# Lebensretter Antibiotika

## Kampf gegen Resistenzen und Entwicklung neuer Wirkstoffe

VDI-Handlungsfelder
Mai 2020

Bild: © SeventyFour/shutterstock.com

# Vorwort

Nicht erst die aktuelle COVID-19-Pandemie, ausgelöst durch das Coronavirus SARS-CoV-2, erinnert uns daran, wie groß die Gefahr durch Infektionskrankheiten ist. Schon seit Längerem stellen antibiotikaresistente Bakterien ein weltweit wachsendes Problem dar. Jedes Jahr sterben in der EU geschätzt 33.000 Menschen an Infektionen mit resistenten Keimen. Weltweit liegt die Zahl der jährlichen Todesfälle bei etwa 500.000. Und neuere Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehen davon aus, dass die Zahl der Todesopfer bis zum Jahr 2050 auf 10 Millionen pro Jahr steigen könnte, wenn nicht bald große Anstrengungen unternommen werden. Was ist zu tun?

Wir brauchen zum einen dringend neue Wirkstoffe. Doch deren Entwicklung ist für die pharmazeutische Industrie aufwendig, kostspielig und nicht so lukrativ wie etwa die Entwicklung von Krebsmedikamenten. Hier brauchen wir einen geeigneten europäischen Rahmen, der die Unternehmen in die Lage versetzt, die Antibiotika-Forschung, die oft unterstützt und initiiert wird von kleinen Biotech-Firmen, voranzutreiben. Zum anderen muss die Ausbreitung von Resistenzen, sowohl in medizinischen Einrichtungen als auch in der Umwelt, deutlich wirkungsvoller als bisher verhindert werden.

Ingenieurinnen und Ingenieure unterschiedlicher Disziplinen tragen viel zur Überwindung des Problems bei. Zum einen in der Biotechnologie mit der Wirkstoffentwicklung, zum anderen in der Medizintechnik, wo antimikrobielle Beschichtungen oder innovative diagnostische Tests entwickelt werden, die möglichst schon in der Arztpraxis zwischen viralen und bakteriellen Infektionen unterscheiden und unnötige Antibiotikagaben verhindern können. Hygienebeauftragte, in der Regel Hygieneingenieurinnen und Hygieneingenieure, minimieren Neuinfektionen und die Weiterverbreitung von Krankheitserregern im klinischen Umfeld. Fachleute der Agrartechnik helfen, die Ausbreitung von Resistenzen in der Landwirtschaft einzudämmen. Hinzu kommt die Umwelttechnik: Denn für antibiotikabelastete Abwässer und Klärschlämme gilt es, neue Verfahren zu entwickeln, die die Medikamentenrückstände beseitigen.

Der VDI beschäftigt sich seit vielen Jahren mit hygienerelevanter Technik. Für ganz unterschiedliche Bereiche mit Bezug zur Antibiotikaresistenzproblematik entwickeln die VDI-Fachgesellschaften Publikationen und VDI-Richtlinien, die helfen, nach dem aktuellen Stand der Technik zu handeln. Die Themen reichen von der Vermeidung von Bioaerosolen in der Landwirtschaft über die Verwendung antimikrobieller Oberflächen im klinischen Umfeld bis hin zu den hygienerelevanten Installationen in Gebäuden wie etwa der Raumlufttechnik und der Trinkwasserhygiene.

Mit dieser Publikation möchten wir die aus Sicht des VDI wesentlichen Handlungsfelder zur Lösung des Problems vorstellen und gleichzeitig herzlich zum Austausch und zur Zusammenarbeit zwischen Expertinnen und Experten der Technik, Ingenieurwissenschaften, Biotechnologie, Medizin und Hygiene einladen.

Düsseldorf im Mai 2020

Prof. Dr. Jürgen Hemberger
Vorsitzender des VDI-Fachbeirats Biotechnologie

Dr.-Ing. Stephan Kabasci
Stellvertretender Vorsitzender des VDI-Fachbeirats Biotechnologie

## Die Mitglieder des VDI-Fachbeirats Biotechnologie sind:

Prof. Dr. Thomas Berlage, RWTH Aachen und Fraunhofer FIT, Sankt Augustin

Dr. Martin Egger, Roche Diagnostics GmbH, Penzberg

Dr. Claudia Englbrecht, BIO Deutschland e.V., Berlin

Prof. Dr. Sibylle Gaisser, Hochschule Ansbach

Tina Hausmann, Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR), Gülzow

Prof. Dr. Jürgen Hemberger, TH Mittelhessen, Giessen (Vorsitzender)

Dr. Lisa Höfle, Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB) im VCI e.V., Frankfurt/Main

Prof. Dr. Bernhard Huchzermeyer, Leibniz Universität Hannover

Dipl.-Ing. Rüdiger John, JEC John Engineering & Consulting, Eitorf

Dr.-Ing. Stephan Kabasci, Fraunhofer UMSICHT, Oberhausen (stellvertretender Vorsitzender)

Dipl.-Ing. Thomas Peither, Maas & Peither AG/GMP-Verlag, Schopfheim

Dr. Andreas Pippow, Fraunhofer FIT, Sankt Augustin

Dr. Hans-Christian Schaefer, Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU), Osnabrück

Nina Schwarzmayr, Studenten und Jungingenieure (SuJ); Life Science Engineering, FAU Erlangen/Nürnberg

Dr. Pablo Serrano, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), Berlin

Dipl.-Ing. (FH) Marc Thanheiser, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

# Inhalt


1 Zusammenfassung 4

2 Einführung – Die Resistenzproblematik 6

3 Handlungsfeld – Ausbreitung von Resistenzen verhindern 7

3.1 Hygiene in medizinischen Einrichtungen 7

3.2 Antibiotika und resistente Bakterien in der Umwelt 8

4 Handlungsfeld – Antibiotikaeinsatz reduzieren 10

4.1 Antibiotika in der Humanmedizin 10

4.2 Antibiotika in der Veterinärmedizin 12

5 Handlungsfeld – Neue Antibiotika entwickeln 14

5.1 Produktion 14

5.2 Neuentwicklungen 15

5.3 Phagentherapie 16

5.4 Forschungsförderung 16

5.5 Erstattung 17

6 VDI-Aktivitäten zum Thema 20

7 Schrifttum 25

# 1 Zusammenfassung

Viele Antibiotika wirken nicht mehr, Bakterien entwickeln zunehmend Resistenzen. Die Folgen sind dramatisch: Jedes Jahr sterben in der EU geschätzt 33.000 Menschen an Infektionen, die durch antibiotikaresistente Bakterien ausgelöst wurden. Die Belastung durch diese Infektionen ist vergleichbar mit der von Influenza, Tuberkulose und HIV/AIDS zusammen [1]. Alle Expertinnen und Experten gehen davon aus, dass diese Zahl weiter – und möglicherweise stark – steigen wird [2]. Es werden also dringend neue Antibiotika benötigt. Daneben muss die Ausbreitung von Resistenzen deutlich wirkungsvoller als bisher verhindert werden.

## Ausbreitung von Resistenzen verhindern

In medizinischen Einrichtungen, z. B. in Krankenhäusern oder in Arztpraxen, muss sichergestellt sein, dass Neuinfektionen und Weiterverbreitung von Krankheitserregern, vor allem solche mit Resistenzen, soweit wie möglich vermieden werden. Hierfür müssen die entsprechenden Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen sowie die Hygieneempfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI) strikt eingehalten werden. Eine Reihe von technischen Lösungen, z. B. antimikrobielle Oberflächen und Werkstoffe, können diese Hygienemaßnahmen ergänzen.

Der Eintrag von resistenten Mikroorganismen und antibiotischen Wirkstoffen in die Umwelt muss eingedämmt werden. Vor allem in Medien mit potenziell hohen Antibiotikakonzentrationen und hoher Bakteriendichte – also z. B. in Klärschlämmen und Gülle – muss die Ausbreitung von Resistenzen durch geeignete technische Maßnahmen reduziert werden. Eine entsprechende Behandlung von Abwässern aus Krankenhäusern und Altenheimen muss gewährleistet sein. Zudem sollte bereits bei der Entwicklung neuer Antibiotika auch deren Abbau in der Umwelt mitbedacht werden. Denn je schneller sich ein Wirkstoff in der Umwelt abbaut, desto geringer ist sein Beitrag zur Verbreitung von Resistenzen.

Der VDI beschäftigt sich seit vielen Jahren mit hygienerelevanter Technik. Für viele Bereiche, auch solche mit direktem Bezug zur Antibiotikaresistenzproblematik, entwickeln die VDI-Fachgesellschaften Publikationen, VDI-Richtlinien sowie Schulungen, die helfen, nach dem aktuellen Stand der Technik zu handeln. Die Themen reichen von Bioaerosolen in der Landwirtschaft – z. B. mikrobiellen Luftverunreinigungen bei Biogasanlagen oder in der Abluft von Ställen der Nutztierhaltung – über innovative technische Strategien, wie etwa antimikrobielle Oberflächen im klinischen Umfeld, bis hin zu hygienerelevanten Installationen in Gebäuden, wie etwa der Raumlufttechnik und Trinkwasserhygiene. Aus Sicht des VDI haben hierbei stets die Hygieneanforderungen Priorität, das heißt, auch sinnvolle und notwendige Anstrengungen mit Blick auf Energieeinsparung, Nachhaltigkeit und Ressourceneffizienz dürfen nicht dazu führen, dass die Hygiene vernachlässigt wird.

Der VDI setzt sich insbesondere dafür ein, dass

- die technische Entwicklung von effizienten Verfahren zur Entfernung von Antibiotika und anderen Arzneimittelrückständen in Kläranlagen, Stallungen und bei Biogasanlagen weiter gefördert wird,
- derartige Verfahren zumindest an den Anlagen, bei denen hohe Konzentrationen oder Frachten an Antibiotika in die Umwelt abgegeben werden, installiert werden,
- bereits bei der Entwicklung neuer Antibiotika auch deren Abbau in der Umwelt mit betrachtet und optimiert wird,
- die Basishygiene in medizinischen Einrichtungen strikt eingehalten wird und neben dem medizinischen Personal alle Fachleute mit Bezug zu hygienerelevanten Bereichen (Planer, Techniker, Ingenieur, Betreiber) für die Belange der Hygiene sensibilisiert werden,
- eine hohe Verbindlichkeit von hygienerelevanten Regeln der Technik erreicht wird,
- Anstrengungen zur Wirtschaftlichkeit und zur Ressourceneffizienz nicht zulasten der Hygiene gehen,
- der fachliche Austausch zwischen Expertinnen und Experten der Technik, Ingenieurwissenschaften, Hygiene, Biotechnologie und Medizin für gemeinsame Lösungsansätze weiter verbessert wird.

## Einsatz von Antibiotika reduzieren

Durch den unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika – z. B. bei nicht bakteriellen Infektionen – können sich Antibiotikaresistenzen vermehrt entwickeln und ausbreiten. Typische Erkältungskrankheiten beispielsweise werden meist von Viren verursacht. Eine antibiotische Behandlung ist in diesen Fällen nicht wirksam, oft mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden und bringt zusätzlich die Gefahr der Resistenz-

ausbreitung mit sich. Der Einsatz von Antibiotika muss daher sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin auf das medizinisch notwendige Maß reduziert werden. Hierfür ist zum einen eine bessere Aufklärung der Öffentlichkeit notwendig. Zum anderen müssen Diagnosetests entwickelt werden, die eine schnelle Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen – möglichst direkt in der Arztpraxis – erlauben und unnötige Antibiotikagaben verhindern können. Zudem haben vor allem präventive Maßnahmen, z. B. Impfungen und Hygienemaßnahmen, das Potenzial, den Antibiotikaeinsatz zu reduzieren. Reserve-Antibiotika sollten in der Veterinärmedizin gar nicht eingesetzt werden.

Der VDI setzt sich insbesondere dafür ein, dass

- die Entwicklung von schnellen Diagnosetests für die Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen, die idealerweise auch außerhalb von Laboren am „Point of Care“ einsetzbar sind, weiter gefördert wird,
- die Information und Kommunikation zum bewussten Umgang mit Antibiotika gestärkt und die allgemeine Öffentlichkeit für dieses Thema sensibilisiert wird,
- Forschung und Entwicklung zu sicheren und preiswerten Impfstoffen sowohl für die Humanmedizin als auch für die Veterinärmedizin weiter vorangetrieben wird.

## Neue Antibiotika entwickeln

Um mit der Zunahme von Resistenzen Schritt halten zu können, werden dringend neue Antibiotika benötigt. Tatsächlich aber hat die Zahl der Neuzulassungen in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen und viele Pharmaunternehmen sind in den letzten Jahren ganz aus der Antibiotikaforschung ausgestiegen. Dies hat verschiedene Ursachen. Ein Grund hierfür ist die mangelnde wirtschaftliche Attraktivität: Verglichen mit den hohen Entwicklungskosten sind die Aussichten für die Refinanzierung gering, da neue, gegen multiresistente Keime wirkende Antibiotika – richtigerweise, um schneller Resistenzbildung vorzubeugen – als sogenannte Reserve-Antibiotika möglichst selten eingesetzt werden sollen. Derzeit wird die Erforschung neuer antibiotischer Wirkstoffe ganz wesentlich von kleinen und mittleren Unternehmen (KMU), meist aus der Biotechnologie, und auch aus der institutionellen und universitären Forschung getrieben [63].

Ein sehr großer Teil der Antibiotikawirkstoffproduktion findet in Indien und China statt. Nicht zuletzt aufgrund der großen Produktionsvolumina und der niedrigeren Lohnkosten sind die Herstellungskosten dort weit geringer als in Europa. Es ist allerdings in der jüngeren Vergangenheit (nicht nur während der aktuellen Corona-Krise) wiederholt zu Lieferengpässen aus diesen Ländern gekommen. Daher ist es für die Versorgungssicherheit wünschenswert, wenn die Produzenten zumindest einen Teil der Herstellung, vor allem von besonders wichtigen Ausgangsstoffen, nach Europa zurückverlagern.

Der VDI empfiehlt

- die Weiterentwicklung einer geeigneten Forschungsförderungsinfrastruktur, die den Transfer von Wissenschaft zu Wirtschaft ermöglicht und insbesondere KMU in die Lage versetzt, ihre Forschungs- und Entwicklungsarbeiten für neue Antibiotika erfolgreich umzusetzen,
- realistische Erstattungsbedingungen und Finanzierungsmechanismen – wie etwa eine Markteintrittsprämie für innovative und wirkungsvolle Antibiotika, die als Reserve-Antibiotika aber möglichst selten eingesetzt (und verkauft) werden,
- die Schaffung von Anreizen, die die höhere Versorgungssicherheit bei der Produktion von wichtigen Antibiotikawirkstoffen in Europa belohnen.

# 2 Einführung – Die Resistenzproblematik

Antibiotika haben sich seit der Einführung der Sulfonamide Ende der 1930er-Jahre und besonders von Penicillin in den 1940er-Jahren zu einem der Grundpfeiler der modernen Medizin entwickelt. Sie sind die Basis der Behandlung bakterieller Infektionen bei Mensch und Tier. Zunehmend treten aber Bakterien auf, die gegen viele oder alle im Markt befindlichen Antibiotika resistent sind. Die Folgen sind dramatisch. Jedes Jahr sterben in der EU geschätzt 33.000 Menschen an resistenten Erregern.

Resistenzen entstehen aufgrund von Mutationen bei der Vermehrung von Bakterien, aber auch aufgrund des Austauschs von Resistenzgenen untereinander. Beides sind natürliche Vorgänge, die den Bakterien die Anpassung an unterschiedlichste Umweltbedingungen ermöglichen. Die Resistenzbildung und die Verbreitung resistenter Erreger werden durch eine nicht adäquate Antibiotikatherapie, unzureichende Hygienemaßnahmen sowie fehlende oder nicht adäquate Infektionskontrollen, z. B. durch unzureichende Diagnostiktests, beschleunigt.

Hinzu kommt, dass die Zahl der Neuzulassungen von Antibiotika seit den 1970er-Jahren stark abgenommen hat. Viele Pharmafirmen sind in den 1980er-Jahren aus der Antibiotikaforschung ausgestiegen. Daher fehlen insbesondere Antibiotika gegen multiresistente gramnegative[1)] Erreger schon heute im Alltag von Praxis und Klinik [3]. Um bei diesen multiresistenten Keimen noch Behandlungsmöglichkeiten zu haben, werden neuere, besonders gegen solche Erreger wirksame Antibiotika ausschließlich zur Bekämpfung multiresistenter Keime eingesetzt (Antibiotic Stewardship[2)]), wodurch weitere Resistenzbildungen möglichst vermieden werden sollen. Dieses an sich vernünftige Vorgehen schränkt aber das Marktpotenzial neu entwickelter Antibiotika stark ein, sodass eine Refinanzierung der Entwicklungskosten für die Pharmaindustrie kaum zu realisieren ist.

Resistenzen verbreiten sich auch durch den hohen Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung, z. B. wenn ein gesamter Tierbestand behandelt wird, auch wenn nur ein Teil der Tiere erkrankt ist. Maßnahmen zur Eindämmung der Resistenzentwicklung dürfen daher nicht auf die Humanmedizin beschränkt werden, sondern müssen auch die Tiermedizin mit einschließen (One health[3)]). Das bedeutet insbesondere, dass Antibiotika für die menschliche Gesundheit nicht gleichzeitig in der Tierhaltung verwendet werden dürfen.

Es ist daher wichtig, dass

- die Ausbreitung von Resistenzen eingedämmt wird,
- der Einsatz von Antibiotika bei Mensch und Tier so gezielt wie möglich erfolgt,
- die Entwicklung neuer Wirkstoffe gefördert wird.

---

1) Bakterien, die bei Menschen Infektionen auslösen können, lassen sich im Labor mithilfe der Gramfärbung in grampositive und in gramnegative Bakterien unterteilen. Gramnegative Bakterien können durch sehr unterschiedliche Mechanismen Resistenzen gegen Antibiotika ausbilden.

2) Mit AntiBiotic Stewardship (ABS) sind Strategien zum rationalen Einsatz von Antibiotika gemeint. ABS-Programme haben das Ziel, den Einsatz von Antibiotika bezüglich Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer stetig zu verbessern, um beste Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung der Toxizität für den Patienten sowie von Resistenzentwicklungen und Kosten zu erreichen.

3) Viele Erreger, die Erkrankungen beim Menschen hervorrufen, sind sogenannte Zoonose-Erreger, die zwischen Mensch und Tier übertragen werden können. Beim One-Health-Ansatz arbeiten die Akteure der verschiedenen Disziplinen – Humanmedizin, Veterinärmedizin, Umweltwissenschaften – fächerübergreifend zusammen, um beispielsweise der Übertragung von Krankheitserregern entgegenzuwirken.

# 3 Handlungsfeld – Ausbreitung von Resistenzen verhindern

## 3.1 Hygiene in medizinischen Einrichtungen

Gemäß § 23 Infektionsschutzgesetz (IfSG) haben medizinische Einrichtungen, z. B. Krankenhäuser oder Arztpraxen sicherzustellen, dass die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft erforderlichen Maßnahmen getroffen werden, um Neuinfektionen von Patientinnen und Patienten (sogenannte nosokomiale Infektionen) sowie die Weiterverbreitung von Krankheitserregern, insbesondere solcher mit Resistenzen, zu verhindern. Die Einhaltung des Stands der medizinischen Wissenschaft auf diesem Gebiet wird vom Gesetzgeber vermutet, wenn die veröffentlichten Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [4] und der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie [5] (ansässig beim RKI) beachtet werden. Diese beinhalten einerseits Empfehlungen für die Diagnostik und antimikrobielle Therapie, insbesondere bei Infektionen mit antibiotikaresistenten Krankheitserregern, und andererseits Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Ferner werden betrieblich-organisatorische und baulich-funktionelle Maßnahmen der Hygiene besprochen. Neben dem adäquaten, zielgerichteten Einsatz von Antibiotika, der strikten Einhaltung der Basishygiene (Händehygiene, Flächendesinfektion usw.) und gegebenenfalls dem Einsatz von Isolierungsmaßnahmen (Schutzkleidung, räumliche Isolierung im Einzelzimmer) spielen mit Blick auf die Verhinderung der Ausbreitung von Resistenzen aber auch zahlreiche technische Maßnahmen in ganz unterschiedlichen Bereichen eine wichtige Rolle. Der VDI beschäftigt sich seit Jahrzehnten intensiv mit hygienerelevanter Technik und bietet an vielen Stellen Unterstützung, unter anderem durch VDI-Richtlinien, die helfen, nach dem jeweils aktuellen Stand der Technik zu handeln (Kapitel 6).

Bild 1. In medizinischen Einrichtungen müssen die Hygieneempfehlungen des Robert Koch-Instituts strikt eingehalten werden – eine Reihe von technischen Lösungen können diese Maßnahmen ergänzen. (Quelle: PongMoji/shutterstock.com)

## 3.2 Antibiotika und resistente Bakterien in der Umwelt

Auch wenn alle Maßnahmen zur Prävention berücksichtigt werden, lassen sich Infektionserkrankungen nicht vollständig vermeiden. Selbst bei rationalem und zielgerichtetem Einsatz von Antibiotika wird es nicht zu verhindern sein, dass sich resistente Bakterien bilden und genauso wie die Wirkstoffe selbst in die Umwelt gelangen. Zumindest an besonders kritischen Stellen sollten Maßnahmen ergriffen werden, um diese Prozesse so weit wie möglich einzudämmen.

In den vergangenen Jahren wurden bei vielen Untersuchungen in verschiedenen Umweltkompartimenten (z. B. Böden, Gewässer) Antibiotikawirkstoffe aus der Human- und Tiermedizin und resistente Bakterien nachgewiesen [6]. Besondere Aufmerksamkeit erfuhr eine stichprobenartige Untersuchung verschiedener Gewässer in Niedersachsen, bei der in allen Proben multiresistente Bakterien zu finden waren [7].

Resistente Bakterien und Wirkstoffe gelangen beispielsweise über das Abwasser und Klärschlämme kommunaler Kläranlagen sowie über Gülle und güllehaltige Gärreste aus Biogasanlagen in die Umwelt. Hohe Konzentrationen an Antibiotika sind in Klärschlämmen, Gülle und Gärresten nachweisbar, da diese direkt mit Ausscheidungen antibiotikabehandelter Menschen und Tiere belastet sind [8]. Diese hohen Konzentrationen stellen ein Risiko für die Ausbreitung von Resistenzen dar. Die Lagerungsbedingungen und die hohe Bakteriendichte in diesen Medien begünstigen zudem die Weitergabe von Resistenzen zwischen Bakterienstämmen. Durch die Anwendung von Klärschlämmen, Gülle und Gärresten als Wirtschaftsdünger können resistente Bakterien dann in der Umwelt verteilt werden.

Mancherorts sind insbesondere Krankenhausabwässer hoch belastet [9]. Hier sollte geprüft werden, ob Reinigungsmaßnahmen nicht effizienter vor der Abwassereinleitung als bei kommunalen Kläranlagen eingesetzt werden können. Unzureichend behandelte oder illegal eingeleitete Abwässer aus pharmazeutischen Produktionsanlagen verbreiten in Herstellungsländern, wie Indien und China, Wirkstoffe in der Umwelt [10; 11]. Ebenso wurde der Austrag über Stäube und Bioaerosole aus Tierställen in die Stallumgebung dokumentiert [12].

Einfache Maßnahmen zur Reduktion der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen sind oft leicht umsetzbar. Die wohl naheliegendste Maßnahme ist, abgelaufene oder nicht mehr benötigte Antibiotika niemals über das Abwasser, sondern über den Hausmüll zu entsorgen, oder sie zu Sammelstellen oder zurück in die Apotheke zu bringen. In vielen Bereichen sind aber technische Maßnahmen notwendig, die derzeit in der Entwicklung oder Erprobung sind und deren Umsetzung einen Ausbau der Infrastruktur, beispielsweise in Kläranlagen, erfordert.

Klärschlämme werden nach der 2017 novellierten Klärschlammverordnung in Zukunft häufiger verbrannt und dürfen nicht mehr in der Landwirtschaft verwendet werden [13]. Damit wird auch die Ausbringung der enthaltenen Antibiotikarückstände und -resistenzen reduziert. Gülle kann in Biogasanlagen hygienisiert und enthaltene Antibiotika können teilweise abgebaut werden [14]. Durch Maßnahmen, z. B. die Zumischung und Vergärung von faserreichen Substraten wie Mais, lässt sich dieser Prozess unter Umständen optimieren. Weitere Untersuchungen sind hier erforderlich. Die Belastung des gereinigten Abwassers von Kläranlagen mit resistenten Bakterien und antibiotischen Wirkstoffen kann durch zusätzliche Reinigungsstufen, z. B. Ultrafiltration, Ozon- und UV-Lichtbehandlung, verringert werden. Welche Maßnahmen hier am effektivsten sind, wird derzeit erforscht [15].

Grundsätzlich gilt: Je schneller ein Wirkstoff in der Umwelt oder in der Kläranlage abgebaut wird, desto geringer ist sein Beitrag zur Verbreitung von Resistenzen. Wenn die schnelle biologische Abbaubarkeit schon bei der Wirkstoffentwicklung berücksichtigt wird, gelingt es möglicherweise, die Umweltbelastung mit Antibiotika (und anderen Wirkstoffen) zu reduzieren. Auch für solche sogenannte „Benign by design"-Ansätze gibt es erste Forschungsbemühungen [16].

## Fazit

In medizinischen Einrichtungen muss sichergestellt sein, dass Neuinfektionen und Weiterverbreitung von Krankheitserregern so weit wie möglich vermieden werden. Hierfür müssen insbesondere die entsprechenden Empfehlungen des RKI eingehalten werden. Eine Reihe von technischen Lösungen können diese Hygienemaßnahmen ergänzen. Außerdem muss der Eintrag von resistenten Mikroorganismen und antibiotischen Wirkstoffen in die Umwelt durch geeignete technische Maßnahmen eingedämmt werden. Insbesondere in Medien mit hohen Antibiotikakonzentrationen und hoher Bakteriendichte, also in Klärschlämmen, Gülle und güllehaltigen Gärresten ist durch geeignete Behandlungsmethoden die Ausbreitung von Resistenzen zu reduzieren. Eine ausreichende Behandlung von Abwässern aus Krankenhäusern und Altenheimen muss gewährleistet sein. Die Erforschung und Entwicklung von geeigneten Maßnahmen zur Abwasserbehandlung und in der Landwirtschaft muss beschleunigt werden. Zeitgleich muss die Öffentlichkeit sensibilisiert werden, sodass eine sachgerechte Entsorgung nicht eingenommener Antibiotika über den Hausmüll oder Apotheken sichergestellt wird.

Bild 2. Die Ausbreitung von resistenten Mikroorganismen und antibiotischen Wirkstoffen muss durch effiziente technische Verfahren, z. B. in Kläranlagen, reduziert werden. (Quelle: Anna Vaczi/shutterstock.com)

Der VDI setzt sich insbesondere dafür ein, dass

- die technische Entwicklung von effizienteren Verfahren zur Entfernung von Antibiotika und anderen Arzneimittelrückständen in Kläranlagen, Stallungen und bei Biogasanlagen weiter gefördert wird,
- derartige Verfahren zumindest an den Anlagen, bei denen hohe Konzentrationen oder Frachten an Antibiotika in die Umwelt abgegeben werden, installiert werden,
- bereits bei der Entwicklung neuer Antibiotika auch deren Abbau in der Umwelt mit betrachtet und optimiert wird,
- die Basishygiene in medizinischen Einrichtungen strikt eingehalten wird und neben dem medizinischen Personal alle Fachleute mit Bezug zu hygienerelevanten Bereichen (Planer, Techniker, Ingenieure, Betreiber) für die Belange der Hygiene sensibilisiert werden,
- eine hohe Verbindlichkeit von hygienerelevanten Regeln der Technik erreicht wird,
- Anstrengungen zur Wirtschaftlichkeit und zur Ressourceneffizienz nicht zulasten der Hygienemaßnahmen gehen,
- der fachliche Austausch zwischen Expertinnen und Experten der Technik, Ingenieurwissenschaften, Hygiene, Biotechnologie und Medizin für gemeinsame Lösungsansätze weiterentwickelt wird.

# 4 Handlungsfeld – Antibiotikaeinsatz reduzieren

## 4.1 Antibiotika in der Humanmedizin

Zwar sind die wissenschaftlichen Therapieleitlinien von einem breiten Einsatz von Antibiotika abgerückt und empfehlen diese nur noch bei nachgewiesener bakterieller Ursache, bestimmten Patientengruppen, schweren Krankheitsverläufen oder bei Komplikationen. Eine Ersatzempfehlung für die Antibiotikaverordnungen bieten die Therapieleitlinien aber bislang kaum oder gar nicht, sodass häufig auf das gewohnte Verordnungsverhalten zurückgegriffen wird, ohne sich neuen Erkenntnissen anpassen zu können.

Viele Patienten glauben immer noch, dass jeder Infekt mit Antibiotika behandelt werden sollte. Typische Erkältungskrankheiten werden aber meistens von Viren verursacht. Dies konnte in zahlreichen Untersuchungen gezeigt werden: Über 90 Prozent der Atemwegsinfekte (Erkältung, akute Bronchitis, akute Sinusitis) sind viraler Natur. Eine antibiotische Behandlung ist in diesen Fällen nicht wirksam und oft mit unangenehmen Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen und Durchfall verbunden. Es ist daher sehr wichtig, Patienten flächendeckend über diese Zusammenhänge aufzuklären.

Die Unterscheidung zwischen der viralen oder bakteriellen Natur eines Infekts ist im Praxisalltag oft nicht möglich. Eine genaue Bestimmung der Krankheitserreger würde oft mehrere Tage dauern und findet daher nur selten statt. Ziel muss daher zum einen sein, in der Zeit, in der Antibiotika nicht oder noch nicht indiziert sind, andere Therapien zu etablieren und Verordnungssicherheit zu schaffen. Zum anderen müssen schnelle Diagnosetests entwickelt werden, um den Antibiotikaeinsatz reduzieren und fokussieren zu können.

Bild 3. Eine antibiotische Behandlung ist bei vielen Erkältungskrankheiten nicht notwendig und bringt die Gefahr der Resistenzausbreitung mit sich. Die Kommunikation zum bewussten Umgang mit Antibiotika hilft, den Einsatz auf das medizinisch notwendige Maß zu reduzieren. (Quelle: SeventyFour/shutterstock.com)

## Rationaler Einsatz und Diagnostik

In der EU gibt es bezüglich des Einsatzes von Antibiotika große Unterschiede zwischen den Mitgliedsstaaten. So existieren in nur einem Drittel der EU-Mitgliedsstaaten nationale Programme zur Ausbildung von Hygienefachärztinnen und Hygienefachärzten, was die Kapazitäten der Überwachung, Vermeidung und Kontrolle von Infektionen deutlich limitiert. Experten erwarten von der Entwicklung neuer diagnostischer Schnelltests einen verbesserten, rationaleren Einsatz von Antibiotika. Zurzeit werden solche Tests überwiegend in Form von Bakterienkulturen durchgeführt, was bis zu 36 Stunden benötigt, um ein Ergebnis zu liefern. In der Folge werden Antibiotika überwiegend ohne diagnostische Grundlage verabreicht.

Es fehlen insbesondere schnelle Diagnosetests für die Unterscheidung zwischen bakteriellen oder viralen Infektionen, der genauen Erregerbestimmung sowie der Detektion von Antibiotikaresistenzen [17]. Eine Erhöhung des Procalcitonin-Spiegels kann wohl als Hinweis auf eine bakterielle Infektion herangezogen werden. Allerdings ist dieser Test teuer und dauert mit 16 Stunden zu lange [18].

Durch eine schnelle Erregerdiagnostik könnte der Einsatz von Antibiotika nicht nur reduziert, sondern auch fokussiert werden. Es müssten weniger häufig Breitbandspektrum-Antibiotika eingesetzt werden, sondern es könnten solche Antibiotika, die speziell auf einen Erreger passen, verschrieben werden. Wichtig wäre zudem, Tests zu entwickeln, die global auch außerhalb von Laboratorien am „Point of Care“ einzusetzen sind.

Neuere Entwicklungen nutzen spezifische bakterielle Gensequenzen als Marker, die vervielfältigt und detektiert werden. Besonders vielversprechend sind dabei Kombinationen mit immunchromatografischen Testmethoden, die Ergebnisse in weniger als 30 Minuten liefern und multiplexfähig sind. Das bedeutet, es können gleichzeitig 20 bis 30 Bakterienspezies und deren mögliche Resistenzgene bestimmt werden.

Trotzdem hinkt die Entwicklung von Schnelltests bakterieller Infektionen anderen medizinischen Diagnostikmethoden hinterher. Dies hat im Wesentlichen zwei Gründe:

- mangelnde Förderung von Forschungsarbeiten, die hauptsächlich von kleinen und mittelständischen Firmen getragen werden,
- schwierige Erstattungslage, die oft kein ausreichendes „Return of Investment“ zulässt.

Da eine schnelle Diagnose essenziell für den rationalen Einsatz von Antibiotika ist und mittelfristig zu Einsparungen von Antibiotikakosten sowie der Reduktion von Resistenzen führen wird, muss hier ein Umdenken einsetzen.

## Alternativen und Vermeidungsstrategien

Um einen restriktiven Umgang mit Antibiotika praxistauglich umsetzen zu können, sind weitergehende Anstrengungen notwendig. Einen Beitrag könnten bestehende Arzneimitteltherapien leisten, z. B. mit pflanzlichen Arzneimitteln (Phytopharmaka). Bei Phytopharmaka handelt es sich um Arzneimittel, die als wirksame Bestandteile ausschließlich Zubereitungen aus Pflanzen oder Pflanzenteilen enthalten (z. B. Extrakte, Presssäfte oder Destillate). Solche Phytopharmaka konnten ihren Nutzen bezüglich einer moderaten Symptomlinderung z. B. bei Atemwegsinfektionen, auch in klinischen Prüfungen belegen[4]. Sie können helfen, die Antibiotikagabe zu reduzieren.

## Impfstoffe

Besser als Behandlung ist die Prävention: Gegen eine Vielzahl mikrobieller Krankheitserreger stehen effektive Impfstoffe zur Verfügung (z. B. gegen Pneumokokken, Diphtherie, Tetanus), die jede geimpfte Person schützen. Hohe Durchimpfungsraten in einer Population gewähren zusätzlich zur Immunität der Geimpften eine kollektive Immunität (Herdenimmunität), die auch die Ungeimpften vor einer Erkrankung schützt, weil mit der hohen Impfrate die Vermehrung und Verbreitung eines Erregers innerhalb der Population eingeschränkt wird [19]. Die fehlende Exposition bewahrt auch ungeimpfte Personen wie Säuglinge, ältere Menschen oder immundefiziente Patienten vor Infektionskrankheiten, gegen die sie selbst nicht immun sind. Das RKI zählt Impfungen zu den „wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen, die in der Medizin zur Verfügung stehen“ [20]. Allerdings bleiben die Impfquoten in Deutschland im internationalen Vergleich häufig zurück, was geändert werden muss. Daher sind die konsequente Fortsetzung und der Ausbau von Informationskampagnen zur Bedeutung von Impfungen zu fordern. Die europäischen Gesundheitsbehörden haben sich folglich das Ziel gesetzt, Grundimmunisierungen und Auffrischimpfungen flächendeckend durchzuführen, um die Herdenimmunität der Bevölkerung aufrechtzuerhalten. Wichtig wären zudem verstärkte Anstrengungen zur Entwicklung von Impfstoffen gegen besonders

[4] Die positiven Studienergebnisse fanden z. B. Erwähnung in der DEGAM-S3-Leitlinie zu Rhinosinusitis (momentan in Überarbeitung) sowie in der S3-Leitlinie „Husten“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

gefährliche Keime, wie multiresistente *E. coli*, Klebsiellen und Acinetobacter-Spezies.

## 4.2 Antibiotika in der Veterinärmedizin

In der Tiermedizin wird ein breites Spektrum von Antibiotika angewendet. Die abgegebene Menge ist in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen, liegt aber immer noch in einer mit der Humanmedizin vergleichbaren Höhe. Der jährliche Verbrauch von Antibiotikawirkstoffen in der Tiermedizin konnte in Deutschland zwischen 2011 und 2018 von 1.706 Tonnen auf 722 Tonnen gesenkt werden. 2018 sind auch zum ersten Mal seit der Erfassung der Abgabemengendaten für Antibiotika und deren Auswertung durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) die Mengen in Wirkstoffklassen, die für die Therapie beim Menschen von besonderer Bedeutung sind (Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation) unter den Wert von 2011 gesunken [21]. Diese Wirkstoffe, die 2017 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Reserve-Antibiotika für die Humanmedizin eingestuft wurden [22] und bei deren Einsatz eine Resistenzentwicklung zu überwachen ist, kommen aber, entgegen gängiger Vorschriften und Empfehlungen in der Tiermedizin immer noch zum Einsatz.

Innerhalb der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, DVG e.V., hat sich eine eigene Arbeitsgruppe zur Thematik „Antibiotikaresistenz“ formiert, die Fragen zur Resistenzbestimmung, -bewertung und -kontrolle disziplinübergreifend diskutiert und bearbeitet [23].

Mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) [24] hat die Bundesregierung im Jahr 2008 ein Konzept vorgelegt und nachfolgend umgesetzt, um die weitere Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen zu reduzieren. Die DART enthält ein Bündel von Maßnahmen, um Antibiotika-Resistenzen in Deutschland zu erkennen, zu verhüten und besser bekämpfen zu können. Mit DART 2020 wird die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie fortgesetzt.

Es besteht generell Einigkeit darüber, dass ein zielgenauerer Einsatz von Antibiotika zur weiteren Reduktion ihres Gebrauchs führen wird – ohne Beeinträchtigung der Tiergesundheit. Dies soll z. B. mit der am 01.03.2018 eingeführten Antibiogramm-Pflicht[5)], einem Umwidmungsverbot und verschiedenen Dokumentationsvorschriften (§ 12 der TÄHAV (Tierärztliche Hausapotheken-Verordnung) erreicht werden.

Aus Sicht der Grundlagenforschung besteht allerdings weiterer Handlungsbedarf: Da die etablierte Analytik zeitaufwendig ist, muss mit der tierärztlichen Behandlung in der Regel bereits begonnen werden, bevor ein Antibiogramm erstellt ist. Diese ungünstige Situation erfordert zeitnah die Etablierung von schnellen und verlässlichen Analysemethoden.

### Prävention und neue Forschungsansätze

Maßnahmen des präventiven Gesundheitsmanagements zur Verbesserung von Haltung, Fütterung und Hygiene bieten ein großes Potenzial, die eingesetzten Antibiotikamengen und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Tierhaltung zu reduzieren.

Wichtig sind vorbeugende Impfungen gegen regelmäßig auftretende Infektionen. Bei Erreichen hoher Impfquoten ist es möglich, einzelne Krankheitserreger regional zu eliminieren und schließlich sogar weltweit auszurotten. Allerdings wird immer wieder beobachtet, dass auf Dauer die Wirksamkeit von Impfstoffen nachlässt oder dass sie gegen neue Erregertypen sogar völlig unwirksam werden [25]. In solchen Fällen können in der Tiermedizin bestandsspezifische Impfstoffe eingesetzt werden [26]. Bestandsspezifische Impfstoffe sind maßgeschneiderte Impfstoffe, die nach ausführlicher Diagnostik individuell für einen bestimmten Tierbestand hergestellt werden. Dazu wird der dort identifizierte Erreger isoliert und inaktiviert als Tierarzneimittel bei Tieren dieses Betriebs eingesetzt (TierGesG, § 11, Abs. 1 Satz 2). Voraussetzung für die Herstellung und den zeitnahen Einsatz bestandsspezifischer Impfstoffe ist, dass kurzfristig eine standardisierte Gewinnung von Proben und anschließende Diagnostik erfolgen.

Alternativen zur Antibiotikabehandlung stellen der Einsatz nicht pathogener Bakterienkulturen sowie die Anwendung von Phagen dar. Diese Möglichkeiten werden derzeit in der Human- und Tiermedizin verstärkt erforscht. Nicht pathogene Keime treten dabei mit pathogenen Erregern in Konkurrenz um die vorhandenen Nährstoffquellen und können diese so verdrängen bzw. eindämmen. Bakteriophagen (kurz Phagen) sind bakterienspezifische Viren, die selektiv Bakterien abtöten können. Der Phagentherapie ist in Kapitel 5.3 ein eigener Abschnitt gewidmet.

Ein Beispiel für solche neuen Ansätze ist die Behandlung der Mastitis bei Milchkühen. Es handelt sich um Entzündungen des Euters, die durch bakterielle Krankheitserreger ausgelöst werden. Sie werden meist mit Antibiotika behandelt. In einem alternativen

[5)] Das Antibiogramm ist ein Labortest zur Bestimmung der Empfindlichkeit bzw. Resistenz von mikrobiellen Krankheitserregern gegenüber Antibiotika.

Präparat zur Therapie von Mastitiden werden lebende Milchsäurebakterien, die die Umwelt des Milchviehs und die Zitzen- und Euterhaut besiedeln, als wirksame Komponente eingebunden. Diese Mikroorganismen werden gezielt im Euter angesiedelt, um so euterpathogene Mikroorganismen zu verdrängen [27].

## Fazit

Der Einsatz von Antibiotika muss sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin auf das medizinisch notwendige Maß reduziert werden. Hierfür sind zum einen die öffentliche Information und die Kommunikation zum bewussten Umgang mit Antibiotika notwendig. Zum anderen müssen Tests entwickelt werden, die eine schnelle Erregerdiagnostik erlauben und unnötige Antibiotikagaben verhindern können. Außerdem haben vor allem präventive Maßnahmen wie Impfungen und Hygienemaßnahmen das Potenzial, den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren. Reserve-Antibiotika sollten in der Veterinärmedizin gar nicht eingesetzt werden.

Der VDI setzt sich insbesondere dafür ein, dass

- die Entwicklung von schnellen Diagnosetests für die Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen, die idealerweise auch außerhalb von Laboren am „Point of Care“ einsetzbar sind, weiter gefördert wird,
- die Information und Kommunikation zum bewussten Umgang mit Antibiotika gestärkt und die allgemeine Öffentlichkeit für dieses Thema sensibilisiert wird,
- Forschung und Entwicklung zu sicheren und preiswerten Impfstoffen sowohl für die Humanmedizin als auch für die Veterinärmedizin weiter vorangetrieben wird.

Bild 4. Artgerechte Tierhaltung und moderne Ausrüstung können Erkrankungen vorbeugen und den Einsatz von Antibiotika reduzieren. (Quelle: Henadzi Pechan/shutterstock.com)

# 5 Handlungsfeld – Neue Antibiotika entwickeln

## 5.1 Produktion

Fast alle zugelassenen Antibiotika sind – abgesehen von wenigen Ausnahmen – von Naturstoffen abgeleitet. Sie werden bis heute in aller Regel unter Verwendung dieser Naturstoffe hergestellt, obwohl für einige von ihnen chemische Totalsynthesen gelungen sind. Chloramphenicol beispielsweise ist ursprünglich ein Produkt der Bakteriengattung *Streptomyces*. Die Struktur des Wirkstoffs ist aber im Vergleich zu anderen Antibiotika einfach und kann in wenigen Schritten chemisch nachgebildet werden [29]. Die meisten Antibiotika werden heute jedoch in einer Kombination biotechnischer und chemischer Verfahrensschritte produziert.[6)]

**Fermentative Herstellung des Grundstoffs**

Zunächst wird eine Bakterien- oder Pilzspezies, die natürlicherweise eine antibiotische Substanz bildet, in großen Fermentern vermehrt. Dafür sind Anlagen mit bis zu 200 $m^3$ 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. Diese kann 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 bilden industriell genutzte Stämme von *Penicillium chrysogenum* 2.000-mal mehr Penicillin als der Ausgangsstamm; das führt zu einer Konzentration von 1 % Penicillin im Kulturfiltrat [30].

Die natürlichen antibiotischen Verbindungen sind für die humane Anwendung nicht optimiert und z. B. durch Magensäure oder Verdauungsenzyme leicht zu zerstören. Um solche Limitationen zu überwinden, muss die Molekülstruktur noch angepasst werden [31].

**Synthetische Weiterverarbeitung**

Der häufigste Weg, die fermentativ gewonnenen natürlichen antibiotischen Substanzen zu verändern, ist eine Nachbearbeitung durch Änderung der chemischen Struktur. Die dafür nötigen Reaktionsschritte werden teils chemisch-synthetisch, teils enzymatisch durchgeführt.

Durch chemische Modifikation können beispielsweise natürliche Penicilline so verändert werden, dass sie bei oraler Einnahme nicht von Magensäure zerstört werden. Zudem kann das abgedeckte Erregerspektrum erweitert werden [32]. Manchmal können auch durch Resistenzen unwirksam gewordene Antibiotika dadurch weiterverwendet werden, dass man sie an der Stelle im Molekül verändert, an der der Resistenzmechanismus angreift [30; 33].

**Internationale Produktionsstandorte**

In Europa gibt es Produktionsstätten für Antibiotikawirkstoffe oder -vorstufen in Frankreich, Österreich und Italien. Auch in den USA werden Antibiotikawirkstoffe hergestellt. Mehr als zwei Drittel der Wirkstoffproduktion für den Weltmarkt finden heute jedoch in Indien und China statt. Nicht zuletzt aufgrund der großen Produktionsvolumina und der wesentlich niedrigeren Lohnkosten dort sind die Herstellungskosten in aller Regel weit geringer als in Europa [34].

Allerdings hat die jüngste Vergangenheit gezeigt, dass es immer wieder zu Lieferengpässen aus diesen Ländern kommt [35; 36]. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sieht die wachsende Tendenz in der Branche, die Produktion wichtiger Wirkstoffe in Schwellenländer zu verlagern äußerst kritisch. In den meisten dieser Länder sei die Prüfdichte von Herstellungsbetrieben geringer als in Europa oder den USA. Es wäre aus Sicht des BfArM daher wünschenswert, dass die Produzenten zumindest einen Teil ihrer Herstellung, vor allem von besonders wichtigen Ausgangsstoffen, nach Europa zurückverlagern. Um dies zu realisieren, müsste die Politik Anreize schaffen, die die höhere Sicherheit in der Produktion von Medikamenten stärker belohnen [37].

[6)] Die ausführliche Darstellung der Produktion, die hier vereinfacht dargestellt wird, findet sich in der Publikation „Antibiotika: Der Wettlauf mit den Keimen“, 04. September 2017, Unterrichtsmaterial des Fonds der Chemischen Industrie

Bild 5. Die meisten Antibiotika werden in einer Kombination biotechnischer und chemischer Verfahrensschritte produziert. (Quelle: Thomas Ernsting/LAIF)

## 5.2 Neuentwicklungen

Bedingt durch eine Forschungs- und Entwicklungslücke seit den 1980er-Jahren, die verschiedenste Gründe hatte, verläuft seit einiger Zeit die Resistenzbildung schneller als die Entwicklung neuer Antibiotika [38]. Insbesondere gramnegative Bakterien, z. B. Klebsiellen, Enterokokken, Acinetobacter und *E. coli*, machen in Kliniken die größten Probleme. Die Suche nach neuen Antibiotika hat sich als äußerst schwierig erwiesen. Klassische Methoden der Pharmaforschung, wie das Hochdurchsatzscreening zur Identifizierung neuer Leitstrukturen, versagen weitgehend [39; 40]. Demzufolge wurden nur sehr wenige neue Antibiotikaklassen in den letzten Jahren entdeckt. Das lässt sich leicht anhand einiger Zahlen belegen: In der letzten Dekade wurden 293 neue Medikamente zugelassen, davon waren nur neun Antibiotika. Dabei handelte es sich in jedem Fall um Modifikationen schon bekannter Wirkstoffe; es wurden keine neuen Substanzklassen mit antibiotischer Wirkung zugelassen [41]. Auch der größte Teil der Substanzen in den klinischen Phasen II und III betreffen Derivate bereits heute klinisch genutzter Antibiotika. Beispiele dafür sind modifizierte Vancomycine, eines der wichtigsten Reserve-Antibiotika, die auch vancomycin-resistente Bakterien abtöten können [42].

In dieser schwierigen Situation wird nach neuen Zielstrukturen (Targets) gesucht, an denen Antibiotika angreifen können. Dazu zählen z. B. Enzyme der bakteriellen Fettsäuresynthese, die äußeren Membranproteine, welche spezifisch in gramnegativen Bakterien vorkommen, und die Peptid-Deformylase, die zur Reifung fast aller bakterieller Proteine benötigt wird [43]. Vor kurzem wurde die Entdeckung einer neuen Antibiotikaklasse (Arylomycine) publiziert, spezifisch wirksam gegen gramnegative Bakterien [44].

Die Nutzung sogenannter „vergessener“ Antibiotika ist eine weitere Möglichkeit, Antibiotikaresistenzen zu bekämpfen. Hier liegt die Hypothese zugrunde, dass Bakterien ihre Resistenzgene auch wieder verlieren können, wenn kein Selektionsdruck vorhanden ist. Damit würde der Einsatz alter, nicht mehr genutzter Antibiotika wieder Sinn ergeben [45].

Mit antimikrobiellen Peptiden (AMP) ist eine weitere Substanzklasse in den letzten Jahren in den Fokus des Interesses gerückt. Diese sind Teil des natürlichen Abwehrmechanismus von höheren Organismen. AMPs werden zurzeit in umfangreichen klinischen Studien getestet. Sie bieten gegenüber den klassischen Antibiotika einige wesentliche Vorteile. AMPs zeigen eine geringere Resistenzrate, töten Bakterien in sehr kurzer Zeit ab und zeigen besonders bei resistenten

Stämmen häufig synergistische Effekte mit alleine kaum wirksamen Antibiotika [46]. Besonders interessant ist dabei eine neue AMP-Klasse, die selektiv gramnegative Bakterien angreift, sehr stabil ist und nur eine sehr geringe Cytotoxizität aufweist [47]. Weiterhin sind AMPs sehr gut biologisch abbaubar, sodass Probleme durch das Einbringen in die Umwelt vermieden werden.

## 5.3 Phagentherapie

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.[7)]

Bakteriophagen sind Viren, die spezifisch nur Bakterien angreifen und abtöten. Phagen können sich nicht allein, sondern ausschließlich in Bakterienzellen vermehren. Dazu injizieren sie ihre Erbsubstanz in die Bakterienzelle, die daraufhin in großer Menge Phagenpartikel produzieren. Dies führt schlussendlich zur Zerstörung der Bakterienzelle. Die freigesetzten neuen Phagen sind nun in der Lage, weitere Bakterien zu infizieren [31].

Phagen kommen in der Natur überall dort vor, wo auch Bakterien sind. Anders als Antibiotika greifen sie ihre Ziele hochspezifisch an. Ein bestimmter Phagentyp befällt jeweils nur einen bestimmten Bakterienstamm. Haben die Phagen die Zielbakterien vernichtet, fehlt ihnen die Vermehrungsgrundlage und sie werden normalerweise abgebaut. Eine erfolgreiche Phagenbehandlung 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 Phagencocktails eingesetzt, die gegen verschiedene Bakterienstämme wirksam sind. Ein großer Vorteil der Phagentherapie liegt darin, dass wegen der hohen Spezifität die wichtige Darmflora bei Menschen und Tieren komplett intakt bleibt.

In Osteuropa, wo Antibiotika früher Mangelware waren, wird die Phagentherapie seit Jahrzehnten praktiziert. In der EU darf die Phagentherapie zurzeit jedoch nur als Mittel letzter Wahl angewendet werden und wird fast nur in Polen praktiziert. Patientinnen und Patienten müssen dabei zuvor informiert werden, dass es sich um ein nicht zugelassenes Arzneimittel handelt. Die europäischen und US-amerikanischen Arzneimittelbehörden arbeiten aktiv daran, die Phagentherapie für die therapeutische Nutzung zu regulieren und Qualitätsstandards festzulegen. Jedoch ist weder in der EU noch in den USA ein auf Phagen basierendes Arzneimittel auf dem Markt.

Zurzeit finden klinische Studien statt, um die Eignung von Phagen in der oberflächlichen Behandlung (etwa von Wunden) oder bei der Bekämpfung von Infektionen auslösenden Biofilmen[8)] zu erproben [48].

Weltweit gibt es eine 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 von Phagentherapien zu erforschen und zu zeigen, wie effektiv die Phagen sind, dass sie keine Gefährdung für die Patienten darstellen und wie mit Resistenzbildungen umgegangen werden kann.

Weitere Ansätze beruhen auf den Endolysinen, den zellwandauflösenden Enzymen, die Bakteriophagen während der Infektion produzieren. Diese Enzyme wirken spezifisch auf Zellwände der jeweiligen Bakterienstämme. Im Gegensatz zu Phagencocktails ist es für diese einfacher, regulatorische Standards zu definieren, da es sich um Enzyme und nicht um intakte biologische Systeme handelt. Endolysine werden daher im Zulassungsverfahren wie konventionelle Antibiotika behandelt. Sie haben neben der hohen Spezifität den Vorteil, dass sie im Körper und in der Umwelt relativ schnell abgebaut werden können.

## 5.4 Forschungsförderung

Die Erforschung neuer antibiotischer Wirkstoffe ebenso wie die zugehörige Diagnostik werden ganz wesentlich von KMU und auch aus der institutionellen und universitären Forschung getrieben. Weltweit arbeiten ungefähr 250 Unternehmen, meist aus der Biotechnologie, an der Entwicklung neuer Antibiotika. Nur wenige große pharmazeutische Unternehmen, die über die nötigen finanziellen Ressourcen verfügen, um die gesamte Entwicklungskette abzubilden, engagieren sich derzeit in diesem Forschungsfeld.

---

7) Die ausführliche Darstellung der Phagentherapie, die hier vereinfacht dargestellt wird, findet sich in der Publikation „Antibiotika: Der Wettlauf mit den Keimen", 04. September 2017, Unterrichtsmaterial des Fonds der Chemischen Industrie.

8) Als Biofilm bezeichnet man Schleimschichten, die von Mikroorganismen gebildet werden, die selbst in diese Schleimschicht eingebettet sind. Bakterien, die Biofilme bilden, stellen ein medizinisches Problem dar (aus dem DZIF-Glossar: https://www.dzif.de/de/glossar/biofilm, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, abgerufen am 01.04.2020).

Bild 6. Derzeit wird die Erforschung neuer antibiotischer Wirkstoffe ganz wesentlich von KMU, meist aus der Biotechnologie, und auch aus der universitären Forschung getrieben. (Quelle: Hochschule Ansbach)

Daher ist es umso wichtiger, neben realistischen Erstattungsbedingungen (siehe Kapitel „Erstattung“) eine Forschungsförderungsinfrastruktur zu etablieren, die den Transfer von Wissenschaft zu Wirtschaft ermöglicht, aber auch vor allem den KMU erlaubt, ihre Forschungs- und Entwicklungsarbeiten (FuE) für neue Antibiotika oder entsprechende Diagnostika erfolgreich umzusetzen. Das Bundesforschungsministerium (BMBF) fördert die Antibiotikaforschung [49] sowohl durch institutionelle Förderung als auch durch Projektförderung für Unternehmen. Das Themenfeld „Wirkstoffforschung“ wird als Teil der globalen Gesundheit im BMBF schwerpunktmäßig von der VDI/VDE-IT als Projektträger bearbeitet [50]. Auch auf EU-Ebene gibt es, z. B. mit der „Joint Programme Initiative on Antimicrobial Resistance“ (JPIAMR) [51], Anstrengungen, die Antibiotikaforschung zu beschleunigen. Die „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) [52], eine öffentlich-private Partnerschaft, initiierte das „New Drugs for Bad Bugs“(ND4BB)-Programm [53], das unter anderem die klinische Entwicklung von Antibiotika fördert. Trotz der schon existierenden Förderstrukturen wiesen die mehr als 40 Mitglieder der sogenannten BEAM (Biotech companies in Europe combating AntiMicrobial Resistance) Alliance in einem Positionspapier darauf hin, dass für KMU, die in diesem Bereich forschen, weitere Förderinstrumente oder Fonds nötig sind, die besser zu ihren Bedürfnissen passen [54]. Beispielsweise Förderung, die nicht notwendigerweise an große Konsortien gebunden ist und die Schutzrechte beim KMU erhält. Sie sollten außerdem nach Möglichkeit „nondilutive“ (also mit Erhalt der bestehenden Anteilseignerstruktur) sein und Fördersummen von 5 Mio. Euro bis 10 Mio. Euro pro Projekt ausschütten. Als positives Beispiel nennt das Positionspapier das in den USA neu aufgelegte Programm CARB-X [55], das auch Unternehmen in frühen Entwicklungsphasen zur Verfügung steht [54].

Allein die Mitglieder der BEAM Alliance arbeiten an mehr als 120 neuen Therapieoptionen oder Technologien zur Prävention von Antibiotikaresistenzen. Adäquate Förderung ist ein wichtiger Baustein, um dieses Potenzial zu heben.

## 5.5 Erstattung

### Entwicklung neuer Wirkstoffe

Die Entwicklung von Antibiotika mit neuem Wirkmechanismus ist wissenschaftlich schwierig und kostenaufwendig, zumal die Forschungsaktivitäten der Vergangenheit die vergleichsweise leicht auffindbaren antibiotisch wirkenden Stoffklassen identifiziert haben dürften.

Nur noch wenige pharmazeutische Unternehmen können es sich leisten, in Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika zu investieren. Verglichen mit den hohen Entwicklungskosten sind die Aussichten für die Refinanzierung der Investitionen bei Antibiotika gering, da die neuen Wirkstoffe lediglich über einen kurzen Zeitraum und/oder als Reserve-Antibiotika nur selten eingenommen werden.

Die Tatsache, dass die meisten eingesetzten Antibiotika seit Langem bekannt sind, wirkt sich ebenfalls hemmend auf Neuentwicklungen aus. Denn diese Wirkstoffe unterliegen den Erstattungsregelungen für generische Arzneimittel und erwirtschaften daher nur geringe Erträge. Der „Generationenvertrag“ der Arzneimittelentwicklung, dass die Arzneimittel von heute durch ihre Gewinne die finanziellen Mittel für die Entwicklung der Arzneimittel von morgen erwirtschaften, ist hier durchbrochen: Unternehmen fehlt damit die wirtschaftliche Grundlage für Investitionen.

So sind im Jahr 2018 bedauerlicherweise zwei große Pharmafirmen, Novartis und Sanofi, nach einem kurzen Engagement wieder aus der Antibiotikaforschung und -entwicklung ausgestiegen. Und auch der größte Gesundheitskonzern der Welt, die Firma Johnson & Johnson, hat kürzlich bestätigt, „keine weiteren Antibiotika in der Entwicklung zu haben“ [56].

Es stellt sich somit die Aufgabe, Finanzierungsmechanismen zu entwickeln, die mindestens länderübergreifend, idealerweise aber global in Ländern ganz unterschiedlicher wirtschaftlicher Leistungsfähigkeit wirken. Das im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit vorgelegte Gutachten „Breaking through the Wall – A Call for Concerted Action on Antibiotics Research and Development“ [57] enthält dazu zielführende Vorschläge.

## Weiterentwicklung bekannter Wirkstoffe

Forschung und Entwicklung zu bekannten und bewährten Wirkstoffen sind eine wesentliche Grundlage des Fortschritts in der Pharmakotherapie. Dies gilt besonders für antibiotische Wirkstoffe, wenn aus der Anwendung gekommene Antibiotika wieder eingeführt oder Antibiotika in neuen Anwendungsgebieten eingesetzt werden; denn dann treffen diese Wirkstoffe auf Mikroorganismen, die gegen den Wirkstoff noch keine Resistenzen ausbilden konnten. Gleichzeitig sind Herstellungsbedingungen, Nebenwirkungen und andere Daten für diese Wirkstoffe bereits bekannt, sodass die Weiterentwicklung effizient, zielgerichtet und damit auch schneller erfolgen kann, als dies bei völlig neuen Molekülen der Fall wäre.

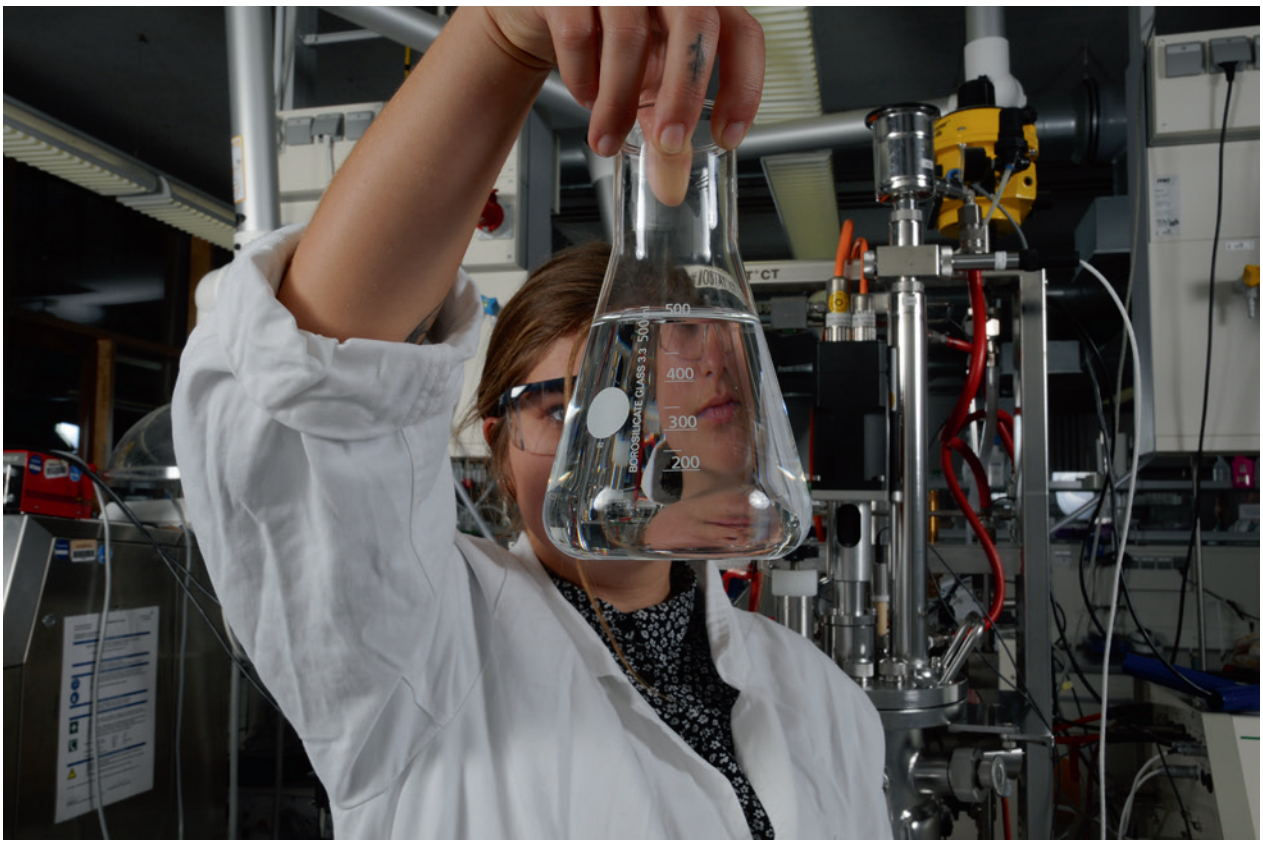


Bild 7. Forschung und Entwicklung zu bekannten und bewährten Wirkstoffen sind eine wesentliche Grundlage des Fortschritts in der Pharmakotherapie. (Quelle: Hochschule Ansbach)

Es fehlen jedoch hier ebenfalls die wirtschaftlichen Grundlagen für diese Weiterentwicklungen. Bei bekannten Wirkstoffen ist der Patentschutz meist abgelaufen, sodass die Erstattungsregelungen für generische Wirkstoffe greifen. Unter den Bedingungen von Festbeträgen und Rabattverträgen lassen sich die Entwicklungskosten in der Regel nicht refinanzieren. Nach Schätzungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft existieren 12 bis 15 altbekannte Antibiotika, die im Ausland erhältlich, aber in Deutschland nicht mehr verfügbar sind – obwohl sie für manche Indikationen noch Bedeutung haben können.

Damit derartige Antibiotika in Deutschland verfügbar gemacht werden, sind weitergehende Maßnahmen erforderlich. So muss die Vorratshaltung dieser selten eingesetzten Präparate in Kliniken ermöglicht werden, indem deren Kosten auch dann erstattet werden, falls die Medikamente nicht vor Ablauf des Haltbarkeitsdatums verbraucht wurden. Auch sind beschleunigte Verfahren auf Ebene der Zulassungsbehörden erforderlich, um für diese Präparate so schnell wie möglich (wieder) eine Zulassung für Deutschland zu erreichen.

Im Ergebnis des Pharmadialogs der Bundesregierung (2014–2016) wurden im Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) 2017 erste wichtige Schritte unternommen, Weiterentwicklungen antibiotischer Wirkstoffe angemessen zu vergüten [58].

## Reserve-Antibiotika angemessen vergüten

Eine besondere Herausforderung ist die Notwendigkeit, Arzneimittel als Reserve-Antibiotika vorzuhalten, die nur bei Patienten mit resistenten Erregern und damit so selten wie möglich zum Einsatz kommen. Daraus resultieren zwangsläufig geringe Absatzmengen und damit geringe Umsätze, aus denen ihre Entwicklung nicht finanziert werden können.

Um dieses Dilemma zu lösen, gibt es bereits mehrere Ansätze: Eine Stellungnahme der Wissenschaftsakademie Leopoldina diskutiert einen finanziellen Ausgleich für die „Nicht-Verordnung“ von Reserve-Antibiotika [59]. Analog der US-Gesetzesinitiative GAIN [60] können Unternehmen Sonderrechte eingeräumt werden, soweit sie erfolgreich Wirkstoffe gegen auf einer Liste erfasste Keime oder molekulare Angriffspunkte entwickeln, die von den zuständigen Bundesbehörden veröffentlicht werden. In Anlehnung an die Instrumente zur Förderung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen wäre dazu eine zusätzliche Marktexklusivität oder ein verlängerter Schutz der Zulassungsunterlagen im europäischen Recht zu verankern.

## Fazit

Um mit der Zunahme von Resistenzen Schritt halten zu können, werden dringend neue Antibiotika benötigt. Tatsächlich aber hat die Zahl der Neuzulassungen in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen und viele Pharmaunternehmen sind in den letzten Jahren ganz aus der Antibiotikaforschung ausgestiegen. Ein Grund hierfür ist die mangelnde wirtschaftliche Attraktivität: Verglichen mit den hohen Entwicklungskosten sind die Aussichten für die Refinanzierung gering, da neue, gegen multiresistente Keime wirkende Antibiotika als sogenannte Reserve-Antibiotika möglichst selten eingesetzt werden sollen. Derzeit wird die Erforschung neuer antibiotischer Wirkstoffe ganz wesentlich von KMU, meist aus der Biotechnologie, und auch aus der institutionellen und universitären Forschung getrieben [63].

Ein sehr großer Teil der Antibiotikawirkstoffproduktion findet in Indien und China statt. Nicht zuletzt aufgrund der großen Produktionsvolumina und der niedrigeren Lohnkosten sind die Herstellungskosten dort weit geringer als in Europa. Es ist allerdings in der jüngeren Vergangenheit wiederholt zu Lieferengpässen aus diesen Ländern gekommen. Daher ist es für die Versorgungssicherheit wünschenswert, wenn die Produzenten zumindest einen Teil der Herstellung, vor allem von besonders wichtigen Ausgangsstoffen, nach Europa zurückverlagern.

Der VDI empfiehlt

- die Weiterentwicklung einer geeigneten Forschungsförderungsinfrastruktur, die den Transfer von Wissenschaft zu Wirtschaft ermöglicht und insbesondere KMU in die Lage versetzt, ihre Forschungs- und Entwicklungsarbeiten für neue Antibiotika erfolgreich umzusetzen,
- realistische Erstattungsbedingungen und Finanzierungsmechanismen – z. B. eine Markteintrittsprämie für innovative und wirkungsvolle Antibiotika, die als Reserve-Antibiotika aber möglichst selten eingesetzt (und verkauft) werden,
- die Schaffung von Anreizen, die die höhere Versorgungssicherheit bei der Produktion von wichtigen Antibiotikawirkstoffen in Europa belohnen.

# 6 VDI-Aktivitäten zum Thema

Die Infektionsprävention und die Reduzierung des Antibiotikaeintrags in die Umwelt erfordern neben organisatorischen Maßnahmen insbesondere technische Lösungen an ganz unterschiedlichen Stellen. Der VDI beschäftigt sich seit vielen Jahren mit hygienerelevanter Technik und hilft unter anderem durch Publikationen, VDI-Richtlinien und Schulungen, nach dem aktuellen Stand der Technik zu handeln. Einige Beispiele sollen hier genannt werden:

Resistente Bakterien und Wirkstoffe gelangen unter anderem über Gärreste in die Umwelt. Den Stand der Technik unter anderem zur Vermeidung von schädlichen Umwelteinwirkungen bei Biogasanlagen und bei biologischen Abfallbehandlungsanlagen beschreiben die Richtlinien VDI 3475 Blatt 4 und Blatt 5. Auch über die Abluft aus Tierställen der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung können Wirkstoffe sowie resistente Bakterien in die Umwelt gelangen. VDI 4255 Blatt 2 beschreibt Emissionsquellen und Emissionsminderungsmaßnahmen von Bioaerosolen[9] (luftgetragene Teilchen biologischer Herkunft) und biologischen Agenzien in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung.

Hygienerelevant sind auch Installationen in Gebäuden: Ingenieurinnen und Ingenieure der Technischen Gebäudeausrüstung (TGA) planen und errichten Anlagen, die Menschen in Gebäuden mit Luft, Trinkwasser und Wärme/Kälte versorgen. Fehler in der Planung oder beim Betrieb solcher Anlagen können gesundheitliche Risiken mit sich bringen und auch die Verbreitung von resistenten Keimen zur Folge haben. Beispielsweise können Rückkühlwerke die Ausbreitung von Keimen, z. B. von Legionellen, in die Luft begünstigen. Es gibt im VDI eine Reihe von Expertengremien, die zu diesen und verwandten Themen arbeiten. Dies betrifft unter anderem

- die Hygieneanforderungen an die Raumlufttechnik (Richtlinienreihe VDI 6022),
- die Trinkwasserhygiene (Richtlinienreihe VDI 6023) sowie
- die hygienische Abfüllung von Getränken (Richtlinienreihe VDI 4066).

Im Bereich der Arzneimittelherstellung

- die technische GMP[10] (VDI 6305),
- den sicheren Betrieb gentechnischer Anlagen (VDI 6300 Blatt 1) sowie
- die Reinraumtechnik (Richtlinienreihe VDI 2083).

Außerdem die Vermeidung von Legionellenproblemen[11] durch Verdunstungskühlanlagen (VDI 2047 Blatt 2) sowie umweltmedizinische Aspekte hierzu (VDI 4250 Blatt 2). Zudem werden die Klassifizierung hygienisch relevanter Flächen in Kliniken (Richtlinienreihe VDI 5706), das Risikomanagement bei der Aufbereitung von Medizinprodukten (Richtlinienreihe VDI 5700) sowie der nachhaltige Betrieb von Krankenhäusern (VDI 5800 Blatt 1) beschrieben.

Darüber hinaus werden im VDI auch innovative Strategien diskutiert – z. B. die Keimreduzierung mithilfe der Nanotechnologie [61] (VDI-Statusreport – Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie, Februar 2019). Zum Thema „antimikrobielle Oberflächen“ hat der VDI-Fachbereich Medizintechnik umfangreiche Handlungsempfehlungen erarbeitet [62] (VDI-Statusreport – Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention – Werk- und Wirkstoffe, Prüfverfahren sowie rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen, April 2020).

Es kommt vor, dass Hygieneanforderungen zu anderen Bedürfnissen in Konkurrenz stehen. Ein Beispiel ist die Verwendung hoher Wassertemperaturen zum Schutz vor Verkeimung gegenüber dem Wunsch, Energie und Kosten durch niedrigere Temperaturwahl einzusparen. Aus Sicht des VDI haben Hygieneanforderungen Priorität. Anstrengungen mit Blick auf Energieeinsparung, Nachhaltigkeit und Ressourceneffizienz dürfen nicht dazu führen, dass die Hygiene vernachlässigt wird.

---

[9] Bioaerosole sind alle im Luftraum befindlichen Ansammlungen von Partikeln, denen Pilze (Sporen, Koniden, Hyphenbruchstücke), Bakterien, Viren und/oder Pollen sowie deren Zellwandbestandteile und Stoffwechselprodukte (z. B. Endotoxine, Mykotoxine) anhaften, in denen diese Bestandteile enthalten sind oder die sich aus diesen Bestandteilen zusammensetzen.

[10] GMP („Good Manufacturing Practice“) steht für die Gute Herstellungspraxis bei der Arzneimittelproduktion. Die hier gestellten Qualitätsansprüche müssen während der Herstellung, Verarbeitung, Verpackung und Lagerung von Arzneimitteln eingehalten werden [28].

[11] Legionellen sind im Wasser lebende gramnegative, nicht sporenbildende Bakterien, die über feuchte Aerosole in die Luft eingetragen und verbreitet werden können. Erkrankungen, die durch die inhalative Aufnahme von Legionellen hervorgerufen werden können, sind das Pontiacfieber und die Legionellen-Pneumonie (Legionärskrankheit).

Bild 8. Kontaminierte Medizinprodukte können bei einem Eingriff zu Infektionen führen. Die VDI 5700 Blatt 1 gibt detaillierte Empfehlungen für das Risikomanagement bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. (Quelle: WHYFRAME/shutterstock.com)

Nachfolgend sollen einige VDI-Richtlinien und Publikationen zum Thema kurz vorgestellt werden.

## Sicherheit und Hygiene in medizinischen Einrichtungen

**VDI 5700 – Risikomanagement bei der Aufbereitung von Medizinprodukten**

Mit Krankheitserregern kontaminierte Medizinprodukte stellen ein Risiko nicht nur für Anwender, sondern vor allem für Patienten dar. Bei einem medizinischen Eingriff können sie eine mögliche Ursache von Infektionen sein. Damit höchste Sorgfalt herrscht, wenn Patienten sich in ärztlicher Behandlung befinden, ist eine fachgerechte Aufbereitung von mehrfach verwendeten Medizinprodukten von großer Bedeutung. VDI 5700 gibt detaillierte Empfehlungen für die Anwendung des Risikomanagements in Bezug auf die Aufbereitung von Medizinprodukten. Dies beinhaltet die Risikoanalyse, die Risikobewertung und die Beherrschung von Risiken, die für Patienten, Anwender und Dritte durch die Aufbereitung von Medizinprodukten entstehen können. Sowohl mögliche Gefährdungen und Schadensquellen als auch Gefährdungssituationen werden im Rahmen des Risikomanagements betrachtet und in der Richtlinie aufgezeigt. Des Weiteren werden Maßnahmen zur Risikobeherrschung vorgestellt.

**VDI 5706 – Klassifizierung hygienisch relevanter Flächen** (in Vorbereitung)

Die Richtlinie hilft bei der Entscheidungsfindung für eine geeignete Reinigung und Desinfektion von Medizinprodukten ohne Patientenkontakt sowie Nichtmedizinprodukten in hygienisch relevanten Bereichen. Sie findet Anwendung bei der Einstufung eines Medizinprodukts oder eines Nichtmedizinprodukts in eine Risikogruppe, ausgehend vom Einsatzbereich und dem damit verbundenen Risiko einer Infektion für Patienten. Die bestehende Klassifizierung bei den Anwendungsteilen (mit Patientenkontakt) wird auf das Medizinprodukt (ohne Patientenkontakt) und die Umgebung (Nichtmedizinprodukt) erweitert. Die zu erarbeitende Klassifizierung soll die Grundlage zur Entscheidung für eine geeignete Reinigung und Desinfektion bilden.

**VDI 5702 – Medical SPICE – Software-Entwicklungsprozesse in der Medizintechnik**

Von sicherer Software in Medizinprodukten kann das Leben der Patienten abhängen. SPICE (Software Process Improvement and Capability Determination) definiert Methoden zur Bewertung kompletter Prozessmodelle und Organisationen. Im Automobilbereich hat sich SPICE bei der Bewertung der Leistungsfähigkeit von Entwicklungsprozessen bewährt. Mit VDI 5702 steht mit Medical SPICE ein äquivalentes Bewertungsmodell speziell für die Software-Entwicklungsprozesse in der Medizintechnik zur Verfügung. Bei der Anwendung von Medical SPICE auf der Grundlage der Richtline können Medizinproduktehersteller unter anderem mehr Sicherheit bei ihrer Zusammenarbeit mit Softwarezulieferern erlangen.

**VDI-Statusreport – Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention – Werk- und Wirkstoffe, Prüfverfahren sowie rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen**

Um das Risiko der Verbreitung von pathogenen Erregern über Berührungsoberflächen zu verringern, werden, neben Maßnahmen zur Standardhygiene, antimikrobielle Technologien und Werkstoffe genutzt. In Abhängigkeit von der angewandten Technologie und den chemisch-physikalischen Möglichkeiten der beteiligten Komponenten (Material, Wirkstoff, Imprägnierungsverfahren) kann eine Wirksamkeit der Oberflächen gegen diverse Mikroorganismen entweder durch Nutzung von massiven Materialien mit intrinsischer antimikrobieller Eigenschaft oder durch Beschichtung wie auch Imprägnierung mit antimikrobiellen oder anti-adhäsiven Stoffen erzielt werden. Der Statusreport erfasst den aktuellen Stand mikrobiologischer, biotechnologischer und werkstoffbasierter Verfahren für das Management hygienisch relevanter Oberflächen, bewertet sie hinsichtlich der Praxisrelevanz und gibt Empfehlungen für Anwender und Hersteller.

**VDI-Statusreport – Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie**

Der Statusreport zeigt, inwiefern die Nutzung der Nanotechnologie eine innovative Strategie zur Keimreduzierung im klinischen Umfeld sein kann. Um dieses interdisziplinäre Thema zu analysieren, setzt sich der Fachausschuss aus Expertinnen und Experten der Ingenieurwissenschaften, Medizin, Physik und Chemie aus universitären Kliniken, materialwissenschaftlichen Instituten sowie von Unternehmen und staatlichen Institutionen zusammen. Nanomaterialien sind schon immer Teil unserer Umwelt. Beispielsweise entsteht Nanosilber auf jeder Silberoberfläche durch die Reduktion von Silber-Ionen zu Festsilber. Der gezielte Einsatz von Nanomaterialien und Nanotechnologien zur Funktionalisierung von Materialien und Oberflächen ist allerdings noch ein relativ junges Forschungsgebiet. Im Hinblick auf die Keimreduzierung ist vor allem die antimikrobielle Funktionalisierung von Oberflächen im Fokus.

**VDI 5800 Blatt 1 – Nachhaltigkeit in Bau und Betrieb von Krankenhäusern**

Nachhaltiges Wirtschaften im Krankenhaus bezieht sich auf die Aspekte „Ökonomie“, „Ökologie“ und „Soziales“. Im Unterschied zum produzierenden oder zum Dienstleistungsgewerbe steht die medizinische Versorgung im Mittelpunkt. Nachhaltiges Wirtschaften kann auch die Zufriedenheit von Mitarbeitern und Patienten erhöhen und langfristig Betriebskosten einsparen. VDI 5800 Blatt 1 gibt einen modularen und anwenderorientierten Überblick über die Nachhaltigkeit in Bau und Betrieb von Krankenhäusern und liefert Anregungen für mögliche Handlungsfelder. Die Richtlinie umfasst den Lebenszyklus von der Planung, dem Neu- und Umbau über die Nutzung, Instandhaltung bis zur Entsorgung.

## Sichere Arzneimittelproduktion

**VDI 6305 – Technische GMP**

GMP („Good Manufacturing Practice“) steht für die Gute Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln. Die hier geforderten Qualitätsansprüche müssen während der Herstellung, Verarbeitung, Verpackung und Lagerung von Arzneimitteln eingehalten werden [28]. VDI 6305 liefert für die interdisziplinäre Zusammenarbeit einen Anwendungsleitfaden. Sie behandelt anschaulich die Verzahnung einzelner Bereiche, auch über die Grenzen der Arzneimittelproduktion hinaus. Allen Interessierten im GMP-Umfeld wird ein Überblick über einen idealen Projektablauf im GMP-Umfeld gegeben. VDI 6305 enthält zudem eine Übersicht über GMP-relevante Richtlinien sowie Hinweise auf die wichtigsten von ihnen.

**VDI 2083 – Reinraumtechnik**

Häufig werden bei der GMP-konformen Arzneimittelproduktion besondere Anforderungen an die Reinheit der Raumluft, der eingesetzten Betriebsmittel, des Arbeitsplatzes, der Prozessmedien sowie der Personen gestellt. Die Richtlinienreihe VDI 2083 beschreibt Aufgaben und Maßnahmen der Reinraumtechnik zur Absicherung dieser Anforderungen in Abstimmung mit den geltenden internationalen Normen wie DIN EN ISO 14644 sowie den übrigen relevanten technischen Regeln.

**VDI 6300 Blatt 1 – Sicherer Betrieb gentechnischer Anlagen**

Viele Produkte des Alltags wie Käse, Vitamine aber auch Arzneimittel werden heute mit biotechnologischen Methoden hergestellt. Oftmals kommt dabei Gentechnik zum Einsatz, z. B. bei Verwendung von Enzymen, die aus gentechnisch veränderten Mikroorganismen gewonnen werden. Da gentechnische Arbeiten auch ein Gefährdungspotenzial für Mensch und Umwelt darstellen können, müssen in den Laboratorien zahlreiche bauliche, organisatorische und technische Sicherheitsmaßnahmen getroffen und überwacht werden. Die VDI 6300 Blatt 1 ist dafür ein gut handhabbarer Leitfaden.

## Verhinderung der Ausbreitung von Resistenzen in die Umwelt

**VDI 3475 Blatt 4 und Blatt 5 – Vermeidung von schädlichen Umwelteinwirkungen von Biogasanlagen und biologischen Abfallbehandlungsanlagen**

Resistente Bakterien und Wirkstoffe gelangen unter anderem über Gärreste in die Umwelt. Den Stand der Technik zur Emissionsminderung und zur Vermeidung von schädlichen Umwelteinwirkungen bei Biogasanlagen in der Landwirtschaft und bei biologischen Abfallbehandlungsanlagen beschreiben die Richtlinien VDI 3475 Blatt 4 und Blatt 5. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den entstehenden Luftverunreinigungen unter anderem durch Bioaerosole (luftgetragene Teilchen biologischer Herkunft).

**VDI 4255 Blatt 2 – Emissionsminderungsmaßnahmen in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung**

Über die Abluft aus Tierställen der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung können Wirkstoffe sowie resistente Bakterien in die Umwelt gelangen. VDI 4255 Blatt 2 beschreibt Emissionsquellen und Emissionsminderungsmaßnahmen von Bioaerosolen und biologischen Agenzien in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung.

**VDI 4250 Blatt 2 – Risikobeurteilung von legionellenhaltigen Aerosolen**

Legionellen sind im Wasser lebende gramnegative, nicht sporenbildende Bakterien, die über feuchte Aerosole in die Luft eingetragen und verbreitet werden können. Erkrankungen, die durch die inhalative Aufnahme von Legionellen hervorgerufen werden können, sind das Pontiacfieber und die Legionellen-Pneumonie (Legionärskrankheit). VDI 4250 Blatt 2 fasst den Kenntnisstand zu Eigenschaften, Vorkommen und umweltmedizinischer Relevanz von Legionellen sowie zu Quellen, Messmethoden und vorhandenen Regelwerken zusammen. Es werden Möglichkeiten und Grenzen der umweltmedizinischen Bewertung aufgezeigt und konkrete präventive Handlungsempfehlungen gegeben.

**VDI 2047 – Hygienegerechter Betrieb von Rückkühlwerken**

Rückkühlwerke können Quellen für luftgetragene Keime sein. Verdunstungskühlanlagen, wie sie in großer Zahl verwendet werden, um überschüssige Wärme aus Prozessen jeglicher Art abzuführen, sind mögliche Quellen von Legionelleninfektionen, wie sie etwa 2010 in Ulm und 2013 in Warstein auftraten. Die Betreiber stehen in der Verantwortung, das Risiko aus dem Betrieb solcher Anlagen zu minimieren. Die Richtlinienreihe VDI 2047 gibt Betreibern Hinweise zum hygienegerechten Betrieb und legt Randbedingungen und Inhalte geeigneter Schulungen fest, um das erforderliche Personal für den Betrieb zu qualifizieren. Eine Qualifizierung nach VDI-MT 2047 Blatt 4 ist freiwillig, versetzt die Teilnehmerinnen und Teilnehmer aber in die Lage, eine Verdunstungskühlanlage gemäß den aktuellen Bestimmungen zu planen, zu errichten, zu betreiben und instand zu halten.

## Technische Hygiene und Infektionsprävention im Alltag

**VDI 6022 – Raumlufttechnik und Raumluftqualität**

Ziel der Richtlinienreihe VDI 6022 ist die Schaffung von gesundheitlich zuträglicher Atemluft in Gebäuden. Diese Richtlinienreihe beschäftigt sich daher mit der Hygiene raumlufttechnischer Anlagen und Geräte. Dabei ist das Minimalziel, dass die in den Raum abgegebene Luft nicht schlechter ist als die vom Gerät oder der Anlage angesaugte Luft. Die Raumlufttechnik darf also nicht selbst Quelle von Verunreinigungen sein. Einige Richtlinien der Reihe befassen sich auch mit der Bewertung der Raumluftqualität, und zwar unabhängig von der vorhandenen oder gegebenenfalls nicht vorhandenen Lüftungstechnik. Die in VDI 6022 Blatt 4 definierten Schulungen für alle mit der Lufthygiene befassten Personen werden seit 1998 von vielen Institutionen angeboten, sodass bis heute mehr als 20.000 Personen nach VDI 6022 qualifiziert werden konnten.

**VDI 6023 – Hygiene in Trinkwasser-Installationen**

Das aus einer Trinkwasser-Installation abgegebene Wasser muss stets allen Anforderungen der TrinkwV entsprechen. Die Bedeutung der Trinkwasser-Installation für gesundes Wohnen und Arbeiten verlangt eine Verständigung unter allen für Planung, Erstellung, Betrieb und Instandhaltung verantwortlichen Mitwirkenden. Das Ziel der Richtlinienreihe VDI 6023 ist es, die einwandfreie Trinkwasserqualität in der Trinkwasser-Installation zu bewahren.

**VDI 4066 – Hygiene in der Getränke- und Molkereiindustrie**

Verbraucher achten zunehmend auf den gesundheitlichen und natürlichen Aspekt von Lebensmitteln, vor allem mit Blick auf Zusatz- und Konservierungsstoffe. Eine lange Haltbarkeit wird trotzdem erwartet. In der Getränke- und Molkereiindustrie wächst daher die Bedeutung von keimfreien bzw. keimarmen Abfüllverfahren, die ohne Konservierungsstoffe und ohne Maßnahmen zur Keiminaktivierung in der abgefüllten Verpackung auskommen. Für eine schonende und dennoch sichere Getränke- bzw. Lebensmittelverarbeitung sind Planung, Errichtung und Betrieb der Abfüllanlagen sowie die angemessene Überwachung der Hygienemaßnahmen entscheidend. Die Richtlinienreihe VDI 4066 beschreibt hierfür den aktuellen Stand der Technik.

# 7 Schrifttum

## Gesetze, Verordnungen, Verwaltungsvorschriften

Verordnung über die Verwertung von Klärschlamm, Klärschlammgemisch und Klärschlammkompost (Klärschlammverordnung – **AbfKlärV**) vom 27. September 2017 (BGBl I, 2017, Nr. 65, S. 3465–3512)

Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – **AMVSG**) vom 31. März 2017 (https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/AMVSG_Kabinettvorlage.pdf (abgerufen am 02.04.2020))

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – **IfSG**) vom 20. Juli 2000 (BGBl I, 2000, Nr. 33, S. 1045–1077)

Bekanntmachung der Neufassung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (**TÄHAV**) vom 08. Juli 2009 (BGBl I, 2009, Nr. 39, S. 1760–1767)

Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (Tiergesundheitsgesetz – **TierGesG**) vom 21. November 2018 (BGBl I, 2018, Nr. 39, S. 1938–1963)

Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasserverordnung – **TrinkwV**) vom 10. März 2016 (BGBl I, 2016, Nr. 12, S. 459–91)

## Technische Regeln

VDI 2047 Rückkühlwerke; Sicherstellung des hygienegerechten Betriebs von Verdunstungskühlanlagen. Berlin: Beuth Verlag

VDI 2083 Reinraumtechnik. Berlin: Beuth Verlag

VDI 3475 Blatt 4:2010-08 Emissionsminderung; Biogasanlagen in der Landwirtschaft; Vergärung von Energiepflanzen und Wirtschaftsdünger. Berlin: Beuth Verlag

VDI 3475 Blatt 5:2015-10 Emissionsminderung; Biologische Abfallbehandlungsanlagen; Vergärung und Nachbehandlung. Berlin: Beuth Verlag

VDI 4066 Hygieneanforderungen an die Herstellung und rekontaminationsfreie Abfüllung von Getränken. Berlin: Beuth Verlag

VDI 4250 Blatt 2:2015-11 Bioaerosole und biologische Agenzien; Umweltmedizinische Bewertung von Bioaerosol-Immissionen; Risikobeurteilung von legionellenhaltigen Aerosolen. Berlin: Beuth Verlag

VDI 4255 Blatt 2:2019-04 Bioaerosole und biologische Agenzien; Emissionsquellen und -minderungsmaßnahmen in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung; Übersicht. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5700Gefährdungen bei der Aufbereitung; Risikomanagement der Aufbereitung von Medizinprodukten. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5702 Medizinprodukte-Software; Medical SPICE. Berlin: Beuth Verlag

VDI 5706 Klassifizierung und Design hygienisch relevanter Flächen. Berlin: Beuth Verlag (in Vorbereitung)

VDI 5800 Blatt 1:2018-11 Nachhaltigkeit in Bau und Betrieb von Krankenhäusern; Grundlagen. Berlin: Beuth Verlag

VDI 6022 Raumlufttechnik, Raumluftqualität. Berlin: Beuth Verlag

VDI/DVGW 6023:2013-04 Hygiene in Trinkwasser-Installationen; Anforderungen an Planung, Ausführung, Betrieb und Instandhaltung. Berlin: Beuth Verlag

VDI/BTGA/ZVSHK 6023 Blatt 1:2018-09 Hygiene in Trinkwasser-Installationen; Anforderungen an Planung, Ausführung, Betrieb und Instandhaltung. Berlin: Beuth Verlag

VDI/BTGA/ZVSHK 6023 Blatt 2:2018-01 Hygiene in Trinkwasser-Installationen; Gefährdungsanalyse. Berlin: Beuth Verlag

VDI 6023 Blatt 3:2020-05 Hygiene in Trinkwasser-Installationen; Betrieb und Instandhaltung. Berlin: Beuth Verlag

VDI 6300 Blatt 1:2016-05 Gentechnische Arbeiten in geschlossenen Systemen; Leitfaden für einen sicheren Betrieb gentechnischer Anlagen. Berlin: Beuth Verlag

VDI 6305:2018-06 Technische Good Manufacturing Practice; Anwendungsleitfaden für GMP-regulierte technische Projekte. Berlin: Beuth Verlag

## Literatur

[1] https://antibiotic.ecdc.europa.eu/de (abgerufen am 02.04.2020)

[2] https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1 (abgerufen am 02.04.2020)

[3] Stellungnahme der Akademie der Wissenschaften in Hamburg/Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften – 2013 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston;

https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2012_11_9_Antibiotika_Buch_01.pdf (abgerufen am 02.04.2020)

[4] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/krankenhaushygiene_node.html (abgerufen am 02.04.2020)

[5] https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.html (abgerufen am 02.04.2020)

[6] Schönfeld, J.; Konradi, S.; Berkner, S.; Westphal-Settele, K. (2017): Antimikrobielle Resistenzen in der Umwelt – Gibt es Neues zum bekannten Phänomen? UMID: Umwelt und Mensch – Informationsdienst 2: 7–19

[7] https://www.ndr.de/nachrichten/niedersachsen/Gefaehrliche-Keime-in-Baechen-Fluessen-und-Seen,keime302.html (abgerufen am 02.04.2020)

[8] Ratsak, C.; Guhl, B.; Zühlke, S. et al. (2013): Veterinärantibiotikarückstände in Gülle und Gärresten aus Nordrhein-Westfalen. Environmental Sciences Europe 25: 7

[9] https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/102153/Hohe-Antibiotikakonzentration-in-Klinikabwaessern-gefunden (abgerufen am 14.04.2020)

[10] Verdacht: Tödliche Keime durch indische Pharma-Abwässer, Süddeutsche Zeitung vom 4. Mai 2017 (https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/gesundheit-verdacht-toedliche-keime-durch-indische-pharma-abwaesser-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-170504-99-317352) (abgerufen am 14.04.2020)

[11] Kristiansson, E.; Fick, J.; Janzon, A.; Grabic, R.; Rutgersson, C.; Weijdegard, B.; Soderstrom, H.; Larsson, D.G. (2011): Pyrose-quencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. PLoS One 6, e17038

[12] Schulz, J.; Friese, A.; Klees, S.; Tenhagen, B.A.; Fetsch, A.; Rosler, U.; Hartung, J. (2012): Longitudinal study of the contamination of air and of soil surfaces in the vicinity of pig barns by livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Appl. Environ. Microbiol.78, 5666–5671

[13] Klärschlammverordnung vom 27. September 2017

[14] UBA – Umweltbundesamt (2016): Konzepte zur Minderung von Arzneimitteleinträgen aus der landwirtschaftlichen Tierhaltung in die Umwelt. UBA-Fachbroschüre. Dessau-Roßlau

[15] z. B. www.hyreka.net (abgerufen am 02.04.2020)

[16] Kümmerer, K. (2019): From a problem to a business opportunity – design of pharmaceuticals for environmental biodegradability, Sustainable Chemistry and Pharmacy, Volume 12, 100136

[17] https://amr-review.org/sites/default/files/Paper-Rapid-Diagnostics-Stopping-Unnecessary-Prescription.pdf (abgerufen am 02.04.2020)

[18] Schuetz et al.: Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 2011 Sep 22;9:107

[19] Betsch, C.; Böhm, R.; Korn, L.; Holtmann, C.: On the benefits of explaining herd immunity in vaccine advocacy, Nature Human Behavior, 1, 56 (2017)

[20] Ständige Impfkommission (STIKO) Impfempfehlungen 2017/2018; ISBN: 978-3-89862-985-0

[21] https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2019/2019_07_25_PI_Antibiotikaabgabe.html (abgerufen am 15.04.2020)

[22] https://www.who.int/medicines/news/2017/20th_essential_med-list/en/ (abgerufen am 02.04.2020)

[23] https://www.dvg.net/index.php?id=320&L=0 (abgerufen am 02.04.2020)

[24] https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Broschueren/DART2020.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 02.04.2020)

[25] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html (abgerufen am 02.04.2020)

[26] https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00028622/StIKoVet_Stellungnahme_bestandsspezifischer-Impfstoffe.pdf (abgerufen am 14.04.2020)

[27] https://www.dbu.de/index.php?menuecms_optik=&menuecms=123&objektid=36404&vorschau=1 (abgerufen am 02.04.2020)

[28] https://www.gmp-verlag.de/content/de/gmp-informationen/was-ist-gmp (abgerufen am 02.04.2020)

[29] http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/chloramphenicol/13594 (abgerufen am 02.04.2020)

[30] Allgemeine Mikrobiologie, hrsg. von Georg Fuchs, begründet von Hans Günter Schlegel, Thieme Verlag, 8. Auflage, S. 617

[31] „Antibiotika: Der Wettlauf mit den Keimen“, 04. September 2017, Unterrichtsmaterial des Fonds der Chemischen Industrie

[32] https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Penicilline (abgerufen am 02.04.2020)

[33] https://www.mpg.de/8893449/MPImF_JB_2015 (abgerufen am 02.04.2020)

[34] https://www.welt.de/wirtschaft/article184640458/Antibiotika-Das-Risiko-bei-Lieferungen-aus-China.html (abgerufen am 02.04.2020)

[35] Deutsche Apothekerzeitung vom 31.08.2015 – „Antibiotika-Engpässe gefährden Patientensicherheit“

[36] Quadri et al.: Antibacterial Drug Shortages. Clinical Infectious Diseases, Volume 60, Issue 12, 15 June 2015, pp. 1737–1742

[37] „Pharmafirmen sollen Lieferengpässe melden“ in: „Welt“ vom 03.05.2014

[38] Brooks et al.: Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. Advanced Drug Delivery Reviews 78 (2014), pp. 14–27

[39] Tommassi et al.: ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY., Vol 14, (2015), pp. 529–542

[40] Payne et al.: Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat. Rev. DrugDiscov. 6 (2007), pp. 29–40

[41] Campanini-Salinas et al.: Novel Classes of Antibacterial Drugs in Clinical Development, a Hope in a Post-antibiotic Era. Current Topics in Medicinal Chemistry, 18 (2018), pp. 1188–1202

[42] Akinori et al.: Peripheral modifications of vancomycin with added synergistic mechanisms of action provide durable and potent antibiotics. PNAS, 114 (26) E5052-E5061 (2017)

[43] Campanini-Salinas et al.: Novel Classes of Antibacterial Drugs in Clinical Development, a Hope in a Post-antibiotic Era. Current Topics in Medicinal Chemistry, 18 (2018), pp. 1188–1202

[44] Smith et al.: Optimized arylomycins are a new class of Gram-negative antibiotics. Naturevolume 561 (2018), pp. 189–194

[45] O´Neill: TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY. FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR Consortium) (2016)

[46] Lewies et al.: Antimicrobial Peptides: the Achilles' Heel of Antibiotic Resistance? Probiotics and Antimicrobial Proteins. Springer Verlag (2018)

[47] Mishra et al.: Tryptophan-Rich and Proline-Rich Antimicrobial Peptides. Molecules 2018, 23, 815

[48] Fighting AMR: turning the p(h)age. European Biotechnology, Spring Edition, Vol. 17, 2018

[49] https://www.bmbf.de/de/antibiotikaresistenzen-274.html (abgerufen am 02.04.2020)

[50] https://vdivde-it.de/de/auftrag/projekttraegerschaft-globale-gesundheit-wirkstoffforschung (abgerufen am 02.04.2020)

[51] https://www.jpiamr.eu/ (abgerufen am 02.04.2020)

[52] https://www.imi.europa.eu/ (abgerufen am 02.04.2020)

[53] https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/nd4bb (abgerufen am 02.04.2020)

[54] BEAM Alliance Position Paper 2017 – Key Guidelines to implement effective measures toward SMEs to revive the antibacterial R&D field; https://beam-alliance.eu/page/news (abgerufen am 05. Juli 2018)

[55] https://carb-x.org/ (abgerufen am 02.04.2020)

[56] https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr/antibiotika-pharmakonzerne-101.html (abgerufen am 02.04.2020)

[57] “Breaking through the Wall – A Call for Concerted Action on Antibiotics Research and Development”, Gutachten der Boston Consult-ing Group im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Februar 2017

[58] https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/P/Pharmadialog/Pharmadialog_Abschlussbericht.pdf (abgerufen am 02.04.2020)

[59] „Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven“, Stellungnahme, hrsg. v. Akademie der Wissenschaften Hamburg / Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, 2013

[60] Generating Antibiotic Incentives Now, or GAIN, US-Gesetzgebung als Teil des “Food and Drug Administration Safety and Innovation Act“

[61] VDI-Statusreport – Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie (2019-02), VDI-Gesellschaft Materials Engineering, https://www.vdi.de/ueber-uns/presse/publikationen/details/vdi-statusreport-keimreduzierung-im-klinischen-umfeld-durch-nanotechnologie (abgerufen am 02.04.2020)

[62] VDI-Statusreport – Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention – Werk- und Wirkstoffe, Prüfverfahren sowie rechtliche und regulatorische Rahmenbedingungen (2020-04), VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences, www.vdi.de/publikationen

[63] https://beam-alliance.eu/new-beam-alliance-position-paper-calls-out-stakeholders-to-rapidly-provide-market-based-solutions-supporting-sme-driven-innovation-against-antimicrobial-resistance/

## Die VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences

Technische Lösungen für den Erhalt und den Schutz von Gesundheit, Umwelt und Natur stehen seit jeher im Fokus des VDI. Die VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences (VDI-TLS) stellt sich aktuellen gesellschaftspolitischen, technisch anspruchsvollen Herausforderungen, die beispielsweise mit der Klimaveränderung oder dem demografischen Wandel einhergehen. Die Kernaufgabe der VDI-TLS ist es, die umfangreichen Angebote und Dienstleistungen des VDI in den Life Sciences zu bündeln, zusammenzufassen und auszubauen. Sie steht dabei im regen Austausch mit anderen VDI-Gesellschaften. Die VDI-TLS besteht aus den fünf Fachbereichen „Max-Eyth-Gesellschaft Agrartechnik (VDI-MEG)“, „Bionik“, „Biotechnologie“, „Biodiversität, GVO-Monitoring und Risikomanagement“ sowie „Medizintechnik“. Ingenieure, Naturwissenschaftler und Mediziner arbeiten hier über die Grenzen der Fachbereiche hinaus eng zusammen.

## Der VDI

**Sprecher, Gestalter, Netzwerker**

Die Faszination für Technik treibt uns voran: Seit 160 Jahren gibt der VDI Verein Deutscher Ingenieure wichtige Impulse für neue Technologien und technische Lösungen für mehr Lebensqualität, eine bessere Umwelt und mehr Wohlstand. Mit rund 145.000 persönlichen Mitgliedern ist der VDI der größte technisch-wissenschaftliche Verein Deutschlands. Als Sprecher der Ingenieure und der Technik gestalten wir die Zukunft aktiv mit. Mehr als 12.000 ehrenamtliche Experten bearbeiten jedes Jahr neueste Erkenntnisse zur Förderung unseres Technikstandorts. Als drittgrößter technischer Regelsetzer ist der VDI Partner für die deutsche Wirtschaft und Wissenschaft.

# Themen, die Sie auch interessieren könnten:

www.vdi.de/publikationen

VDI-Thesen und Handlungsfelder „Biotechnologie – Vernetzung von Naturwissenschaft mit Ingenieur-Know-how“

VDI-Thesen und Handlungsfelder „CRISPR/Cas & Co – Neue Biotech-Werkzeuge“

VDI-Thesen und Handlungsfelder „Medizintechnik – Trends und Perspektiven“

VDI-Statusreport „Keimreduzierung im klinischen Umfeld durch Nanotechnologie“

VDI-Statusreport „Antimikrobielle Oberflächen zur Infektionsprävention – Werk- und Wirkstoffe, Prüfverfahren und regulatorische Rahmenbedingungen“

VDI-Statusreport „Life Sciences – Trends und Perspektiven”

VDI Verein Deutscher Ingenieure e.V.
VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences
Dr. Martin Follmann
Tel. +49 211 6214-320
follmann@vdi.de
www.vdi.de