

←  
Resistenzentwicklungen



Einführung von Antibiotika

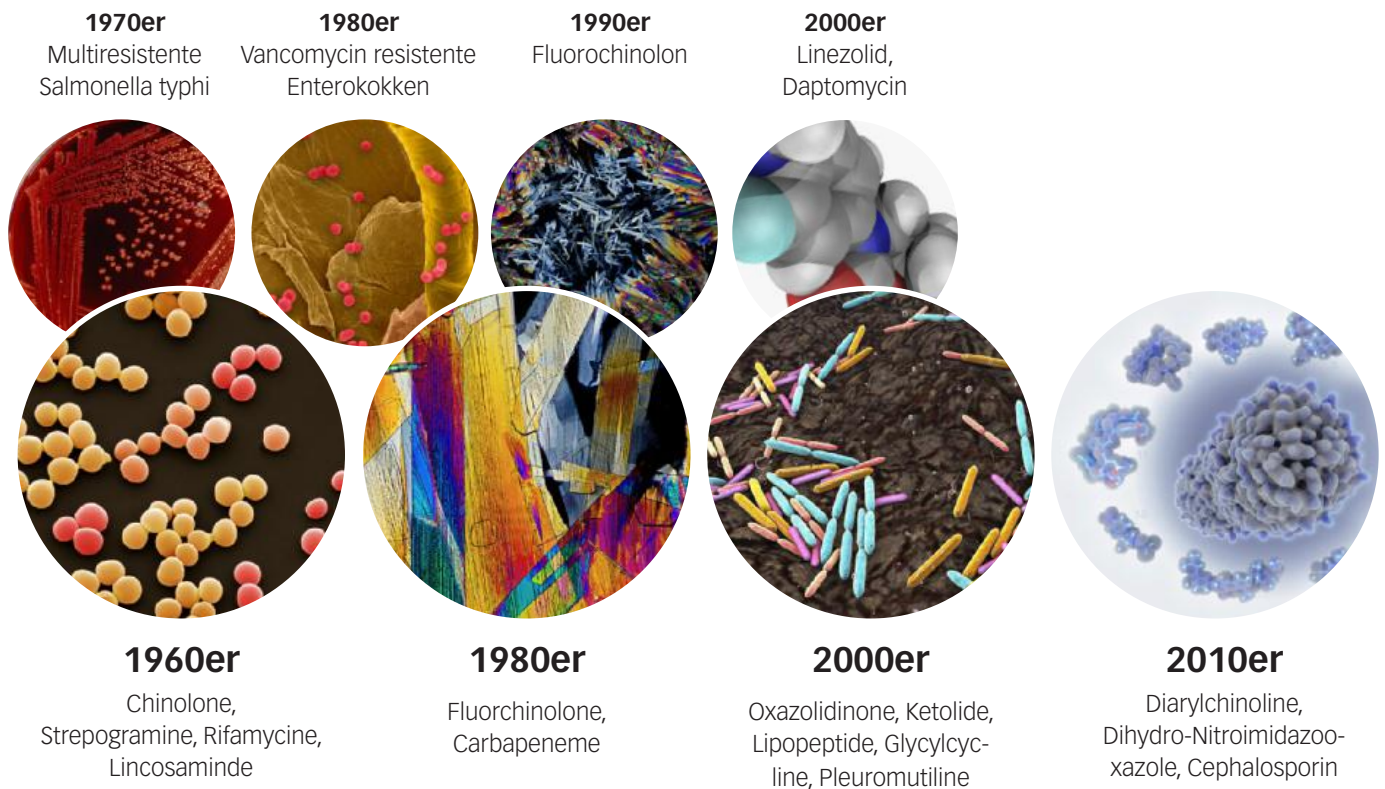
# Resistente Zauberkekeln

Die „Zauberkekeln“ – die selektive Gültigkeit gegen bestimmte Krankheitserreger – war das erklärte Forschungsziel von Paul Ehrlich. Ausgehend von Salvarsan 1910 begründete er mit seinen Forschungen die moderne Chemotherapie. Ab 1932 wurde mit Sulfonamid-haltigen Azo-Farbstoffen experimentiert, bis schließlich Alexander Fleming das Penicillin (wieder-)entdeckte.

Manuela-C. Warscher

Bakterielle Infektionen müssen – davon war die Wissenschaft noch bis in die 1930er Jahre überzeugt – mit aktiven und passiven Impfungen oder einer Stärkung des Immunsystems behandelt werden. So wurden Chemotherapeutika auch primär gegen Mikroorganismen wie Spirochäten eingesetzt. Vor allem die als Salvarsan bekannte Arsenverbindung wurde bereits seit 1910 bei der Therapie der Syphilis eingesetzt. Doch nicht nur Syphilis, sondern auch Framboesie (eine tropische Treponematose), Rückfallfieber und weitere Spirochäten-Infektionen konnten damit bekämpft werden. Der Entdecker von Salvarsan war Paul Ehrlich, der von der Arsanilsäure (Atoxyl®), einer chemischen Verbindung aus der Gruppe der organischen Arsensäure-derivate, ausging. Die vermeintlich geringere Toxizität brachte dieser Arsenverbindung ihren Namen ein. Allerdings zeigte sich, dass sie zwar gegen den Erreger der Schlafkrankheit (Trypanosomiasis) wirksam war, gleichzeitig aber auch zu Schädigungen des Sehnervs bis hin zur Erblindung führte.

Nachdem Atoxyl® im Reagenzglas gegen Keime lediglich schwach wirkte, nahm Ehrlich an, dass die eigentliche Wirksubstanz erst im menschlichen Organismus erfolgt. Die „Zauberkekeln“ – also die selektive Gültigkeit für bestimmte Krankheitserreger – war das Forschungsziel von Ehrlich. Dabei



setzte er erstmals moderne Forschungsmethoden in der Arzneimittelentwicklung ein. Ehrlich arbeitete mit seinem Team mit Reagenzglas tests und Tierversuchen mit dem Krankheitserreger *Trypanosoma equinum* (Kreuzlähme der Pferde). Salvarsan war die 606. Substanz, die getestet wurde – daher auch der ursprüngliche Name Salvarsan Bayer 606. Knapp ein Jahr nach den klinischen Tests begann in den Farbwerken Hoechst die Produktion. Doch: Salvarsan war nicht der Heilsbringer, der er sein sollte. Da das Mittel zur Injektion mit Natronlauge versetzt werden musste, führte es bei intravenöser Anwendung zu inneren Verätzungen und Venenschädigungen. Das Salvarsan von Ehrlich und seine Weiterentwicklungen begründete dennoch die moderne Chemotherapie. Gegen Bazillen oder Kokken fehlten noch vergleichbar wirksame Pharmazeutika. Das sollte sich in den 1930er Jahren ändern.

### Streptozone gegen Streptokokken

Wissenschaftler um den deutschen Pathologen Gerhard Domagk experimentierten bereits ab 1932 mit Azo-Farbstoffen. Diese sulfonamidhaltigen Substanzen zeigten im Tiermodell antibakterielle Wirkung bei Streptokokken. Den tatsächlichen Wirkmechanismus der zunächst als Streptozone bezeichneten Arznei wiesen Jacques Trefouel, Frederico Nitti und Daniel Bovet 1935 am Institut Pasteur nach. Demnach war für seine Wirkung die Sulfonamid-

gruppe und nicht, wie ursprünglich von Domagk behauptet, die Azogruppe zuständig. Die Pasteur-Forscher erklärten das mit der Spaltung der Stickstoff-Atome (Azogruppe) im lebenden Organismus, was zur Entstehung des wirksamen Sulfanilamids beiträgt. Unter dem Handelsnamen Prontosil wurde das Antibiotikum dann einige Zeit erfolgreich in Tabletten- und Pulverform unter anderem bei Meningitis und Pneumonien eingesetzt, bis der Ruf nach einer nicht festen galenischen Arzneiform laut wurde.

### Hustensaft auf Sulfonamid-Basis

Harold Cole Watkins, Pharmazeut des US-amerikanischen Pharmaunternehmens Massengill in Bristol (Tennessee), forschte 1937 an einem Hustensaft auf Sulfonamid-Basis. Allerdings führten fehlende – weil damals gesetzlich nicht gefordert – Arzneimitteltests dazu, dass er die Toxizität des Gefrierschutzmittels Diethylenglykol nicht erkannte. Dieses verwendete er als Lösungsmittel in dem mit Himbeergeschmack aromatisierten Sulfanilamid-Hustensaft. Die Folgen: Mehr als 100 Personen, darunter zahlreiche Kinder, starben qualvoll nach der Einnahme von „Elixir Sulfanilamid“. Der als Massengill-Katastrophe bekannte Arzneimittelskandal zog 1938 die Verabschiedung des Federal Food, Drug and Cosmetic Acts – den Kern des US-amerikanischen Arzneimittelgesetzes – nach sich. Watkins beging 1939 Suizid. Mit dem vermehrten Wissen um die Wirksamkeit von Chemothera- »



### Penicillin im Labor und in der Praxis

#### 1940

Erste Toxizitätsversuche an Mäusen brachte die Erkenntnis, dass Penicillin den Körper unbeschadet passiert und dann renal ausgeschieden wird.

#### 1940, April

Beim entscheidenden Tierversuch wurden acht Mäuse mit Streptokokken infiziert; vier erhielten Penicillin und überlebten. Die vier ohne Penicillin starben innerhalb eines Tages.

#### 1941 Erste Anwendung am Menschen:

Im Jänner erhielt eine Krebspatientin 100mg des Rohproduktes des Oxford Penicillins intravenös verabreicht. Sie entwickelte Fieber und Schüttelfrost, da das Präparat pyrogen verunreinigt war. Die Verunreinigungen wurden mit Hilfe der Chromatographie eliminiert.

Im Februar wurde ein Polizist mit einer Staphylokokken- und Streptokokken-Sepsis mit 200mg Penicillin und in Folge alle drei Stunden mit 300mg behandelt. Der Penicillin-Bedarf wurde über den Urin des Polizisten gedeckt. Insgesamt wurden 200.000 OE Penicillin verwendet; der Polizist überlebte zunächst. Eine Reinfektion wenige Wochen später konnte aufgrund der fehlenden Penicillin-Menge nicht mehr erfolgreich therapiert werden.

### Blutserumtherapie

Obwohl der wissenschaftliche Nachweis erbracht wurde, dass Penicillin wirkt, war Mitte der 1930er Jahre weiterhin die Blutserumtherapie unumstrittenes Therapie-Prinzip. Die Methode, die Emil von Behring anwandte, bediente sich des Prinzips der passiven Immunisierung. Dabei wurde Tieren vorbehandelte Krankheitserreger injiziert, die Antikörper ausbildeten. Mit dem auf diese Weise gewonnenen Serum wurden Kranke behandelt. Mit dieser Therapie konnten bei Diphtherie und anderen bakteriellen Infektion signifikante Erfolge erzielt werden.

- » peutika bei bakteriellen Infektionen eroberten Sulfonamide dennoch bald einen fixen Platz in der Behandlung und verhalfen auch dem – damals noch kaum beachteten – Penicillin zum Durchbruch.

### Noch wirksamer: Penicillin

In dem Jahr, in dem der Wirkstoffnachweis für Sulfanilamide gelang, und noch Jahre vor seinem therapeutischen Aufstieg behauptete der Schotte Alexander Fleming: „Ich habe etwas Besseres: ich nenne es Penicillin.“ Der Bakteriologe Fleming gilt heute als Entdecker des Pinselschimmels (*Penicillium*) – streng genommen war es aber eine Wiederentdeckung. Denn bereits 1874 beobachtete der österreichische Chirurg Theodor Billroth dessen bakterizide Wirkung, maß ihr aber nicht die nötige Relevanz bei. Die Wiederentdeckung von Fleming mehr als ein halbes Jahrhundert später basierte schlicht auf mangelhafter Sorgfältigkeit. Fleming ließ nämlich eine Petrischale nach Versuchen mit *Staphylococcus aureus* nicht sorgfältig gereinigt stehen; der grüne Schimmelpilz überwucherte das Gefäß und sonderte die bakterizid wirkende Flüssigkeit ab. 14 Jahre später kam Penicillin als erstes Antibiotikum auf den Markt, nachdem es den beiden Oxford-Wissenschaftlern Howard Florey und Ernst Chain 1941 gelungen war, Penicillin-G zu isolieren. Ab 1945 wurde es gegen Infektionskrankheiten eingesetzt. In Österreich wurde Penicillin dann anerkannter Weise weiterentwickelt: 1951 präsentierten Ernst Brandl und Hans Margreiter mit Penicillin V das weltweit erste orale und Säure-resistente Penicillin. Im Jahr darauf wurde es zum Patent angemeldet und seine Vermarktung unter dem Handelsnamen Ospen startete von Kundl aus.

In den 1940er Jahren wurde Penicillin bereits tonnenweise produziert und – nach seinen Erfolgen bei zivilen Patienten – ab 1943 bei Kriegsversehrten eingesetzt. Ausschlaggebend war, dass Penicillin gegen Clostridien, den Erreger des Gasbrands, wirksam war. Der nekrotisierenden Infektion fielen im 1. Weltkrieg ein Zehntel der Soldaten zum Opfer. Ganz generell lag der Anteil der Todesfälle durch die Wundinfektion bei ungefähr 50 Prozent. Die deutschen Soldaten erhielten weitgehend und weniger erfolgreich Protosil.

Domagk, Fleming, Chain und Florey wurden für ihre Entdeckungen mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Die Prophezeiung von Fleming, dass es aufgrund der unsachgemäßen Anwendung zu Resistenzen kommen wird, sollte sich noch in den 1940er Jahren und spätestens in den 1950er durch den Antibiotika-Einsatz in der Landwirtschaft und Tierzucht bewahrheiten. ☉

#### Quellen:

FDA, *Sulfanilamide Disaster*, 1981 (<https://www.fda.gov>)  
Hartmann, J. *Entdeckung Penicillin*. 2014.  
Williams, KJ. *Chemotherapy*. 2009. DOI: 10.125/jrsm.2009.09k036