausgetauscht, was die

Menschen damals freilich noch nicht wussten. So konnte der Tod ungehindert über Europa hinwegfegen und Schneise um Schneise schlagen, von Italien nach Frankreich, über die Alpen nach Deutschland. Mit dem Schiff kam er schließlich nach Großbritannien, Irland und Skandinavien und von dort zurück nach Russland – bis sich der tödliche Kreis in Kaffa wieder schloss. Das Ende dieses Todeszuges markiert für den österreichischen Schriftsteller und Gelehrten Egon Friedell (1878–1938) auch das Ende des Mittelalters und den Beginn der Neuzeit.

Gleichwohl waren die Menschen auch in den folgenden Jahrhunderten den Launen der Krankheit ausgesetzt. Wie im Sommer 1665, als die Pest London heimsuchte. Augenzeuge war damals der erst fünfjährige Daniel Defoe. In seinem 1722 erschienenen Buch „A Journal of the Plague Year“ (Die Pest zu London) sagte er auch etwas über die Abwehrmaßnahmen, etwa „dass jedes befallene Haus mit einem roten Kreuz von einem Fuß Länge zu kennzeichnen war, und dicht über dem Kreuz waren die Worte Herr, habe Erbarmen mit uns anzubringen. Ferner war das Haus für die Dauer von vier Wochen verschlossen zu halten und vor jedes dieser Häuser ein Wachmann zu postieren.“

Trotzdem starben innerhalb eines Jahres in London rund 70.000 Menschen.



Leben und Sterben in Zeiten der Cholera

In den Folgejahren kam es immer wieder zu Pestepidemien, die sich aber mehr oder weniger lokal austobten. Allerdings gesellte sich im 19. Jahrhundert zur Pest ein anderes Schreckgespenst: die Cholera, auch asiatische Hydra genannt. Tatsächlich löste sie in dieser Zeit die Pest als Synonym für Krankheit, Leiden und Tod ab. Im Jahr 1832 überfiel die Hydra Paris, das damals als sauberste und zivilisierteste Stadt Europas galt. „Es war, als ob die Welt unterginge“, schrieb Heinrich Heine in sein Tagebuch. „Wo man nur hinsah auf den Straßen, erblickte man Leichenzüge oder, was noch melancholischer aussieht, Leichenwagen, denen niemand folgte.“

Besonders bitter für die Menschen waren die lähmende Ohnmacht gegenüber den Seuchen und das Gefühl des Ausgeliefertseins. Nicht selten mündete der Frust in Gewaltexzesse und sogar Pogrome. Zur Zeit der Pest traf der geballte Volkszorn meist die Juden, die man verleumdete und der Brunnenvergiftung beschuldigte. In der Zeit der Cholera richtete sich die Gewalt auch gegen Ärzte und Krankenschwestern, denn sie hatten weder eine schlüssige Erklärung für die Ursachen, noch konnten sie die Kranken heilen. In ihrer Hilflosigkeit stellten Ärzte wilde Theorien auf, sahen wie im Falle der Pest die

ungünstige Konstellation der Sterne als mögliche Ursache oder Gottes Strafgericht. Viele Gelehrte schrieben den Seuchenausbruch auch dem Einfluss schlechter Dämpfe zu.

Ein Silberstreif am Horizont

Das änderte sich im 19. Jahrhundert, als zahlreiche Wissenschaftler begannen, sich mit den Krankheitsursachen zu befassen. Allen voran der französische Chemiker und Mikrobiologe Louis Pasteur (1822-1895) und der deutsche Mikrobiologe und spätere Medizin-Nobelpreisträger Robert Koch (1843-1910).



Puzzlestein um Puzzlestein fügte sich im Laufe der Jahre zusammen. Bereits im Jahr 1855 wies der britische Arzt John Snow (1813-1858) die verderbliche Wirkung von verunreinigtem Trinkwasser nach; die moderne Epidemiologie war geboren. Fast 30 Jahre später isolierte Robert Koch aus dem Darminhalt von Choleraleichen den Cholera-Erreger *Vibrio cholerae* und züchtete diesen in Reinkultur. Spätestens Ende des 19. Jahrhunderts war der Wissenschaft klar: Mangelnde Hygiene und Krankheit bedingen sich gegenseitig. Als Robert Koch im Jahr 1892 das von einer Cholera-Pandemie heimgesuchte Hamburg besuchte, soll er angesichts der dort herrschenden haarsträubenden hygienischen Verhältnisse gesagt haben: „Meine Herren, ich vergesse, dass ich mich in Europa befinde.“

Beinahe zur gleichen Zeit entdeckte der Franzose Alexandre Yersin (1863-1943) den nach ihm benannten Pest-erreger *Yersinia pestis*. Dass genau dieser Erreger auch für die Massenepidemien in vorangegangenen Jahrhunderten verantwortlich war, ist heute gesichert. Forscher-

teams haben vor einigen Jahren unabhängig voneinander Knochen und Zähne aus den früheren Massengräbern exhumiert und den Erreger identifiziert und sequenziert*.

Die Jahre von 1880 bis 1910 gelten als die goldene Ära der Mikrobiologie. In dieser Zeit gelang es den Wissenschaftlern, nahezu alle bakteriellen Erreger der bekannten Infektionskrankheiten zu identifizieren. Allerdings: Auch wenn die Wurzel des Übels bekannt war; ein Heilmittel oder Medikament hatte man deswegen noch lange nicht in Händen. Der Durchbruch gelang Paul Ehrlich (1854–1915).

Ein Geheimrat knackt den Code

Als er mit dem Farbstoff Metylenblau und Tierorganen experimentierte, machte der spätere Nobelpreisträger Paul Ehrlich eine entscheidende Entdeckung: Manche Gewebe oder Zellarten ließen sich einfärben, andere nicht. Daraus folgerte er, dass chemische Stoffe nur an ganz bestimmte Zellen im Körper andocken. Sie passen gleich einem Schlüssel nur in bestimmte Schlüssellöcher auf der Zelloberfläche. Analog sollte es möglich sein, chemische Stoffe zu entwickeln, die sich an Erreger binden und diese ausschalten, ohne das menschliche Gewebe zu schädigen. Es war die Geburtsstunde der modernen antibakteriellen Therapie und eine Sternstunde der Medizin überhaupt.

Nur wenig später, Ende 1910, kam das (nach heutigem Verständnis) erste Antibiotikum in den Handel. Es hieß Salvarsan und enthielt den Wirkstoff Arsphenamin gegen den Erreger der Geschlechtskrankheit Syphilis, die Anfang des 20. Jahrhunderts Millionen von Menschen dahinflachte. Das neue Medikament wirkte; die Fallzahlen gingen in einigen Ländern um bis zu 80 Prozent zurück. Ehrlichs Erfolg weckte in vielen Wissenschaftlern den Forscherinstinkt. Zu den besonders erfolgreichen zählte auch der deutsche Pathologe und Chemiker Gerhard Domagk (1895–1964). Er entdeckte Anfang der 1930er Jahre die antibakterielle Wirkung einer Gruppe synthetisierter Farbstoffe, der Sulfonamide.

Zufallstreffer

Im Jahr 1928 experimentierte der Mikrobiologe Alexander Fleming in seinem Labor mit Staphylokokken, den Erregern der Lungenentzündung. Als er eines Tages nach längerer Abwesenheit in sein Labor zurückkehrte, bemerkte er, dass ein Teil der Kulturen von den Sporen eines Schimmelpilzes befallen war. Er war schon drauf und dran, die Probe wegzuwerfen, als ihn eine Beobachtung in Bann schlug: Überall dort, wo sich der Pilz breitmachte, siedelten sich keine Bakterien an – besser noch: Der Schimmel schien die Staphylokokken zurückzudrängen, ja zu vernichten. Offenbar, so schloss er, produzierte der Pilz eine für Staphylokokken tödliche Substanz. Er nannte diese Substanz Penicillin. Wieder und wieder publizierte er seine Beobachtungen in Fachzeitschriften. Aber er fand zunächst kein Gehör, da es ihm nicht gelang, das Penicillin in Reinform herzustellen.

Forscher in Goldgräberstimmung

Bis zum Jahre 1940. Dann fiel dem Oxforder Pathologen Howard Walter Florey (1898–1968) eine Mitteilung Flemings über die bakterizide Wirkung des Pinselschimmels *Penicillium notatum* in die Hände. Seinem Labormitarbeiter Ernst Boris Chain (1906–1979) gelang es schließlich, aus dem Mikrobenstamm reines Penicillin zu

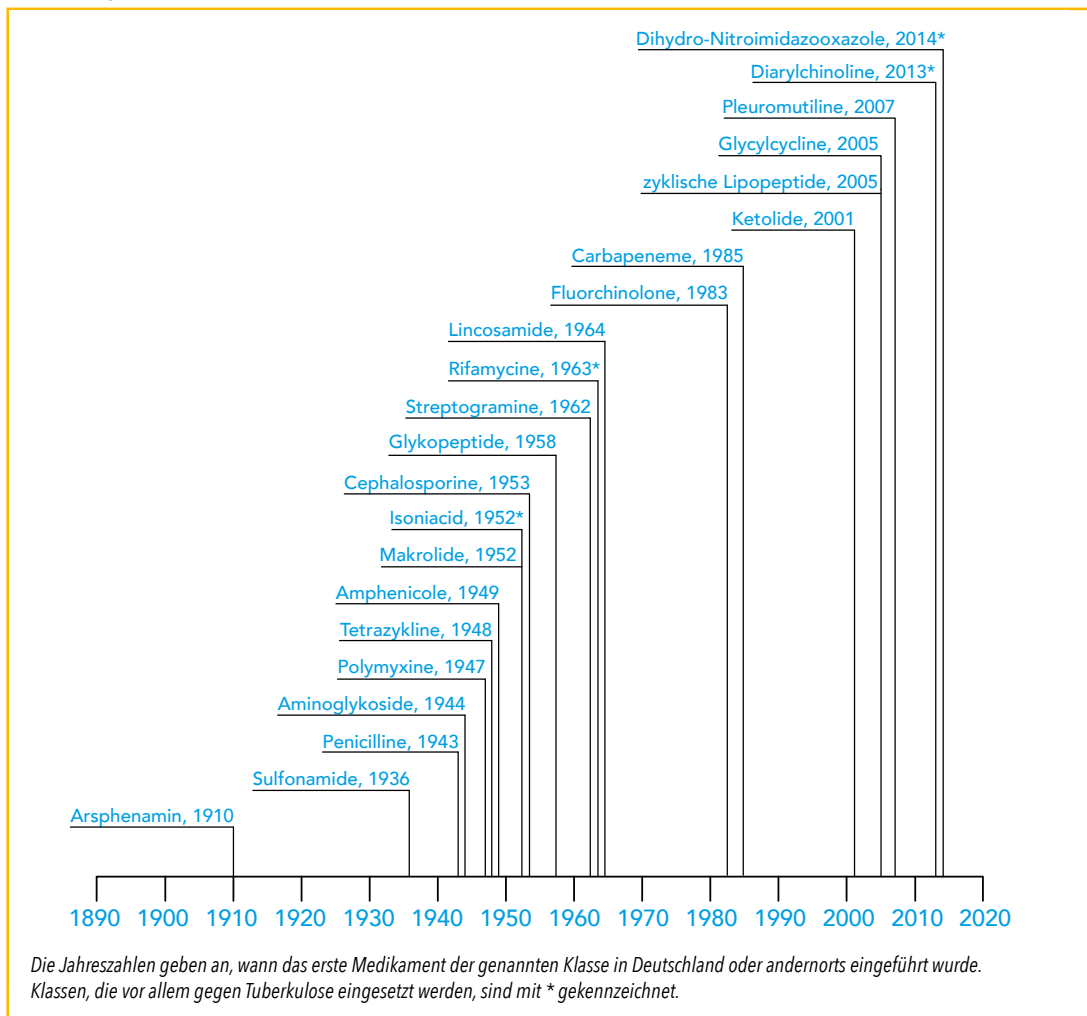


gewinnen. Die Substanz wirkte Wunder und rettete in den letzten Monaten des Zweiten Weltkriegs Tausende vor dem sicheren Tod – in erster Linie Soldaten mit schweren Verwundungen und Wundinfektionen. Die Ärzte erkannten schnell, dass das Mittel nahezu universell einsetzbar war und beispielsweise bei Vereiterungen, Blutvergiftungen, Abszessen und Furunkeln half; darüber hinaus tötete es Erreger von Lungenentzündungen, Hirnhautentzündungen, der Diphtherie, der Gonorrhoe und der Syphilis. Es schien ein Allroundmittel zu sein, und es war begehrt wie kein anderes Arzneimittel. Folgerichtig erhielten Chain, Florey und Fleming im Jahr 1945 den Nobelpreis für Medizin.

Das Penicillin läutete die Antibiotika-Epoche ein und entfachte unter den Forschern eine regelrechte Goldgräberstimmung. Vom Wundermittel Penicillin inspiriert, hatten sie besonders Naturstoffe im Visier – Stoffe, mit denen sich Pilze und Bakterien gegen andere Bakterien zur Wehr setzen. Und der Erfolg ließ nicht lange auf sich warten: Im Jahr 1944 wurde das gegen Tuberkulose wirksame Streptomycin entdeckt, nur vier Jahre später isolierte der US-amerikanische Pflanzenphysiologe Benjamin Minge Duggar (1872–1956) Chlortetracyclin, und 1952 wurde Erythromycin entdeckt. So hoben die Wissenschaftler einen Naturschatz nach dem anderen; parallel begannen sie aber auch, die Naturstoffe durch chemische Veränderungen zu verbessern oder – wie im Falle von Chloramphenicol – synthetisch nachzubilden.

ABBILDUNG 1

Einführung neuer Antibiotika-Klassen weltweit





Den Begriff Antibiotikum hob Selman Waksman (1888–1973) aus der Taufe, dessen Team eine ganze Reihe von Antibiotika, darunter auch das Streptomycin, entdeckte. Waksman selbst wurde für seine Leistung im Jahr 1952 mit dem Medizin-Nobelpreis belohnt. Ursprünglich war der Begriff auf Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen beschränkt; allerdings wurde er später auf alle antibakteriellen Wirkstoffe ausgedehnt, die als Medikament (und nicht nur als Desinfektionsmittel) anwendbar sind, auch auf halb- und vollsynthetische Wirkstoffe. Entsprechend ihrer Struktur unterscheidet man heute mehr als 20 verschiedene Klassen von Antibiotika. Und es wird weiter geforscht, um neue zu entwickeln. Das ist auch zwingend geboten. Denn Bakterien „lernen“, sich gegen die Gifte zu wappnen. Für die Forscher wird es ein ewiger Wettlauf bleiben.

Schicksalsgemeinschaft

Tiere waren und sind des Menschen ständige Begleiter, und unser Schicksal ist in vielerlei Hinsicht eng an das der Tiere geknüpft. Das wird besonders beim Verbreiten von Infektionskrankheiten deutlich. Nach Angaben der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) stammen schätzungsweise mehr als 60 Prozent aller menschlichen Infektionskrankheiten ursprünglich vom Tier.

Wenn Erreger zwischen Tieren und Menschen übertragen werden können, sprechen Wissenschaftler von Zoonosen (altgriech.: zoon für Lebewesen und nosos für Krankheit). Bei den durch Bakterien hervorgerufenen Infektionen zählen hierzu beispielsweise die Brucellose



(übertragen durch nicht pasteurisierte Milchprodukte von Rind oder Schaf) oder die Salmonellose (kontaminierte Lebensmittel).

Beispiele für bedeutende bakterielle Infektionskrankheiten bei Tieren sind nach Angaben des Bundesforschungsinstituts für Tiergesundheit (Friedrich-Loeffler-Institut) die Brucellose, die Lungenseuche bei Rindern, Milzbrand, die Psittakose oder Papageienkrankheit, Rauschbrand, Rotz sowie die Salmonellose und die Vibrionenseuche bei Rindern.

Pioniere waren unter anderem der Bakteriologe Friedrich Loeffler (1852–1915) und der Tierarzt Johann Wilhelm Schütz (1839–1920), die im Jahr 1882 erstmals den Erreger des Rotzes, einer Pferdeseuche, isolierten. Ein solcher Seuchenbefall war in früheren Jahrhunderten kriegsentscheidend, denn Pferde spielten eine bedeutende Rolle im Militär. Überliefert ist ein verheerender Ausbruch in Ungarn, dem rund 20.000 Tiere zum Opfer fielen.

Heute wird vielen Infektionskrankheiten bei unseren Nutztieren durch Impfungen vorgebeugt, und einige dieser Krankheiten konnten so und durch staatliche Kontrollprogramme zurückgedrängt oder sogar ausgerottet

werden. Ein Erfolgsprojekt ist zum Beispiel die Köderimpfung bei Füchsen, mit der es gelungen ist, die Tollwut in weiten Teilen Europas zu tilgen. Ein Meilenstein war auch die erfolgreiche Bekämpfung der Rinderpest. 2011 gab die Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) bekannt, dass die Rinderpest als erste Tierseuche überhaupt weltweit durch Impfung ausgerottet ist.

Neben striktem Hygienemanagement tragen Impfungen darüber hinaus zur Reduktion des Antibiotika-Einsatzes bei, zum Beispiel bei Atemwegsinfektionen der Rinder oder Durchfallerkrankungen bei Schweinen. Antibiotika sind aber weiterhin unverzichtbar, wenn Tiere trotz Vorbeugung an bakteriellen Infektionen erkranken.

HINWEIS

Bezüglich Tiergesundheit laufen beim Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (Friedrich-Loeffler-Institut) auf der Insel Riems und in der zugehörigen Forschungseinrichtung, dem Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen (IBIZ) in Jena, alle Fäden zusammen.

www.fli.de/de/home/



Der niederländische Tuchhändler Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723) war der Erste, der Bakterien entdeckt und beobachtet hat. Das tat er mit einem seiner rund 500 selbst gebauten Mikroskope.

Heute kennt die Wissenschaft Myriaden von Bakterienarten; wie viele es genau gibt, weiß niemand. Eines ist jedoch sicher: Sie tummeln sich überall – auch an für uns ungemütlichen Orten: im Packeis, in mehr als 100 Grad heißen Quellen, tief unten in Goldminen, und manche fühlen sich sogar in Säure wohl. Alle Rekorde schlägt allerdings das Bakterium *Deinococcus radiodurans*. Es hält selbst radioaktiver Strahlung stand, die 10.000-mal stärker ist als die Dosis, die für Menschen tödlich ist.

Fluch und Segen der Winzlinge

Allein die Zahl der Bakterien, die an und im menschlichen Körper leben, ist galaktisch: Es sind rund 100 Billionen (10^{14}). Die meisten davon sind im Darm angesiedelt und leben in stiller Eintracht mit uns – ja, sie sind für uns sogar lebensnotwendig. Denn sie helfen uns beispielsweise beim Verdauen und dabei, an Nährstoffe und Vitamine heranzukommen. Hätten wir sie nicht als Helfer, müssten wir weit mehr essen als die 30 Tonnen Nahrung, die wir während unseres Lebens im Schnitt durch unseren Darm schleusen.

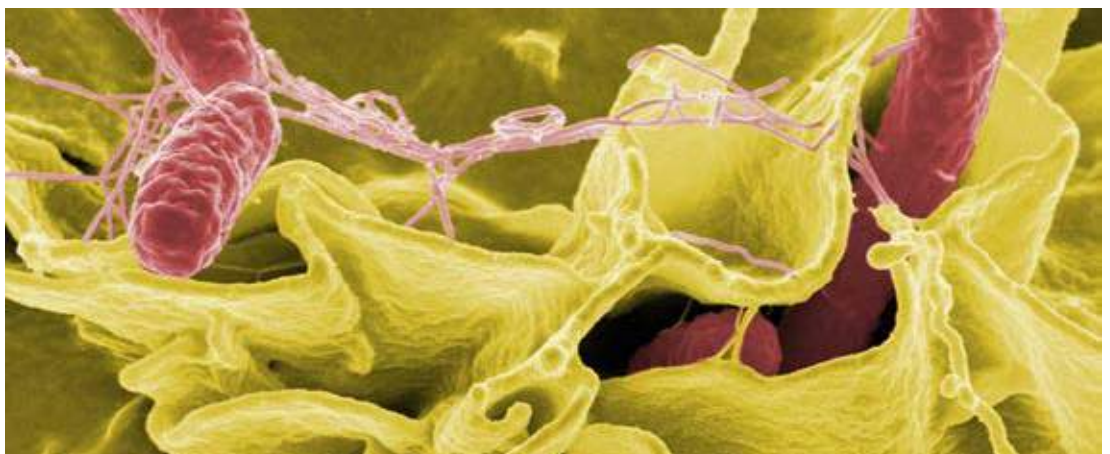
Die Wissenschaftler wissen inzwischen, dass bestimmte Bakterienarten ganz bestimmte Körperregionen bevorzugen. Streptokokken leben im Rachen, und Propionio- oder Corynebakterien kommen auf der Haut vor. Wie



Staphylokokken-Kolonien auf Agarplatten

viele jedoch wo und in welchem Verhältnis leben, variiert von Mensch zu Mensch. Klar ist: Jeder Mensch ist von einer für ihn typischen Mikrobe-Mixtur (Mikrobiom*) besiedelt. Dieses Mikrobiom erhalten wir bereits bei unserer Geburt von der Mutter und danach zum Beispiel über die Muttermilch und den Kontakt mit der Umwelt.

Diese Bakterien leben in Symbiose mit uns, verdrängen andere – potenziell schädliche – Mikroorganismen und trainieren unser Immunsystem. Je größer deren Vielfalt ist, desto niedriger ist unsere Anfälligkeit gegenüber Autoimmun- und Stoffwechselerkrankungen wie Asthma, Fettleibigkeit und Diabetes. Diese Krankheiten nehmen in den letzten Jahren zu, und renommierte Mikrobiologen führen dies unter anderem auf Dysbiosen zurück, das heißt auf ein Mikrobiom, das aus dem Gleichgewicht geraten ist.



Salmonellen unter dem Elektronenmikroskop

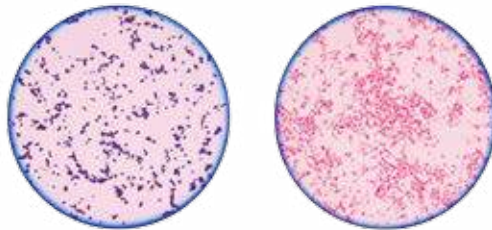
Neben den für Menschen nützlichen Bakterien gibt es aber auch viele, die schwere Infektionskrankheiten auslösen können. Dazu gehören das Hautbakterium *Staphylococcus aureus*, Durchfall auslösende Salmonellen, der Magenkeim Helicobacter, Chlamydien, Legionellen etc. Oft sind Antibiotika dann die letzte lebensrettende Option. Da man aber bei einer Infektionskrankheit von den Symptomen nicht ohne Weiteres auf die Verursacher – also Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze – schließen kann, ist für eine gezielte Therapie ein sicherer Nachweis erforderlich.

Dem Täter auf der Spur

Besteht der Verdacht auf eine bakterielle Infektion, nimmt der Arzt eine Probe (Stuhl-, Harn-, Blut- oder Wundsekretprobe). Einen ersten Hinweis liefert der Blick ins Mikroskop, denn manchmal lassen sich die Winzlinge auf diese Weise rasch nachweisen. Dazu hilft eine Methode des dänischen Bakteriologen Hans Christian Gram (1853–1938). Er hat erkannt, dass sich Bakterien färben lassen. Je nach Aufbau der Zellwand* färben sie sich blau (grampositiv) oder rosa (gramnegativ). Das Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, welche Antibiotika infrage kommen.

Mehr Gewissheit bringt aber eine Anzucht der Bakterien in einem Nährmedium. Damit sie sich optimal vermehren können, wird die Probe für einige Tage in einem Wärmebehälter (Inkubator) bei 37 Grad Celsius bebrütet. Ist Eile geboten, haben Ärzte heute auch andere Verfahren an der Hand. Eines nutzt die sogenannte Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Damit lässt sich die in einer Probe vorhandene DNA oder RNA vermehren und mit bekannten Gensequenzen vergleichen. Findet man in der Probe die Erbinformation eines Keimes, deutet das auf eine Infektion mit diesem Keim hin.

Noch effektiver und schneller wären Schnelltests, mit deren Hilfe die Ärzte innerhalb einer Stunde erkennen können, ob es sich um einen viralen oder einen bakteriellen Erreger handelt. Hieran wird in verschiedenen Forschungslaboren gearbeitet, und einige Tests sind schon recht weit entwickelt.



Variantenreiche Mikroorganismen

Bakterien sind Einzeller und damit die einfachste Lebensform auf der Erde. Sie besitzen keinen Zellkern und zählen zu den Prokaryoten. Die Bakterienchromosomen, die meist aus ringförmig angeordneten DNA-Molekülen bestehen, schwimmen frei im Zytoplasma der Zelle. Außerdem befinden sich im Zytoplasma weitere kleine ringfö-

mige DNA-Moleküle, die Plasmide. Diese zählen jedoch nicht zu den Chromosomen und können von einem Bakterium zu einem anderen übertragen werden.

Bakterien können ganz unterschiedliche Formen haben. Es gibt kugelförmige Bakterien, stäbchenförmige, spiralförmige und weitere Formen.

ABBILDUNG 2

Bakterienformen

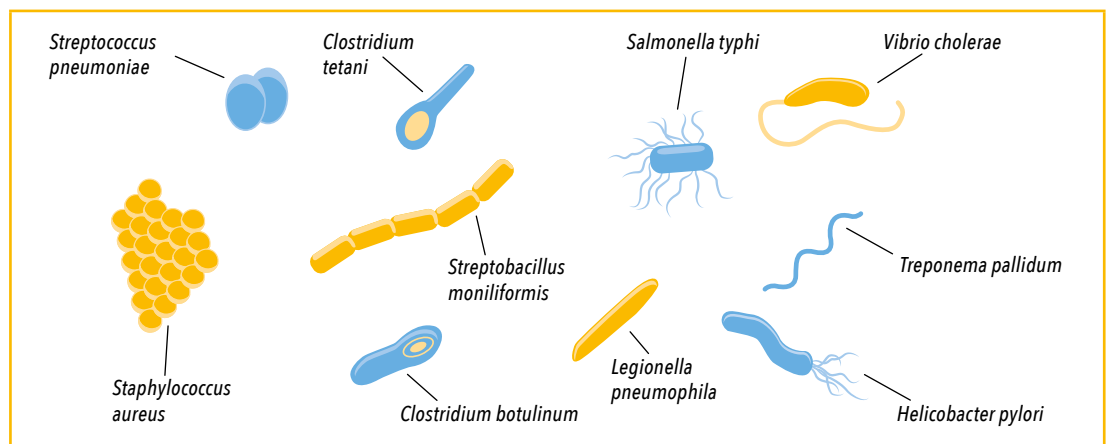
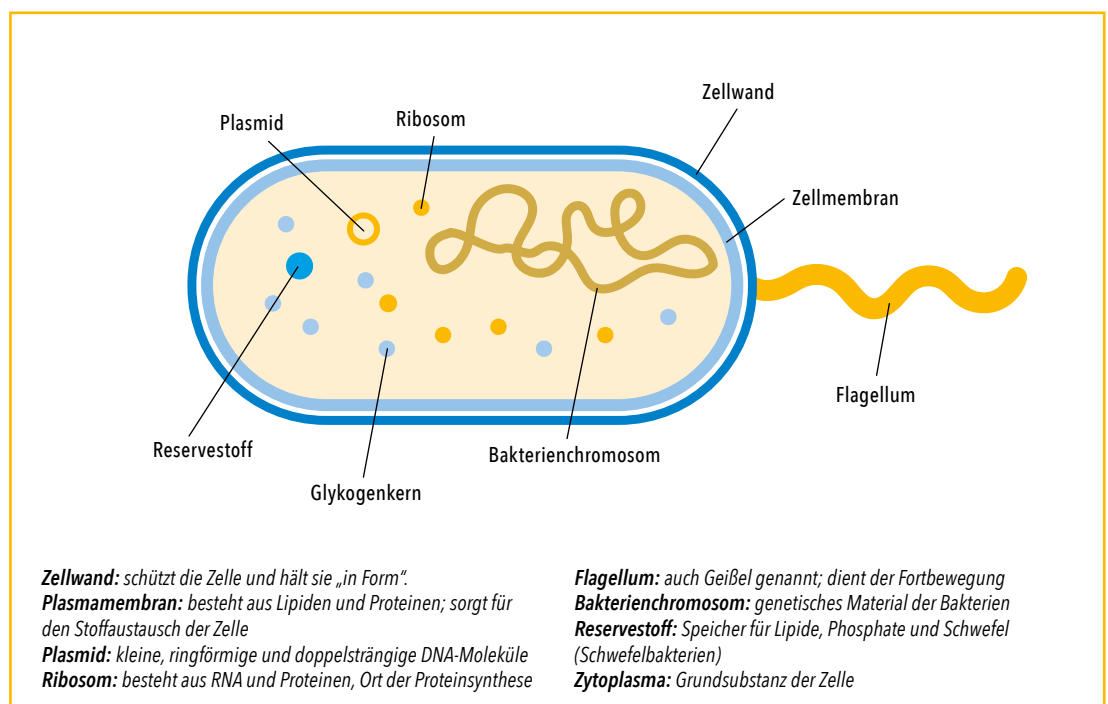


ABBILDUNG 3

Vereinfachter Aufbau einer Bakterienzelle



Warum wirken Antibiotika nicht gegen Viren?

Viren und Bakterien werden gerne in einen Topf geworfen, weil sie beide krank machen können. Doch sie unterscheiden sich ganz wesentlich:

Bakterien sind Lebewesen; sie bestehen aus Zellen, haben einen Stoffwechsel und benötigen Nahrung. In jeder Bakterienzelle laufen komplexe biochemische Prozesse ab. Das macht das Bakterium angreifbar, etwa durch Antibiotika. Sie bringen den Stoffwechsel der Bakterien durcheinander und zerstören sie. Ein wichtiger Angriffspunkt ist die Zellwand, ohne die ein Bakterium nicht existieren kann.

Da Viren keinen eigenen Stoffwechsel und auch keine Zellwand besitzen, sind Antibiotika gegen sie machtlos. Viren bestehen aus einer Eiweißhülle, die je nach Vermehrungszyklus noch Lipide enthalten kann, und der Erbsubstanz mit den Informationen zu ihrer Vermehrung. Sie befallen fremde Zellen, die sogenannten Wirtszellen, in die sie ihre eigene Erbinformation einschleusen.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Arbeitsblatt 1: Bakterien und Viren als Krankheitserreger

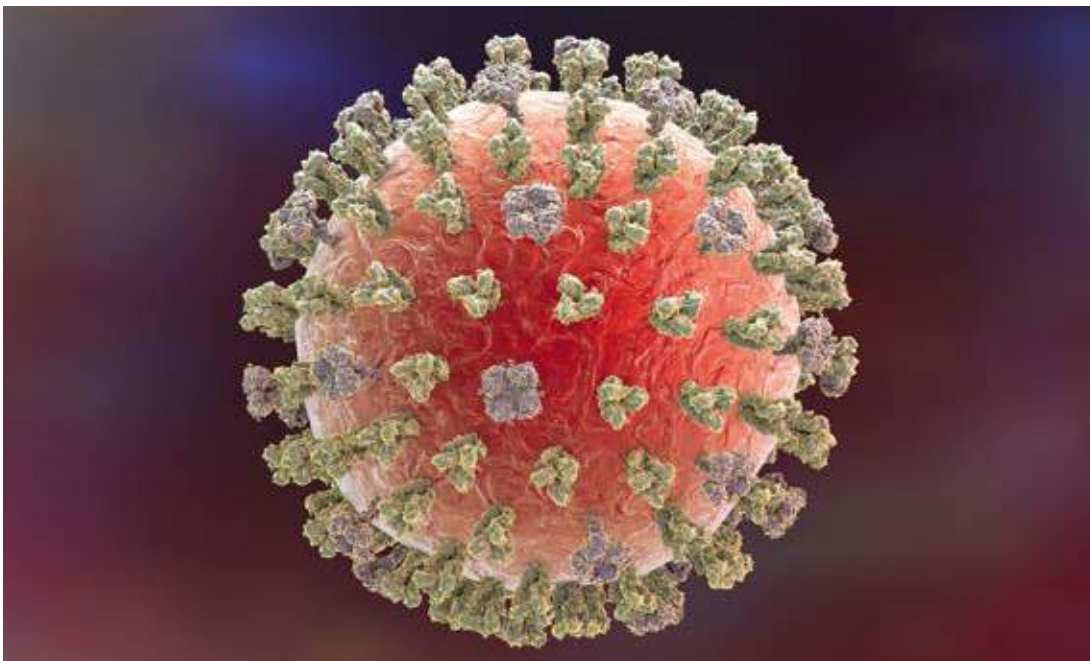


TABELLE 1

Unterschied Bakterien - Viren

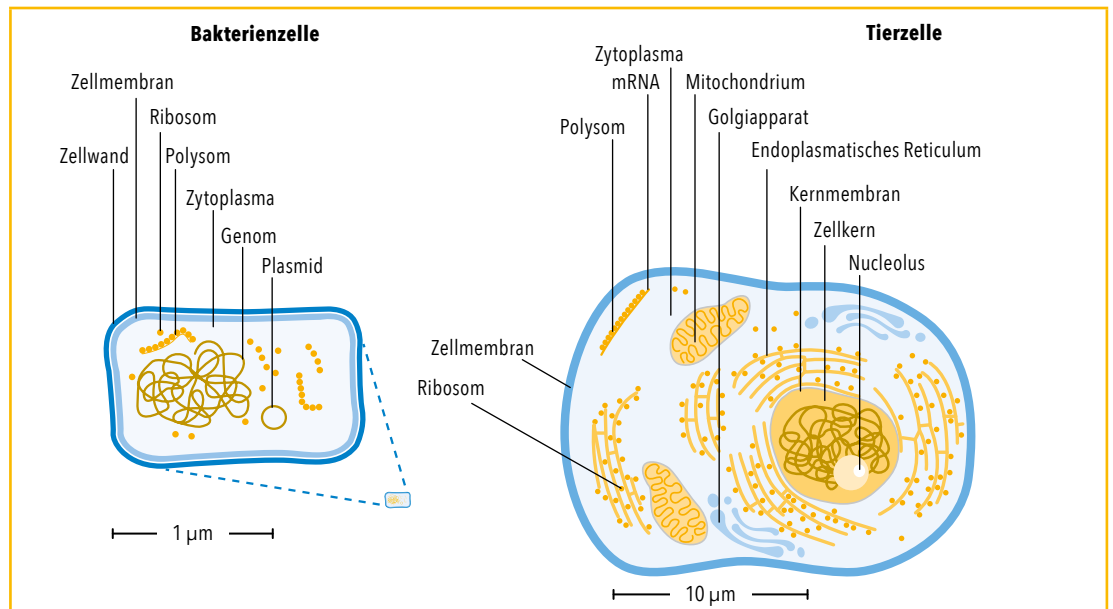
	Bakterien	Viren
Lebewesen	ja	nein
Typ	Einzeller	Partikel
Größe	0,5–10 µm	0,02–0,35 µm
Vermehrung	durch Zellteilung	nutzen fremde Zellen zur Reproduktion
Stoffwechsel	verfügen über eigenen Stoffwechsel	haben keinen eigenen Stoffwechsel
Antibiotika	wirken gegen Bakterien	wirken nicht gegen Viren

Viele der heute auftretenden Infektionskrankheiten werden durch bakterielle Erreger verursacht und lassen sich wirksam mit Hilfe von Antibiotika behandeln und auch präventiv bekämpfen. Dabei müssen Antibiotika eine selektive Toxizität* aufweisen, das heißt, sie müssen den Krankheitserreger abtöten (Bakterizide) oder dessen Vermehrung hemmen (Bakteriostatika), ohne den Patienten zu schaden.

Heute wissen wir, dass eine selektive Toxizität auf den Krankheitserreger möglich ist, denn bakterielle (prokaryotische) und eukaryotische Zellen unterscheiden sich in wichtigen physiologischen Merkmalen voneinander. Beispielsweise besitzen Bakterienzellen im Gegensatz zu Eukaryoten* eine mureinhaltige* Zellwand*, und die Strukturen der Proteinsynthese-Maschinerien (Ribosomen) sind unterschiedlich. Dadurch haben Antibiotika selektive Angriffsmöglichkeiten.

ABBILDUNG 4

Vergleich Prokaryoten / Eukaryoten



Die wichtigsten Angriffsziele

Antibiotika beeinträchtigen wichtige Funktionen in der Bakterienzelle. Je nach Klasse attackieren sie die Zelle aber an verschiedenen Punkten.

In der Regel reagieren Antibiotika mit Nucleinsäuren, Proteinen und Biomembranen. Sie binden sich an die Zielstruktur (Wirkort) und beeinträchtigen auf diese Weise die normale Funktion des Biomoleküls, so dass es seine ursprüngliche Funktion nicht mehr ausüben kann. Zu den Hauptangriffszielen von Antibiotika zählen:

1. die Nucleinsäuresynthese,
2. die Proteinsynthese,
3. die Zellwandsynthese.

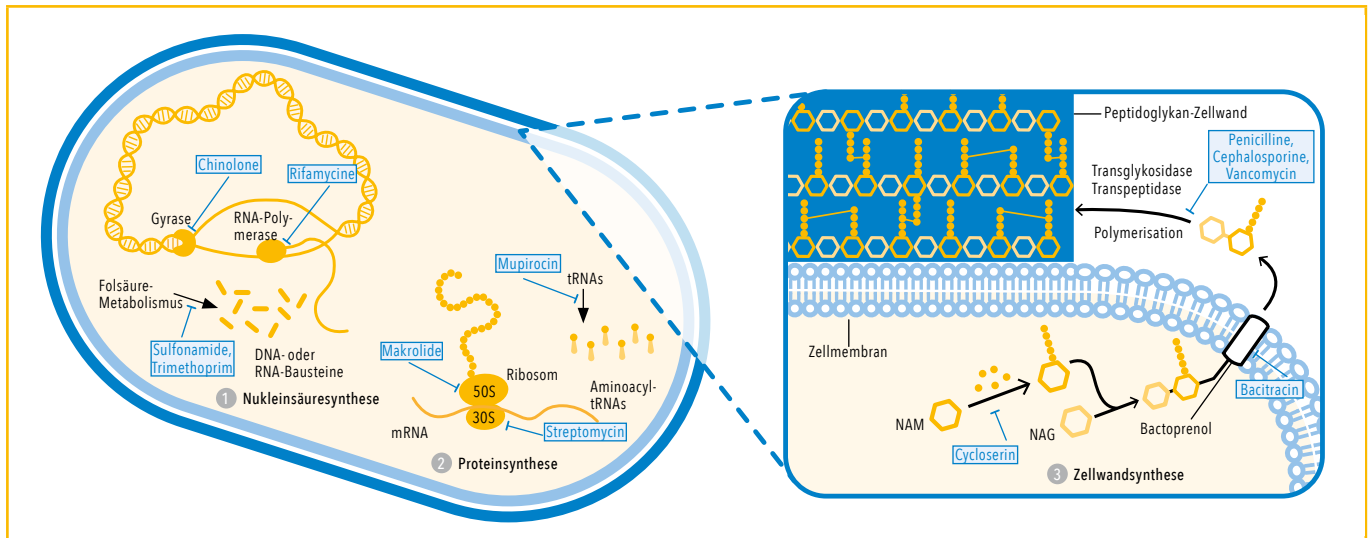
1. Nucleinsäuresynthese

Antibiotika können die Nucleinsäuresynthese in unterschiedlichen Phasen stören, indem sie:

- die Synthese der DNA- oder RNA-Bausteine hemmen,
- verhindern, dass sich die doppelsträngige DNA entwindet, die als Matrize einzelsträngig vorliegen muss,
- die Polymerisation der Nucleinsäure-Bausteine zu DNA- und RNA-Strängen unterbrechen.

Als Bausteine von Nucleinsäuren dienen Desoxyribonucleotidtriphosphate (→ DNA) und Ribonucleotidtriphosphate (→ RNA). Für deren Herstellung ist Folsäure* nötig. Während Menschen und Tiere ihren Folsäurebedarf in der Regel über die Nahrung decken müssen, stellen Bakterien diesen lebenswichtigen Stoff selbst her.

Die Hauptangriffsziele von Antibiotika



Das macht den Erreger verwundbar, denn die synthetischen Antibiotika Sulfonamid und Trimethoprim können die Folsäure-Biosynthese wirksam stören und die Bakterien so an der Synthese der Nukleinsäure-Bausteine hindern.

Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt für Antibiotika ist der Ort, an dem sich die doppelsträngige DNA wie ein Reißverschluss in Einzelstränge auftrennt. Das geschieht immer dann, wenn sich die DNA vervielfältigt (Replikation) oder in RNA umgeschrieben wird (Transkription). Dabei spielen sogenannte Gyrasen* eine Schlüsselrolle. Da sich bakterielle und menschliche Gyrasen voneinander unterscheiden, konnten Wissenschaftler wirksame Gyrase-Hemmer entwickeln, die menschliche Zellen nur unbedeutend schädigen. Prominente Vertreter dieser Antibiotika-Klasse sind die Chinolone*.

Ein anderes Angriffsziel sind die Polymerase-Maschinerien (DNA- und RNA- Polymerasen). Dort agieren die Vertreter der Gruppe der Rifamycine (z. B. Rifampicin). Sie greifen die DNA-abhängige RNA-Polymerase direkt an, indem sie sich an ihre Beta-Untereinheit binden. So können sie den lebenswichtigen Transkriptionsprozess bei bestimmten Bakterien (u.a. den Tuberkulose-Erregern) unterbinden. Die RNA-Polymerase von Säugerzellen dagegen wird erst bei viel höheren Konzentrationen gehemmt.

2. Proteinsynthese

Antibiotika, die auf die Proteinsynthese zielen, haben es meist auf die Untereinheiten der Ribosomen abgesehen.

Deren Struktur ist bei Bakterien und Eukaryoten unterschiedlich, und daher ist eine selektive Blockade möglich.

Bakterielle Ribosomen bestehen aus den zwei Untereinheiten 50S und 30S. Diese sind in der Lage, die Boten-RNA* (mRNA) zu binden und sie mit Hilfe passender Aminoacyl-tRNAs*, die von bestimmten Synthetasen gebildet werden, schrittweise in die kodierte Aminosäuresequenz (Polypeptidkette, Protein) zu übersetzen (Translation).

Bestimmte antibiotische Wirkstoffe binden an die 50S-Untereinheit und blockieren die Peptidyltransferase-Funktion des Ribosoms. Dadurch können die Aminosäuren nicht mehr verknüpft werden, und die Proteinsynthese ist unterbrochen.

Andere Antibiotika, etwa das Erythromycin, blockieren den „Austrittstunnel“ der 50S-Untereinheit, durch den die wachsende Polypeptidkette, das heißt das im Aufbau befindliche Protein, aus dem Ribosom ausgeschleust wird. Der „Tunnel“ verstopft, und die Translation wird gestoppt.

Die kleinere 30S-Untereinheit ist der Wirkort beispielsweise von Streptomycin. Dieses lagert sich an die Untereinheit und verursacht so Fehlablesungen von der mRNA. Das Ribosom baut fehlerhafte Proteine, die Zellwand wird geschädigt und büßt ihre Schutzfunktion ein. Durch diesen Sekundäreffekt gelangt vermehrt Streptomycin in die Zelle, was die antibiotische Wirkung zusätzlich verstärkt.

Wieder andere antibiotische Wirkstoffe, zum Beispiel Mupirocin, unterbinden die Funktion der genannten Aminoacyl-tRNA-Synthetasen*. Auf diese Weise lässt sich die Proteinsynthese der Bakterien bereits in einem frühen Stadium blockieren.

3. Zellwandsynthese

Bakterien sind die einzigen bekannten Organismen, deren Zellwand aus Peptidoglykan (Murein), einem Biopolymer aus Zuckermolekülen und Aminosäuren, besteht. Peptidoglykan bildet lange, verzweigte Ketten. Durch Verknüpfung entsteht so eine netzartige Struktur, die die gesamte Zelle umhüllt.

ABBILDUNG 6

Peptidoglykan (Murein)

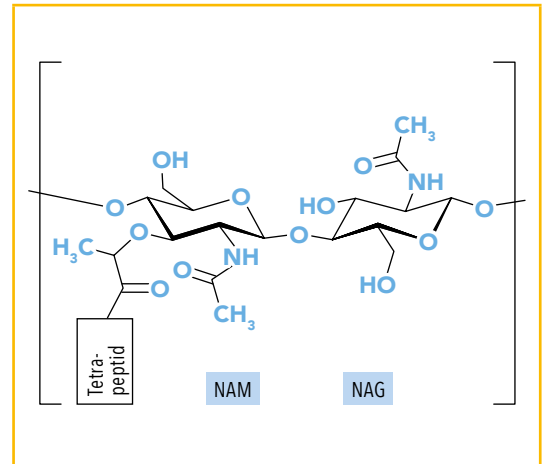
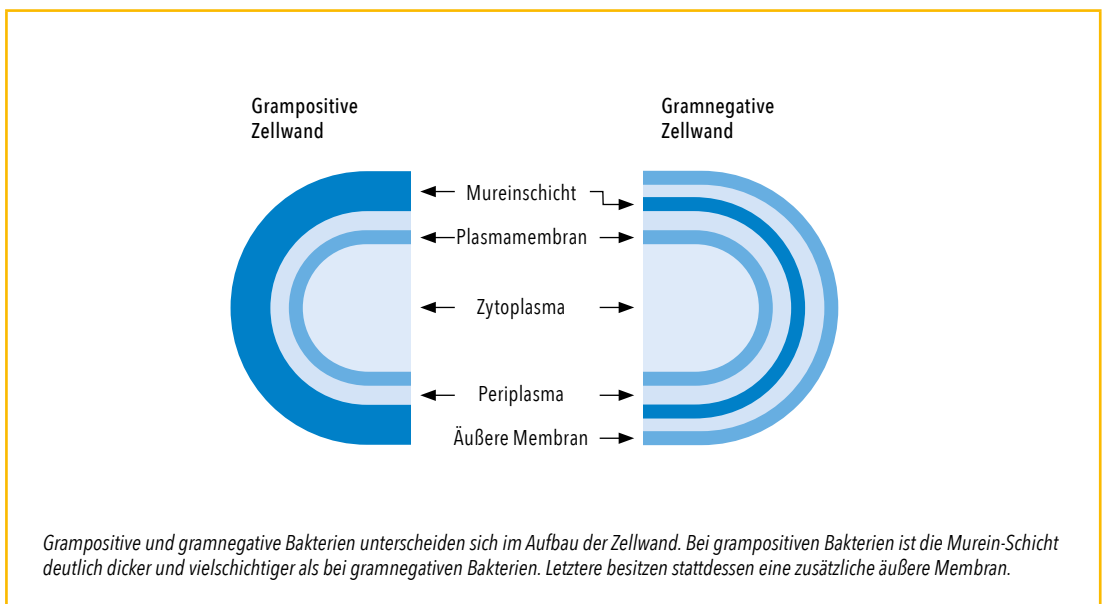


ABBILDUNG 7

Unterschiede im Zellwandaufbau



Dass Eukaryoten kein Murein bilden, macht die Zellwand zum geeigneten Angriffsziel für antibiotische Substanzen.

Einige Antibiotika hemmen das Zusammensetzen der Zellwandbausteine im Zytoplasma, andere verhindern den Transport der Bausteine zum Mureinnetzwerk, und wieder andere, wie beispielsweise die Penicilline, stören die Quervernetzung der Mureinzellwand.

Die Synthese von Peptidoglykan ist ein komplexer Vorgang. Er beginnt im Zytoplasma mit der Biosynthese der beiden Zuckerbausteine *N-Acetylglucosamin* (NAG) und *N-Acetylmuraminsäure* (NAM), an welchen anschließend noch fünf Aminosäuren, darunter auch zwei D-Alanine, angefügt werden (→ NAM-Pentapeptid). In diesen Schritt der Zellwandsynthese greift das Antibiotikum Cycloserin ein, das die Herstellung und Verknüpfung von D-Alanin und somit die Prozessierung von NAM zum NAM-Pentapeptid hemmt.



Ein zweites Angriffsziel ist das Trägermolekül Bactoprenol, das die Disaccharid-Peptid-Einheit zur Außenseite der Zytoplasmamembran transportiert. Angreifer ist in diesem Fall das Antibiotikum Bacitracin; es hemmt den Transfer des Peptidoglykan-Monomers durch die Zellmembran*.

Im letzten Stadium der Zellwandsynthese werden die Disaccharid-Pentapeptid-Einheiten schließlich polymerisiert; eine Transglykosidase verknüpft sie zu langen Ketten, und eine Transpeptidase vernetzt die benachbarten Peptidketten. In diesem Prozess wird die endständige Aminosäure unter Bildung von Disaccharid-Tetrapeptid-Einheiten, die Baueinheit des Mureins (siehe Abb. 6), abgespalten. Diese Quervernetzung können Glycopeptid- und β -Lactam-Antibiotika (z. B. Vancomycin und Penicillin) wirksam stören.

HINWEIS

Mit Hilfe der Gramfärbung (s. auch Kapitel 4) lassen sich Bakterien in der Lichtmikroskopie darstellen. Bei diesem Verfahren bleiben grampositive Bakterien nach dem Behandeln mit bestimmten basischen Farbstoffen (z. B. Gentianaviolett) und kurzem Spülen mit Alkohol blau gefärbt, da das mehrschichtige Murein die Farbmoleküle einlagert.

Gramnegative Bakterien dagegen bestehen aus nur einer Schicht Murein. Die Färbung ist weniger intensiv, so dass die Bakterien unter dem Mikroskop rosa erscheinen.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Wie wirken Antibiotika gegen Bakterien und warum schaden sie den menschlichen Zellen nicht?

Arbeitsblatt 2: Antibiotika-Wirkung

Wirkungstyp, Wirkspektrum und Wirkdosis

Nicht alle Antibiotika töten ihre Zielobjekte ab. Viele hindern die Krankheitserreger einfach nur an der Vermehrung und überlassen das weitere Bekämpfen der Keime dem Immunsystem des Erkrankten. Man unterscheidet deshalb zwischen bakteriziden (abtötenden) und bakteriostatischen (vermehrungshemmenden) Antibiotika.

Antibiotika, welche die Proteinsynthese stören, wirken meist bakteriostatisch, da eine Unterbrechung der Proteinsynthese für das Bakterium in der Regel keine unmittelbar

tödlichen Folgen hat. Hingegen sind Antibiotika, die in die Nukleinsäuresynthese eingreifen, meist bakterizid. Gleiches gilt für antimikrobielle Wirkstoffe, die als Angriffsziel die Zellwandsynthese haben. Allerdings töten solche Antibiotika nur wachsende Bakterien und wirken nicht auf ruhende Zellen, da diese kein neues Peptidoglykan bilden.

Für Ärzte ist die Einteilung in bakteriostatische und bakterizide Antibiotika wichtig: Ist das Immunsystem des Patienten geschwächt, sollte der Arzt bakterizid wirkende Antibiotika verschreiben. Ansonsten besteht die Gefahr, dass die Krankheitserreger die Antibiotika-Therapie überleben und sich wieder vermehren.

Breite oder gezielte Attacke

Antibiotika unterscheiden sich auch in ihrem Wirkspektrum. Man unterscheidet zwischen Schmalband-, Mittelband- und Breitband-Antibiotika, wobei die Grenzen nicht exakt definiert sind. Ein Breitband-Antibiotikum wirkt gegen ein breites Spektrum an Erregern und erfasst in der Regel grampositive und gramnegative Bakterien. Breitband-Antibiotika werden bei lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt, wenn die Krankheitserreger noch nicht identifiziert sind. Beispielsweise werden Patienten mit Verdacht auf bakterielle Hirnhautentzündung meist mit einem Breitband-Antibiotikum behandelt, häufig sogar in Kombination mit einem Antibiotikum einer zweiten Klasse.

Ein Schmalband-Antibiotikum hingegen wirkt nur gegen wenige Erreger-Arten. Zu dieser Gruppe zählten die ersten Penicilline; diese werden zum Beispiel bei Mandelentzündungen verabreicht, die von Streptokokken verursacht werden. Durch Weiterentwicklung konnten aber auch Penicilline mit stark erweitertem Wirkspektrum geschaffen werden.

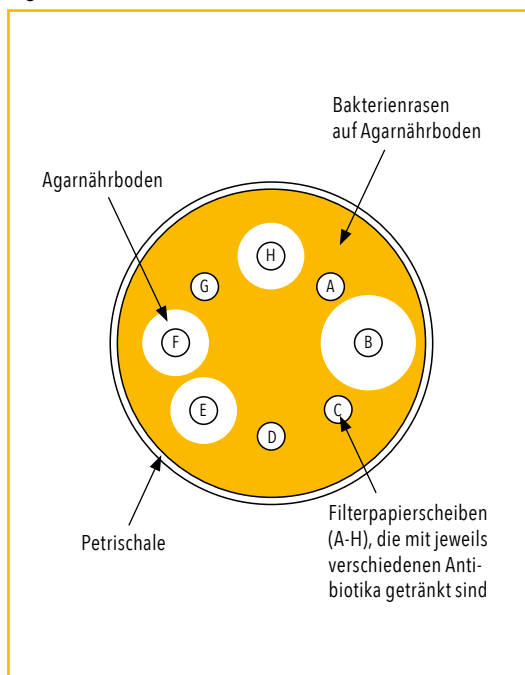
Im Idealfall sollte bei einer Antibiotika-Therapie das Wirkspektrum des Antibiotikums so schmal wie möglich und nur so breit wie nötig sein, unter anderem um das Mikrobiom, insbesondere die Darmbakterien des Patienten, nicht über Gebühr zu schädigen. Allerdings nimmt die Identifizierung des Erregers meist viel Zeit in Anspruch, was wiederum bis zum Vorliegen des Ergebnisses des Antibiogramms den Einsatz von Breitband-Antibiotika häufig unumgänglich macht.

Treffsicherheit gefragt

Entscheidend für den Erfolg einer Antibiotika-Therapie ist die Antibiotika-Sensitivität des Krankheitserregers. Diese lässt sich mit Hilfe von Labortests ermitteln. Beim Agardiffusionstest verteilt man die zu untersuchende Bakterienprobe auf der Oberfläche eines Agarnährbodens. Anschließend werden in ausreichendem Abstand voneinander Scheibchen aufgelegt, die man zuvor mit Standardkonzentrationen verschiedener Antibiotika versetzt hat. Danach wird die Agarplatte bis zu einem sichtbaren Bakterienbewuchs bebrütet. Nun prüft man, bei welchen Antibiotika-Scheibchen Wachstumshemmungen (Hemmhöfe) sichtbar sind. Anhand eines solchen Antibiogramms kann die Empfindlichkeit des Krankheitserregers gegenüber verschiedenen Antibiotika ermittelt und ein geeignetes Antibiotikum ausgewählt werden.

ABBILDUNG 8

Agardiffusionstest



INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Einzelne Bakterien einer krankheitserregenden Art reagieren nicht auf ein bestimmtes Antibiotikum. Sie sind widerstandsfähig gegen dieses Antibiotikum. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer Resistenz.

Arbeitsblatt 3: Auf der Suche nach dem richtigen Antibiotikum - Antibiogramm -

Ausreichend hohe Dosis

Die Dosis muss bei der Antibiotika-Therapie ausreichend hoch sein. Sie soll die Keime abtöten oder deren Wachstum hemmen, darf dabei aber nicht toxisch auf den menschlichen/tierischen Organismus wirken. Ein Maß für die Wirksamkeit eines Antibiotikums ist die minimale Hemmkonzentration (MHK). Sie ist definiert als niedrigste Konzentration des Wirkstoffs, die das Wachstum eines Mikroorganismus hemmt. Zum Bestimmen der MHK dient eine Bakterienkultur. Das Wachstum der Keime wird in Gegenwart verschiedener Antibiotika-Konzentrationen getestet. Damit die Therapie wirksam ist, muss die Konzentration des Antibiotikums am Wirkort über der MHK liegen. Ist sie niedriger, etwa durch Abbau in der Leber oder Ausscheidung durch die Nieren, kann das Antibiotikum den Krankheitserreger nicht mehr wirksam bekämpfen.

Haupt Einsatzgebiete und Nebenwirkungen

Mit Antibiotika lassen sich bakterielle Infektionserkrankungen bei Mensch und Tier erfolgreich behandeln. Ihre Entdeckung und die ersten Anwendungen in den 1940er Jahren sind zweifellos Meilensteine in der Medizingeschichte. Heute ermöglichen Antibiotika beispielsweise Patienten mit Organtransplantaten das Überleben. Deren Immunsystem muss permanent medikamentös unterdrückt werden, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden. Dadurch sind sie sehr anfällig für Infektionskrankheiten. Auch Gelenkersatz, Chemotherapie und die Versorgung von Frühgeborenen wären ohne Antibiotika kaum erfolgreich.

Antibiotika zählen heute zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Laut Arzneiverordnungsreport 2016 des WIdO (Wissenschaftliches Institut der AOK) haben Ärzte im ambulanten humanmedizinischen Bereich im Jahr 2015 in Deutschland 38,6 Millionen Mal Antibiotika verordnet – besonders bei bakteriellen Infektionen der Atemwege (z. B. Mandel- oder Lungenentzündungen), der Harnwege, der Geschlechtsorgane (z. B. Gonorrhoe, umgangssprachlich als Tripper bezeichnet) oder der Haut (z. B. schwere Akne). Auch bei der stationären Versorgung in Kliniken werden häufig Antibiotika eingesetzt. Dort dienen sie der Behandlung von schweren ambulant erworbenen oder durch Krankenhauskeime verursachten Infektionen (z. B. MRSA-Infektionen), aber auch bei größeren Verletzungen oder nach Operationen werden sie zur Vorbeugung von Infektionen durch eingeschleppte Keime verabreicht.

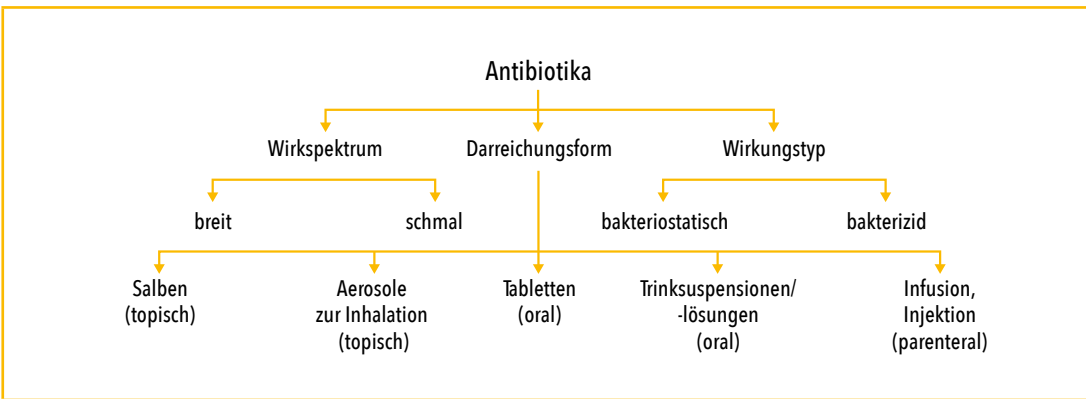


und schlecht behandelbar – *Clostridium difficile**. Allerdings wird nach Abschluss der Therapie in der Regel schnell wieder eine normale Darmbesiedlung erreicht.

Eher selten kommen Nieren- und Hörschäden vor. Tetracykline können die Knochenbildungszentren schädigen und sollten deshalb nicht bei Kindern angewendet werden. Viele Menschen reagieren zudem allergisch auf be-

ABBILDUNG 9

Klassifizierung von Antibiotika



Eine Antibiotika-Therapie dauert normalerweise drei bis acht Tage. Dabei kann das Medikament in Form von Tabletten (oral), Salben (topisch*) oder als Injektions- beziehungsweise Infusionslösung (parenteral*) dargereicht werden. Speziell für Kinder gibt es auch Trinklösungen und -suspensionen. Zur Behandlung spezieller Lungeninfektionen gibt es mittlerweile sogar Antibiotika zum Inhalieren.

In der Regel sind Antibiotika gut verträglich und haben aufgrund ihrer selektiven Toxizität gegen die Bakterien eine große therapeutische Breite, das heißt einen großen Abstand zwischen der wirksamen und der toxischen Dosis.

Kein Medikament ohne Nebenwirkungen

Gleichwohl treten bei der Antibiotika-Therapie mitunter Nebenwirkungen auf: Nicht selten gerät das Mikrobiom aus dem Gleichgewicht, weil das Antibiotikum sowohl Krankheitserreger als auch die vielen nützlichen Bakterien in unserem Körper bekämpft. Dies kann insbesondere zu Problemen im Magen-Darm-Trakt führen. Beispielsweise besteht die Gefahr von Infektionen mit anderen Bakterien, die im Darm nun weniger „Konkurrenz“ ausgesetzt sind, zum Beispiel Salmonellen oder – besonders gefürchtet

stimmte Antibiotika, besonders auf Beta-Lactam-Antibiotika* wie Penicilline oder Cephalosporine*.

Bedeutung bei Tieren

Auch die Veterinärmedizin setzt Antibiotika ein. Sie sollen die Tiergesundheit erhalten und die Ausbreitung von Krankheiten verhindern. Außerdem helfen sie, eine Übertragung von Krankheitserregern vom Tier auf den Menschen zu vermeiden.

In der Tiermedizin werden auch einige der Wirkstoffklassen eingesetzt, die die Humanmedizin verwendet. Das überrascht nicht, da die Angriffspunkte auch bei bakteriellen Krankheitserregern des Tieres die gleichen sind. Deshalb ist die Kontrolle der Resistenzentwicklung auch in der Veterinärmedizin eine außerordentlich wichtige Herausforderung (s. Kapitel 13), um die Wirksamkeit zu erhalten.

HINWEIS

Die Nutzung von Antibiotika zur Wachstumsförderung ist in der EU seit 2006 verboten.

Weltweit breiten sich bakterielle Krankheitserreger aus, die auf gängige Antibiotika nicht mehr reagieren. Die Bakterien sind gegenüber diesen Antibiotika resistent geworden. Solche Resistenzen entstehen durch Mutationen und vererben sich weiter. Bakterien können aber Gene (Erbanlagen) auch direkt mit bisher nichtresistenten Bakterien austauschen. Auf diese Weise verbreiten sich Resistenzen noch rascher. Ein solcher Austausch funktioniert sogar zwischen verschiedenen Bakterienarten. Die Folge: Gängige Antibiotika-Therapien schlagen nicht mehr an, und Infektionskrankheiten werden wieder so bedrohlich wie vor der Einführung der Antibiotika.

Verschiedene Mechanismen der Antibiotika-Resistenz

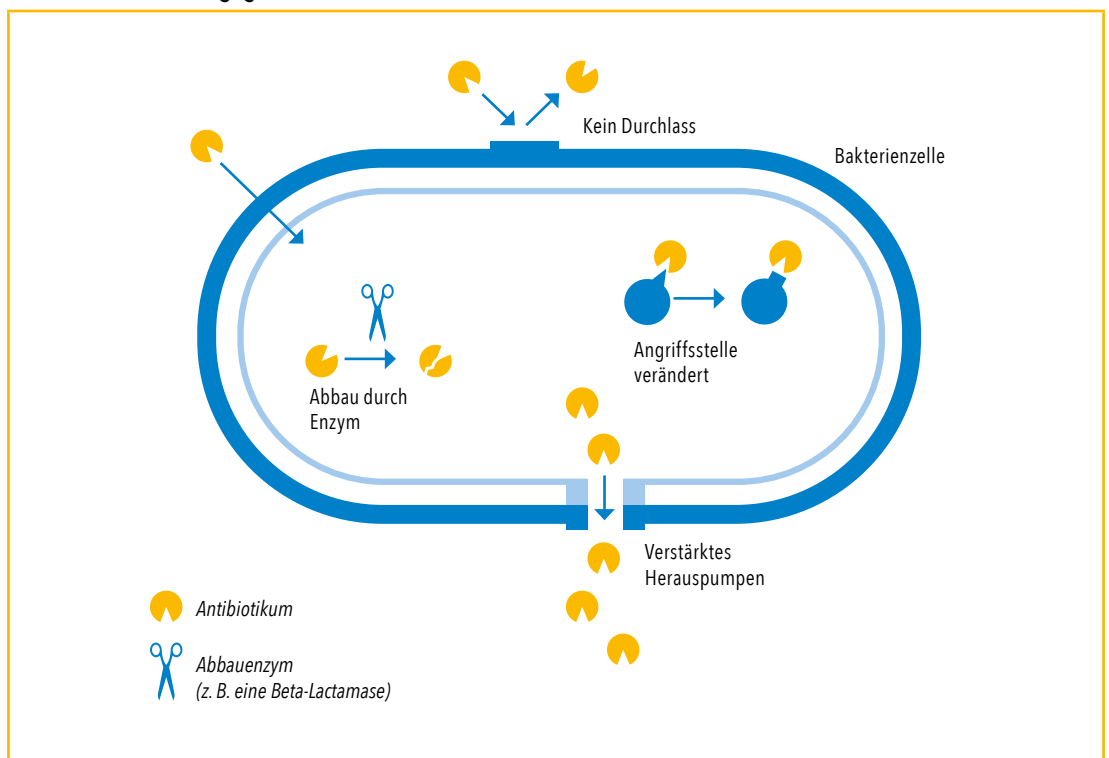
Die heute bekannten Strategien von Mikroorganismen zur Abwehr von Antibiotika sind im Erbgut in Form von Resistenzgenen oder resistenzvermittelnden Mutationen festgelegt. Man unterscheidet vier Arten von Resistenzmechanismen:

- Inaktivierung des Antibiotikums (Abbau oder Modifikation durch Enzyme)
- Veränderung der Angriffsstelle
- Herauspumpen des Antibiotikums aus der Zelle
- reduzierte Aufnahme des Antibiotikums (kein Durchlass)

Die Inaktivierung des Antibiotikums stellt einen sehr verbreiteten Resistenzmechanismus dar. Die Bakterien bilden Enzyme, die das Antibiotikum spalten oder chemisch so verändern, dass es unwirksam wird. Ein Beispiel sind sogenannte Beta-Lactamasen, die bei grampositiven und gramnegativen Bakterien weit verbreitet sind. Diese Enzyme können das Ringsystem von Beta-Lactam-Antibiotika (den β -Lactamring) knacken und die Antibiotika inaktivieren. Andere Bakterien machen manche Antibiotika – etwa Aminoglykosid-Antibiotika* – unwirksam, indem sie sie enzymatisch durch Anhängen chemischer Gruppen verändern. Dadurch können diese nicht mehr am Angriffsziel in der Bakterienzelle andocken.

ABBILDUNG 10

So werden Bakterien gegen ein Antibiotikum resistent





Bakterien können auch ihre **Angriffsstellen für Antibiotika verändern**, entweder durch Mutation oder durch Ausbildung einer Ersatzstruktur (Variante), mit der das Antibiotikum nicht interagiert. Bestimmte Resistenzen gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika sind zum Beispiel durch Mutationen in den ribosomalen Proteinen entstanden. Bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämmen hingegen wurde die Antibiotika-Wirkung durch Erwerb einer neuen Variante eines Zellwandproteins (Penicillin-Bindeprotein, PBP) ausgeschaltet.

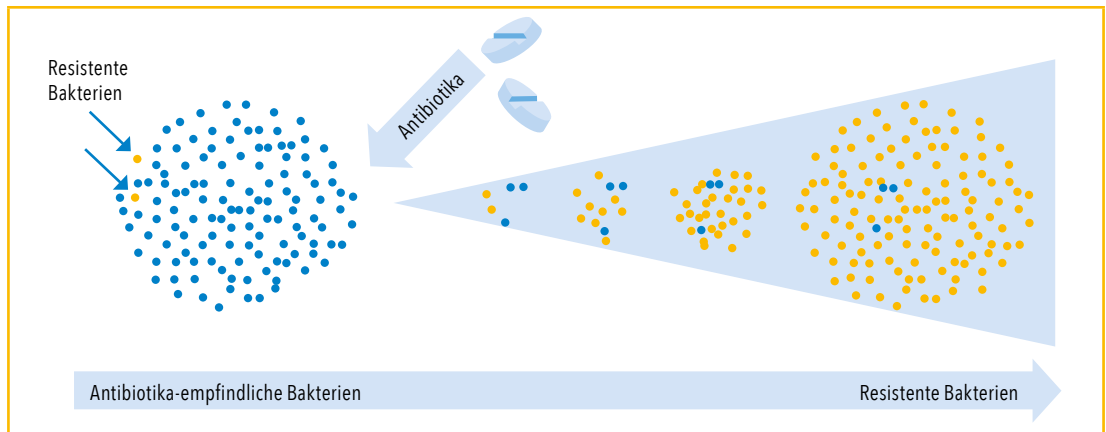
Vor die Tür gesetzt

Eine dritte Form der Antibiotika-Resistenz basiert auf dem **aktiven Ausschleusen des Antibiotikums** aus der Zelle. Einige Bakterien haben molekulare Pumpen in der Zellmembran* installiert, die eingedrungene Antibiotika-Moleküle unverzüglich wieder aus der Zelle befördern können. Dadurch bleibt die Antibiotika-Konzentration in der Zelle niedrig, und das Bakterium überlebt in Gegen-

wart des Antibiotikums. Manche Pumpentypen haben eine breite Substrattoleranz und können viele verschiedene Antibiotika ausschleusen. Der Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* beispielsweise besitzt gleich mehrere Pumpensysteme, die mindestens acht verschiedene Antibiotika-Klassen aus der Zelle entfernen können.

Eine weitere Form der Resistenz ist die **Reduktion der Aufnahme des Antibiotikums**. Bei gramnegativen Bakterien stellt die äußere Membran bereits eine Barriere dar, die nur wenige Antibiotika überwinden. Indem das Bakterium seine Lipid- und Proteinzusammensetzung verändert, verringert sich die Durchlässigkeit der Zellmembran (Permeabilität) zusätzlich. So wurde beispielsweise bei einigen Enterobakterien* der Verlust von Transmembranproteinen (Porinen) beobachtet, über die unter anderem Beta-Lactam-Antibiotika in die Zelle eindringen können.

Natürliche Selektion von resistenten Bakterien durch Antibiotika-Selektionsdruck



Entstehung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen

Viele der hier geschilderten Resistenzmechanismen kommen in Bakterien seit Jahrmillionen vor, da die meisten Antibiotika natürlichen Ursprungs sind und manche Bakterien folglich im Laufe der Evolution bereits Abwehrstrategien entwickelt haben.

Seit Antibiotika in der Medizin eingesetzt werden, nehmen aber Antibiotika-Resistenzen stetig zu. Und weil Resistenzentwicklung ein natürliches Phänomen ist, ist die Ausbreitung antibiotika-resistenter Krankheitserreger immer nur eine Frage der Zeit. Je häufiger Antibiotika eingesetzt werden, desto schneller entwickeln sich entsprechende resistente Keime.

Der Zufall spielt mit

Resistenzen erwerben Bakterien entweder über spontane Veränderungen im Erbgut (Zufallsmutationen) oder durch Aufnahme genetischen Materials von anderen Mikroorganismen (horizontaler Gentransfer).

Zufallsmutationen ereignen sich bei Mikroorganismen – unter anderem bedingt durch deren extrem schnelle Vermehrung – besonders häufig. Dadurch kann eine Bakterienzelle in Gegenwart eines Antibiotikums einen Wachstumsvorteil gegenüber empfindlicheren Zellen erlangen und sich besser vermehren. Das in der Erbinformation festgelegte Resistenzmerkmal wird an die Nachkommen

vererbt. So verstärken sich die vorteilhaften Resistenzeigenschaften in den Folgegenerationen immer weiter, und antibiotika-empfindlichere Bakterien werden mit der Zeit verdrängt. Auf diese Weise können sich hochresistente Krankheitserreger entwickeln und in einer Bakterienpopulation rasch die Überhand gewinnen (siehe Abbildung 11). Die Gefahr, dass sich antibiotika-resistente Keime entwickeln, erhöht sich besonders dann, wenn die Bakterien dauerhaft geringen nichttödlichen Antibiotika-Konzentrationen ausgesetzt sind.

Resistenztausch

Gene, die eine Resistenz gegenüber Antibiotika vermitteln, werden als Antibiotika-Resistenzgene bezeichnet. Sie befinden sich oft auf mobilen genetischen Elementen (z. B. Plasmiden*), die effizient von einem Bakterium auf ein benachbartes Bakterium übertragen werden können. Im Allgemeinen findet horizontaler Gentransfer über drei Hauptmechanismen statt (siehe Abbildung 12):

1. Transformation: die Aufnahme von in der Umgebung frei vorliegenden kurzen DNA-Fragmenten durch natürlich kompetente Bakterien,
2. Konjugation: der Transfer von DNA (meist in Form von Plasmiden) durch direkte Zell-Zell-Kontakte zwischen zwei Bakterien,
3. Transduktion: der Transfer von DNA von einem Bakterium in ein anderes, vermittelt durch Bakteriophagen*.

Besonders über den zweiten Weg verbreiten sich Antibiotika-Resistenzgene sehr rasch zwischen Bakterien. Dieser „Handel“ mit Resistenzgenen ist gerade in Krankenhäusern problematisch, da dort kranke Menschen und Keime vermehrt aufeinandertreffen und der hohe Antibiotika-Einsatz in Kliniken die Selektion antibiotika-resistenter Bakterien fördert. Nehmen die Krankheitserreger verschiedene Resistenzgene auf, werden sie multi-resistent und können selbst dem Einwirken mehrerer Antibiotika widerstehen.

Nimmt der Antibiotika-Selektionsdruck bei Bakterien ab, gehen mit der Zeit auch die Resistenzgene meist wieder verloren, da die Ausübung der Resistenz (in Abwesenheit von Antibiotika-Selektionsdruck) häufig einen Wachstumsnachteil mit sich bringt. Dadurch büßen die Bakterien ihre Resistenz wieder ein. Ein lange währender und kontinuierlicher Antibiotika-Selektionsdruck bewirkt, dass Plasmide oder Teile davon ins Chromosom eingebaut werden und somit in die stabile Genausstattung der Bakterien übergehen. Dann bleibt der Resistenzmechanismus selbst nach vielen Generationen erhalten.

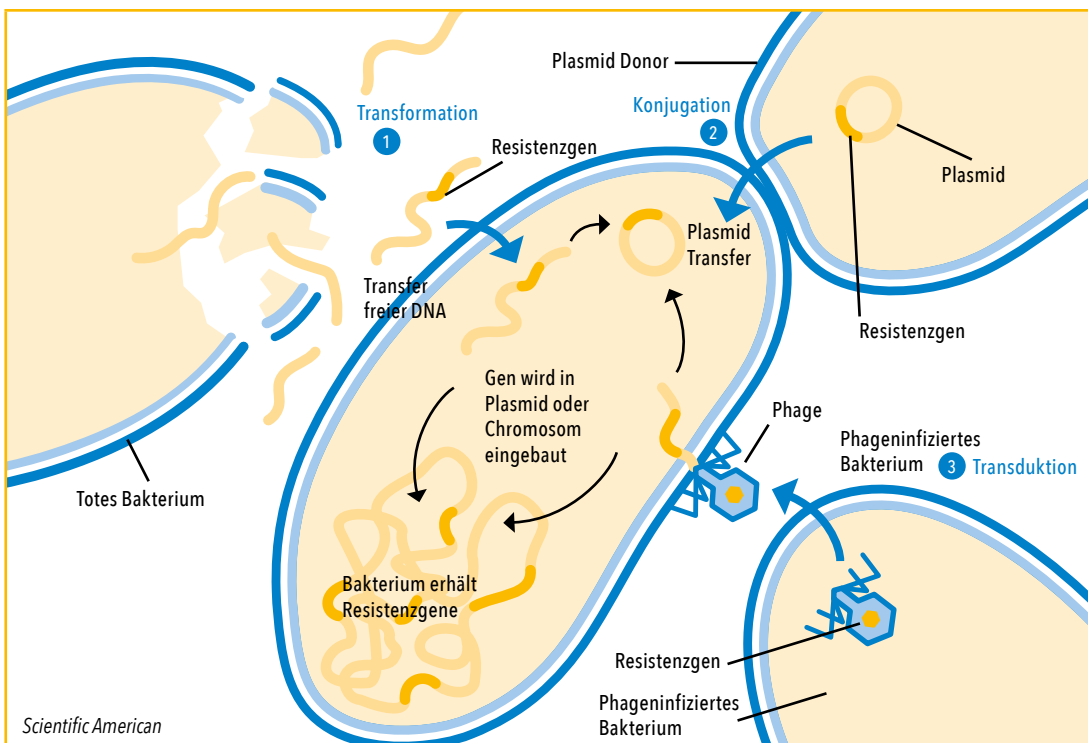
HINWEIS

Spontane Mutationen im Erbgut von Bakterien, das Vorhandensein resistenter Bakterienstämme, der effiziente Austausch von Resistenzgenen zwischen verschiedenen Spezies sowie der durch den Antibiotika-Einsatz zugunsten resistenter Bakterien ausgeübte Selektionsdruck tragen entscheidend zur Entwicklung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen bei.

Resistenzentwicklung ist ein natürliches Phänomen. Antibiotika-Resistenz kann demnach nicht verhindert, wohl aber durch einen restriktiveren und optimierten Einsatz von Antibiotika verlangsamt werden. Neben dem unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika sowie Einnahmefehlern (Unterdosierung, Einnahmelücken, zu früher Therapieabbruch usw.) breiten sich resistente Krankheitserreger auch vielerorts durch mangelhafte Hygienemaßnahmen und die enormen Reise- und Handelsaktivitäten aus.

ABBILDUNG 12

Horizontaler Gentransfer



Scientific American

Antibiotika-resistente Krankheitserreger und Krankenhauskeime

Besonders bedrohlich sind multiresistente Erreger (MRE), die gleich gegenüber mehreren Antibiotika-Klassen unempfindlich sind. Diese haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dabei hat sich eine Gruppe antibiotika-resistenter Problemkeime herauskristallisiert, die zusammenfassend als „ESKAPE“-Keime bezeichnet werden.

ESKAPE-Keime – sechs wichtige Krankheitserreger, für die therapeutische Möglichkeiten knapp werden.

<p>E</p> 	<p><i>Enterococcus faecium</i> ist eine kugelförmige, grampositive Bakterienart, deren Zellen in Paaren oder zu Ketten angeordnet sind. Sie gehört zur Gattung der Enterokokken und zählt zu den typischen Darmbewohnern von Mensch und Tier. Enterokokken treten als Erreger von Harnwegsinfektionen und Krankenhausinfektionen wie Blutvergiftungen und Bauchfellentzündungen nach Operationen am Darm auf.</p> <p>Die Resistenzrate von <i>Enterococcus faecium</i> gegenüber dem Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin lag in deutschen Kliniken 2014 bei etwa 10 Prozent (Vancomycin-resistente Enterokokken, VRE). Therapien von <i>E. faecium</i>-Infektionen, insbesondere von VRE-Infektionen, gestalten sich äußerst schwierig, da nur noch wenige Antibiotika in Betracht kommen.</p>
<p>S</p> 	<p><i>Staphylococcus aureus</i> ist ein kugelförmiges, grampositives Bakterium, das häufig in Traubenform angeordnet ist. Es besiedelt natürlicherweise unsere Haut und unsere Schleimhäute, bevorzugt die Nasenschleimhäute. Etwa 20-30 Prozent der Bevölkerung sind dauerhaft kolonisiert. Unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. nach Verletzungen der Hautbarriere), kann <i>S. aureus</i> leichte bis schwerer Infektionen auslösen. Im Jahr 2014 wurde bei etwa 18 Prozent der klinischen <i>S. aureus</i>-Stämme eine Resistenz gegenüber Beta Lactamase-festen Penicillinen (z. B. Methicillin) festgestellt. Besondere Risiken bedeuten solche Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Stämme vor allem in chirurgischen Intensivstationen, wo der Erreger Lungenentzündungen, Wundinfektionen und Blutvergiftungen verursacht.</p>
<p>K</p> 	<p><i>Klebsiella pneumoniae</i> ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, das zu den normalen Bewohnern des Magen-Darm-Traktes und der Mundflora zählt. Bei Personen mit geschwächtem Immunsystem kann das im Normalfall ungefährliche Bakterium als Krankheitserreger auftreten und Infektionen der Harnwege oder der Atemwege auslösen. Es ist insbesondere als Verursacher von Lungenentzündungen bei immungeschwächten stationären Patienten bekannt. Das zunehmende Auftreten klinischer <i>K. pneumoniae</i>-Isolate, die gegenüber den Reserve-Antibiotika aus der Carbapenem-Gruppe resistent sind (Carbapenem-resistente <i>Klebsiella pneumoniae</i>, CRKP), ist sehr besorgniserregend. Damit scheint die Wirksamkeit einer der wenigen Antibiotika-Gruppen verloren zu gehen, die noch zur Behandlung von Infektionen mit gramnegativen Erregern geeignet sind.</p>
<p>A</p> 	<p><i>Acinetobacter baumannii</i> ist ein gramnegatives kokkoides Stäbchenbakterium. Als Erreger von Harnwegs-, Wund- und Atemwegsinfektionen, Lungenentzündungen und Blutvergiftungen gewinnt <i>A. baumannii</i> zunehmend an klinischer Bedeutung. In der Öffentlichkeit wurde <i>A. baumannii</i> auch als häufiger Verursacher von Wundinfektionen (> 30 Prozent) bei US-Soldaten bekannt, die bei Einsätzen im Irak und in Afghanistan verletzt wurden. Die zunehmende Multiresistenz dieser Erreger (Resistenz gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, Fluorchinolonen und Carbapenemen) schränkt die Behandlungsmöglichkeiten stark ein. Infektionen, die von multiresistenten <i>Acinetobacter spp.</i> ausgelöst werden, gehen mit signifikant erhöhten Mortalitätsrisiken bei Intensivpatienten einher.</p>
<p>P</p> 	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, das weit verbreitet im Boden und im Wasser sowie im Verdauungstrakt von Mensch und Tier vorkommt. Der Erreger kann vielfältige Krankheiten auslösen und tritt häufig als Verursacher von Lungenentzündungen bei Patienten mit zystischer Fibrose (vererbare Stoffwechselerkrankung) in Erscheinung. In den letzten Jahren wurden hohe Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen und Carbapenemen, in jüngerer Zeit auch gegen Aminoglykoside und Polymyxinen beobachtet.</p>
<p>E</p> 	<p>Enterobacteriaceae wie <i>Escherichia coli</i> und <i>Enterobacter cloacae</i> sind gramnegative stäbchenförmige Bakterien, die zu den typischen Darmbewohnern von Mensch und Tier zählen. Die meisten Vertreter dieser Bakterienarten sind harmlos. Insbesondere von <i>E. coli</i> sind aber auch viele pathogene Spezies beschrieben, die akute Infektionen auslösen können. Bei dem bekannten EHEC-Ausbruch (EHEC = Enterohämorrhagische <i>E. coli</i>) im Sommer 2011 wurde eine besonders schwere Verlaufsform einer Magen-Darm-Entzündung beobachtet. Besonders besorgniserregend sind Enterobacteriaceae, die neben Penicillinen auch Cephalosporin- oder Carbapenem-Antibiotika inaktivieren können, wodurch die Therapieoptionen erheblich eingeschränkt werden.</p>

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich vorwiegend grampositive Infektionserreger wie etwa Stämme Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) ausgebreitet. Doch mittlerweile treten auch vermehrt resistente gramnegative Infektionserreger auf. Sie sind aufgrund ihrer zusätzlichen Außenmembran besonders schwierig zu bekämpfen.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Weltweit breiten sich bakterielle Krankheitserreger aus, die auf gängige Antibiotika nicht mehr reagieren. Besonders bedrohlich sind multiresistente Erreger, die gleich gegen mehrere Antibiotika unempfindlich sind.

Arbeitsblatt 4: Wie entstehen resistente Bakterien?

Resistenzsituation in Deutschland und weltweit

Antibiotika-Resistenzen sind weit verbreitet und für die öffentliche Gesundheit ein ernstes Problem. Für die Patienten kann das Versagen einer Antibiotika-Therapie unter Umständen tödlich enden. In deutschen Krankenhäusern traten im Jahr 2013 schätzungsweise 500.000 Infektionen auf, die von Krankenhauskeimen verursacht wurden; 11.000 davon durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), 4.000 durch Vancomycin-resistente Enterokokken (*Enterococcus faecalis* und *faecium*), 8.000 durch multiresistente *Escherichia coli*, 2.000 durch multiresistente *Klebsiella pneumoniae* und etwa 4.000 durch *Pseudomonas aeruginosa*. (Quelle: Robert Koch-Institut, www.rki.de)

Somit sind für etwa sechs Prozent der Krankenhausinfektionen multiresistente Erreger verantwortlich. Die Zahlen zeigen: Der weit überwiegende Anteil der Krankenhausinfektionen beruht auf nicht-multiresistenten Keimen. Bei diesen handelt es sich normalerweise um harmlose Bakterien, die auf dem Körper des Menschen vorkommen und die ein gesundes Immunsystem gut in Schach halten kann. Für immungeschwächte oder verletzte Menschen können jedoch auch diese Keime gefährlich werden, etwa wenn Darmkeime in eine Operationswunde gelangen. Laut einer Hochrechnung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen enden etwa 2,5 Prozent der Krankenhausinfektionen tödlich (Quelle: Robert Koch-Institut, www.rki.de).

HINWEIS

Aktuelle Daten zur bundesweiten Antibiotika-Resistenzlage in der stationären und ambulanten Krankenversorgung können in einer interaktiven Datenbank des Robert Koch-Instituts abgefragt werden. Die Datenbank ist im Rahmen des Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Projekts (ARS) entstanden. (<https://ars.rki.de>)

Auf Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Abteilung für Infektiologie an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg wurde die Arbeitsgruppe GERMAP gegründet. Sie veröffentlicht regelmäßig Berichte zum Antibiotika-Verbrauch und zur Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland (siehe z. B. GERMAP 2015, www.p-e-g.org/econtest/germap).

Innerhalb der Europäischen Union wurde ein Netzwerk etabliert, das sich mit einer systematischen Erfassung der Resistenzlage befasst. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>

Die Antibiotika-Bastion bröckelt

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Jahr 2014 einen Bericht über die weltweite Resistenzsituation veröffentlicht. Darin wird auf sehr hohe Resistenzraten bei Erregern gewöhnlicher Infektionserkrankungen und krankenhausspezifischer Infektionen in allen Regionen verwiesen.

Besonders besorgniserregend ist beispielsweise das Auftreten von *Klebsiella pneumoniae*-Erregern, die resistent gegen Carbapenem-Antibiotika* sind. Diese Antibiotika-Klasse ist zurzeit die letzte Behandlungsoption für viele Enterobakterien*. Auch für Infektionskrankheiten, die durch *Mycobacterium tuberculosis* (TB) oder Gonokokken (Gonorrhoe, umgangssprachlich auch als Tripper bezeichnet), ausgelöst werden, stehen kaum Therapieoptionen zur Verfügung. Der WHO-Report bezeichnet folglich Antibiotika-Resistenz nicht mehr als eine Zukunftsprognose, sondern als aktuellen und weltweit ablaufenden Prozess. Derzeit gibt es noch signifikante Lücken beim systematischen und kontinuierlichen Überwachen von Antibiotika-Resistenzen. Auch sollten weltweit einheitliche methodische Standards etabliert und der Datenaustausch verbessert werden.

Ende 1910 kam das (nach heutigem Verständnis) erste Antibiotikum in den Handel. Es hieß Salvarsan und enthielt den Wirkstoff Arspenamin gegen den Erreger der Geschlechtskrankheit Syphilis, die Anfang des 20. Jahrhunderts Millionen von Menschen dahintraffte.

Forschungen mit Naturstoffen, mit denen sich Pilze und Bakterien gegen andere Bakterien zur Wehr setzen, spielten insbesondere in den 1940er und 1960er Jahren die dominante Rolle. Parallel begannen die Wissenschaftler aber auch, die Naturstoffe chemisch zu verändern oder synthetisch nachzubilden, um deren Wirkweise zu verbessern. Durch diese Anstrengungen ergab sich die „goldene Ära“ der Antibiotika-Entwicklung, in der eine Fülle neuer Substanzen auf den Markt kam.

Die ersten Substanzklassen synthetischer Antibiotika wurden eher zufällig entdeckt. So erforschte Gerhard Domag in den 1930er Jahren Sulfonamide. Diese dienten bis dahin in erster Linie zur Herstellung von Farbstoffen; später therapierte er damit auch erfolgreich Infekti-

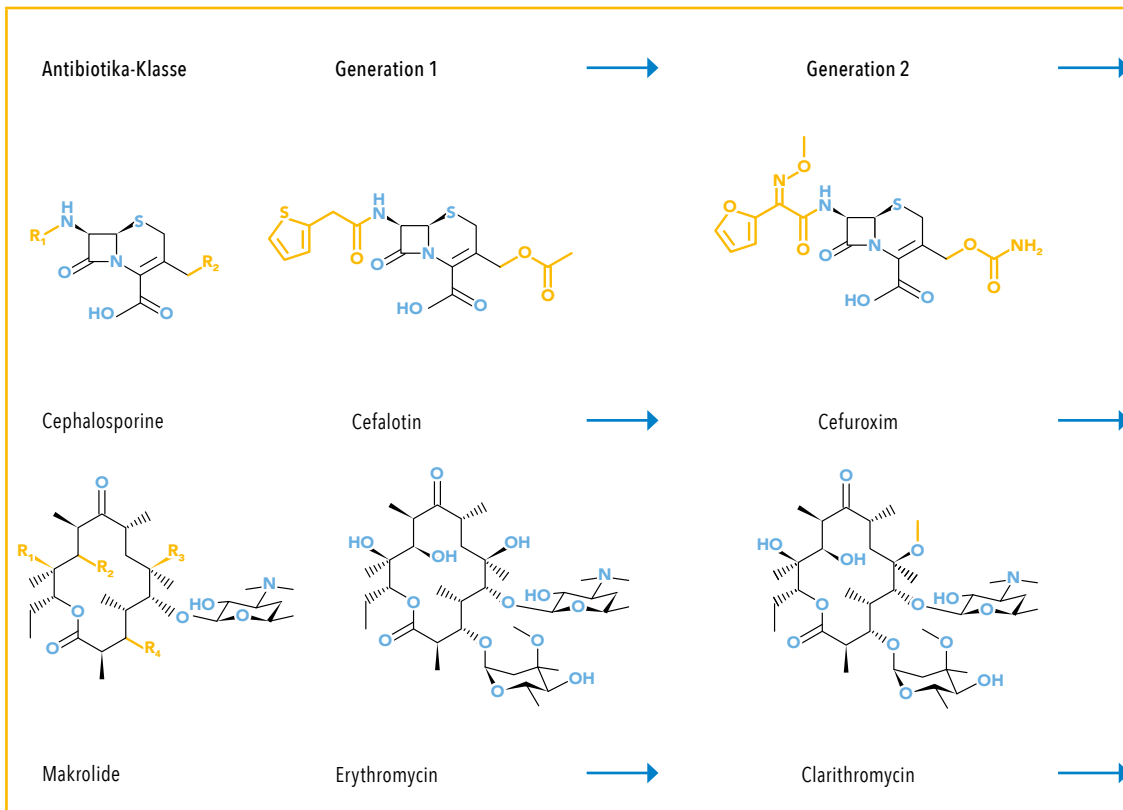
onskrankheiten. Die Oxazolidinon*-Antibiotika wurden zufällig entdeckt, als man auf der Suche nach neuen Pflanzenschutzmitteln war.

Antibiotika aus dem Baukasten

Die entwickelten synthetischen und natürlichen Antibiotika waren Riesenerfolge. Mit der Zeit verloren sie aber an Wirksamkeit. In den folgenden Jahrzehnten haben Wissenschaftler die Substanzen immer weiterentwickelt und verbessert.

Etwa ab 1965 bis zum Jahr 2000 hat man fast alle neu zur Marktreife gebrachten Antibiotika gewonnen, indem man bereits bekannte Grundstrukturen veränderte (halbsynthetische Optimierung). Die einzigen neu eingeführten Klassen waren die Carbapeneme* und die Oxazolidinone*. 75 Prozent der zwischen 1981 und 2000 eingeführten antibiotischen Wirkstoffe entstammen nur vier Antibiotika-Klassen: den Chinolonen, Penicillinen, Cephalosporinen und Makroliden*.

Chemisch-synthetische Veränderungen zur sukzessiven Weiterentwicklung



Cefalotin war 1964 das erste Cephalosporin*-Antibiotikum, das auf den Markt kam. Cephalosporine der zweiten und dritten Generation wie Cefuroxim und Ceftazidim sind nicht nur weniger empfindlich gegen bestimmte Resistenzenzyme vom Typ Beta-Lactamase; sie durchbrechen zudem die äußere Membran gramnegativer Bakterien leichter. Diese Schutzschicht muss auf dem Weg zum Zielort der Zellhüllenbiosynthese überwunden werden. Das Auftreten neuer Formen von Beta-Lactamase führte letztlich zur Entwicklung der Cephalosporine der vierten Generation wie Cefepim.

Ein weiteres Beispiel für die halbsynthetische Optimierung von Antibiotika sind die Makrolide* vom Typ des Erythromycins. Die resultierenden Abkömmlinge überstehen, im Gegensatz zum natürlichen Antibiotikum, bei oraler Applikation selbst den niedrigen pH-Wert des Magens unbeschadet. Mit der Entwicklung weiterer Derivate (z. B. Telithromycin) ließen sich die negativen Auswirkungen der Resistenzbildung einigermaßen in Grenzen halten.

Chemisches Feintuning

Im Laufe der Jahre konnte die Synthesechemie entscheidend weiterentwickelt werden. Dadurch ist es möglich, auch komplexeste Grundstrukturen wie die der Carbapeneme und der Tetracycline über eine Totalsynthese (komplette chemische Synthese des Moleküls) nachzubauen. Das erweitert den Spielraum für chemische Modifikationen erheblich. So hat die Totalsynthese der Tetracycline ganz neue Perspektiven eröffnet und eine Vielfalt an Derivaten beschert. Mit der Totalsynthese eines dieser Derivate, des noch in Entwicklung befindlichen Eravacyclin, ist es sogar gelungen, typische Nebenwirkungen der Tetracycline wie Erbrechen und Übelkeit teilweise zu vermeiden.

Alle drei diskutierten Antibiotika-Typen (natürliche, halbsynthetische und synthetische Antibiotika) haben einen hohen Stellenwert in der Therapie. Auch bei der Entwicklung neuer Antibiotika will man deshalb auf eine Vielfalt von Derivaten setzen.

ABBILDUNG 13

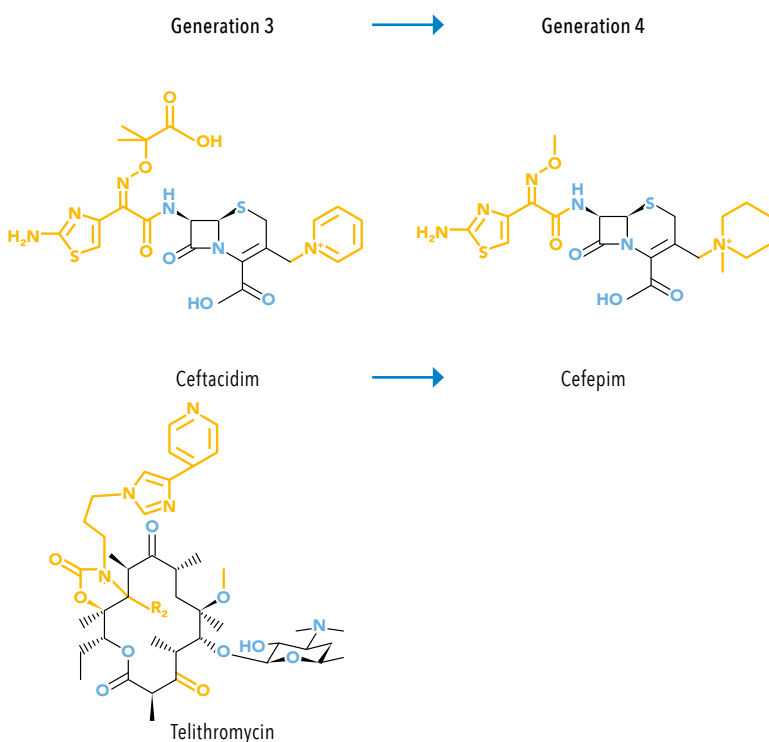
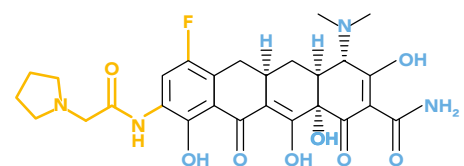


ABBILDUNG 14

Strukturformel des Eravacyclin



Die Veränderungen am Tetracyclin-Grundgerüst sind orange hervorgehoben

Strategien in der Antibiotika-Forschung

Da sich immer mehr Erreger gegen Antibiotika wappnen, sind neue Therapieoptionen zwingend geboten. Wissenschaftler verfolgen dazu drei Strategien:

- Modifikation eines „stumpf“ gewordenen Antibiotikums,
- Zugabe eines zweiten Wirkstoffs, der den Resistenzfaktor ausschaltet,
- Suche nach neuen Wirkprinzipien.

Ein Beispiel: Beta-Lactam-Antibiotika zählen zu den am häufigsten verabreichten Antibiotika. Sie hemmen die bakterielle Zellwandsynthese, indem sie sich an das Zellwandprotein PBP (Penicillin-bindendes Protein) binden (siehe auch Kapitel 5), das für die Quervernetzung der Peptidoglykanketten verantwortlich ist. Manche Bakterien bilden Beta-Lactamasen, die das Antibiotika-Grundgerüst spalten (siehe Abbildung 15). Durch chemische Modifikation entstanden sogenannte Beta-Lactamase-feste Penicillin-Abkömmlinge wie Methicillin oder Oxacillin (siehe Abbildung 16). Sie sind gegen die Wirkung einiger (leider nicht aller) Beta-Lactamasen geschützt.

ABBILDUNG 15

Spaltung von Penicillin G

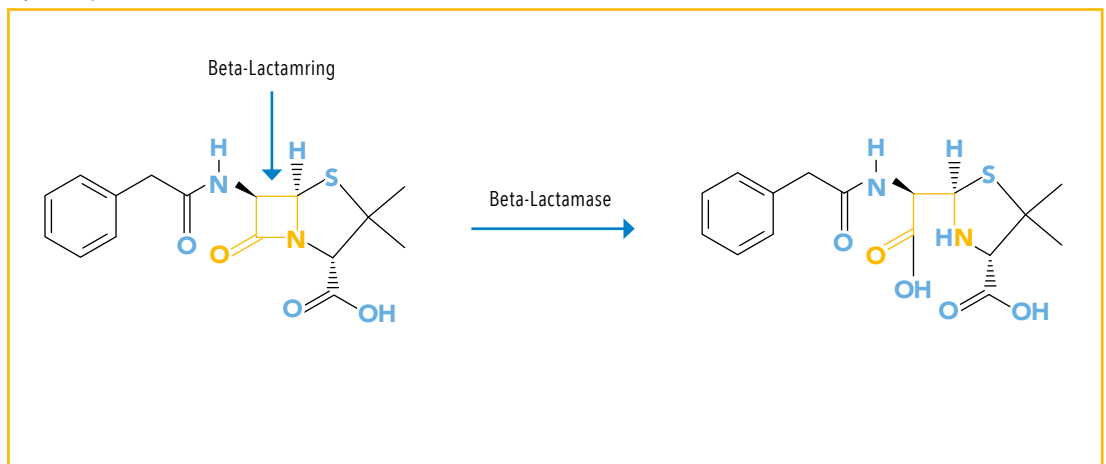
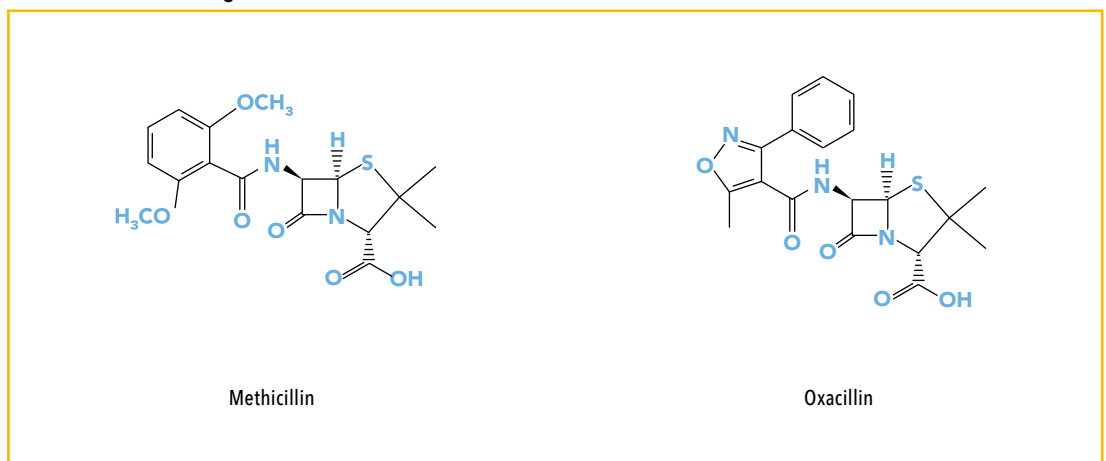
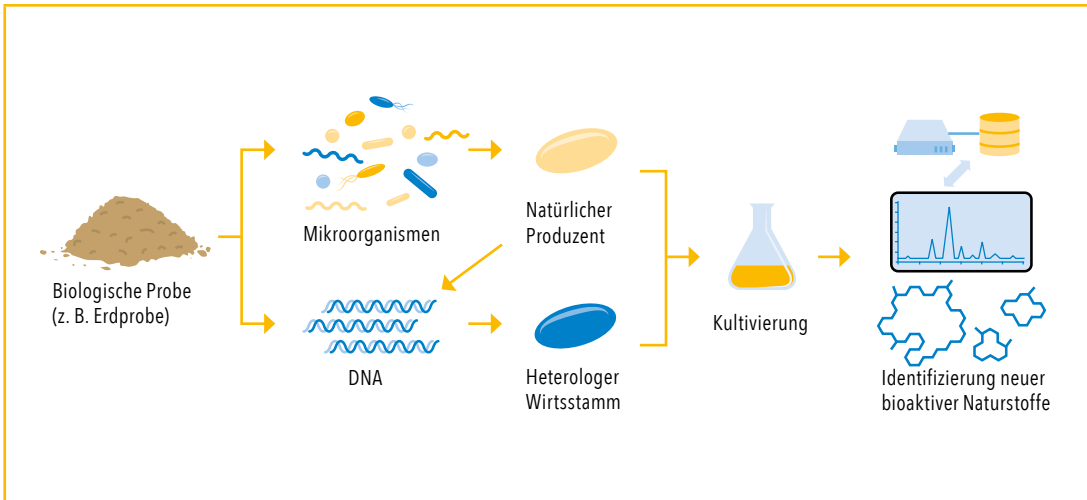


ABBILDUNG 16

Penicillin-Abkömmlinge



Suche nach neuen Wirkstoffmolekülen aus Mikroorganismen



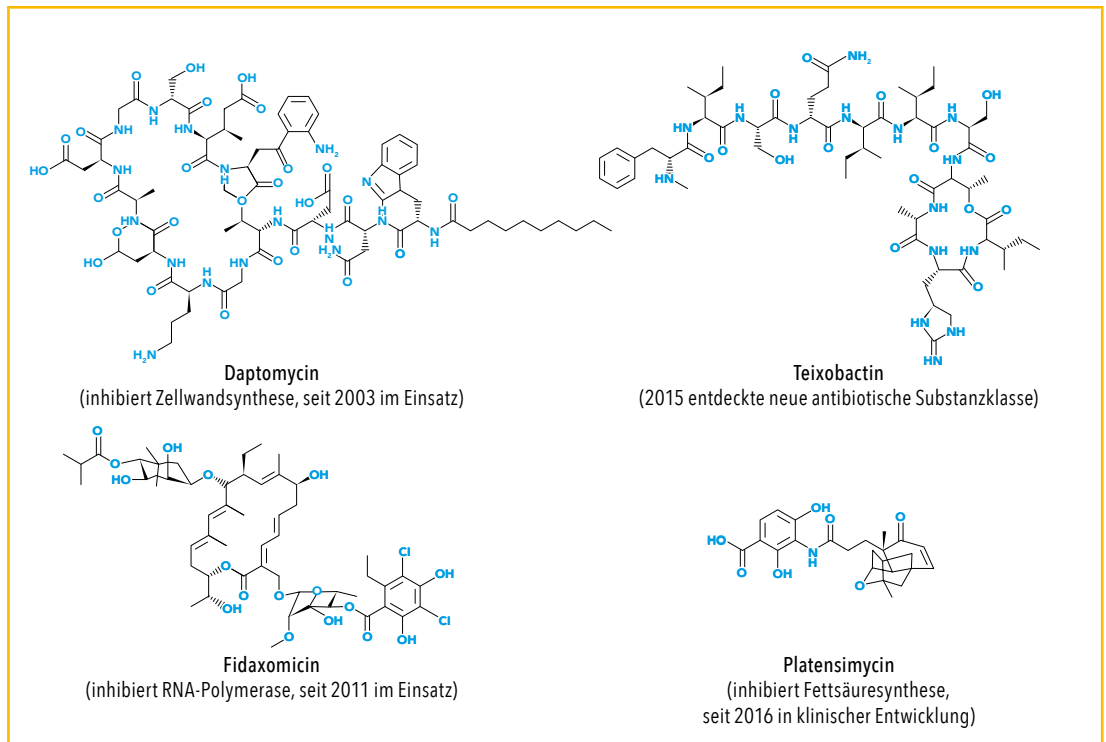
Auch durch Zugabe eines zweiten Wirkstoffs (der gegen den Resistenzmechanismus gerichtet ist) lassen sich Antibiotika-Resistenzen aushebeln. Realisiert wurde das bislang ausschließlich gegen Beta-Lactamasen in Form von irreversibel blockierenden Beta-Lactamase-Inhibitoren. Vertreter sind Clavulansäure, ein Naturstoff aus Streptomyceten (bodenbewohnende Mikroorganismen), und ihre synthetischen Abkömmlinge Tazobactam und

Sulbactam sowie das strukturell unverwandte Avibactam, das im Juni 2016 zugelassen wurde.

Ein dritter Ansatz ist die Entwicklung von Antibiotika mit neuen Wirkprinzipien. Diese können zum Beispiel auf einer anderen Bindestelle des neuen Antibiotikums an bereits bekannten Angriffsziele beruhen oder gänzlich neue Angriffspunkte in der Zelle betreffen. Bei Beta-



Beispiele für neue natürliche Antibiotika-Strukturen



Lactam-Antibiotika ist die Entwicklung sogenannter Transglycosylase-Inhibitoren ein vielversprechender Ansatz. Transglycosylase katalysiert einen essenziellen Schritt in der Zellwandsynthese.

Es ist schwierig, weitere Antibiotika-Klassen mit neuem Wirkprinzip zu finden. Gelungen ist das vor einigen Jahren mit dem Lipopeptid-Antibiotikum Daptomycin. Es dient der Behandlung von MRSA-Infektionen (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*). Daptomycin lagert sich in die Zellmembran grampositiver Bakterien ein und verursacht dadurch eine Depolarisation des Membranpotentials, was zum Zelltod führt. Bei gramnegativen Bakterien wirkt Daptomycin dagegen nicht.

Suche nach neuartigen Antibiotika

Ein Weg aus der Resistenzkrise könnte die Suche nach bislang unentdeckten Naturstoffen sein und nach Antibiotika, die sich davon ableiten – wie in der goldenen Antibiotika-Ära. Denn seit Milliarden von Jahren konkurrieren Mikroorganismen in Böden, Sedimenten und Gewässern

um Nährstoffe, wobei ihnen Wachstumsinhibitoren gegen ihre Konkurrenten einen Vorteil verschaffen können.

Experten gehen davon aus, dass bislang in den mikrobiologischen Laboratorien weltweit nur etwa ein Prozent der auf der Erde lebenden Bakterien kultiviert wurde. Mehr als 99 Prozent harren also noch der Entdeckung und Erforschung. Wie lässt sich das in die Tat umsetzen?

Einmal durch Kultivierung (unter verschiedenen Bedingungen, um die Mikroorganismen zur Antibiotikaproduktion zu stimulieren) oder auch durch Ansätze, die sich nur der Erbinformation bedienen (nackter DNA), um sie in gut etablierten Laborbakterien (heterologe Wirte) zur Expression zu bringen und damit die Wirkstoffproduktion zu erreichen (siehe Abbildung 17).

Eine weitere vielversprechende Methode ist die Metagenomik*.

Während bei der Genomik nur ein Organismus im Mittelpunkt steht, beschäftigt sich die Metagenomik mit einem Gemisch von DNA mehrerer Organismen. Metage-

nomische Methoden ermöglichen die Identifizierung von Mikroorganismen, auch wenn diese nicht kultivierbar sind. Dieser Ansatz hat das Wissen über die überwiegende Mehrheit der noch nicht kultivierbaren mikrobiellen Gemeinschaften revolutioniert und es ermöglicht, die gegenwärtige biologische und genetische Vielfalt zu analysieren.

So wurden in den letzten Jahren mit Hilfe der Metagenomik neue Gene in Proben aus der Umwelt entdeckt, beispielsweise für neue Antibiotika oder Enzyme. Ein prominentes Beispiel ist das Antibiotikum Turbomycin.

Ein weiteres Forschungsfeld in der Antibiotika-Forschung sind wir Menschen selbst. Genauer gesagt unser Mikrobiom, welches sich aus verschiedenen Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen zusammensetzt.

Das Mikrobiom ist an verschiedenen Prozessen im Körper beteiligt, zum Beispiel dem Aufschließen von Nahrungsbestandteilen oder immunologischen Funktionen wie dem Schutz vor Infektionen.

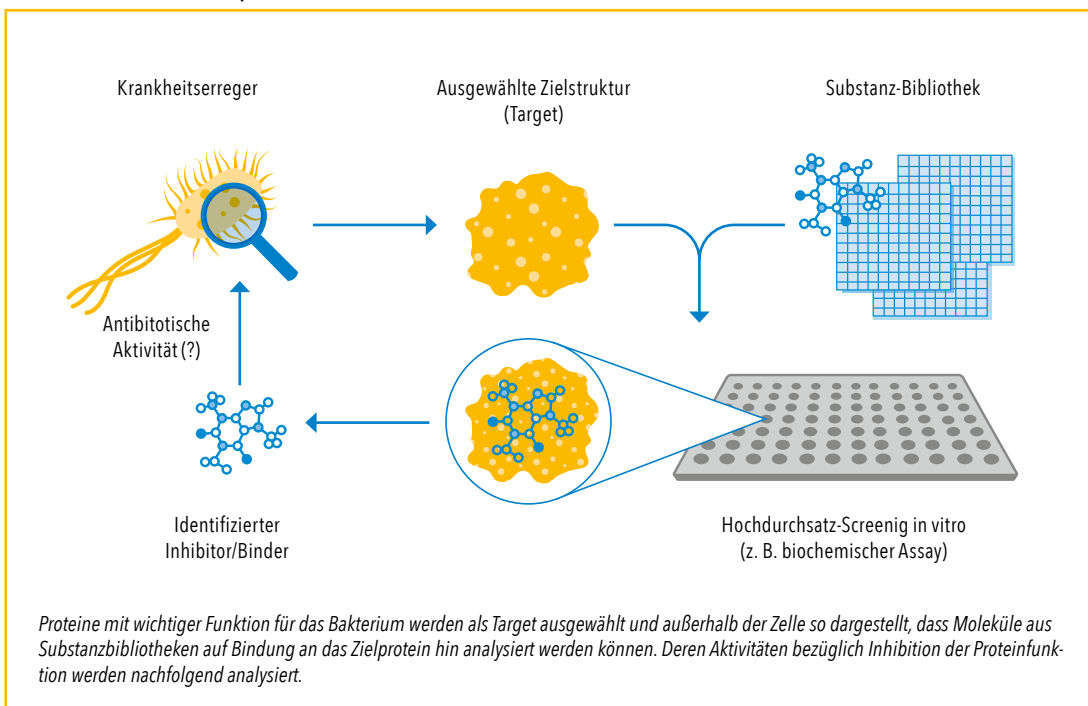
Die Zusammensetzung des Mikrobioms ist an den verschiedenen Körperstellen – im Darm, der Lunge oder auf der Haut – streng geregelt. Verantwortlich sind dafür unter anderem antimikrobielle Peptide.

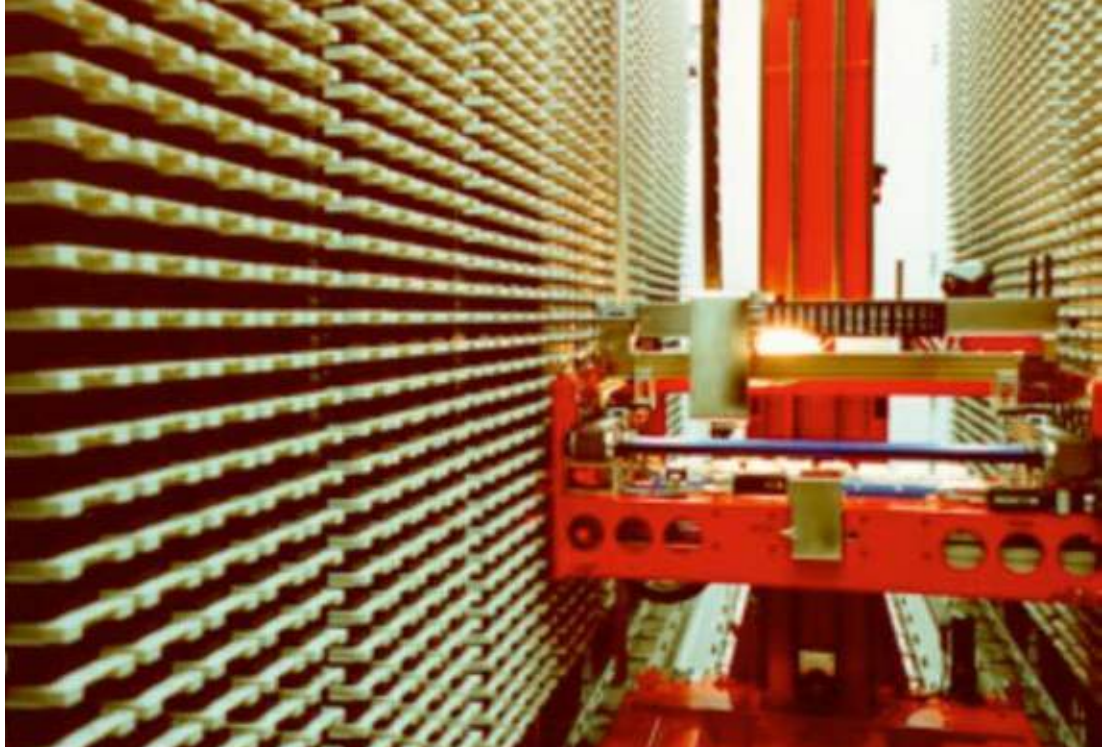
Antimikrobielle Peptide kommen in nahezu allen Organismen vor: Tieren, Menschen und Pflanzen. Sie sind Teil des „angeborenen“ Immunsystems, mit dem Ziel, Mikroorganismen abzutöten oder deren Wachstum zu blockieren, damit Infektionen sich nicht ausbreiten können. Aber auch Mikroorganismen, beispielsweise Milchsäurebakterien – ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Darms – produzieren antimikrobielle Peptide, um das Gleichgewicht mit ihren Artgenossen aufrechtzuerhalten. Über 1.000 solcher Peptide sind bislang bekannt.

Es ist davon auszugehen, dass in den Mikroorganismen noch viele Schätze schlummern. Das lässt noch auf den einen oder anderen Wirkstoff hoffen. Leider finden sich bislang nur sehr selten Wirkstoffe, die neben grampositiven Bakterien auch gramnegative Erreger am Wachstum hemmen und gleichzeitig nicht toxisch auf humane Zellen wirken.

ABBILDUNG 19

Suche nach Inhibitoren potenzieller antibiotischer Zielstrukturen





Substanzbibliothek

Zu den wenigen Erfolgsbeispielen für neue natürliche Antibiotika aus dem letzten Jahrzehnt gehören die 2003 in den Markt eingeführten Daptomycine. Sie inhibieren die Zellwandbiosynthese und wirken gegen grampositive Erreger.

Fidaxomicin ist ein neuartiger Inhibitor der RNA-Polymerase; er wird seit 2011 bei Infektionen mit Clostridien eingesetzt.

Teixobactin, ein neuer Wirkstoff, hemmt ebenfalls die Zellwandsynthese grampositiver Erreger. Erste Tierversuche verliefen sehr vielversprechend. Doch die Verträglichkeit und die Wirksamkeit beim Menschen müssen für Teixobactin erst noch in klinischen Tests (s. Kap. 8) erwiesen werden.

Als Beispiel für eine Wirkstoffklasse mit ganz neuem Ansatzpunkt im bakteriellen Stoffwechsel seien die Platensimycine genannt; sie stören die Fettsäuresynthese und befinden sich derzeit (Stand: 2016) in der klinischen Entwicklung.

Hochdurchsatzscreening

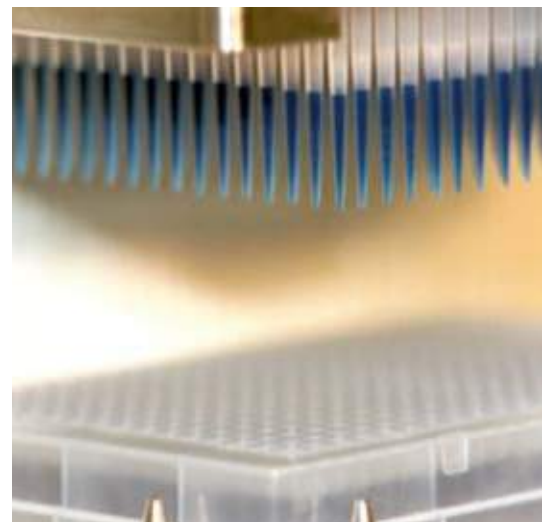
Bei der Identifizierung geeigneter Substanzen können automatisierte Screeningmethoden, die bereits im ersten Schritt daraufhin prüfen, ob der Wirkstoff gegen lebende Bakterien wirkt, gute Dienste leisten. Mit Zehntausenden bis Millionen von Substanzen werden im sogenannten Hochdurchsatzscreening Tests durchgeführt. Dabei pipettieren Roboter in die Vertiefungen „wells“ von Testplatten zunächst Bakterien und dann gelöste Testsubstanzen. Damit lässt sich rasch ermitteln, welche Strukturen das Wachstum der Bakterienzellen besonders effektiv hemmen.

Eine Substanz, der dies besonders gut gelingt, ist für eine Weiterentwicklung prädestiniert. Man weiß dann sicher:

Dieses Molekül hat in den Bakterien eine taugliche Zielstruktur erreicht.

Die Screeningmethode eignet sich nicht nur für Naturstoffe, sondern auch für chemisch-synthetische Verbindungen. Viele Unternehmen halten dafür riesige Substanzbibliotheken mit Millionen von Molekülen vor, die sie auch für die Entwicklung von Medikamenten gegen andere Krankheiten verwenden.

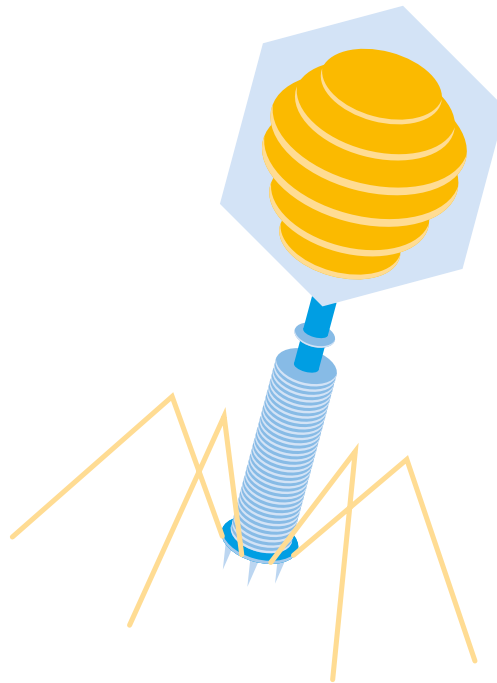
Ein anderer denkbarer Weg zu neuartigen Antibiotika besteht darin, zunächst gute neue Zielstrukturen für Antibiotika zu erkennen und dann im nächsten Schritt chemische Substanzen zu entwickeln, die mit diesen Strukturen ideal wechselwirken. Fortschritte in den DNA-Sequenzierungstechnologien und der darauf folgenden Funktionsanalyse ermöglichen es seit Ende der 1990er Jahre, die Sequenzen der Gesamtgenome bakterieller Pathogene zu bestimmen und dort nach Genen zu suchen, die essenziell für das Wachstum sind. Eine Blockade der abgeleiteten Genpro-



dukte durch chemische Moleküle sollte also den Weg zu neuen Antibiotika weisen.

Bei der Suche nach solchen chemischen Molekülen kann wieder Hochdurchsatzscreening eine große Rolle spielen, nur dass dieses Mal statt mit Bakterienkulturen mit isolierten bakteriellen Zielstrukturen gearbeitet wird.

In anderen therapeutischen Bereichen waren Screenings mit isolierten Zielstrukturen sehr erfolgreich. Allerdings blieb der Antibiotika-Forschung ein durchschlagender Erfolg bislang versagt. Zwar wurden immer wieder Substanzen mit hervorragenden Bindeeigenschaften für die jeweilige Zielstruktur gefunden. Im weiteren Verlauf der Forschung zeigte sich aber häufig, dass diese Substanzen die Zellhülle der Bakterien nicht überwinden können und folglich ihre Zielstruktur gar nicht erreichen. Aus diesem Grund wird heute vermehrt auf den oben geschilderten Ansatz zurückgegriffen, in dem zeitnah die Wirkung des neuen Stoffes auf lebende Bakterien analysiert wird.



PHAGEN: DIE NATÜRLICHEN FEINDE DER BAKTERIEN

Manchmal hilft bei der Suche nach neuen Strategien auch der Blick zurück. Vor hundert Jahren legte der Kanadier Félix d'Herelle am Institut Pasteur in Paris die Grundlagen für die sogenannte Phagentherapie.

Bakteriophagen* (griechisch: phagein = fressen) sind im biologischen Sinn Viren, die jedoch nur Bakterien angreifen und auflösen („Bakterienfresser“). Phagen können sich nicht alleine, sondern ausschließlich in Bakterienzellen vermehren. Das tun sie, indem sie ihre Erbsubstanz in die Bakterienzelle injizieren und diese dazu zwingen, von nun an Phagen-Partikel zu produzieren. So viele, bis die Bakterienzelle platzt und die jungen Phagen entlässt. Diese stürzen sich weiter auf zu ihnen passende Bakterien, bis auch diese zerstört sind.

Phagen kommen überall in der Natur vor, wo auch Bakterien sind. Anders als Antibiotika greifen sie ihre Ziele hochspezifisch an. Ein bestimmter Phage sucht sich nur den zu ihm passenden Bakterienstamm aus, um dessen Vertreter zu vernichten.

Haben die Phagen die Zielbakterien vernichtet, gehen sie selbst mangels weiterer Vermehrungsmöglichkeit zugrunde und zerfallen in ihre Bestandteile, die der menschliche Körper ohne Probleme abbauen kann. Die Phagen verschwinden also mit ihren Wirtsbakterien.

Eine erfolgreiche Phagen-Behandlung setzt voraus, dass der für die Infektion verantwortliche Bakterienstamm zuvor identifiziert wurde. Dann muss der passende Phage gesucht und auf Kulturen der Zielbakterien vermehrt werden. Oft werden auch Phagen-Cocktails eingesetzt, die gegen verschiedene Bakterienstämme wirksam sind.

In den früheren Ostblockstaaten, wo Antibiotika stets Mangelware waren, wird die Phagentherapie seit Jahrzehnten praktiziert, insbesondere am Eliava-Institut im georgischen Tiflis, Zentrum für Bakteriophagen-Forschung und -Therapie, das eine der größten Bakteriophagen-Sammlungen der Welt beherbergt.

In der EU oder den USA ist die Therapie mit Phagen nicht zugelassen. Derzeit finden jedoch klinische Studien statt, um die Eignung von Phagen in der oberflächlichen Behandlung (etwa von Wunden) zu erproben.

Weltweit gibt es eine ganze Reihe von Forschungsprojekten, die sich mit der Weiterentwicklung der Phagentherapie beschäftigen.

Auch Biologen und Mediziner aus mehreren EU-Ländern setzen sich dafür ein, das Potenzial einer Phagentherapie zu erforschen und zu zeigen, wie effektiv die Phagen sind, und ob sie für die Patienten wirklich ungefährlich sind.

Die Entwicklung neuer Antibiotika verläuft in vielen Etappen. Von der Idee bis zur ersten Zulassung dauert es in der Regel mehr als 10 Jahre; und weitere Jahre vergehen, bis das Antibiotikum auch für alle Altersgruppen zur Verfügung steht, für die es sich eignet.

1. Grundlagenforschung

Grundlagenforscher sammeln Erkenntnisse über den Verlauf bakterieller Infektionen, über Vorgänge in Bakterienzellen und Mechanismen, wie Resistenzen entstehen und sich verbreiten. Das liefert Hinweise auf neue Angriffspunkte bei bakteriellen Infektionen und Möglichkeiten, Resistenzen zu verhindern oder zu überwinden. Andere Grundlagenforscher fahnden in biologischen Ressourcen (z. B. Bakterien- oder Pilzkulturen) nach neuartigen antibakteriell wirksamen Substanzen.



2. Erfindung und Optimierung von Wirkstoffkandidaten

Wissenschaftler testen im Labor neu entdeckte Naturstoffe und synthetische Verbindungen auf Eignung zur Bakterienbekämpfung. Interessante Substanzen werden in einem vielstufigen Optimierungsprozess so abgewandelt, dass sie nicht nur antibakteriell wirken, sondern auch für Menschen verträglich und imstande sind, infizierte Stellen im Körper zu erreichen.



3. Tests zur Sicherheit und zum Erregerspektrum

Dann wird bei den besten Substanzen in vitro, mit Zellkulturen und Tieren systematisch überprüft und sichergestellt, dass sie nicht schädlich sind. Auch wird das Spektrum angreifbarer Erreger ausgelotet. Substanzen, die sich bewähren, können als potenzielle Wirkstoffe auch mit Menschen erprobt werden.



4. Phase I: Studien mit wenigen gesunden Erwachsenen

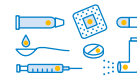
Jeder neue Wirkstoff wird mit gesunden erwachsenen Freiwilligen erprobt: Wie wird er aufgenommen, und wie schnell wandert er danach durch den Körper? Wie ver-

lässt er ihn? Ab welcher Dosis treten welche Nebenwirkungen auf?



5. Entwicklung der endgültigen Darreichungsform

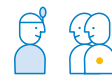
Aus dem Wirkstoff wird ein Medikament, indem dafür eine geeignete Darreichungsform entwickelt wird. Bei Antibiotika kommen vorrangig Infusionslösungen, Tabletten, Kapseln und Trinklösungen in Betracht.



6. Phase II: Studien mit wenigen kranken Erwachsenen

In Phase II und III muss das Antibiotikum für jedes in Betracht kommende Organsystem (z. B. Atemwege, Harnwege) getrennt erprobt werden.

Pro Organsystem erhalten typischerweise 100 bis 500 erwachsene Erkrankte, alles Freiwillige, entweder das neue Medikament oder eine Vergleichsbehandlung. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung werden untersucht.



7. Phase III: Studien mit vielen kranken Erwachsenen

Ärzte in vielen Ländern erproben das Medikament mit meist mehreren Tausend erwachsenen Erkrankten – ähnlich wie in Phase II. Auch seltene Nebenwirkungen werden hier erkennbar.



8. Begutachtung durch die Zulassungsbehörde

Fachleute prüfen mehr als ein Jahr lang die Ergebnisse aller Studien, aller Labor- und Tierversuche sowie der technischen Qualitätstests. Fällt die Prüfung positiv aus, erteilen sie dem Medikament die Zulassung. Es kann dann Erwachsenen verordnet werden (vgl. 12.).



9. Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform

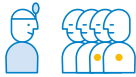
Ist die erste Darreichungsform nicht für alle Altersgruppen geeignet, für die das Medikament laut Zulassungsbehörde

entwickelt werden soll, stellen die Verantwortlichen noch eine weitere, kindgerechte Darreichungsform bereit: zum Beispiel ein Granulat für Trinksuspensionen oder eine Minitablette.



10. Phase II und III: Studien mit kranken Kindern

Wie in Phase II und III für Erwachsene wird das Medikament zunächst mit wenigen, dann mit vielen kranken Kindern in der vorgesehenen Altersgruppe erprobt.



11. Begutachtung durch die Zulassungsbehörden

Fallen diese Studienergebnisse positiv aus, wird das Medikament auch für den Einsatz bei Kindern zugelassen.



12. Anwendung, Beobachtung

Ärzte, Behörden und Hersteller achten darauf, wie sich das Medikament bewährt. Treten neue, seltene Nebenwirkungen auf? Die Packungsbeilage wird laufend aktualisiert, auch im Hinblick auf die Resistenzlage.



13. Phase IV: Studien nach der Zulassung

Das Medikament wird in weiteren Studien erprobt, zum Beispiel um zu sehen, wie es mit anderen Mitteln zusammenwirkt. Kommt es für eine weitere Krankheit in Betracht, beginnen neue Phase-II-Studien.

Tierarzneimittel unterliegen weitgehend den gleichen rechtlichen Rahmenbedingungen wie die für den Menschen bestimmten Medikamente und müssen ebenfalls den gesetzlichen Ansprüchen an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit genügen. Sie müssen zudem auch unbedenklich für den Verbraucher der vom Tier stammenden Lebensmittel sein. Seit 1995 ist für Tierarzneimittel außerdem eine Prüfung der umweltrelevanten Eigenschaften bei der Neuzulassung erforderlich.



Geringe Erfolgsquoten

Nur wenige Entwicklungsprojekte erreichen ihr Ziel, die Zulassung eines Antibiotikums. Generell geht man davon aus, dass allein in der Laborphase eines Projekts mehrere Tausend Substanzen synthetisiert und untersucht werden müssen, ehe einige wenige davon als Wirkstoffe in Betracht kommen. Danach wird noch weiter „ausgelichtet“: Laut Untersuchung der britischen Expertengruppe „Review on Antimicrobial Resistance“ von 2015 erreichen nur rund 12 Prozent der Antibiotika-Projekte, mit denen die Phase I begonnen wird, später auch die Zulassung. Die übrigen müssen – etwa wegen zu geringer Wirksamkeit oder problematischer Nebenwirkungen – beendet werden.

Die Rolle der akademischen und der industriellen Forschung

An allen Etappen der Arzneimittelentwicklung können akademische Forschungseinrichtungen und Industrielabors beteiligt sein. Klinische Studien werden vorwiegend von Unternehmen initiiert, doch können auch Forschungseinrichtungen und Organisationen Initiatoren sein. An den Studien der Phasen II und III wirken stets zahlreiche Kliniken oder Arztpraxen mit, in denen die Patienten behandelt werden.

Im Rahmen des seit 2012 laufenden Programms „NewDrugs4BadBugs“ der Innovative Medicines Initiative der EU kooperieren erstmals mehrere Unternehmen und Forschungseinrichtungen während der gesamten ersten drei Etappen miteinander. Unter anderem analysieren sie gemeinsam gescheiterte Antibiotika-Projekte, um Schlussfolgerungen für aussichtsreichere Alternativen zu ziehen.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

In diesem Arbeitsblatt werden Aspekte aus den Kapiteln 7 bis 12 angesprochen und behandelt.

Arbeitsblatt 7: Wie kann Antibiotikaresistenz bekämpft werden? Eine Podiumsdiskussion

Pharmaunternehmen treiben derzeit die Entwicklung weiterer Antibiotika und anderer antibakteriell wirksamer Medikamente in verschiedenen Entwicklungsstadien voran. An der Erprobung der neuen Antibiotika beteiligen sich medizinische Einrichtungen vieler Länder, auch in Deutschland.

HINWEIS

Eine laufend aktualisierte Liste der Neueinführungen findet sich unter www.vfa.de/neue-antibiotika

Dabei hat sich die industrielle „Landschaft“ stark verändert: Während bis zur Jahrtausendwende neue Antibiotika vor allem aus den Labors großer Unternehmen stammten, wird heute das Feld von mehr als 50 kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) dominiert, neben nur wenigen Großunternehmen. Einige dieser KMU sind als Ausgründungen akademischer Einrichtungen oder großer Firmen entstanden. Die meisten forschen in den USA; doch auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz sind Forscher mehrerer Unternehmen tätig.

Dennoch ist es nötig, den Umfang der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten noch erheblich auszuweiten. Nur dann wird die Medizin in einer sich verschärfenden Resistenzsituation die Oberhand behalten.

Forschungskooperationen

Seit vielen Jahren empfehlen die Weltgesundheitsorganisation WHO und andere internationale Institutionen, die Antibiotika-Forschung gemeinschaftlich voranzutreiben. Auch die Regierungschefs und Gesundheitsminister der G20-Nationen haben dies 2017 unter deutscher Präsidentschaft bekräftigt.

Verschiedentlich geschieht das bereits, etwa im oben erwähnten Forschungsprogramm „NewDrugs4BadBugs“, von EU-Kommission und europäischer Pharmaindustrie. Im Teilprogramm „COMBACTE“ investieren akademische Forschungsgruppen und fünf Firmen gemeinsam 250 Millionen Euro, um neue Antibiotika gegen gramnegative Bakterien zu finden und dazu frühere gescheiterte Projekte auszuwerten. Auch die Konzepte für klinische Antibiotika-Studien sollen weiterentwickelt werden. Außerdem soll ein Netzwerk medizinischer Einrichtungen aufgebaut werden, die diese Studien später durchführen.



Ähnlich arbeitet die 2016 in den USA gegründete öffentliche-private Partnerschaft CARB-X (Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator).

Die TB Alliance konzentriert sich speziell auf neue Kombinationstherapien gegen Tuberkulose (TB). Diese Non-Profit-Organisation fördert weltweit geeignete Projekte von Unternehmen und akademischen Forschungsgruppen und führt eigene Studienprogramme durch. Ihr Geld erhält sie von Ministerien und Regierungsorganisationen, Nicht-Regierungsorganisationen und privaten Stiftungen.

In etwas kleinerem Rahmen kooperieren in Deutschland seit 2014 die Forschungsorganisation Fraunhofer-Gesellschaft und ein großes Pharma-Unternehmen, um neue Antibiotika zu finden. In ihrem „Zentrum für Naturstoffforschung“ durchforsteten sie insbesondere die umfangreiche Sammlung von Bakterien- und Pilzkulturen des Unternehmens mit modernen Methoden.

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) hat zum Ziel, neue diagnostische, präventive und therapeutische Verfahren in der Behandlung von Infektionskrank-



heiten zu entwickeln. Durch die enge Verzahnung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung sowie Kooperationen mit der Industrie können Erkenntnisse aus dem Labor zügig in die Anwendung gebracht werden.

2016 hat die WHO gemeinsam mit der Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) die Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP) gegründet. Die deutsche Bundesregierung hat an der Entwicklung der Organisation mitgewirkt und beteiligt sich an der Finanzierung. DNDi ist eine Organisation für Product Development Partnerships, die vor allem die Entwicklung von Medikamenten gegen Tropenkrankheiten vorantreibt – gemeinsam mit Unternehmen und akademischen Forschungseinrichtungen. Sie finanziert sich ähnlich wie die TB Alliance. GARDP geht nach diesem Vorbild vorwiegend Projekte an, die Unternehmen wegen fehlender Profitabilität nicht alleine stemmen wollen oder können. Die mitwirkenden Unternehmen müssen sich verpflichten, die gemeinsam entwickelten Produkte später Schwellen- und Entwicklungsländern zu besonderen Konditionen zu liefern.

Günstigere Marktkonditionen

Warum steigen trotz des hohen Bedarfs Unternehmen nicht in weit größerem Umfang in die Antibiotika-Entwicklung ein?

Fakt ist, dass neuartige Antibiotika zwar dringend nötig sind, diese aber als „Mittel der letzten Reserve“ so wenig wie möglich eingesetzt werden sollen – solche Marktbedingungen schrecken viele Unternehmen ab. Deshalb erwägen viele Länder und Staatengemeinschaften wie die EU, die Entwicklung neuer Antibiotika finanziell zu erleichtern und ihren Marktwert durch bessere Marktkonditionen, etwa längere Exklusiv-vermarktungszeiten, zu erhöhen. Die USA haben dies bereits umgesetzt und dazu im Jahr 2012 ein Gesetz namens GAIN (Generating Antibiotic Incentives Now Act) verabschiedet.

In Europa setzt sich unter anderem die BEAM Alliance, ein Zusammenschluss kleiner und mittlerer Biotechunternehmen, für Fördermaßnahmen für die Antibiotika-Entwicklung ein.

Immerhin haben im Januar 2016 mehr als 80 Unternehmen und Industrieverbände der Pharma-, Biotech- und Diagnostika-Industrie in der Davoser „Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance“ zugesagt, ihre Aktivitäten gegen resistente Keime auszuweiten und gemeinsam mit der Politik verstärkt nach Lösungen für die wachsende Resistenzproblematik zu suchen.

2017 schloss sich die Gründung der AMR Industry Alliance aus Pharma-, Biotech- und Diagnostika-Unternehmen an, die gemeinsam auf Fortschritte auf dem Feld der Antibiotika-Resistenzen hinarbeiten wollen.



Alle zugelassenen Antibiotika sind – mit wenigen Ausnahmen wie den Fluorchinolonen und Oxazolidinonen – von Naturstoffen abgeleitet. Sie werden bis heute in aller Regel unter Verwendung dieser Naturstoffe hergestellt, obwohl für einige von ihnen chemische Totalsynthesen gelungen sind. Die Produktion heißt „halbsynthetisch“, weil hier biotechnische und chemische Verfahrensschritte kombiniert werden.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Die Wirkung von Arzneipflanzen mit antibiotischen Eigenschaften ist seit langer Zeit bekannt. So enthalten alle Kreuzblütler (z. B. Meerrettich oder Kapuzinerkresse) und fast alle Liliengewächse (z. B. Knoblauch, *Aloe vera*) antibiotisch wirksame Stoffe.

Experiment 1: Antimikrobielle Wirkstoffe aus Pflanzen

Fermentative Herstellung des Grundstoffs

Zunächst wird eine Bakterien- oder Pilzspezies, die natürlicherweise eine antibiotische Substanz bildet, in einem großen Tank (Fermenter*) vermehrt. Dafür sind Fermenter mit bis zu 200.000 Litern Fassungsvermögen im Gebrauch. Die Bakterien oder Pilze in den Fermentern werden mit Nährmedium und Sauerstoff versorgt und intensiv gerührt. Sie sondern ihre jeweilige antibiotische Substanz ins Medium ab. Daraus kann sie gewonnen und als Grundstoff für die Herstellung von Antibiotika genutzt werden.

Für die Produktion werden Zuchtstämme verwendet, die im Vergleich zu den Wildstämmen ein Mehrfaches an antibiotischer Substanz liefern. So produzieren industriell genutzte Stämme von *Penicillium chrysogenum* 2.000 Mal mehr Penicillin als der Ausgangsstamm; das führt zu einer Konzentration von einem Prozent Penicillin im Kulturfiltrat.

Die natürlichen antibiotischen Verbindungen sind für die humane Anwendung nicht optimiert, sie sind zum Beispiel enzymatisch oder durch Magensäure leicht angreifbar. Um solche Limitationen zu überwinden, muss die Molekülstruktur noch abgeändert werden.



TABELLE 2

Gängige Produktions-Spezies

Spezies	Systematische Einordnung	Für diese Antibiotika-Klasse(n)
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Schimmelpilz	Penicilline
<i>Acremonium chrysogenum</i> (ehemals <i>Cephalosporium acremonium</i>)	Schimmelpilz	Cephalosporine
Verschiedene <i>Streptomyces</i> -Arten	Grampositive Bakterien	Makrolide, Tetracycline, bestimmte Aminoglykoside
<i>Amycolatopsis orientalis</i>	Grampositive Bakterien	Vancomycin und Derivate



Synthetische Weiterverarbeitung

Der am häufigsten beschrittene Weg, die fermentativ gewonnenen natürlichen antibiotischen Substanzen zu verändern, ist eine „Nachbearbeitung“ in vitro*. Die nötigen Reaktionsschritte werden teils chemisch-synthetisch, teils enzymatisch durchgeführt. Die Enzyme stammen aus unterschiedlichen Mikroorganismen.

Durch chemische Modifikation können beispielsweise natürliche Penicilline so verändert werden, dass sie bei oraler Einnahme nicht von Magensäure zerstört werden. Auf diese Weise kann auch das abgedeckte Erregerspektrum, das ursprünglich nur grampositive Bakterien umfasst, um gramnegative Bakterien erweitert werden. Manchmal lassen sich auch durch Resistenzen unwirksam gewordene Antibiotika dadurch „retten“, dass sie an der Stelle im Molekül verändert werden, an der der Resistenzmechanismus (etwa ein Enzym des Erregers) angreift.

Herstellung der Darreichungsform

Um medizinisch einsetzbar zu sein, müssen Wirkstoffe zu geeigneten Darreichungsformen verarbeitet werden. Im Fall der Antibiotika sind das vor allem Tabletten, Kapseln und Infusionslösungen oder steril abgefüllte Pulver, aus denen bei Bedarf Infusionslösungen bereitet werden können. Für die ärztliche Notfalltasche stehen Injektionslösungen bereit, die in der Regel ein Penicillin enthalten. Vor allem für Kinder gibt es Granulate zur Herstellung von Trinksuspensionen. Zur Behandlung von Hautinfektionen gibt es antibiotika-haltige Cremes, Gele, Salben und Lösungen. Für die Augenbehandlung, etwa bei bakterieller Bindehautentzündung, stehen Augentropfen und -salben zur Verfügung. Zur Behandlung einiger bakterieller Lungenerkrankungen eignen sich auch Aerosole.

Die Darreichungsformen werden in der Regel in hochautomatisierten Fabriken hergestellt, wo sie auch zusammen mit den Gebrauchsinformationen verpackt und vertriebsfertig gemacht werden. Für Sonderfälle, zum Beispiel auf Rezept eines Hautarztes, können aber auch Apotheker Medikamente mit antibiotischen Wirkstoffen herstellen.

Produktionsstandorte international

Der weltweite Bedarf an Antibiotika ist groß: In der Humanmedizin wurden 2010 weltweit rund 70 Milliarden Einzeldosen¹ an Antibiotika verbraucht (neuere Zahlen sind nicht verfügbar). Der Verbrauch ist in der Veterinärmedizin vermutlich noch höher.

Es wird geschätzt, dass jährlich 100.000 Tonnen Antibiotika für die Human- und Tiermedizin produziert werden.

In Europa gibt es Produktionsstätten für Antibiotika-Wirkstoffe oder Vorstufen in Frankreich, Österreich und Italien. Auch in den USA werden Antibiotika-Wirkstoffe hergestellt. Mehr als zwei Drittel der Wirkstoffproduktion für den Weltmarkt finden heute jedoch in Indien und China statt.

Nicht zuletzt aufgrund der großen Produktionsvolumina dort sind die Herstellungskosten in aller Regel weit geringer, als sie in Europa realisierbar sind.

Umweltstandards bei der Produktion

Die Produktion in Asien wurde wiederholt wegen Defiziten im Umweltschutz kritisiert. Viele westliche Pharmaunternehmen, die antibiotische Wirkstoffe von asiatischen Herstellern beziehen, haben inzwischen Programme wie die „Pharmaceutical Supply Chain Initiative“ gegründet, in der Lieferanten international an europäische Standards herangeführt werden sollen.

Außerdem haben sich 2016 einige Pharmaunternehmen auf eine „Industry Roadmap for Progress on Combating Antimicrobial Resistance“ festgelegt. Damit haben sie sich verpflichtet, ihre gesamten Herstellungspfade für Antibiotika einschließlich der Arbeitsschritte bei Zulieferern auf Umweltsicherheit zu überprüfen und, falls sich Defizite zeigen, das Abfall- und Abwasser-Management zu verbessern.

¹ Eine Einzeldosis kann insbesondere eine einzelne Tablette, Kapsel oder Ampulle sein.

Eine Ende 2015 durchgeführte Umfrage der WHO über Antibiotika und das Problem der weltweit zunehmenden Antibiotika-Resistenz hat erschreckende Wissenslücken aufgedeckt. Befragt wurden 10.000 Menschen in den zwölf Ländern Barbados, China, Ägypten, Indien, Indonesien, Mexiko, Nigeria, Russland, Serbien, Südafrika, Sudan und Vietnam. Die Auswertung ergab:

- Jeder Zweite hatte in den vergangenen sechs Monaten wenigstens einmal ein Antibiotikum eingenommen.
- Zwei von drei Befragten waren der Ansicht, dass sich Viren mit Antibiotika bekämpfen lassen.
- Jeder Dritte war davon überzeugt, man müsse Antibiotika nur so lange einnehmen, bis die Symptome abgeklungen sind.
- Jeder Vierte nahm Antibiotika, die eigentlich jemand anderem verschrieben worden waren – jedenfalls, wenn die Betroffenen unter denselben Symptomen litten.
- Drei von vier Befragten meinten, dass der Körper selbst resistent wird – und nicht die Bakterien.

In Deutschland sind die Kenntnisse bezüglich Antibiotika etwas besser. Allerdings offenbaren sich auch hierzulande erhebliche Wissensdefizite. Das zeigte eine Umfrage der Forsa Politik- und Sozialforschung GmbH im Jahr 2014, an der 3.100 Menschen teilnahmen. Von den Befragten denken vier von zehn, dass Antibiotika auch gegen Viren wirken. Vor allem Menschen jenseits der 60 sind schlecht informiert und glauben, dass Antibiotika auch bei Virusinfektionen helfen.

Die Befragungen zeigen vor allem eines: Aufklärung tut not. Deshalb ist es wichtig, im Rahmen von Projekten und Kampagnen mit den Menschen in Dialog zu treten und sie aufzuklären.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Die Packungsbeilage ist Fertigarzneimitteln beigelegt und enthält die für Verbraucher, Arzt und Apotheker wichtigen Informationen, zum Beispiel über die Anwendungsgebiete, die korrekte Anwendung oder mögliche Nebenwirkungen des Arzneimittels.

Die Packungsbeilage wird im Wortlaut amtlich genehmigt und ist Bestandteil der Zulassungsurkunde.

Arbeitsblatt 5: Packungsbeilage

Wann sollten Antibiotika genommen werden?

Antibiotika helfen nur bei bakteriellen Infektionen. Kranke sollten sich deshalb umfassend von ihrem Arzt beraten lassen und es ihm überlassen zu entscheiden, ob ein Antibiotikum wirklich notwendig ist.



Wie sollten Antibiotika eingenommen werden?

Kranke sollten den Anweisungen ihres Arztes folgen, wie das betreffende Antibiotikum anzuwenden ist, und dieses dann

- in voller verordneter Dosis
- über den gesamten verordneten Zeitraum
- lückenlos einnehmen.

Wer die Dosierung eigenmächtig senkt, Einnahmetermine auslässt oder die Behandlung zu früh abbricht (etwa weil die Krankheitssymptome verschwunden sind), riskiert, in seinem Körper resistente Bakterien heranzuzüchten, die erst ihm selbst und später anderen gefährlich werden. Arzt und Packungsbeilage informieren, wann genau das Mittel einzunehmen ist und mit welchen Nahrungsmitteln oder anderen Medikamenten das Antibiotikum nicht kombiniert werden darf. Sie weisen auch auf die Nebenwirkungen hin: So können Antibiotika zu verschiedenen unangenehmen Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit oder Hautausschlägen führen. Antibiotika können auch die für uns nützlichen Bakterien in Darm, Scheide und anderen Körperregionen abtöten, so dass nach einer Antibiotika-Therapie das geschädigte Mikrobiom erst wieder aufgebaut werden muss.



INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Arbeitsblatt 6: Arzt-Patient-Gespräch

Wofür eine Antibiotika-Anwendung nicht sinnvoll ist

Bis zu 80 Prozent der im Winter auftretenden Erkrankungen, die Nase, Ohren, Kehle und Lungen betreffen, sind viralen Ursprungs, und die Einnahme von Antibiotika verschafft hier keinerlei Erleichterung. Dazu zählt auch die von Influenzaviren verursachte echte Grippe; bei dieser kann es allerdings im Krankheitsverlauf zu einer zusätzlichen bakteriellen Infektion (Superinfektion) kommen, die dann doch antibiotisch behandelt werden muss.

Die Einnahme von Antibiotika zur Bekämpfung einer Entzündung der Nasenschleimhaut oder der Nasennebenhöhlen (Rhinosinusitis), von Halsschmerzen, Bronchitis oder Ohrenschmerzen dürfte der Arzt oft unnötig finden, da in den meisten Fällen unser Immunsystem solch leichte Infektionen problemlos in den Griff bekommt. Die meisten Symptome können mit nichtverschreibungspflichtigen Arzneimitteln gelindert werden. Die Einnahme von Antibiotika wird die Schwere der Symptome nicht lindern und nicht dazu beitragen, dass sich Betroffene schneller besser fühlen.

Was zu vermeiden ist!

- Niemals Antibiotika ohne Verschreibung kaufen.
- Niemals übrig gebliebene Antibiotika für eine spätere Verwendung aufbewahren, sondern entsorgen (Hausmüll, nicht Toilette!).
- Nie Antibiotika an andere weitergeben.

HINWEIS

Unbegründeter oder unsachgemäßer Gebrauch von Antibiotika kann dazu führen, dass Bakterien resistent werden und auf zukünftige Behandlungen nicht mehr ansprechen. Das gefährdet nicht nur die Gesundheit derer, die das Antibiotikum unsachgemäß eingenommen haben, sondern auch die Gesundheit aller anderen Menschen, die sich im weiteren Verlauf mit den resistenten Bakterien anstecken.

Ein Drittel der Antibiotika-Gaben ist unnötig

Doch nicht nur der Patient, vor allem die Ärzte entscheiden, wer wann wie viele Antibiotika einnimmt. Rund 85 Prozent aller bundesweit in der Humanmedizin verordneten Antibiotika werden von niedergelassenen Ärzten verschrieben. Tim Eckmanns, Leiter des Fachgebiets Antibiotika-Resistenz am Robert Koch-Institut, hat deshalb im Rahmen einer Studie 3.500 Ärzte über ihre Motive befragt, Antibiotika zu verschreiben. Dabei fand er heraus, dass männliche Ärzte öfter Antibiotika verschreiben als weibliche und junge Ärzte häufiger als ältere. Jeder vierte Arzt verordnet Antibiotika, um „auf der sicheren Seite zu sein“, jeder fünfte, „wenn der Patient unbedingt arbeiten will“, obwohl eigentlich Bettruhe geboten wäre. Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) ist jede dritte Verordnung von Antibiotika entweder unnötig, zu lang oder falsch.

Vielfach gibt es an Krankenhäusern daher seit Jahren Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programme, um die Qualität der Verordnung bezüglich Auswahl der Medikamente, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern. Viele Best-Practice-Beispiele sind in einer Leitlinie zusammengefasst. Durch diese Maßnahmen konnten die Antibiotika-Verordnungen um 10 bis 40 Prozent reduziert werden.

Das bestätigt Dr. Evelyn Kramme, Fachärztin für Innere Medizin, Klinische Infektiologin und Leiterin des Antibiotic-Stewardship-Teams am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. „Seit Beginn der ABS-Initiative im Jahr 2011 werden Antibiotika weniger, dafür aber gezielter verordnet, und wir stellen fest, dass einzelne Antibiotika wieder besser gegen Keime wirken.“ Bevor einem Patienten Antibiotika verabreicht werden, klärt das Team um Frau Dr. Kramme Fragen wie: Welchen Erreger weist das Labor nach? Wie sind die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten? Wie muss die Dosis der Organfunktion, etwa bei Niereninsuffizienz, angepasst werden? Ein solch systematisches Vorgehen wirkt positiv: Die Patienten werden bestmöglich versorgt, die Resistenzentwicklung wird eingeschränkt, und die Kosten werden gesenkt.

Besser noch, als eine bakterielle Infektion zu behandeln, ist es, sie zu verhindern. Das gilt im Hinblick auf die Patienten, aber auch auf die Eindämmung der Resistenzproblematik. Zwei der wichtigsten Maßnahmen dafür sind Hygiene und Impfungen.

Die Entdeckung der Gesundheitsvorsorge

Die Wurzeln der Hygiene als Wissenschaft reichen bis ins 18. Jahrhundert zurück. Pioniere waren unter anderem Ignaz Semmelweis (1818–1865) und Max von Pettenkofer (1818–1901), der im Jahr 1865 erster Professor für Hygiene in Deutschland wurde. Auf Pettenkofers Drängen hin wurden Ende des 19. Jahrhunderts in München eine Kana-



lisation und eine zentrale Trinkwasserversorgung eingerichtet. Das einstige „Thyphusloch“ München verwandelte sich auf diese Weise in eine der saubersten Städte Europas. Ähnliches bewirkte Rudolf Virchow (1821–1902) in Berlin.

Der Ungar Ignaz Semmelweis entlarvte die schlechten hygienischen Zustände als Ursachen des Kindbettfiebers, an dem in manchen Krankenanstalten zwei von drei Frauen nach der Entbindung starben. Deshalb verordnete er seinen Mitarbeitern, vor und nach operativen Eingriffen stets die Hände zu reinigen und mit Chlorkalk zu desinfizieren. Die Methode hatte Erfolg, und die Infektionsrate ging zurück. Allerdings verhallte sein Appell an die Ärzteschaft ungehört. In seiner Wut beschimpfte er seine Kollegen als Mörder, sollten sie seine Erkenntnisse weiter ignorieren. Semmelweis starb auf ungeklärte Weise in einer Wiener Nervenheilanstalt.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Experiment 2: Wie schnell können sich Infektionen ausbreiten?

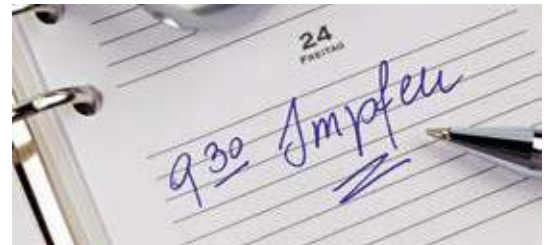
Experiment 3: Nachweis von Mikroorganismen

Hygiene heute

Sein wissenschaftliches Vermächtnis ist jedoch bis heute lebendig und aktuell. Richtlinien zur Händehygiene beruhen auf den Erkenntnissen von Ignaz Semmelweis. Die Bedeutung der Händehygiene wird klar, wenn man bedenkt, dass bis zu 80 Prozent aller ansteckenden Krankheiten durch die Hände übertragen werden. Tatsächlich senkt gründliches Händewaschen die Anzahl der Keime an den Händen auf bis zu ein Tausendstel. Durch Studien weiß man heute: In Deutschland halbiert sich durch gründliches Waschen der Hände mit Wasser und Seife das Risiko, an Durchfall zu erkranken.

Impfungen

Als weitere wirksame Vorsorgemaßnahme gegen eine Reihe bakterieller Infektionskrankheiten hat sich das Impfen bewährt – und zwar sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin.



Gegen folgende bakterielle Infektionskrankheiten des Menschen stehen Impfstoffe zur Verfügung. (Durch Fettdruck gekennzeichnet sind von Bakterien verursachte Krankheiten, gegen die die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut allen Personen in bestimmten Lebensabschnitten eine Impfung empfiehlt):

- Cholera
- Diphtherie
- Haemophilus influenzae b
- Keuchhusten (= Pertussis)
- Meningokokken (empfohlen: Impfung gegen Meningokokken C)
- Milzbrand¹
- Pneumokokken
- Tetanus
- Typhus

¹ Impfstoff in Deutschland zugelassen, aber noch nicht vermarktet (Stand: November 2016)



Impfstoffe gegen weitere bakterielle Infektionen, etwa mit MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, dem Darmkeim *Clostridium difficile*, Streptokokken, Tuberkulose und pathogenen Stämme von *Escherichia coli* werden derzeit (Stand: Juli 2017) in klinischen Studien erprobt.

Für welche Krankheiten welche Impfungen empfohlen werden, darüber informieren die Internetseiten des Robert-Koch-Instituts in Berlin (Humanmedizin). Hinweise zur Impfung von Tieren finden sich auf den Internetseiten des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft, des Paul-Ehrlich-Instituts und des Friedrich Löffler Instituts (Tiermedizin).

- Ob beim Händeschütteln, Naseputzen, beim Toilettengang oder beim Streicheln eines Tieres: Die Hände kommen ständig in Kontakt mit Keimen. Regelmäßiges und gründliches Händewaschen verhindert, dass diese über die Schleimhäute von Mund, Nase oder Augen in den Körper eindringen und eine Infektion auslösen.
- Wer hustet und niest, sollte mindestens einen Meter Abstand von anderen Personen halten und sich dabei wegrehen. Besser noch ist es, ein Taschentuch zu benutzen.
- Akut Erkrankte sollten Schwangeren, Säuglingen, alten oder immungeschwächten Menschen fernbleiben. Bei hochansteckenden Infektionen wie Masern, Windpocken oder Magen-Darm-Infekten ist es wichtig, vor einem Arztbesuch die Praxis telefonisch zu informieren, damit das Personal entsprechende Schutzvorkehrungen treffen kann.
- Wer Schwimmbäder besucht oder öffentliche Duschen benutzt, sollte Badeschuhe tragen, denn Krankheitserreger können besonders leicht in aufgeweichte Haut eindringen und Hautinfektionen verursachen.
- In Bad und Toilette sollten Handtücher personenbezogen genutzt, regelmäßig gewechselt und bei 60 °C gewaschen werden. Feuchttücher sollte man nur im Ausnahmefall verwenden, da die Gefahr eines Befalls mit Krankheitserregern sowie einer Allergie aufgrund von Konservierungs- und Parfümstoffen besteht.
- In der Küche sind Verpackungen sowie Tauwasser von Fleisch und Geflügel sofort zu entsorgen. Für Kleinkinder, Schwangere oder Menschen mit geschwächtem Immunsystem sollten Rohmilchprodukte, rohes Fleisch wie Tatar oder Carpaccio, Rohwurst, roher Fisch wie Sushi, Räucherlachs und rohe Meeresfrüchte wie Austern sowie Speisen mit rohem Ei tabu sein.
- Desinfektionsmittel sind in privaten Haushalten überflüssig und sollten nur auf Anraten eines Arztes oder des Gesundheitsamts eingesetzt werden. Auch Textilien mit keimtötender Stoff Imprägnierung sind unnötig.

Der Mensch ist für die in seiner Obhut lebenden Tiere verantwortlich. Er verpflichtet sich, das Leid erkrankter Tiere so gut wie möglich zu lindern. Dies ist in Deutschland im Tierschutzgesetz verankert.

Dazu gehört auch, die Tiere gesund zu erhalten, etwa durch die Gabe von Medikamenten, durch Impfungen, Hygienemaßnahmen, durch eine bestmögliche Fütterung, angemessene Haltungsbedingungen sowie eine Zucht, die die Krankheitsanfälligkeit möglichst gering hält. Dabei leisten Antibiotika einen wertvollen Beitrag und stellen eine erfolgreiche Behandlung bei bakteriellen Infektionskrankheiten sicher. Allerdings dürfen sie – gerade bei Tieren, aus denen Lebensmittel gewonnen werden – nur eingesetzt werden, wenn dies therapeutisch geboten ist.

Wichtige Tierkrankheiten

Bakteriell bedingte Erkrankungen können bei allen Tierarten auftreten. Deren Bedeutung hängt ab von der Schwere der Erkrankung, von der Ansteckungsgefahr für Menschen oder Tiere, aber auch vom wirtschaftlichen Schaden, der damit einhergeht. Bestimmte Erkrankungen sind so besorgniserregend, dass es dafür gesetzlich vorgeschriebene Maßnahmen gibt. Beispiele für solche anzeigepflichtigen Tierseuchen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Sie sind nach besonderen, strengen staatlichen Vorgaben zu bekämpfen. Wird eine solche Seuche amtlich festgestellt, werden die Tiere in der Regel nicht behandelt, sondern isoliert beziehungsweise getötet. Heilversuche, einschließlich der Behandlung mit Antibiotika, sind sogar untersagt.

Die Erfahrung zeigt, dass die Maßnahmen greifen; die betreffenden Tierseuchen kommen in Deutschland nur noch relativ selten vor. Andere Erkrankungen hingegen sind deutlich häufiger und müssen zwingend vom Tierarzt behandelt werden.

Einige Beispiele:

Eine Erkrankung mit großen wirtschaftlichen Auswirkungen ist die **Mastitis** (Infektion einer Milchdrüse). Davon sind hauptsächlich Milch liefernde Tiere wie Rinder und Schafe betroffen. Sie kommt mitunter aber auch bei Pferden, Schweinen und anderen Tieren vor. Verursacht wird die Mastitis durch sogenannte Umweltkeime wie *Escherichia coli* oder speziell an das Euter angepasste Bakterien wie *Streptococcus agalactiae*. Letztere lösen bei den betroffenen Tieren eine Entzündung des Euters, Fieber und Schmerzen aus. Die Milch der Tiere kann dann bis zum vollständigen Verheilen nicht als Lebensmittel verwendet werden.

Wundinfektionen infolge von Verletzungen können bei allen Tieren auftreten. Besonders häufig sind Hunde, Pferde und freilaufende Katzen betroffen. Wunden infizieren sich leicht, wenn sie verschmutzen, etwa mit Erde oder dem Speichel beißender Tiere. Je nach Art und Ort der Wunde sowie je nach auslösenden Bakterien und der Beschaffenheit des Immunsystems wirkt sich die Krankheit bei einzelnen Tieren unterschiedlich aus. Das zeigt sich an den Symptomen. Das kann eine örtlich begrenzte Schwellung sein. Es können sich aber auch Eiter und Abszesse bilden, und die Tiere können Fieber bekommen oder einen Schock erleiden. Im schlimmsten Fall sterben die Tiere an den Folgen.

TABELLE 3

Beispiele anzeigepflichtiger bakterieller Tierkrankheiten

Erkrankung	Betroffene Tierart(en)	Infektionsgefahr für den Menschen
Amerikanische Faulbrut	Bienen	Nein
Brucellose	Rinder, Schafe, Schweine, Ziegen, Wale und weitere	Ja
Milzbrand	Alle Säugetiere	Ja
Rauschbrand	Rinder, Schafe	Nein
Rindertuberkulose	Rinder, Rotwild	Ja



Bakteriell verursachte Atemwegsinfektionen treten bei Vögeln und Säugetieren gleichermaßen auf. Allerdings sind je nach Tierart und Erreger unterschiedliche Organe betroffen. Bei Katzen sind es die oberen Atemwege. Deshalb wird die Krankheit auch als Katzenschnupfen bezeichnet. Ursache ist meist eine gleichzeitige Infektion mit verschiedenen Viren und Bakterien. Schweine werden öfter vom Erreger *Actinobacillus pleuropneumoniae* befallen, was zu Entzündungen der Lunge und des Lungenfells führt. Die an dieser wirtschaftlich bedeutsamen Erkrankung leidenden Tiere haben hohes Fieber, Husten, Atemnot und einen blutig-schaumigen Ausfluss aus Nase und Maul. Ohne Therapie verenden die Tiere innerhalb von 12 bis 24 Stunden.

Unterschiede und Gemeinsamkeiten im Antibiotika-Sortiment in der Tier- und der Humanmedizin

Die Erreger bei Mensch und Tier ähneln sich. Entsprechend wirken auch die Antibiotika, die Menschen einnehmen, gleichermaßen bei Tieren. Daher können die meisten Antibiotikagruppen sowohl beim Menschen als auch bei Tieren eingesetzt werden.

Neue Antibiotika gegen multiresistente Bakterien, die in den letzten 15 Jahren entwickelt wurden, stehen allerdings als Tierarzneimittel nicht zur Verfügung.

☞ TABELLE 4

Sortiment von zugelassenen Antibiotika-Gruppen bei Mensch und Tier (Beispiele)

Nur für Menschen	Für Mensch und Tier
Carbapeneme	Penicilline
Cephalosporine der 5. Generation	Cephalosporine der 1.-4. Generation
Glycopeptide	Sulfonamide
Oxazolidinone	Tetracycline
Lipopeptide	Fluorchinolone
	Aminoglykoside
	Makrolide

Seit 2011 wird in Deutschland der Antibiotika-Verbrauch in der Tiermedizin erfasst und durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) ausgewertet. Demnach hat sich die in der Tiermedizin abgegebene Menge an Antibiotika zwischen den Jahren

2011 und 2015 von 1.706 auf 805 Tonnen mehr als halbiert (minus 53 Prozent). Von 2014 zu 2015 ging die Gesamtmenge der abgegebenen Antibiotika um 433 Tonnen (35 Prozent) zurück. Dieser deutliche Rückgang hängt unter anderem mit der 2014 eingeführten Bestimmung von Therapiehäufigkeiten im landwirtschaftlichen Betrieb zusammen. Übersteigt der Wert der Therapiehäufigkeit eines Betriebes den durchschnittlichen Wert aller anderen Betriebe, muss der Betriebsinhaber in Zusammenarbeit mit seinem Tierarzt die Gründe für den hohen Antibiotika-Einsatz prüfen, geeignete Maßnahmen zur Senkung ergreifen sowie einen betriebsindividuellen Antibiotika-Minimierungsplan erstellen.

Zwar werden bei Tieren zu mehr als 90 Prozent ältere Antibiotika-Gruppen wie Penicilline oder Tetracycline angewendet, es werden aber auch einige von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen eingestufte Wirkstoffklassen (Highest Priority Critically Important Antimicrobials) eingesetzt, darunter Fluorchinolone* und Cephalosporine* der 3. und 4. Generation.

Die Abgabe von Fluorchinolonen hat 2015 erstmals um 1,8 Tonnen (15 Prozent) abgenommen. Die Zunahme seit 2011 beträgt allerdings insgesamt 2,4 Tonnen (29 Prozent). Die Abgabemengen von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation gingen von 2014 bis 2015 um 3 Prozent auf 3,6 Tonnen zurück.

Generell ist der Anteil dieser „besonders kritischen Wirkstoffe“ an der Gesamtantibiotika-Menge in der Tiermedizin mit 2,3 Prozent aber sehr gering. In der Humanmedizin liegt er bei 50 Prozent (Deutschland).

Auch bei der Darreichungsform unterscheiden sich die Antibiotikaeinsätze. Während beim Menschen Antibiotika hauptsächlich in Form von Tabletten oder Lösungen für Infusionen und Injektionen eingesetzt werden, werden insbesondere bei Nutztieren Antibiotika über das Futter oder das Tränkwasser verabreicht.

HINWEIS

Die Kontrolle der antimikrobiellen Resistenz ist eine globale Herausforderung. Ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin ist unabdingbar.

Gesunderhaltung des Tierbestandes

Der Einsatz von Antibiotika bei Tieren ist auch immer ein Stück weit mit Risiken behaftet. Zum einen verbreiten sich bei unsachgemäßem Gebrauch Resistenzen schneller, zum anderen geraten dadurch Rückstände von Antibiotika in Lebensmittel.

Um diese Risiken zu minimieren, ist der Antibiotika-Einsatz bei Tieren gesetzlich geregelt. So darf laut Gesetz nur ein Tierarzt Antibiotika verordnen – und zwar im Anschluss an eine ordnungsgemäße Untersuchung. Dabei muss er sich strikt an die Vorgaben halten und das Antibiotikum entsprechend den Bestimmungen auswählen. Ferner müssen er und der Tierhalter den Einsatz ausführlich dokumentieren. Diese Dokumente wiederum werden von den für die Arzneimittel- und Lebensmittelüberwachung zuständigen Behörden regelmäßig kontrolliert.

Verstöße werden streng geahndet und können sogar Freiheitsstrafen für die verantwortlichen Personen nach sich ziehen.



In vielen Ländern Europas, etwa in Dänemark, den Niederlanden und in Deutschland, konnten Landwirte den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung reduzieren. Der früher weit verbreitete Gebrauch von Antibiotika als Masthilfsmittel ist in der Europäischen Union bereits seit dem Jahr 2006 verboten, da die mit diesem Einsatz verbundene Gefahr der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen deutlich zu hoch sind und ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen.



HINWEIS

Seit 2011 wird bundesweit erfasst, wie viele Antibiotika von der Pharmaindustrie an die Veterinäre in Deutschland verkauft werden. Demnach hat sich die in der Tiermedizin abgegebene Menge an Antibiotika zwischen 2011 und 2015 von 1.706 auf 805 Tonnen mehr als halbiert (minus 53 Prozent).

Dennoch ist weiterhin auf den verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika zu achten, und deren Anwendung auf das notwendige Maß zu beschränken.

Internationales Engagement

Erreger, die zwischen Menschen und Tieren in beide Richtungen übertragen werden können, stellen die Infektionsforschung vor große Herausforderungen. Weil etwa 60 Prozent aller Infektionen des Menschen Zoonosen sind, fordern Experten zunehmend den Ausbau der interdisziplinären Vernetzung von Human- und Tiermedizin.

Im Mai 2015 hat die Weltgesundheitsversammlung deshalb einen Globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen verabschiedet. Er betont den „One Health“-Ansatz, der Mensch, Tier und Umwelt gemeinsam in den Blick nimmt. Alle Mitgliedstaaten wer-

den aufgefordert, bis Mitte 2017 nationale Aktionspläne, die dem „One-Health“-Ansatz folgen, zu verabschieden. Dieser Aufforderung ist Deutschland mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) bereits nachgekommen.

Auch die Gesundheitsminister der G7-Staaten haben eine Reihe von Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen verabredet und in der „Berlin Declaration“ vom Oktober 2015 festgehalten. Demnach soll die Verabreichung von Antibiotika nur zu therapeutischen Zwecken und nach individueller Diagnostik erfolgen. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Verschreibungspflicht in der Human- und Veterinärmedizin. Um den Anspruch eines sachgerechten Antibiotika-Einsatzes weltweit durchzusetzen, wollen die G7 Länder mit schwächer aufgestelltem Gesundheitswesen unterstützen. Darüber hinaus sollen die Forschung und die Entwicklung neuer Antibiotika, alternativer Therapiemethoden und Schnelldiagnostika angekurbelt und ein globales Netzwerk aus Antibiotika-Experten aufgebaut werden. Zudem wird der Austausch über Produktentwicklungspartnerschaften und wirtschaftliche Anreize verstärkt. Ebenso sollen Antibiotika schneller auf den Markt kommen, indem Zulassungsverfahren und -anforderungen harmonisiert werden.

Natürlicherweise kommen Antibiotika in der Umwelt nur in relativ geringen Mengen vor – und zwar in der Nähe von Mikroorganismen, vor allem von Bodenbakterien und von Pilzen, die diese Stoffe selbst bilden.

Heute produziert die pharmazeutische Industrie jährlich mehr als 100.000 Tonnen Antibiotika weltweit. Nach Angaben des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit wurden in Deutschland im Jahr 2015 in der Tiermedizin 805 Tonnen, mehr als 50 Prozent weniger als fünf Jahre zuvor, eingesetzt (s. Kapitel 13). Im Humanbereich waren es laut GERMAP 2015 in den letzten Jahren jährlich etwa 500 bis 600 Tonnen, davon 85 Prozent außerhalb des Krankenhauses.

Vorkommen in Umwelt und Nahrungskette

Viele Antibiotika werden im menschlichen und im tierischen Körper nur zu einem geringen Teil abgebaut. Die meisten werden mit dem Kot und dem Urin ausgeschieden und gelangen in weiterhin wirksamer Form in die Umwelt. Analytiker können Antibiotika in geringen Mengen im Boden, in Seen und Flüssen und auch in küstennahen Meeresgewässern nachweisen.

Antibiotika-Spuren in der Nahrungskette werden bereits seit längerem streng überwacht und kontrolliert. Mes-

sungen ergaben, dass zumindest in Europa Antibiotika so gut wie nie in einem für den Verbraucher relevanten oder gar schädlichen Maß in Lebensmitteln enthalten sind. Verantwortlich sind unter anderem die strengen Regeln zum Einsatz von Antibiotika bei Tieren sowie die europaweit einheitlichen Grenzwerte für Antibiotika in Lebensmitteln. Staatliche Stellen kontrollieren die Einhaltung der Grenzwerte; zudem überwachen die Lebensmittelproduzenten selbst die Qualität ihrer Ware.

INFO FÜR LEHRKRÄFTE

Arbeitsblatt 8: Antibiotika in der Umwelt

Antibiotika in Oberflächengewässern und Trinkwasser

In der Umwelt finden sich Antibiotika vor allem in Oberflächengewässern wie Flüssen oder Seen sowie im Boden. Dabei kann die Herkunft dieser Antibiotika relativ genau bestimmt werden. In der Gülle, die als Dünger auf landwirtschaftliche Flächen ausgebracht wird, lassen sich die höchsten Konzentrationen messen.

Davon gelangen nur sehr geringe Anteile durch den Boden ins Grundwasser oder werden mit dem Regen in Oberflächengewässer gespült. Antibiotika-Rückstände in





diesen Gewässern stammen zum Großteil aus den Abwässern menschlicher Siedlungen und von Krankenhäusern. Zwar werden die meisten Abwässer zuvor in einer Kläranlage gereinigt. Allerdings können dort die Antibiotika nur unzureichend entfernt werden. Die Rückstände fördern die Bildung antibiotika-resistenter Bakterien.

Das Problem ist erkannt, und es gibt bereits Lösungsansätze: Eine Möglichkeit wäre, Kläranlagen um eine weitere Reinigungsstufe zu erweitern, die Spurenstoffe eliminiert. Eine andere Option ist, vorzugsweise antibakterielle Wirkstoffe auf Basis von Peptiden und Proteinen (z. B. Antikörpern) zu entwickeln, da diese gut biologisch abbaubar sind.

Bevor ein Antibiotikum heute für den Markt zugelassen wird, sind umfassende Untersuchungen über mögliche Umweltgefährdungen vorgeschrieben. Die Ergebnisse kann man in den Beurteilungsberichten (den EPARs) auf der Website der europäischen Zulassungsagentur EMA nachlesen. Diese Prüfung dient dazu, Vorsichtsmaßnahmen in die Produktinformation aufzunehmen, wenn eine potenzielle Gefährdung der Umwelt nicht auszuschließen ist.

Trinkwasser zählt in Deutschland zu den am besten überwachten Lebensmitteln. Das Gesetz schreibt vor, dass sein Genuss oder Gebrauch die Gesundheit nicht beeinträchtigen darf. Gültige Grenzwerte für Schadstoffe, etwa für Schwermetalle wie Blei, sollen diese Qualität sicherstellen. Für Arzneimittelrückstände wie Antibiotika sind keine speziellen Grenzwerte festgelegt. In Deutschland ist bislang kein Fall bekannt, der aufgrund von Arz-

neimittelrückständen im Trinkwasser zu einer Gesundheitsschädigung geführt hat. Im Sinne des vorbeugenden Umwelt- und Verbraucherschutzes sollten allerdings Maßnahmen getroffen werden, die solche Rückstände im Trinkwasser so gering wie möglich halten.

HINWEIS

Nicht mehr benötigte Antibiotika dürfen niemals über die Toilette oder den Ausguss entsorgt werden. Dies gilt für alle Formen von Antibiotika, auch für die flüssigen Darreichungsformen.

Richtige Entsorgung unverbrauchter Antibiotika

In Deutschland regelt jede Kommune für sich, wie nicht mehr benötigte oder abgelaufene Arzneimittel zu entsorgen sind. Meist können Antibiotika und andere Arzneimittel über die Restmülltonne entsorgt werden. Dies ist auch den allgemeinen Hinweisen des Bundesgesundheitsministeriums zur Arzneimittelentsorgung zu entnehmen: <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/entsorgung-von-arzneimitteln.html>.

Manche Gemeinden haben Schadstoffsammelstellen eingerichtet oder nehmen Arzneimittel über Schadstoffmobile zurück. Auch einige Apotheken bieten einen solchen Service an. Unter www.arzneimittelentsorgung.de kann man sich über die jeweiligen Entsorgungsangebote am Wohnort informieren.

- Antibiotika-Resistenz-Surveillance; <https://ars.rki.de>
- Bergdolt, Klaus; Geschichte des Schwarzen Todes, C. H. Beck Verlag, München, 2006
- Bürgin, Luc; Irrtümer der Wissenschaft, Herbig, München, 1997
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg; GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2016, <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Germap 2012, www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Antibiotikaabgabe in der Tiermedizin sinkt weiter, http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2016/2016_08_03_pi_Antibiotikaabgabemenge2015.html;jsessionid=-B5DD6371945CCBB2CEE4E0EBA1B6B3EE.2_cid340
- Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Tierseuchen, http://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierseuchen/tierseuchen_node.html
- Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung; „DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier“, Beschluss des Bundeskabinetts vom 13. Mai 2015
- Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT); Tiergesundheit im Blickpunkt, 81 Juni 2016 <http://www.bft-online.de/fileadmin/bft/bft-special/2016-68/Blickpunkt%2081.pdf>
- Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie; Pharma-Daten 2015, http://www.bpi.de/fileadmin/media/bpi/Downloads/Internet/Publikationen/Pharma-Daten/Pharmadaten_2015_DE.pdf
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, www.infektionsschutz.de
- Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (Hrsg.), State of the World's Antibiotics, 2015. Washington, D.C., 2015; https://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015
- Dingermann, T., Hänsel, R., Zündorf, I.; „Pharmazeutische Biologie – Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung“, Springer Verlag, Heidelberg, 2002.
- Dominguez-Bello, Gloria, Blaser, Martin; Asthma: Undoing millions of years of coevolution in early life?, Science translational medicine, 2015
- Exner, Martin; Hygiene und Öffentliche Gesundheit in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft, Universität Bonn Universitätsklinikum, Institut für Hygiene und öffentliche Gesundheit, 2002
- Fraunhofer IME (Hrsg.); Sanofi und die Fraunhofer-Gesellschaft gründen Exzellenzzentrum für Naturstoffforschung – Suche nach neuen Wirkstoffen für Antibiotika. Paris, Frankfurt, München 15.01.2014, http://www.ime.fraunhofer.de/de/presse_medien1/sanofi-und-fraunhofer.html
- Friedell, Egon; Kulturgeschichte der Neuzeit Band I, S.65, C. H. Beck Verlag, München, 1993
- Gastmeier, P., Fäktenheuer, G.; Dilemma mit Begriffen und Zahlen, Deutsches Ärzteblatt, April 2015
- Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP): <https://www.gardp.org/>
- Gross U.; Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006
- Hans Kaufmann (Hrsg.); Heine, Heinrich – Sämtliche Werke, Kindler, München 1964, Bd. VIII, S. 156 f.
- Innovative Medicines Initiative (Hrsg.); ND4BB – New Drugs for Bad Bugs, <http://www.imi.europa.eu/content/nd4bb>

- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA): New Alliance to Drive and Measure Industry Progress to Curb Antimicrobial Resistance. Pressemitteilung vom 18.05.2017.
<https://www.ifpma.org/resource-centre/new-alliance-to-drive-and-measure-industry-progress-to-curb-antimicrobial-resistance/>
- Jütte, Robert; Seuchen im Spiegel der Geschichte, Spektrum der Wissenschaft – Dossier Seuchen, S.6-13, Heidelberg, 1997
- Kaufmann, Stefan; Wächst die Seuchengefahr?, Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt, 2008
- Kemper N.; Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment, Ecological Indicators 8 (1), 2008.
- Kimball Emily, (Thomson Reuters), Impact of New Regulations on Global Antibiotics Production. Weinheim: CHEManager Online, 2012; <http://www.chemanager-online.com/en/topics/pharma-biotech-processing/impact-new-regulations-global-antibiotics-production>
- Kramer, Matthias, C. Mettenleiter, Thomas; Epidemien: Droht eine Rückkehr der Tierseuchen?, Spektrum der Wissenschaft 6, 2001
- Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, Akademie der Wissenschaften in Hamburg; „Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven“, De Gruyter Verlag, Berlin, 2013
- Meadow; James F. et al.; Humans differ in their personal microbial cloud, PeerJ, 2015
- Meinert, S., John, E.; „80 Jahre Verwendung von Antibiotika in der Medizin“, Chemie in unserer Zeit, 2009
- O'Neill, Jim (Hrsg.); Review on Antimicrobial Resistance, Securing New Drugs for Future Generations. The Pipeline of Antibiotics. London 2015, S. 39
https://amr-review.org/sites/default/files/SECURING%20NEW%20DRUGS%20FOR%20FUTURE%20GENERATIONS%20FINAL%20WEB_0.pdf
- Pharmaceutical Supply Chain Initiative:
<https://pscinitiative.org/home>
- Schwabe, Ulrich, Paffrath, Dieter (Hrsg.); Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016
- Schröder, Helmut; Antibiotika: Hände weg von der eisernen Reserve, in: Gesundheit und Gesellschaft, Ausgabe 7-8/11, 2012.
- Seiderer-Nack, Julia; Was passiert im Darm? Neues Wissen für mehr Darmgesundheit, Darmbarriere, Bauchhirn und die richtige Ernährung, Verlag Südwest, 2014
- TB Alliance (Hrsg.); Our Mission.
<http://www.tballiance.org/about/mission>
- Universität Bonn (Hrsg.); Forscher entdecken neuartiges Antibiotikum, Pressemitteilung vom 08.01.2015
- Velasco, Edward, Eckmanns, Tim, Krause, Gérard, et al.; Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in Deutschland (EVA-Studie), 2009
- vfa (Hrsg.); Der lange Weg zum neuen Medikament.
<http://www.vfa.de/download/so-entsteht-ein-medikament.pdf>
- vfa (Hrsg.); Neue Antibiotika: Den Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien wahren,
<http://www.vfa.de/neue-antibiotika>
- vfa (Hrsg.); Neue Medikamente gegen Tuberkulose,
<http://www.vfa.de/tb>
- Weiss, N., Kracht, M., Gleim, D.; Prokaryotic Nomenclature up-to-date, Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, 2016
- Winkle, Stefan; Kulturgeschichte der Seuchen, Artemis und Winkler Verlag, Düsseldorf, 2005
- World Health Organization; Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance, 2014.
- Weltgesundheitsorganisation WHO; Global Tuberculosis Report, 2016

A

Aminoacyl-tRNA – bildet sich aus den 20 in Proteinen vorkommenden Aminosäuren durch Kopplung an die für die jeweiligen Aminosäuren spezifischen tRNAs (Transfer-RNA).

Aminoacyl-tRNA-Synthetasen – Enzyme, die die Transfer-RNAs mit ihren spezifischen Aminosäuren beladen. Es gibt mindestens 20 verschiedene Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Moleküle, eines pro Aminosäure.

Aminoglykosid-Antibiotika – werden vor allem bei der Behandlung von schweren bakteriellen Infektionen verwendet. Aminoglykosid-Antibiotika hemmen die Proteinsynthese der Krankheitserreger. Das erste Aminoglykosid-Antibiotikum war das 1944 entdeckte Streptomycin.

B

Bakteriophagen – (griechisch: phagein = fressen) sind im biologischen Sinn Viren, die sich ausschließlich in Bakterienzellen vermehren. Dazu heftet sich der Phage an die Oberfläche seines Wirtsbakteriums, schießt sein Erbmaterial in das Bakterium, das nun neue Phagen in so hoher Zahl produziert, dass es platzt und die vielen jungen Phagen entlässt. Typisch für Phagen ist die hohe Wirtsspezifität, ähnlich einer Schlüssel-Schloss-Funktion.

Beta-Lactam-Antibiotika – durch einen stickstoffhaltigen Vierring (Betalactamring) charakterisierte Antibiotika, zu denen neben Penicillinen auch Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame gehören. Beta-Lactam-Antibiotika hemmen die Zellwandbildung von Bakterien.

Boten-RNA (m-RNA) – besteht aus einem einzigen Polynucleotidstrang. Die Boten-RNA überbringt den Ribosomen eine Abschrift eines Gens.

C

Carbapeneme – sind Antibiotika mit einem sehr breiten Wirkspektrum. Sie kommen entweder als Reserve-Antibiotika zum Einsatz oder auch in der Therapie schwerer Krankenhausinfektionen. Sie gehören zur Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika und hemmen die Zellwandsynthese.

Cephalosporine – Breitband-Antibiotika aus der Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika.

Chinolone – werden vollständig synthetisch hergestellt und blockieren das spezielle und nur bei Bakterien vorkommende Enzym DNA-Gyrase, das die Aufdrehung der Bakterien-DNA und damit die Herstellung von Proteinen unterbindet.

Clostridium difficile – Bei gesunden Menschen ist *C. difficile* ein harmloses Darmbakterium. Werden konkurrierende Arten der normalen Darmflora durch Antibiotika zurückgedrängt, kann sich *C. difficile* vermehren und Gifte produzieren, die zu einer unter Umständen lebensbedrohenden Durchfallerkrankung führen können.

E

Enterobakterien – stäbchenförmige, bewegliche Bakterien, die Teil der gesunden Darmflora von Menschen und Tieren sind. Sie kommen jedoch auch überall in der Umwelt vor. Einige sind Krankheitserreger bei Mensch und Tier.

Eukaryoten – Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern besitzen.

F

Fermenter – Tank zur aeroben (nur in Gegenwart von Luftsauerstoff) und anaeroben (unter Ausschluss von Luftsauerstoff) Fermentation und zur Anzucht von Mikroorganismen.

Fluorchinolone – Untergruppe der Chinolone. Fluorchinolone haben ein sehr breites Wirkungsspektrum gegenüber den meisten gramnegativen und grampositiven Bakterien.

Folsäure – Vitamin aus dem B-Komplex, das für die Synthese von Nucleinsäure-Bausteinen benötigt wird.

G

Gyrase – ein Enzym, das ausschließlich in Bakterien vorkommt, und das die Raumorientierung von geschlossenen DNA-Molekülen verändert.

I

in vitro – (lat. im Glas) Experimente, die in einer kontrollierten künstlichen Umgebung außerhalb eines lebenden Organismus durchgeführt werden.

M

Makrolide – ringförmige Moleküle, die eine intramolekulare Estergruppe (Lakton) enthalten. Sie hemmen die bakterielle Proteinsynthese.

Metagenomik – eine junge Forschungsdisziplin, deren Zielsetzung es ist, die DNA einer mikrobiellen Gemeinschaft im Ganzen zu untersuchen.

Mikrobiom – die Gesamtheit der Mikroorganismen, die auf und in einem mehrzelligen Wirt leben.

Murein – Peptidoglycan (Murein), dabei handelt es sich um ein Biopolymer, das aus Zuckermolekülen und Aminosäuren besteht. Peptidoglycan bildet lange, verzweigte Ketten. Durch Verknüpfung entsteht eine netzartige Struktur.

O

Oxazolidinone – Proteinbiosynthese-Hemmer, die besonders wirksam gegen grampositive Keime sind, darunter kritische Erreger wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

P

Parenteral – in die Blutbahn unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes.

Plasmide – bei Bakterien und einigen Hefen vorkommende ringförmige, extrachromosomale, doppelsträngige DNA-Moleküle, die sich als eigenständige genetische Einheit vermehren können.

S

Sequenzierung – die Entschlüsselung von Erbinformationen. Bei der DNA-Sequenzierung wird die Basenabfolge in einem DNA-Strang oder von einem gesamten Genom bestimmt.

systemisch – im Fall von Medikamenten: über die Blutbahn verteilt im ganzen Körper oder zumindest großen Teilen davon.

T

topisch – lokal, an einem bestimmten Ort. Bei Medikamenten: in seiner Ausbreitung und Wirkung auf einen bestimmten Körperteil begrenzt. Beispiele sind Salben und Augentropfen. Gegensatz: -> systemisch.

Toxizität – (griech. toxikon = Gift). Maß für die schädigende oder tödliche Wirkung einer chemischen Substanz oder einer physikalischen Einwirkung (z. B. Strahlen) auf einen lebenden Organismus.

Z

Zellmembran – besteht aus einer Lipid-Doppelschicht, in die Proteine eingebettet sind, und bildet die äußere Begrenzung aller tierischen Zellen. Die Zellmembran reguliert den Stofftransport in die Zelle hinein und aus der Zelle heraus.

Zellwand – aus Polymeren aufgebaute Hülle, welche die Zellen der Bakterien, Pflanzen und Pilze umgibt und vor mechanischen Einflüssen schützt. Tierische Zellen besitzen keine Zellwände.

Herausgeber

Fonds der Chemischen Industrie im Verband
der Chemischen Industrie e. V. (FCI)
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt am Main
www.vci.de/fonds
Tel.: +49 (0) 69 2556 0

In Kooperation mit



Bundesverband der Pharmazeutischen
Industrie (BPI), Berlin



Bundesverband für Tiergesundheit (BfT), Bonn



Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
(vfa), Berlin

Redaktion und Gesamtkoordination

Birgit Kullmann, FCI, Frankfurt

Autoren

Dr. Georg Haiber, Birkenau
Robert Hertzsch, Prof. Dr. Angelika Richter, Institut für
Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinär-
medizinische Fakultät der Universität Leipzig
Dr. Rolf Hömke, Verband der forschenden Pharma-
Unternehmen (vfa)
Prof. Dr. Rolf Müller, Dr. Silke Wenzel, Helmholtz-Institut
für Pharmazeutische Forschung Saarland, Saarbrücken

Fachliche Beratung

Dr. Norbert Gerbsch, Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie (BPI)
Dr. Siegfried Throm, Verband der forschenden Pharma-
Unternehmen (vfa), Berlin
Dr. Sabine Schüller, Bundesverband Für Tiergesundheit
(BfT)

Methodisch-didaktisches Konzept

Prof. Dr. Kirsten Schlüter, Bianca Stein,
Institut für Biologiedidaktik, Universität zu Köln

Wissenschaftliche und fachdidaktische Beratung

Prof. Dr. Bernd Ralle, Technische Universität Dortmund

Bildnachweis

Fotolia: © beeboys (S. 51), © Dr_Kateryna (S. 10),
© ellisia (S. 7, 54), © Gina Sanders (S. 50),
© Jale Ibrak (Titel), © Jolanta Mayerberg (S. 53),
© Kadmy (S. 7, 47), © laufer (S. 13, 50),
© Nenov Brothers (S. 27), © pholidito (S. 16),
© PhotoSG (S. 49), © science photo (s. 14),
© Science RF (S. 21), © Stefan Thiermayer (S. 56),
© Wavebreak Media (S. 48), © WavebreakmediaMicro
(S. 11), © Zerbor (S. 25), Panthermedia: © fikmik (S. 7, 45),
© ggw1962 (S. 18), © photographee.eu B31111947
(S. 7, 29), © Sandoz, Kundl (S. 7, 46), © Sanofi (S. 40),
© Bianca Stein, Uni Köln (Arbeitsblatt 1),
Thinkstock: © AlexRaths (S. 7, 37, 44/45),
© Astrid Gast (S. 47), © artepicturas (S. 17),
© Chalabala (S. 57), © fotokostic (S. 7, 19),
© Photos.com (S. 12), © popovaphoto (S. 13),
© ppart (S. 55), © Reflexview (S. 12/13),
© toeytoey2530 (S. 19), © yadamons (S. 16)

Abbildungen:

Fotolia © designua (S. 20, Abb. 2),
© Bianca Stein, Uni Köln (S. 26, Abb. 8),
© Prof. Dr. Rolf Müller, Dr. Silke Wenzel (S. 37, Abb. 17;
S. 38, Abb. 18; S. 39, Abb. 19),
© Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa),
Berlin (S. 15, Abb. 1; S. 28, Abb. 10; Icons S. 42-43),
© ReAct - Action on antibiotic resistance (S. 30, Abb. 11)

Alle anderen Fotos und Abbildungen Verband der
Chemischen Industrie e. V.

Erstauflage 2017

27.000 Exemplare

Alle Rechte vorbehalten.

Das Unterrichtsmaterial ist über das Internet abrufbar
www.vci.de/fonds

Gestaltung

mon idée, Marketing/Kommunikation, Monika Nieth,
Königstein
zündung GmbH Werbeagentur, Frankfurt am Main

Druck

Schmidt printmedien GmbH, Ginsheim-Gustavsburg

Klimaneutral gedruckt auf Papier aus nachhaltiger Wald-
wirtschaft.

