# Antibiotika: Rückblick und Ausblick

**ETHZ - Antrittsvorlesung 19. Nov. 2003**

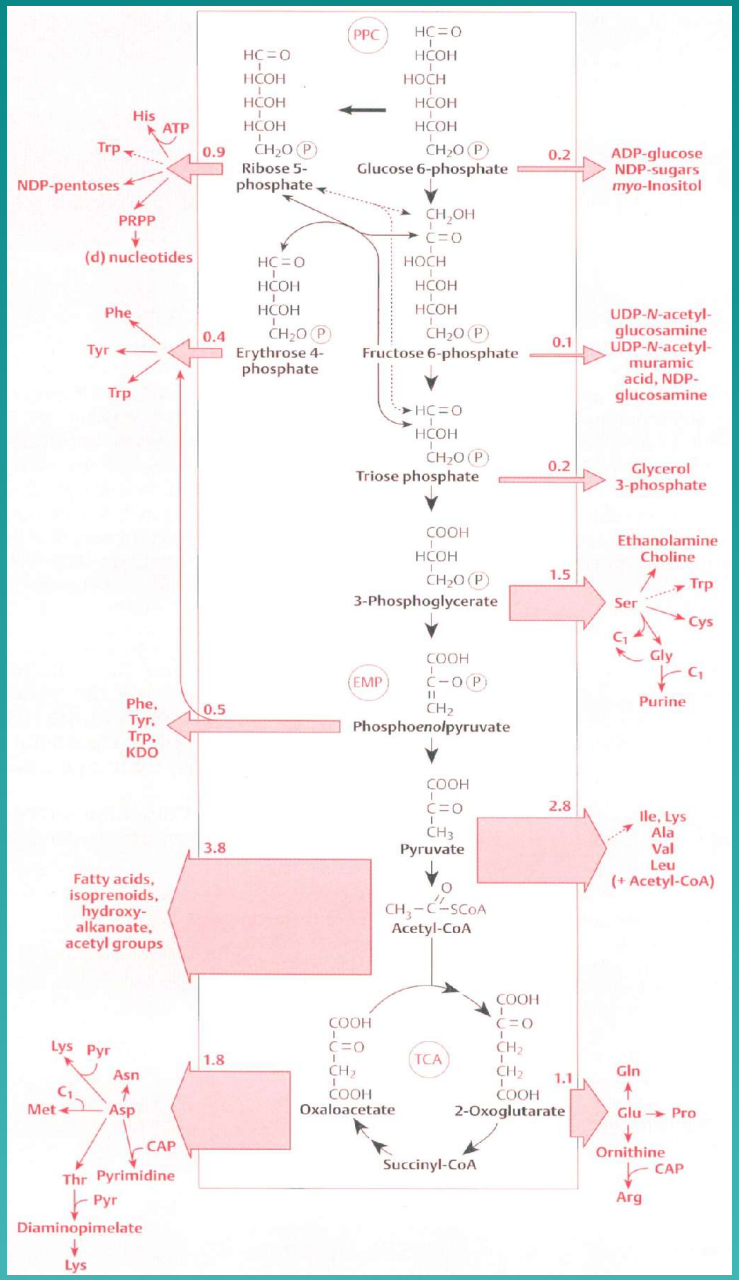
Wolfgang Minas
Anbics Management-Services AG
Technopark
8005 Zürich

# Fragestellungen

- Woher kommen unsere Antibiotika ?
- Was tun Antibiotika ?
- Wie war die Medizin ohne Antibiotika?
- Wie wurden die Antibiotika entdeckt ?
- Nutzung und Resistenzentwicklung ?

- Was bringt uns die Zukunft ?

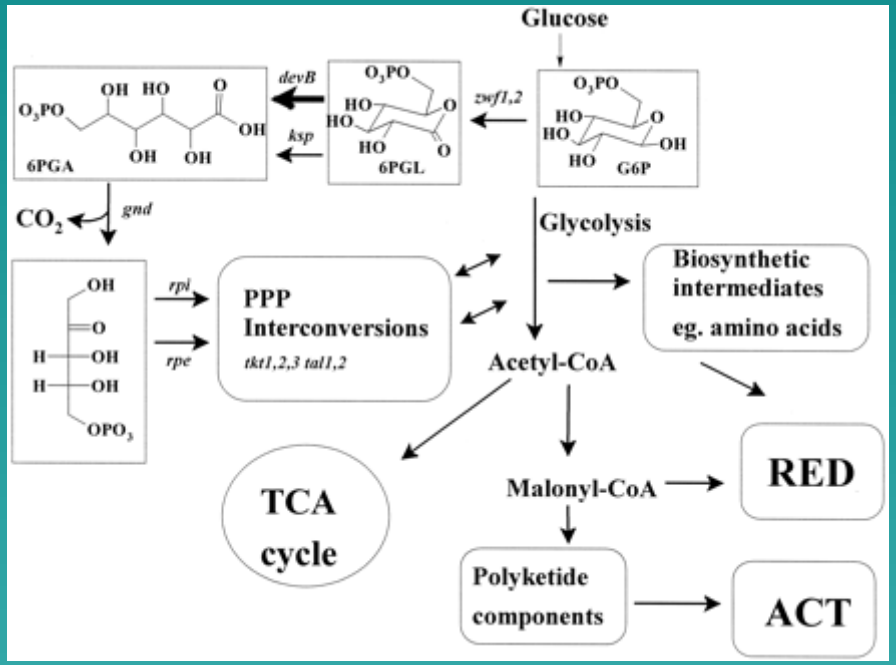
# Stoffwechselprodukte




## Primär

Erhalt der Lebensfunktionen der Zelle

# Stoffwechselprodukte




## Sekundär

Zum Vorteil der Gemeinschaft

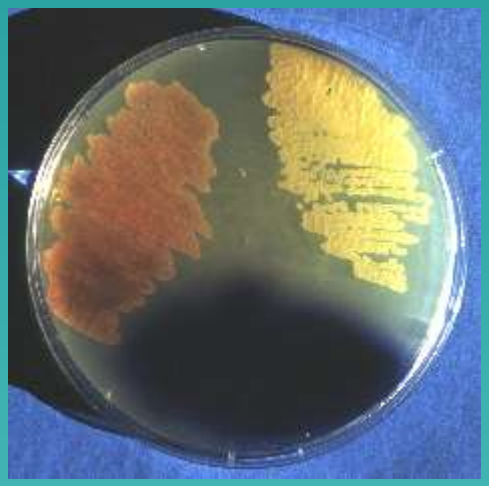
# Sekundäre Stoffwechselprodukte

**Funktion**

- Verteidigung limitierter Resourcen
- Regulation innerhalb der Kolonie (Quorum Sensing, Hormone)
- Lockstoffe (Hormone), Symbiose
- Pigmente als Lichtschutz / Warnung / Anlockung
- Vorratsstoffe
- Beseitigung überflüssiger Metabolite

**Verbreitung**

- Bakterien
- Pilze
- Planzen
- Tiere

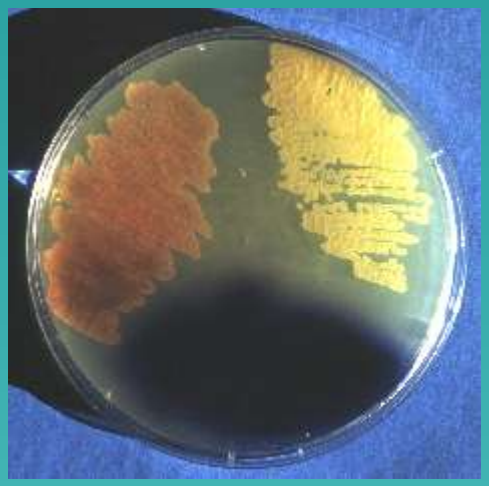


Wolfgang Minas

# Sekundäre Stoffwechselprodukte

**Wir nutzen sekundäre Stoffwechselprodukte als:**

- Antibiotika
- Immunsuppressiva
- Cytostatika
- Farbstoffe und Aromen für Lebensmittel
- Wachstumsbeschleuniger in der Tierhaltung



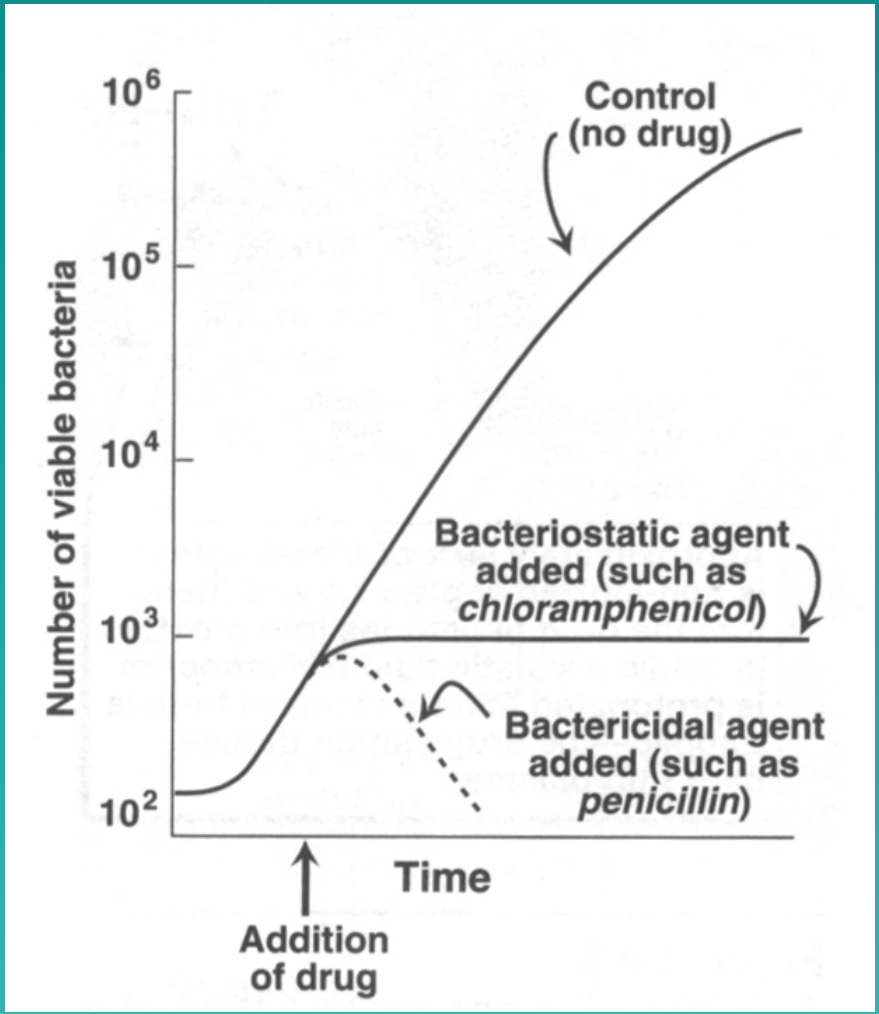
Wolfgang Minas

# Fragestellungen

- Woher kommen unsere Antibiotika ?
- Was tun Antibiotika ?
- Wie war die Medizin ohne Antibiotika?
- Wie wurden die Antibiotika entdeckt ?
- Nutzung und Resistenzentwicklung ?

- Was bringt uns die Zukunft ?

# Antibiotika: Definition

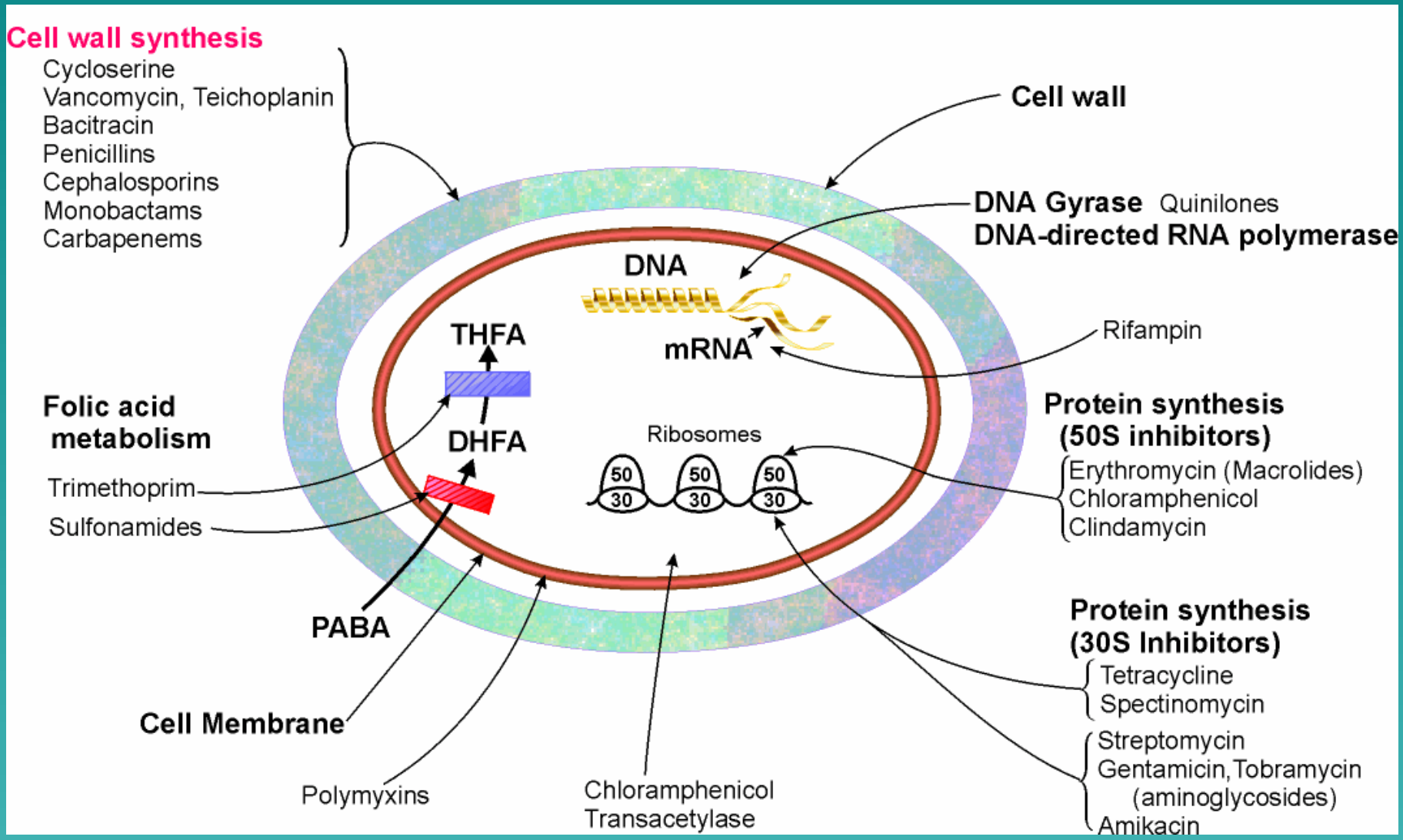



**Antibiotika**:

- Anti-bakteriell
- Anti-mykotisch
- cytostatisch - Anti-tumor
- anti-viral

bakteristatisch vs bakteriozid

# Wirkorte (Targets)



# Disk diffusions methode

Assay mit intakten Zellen vs molekulare Targets

# Minimum inhibitory concentration (MIC)

Wirksamkeit eines Antibiotikums

Das Wirkungsspektrum eines Antibiotikums ergibt sich aus Testreihen mit verschiedenen klinisch relevante Stämmen

# Fragestellungen

- Woher kommen unsere Antibiotika ?
- Was tun Antibiotika ?
- Wie war die Medizin ohne Antibiotika?
- Wie wurden die Antibiotika entdeckt ?
- Nutzung und Resistenzentwicklung ?

- Was bringt uns die Zukunft ?

# The History of Medicine – Part I

* 2000 B.C. – Here, eat this root

* 1000 A.D. – That root is heathen. Here, say this prayer.

* 1850 A.D. – That prayer is superstition. Here, drink this potion.

* 1920 A.D. – That potion is snake oil. Here, swallow this pill.

# Die Zeit vor den Antibiotika

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts war nicht bekannt, dass viele Krankheiten durch Bakterien verursacht werden. Therapien wurden eher zufällig entdeckt, ohne die Ursache der Erkrankung zu erkennen. Erst als zur Zeit von Pasteur Wissenschaftler erkannten, dass Hefen bei der Gärung eine wichtige Rolle spielen, wurde die Möglichkeit erwogen, dass Mikroorganismen auch Krankheiten verursachen könnten.

Zunächst war das Konzept des Krankheitserregers sehr unbeliebt, da für Jahrhunderte Krankheit als Bestrafung für Missetaten angesehen wurde. Die Leute konnten auch nicht verstehen, wie etwas, das man nicht sehen kann, durch die Luft verbreitet Krankheiten in Mensch, Tier und Pflanzen verursacht.

# Die Epidemien in Europa

Pandemien wie Cholera, Pest, Grippe, Typhus, Tuberkulose und andere Infektionkrankheiten waren weit verbreitet und die meisten Menschen überlebten kaum das 40. Lebensjahr. Bis in das 19. Jahrhundert hinein war die durchschnittliche Lebenserwartung in Europa und Nordamerika etwa 50 Jahre. Es bestand eine 40% ige Chance an einer Infektion zu sterben und Geburten verliefen oft tödlich für die werdenden Mütter.

In **Europa** wurde zwischen dem 14. und 15. Jahrhundert die Population durch **Pocken**, **Typhus** und **Pest** Epidemien halbiert.
In **Indien** kam die **Pest** spät. Zwischen 1896 und 1948 sind ihr schätzungsweise 12,5 Millionen Menschen erlegen.

1783 raffte **Cholera** 20'000 Pilger in Hardawar (Indien) hin. Die Epidemie verbreitete sich rasch über China, Nordrussland bis in den Nahen Osten, wo sie 1831 die Hälfte der Pilger nach Mekka und Medina infizierte. Infizierte legten eine Spur von Vibrios entlag der Transportwege, was Epidemien in Alexandria, Istanbul, Nordafrika, dem Balkan, entlang der Donau bis nach Ungarn zur Folge hatte - Alles wegen des rituellen Trinkens aus einer kontaminierten Wasserquelle.

# Die grossen Killer

Bis zum 2. Weltkrieg sind in Europa mehr Soldaten an **Pest** verstorben als im Krieg gefallen.

- Napoleon Bonaparte kann seinen Rückzug von Moskau der von Läusen übertragenen **Typhus**epidemie zuschreiben, die seine 655'000 Soldaten auf 93'000 reduzierte, welche dann die Rikettsien mit nach Hause brachten, wo die folgende Epidemie **2 Millionen** tötete.

- 1495 haben **Pocken**, **Grippe** und **Masern**, von den Spaniern eingeschleppt, **80%** der einheimischen amerikanischen Bevölkerung ausgelöscht und so den Spaniern Amerika erobert. Eine neuerliche Epidemie 1515 in Puerto Rico reduzierte die Amerikaner weiter.

- Bis und nach Hernando Cortes waren die Azteken in Mexiko binnen 10 Jahren einzig durch Epidemien verschiedener Infektionskrankheiten von 25 Millionen auf 6.5 Millionen reduziert (**74%**).

- Zu Beginn des 17. Jahrhunderts wiederholte sich die Geschichte von Mexiko in Nordamerika, allerdings mit einem entscheidenden Unterschied: Man wusste genug über die Epidemologie einiger Seuchen, um Kleider und Decken, die als Geschenke an die Einheimischen verteilt wurden, zuvor mit **Pocken** und **Typhus** infizierten Läusen zu verseuchen. Die erste dokumentierte biologische Kriegsführung!

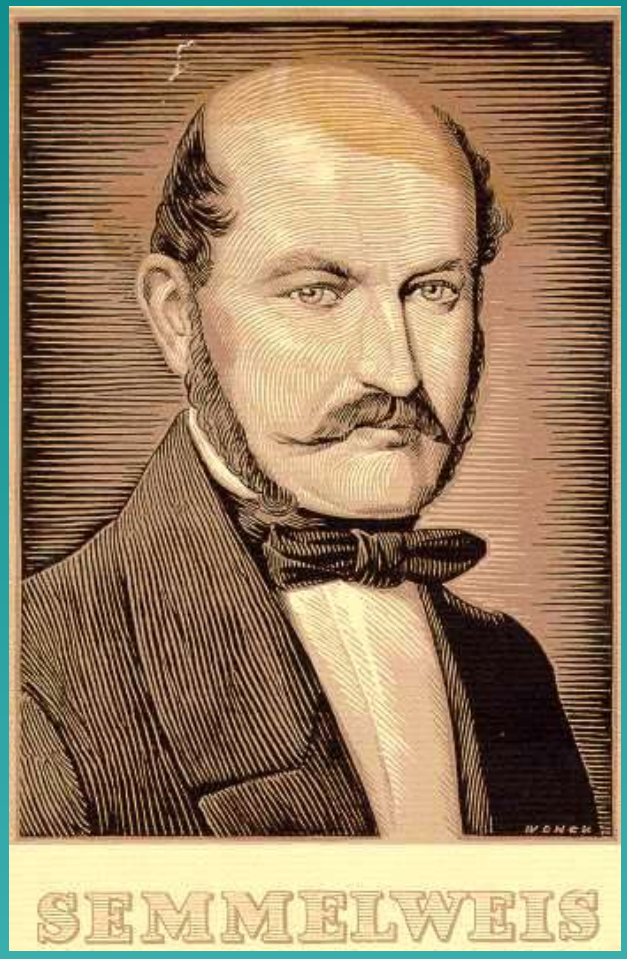
# Neue Seuchen aus der Neuen Welt

Wenn der Europäer Hauptexportartikel nach Amerika die Pocken waren, so wurde die Syphilis aus der Neuen Welt importiert.
Nach Plünderung und Vergewaltigung sind die spanischen Conquistadoren, Truppen und Tross zurück nach Europa gesegelt, um dort die Spirochaeten und die Syphilis zu verbreiten.

Einige der prominenteren Opfer waren:

Heinrich VIII
Sir Randolph Churchill (Winston's father)
Schopenhauer
Guy de Maupassant

# Das 19. Jahrhundert – Der Aufbruch




Im frühen 19. Jahrhundert sind in Europa mindestens 70% der Wöchnerinnen an **Kindbettfieber** – einer Streptokokkeninfektion – gestorben. Es wurde kolportiert, dass während eines Jahres in einer italienischen Wöchnerinnenstation nicht eine einzige Frau eine Geburt überlebte. Die Situation verbesserte sich erst mit besserer Hygiene, besonders dem Waschen der Hände der Hebammen und Helfer.

(Ignaz Semmelweiz (1818-1865) – Der Retter der Mütter; Vater des Händewaschens)

# Fragestellungen

- Woher kommen unsere Antibiotika ?
- Was tun Antibiotika ?
- Wie war die Medizin ohne Antibiotika?
- Wie wurden die Antibiotika entdeckt ?
- Nutzung und Resistenzentwicklung ?

- Was bringt uns die Zukunft ?

# Pioniere der Antibiotikaforschung

- Luis Pasteur
- Joseph Lister
- Robert Koch
- Paul Ehrlich
- Gerhard Dogmak
- Alexander Fleming
- Selman Waksman

# Louis Pasteur, 1822-1895

Pasteur entdeckte, dass Mikroorganismen aus der Luft sterile Lösungen kontaminieren können, dass aber die Luft selbst diese Mikroorganismen nicht erzeugt.

Pasteur initiierte Verhaltensregeln in Spitälern, um die Ausbreitung mikrobieller Seuchen zu reduzieren.

Pasteur erkannte auch, dass Tollwut von Agentien übertragen wird, die zu klein sind, um sie im Mikroskop zu erkennen. Er eröffnete damit die Welt der Viren und er entwickelte Tollwutimpfungen für Hunde, und Impfungen um Menschen zu behandeln, die von tollwütigen Hunden gebissen wurden.

Auch entwickelte Pasteur die "Pasteurisation", ein Prozess durch den Mikroorganismen in verderblichen Lebensmitteln mit Hitze zerstört werden, ohne jedoch das Lebensmittel zu zerstören (Milch).

# Joseph Lister, 1827-1912

Gegen Mitte des 19. Jahrhunderts erlagen nahezu die Hälfte aller Patienten post-operativen Infektionen. Beeinflusst vom Werk Pasteurs hat Joseph Lister 1858 vorgeschlagen, dass Wundinfektionen eine Form des Verfalls seien, welche durch Mikroben verursacht werden. Daraufhin benutzte Lister Karbolsäure (Phenol) zur Desinfektion (Verringerung der Keimzahl).

Phenol, von dem man wusste, dass es Bakterien zerstört, wurde im Operationssaal verstäubt, die Operationsbestecke darin gespült und die Hände der Chirurgen damit gewaschen.

Aufgrund dieser Massnahmen ist die Sterblichkeitsrate wegen post-operativer Infektionen dramatisch zurückgegangen.

# Joseph Lister, 1827-1912

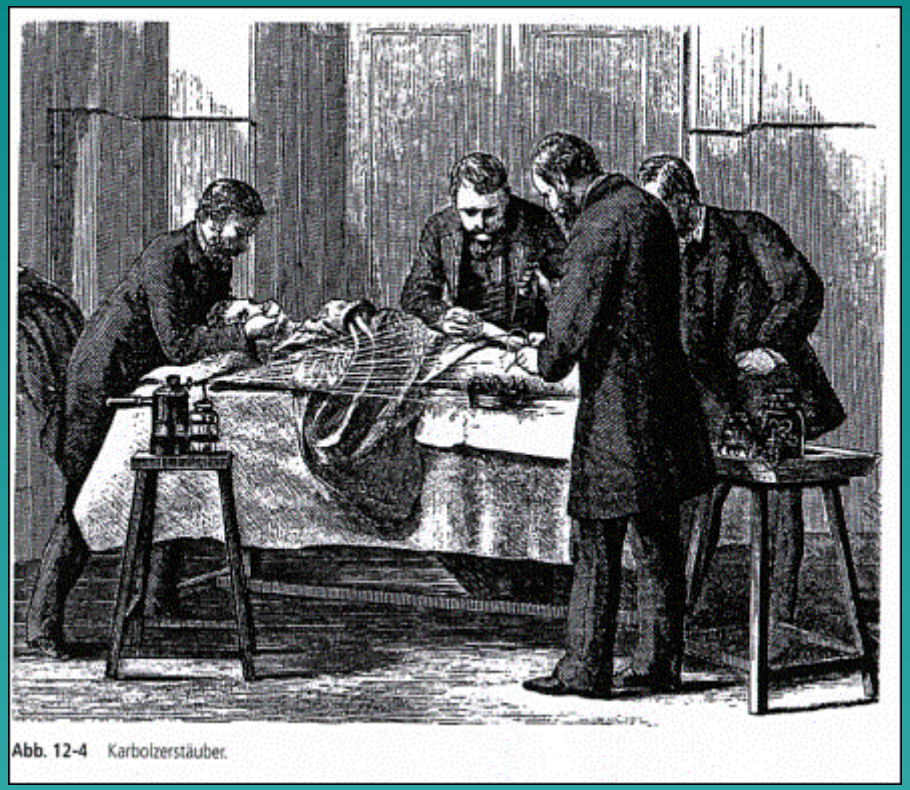


Abb. 12-4 Karbolzerstäuber.

Carbolic Acid Sprayer, 1882

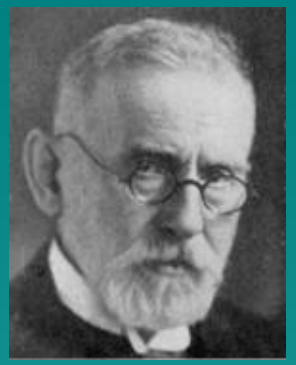
# Robert Koch, 1843-1910

1876 gelang Robert Koch, einem deutschen Arzt, der Nachweis, dass eigentlich Bakterien Seuchen verursachen (Cholera, TB). Koch entdeckte im Blut eines an Anthrax verstorbenen Kalbes ein stäbchen-förmiges Bakterium, heute als *Bacillus anthracis* bekannt. In einer Sequenz experimenteller Schritte gelang ihm die Korellation zwischen einem spezifischen Bakterium und einer spezifischen Krankheit – Koch'che Postulate, eine Entdeckung von unschätzbarem Wert für die Infektionsmedizin.

1878 demonstrierte Koch das Dampf geeignet ist um Operationsbesteck und Bekleidung zu sterilisieren.

1905 wurde Koch der Nobel Preis für Medizin für seine Forschung und Endeckungen auf dem Gebiet der Tuberkulose verliehen.

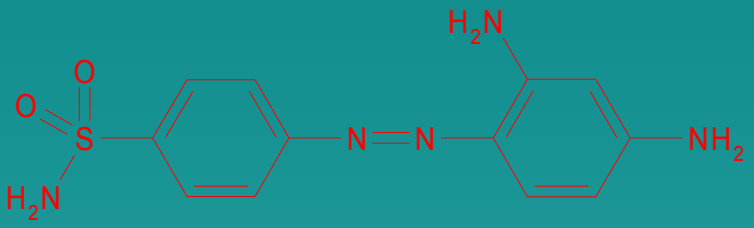
# Paul Ehrlich (1854-1915)

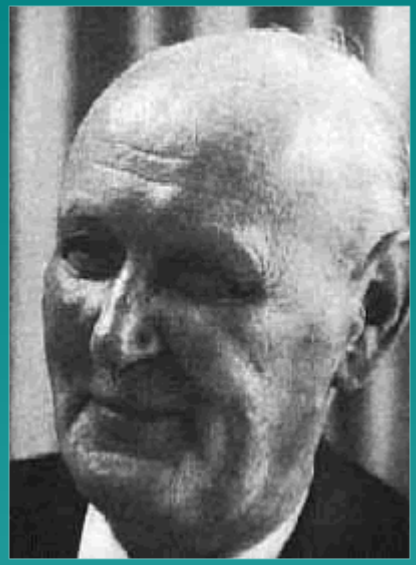


Ehrlich prägte den Begriff der Chemotherapie.

Er testete über 605 Komponenten und fand eine antibiotisch wirksame Arsen Verbindung – Salvarsan – zur Behandlung von Syphilis.

# Gerhard Johannes Paul Domagk (1895-1964)



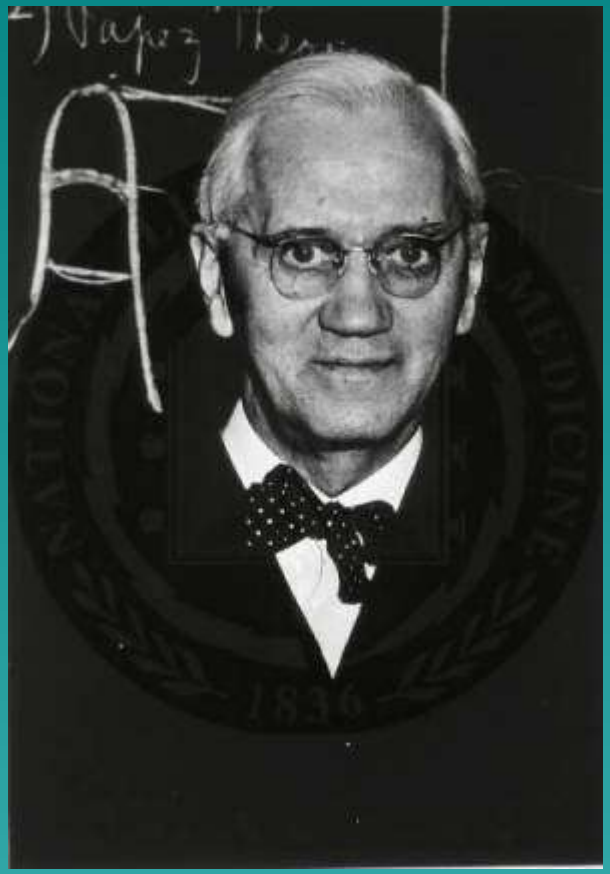



Gerhard Domagk

Gerhard Domagk führte 1935 die Sulfonamide in die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen ein und entwickelte wirkungsvolle Tuberkulostatika.

Prontosil, ein roter Farbstoff, hat in vitro keine antibakterielle Wirkung. Erst wenn Prontosil in der Leber zum Sulfonamid abgebaut wird ist es antibiotisch wirksam (Folsäure Synthese).

# Alexander Fleming, 1881-1955



Alexander Fleming wurde 1881 in Lochfield, einer Farm ausserhalb Darvel, einer Kleinstadt in Ayrshire, Schottland geboren.
Nachdem er seine Ausbildung 1897 am Regent Street Polytechnic, London, abgeschlossen hatte, arbeitete er für einige Jahre in einem Büro. 1901 begann er am St. Mary Hospital mit dem Medizinstudium.

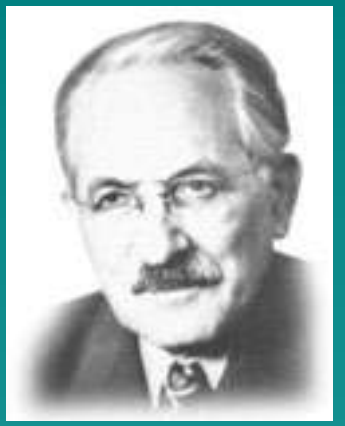
Er arbeitet damals als Forschungsassistent mit starkem Interesse an der Bakteriologie in Imroth Wright's Team.

# Alexander Fleming, 1881-1955

Nach dem 1. Weltkrieg arbeitete Fleming wieder im St. Mary's Hospital.
Eines Tages in 1928 entdeckte er einen grünlichen Schimmelpilz auf einer alten Agarplatte mit pathogenen Bakterien. Der Pilz schien die Bakterien abzutöten. Dies konnte Fleming in einer Serie von Experimenten belegen, was zur Entdeckung von Penicillin führte.
Der Pilz, *Penicillium*, tötete verschiede Bakterien und war weitgehend harmlos für den menschlichen Körper.
Wegen unzureichender Unterstützung der medizinischen Fachwelt musste Fleming diese Forschung aufgeben!

1945 erhielt Fleming den Nobel Preis für Medizin. Er sagte bescheiden: "Nature makes penicillin; I just found it." Fleming verbrachte den Rest seiner Karriere am St. Mary's Hospital bis er 1955 an einer Herzattacke plötzlich verstarb.

# Selman Waksman (1888-1973)



Waksman identifizierte eine Reihe von Antibiotika, darunter:

1940 Actinomycin
1942 Clavacin
1942 Streptothricin
**1943 Streptomycin**
1946 Grisein
**1948 Neomycin**, sowie Fradicin, Candicidin, Candidin, und andere.

Für die Entdeckung des anti-Tuberkulosemittles Streptomycin wurde Selman Waksman der Nobel Preis verliehen. Streptomycin und Neomycin, haben breite Anwendung in der Behandlung von Infektionen bei Mensch, Tier und Pflanze gefunden.

# Die Entdeckung der Antibiotika

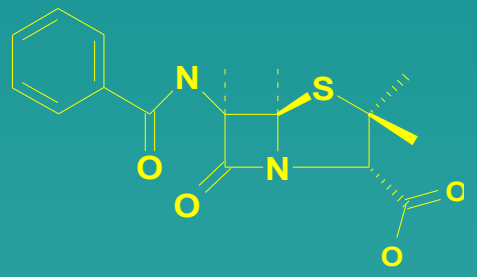
## Penicillin

**Produzent:**

***Penicillium notatum***

**Jahresproduktion in 1995:**

**33'000 t**




Penicillin G

# Penicillin - Entwicklung

| | |
|---|---|
| 1929 | Fleming entdeckt den Schimmelpilz *Penicillium* als Produzenten des Antibiotikums Penicillin. |
| ~1939 | Entwickeln Howard Florey, Ernst Chain und Norman Heatley die Isolation, Reinigung und Charakterisierung von Penicillin. In der reinen Form war Penicillin eine Million mal potenter. |
| 1940 | Veröffentlichung der Resultate zur erfolgreichen Therapie von weissen Mäusen. |
| 1941 | Erster Voluntär (Alber Alexander): Patient sprach gut an, verstarb aber als die Penicillinvorräte aufgebraucht waren. |
| 1942 | Florey und Heatley nehmen *Penicillium* Schimmel mit in die USA. Arbeiten zur Prozessentwicklung und Produktion beginnen in Peoria, Ill. |
| 1943 | Holländische Wissenschaftler der Nederlandsche Gist-en Spiritusfabriek, the Netherlands Yeast and Spirit Factory (NG&SF) beginnen mit der Entwicklung der Penicillinproduktion |
| 1945 | Nobel Preis in Medizin für Alexander Fleming (Entdeckung) und Ernst Boris Chain und Howard Walter Florey (Entwicklung der Massenproduktion) |
| 1949 | Die NG&SF, heute DSM, entwickelt sich zum weltgrössten Penicillinhersteller |

# Cephalosporin C

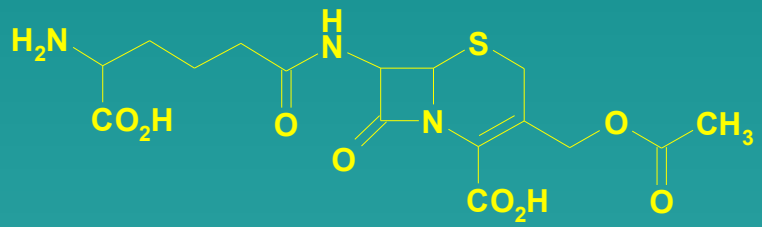
## Cephalosporin C

**Produzent:**

***Acremonium chrysogenum***

**Jahresproduktion in 2000:**

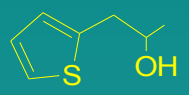
**~ 5'000 t**

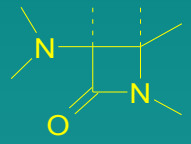



Cephalosporin C

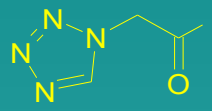
# Semisynthetische - β-Lactame

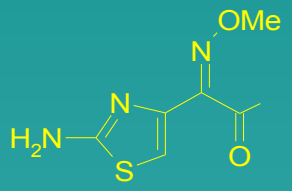
| API | R1 |
|---|---|
| Cephalotin | Thienylacetic acid |
| Cefazolin | Tetrazolylacetic acid |
| Cefotazim group, incl. Ceftriaxon | Amino thiazolyl methoxy imino acetic acid |
| Cefoperazone | Piperazin-carbonylamino hydroxyphenylacetic acid |

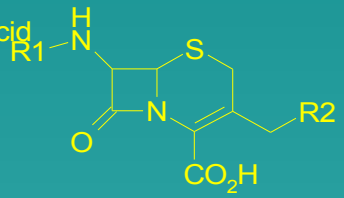




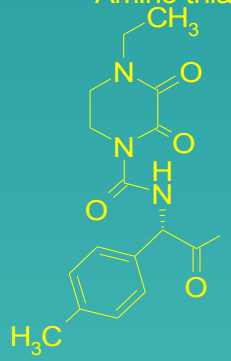
**β-lactam**



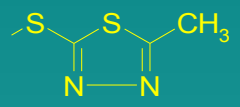


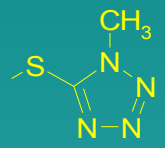


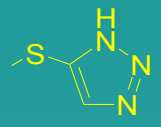
**cephalosporin nucleus**

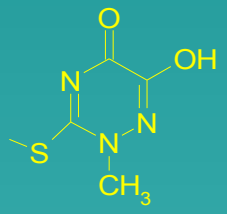


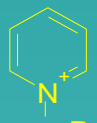
| R2 | API |
|---|---|
| MMTD | Cefazolin |
| MMTZ | Cefamandole, Cefotetan, |
| MTZ | Cefatrizin |
| TTZ | Ceftriaxone |
| Pyridin | Cefatidim |



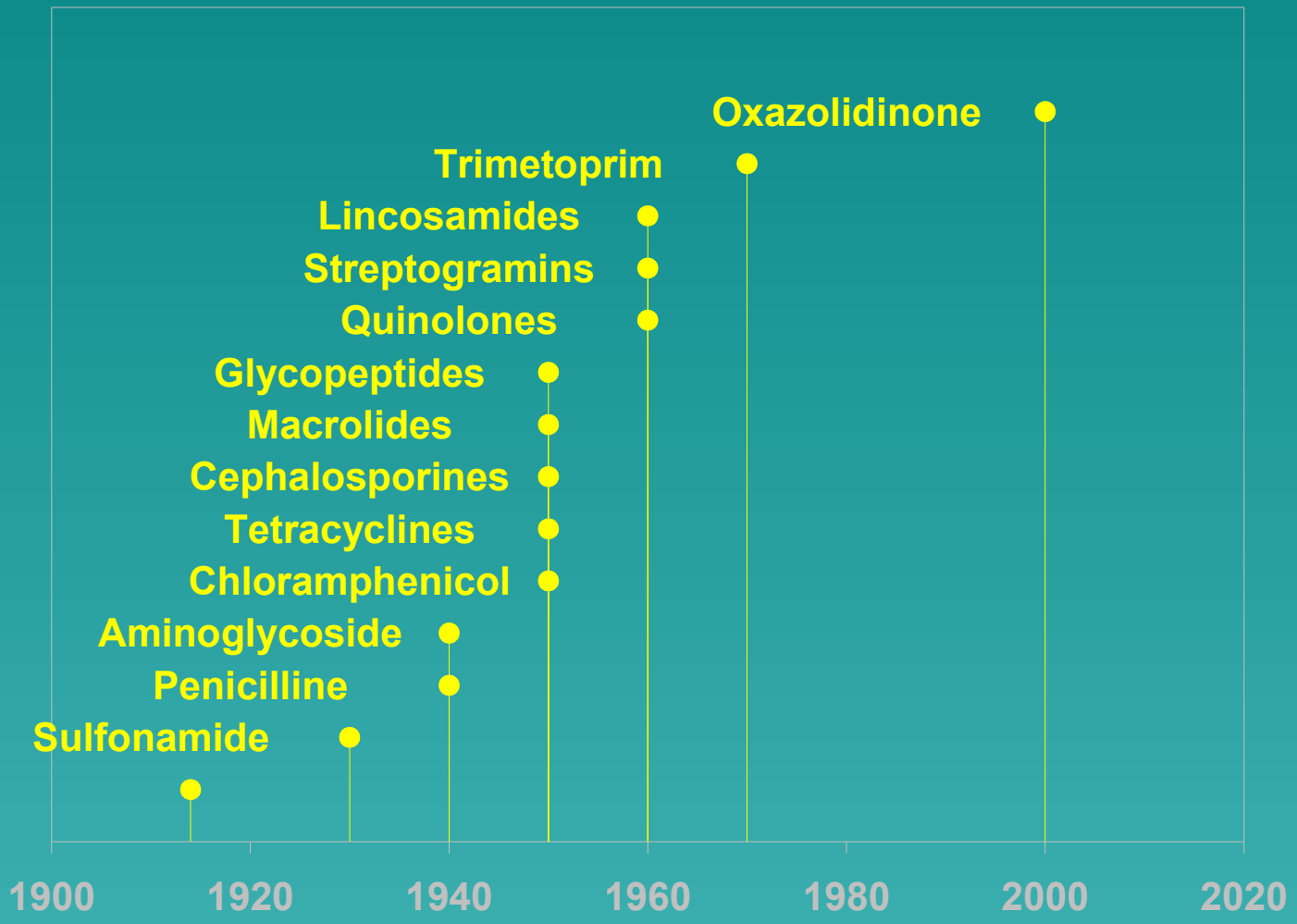




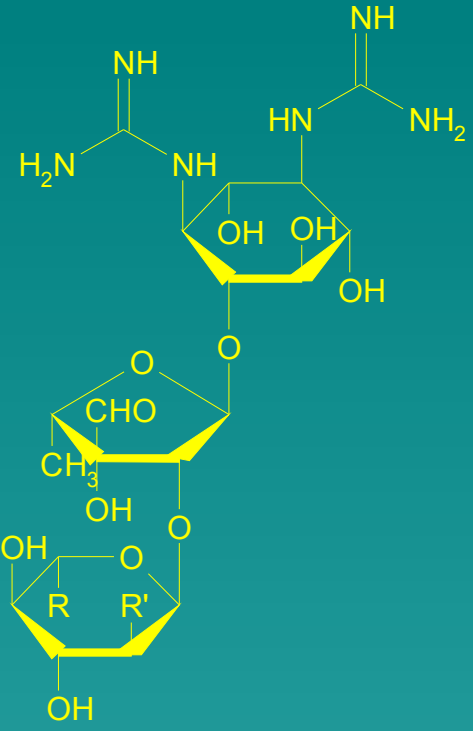




# Einführung neuer Antibiotikaklassen



# Aminoglycoside

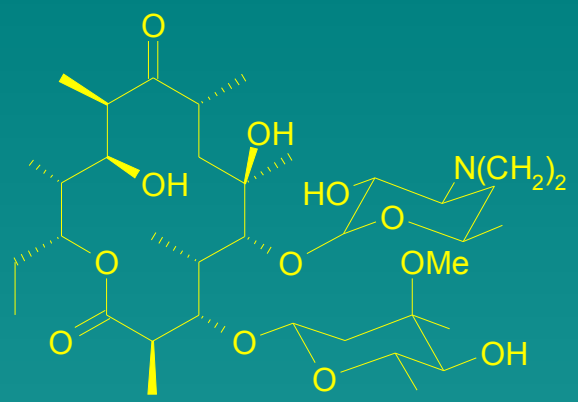



Waksman hat 1944 die ersten 12 Aminoglykosid Antibiotika von dem Bodenbakterium, *Streptomyces griseus* isoliert. Aminoglycoside werden primär zur Behandlung von Infektionen durch aerobe Gram-negative Bakterien verwendet, oft zusammen mit β-lactam Antibiotika. Diese Kombination wirkt gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien.

Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, und Gentamicin.
Proteinsynthese.

Selman A. Waksman

# Makrolide

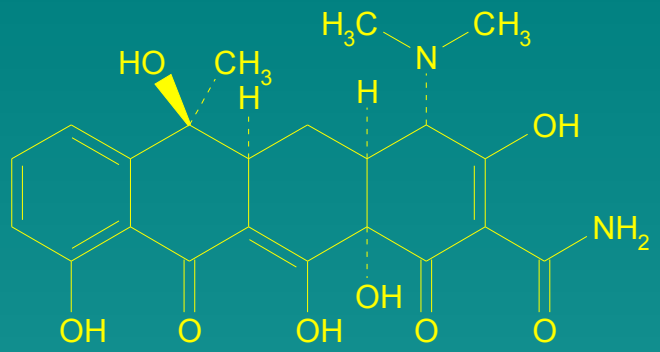



Das erste Macrolid Antibiotikum, Erythromycin, wurde 1952 von McGuire und Kollegen vom Bodenbakterium *Saccharopolyspora erythraea* (*Streptomyces erythreus*) isoliert. Makrolide inhibieren die Proteinsynthese.

Clarithromycin und Azithromycin sind semisynthetische Derivative des Erythromycins. Diese Modifikationen verbessern Säurestabilität, verstärken die Aufnahme dieser Antibiotika in das Gewebe und erweitern das Wirkspektrum.

Erythromycin wird gegen aerobe Gram-positive Bakterien eingesetzt, neuere Macrolide eher zur Behandlung von Atemwegsinfekten und Geschlechtskrankheiten.

# Tetracycline

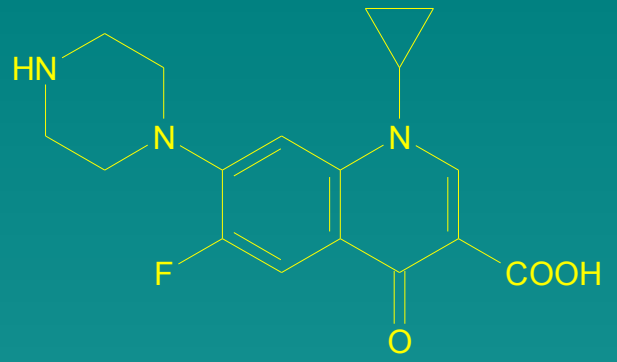



Das erste Tetracycline Antibiotikum, Aureomycin, wurde von Benjamin Duggar 1949 entdeckt. Tetracycline verhindern die bakterielle Proteinsynthese und werden gegen eine breites Spektrum Gram-positiver Bacterien eingesetzt.

Chlortetracycline, Doxycycline, und Minocycline.

Benjamin M. Duggar

# QUINOLONE



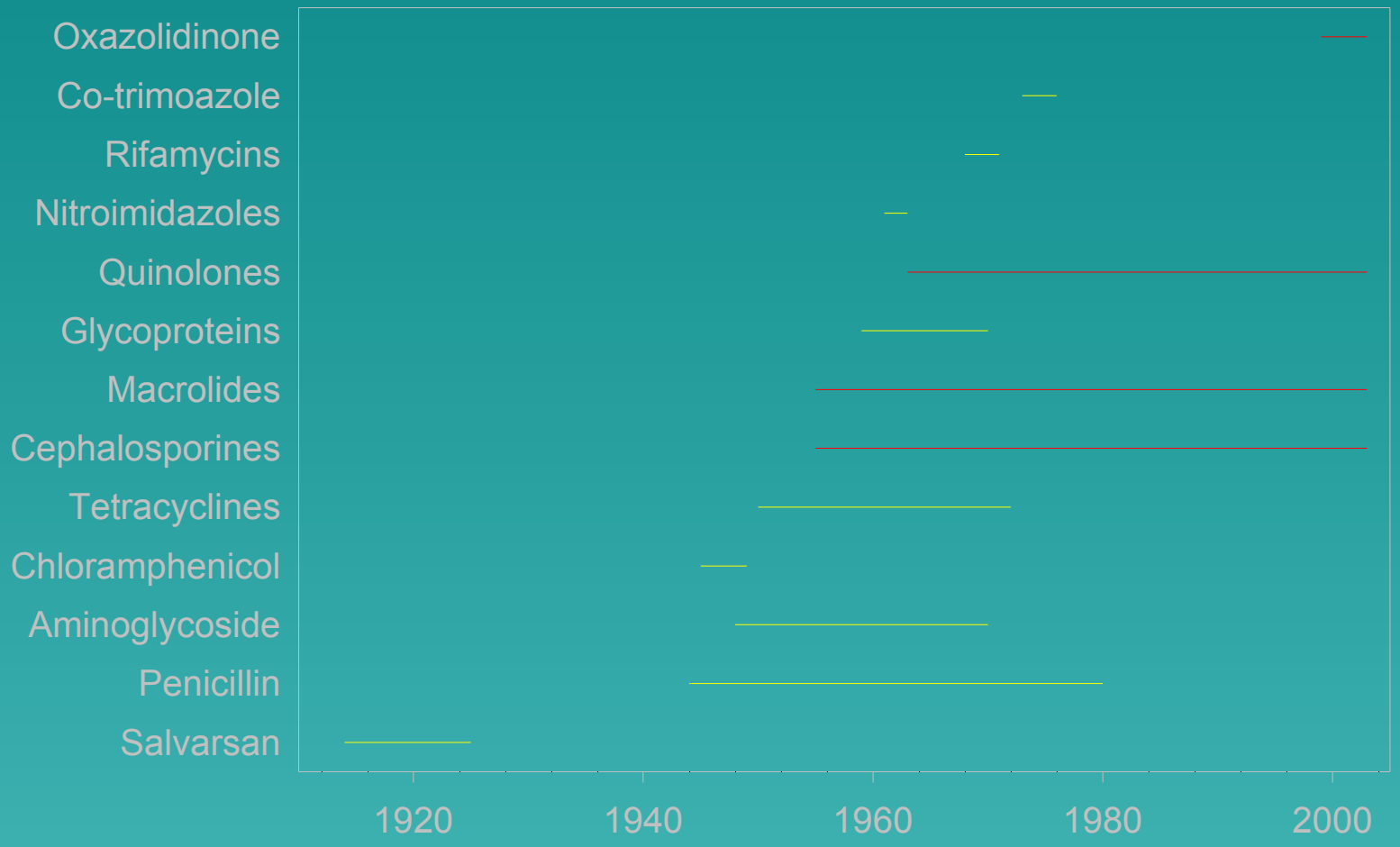

Nalidixic acid wurde von Sher und Kollegen 1962 als Nebenprodukt der Antibiotikasynthese entdeckt. In dem 1980s wurden Fluorinederivate von Bayer Chemikern synthetisiert.

Bayer brachte das erste Fluoroquinolon, Ciprofloxacin, auf den Markt. Ciprofloxacin wurde 1987 von der FDA (Food and Drug Administration) in den USA als erstes orales Breitbandantibiotikum zugelassen. Eine iv Formulierung folgte 1991. Damit war Ciprofloxacin das erste iv Quinolon Antibiotikum.

Quinolone inhibieren die bakterielle DNA Synthese, was zum Tod der Bakterien führt.

Das Spektrum der Fluoroquinolon-sensitiven Bakterien reicht von Gram-negativen Bakterien, methicillin-resistenten *Staphylococcen*, sowie zu intrazellulären Bakterien.

# Antibiotika Entwicklung

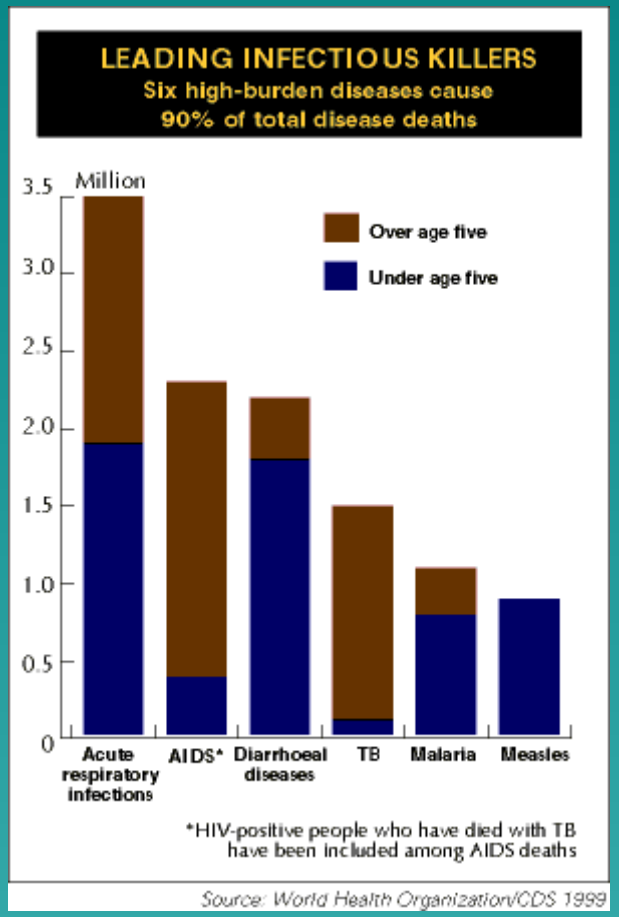


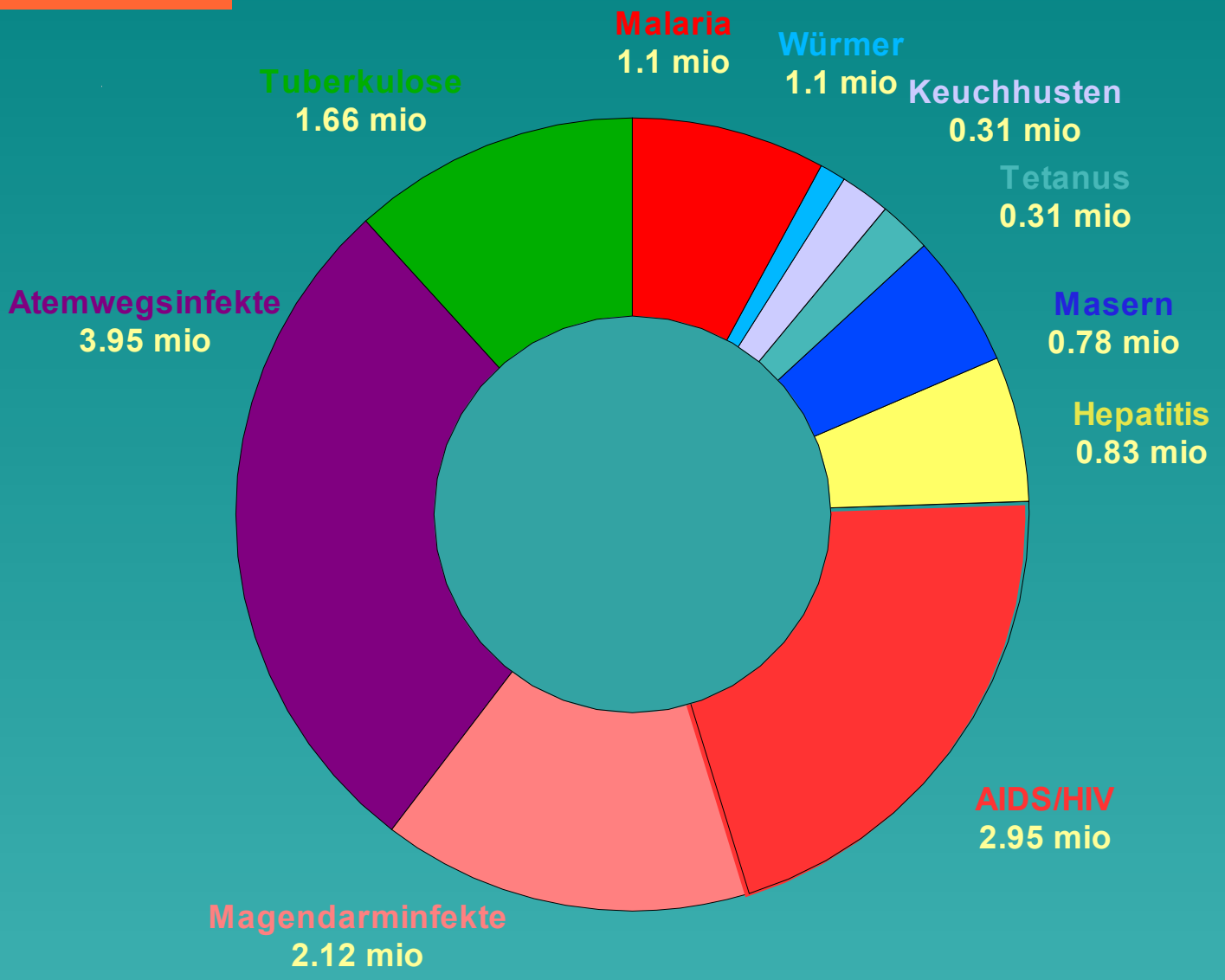
# Blockbuster

Derzeit gibt es 6 Blockbuster unter den Antibiotika:

| | |
|---|---|
| β-Laktame | Ceftriaxon (Rozefin)<br>Amoxi/Clav (Augmentin) |
| Makrolide | Azithromycin (Zithromax)<br>Clarithromycin |
| Quinolone | Ciprofloxazin<br>Levofloxacin |

# Die grossen Killer




**Todesursache Infektionen: Die wichtigsten Pathogene und die geschätzten Todesfälle weltweit (WHO Report 2000)**

# Fragestellungen

- Woher kommen unsere Antibiotika ?
- Was tun Antibiotika ?
- Wie war die Medizin ohne Antibiotika?
- Wie wurden die Antibiotika entdeckt ?
- Nutzung und Resistenzentwicklung ?

- Was bringt uns die Zukunft ?

# Resistenzentwicklung

Resistenzen gegen klinisch relevante Antibiotika, seit 1967

# Resistenzentwicklung

*"Antibiotic resistance as a phenomenon is, in itself, not surprising. Nor is it new. It is, however, newly worrying because it is accumulating and accelerating, while the world's tools for combating it decrease in power and number."*

*— Joshua Lederberg, Nobel Prize winner*

# Resistenzentwicklung

*Faktoren welche eine Resistenzbildung fördern:*

Falsche Indikation (virale Infekte und Selbstmedikation)
Falsche Dosierung
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung
Preventive Behandlung (Tierhaltung)

Oder wenn Antibiotika als e.g. Futterzusatz grossflächig und in sub-lethalen Konzentrationen eingesetzt werden.

Folge:
Wiederkehr von Infektionskrankheiten, die einst einfach zu behandeln waren, zu deren Behandlung heute keine geeigneten Antibiotika mehr zur Verfügung stehen (TB)

# Resistenzmechanismen

- Enzymatische Inaktivierung des Antibiotikums (β-Lactamasen, Penicilline und Cephalosporine)
- Molekulare Veränderung des Wirkortes (23S-RNA-Methylierungen, Makrolide)
- Efflux Pumpen (Tetracycline)

# Preis der Resistenzen

## HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS

Hospitals are a breeding ground for antibiotic resistant bacteria.
Costs (US$) include:

- **USA** - $10 billion per year
- **Mexico** - $450 million per year
- **Thailand** - $40 million per year

*Source: World Health Organization/CDS. Data from published sources*

**Aber auch Verlust an wirksamen Therapien**

It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

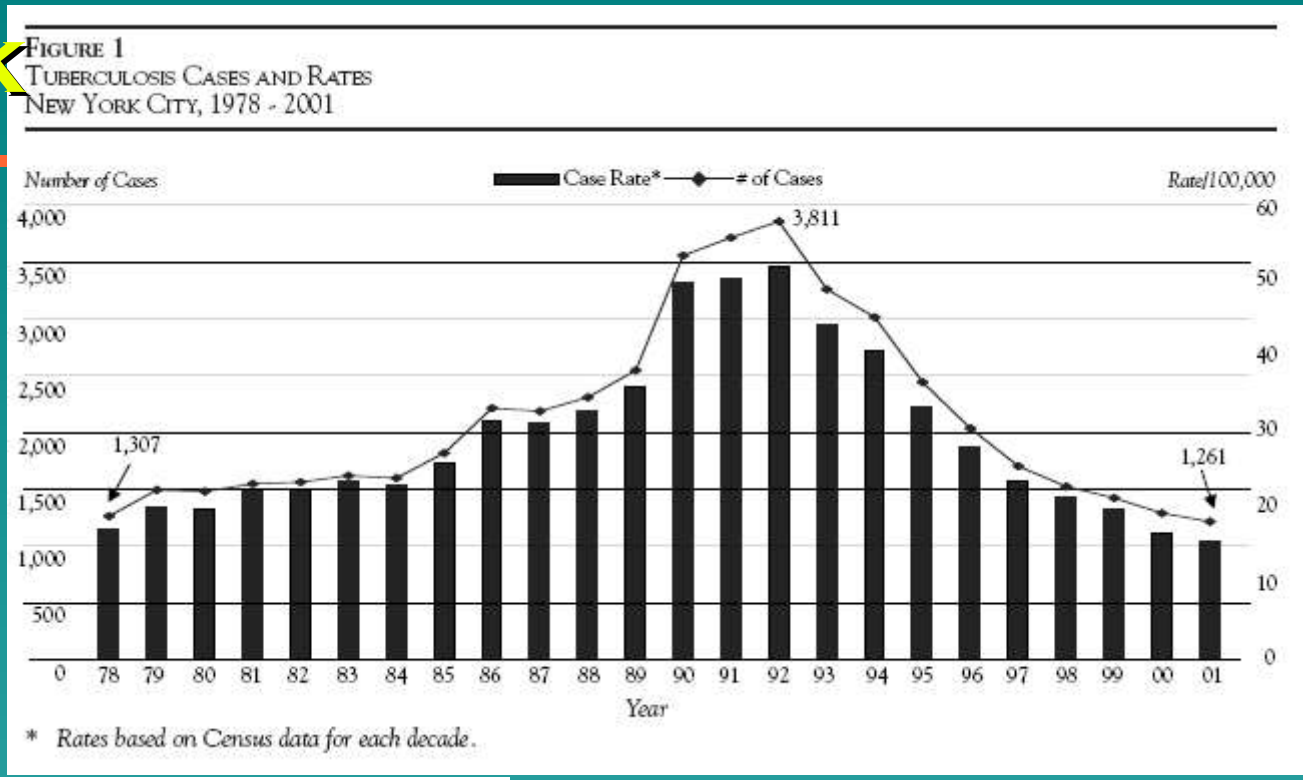
# Tuberkulose

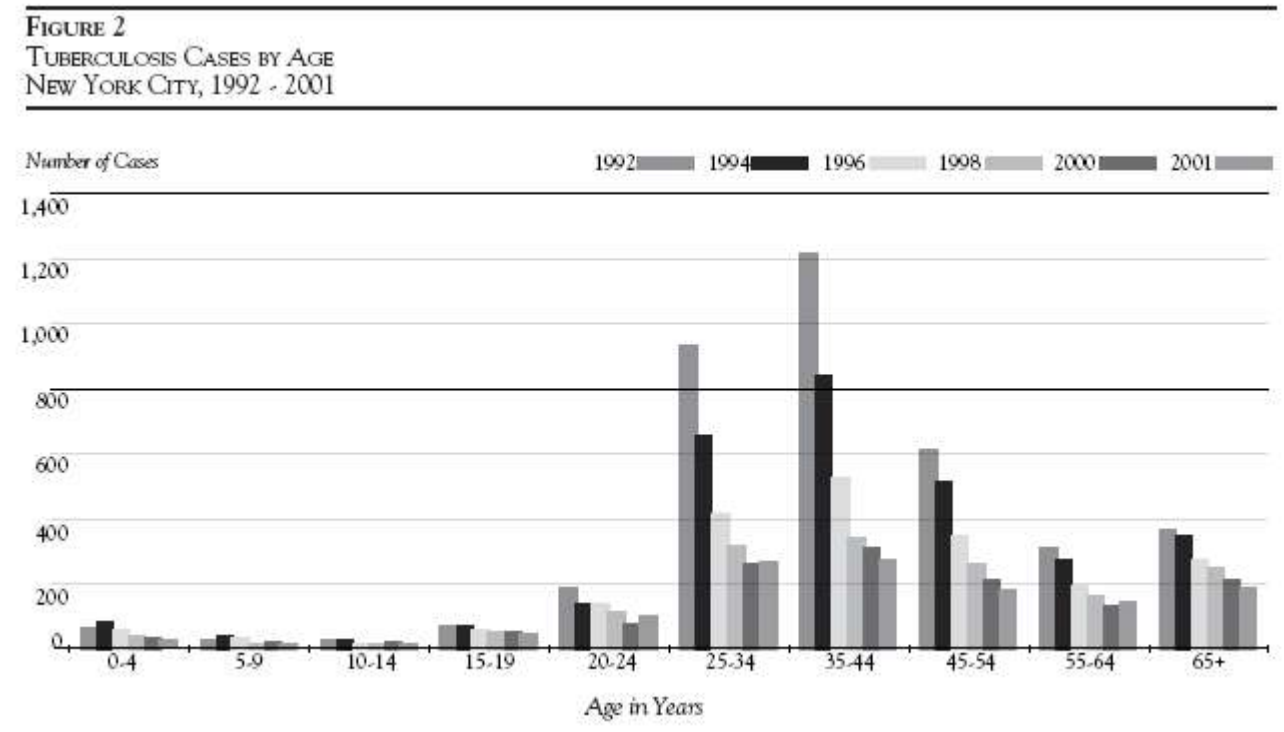
1940 isolierte Waksman Streptomycin.

Isoniazid (~1950) wurde von vielen Wissenschaftlern als Durchbruch in der TB Behandlung angesehen. Doch gleich waren resistente Stämme schnell gefunden.

1957, wurde das Dilemma gelöst als ein Lepetit Forscherteam unter Führung von Piero Sensi eine andere anti-TB family of Drugs entdeckte - Rifampicin. Damit wurde eine Langzeittherapie mit der Kombination von Streptomycin, Isoniazid und Rifampicin ermöglicht, die TB bis kürzlich in Schach hielt.

# TB in New York



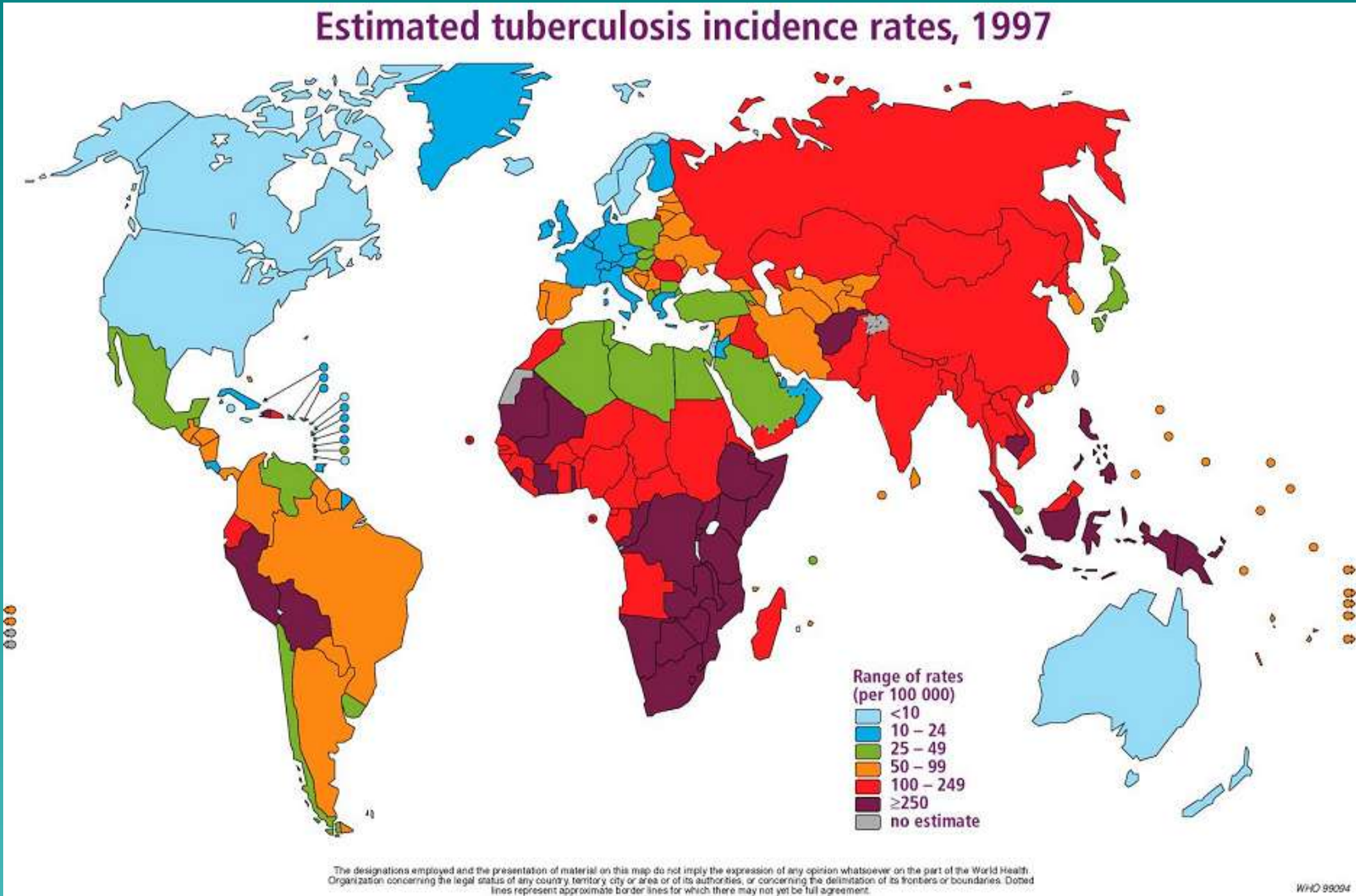




Kosten ~ 2'000 US $ für TB

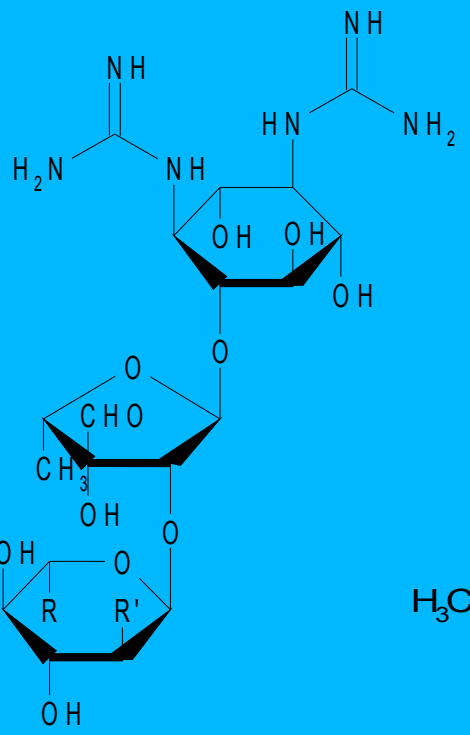
~250'000 US $ für MDR-TB

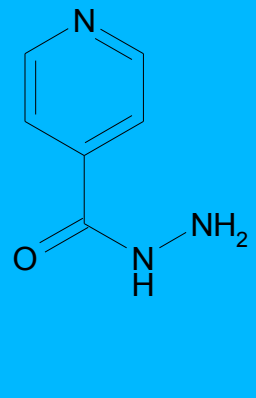
www.ci.nyc.ny.us/html/doh/pdf/tb/tb2001.pdf

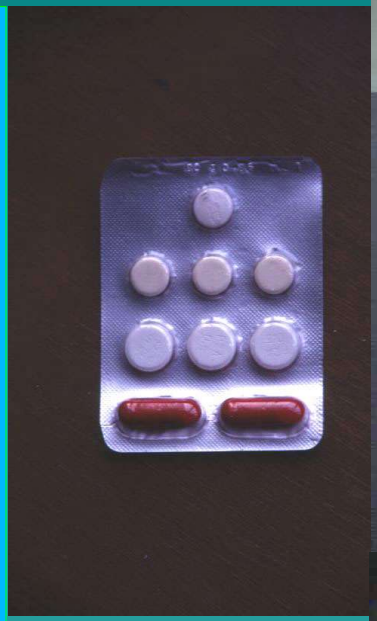
# Rückkehr der TB

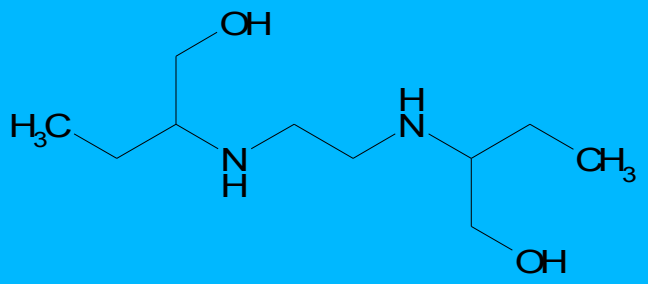


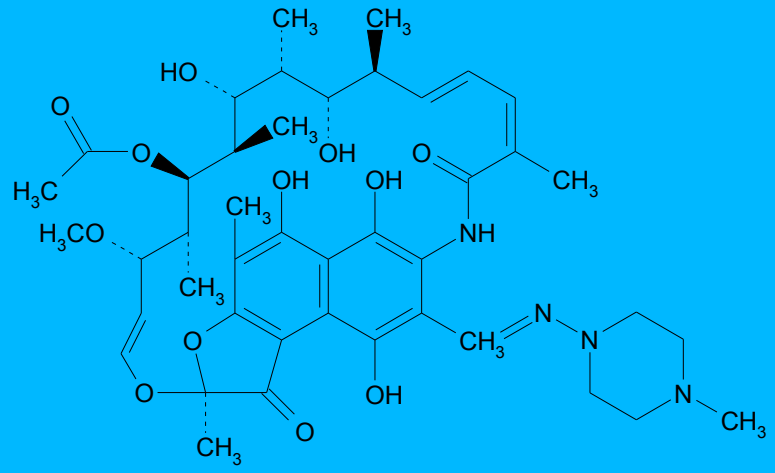
# Behandlung der TB











# The History of Medicine – Teil II

* 2000 B.C. – Here, eat this root

* 1000 A.D. – That root is heathen. Here, say this prayer.

* 1850 A.D. – That prayer is superstition. Here, drink this potion.

* 1920 A.D. – That potion is snake oil. Here, swallow this pill.

* 1945 A.D. – That pill is ineffective. Here, take this penicillin.

* 1955 A.D. – Oops....bugs mutated. Here, take this tetracycline.

* 1960 -1999 – 39 more "oops"...Here, take this more powerful antibiotic.

* 2000 A.D. – The bugs have won! Here, eat this root.

— Anonymous

# Fragestellungen

- Woher kommen unsere Antibiotika ?
- Was tun Antibiotika ?
- Wie war die Medizin ohne Antibiotika?
- Wie wurden die Antibiotika entdeckt ?
- Nutzung und Resistenzentwicklung ?

- Was bringt uns die Zukunft ?

# Ausblick

**Jeder** kann, soll und muss dazu beitragen, unsere Waffen gegen Infektionskrankheiten zu erhalten!

- der Konsument / Patient
- die verschreibende Zunft
- die Pharmaindustrie / Forschung

# Ausblick

Therapie und Resistenz muss kein Widerspruch sein!

Vorbeugende Massnahmen zum Erhalt der Wirkung bestehender Antibiotika:

- Hygiene inkl. Trinkwasser / Abwasserversorgung
- Eliminieren der Infektionsherde und Seuchenkontrolle
- Zurückhaltung: Nicht alles ist mit Antibiotika zu behandeln
- Schnellere und bessere Diagnostik und spezifische Therapien
- Hospitalregime: gleiche Infektion mit gleicher Therapie nicht im gleichen Raum
- Kombinationstherapien (TB)

# Zukunft

Die Pharmaindustrie muss sich wieder auf die Entwicklung von neuen Antibiotika besinnen, auch wenn es derzeit weniger lukrativ ist als „Lifestyle drugs“ (Viagra, Statins, etc.):

- Entwicklung von Impfungen
- Suche nach neuen Molekülen, auch aus bislang nicht kultivierten Organismen (Metagenom)
- Definition neuer Targets, z.B. Exportpumpen-Blocker, Quorum sensing
- Schnellere und bessere Diagnostik und spezifische Therapien
- Kombinationstherapien