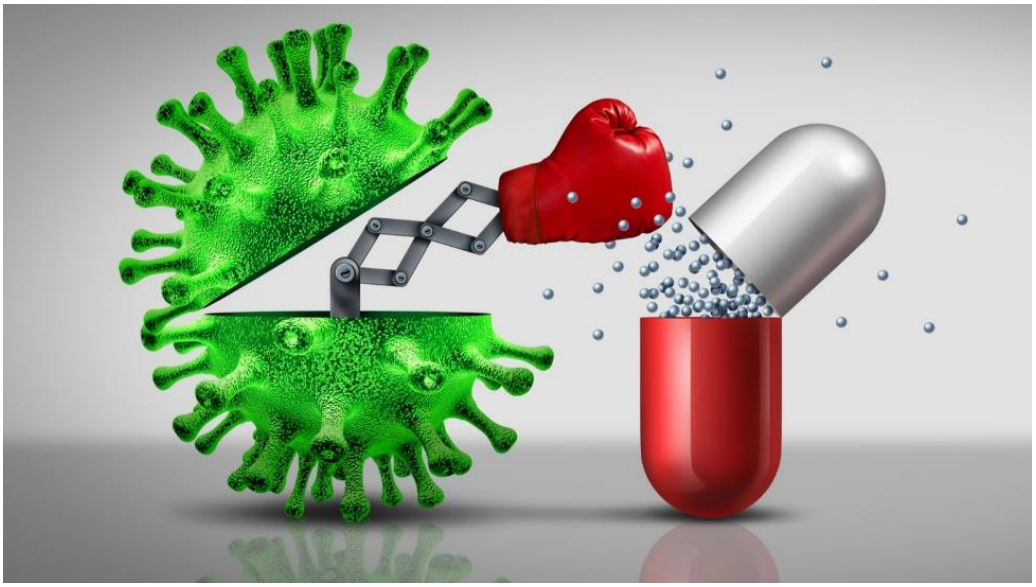
Lycée Ermesinde Mersch

Travail personnel 2024/2025

Antibiotikaresistenzen



Lisa Bingen

4C1

Tutrice: Sophie Steinmetz

Inhaltsverzeichnis

Einleitung: 4

1.Bakterien **..... 5**

1.1 Grundinformationen 5

1.2 Aufbau einer Bakterienzelle 6

1.3 Pathogene Bakterien 10

2. Antibiotika 11

2.2 Funktionsweisen der Antibiotika 12

2.2.1 Zellwandsynthese 12

2.2.2 Interferenz mit der bakteriellen DNA oder RNA 13

2.2.3 Hemmung der Proteinbiosynthese 14

2.2.4 Interferenz mit der Folsäure-Synthese 15

3. Antibiotikaresistenzen 16

3.1 Wie entstehen Antibiotikaresistenzen? 16

3.2 Resistenzmechanismen 17

3.2.1Enzymatische Inaktivierung 17

3.2.2.Reduzierte Permeabilität 18

3.2.3.Aktiver Efflux 19

3.2.4.Metabolischer Bypass 20

3.2.5.Veränderung der Zielstruktur 20

3.2.6.Überproduktion 21

3.3. Wie übertragen sich Antibiotikaresistenzen? 22

3.4 Weshalb entstehen Antibiotikaresistenzen? 24

4. Lösungen gegen Antibiotikaresistenzen 30

4.1 Vorbeugung 30

4.1.1 Rationale Antibiotikatherapie 30

4.1.2 Informations- und Sensibilisierungsarbeit 32

4.1.3 Regulierungen in der Landwirtschaft 35

4.2 Reserveantibiotika 39

4.3 Betalaktamase-Inhibitoren 40

4.4 Bakteriophagen 41

Schlussfolgerung: 46

Quellenverzeichnis:.....48

Einleitung:

In diesem letzten Travail Personnel werde ich mich dem Thema der Antibiotikaresistenzen widmen. Ich werde zuerst die Grundlagen eingehen, also jeweils den Aufbau und die Funktionen von Bakterien und Antibiotika erklären. Dann werde ich genauer auf Antibiotikaresistenzen eingehen, erklären, wie und weshalb diese bei Bakterien entstehen und schlussendlich werde ich verschiedene Lösungsansätze gegen Antibiotikaresistenzen und resistente Keime vorstellen.

Diesem Thema begegnet man immer wieder im Alltag und mittlerweile wird auch mehr Aufklärungsarbeit darüber geleistet, doch meistens wird nur das nötigste erklärt, um den Leuten eine grobe Vorstellung der möglichen Gefahren zu vermitteln und die Informationen sind Menschen, die sich nicht aus Eigeninitiative darüber informieren meiner Meinung nach zu schwer zugänglich, da sie entweder in medizinischem Fachjargon verfasst sind, oder so sehr vereinfacht sind, dass man die Hintergründe und Mechanismen dennoch nicht verstehen kann. In dieser Arbeit werde ich deshalb genauer auf die wichtigen Aspekte dieses Themas eingehen, mit dem Ziel sie verständlich zu erklären, damit mehr Menschen das Problem der Antibiotikaresistenzen besser verstehen und informiert sind.

Die Idee, über Antibiotikaresistenzen zu schreiben stammt aus meinen letzten beiden, Travaux Personnels. Im Vorletzten hatte ich ein kurzes Kapitel über die Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft verfasst, welches mein Interesse für das Thema geweckt hat und in der letzten Arbeit habe ich einen Teil über CRISPR-Cas9 geschrieben, was dazu geführt hat, dass ich mich genauer mit Bakterien, Bakteriophagen und ihren Funktionen beschäftigt habe. Deswegen habe ich mich entschlossen in dieser Arbeit beide Themen zu kombinieren, und mein Wissen in diesem Gebiet zu vertiefen.

1.Bakterien

1.1 Grundinformationen

Bakterien stellen neben den Eukaryoten und Archaeen eine der 3 Domänen des Lebens dar. Die Domänen des Lebens sind eine der gröbsten, jedoch auch umfassendsten biologischen Aufteilungen aller Organismen.

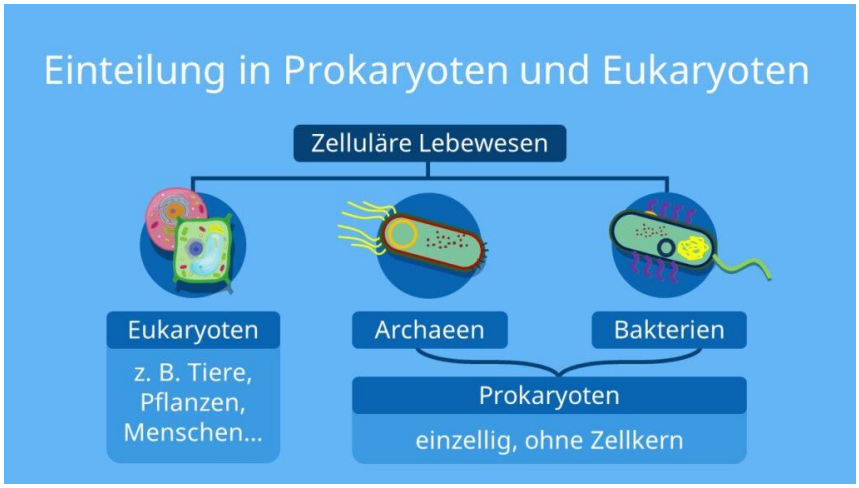


Abbildung 1

Bakterien sind einzellige Mikroorganismen, die zu den Prokaryoten gehören, also keinen Zellkern besitzen. Ihre Größe kann zwischen 0,2 µm und 700µm (circa 0,0002mm bis 0,7mm) betragen, der Durchschnitt liegt jedoch bei 1 bis 10µm. Sie treten üblicherweise in Kolonien auf, die dadurch entstehen, dass mehrere Zellen sich auf einem geeigneten Nährboden teilen und sich so exponentiell vermehren. Dies und die Vielzahl an unterschiedlichen Bakterienarten tragen unter anderem dazu bei, dass Bakterien, die am häufigsten vorkommenden Lebewesen auf der Erde sind und sich fast überall finden lassen.

Die einzelnen Bakterienarten unterscheiden sich in verschieden Dingen und lassen sich deswegen auch auf unterschiedliche Arten Einteilen und die Kategorien überschneiden sich viel.

Die wichtigste Kategorisierung wird für diese Arbeit jedoch die Aufteilung in Grampositive und Gramnegative Bakterien sein, zwei Begriffe, die ich im nächsten Kapitel erklären werde.

1.2 Aufbau einer Bakterienzelle

Bakterien sind einzellige Prokaryoten und besitzen keinen Zellkern, deshalb schwimmt ihr Erbgut gewissermaßen in der Zelle herum. Genauer gesagt im Cytoplasma der Zelle, einer gelartigen Flüssigkeit, welche zu 80% aus Wasser besteht, jedoch auch andere Inhaltsstoffe, wie zum Beispiel Salze und Proteine enthält. Das Cytoplasma unterstützt ebenfalls wichtige Prozesse im Zellwachstum, der Zellteilung und der Zellbewegung sowohl als auch der Bewegung von Stoffen innerhalb der Zelle. Da Bakterienzellen keine Zellorganellen besitzen, also keine physischen Unterteilungen, schwimmen nicht nur ihr Erbgut, sondern auch die anderen Inhalte der Zelle ,,frei" im Cytoplasma herum.

Aufgrund dieser Unterschiede im Aufbau, ist das Genom auch anders aufgebaut, beziehungsweise verpackt als in einer eukaryotischen Zelle. Der wichtigste Teil der DNA, also die Gene, die für das Bakterium überlebenswichtig sind, befinden sich in einem einzigen sogenannten Bakterienchromosom. Neben dem Hauptchromosom gibt es auch zusätzliche, kleinere DNA-Moleküle, sogenannte Plasmide, die zusätzliche Gene enthalten können, die für bestimmte Funktionen, wie zum Beispiel Antibiotikaresistenz, wichtig sind (siehe Kapitel 3.3)

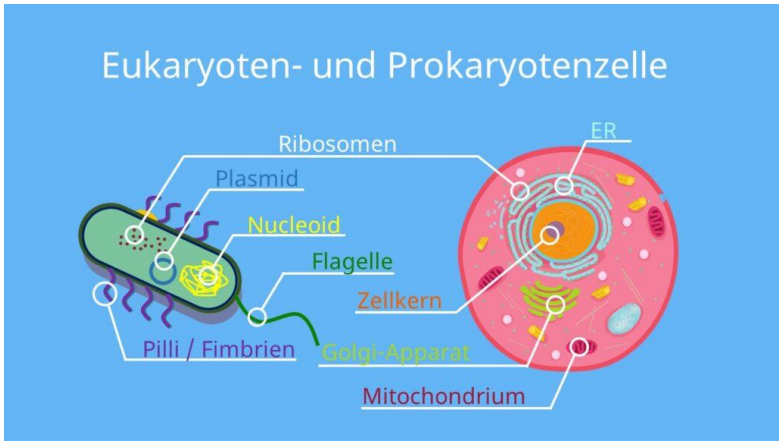


Abbildung 2 Hier kann man einmal die Hauptunterschiede zwischen einer eukaryotischen und einer bakteriellen Zelle erkennen

Die Ribosomen, die ebenfalls im Cytoplasma der Bakterienzelle eingebettet sind, sind für die Proteinbiosynthese, also die Translation und Transkription von Genen zuständig. Sie bestehen aus ribosomaler RNA (rRNA) und Proteinen und haben die Aufgabe, die Informationen, die in der mRNA gespeichert sind, in Aminosäuren umzusetzen, die dann zu funktionellen Proteinen gefaltet werden. Anders als bei Eukaryoten, bei denen die Ribosomen größer sind (80S), sind die Ribosomen in Bakterien kleiner und bestehen aus den Untereinheiten 30S und 50S, die zusammen die funktionelle 70S-Einheit bilden. Diese ribosomale Struktur ist ein wichtiges

Unterscheidungsmerkmal, welches in der Mikrobiologie oft genutzt wird, um Bakterien von anderen Organismen zu unterscheiden.

Außerhalb des Nukleoids und der Ribosomen ist die Zellmembran die wichtigste Struktur, die das Innere der Zelle vom Äußeren abgrenzt. Sie besteht hauptsächlich aus Phospholipiden, die in einer Doppelschicht in einer spezifischen Anordnung angeordnet sind, sodass die hydrophoben Fettsäureketten nach innen zeigen und die hydrophilen Phosphatgruppen nach außen. Eingebettete Proteine, die eine Vielzahl von Funktionen erfüllen, wie zum Beispiel den Transport von Molekülen, Rezeptorfunktionen oder die Signalweiterleitung, durchziehen diese Membran. Die Membran ist selektiv permeabel, das bedeutet, dass sie nur bestimmte Moleküle, wie Gase oder kleine, ungeladene Moleküle, durchlässt, während größere oder geladene Moleküle spezielle Transportmechanismen benötigen, um in die Zelle zu gelangen. Dieser Transport erfolgt durch Proteine, die in der Membran verankert sind, und kann passiv durch Diffusion oder aktiv unter Energieverbrauch erfolgen. Diese Fähigkeit zur selektiven Permeabilität ist für die Zelle entscheidend, da sie es ihr ermöglicht, den Stoffaustausch mit der Umgebung zu regulieren und ihre inneren Bedingungen zu stabilisieren.

Die Zellmembran ist meistens von einer zusätzlichen Struktur, der Zellwand, umgeben. Die Zellwand verleiht der Bakterienzelle ihre Form und schützt sie vor mechanischen Belastungen und Umwelteinflüssen. Sie spielt auch eine entscheidende Rolle beim Aufrechterhalten der Osmoregulation, also der Regulation des Wasser- und Salzgehalts eines Organismus. Sie verhindert, dass die Zelle bei einem osmotischen Ungleichgewicht platzt.

Bakterien können aufgrund ihrer Zellwand in zwei große Gruppen unterteilt werden, die sich in der Struktur dieser Wand unterscheiden: die grampositiven und die gramnegativen Bakterien. Bei den grampositiven Bakterien ist die Zellwand besonders dick und besteht aus bis zu 25 Schichten Peptidoglycan, auch Murein genannt, einem Netz aus Zucker- und Aminosäureeinheiten. Diese dicke Schicht verleiht der Zelle ihre Festigkeit.

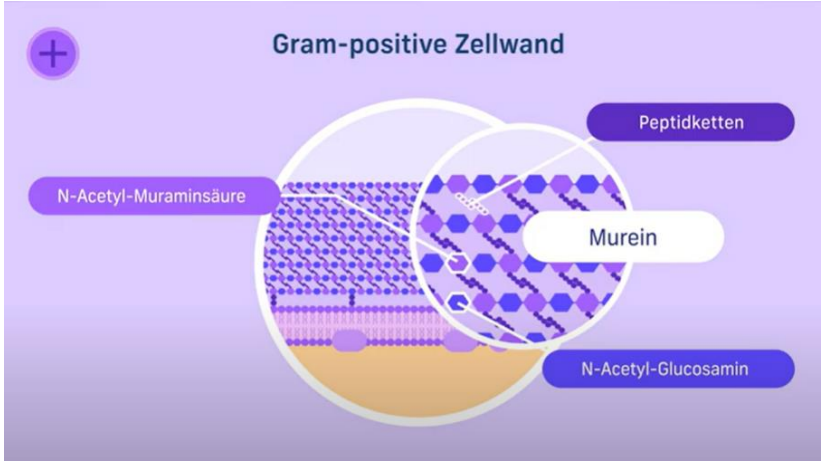


Abbildung 3 Auf diesem Bild kann man eine Darstellung einer grampositiven Bakterienzellwand erkennen. Darauf angegeben sind ebenfalls die einzelnen Bestandteile der vorhin erwähnten Murein- oder Peptidoglycanschicht

Im Gegensatz dazu haben gramnegative Bakterien eine viel dünnere Peptidoglycanschicht, dafür aber eine zusätzliche äußere Membran, die die Zelle umgibt. Diese äußere Membran unterscheidet sich von der Inneren, denn sie enthält Lipopolysaccharide, Moleküle, die starke Entzündungsreaktionen auslösen können und Porine. Porine sind porenbildende Proteine, welche den Austausch von Stoffen über die Zellwand regeln. Die äußere Zellwand erfüllt ebenfalls eine Schutzfunktion für den periplasmatischen Spalt. Also die Distanz zwischen der äußeren und inneren Zellwand, worin sich im sogenannten Periplasma die Mureinschicht befindet.

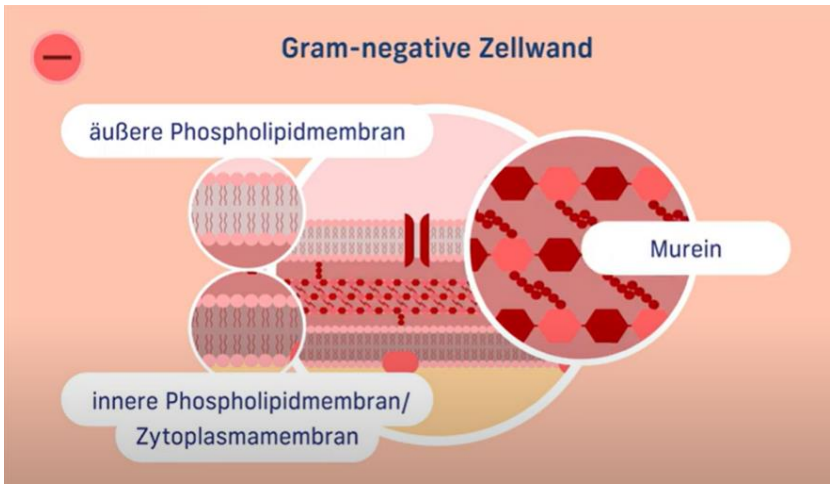


Abbildung 4 Diese Abbildung zeigt den Aufbau einer gramnegativen Zellwand, wobei die äußre Schicht, die äußere Phospholipidmembran darstellt, worin sich ein Porin befindet. Danach folgt der periplasmatische Spalt, der die Mureinschicht enthält, worauf die innerer Phospholipidmembran folgt, die das Ende der Zellwand markiert.

Außerhalb der Zellwand können Bakterien, je nach Art, noch eine Kapsel besitzen, die Glykokalix. Sie besteht meistens aus einem Film von Polysacchariden, einer Art Kohlenhydrate und schützt die Zelle vor Angriffen des Immunsystems, insbesondere vor der Phagozytose durch Fresszellen. Sie hilft der Bakterienzelle auch, sich an Oberflächen zu haften, was für die Bildung von Biofilmen wichtig ist. Biofilme sind dichte Ansammlungen von Bakterien, die in einer schleimigen Matrix aus extrazellulären Polysacchariden eingebettet sind und auf Oberflächen, wie zum Beispiel in Rohren oder auf Zähnen, wachsen können. Eine solche Kapsel oder Schleimschicht kann auch verhindern, dass Antibiotika und andere schädliche Substanzen die Zelle erreichen.

Ein weiteres wichtiges Merkmal vieler Bakterien sind die Flagellen. Diese langen, fadenförmigen Strukturen sind für die Fortbewegung der Zelle verantwortlich. Sie sind in der Zellmembran verankert und rotieren, wodurch sie die Zelle durch Flüssigkeiten bewegen können. Dies ermöglicht den Bakterien, aktiv auf Umweltreize zu reagieren, wie zum Beispiel auf chemische Signale in ihrer Umgebung, ein Phänomen, das als Chemotaxis bezeichnet wird. Flagellen sind bei Bakterien sehr unterschiedlich in ihrer Zahl und Anordnung, was zu einer Vielzahl von Bewegungsmechanismen führt, die den jeweiligen Bedürfnissen der Zelle gerecht werden.

Ein weiteres Strukturmerkmal sind die Pili oder Fimbrien, die viele Bakterien auf ihrer Oberfläche tragen. Diese fadenartigen Strukturen sind kürzer als Flagellen und dienen hauptsächlich der Anheftung an Oberflächen oder an anderen Zellen. Einige Pili sind auch an der Konjugation beteiligt, einem Prozess, bei dem Bakterien genetisches Material, insbesondere Plasmide, direkt miteinander austauschen. Dies ist ein wichtiger Mechanismus für die Verbreitung von Eigenschaften wie zum Beispiel Antibiotikaresistenzen und trägt zur genetischen Vielfalt von Bakterienpopulationen bei.

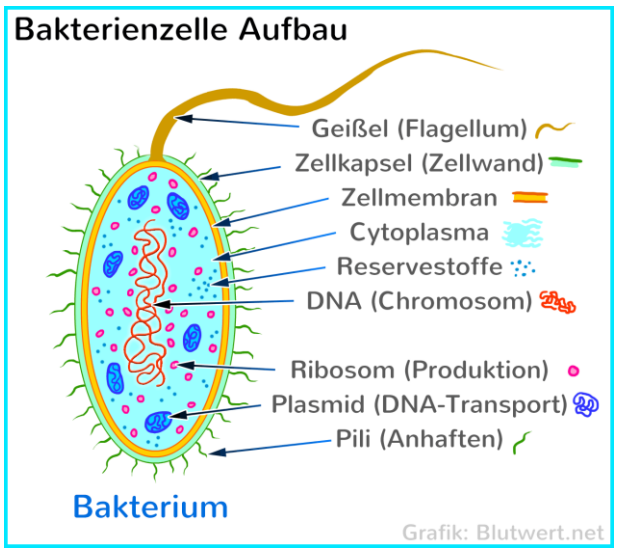


Abbildung 5 Hier ist der Aufbau einer typischen Bakterienzelle noch einmal bildlich dargestellt

1.3 Pathogene Bakterien

Das vorige Kapitel, gilt für Bakterien im Allgemeinen, jedoch gibt es tausende Bakterienarten, wovon spekuliert wird, dass der Großteil noch unbekannt ist. Bei einer solchen Anzahl an verschiedenen Arten ist es, vor allem für diese Arbeit, wichtig einen Unterschied zwischen pathogenen und apathogenen Bakterienarten zu machen. Apathogen bedeutet nicht-krankheitserregend und pathogen bedeutet krankheitserregend. In dieser Arbeit werden lediglich die pathogenen Bakterien relevant sein, da nur diese mit Antibiotika bekämpft werden müssen. Des Weiteren kann man pathogene Bakterien noch in humanpathogene, also Bakterien, die beim Menschen Krankheiten hervorrufen können und zoopathogene Bakterien, also die, die Krankheiten bei Tieren hervorrufen können unterteilen. Manche Bakterien gehören auch beiden Kategorien an.

Dann gibt es noch den Unterschied zwischen fakultativ pathogenen und obligat pathogenen Bakterien, denn pathogen bedeutet nicht gleich pathogen. Obligat pathogene Erreger, sind Bakterien oder sonstige Krankheitserreger, die sowohl bei einem gesunden als auch bei einem geschwächten Immunsystem immer Krankheiten auslösen. Ein Beispiel hierfür sind Legionellen, diese können Krankheiten, wie die Legionärskrankheit, die Pittsburgh-Pneumonie oder das Pontiac-Fieber auslösen. Die ersten beiden Krankheiten, sind verschiedene Lungenentzündungen, während die letzte eher grippeähnlich verläuft.

Fakultativ pathogene Krankheitserreger hingegen, sind nicht immer krankheitserregend, man nennt die deshalb auch Opportunisten. Sie setzten verschiedene Konditionen, wie zum Beispiel ein geschwächtes Immunsystem voraus, um ihren Wirt zu infizieren, teilweise gehören sie auch zur Normalflora, also die Gesamtheit an Mikroorganismen, die unsere inneren und äußeren Körperoberflächen besiedeln. Wenn solche fakultativ pathogenen Bakterien von einer Körperoberfläche zu einer anderen gelangen, zum Beispiel aus dem Magen-Darm-Trakt in den Mund oder in den Urogenitaltrakt, entstehen ebenfalls Entzündungen. So zum Beispiel beim Bakterium Escherichia coli (E. coli), welches oft Harnwegsinfektionen auslöst.

2. Antibiotika

Antibiotika sind Substanzen, die den Stoffwechsel von Mikroorganismen hemmen, und somit ihr Wachstum oder ihre Vermehrung verhindern oder sie direkt töten. Sie können sowohl natürlich vorkommen, zum Beispiel als Stoffwechselprodukt von verschiedenen Pilzen, als auch synthetisch hergestellt werden, zum Beispiel im Labor als Medikament.

Das Wort Antibiotikum stammt aus dem Altgriechischen und setzt sich passenderweise aus ,,anti", was gegen bedeutet und ,,bios", was Leben bedeutet, zusammen. Der Begriff Antibiotika wird ebenfalls genutzt um eine Klasse von Medikamenten, die hauptsächlich zur Behandlung Bakterieller Infektionskrankheiten zu beschreiben. Der britische Bakteriologe Alexander Fleming gilt als Entdecker des Antibiotikums, nachdem sich 1928, in einer seiner Petrischalen mit einer Bakterienkultur, Schimmel entwickelt hatte. Das interessante daran war, dass sich um einen der Schimmelpilze ein Bereich befand, der frei von Bakterien war. Der Pilz gehörte zu der Penicillium-Gattung, deshalb nannte Fleming, die vom Pilz abgesonderte Substanz, die dafür verantwortlich war, dass die Bakterien herum abstarben, Penicillin.

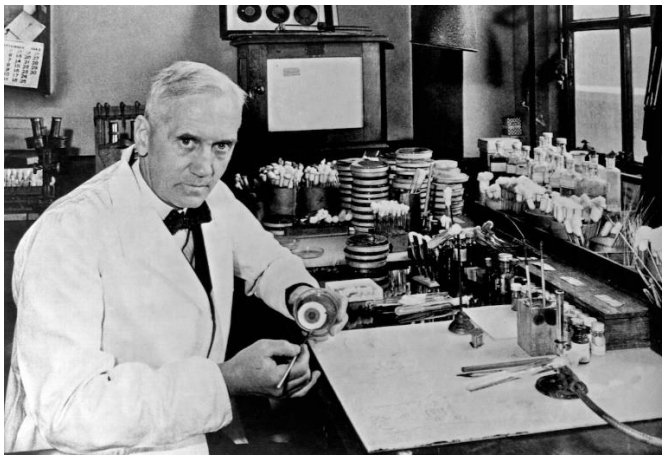


Abbildung 6 Auf dieser Abbildung ist Sir Alexander Fleming, in einem Labor, anfangs des 20. Jahrhunderts zu erkennen

Die Substanz wurde jedoch erst 1941 zum ersten Mal von zwei Forschern der Oxford Universität als Medikament an Menschen verabreicht und 5 weitere Jahre später erst in ausreichenden Mengen zur kommerziellen Verabreichung produziert. Seitdem wurden noch zahlreiche weitere Antibiotika entdeckt und von den bestehenden Antibiotika, wurden immer weiter neue Generationen geschaffen, die bestmöglich an die sich stetig entwickelnde Welt und die andauernd evolvierenden Bakterien anzupassen, um ihre Wirkung zu konservieren und zu verbessern.

2.2 Funktionsweisen der Antibiotika

Die Hauptfunktion der dieser medizinischen Antibiotika, ist es, pathogene Bakterien aus dem Patienten zu entfernen. Dazu muss sie Strukturen in den Bakterien angreifen, die bei menschlichen Zellen anders, beziehungsweise gar nicht vorhanden sind, um diesen keinen Schaden zuzufügen. Dies kann auf zwei verschiedene Weisen erreicht werden: entweder durch eine Hemmung des Wachstums und der Reproduktion der Bakterien, mithilfe bakteriostatischer Antibiotika oder durch die Tötung der Bakterien, mithilfe bakterizider Antibiotika. Bakterizide Antibiotika lassen sich in zwei weitere Kategorien aufteilen, die primär und die sekundär bakteriziden Bakterien. Dabei töten erstere, die auch als absolut bakterizid bezeichnet werden sowohl ruhende als auch profilierende, also aktive Bakterien und letztere, auch als degenerativ bakterizid bezeichnet töten nur profilierende Bakterien.

Auch wenn man davon ausgehen würde, dass bakterizide Antibiotika besser darin wären Bakterien zu bekämpfen, sind bakteriostatische Antibiotika in den meisten Fällen genau so wirksam. Diese Kategorisierung ist zudem nicht immer eindeutig möglich, da abhängig vom Antibiotikum, seiner Dosierung und der zu bekämpfenden Bakterienart, bakterizide Antibiotika bakteriostatisch wirken können und umgekehrt.

Bezüglich des Wirkmechanismus der Antibiotika, kann man diese in 4 Kategorien Aufteilen Erstens, die Hemmung der Zellwandsynthese der Bakterien, zweitens, die Interferenz mit der bakteriellen DNA beziehungsweise RNA, drittens die Hemmung der Proteinbiosynthese und viertens die Interferenz mit der Tetrahydrofolsäure-Synthese. Antibiotika der ersten Kategorie werden am häufigsten genutzt, während die letzte Klasse am wenigsten verwendet wird.

2.2.1 Zellwandsynthese

Eine Gruppe von Antibiotika, deren Ansatzpunkt die Zellwandsynthese ist, sind zum Beispiel die Beta-Laktam Antibiotika, zu denen auch das Penicillin gehört. Sie greifen die Zellwand an, indem sie sich an den Tetrapeptidketten zwischen den Peptidoglykanketten festsetzen. Diese sind nämlich quervernetzt und Bilden somit die Zellwand. Die kleinen Tetrapeptidketten stellen dabei mithilfe der Transpeptidase, einem Protein, zahlreiche Verbindungen zwischen den Peptidoglykanketten her. Allerdings bindet die Transpeptidase nicht nur 2 Peptidoglykanketten aneinander, sondern kann sich auch an Penicillin binden, da dessen Struktur, dem der Tetrapeptidketten sehr ähnlich ist. Das Bakterium bindet somit das Penicillin in seine Zellwand

ein, wodurch diese ihre Wirkung verliert und destabilisiert wird, sie wird durchlässig und setzt das Bakterium allen möglichen Gefahren aus. Somit hat das Bakterium seine Schutzschicht verloren und stirbt, was die Beta-Laktam Antibiotika zu bakteriziden Antibiotika macht.

Eine weitere Klasse von Antibiotika, die die Zellwand angreift, sind die Glykopeptide. Ein Antibiotikum, welches dieser Kategorie angehört, wäre zum Beispiel das Vancomycin. Das Vancomycin ist ein sehr großes Molekül, was sich, ähnlich wie das Penicillin, an die Transpeptidase anheftet. Jedoch greift es nicht in die Funktionen des Bakteriums ein, sondern es blockiert die Transpeptidase und die Transglykolase sterisch, also indem sie durch ihre Größe zu viel Platz einnehmen und diesen Enzymen somit den Zugang zu ihrem Wirkungsort verwehren. Somit wird vor allem die Quervernetzung der Zellwand während des Zellwandaufbaus verhindert, was wiederrum zu den gleichen Folgen führt, wie beim Penicillin und letzten Endes das Bakterium abtötet

2.2.2 Interferenz mit der bakteriellen DNA oder RNA

Die Erste Antibiotikaklasse, die das bakterielle Genom direkt beinträchtigen, sind die Fluorchinolone. Diese greifen 2 bakterielle Enzyme an: die Topoisomerase II (auch Gyrase genannt) und die Topoisomerase IV. Erstere ist für die Spiralisierung der DNA verantwortlich, sie ,,faltet“ die DNA so, dass sie in ihrer Chromosomenform in das Bakterium passt. Dadurch, dass das Antibiotikum dieses Enzym hemmt, ,,entfaltet“ sich das Chromosom nach und nach und wird immer länger. Folglich können Schäden im Inneren des Bakteriums entstehen und die DNA kann nicht mehr richtig abgelesen und repliziert werden.

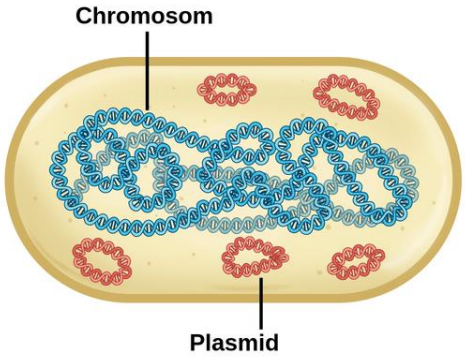


Abbildung 7 Das blaue Knäuel auf dem Bild, ist das Chromosom im Inneren der Bakterie. man kann hier gut erkennen, dass es sehr komprimiert, schon beinahe verworren ist. Das ist absichtlich Bei der Entfaltung des Genoms, wird diese Strukturverändert und geschädigt. Man kann sich das so vorstellen, als würde an dem Chromosom wie an einem Faden gezogen werden.

Die Topoisomerase IV ist für die DNA-Synthese bei der Replikation verantwortlich, also kann sich das Bakterium ohne diese nicht vermehren. Durch die Kombination der Hemmung dieser beiden Enzyme wirken Fluorchinolone sekundär bakterizid.

Eine weitere Antibiotikagruppe, die das Bakterienchromosom angreift, sind die Nitroimidazole, wie zum Beispiel das Metronidazol. Das Metronidazol selbst ist nicht antibiotisch, sondern eine sogenannte Prodrug, sie wird also erst durch die Reduktion der Nitrogruppe (eine chemische Reaktion, wobei der zu reduzierende Stoff Elektronen aufnimmt) im Mikroorganismus aktiviert. Dabei entstehen hochreaktive Zwischenprodukte, die, eine Komplexbildung mit der bakteriellen DNA eingehen und so Abbrüche des DNA-Stranges auslösen

Ein weiterer Ansatzpunkt ist bakterielle RNA, genauer gesagt der Prozess der Transkription eines Gens in eine RNA-Kopie dessen. Durch Antibiotika, wie zum Beispiel das Rifampicin, welches den Ansamycinen angehört, wird das Enzym RNA-Polymerase gehemmt, dadurch ist die Translation nicht mehr möglich und die nachfolgende Proteinbiosynthese auch, was, letzten Endes zu einer Schädigung des bakteriellen Genoms führt und trotz bakteriostatischer Effekte meistens bakterizid agiert und das Bakterium tötet.

2.2.3 Hemmung der Proteinbiosynthese

Proteinsyntheseinhibitoren hindern die bakteriellen Ribosomen an der Synthese von Proteinen. Um also diesen Vorgang besser zu verstehen, werde ich diesen Prozess erst einmal kurz erklären. Die Proteinsynthese besteht aus zwei Schritten, erstens die Transkription und zweitens die Translation. Bei der Transkription wird ein bestimmtes Gen aus der bakteriellen DNA abgelesen und es wird eine RNA-Kopie davon erstellt, die sogenannte Messanger-RNA, als mRNA abgekürzt. Bei der Translation, auch Proteinbiosynthese genannt, wird die mRNA ,,abgelesen“ und das entsprechende Protein wird aus Aminosäuren zusammengebaut. Dies geschieht am bakteriellen 70s Ribosom, welches aus einer 50s und einer 30s Untereinheit besteht. Zwischen diesen zwei Einheiten wird die mRNA von einer tRNA (transfer-RNA),, abgelesen“ und in eine entsprechende Aminosäurensequenz, also in das passende Protein zum ursprünglichen Gen ,,übersetzt“. Dieser Prozess unter anderem dafür verantwortlich, dass

die Bakterien (und auch alle anderen Lebewesen, die Proteinsynthese betreiben), alle ihre arteigenen Merkmale und Funktionen besitzen und ausüben können, deshalb ist sie ein exzellenter Ansatzpunkt für Antibiotika, um die Bakterien zu bekämpfen.

Die meisten Antibiotika, die die Proteinsynthese inhibieren, kann man in 2 Kategorien aufteilen: die, die die 50s- und die, die die 30s Untereinheit als Zielstruktur besitzen. Diese spezifische Wirkmechanismen sind ebenfalls der Grund, weshalb diese Antibiotika, wenn wir sie einnehmen, nicht unsere Ribosomen angreifen, denn diese betragen 80s und bestehen aus Untereinheiten von jeweils 40s und 60s. Zu der ersten Kategorie gehören zum Beispiel die Makrolide, welche sich an die 50s-Einheit binden und somit eine wichtige Öffnung des Ribosoms blockieren, was die Translokation verhindert. Das bedeutet, dass das 50s-Ribosom nicht mehr an der RNA entlangleiten kann, um sie zu translatieren. Die meisten 50s-angreifenden Antibiotika verhindern auf irgendeine Art die Translokation, anders als die der 30s-angreifenden Kategorie. Ein Beispiel sind die Aminoglykoside, sie heften sich a die 30s Untereinheit und verursachen dort Ablesefehler bei der mRNA, welche wiederrum die Bildung fehlerhafter Proteine verursachen, was zur Schädigung der Zellmembran des Bakteriums führt. Eine andere Wirkweise haben da die Tetracycline, welche zwar ebenfalls am 30s Ribosom wirken, jedoch die Anlagerung der tRNA an den Ribosomen verhindern, was die Translation unmöglich gestaltet. Proteinbiosynthese-hemmende Antibiotika schränken und stellen zwar viele Funktionen der Bakterien ein, wie zum Beispiel die Reproduktion, jedoch reichen diese Störungen nicht aus, um ein Bakterium zu töten, Antibiotika dieses Wirkmechanismus wirken deshalb normalerweise bakteriostatisch.

2.2.4 Interferenz mit der Folsäure-Synthese

Die Folsäure, auch als Vitamin B9 bekannt ist ein essenziell bei der Nukleinsäuresynthese, also der Herstellung von Nukleotiden, den Bausteinen jeder DNA und RNA. Anders als wir Menschen, die das B9 durch unsere Nahrung aufnehmen, können Bakterien ihre eigene Folsäure synthetisieren. Antibiotika, wie das Cotrimoxazol (eine Mischung aus 2 Wirkstoffen), verhindern die Herstellung des B9, indem sie verschiedene wichtige bakterielle Enzyme hemmen.

3. Antibiotikaresistenzen

Antibiotikaresistente Krankheitserreger, sin eine der größten Bedrohungen für die Menschheit. Jedes Jahr sterben, laut WHO, schätzungsweise etwa 1,3 Millionen Menschen infolge von Infektionen durch antibiotikaresistente Bakterien. Doch nicht alle pathogenen Bakterien sind gleich gefährlich, 12 resistente Keime wurden als besorgniserregend eingestuft, 3 davon als besonders gefährlich und es sind meist Keime aus dieser Liste, die die größten Opferzahlen hervorbringen. Sie sind ein universelles Problem und betreffen alle Teile der Welt und ziehen sich durch alle Gesellschaftsschichten, wobei sie in ärmeren Ländern und Teilen der Gesellschaft durchschnittlich unter schwerwiegenderen Konsequenzen leiden und öfter zum Tod führen. Antibiotikaresistenzen gefährden nicht nur vorerkrankte oder anfällige Menschen, wie zum Beispiel Krebspatienten, sondern auch gesunde Menschen, die zum Beispiel eine Operation unterlaufen müssen. Sogar Operationen, wie Kaiserschnitte werden riskanter und mit ihr, viele weitere medizinische Errungenschaften, wo ein Infektionsrisiko besteht. Doch auch die finanziellen Konsequenzen der Antibiotikaresistenten Bakterien sind nicht zu unterschätzen, laut Schätzungen der Weltbank werden sie bis zum Jahr 2030 zu Verlusten des Weltweiten Bruttoinlandsprodukts von 1 bis 3,4 Billionen US-Dollar führen und zu zusätzlichen Gesundheitskosten in Höhe von 1 Billion US-Dollar bis 2050. In diesem Kapitel werde ich genauer darauf eingehen, wie genau und weshalb dieses Problem, das wir im Alltag eigentlich überhaupt nicht bemerken, so verheerende Konsequenzen haben kann.

3.1 Wie entstehen Antibiotikaresistenzen?

Bakterien können 2 Arten von Antibiotikaresistenzen besitzen, die primären und die sekundären Resistenzen. Die primären Resistenzen, auch natürliche Resistenzen genannt, sind die, Resistenzen, die einfach eine Eigenschaft der jeweiligen Spezies darstellen. Alle Stämme der Spezies weisen diese Resistenz, schon von Grund auf, auf, bevor sie jemals in Kontakt mit irgendeinem Antibiotikum gekommen sind. Mykoplasmen sind beispielsweise primär resistent gegen alle Betalaktam-Antibiotika, da diese die Zellwand angreifen. Mykoplasmen besitzen jedoch keine Zellwand, Betalaktame können ihnen also keinen Schaden zufügen.

Sekundäre Resistenzen hingegen, sind erworben, Antibiotika können also ihre Wirksamkeit gegen manche Bakterien verlieren, obwohl keine primäre Resistenz gegen dieses besteht, Sie entstehen durch Mutationen im Erbgut der Bakterien oder können durch Übertragung

übernommen werden. Die Mutationen können entstehen, wenn Bakterien Antibiotika ausgesetzt sind, jedoch passiert dies zufällig und nicht bei allen Bakterien, auch innerhalb der gleichen Art. mutierte Bakterienstämme haben jedoch weitaus besser Überlebenschancen gegen die Antibiotika und setzen sich deshalb gegen die nicht-mutierten Stämme durch. Die nicht-mutierten Stämme erliegen also dem sogenannten Selektionsdruck, welcher somit dafür sorgt, dass nur die starken Stämme überleben, wodurch die Art gestärkt wird. Ein weiterer wichtiger Begriff ist die Kreuzresistenz, das ist, wenn ein Bakterium gegenüber 2 oder mehreren Antibiotika, dessen chemische Strukturen sich ähneln oder die den Gleichen Wirkmechanismus besitzen, resistent ist. Ähnlich dazu ist die Parallelresistenz, hierbei handelt es sich um die Resistenz von Bakterien gegenüber Wirkstoffen der gleichen Antibiotikaklasse.

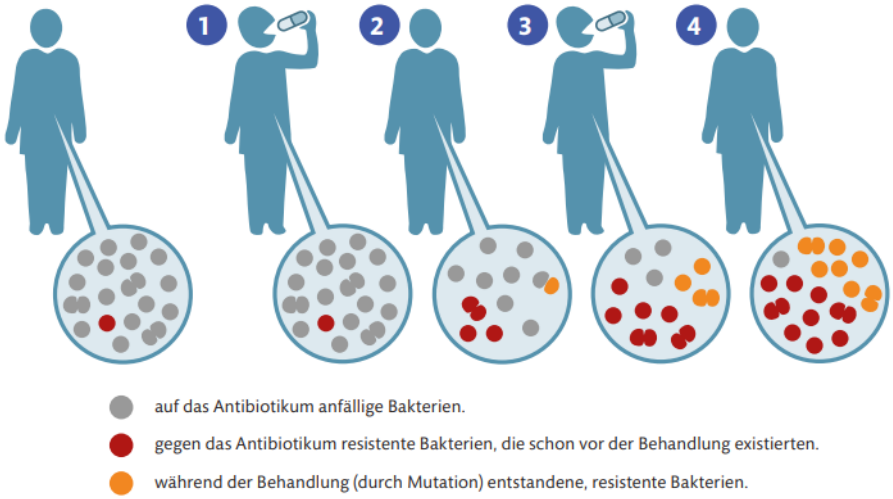


Abbildung 8 Diese Darstellung zeigt die Steigerung am Anteil resistenter Bakterien, die durch jede Einnahme von Antibiotika erfolgt.

3.2 Resistenzmechanismen

3.2.1Enzymatische Inaktivierung

Bei der Enzymatischen Inaktivierung, bildet das Bakterium Enzyme, die dazu in der Lage sind, die angreifenden Antibiotika zu zerstören. Das bekannteste Beispiel dafür sind die Betalaktamasen, diese Enzyme können Betalaktam-Antibiotika inaktivieren, indem sie den Betalaktamring, also auf einer chemischen Ebene die Zentrale Struktur aller Betalaktam-Antibiotika spalten. Dieser Prozess ist auch als Hydrolyse bekannt. Es existieren zahlreiche verschiedene Betalaktamasen, die alle nur einige Betalaktam-Antibiotika spalten können,

einige grammnegativen Bakterien sind jedoch dazu fähig spezielle Betalaktamasen zu bilden, welche gegen viele verschiedene Betalaktam-Antibiotika wirksam sind. Diese Betalaktamasen nennt man auf Englisch Extended-Spectrum-Betalaktamase, abgekürzt ESBL. Bakterien mit diesen Enzymen, sind sehr schwer zu bekämpfen, da sie durch ihr breites Resistenzspektrum oft nicht mit alternativen Antibiotika bekämpft werden können. Es gibt jedoch auch grammpositive Antibiotika, die diese Art von Resistenz aufweisen, so zum Beispiel der Staphylococcus Aureus. Die meisten Stämme dieses Bakteriums besitzen das Enzym Penicillinase, welches alle Penicilline inaktiviert.

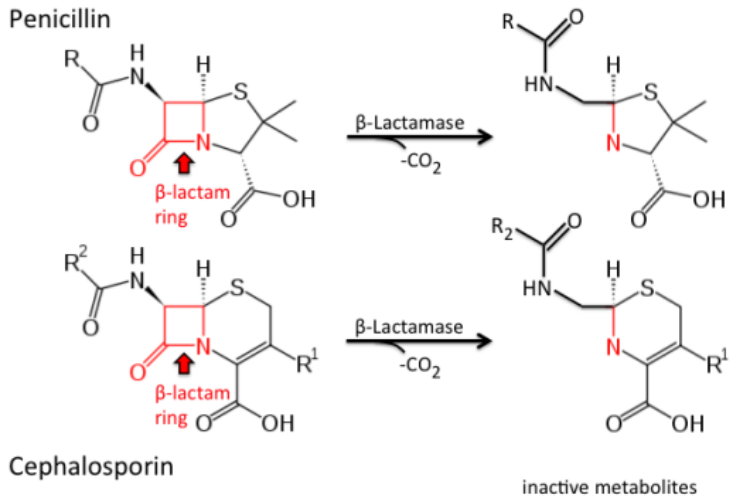


Abbildung 9 Hier kann man die chemischen Strukturen von 2 der 4 Betalaktam-Antibiotika erkennen, bevor (links) und nachdem (rechts) ihr (hier rot markierter) Betalaktamring zerstört wurde.

3.2.2.Reduzierte Permeabilität

Die reduzierte Permeabilität ist ein Mechanismus der gramnegativen Antibiotika, der gegen einen Großteil der Antibiotika wirksam ist. Einige Antibiotikaklassen greifen die Zellwand an, jedoch müssen auch die meisten anderen Antibiotika sie durchdringen um an ihre jeweilige(n) andere(n) Zielstruktur(en) zu kommen. Oft macht dieser Mechanismus die Bakterien also gegen mehrere verschiedenen Arten von Antibiotika resistent. Um an die Mureinschicht oder an das Innere gramnegativer Bakterien zu gelangen, nutzen die Antibiotika, wie zum Beispiel die Betalaktam-Klasse Porine an der äußeren Zellmembran. Die Bakterien schützen sich dagegen, indem sie einfach die Porine nicht mehr bilden, wodurch die Zellmembran quasi geschlossen ist. Antibiotika, wie die Betalaktame, können das Bakterium daraufhin nicht mehr

einfach so penetrieren, um beispielsweise an die Mureinschicht zu gelangen und das Bakterium ist vor ihnen sicher.

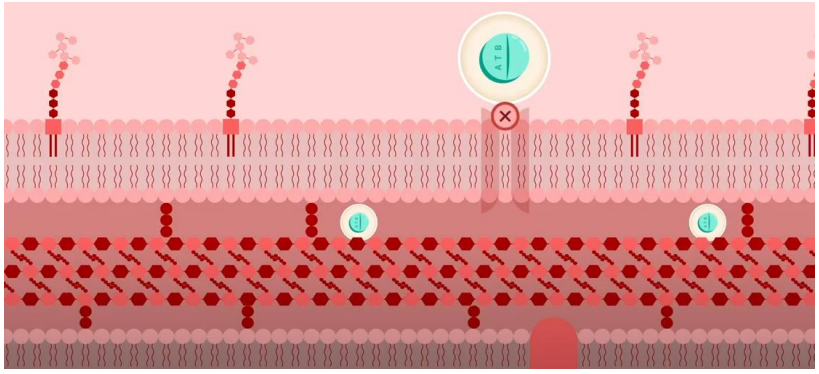


Abbildung 10 hier kann man die Zellwand eines gramnegativen Bakteriums erkennen, welches ein Porin geschlossen hat, um weitere Antibiotika vor dem Eindringen in seinen periplasmatischen Spalt zu hindern.

3.2.3.Aktiver Efflux

Der aktive Efflux ist ein Verfahren, bei dem das Bakterium Schadstoffe so wie Antibiotika, die schon im Inneren angelangt sind aus der Zelle ausscheidet. Dies tut es mithilfe sogenannter Effluxpumpen, das sind Membranproteine dafür gemacht sind selektiv bestimmte Moleküle, wie Antibiotika aus der Zelle auszuschleusen. Auch wenn dadurch nicht alle Moleküle des Schadstoffes entfernt werden können, verringert es deren Konzentration weit genug, um das Überleben des Bakteriums zu sichern.

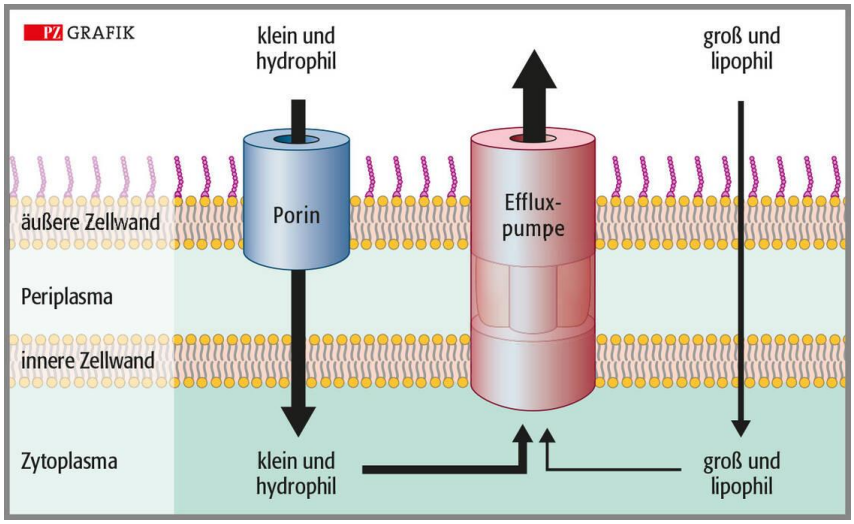


Abbildung 11 Bakterielle Effluxpumpen befördern aktiv unerwünschte Substanzen, also auch Antibiotika, aus der Zelle heraus. Kleine hydrophile Moleküle werden eher heraustransportiert als größere lipophile

3.2.4.Metabolischer Bypass

Der metabolische Bypass, ist eine Methode, mit der Bakterien sich gegen bestimmte Antibiotika, die bakterielle Stoffwechselprozesse stören wehren. Sie schaffen hierbei ganze interne Abläufe des Metabolismus ab, und ersetzen sie durch neue Prozesse mit anderen Komponenten, die jedoch den gleichen Zweck erfüllen wie die vorigen, um das Bakterium am Laufen zu halten. Ein Beispiel, von einem Prozess, der oft abgeschafft werden muss, ist die Folsäuresynthese. Antibiotika, wie die Wirkstoffmischung Cotrimoxazol, unterbinden nämlich genau diesen Prozess. Anstatt die Folsäure also selbst zu synthetisieren, reichern manche Bakterien sie stattdessen aus ihrer Umgebung an. So bieten sie dem Antibiotikum keine Angriffsfläche an, und gelangen gleichzeitig an den überlebenswichtigen Nährstoff.

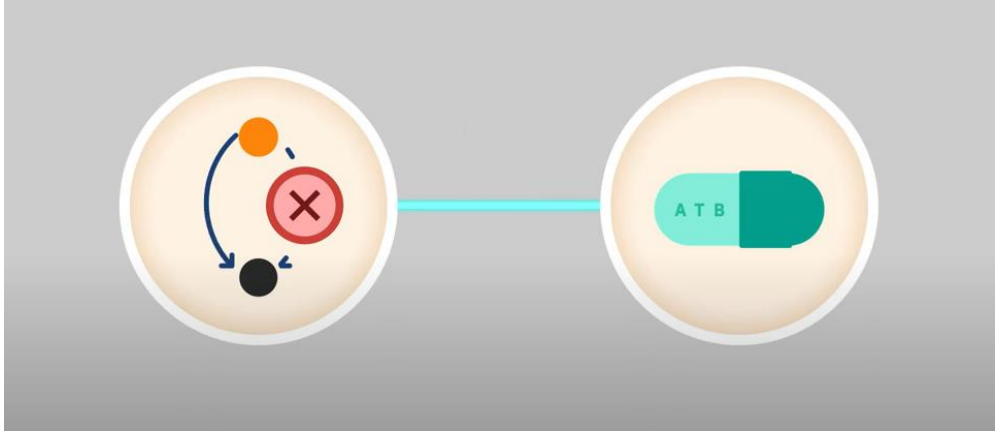


Abbildung 12 Hier eine bildliche Darstellung des metabolischen Bypasses. Die zwei rechte Verbindung zwischen den 2 Punkten im linken Kreis stellen einen Stoffwechselprozess dar. Das Antibiotikum, hat diesen jedoch unterbrochen, deshalb das rote Kreuz. Das Bakterium hat also auf der anderen Seite eine alternative ununterbrochene Verbindung zwischen den Punkten hergestellt.

3.2.5.Veränderung der Zielstruktur

Die Veränderung der Zielstruktur ist ebenfalls eine sehr effektive Methode der Bakterien, um sich gegen Antibiotika zu wehren. Hierbei mutiert das Bakterium jene Elemente, an die sich das Antibiotikum normalerweise bindet, zum Beispiel durch Punktmutation. Die Punktmutation ist eine Form der Genmutation, wobei jedoch im Gegensatz zu einem ganzen gen nur eine Base (auch Nukleotid genannt), also ein einzelner Baustein eines Gens verändert wird. Die Punktmutation kann auf 3 Arten durchgeführt werden: Erstens, die Substitution, wobei ein Nukleotid gegen ein anderes ausgetauscht wird, zweitens die Deletion, wobei ein Nukleotid entfernt wird und drittens die Insertion, wobei ein Nukleotid in eine Gensequenz eingeschoben wird. Solche minimalen Veränderungen verändern das Genom des Bakteriums

nachhaltig und reichen aus, damit verschiedene Antibiotika, wie zum Beispiel alle Fluorchinolone, Aminoglykoside und Tetrazykline, (3 sehr viel genutzte Antibiotikagruppen) ihren Andockpunkt verlieren und nicht mehr gegen das Bakterium wirken können.

Manche Bakterien produzieren auch vor Antibiotika schützende Proteine, die sich an die Zielstruktur anheften, wie zum Beispiel ribosomale Schutzproteine, die Tetracycline davon abhalten können die Proteinbiosynthese zu behindern.

Eine weitere Möglichkeit des Bakteriums dich zu schützen, ist die Zielstrukturen durch andere, nicht angreifbare Strukturen zu ersetzen. So tut es zum Beispiel auch das Bakterium Staphylococcus aureus gegen das Antibiotikum Methicillin. Dieses Antibiotikum gehört zu den Penicillinen und bindet sich normalerweise an die Transpeptidase in der Zellwand des Bakteriums. Dieses reagiert darauf, indem sie ein neues Enzym bildet, welches die Transpeptidase ersetzt, jedoch das Methicillin nicht binden kann.

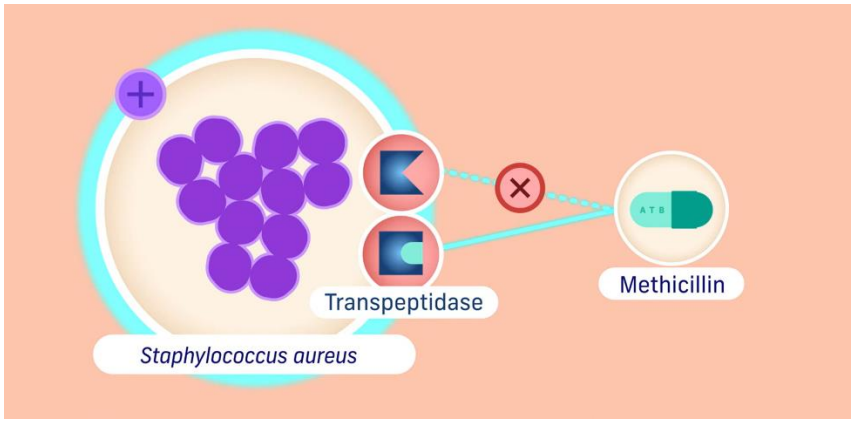


Abbildung 13 Normalerweise bindet das Bakterium Methicillin an die unten dargestellte Transpeptidase, dessen Öffnung auf dem Bild zur Form des Antibiotikums passt. Anstelle der Transpeptidase hat das Antibiotikum also ein Enzym gebildet, woran sich das Methicillin nicht binden kann.

3.2.6.Überproduktion

Manche Bakterienstämme reagieren auch auf proteinhemmende Antibiotika, indem sie die Zielproteine in einer größeren Menge als sie benötigen produzieren. So wird das vorhandene Protein zwar größtenteils inaktiviert, es können jedoch noch genug Funktionsfähige Proteine vorhanden bleiben damit das Bakterium überleben kann. Dieser Mechanismus ist jedoch sehr energieaufwändig für die Zelle und nicht immer effektiv genug.

3.3. Wie übertragen sich Antibiotikaresistenzen?

Im vorigen Unterkapitel habe ich verschiedene Resistenzmechanismen, die Bakterien aufweisen können erklärt. Diese Mechanismen entstehen durch Mutationen im Erbgut des Bakteriums. Da bei diesen Mutationen jedoch mehrere Faktoren mitspielen, wäre es sehr ineffektiv, wenn jedes Bakterium von sich aus mutieren müsste. Deshalb übertragen resistente Bakterien ihre Resistenzen an andere Bakterien, wodurch sie sich sehr schnell und weit verbreiten können. Der übertragungsweg hängt davon ab, wo sich die Informationen zur Resistenz im Erbgut befinden, und insgesamt gibt es 2 Kategorien der Übertragung: die vertikale Genübertragung und die horizontale Genübertragung.

Bei der vertikalen Genübertragung liegt die genetische Information zur Resistenzbildung auf dem Bakterienchromosom. Wenn dies der Fall ist, kann das Bakterium seine Resistenzgene nur auf eine Art übertragen, und zwar durch die Mitose. Durch die Mitose, auch als Zellteilung bekannt, vermehren sich Bakterien nämlich. Dabei verdoppeln sie zuerst ihre DNA, gefolgt von der Bildung einer Zellwand zwischen der neuen und alten DNA, dann replizieren sie alle Organellen, um sich schlussendlich in zwei identische Tochterzellen zu spalten. Bei der Replikation der DNA werden auch die Resistenzgene kopiert, was der neuen Bakterie die Resistenz(en) ihrer Mutterzelle verleiht. Dieser Prozess kann je nach Bakterium wenige Stunden bis mehrere Tage dauern und ermöglicht ihnen sich exponentiell zu vermehren.

Bei der horizontalen Übertragung kann es 3 Möglichkeiten der Übertragung geben. Die erste ist die Sogenannte Konjugation, hierfür müssen sich die Resistenzgene auf einem Plasmid befinden. 2 Benachbarte Bakterien bilden, über ihre Pili, eine Plasmabrücke auf, über die dann vom Plasmid des Spender-Bakteriums die genetischen Informationen der Resistenzgene zum Plasmid des Empfänger-Bakteriums übertragen werden können. Ein großer Vorteil für die Bakterien dieser Methode ist, dass sie sogar zwischen verschiedenen Bakterienarten möglich ist und somit zur Multiresistenz verhelfen kann.

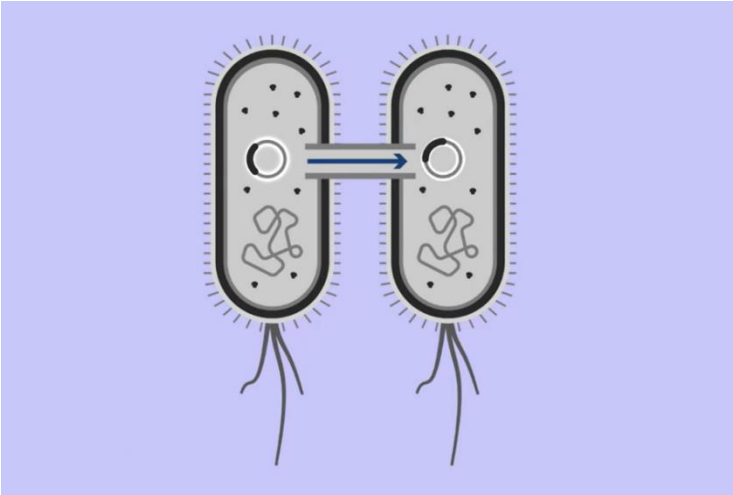


Abbildung 14 Hier ist eine bildliche Darstellung der Plasmabrücken, die , genetische Informationen vom Plasmid des einen Bakteriums auf das des anderen befördern.

Eine weitere Möglichkeit der Resistenzübertragung ist die Transformation, dabei nimmt das Bakterium Resistenzinformationen von freien DNA-Fragmenten aus der Umwelt auf und integriert sie in sein Chromosom. Solche DNA-Fragmente können zum Beispiel von abgestorbenen Bakterienzellen stammen.

Eine eher seltene Art der Resistenzübertragung ist die Transduktion, bei der eine externe Komponente, das Bakteriophage. Bakteriophagen sind Viren, die normalerweise Bakterien angreifen und töten, indem sie ihr eigenes Erbgut in deren Zellen injizieren. Gelegentlich kann es jedoch vorkommen, dass ein Bakteriophage das Erbgut eines vorigen Bakteriums, welches Resistenzgene enthält in sein Zielbakterium injiziert und dieses somit resistent macht.

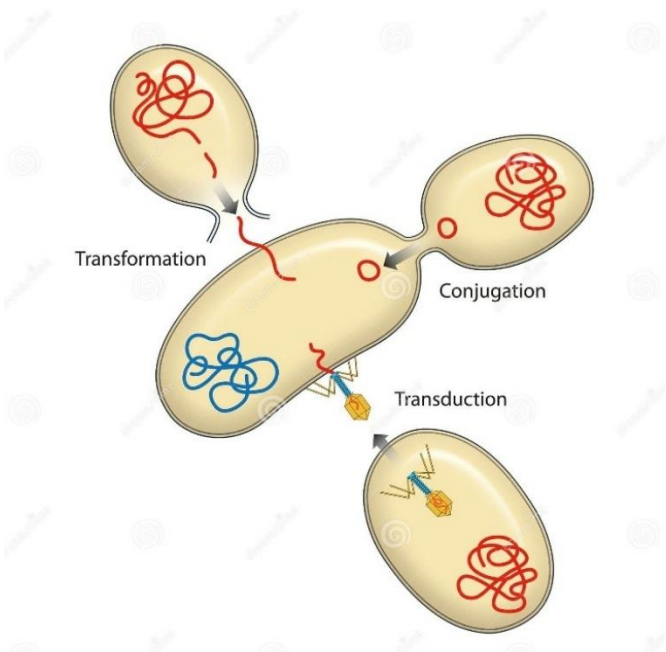


Abbildung 15 Hier noch einmal eine bildliche Darstellungen aller 3 Methoden der horizontalen Resistenzübertragung.

3.4 Weshalb entstehen Antibiotikaresistenzen?

Antibiotikaresistenzen, mögen zwar natürlich vorkommen und zum Teil durch natürliche Evolution bedingt sein, jedoch befeuert die (falsche) Anwendung der Antibiotika die Resistenzbildung enorm.

Bei jeder Verwendung von Antibiotika, egal ob empfehlungsgemäß oder nicht, können resistente Bakterien entstehen. Das kommt daher, dass die Pilze, aus denen die ersten Antibiotika gewonnen wurden und die Bakterien in der Natur schon immer koexistiert haben. Der Mensch hat jedoch mit der gezielten Nutzung dieser Pilze und der Erschaffung weiterer, Antibiotika, vermehrten künstlichen Kontakt zwischen den beiden Arten von Substanzen hergestellt, der die Bildung dieser Resistenzen sehr stark gefördert hat. Die meisten Bakterien vermehren sich mehrmals pro Stunde, was bedeutet, dass sie sehr schnell evolvieren können, während die gleichen Antibiotika über Jahre bis Jahrzehnte genutzt werden und nur nach und nach neue Generationen erschafft werden. Die Erforschung von Lösungsansätzen gegen Antibiotikaresistenzen erfolgt im Vergleich sogar noch langsamer. Die Bakterien haben in dieser Hinsicht schon einen großen Vorteil. Das Schlimmste, was man also tun kann, ist Antibiotika leichtfertig einzunehmen, beziehungsweise zu verabreichen und sich nicht an medizinische Richtlinien zu halten.

Im Groben lassen sich die Bildung von Resistenzen auf 2 Ursprünge aufteilen: Erstens die Nutzung von Antibiotika bei Menschen und zweitens die Anwendung von Antibiotika in der Landwirtschaft.

Bei der Anwendung von Antibiotika bei Menschen gibt es mehrere Faktoren, die bei der Bildung von Resistenzen mitspielen. Erstens, die Herangehensweise des medizinischen Personals an die Antibiotikatherapie und zweitens das Verhalten der Patienten. Optimalerweise würden Ärzte ihren Patienten genau die richtigen Antibiotika in genau der richtigen Dosierung für die bestehende Infektion verabreichen. In der Realität kommt es jedoch aufgrund verschiedener Faktoren, wie zum Beispiel finanzielle Mittel oder Zeitmangel aufgrund des Zustands des Patienten oder medizinischen Personalmangels oftmals dazu, dass Breitbandantibiotika verabreicht werden, da diese ein breiteres Wirkungsspektrum besitzen und die Chance somit grösser ist, dass das richtige Bakterium im Patienten abgetötet wird. In Deutschland zum Bespiel ist bei 40% der Kleinkinder, die zu ersten Mal Antibiotika verabreicht bekommen, das Antibiotikum ein Breitbandantibiotikum. Sie sind zudem billiger als

spezifischere Antibiotika, was dazu führt, dass in verschiedenen Ländern Patienten fast ausschließlich damit behandelt werden. Das Problem bei Antibiotika mit so einem weiten Wirkspektrum ist, dass nicht nur die pathogenen Bakterien bekämpft werden, sondern auch die apathogenen nützlichen Bakterien im Inneren des Patienten. Da die meisten Antibiotika oral eingenommen werden, erreichen sie früher oder später den Verdauungstrakt, in dem sich von Natur aus rund 100 Billionen Bakterien befinden. Unter diesen Bakterien befinden sich auch eine Reihe antibiotikaresistente Bakterien, welche normalerweise kein Problem darstellen, da sie auch zur Gesundheit des Darms beitragen. Durch den Einsatz der Antibiotika allerdings, werden so viele sensible nützliche Bakterien im Darm bekämpft, dass die einzigen Bakterien, die überleben, die resistenten sind. Diese können sich dann ungehindert durch andere Bakterien vermehren und so können Teile davon, oder sogar das ganze gastrointestinale Mikrobiom Resistent gegen Antibiotika werden. Deshalb gilt, je breiter das Wirkungsspektrum, desto höhere Wahrscheinlichkeit für Resistenzen. Ab dann kann es wie mit nicht-resistenten Bakterien zur Kontamination und zu Infektionen kommen. Sei es durch mangelnde Hygiene oder Abwasserkontamination, etc., nur dass, wenn man dieses Mal krank wird, es resistente Erreger sein können, welche eben schwerer zu behandeln sind.

Einen großen Teil der Verantwortung tragen auch die Patienten. Sie müssen die Ärzte gegebenenfalls informieren, ob sie Medikamente zu sich nehmen, ob sie Allergien haben, schwanger sind oder ob andere Umstände die Wirkung Antibiotika beeinflussen kann. Oftmals können bei der Einnahme von Antibiotika und anderen Medikamenten gleichzeitig Wechselwirkungen auftreten, welche die Wirksamkeit der Antibiotika beeinflussen, die der anderen Medikamente ebenfalls und es können Nebenwirkungen auftreten, die sogar lebensgefährlich sein können. Die Einnahme der Antibiotika, wäre in diesem Fall unnötig gewesen und wäre die entstehenden Resistenzen nicht wert gewesen, da sie die pathogenen Bakterien nicht nur nicht entfernen könnte, sondern dem Zustand des Patienten aktiv geschadet hätte.

Doch vor allem bei der selbstständigen Einnahme von Antibiotika, gibt es Fehler, die Patienten machen können. So zum Beispiel das Konsumieren einiger Lebensmittel die man, wenn man Antibiotika einnimmt, nicht essen beziehungsweise trinken sollte. Dazu zählen Alkohol, da viele Antibiotika in der Leber in den Stoffwechsel gelangen und der Alkohol die Leberfunktion beeinträchtigt, auch Milchprodukte, Tee und Kaffee können die Aufnahme des Wirkstoffes hemmen, was wiederrum eine verringerte Antibiotikakonzentration und folglich

Resistenzbildung verursacht. Ein sehr schwerwiegender Fehler ist auch das frühzeitige Absetzen der Antibiotika. Wenn man aufhört die Antibiotika zu nehmen, sinkt ihr Gehalt im Körper. Wenn dies passiert, bevor die pathogenen Bakterien genug geschwächt wurden, erhöht sich der Selektionsdruck. Die sensiblen Bakterien werden von den immer schwächer werdenden Antibiotika bekämpft, während die übrigen, resistenten Bakterien sich erholen können, sich weiter ausbreiten können und ihre Resistenzen auch auf die übrigbleibenden sensiblen Bakterien verbreiten können. Noch schlimmer ist es, wenn Patienten die Antibiotika unregelmäßig einnehmen, da sich dieser Prozess mehrere Male wiederholt, was die Resistenzbildung noch viel mehr fördert. Ähnlich ist es bei der eigenständigen Veränderung der Dosierung. Wenn man zum Beispiel anstelle einer Pille täglich, auf einmal anfängt nur noch eine halbe Pille zu nehmen, wird die Antibiotikakonzentration im Körper ebenfalls reduziert, was die Resistenz Bildung fördert. Wenn man anfängt mehr zu nehmen als verschrieben, sind das Hauptproblem eher die Nebenwirkungen, die dadurch auftreten können.

Dann gibt es noch die Einnahme von Antibiotika bei einer nicht bakteriell-bedingten Krankheit, wie zum Beispiel der Grippe, oder einer Krankheit, die durch ein Bakterium bedingt ist, welches nicht von dem konsumierten Antibiotikum bekämpft wird. Auch das fördert Resistenzen. Außerdem sollte man nie übrig gebliebene Antibiotika mit einer anderen Person teilen, da ein Risiko für Allergien, Wechselwirkungen und, wie gesagt, unnötige Einnahme besteht. Allgemein sollte man niemals Antibiotika nehmen ohne, dass sie einem vom Arzt verschrieben wurden, dann lassen sich die oben beschriebenen Situationen von vorneherein vermeiden. Man sollte aus dem gleichen Grund auch nie übrig gebliebene Antibiotika behalten, sondern sie immer entsorgen. Doch auch bei der Entsorgung der Antibiotika kann man etwas falsch machen. Sollten am Ende der Behandlung noch einige Pillen oder Sirup übrigbleiben, sollte man diese auf gar keinen Fall die Toilette runterspülen oder ins Waschbecken kippen, denn auch Kläranlagen sind nicht in der Lage alle Arzneimittel herauszufiltern und Rückstände gelangen somit ins Grundwasser. Welche Impakte dies haben kann werde ich nun anhand des zweiten Ursprungs der Antibiotikaresistenzen erklären: Die Landwirtschaft.

Jährlich werden weltweit mehr als 160 000 Tonnen Antibiotika in der Nutztierhaltung verwendet, laut Schätzungen könnten es dieses Jahr 180 000 Tonnen werden und bis 2030, 200 000 Tonnen.

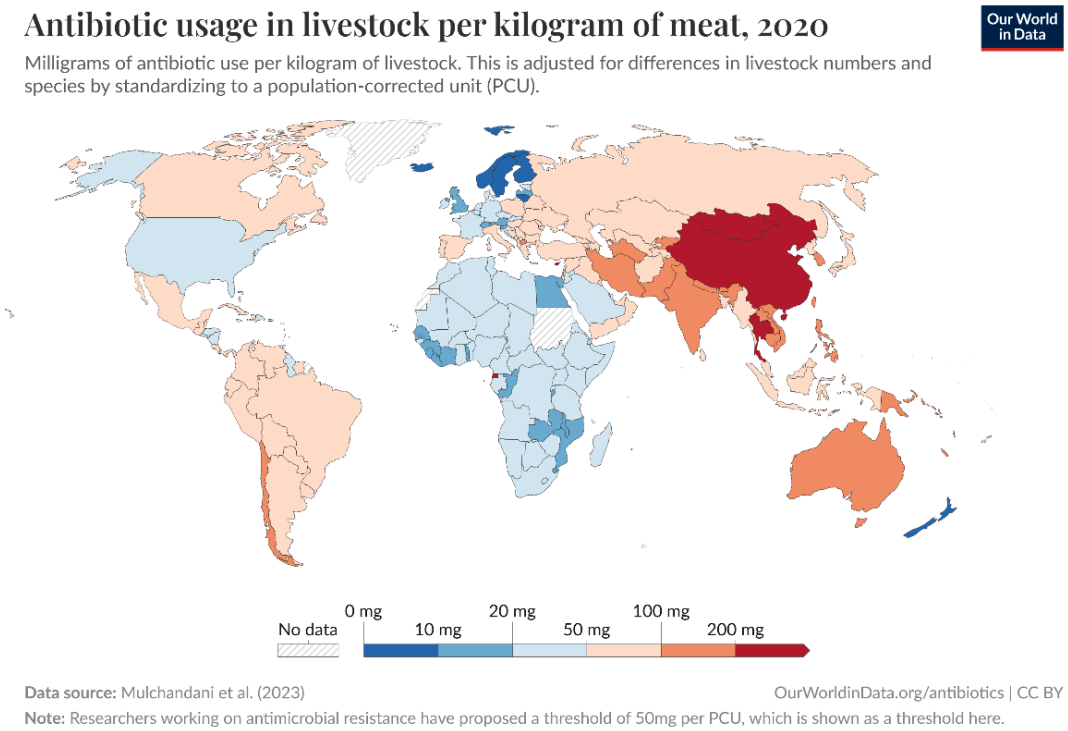


Abbildung 16 Diese Grafik zeigt den durchschnittlichen Antibiotikaeinsatz pro Kilogramm produzierten Fleisch in fast allen Ländern der Welt. Ein von mehreren Gesundheitsorganisationen vorgeschlagener Grenzwert liegt bei50mg/kg, alle in Rottönen markierte Länder befinden sich über diesem Grenzwert und nutzen somit zu viele Antibiotika in der Nutztierhaltung.

Ein kleiner Teil davon wird zu Behandlung von Infektionen verabreicht, ein größerer Teil wird in subtherapeutischen Mengen in das Futter der Tiere gemischt, um das Wachstum der Tiere und gegebenenfalls die Milchproduktion anzukurbeln. Doch der größte Teil wird in der Massentierhaltung verwendet, um bei der Haltung der Tiere in unhygienischen Zuständen, das Risiko von Krankheitsausbrüchen zu minimieren und Infektionen zu vermeiden. Vor allem bei den letzten 2 Verwendungsmöglichkeiten entstehen viele Resistente Bakterien, unter anderem Multiresistente Keime. Das Prinzip der Resistenzbildung ist das gleiche, wie bei den Menschen, wenn sie unnötigerweise Antibiotika einnehmen oder zu gering Dosierte Antibiotika. Nur dass es bei diesen Tieren über einen viel längeren Zeitraum passiert, was das Ganze noch einmal verschlimmert. Teilweise sind die Tiere so immun gegenüber den Antibiotika, dass sie als ganze Moleküle wieder ausgeschieden werden und somit die ganze Umgebung kontaminieren.

Der erste Weg, ist durch den Boden ins Grundwasser dies passiert in der Landwirtschaft entweder, wie bei der Toilettenspülung der Antibiotika durch das Abwasser oder, wenn der Landwirt die Mischung aus den Exkrementen der Tiere, Überresten des Futters und

gegebenenfalls Stroh oder Sägespänen, als Gülle für die Äcker und Felder nutzt. Von dort aus kann es durch Insekten oder Kleintiere, die auf den Feldern nach Nahrung suchen in die Nahrungskette gelangen und so für die Bildung resistenter Keime in der Natur sorgen. Die Gülle kontaminiert auch das Getreide oder Gemüse was auf den Feldern angebaut wird. Dies kann später entweder für Tierfutter verwendet werden und diese kontaminieren, oder bei uns auf dem Teller Landen und das gleiche mit uns tun. Die kontaminierte Gülle sickert auch durch die verschiedenen Bodenschichten bis ins Grundwasser durch und kontaminiert somit nicht nur den Boden, die Sedimente, das ganze Wasser, welches dadurch sickert für eine lange Zeit, sondern auch die Bächer und Flüsse, die alle mit dem Grundwasser verbunden sind. Von dort aus fließen sie früher oder später ins Meer, wo sie zusammen mit den Antibiotika, die in den Fischzuchten teilweise einfach direkt ins Wasser gekippt werden (und wenn sie nicht ins Wasser gekippt werden, ähnlich wie bei den Landtieren von den resistenten Körpern der Fische ausgeschieden werden), marine Ökosysteme auch kontaminieren.

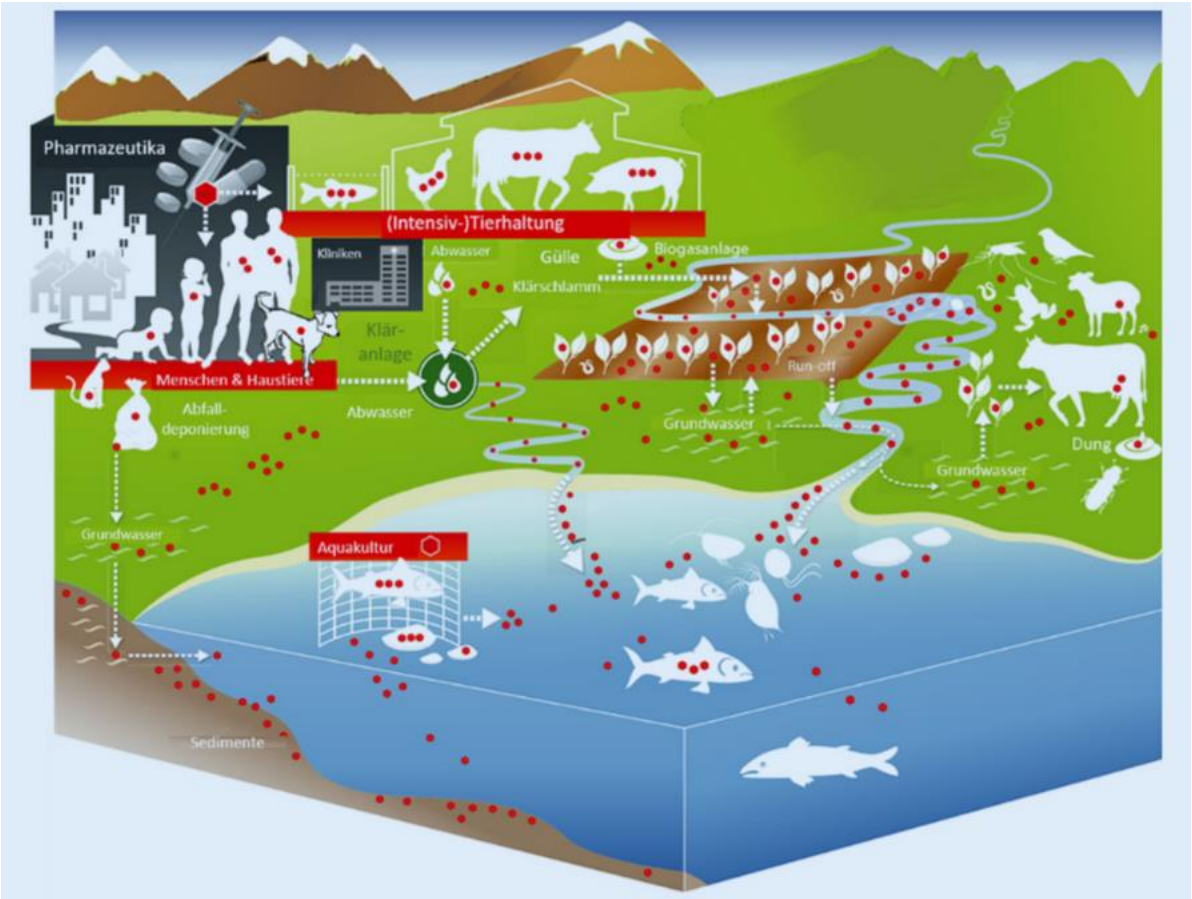


Abbildung 17 Dieses Bild zeigt den Weg von Antibiotikarückständen und wie sie die Umwelt kontaminieren. Die Roten Punkte stellen dabei die Rückstände dar, sind jedoch nicht proportionell zu irgendwelchen gemessenen Werten in der Realität.

Überall wo diese Antibiotika-Kontamination angelangt, können nun antibiotikaresistente Keime gebildet werden. Nicht nur von Tieren, die kontaminiert werden, sondern auch von Bakterien die ich im Boden, im Meer oder auf/in einem sonstigen geeigneten Nährboden befinden. Dies schadet nicht nur uns Menschen, sondern hat auch erhebliche negative Auswirkungen auf die Gesundheit kontaminierter Tiere und Effekte die bei Menschen als Nebenwirkungen auftreten können für Tiere den Tod bedeuten. Der Verzehr oder Kontakt mit offenen Wunden aller kontaminierten Tiere und Nährböden kann also zu einer Infektion durch resistente Bakterien führen. Das schließt Fleisch und Fisch von antibiotikabehandelten Tieren, aus dem Supermarkt und Wildfleisch und -Fisch, welcher durch Kontamination resistente Bakterien gebildet hat mit ein.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch, etwa in Krankenhäusern, durch mangelnde Körperhygiene oder durch Reisen oder Behandlungen in ausländischen Krankenhäusern ist ein weiterer Weg, durch den man sich mit resistenten Bakterien infizieren kann.

Jede Nutztierhaltung, die Antibiotika nutzt, jeder, der Antibiotika zu unspezifisch verabreicht und jeder der sie fehlerhaft gebraucht reproduziert dieses Problem in seiner Umgebung. Mit einem Jährlichen gebrauch von über 160 000 Tonnen Antibiotika in der Nutztierhaltung, wobei über 40% der Länder weltweit ihren Antibiotikaverbrauch nicht einmal der WOAH (World Organisation for Animal Health) angeben und der weltweite Antibiotikaverbrauch von 2013 bis 2023 weltweit um 16% gestiegen ist, kann man sich ausmalen, wie weitreichend und komplex das Problem ist, und wie es sich noch entwickeln wird, wenn nichts dagegen getan wird.

4. Lösungen gegen Antibiotikaresistenzen

Als eines der größten modernen Probleme der Menschheit, werden, wenn auch nicht intensiv genug, natürlich auch Lösungen gegen Antibiotikaresistenzen gesucht und unterstützt. Sowohl auf staatlichen Ebenen, als auch auf wissenschaftlichen Ebenen haben sich bei diesem Problem, das nun schon seit über einem halben Jahrhundert existiert, die vielversprechendsten Lösungen herauskristallisiert. In den folgenden Unterkapiteln werde ich nun die Funktionsweisen der wichtigsten Lösungsansätze, sowohl als auch ihre Effekte erklären.

4.1 Vorbeugung

4.1.1 Rationale Antibiotikatherapie

Die rationale Antibiotikatherapie, ist eine Leitlinie für medizinisches Personal mit dem Ziel Antibiotika gezielt und verantwortungsvoll einzusetzen, um bakterielle Infektionen effektiv zu behandeln und gleichzeitig die Entstehung von Resistenzen zu verhindern. Dabei wird darauf geachtet, dem Patienten die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten, indem das passende Antibiotikum richtig dosiert und über den richtigen Zeitraum verabreicht wird. Sie spielt eine erhebliche Rolle dabei, die Entstehung resistenter Keime zu minimieren und liegt in der Verantwortung des medizinischen Personals.

Beim Ablauf der rationalen Antibiotikatherapie sind 5 grundlegende Dinge zu beachten.

Erstens die Indikationsstellung, bei der entschieden wird, ob eine Antibiotikabehandlung überhaupt notwendig ist. Antibiotika wirken ausschließlich gegen bakterielle Infektionen, alle andern Arten von Erkrankungen müssen also ausgeschlossen werden. Eine falsche oder unnötige Verordnung von Antibiotika, etwa bei einer Grippe, fördert die Bildung von Resistenzen. Daher ist es ebenfalls wichtig, zwischen bakteriellen und nicht-bakteriellen Infektionen zu differenzieren. Eine gründliche Diagnose, die sich auf die Krankengeschichte, die Symptome und gegebenenfalls auch auf Laborbefunde wie Blutwerte oder Schnelltests stützt, hilft dabei, die richtige Entscheidung zu treffen.

Beim nächsten Schritt, der Erregeridentifikation, wird der genaue Erreger der Infektion ermittelt. Dies geschieht durch Tests wie das Anzüchten von Bakterien aus Blut, Urin oder Abstrichen oder durch molekulare Schnelltests wie PCR. Nur mit einer präzisen Identifikation

kann das passende Antibiotikum ausgewählt werden, da verschiedene Bakterien unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Antibiotika zeigen. Wenn der Erreger noch nicht bekannt ist, wird zunächst ein Breitbandantibiotikum eingesetzt. Sobald jedoch der genaue Erreger identifiziert wurde, kann die Therapie gezielt angepasst werden, um unnötige Nebenwirkungen und das Risiko der Resistenzentwicklung zu minimieren.

Anschließend folgt die Antibiotikawahl, bei der das geeignetste Antibiotikum ausgewählt wird. Diese Entscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab: dem identifizierten Erreger, seiner Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Antibiotika, der Pharmakokinetik des Medikaments und der Verträglichkeit für den Patienten. Breitbandantibiotika sollten nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, wenn der Erreger noch unbekannt ist oder mehrere Bakterienarten beteiligt sind. Sobald der Erreger bekannt ist, sollte ein Engspektrum-Antibiotikum verwendet werden, um das Risiko von Resistenzen zu verringern und die Behandlung möglichst präzise zu gestalten.

Die Dosierung und Behandlungsdauer sind entscheidend für den Erfolg der Therapie. Eine zu niedrige Dosis kann dazu führen, dass die Infektion nicht vollständig abgeheilt wird, während eine zu hohe Dosis das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Zudem sollte die Behandlungsdauer so gewählt werden, dass die Bakterien effektiv abgetötet werden, ohne unnötige Nebenwirkungen oder die Entwicklung von Resistenzen zu fördern. Eine zu kurze Behandlung kann einen Rückfall zur Folge haben, während eine zu lange Therapie das Risiko von Resistenzen erhöht. Es ist daher entscheidend, die richtige Balance zwischen einer effektiven Behandlung und der Vermeidung unnötiger Risiken zu finden.

Abschließend wird die Therapie kontinuierlich überwacht und bei Bedarf angepasst. Der Erfolg der Behandlung zeigt sich in der Verbesserung der Symptome, den Laborwerten und gegebenenfalls weiteren Tests. Sollte sich der Zustand des Patienten nicht verbessern oder sollten Nebenwirkungen auftreten, muss die Therapie überprüft und eventuell geändert werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Überwachung der Resistenzentwicklung. Wenn ein Erreger resistent gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum wird, muss das Medikament gewechselt werden, um die Infektion weiterhin wirksam zu behandeln. Zudem ist es wichtig, die Antibiotikaverschreibungen zu kontrollieren, um Missbrauch oder unnötige Anwendungen zu vermeiden. Jeder unnötige Einsatz von Antibiotika erhöht das Risiko, dass Resistenzen entstehen und die Behandlungsmöglichkeiten in Zukunft eingeschränkt werden.

4.1.2 Informations- und Sensibilisierungsarbeit

Ein großer Teil der Antibiotikaresistenzen, entsteht beim fahrlässigen Umgang mit Antibiotika, sowohl medizinisches Personal als auch Patienten, sind oft nicht so vorsichtig mit beim Umgang mit Antibiotika, wie sie sein sollten. Um dem Entgegenzuwirken, werden von Regierungen, Gesundheitsorganisationen und anderen Institutionen immer wieder Informative Inhalte produziert, die die Menschen, über den richtige Verhalten in Bezug auf dieses Arzneimittel aufzuklären und um ihnen ihre Eigenverantwortung bewusst zu machen

Für medizinisches Personal gibt es viele Online-Kurse in Form von Videos, aber auch ganze Seminare und Weiterbildungen, bei denen man sich einschreiben muss. Diese Kampagnen funktionieren auch: eine Deutsche Studie an der über 300 Ärzte aus knapp 300 Praxen teilgenommen haben, ergibt dass nach einem speziellen Informations- und Kommunikationstraining, welches Fachwissen im Bereich der ambulanten Antibiotikaverordnung beinhaltete, die Anzahl an Patienten, die bei einfachen Infektionen Antibiotika erhielten, um rund 8% gesunken ist. Die Anzahl an Patienten, die insgesamt Antibiotika verordnet bekommen haben, sank um 5%. Dabei geholfen hat auch eine Software-Unterstützung zur rationalen Antibiotikatherapie.

Um den Rest der Bevölkerung zu informieren, gibt es verschiedene Herangehensweisen, wie zum Beispiel Flyer, Broschüren und Online-Videos und Informationsseiten. In Europa haben die Gesundheitsministerien vieler Länder zum Bespiel Informationskampagnen erstellt, die alle paar Jahre erneuert werden. Zusätzlich findet jedes Jahr am 18. November der Europäische Antibiotika Tag statt, einn Tag der jedes Jahr zahlreiche Informationskampagnen veranlasst und den Menschen einen Anstoß und eine Gelegenheit gibt sich über dieses Thema zu Informieren.

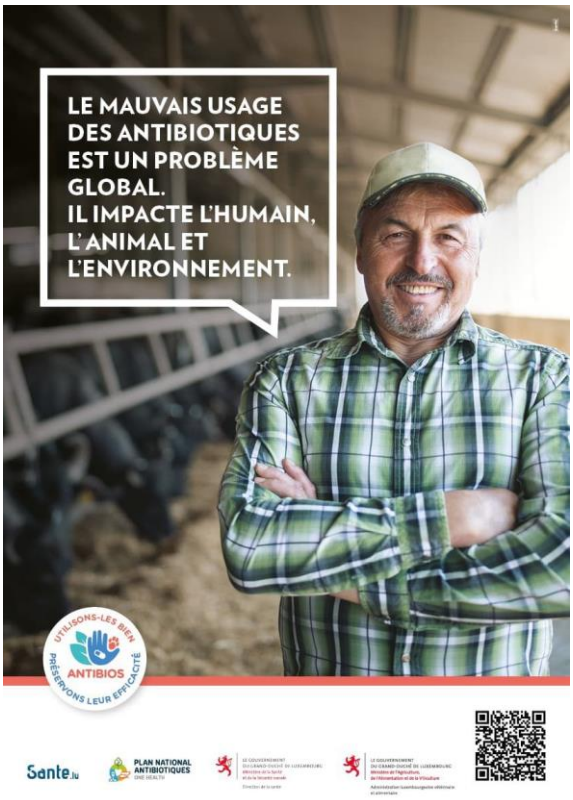


Abbildung 18&19 Diese beiden Poster gehören zu einer landesweiten luxemburgischen Sensibilisierungskampagne

Abbildung 20 Dieses Poster ist Teil einer französischen Sensibilisierungskampagne

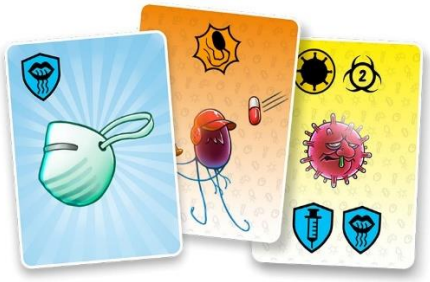


Abbildung 21, 22 &23 Dieses Plakat und das Kartenspiel darunter sind Teil einer spanischen Initiative, die Bevölkerung und junge Menschen besser über Antibiotikaresistenzen und ihre Folgen zu informieren

Doch auch international gibt es zahlreiche Kampagnen, die Menschen von allen Bildungsschichten die Risiken von Antibiotikaresistenzen klarmachen sollen und ihnen einen Verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika nahelegen. So zum Beispiel die World Antimicrobial Resistance Week, die jedes Jahr im November stattfindet. Anlässlich dieser Wochen werden viele Kampagnen gestartet die Menschen jedes Alters aufklären sollen und für viele Einrichtungen stellt sie eine Gelegenheit dar, über dieses Thema zu sensibilisieren. Den Rest des Jahres sind die meisten antibiotikabezogenen Informationen jedoch eher online in Form von Videos oder Websites zugänglich.

Vom Inhalt her, ähneln sich die Kampagnen alle sehr. Manche fokussieren sich eher auf die Darstellung, um mehr Menschen, vor allem jüngere zu erreichen, andere sind eher auf den Inhalt fokussiert und erklären die verschiedenen Prozesse der Resistenzbildung und

Keimübertragung genauer. Nachdem ich mir viele, vor allem europäische Kampagnen angeschaut habe, hier einmal die paar wichtigsten und häufigsten Hinweise, zur Nutzung von Antibiotika:

1. Verschiedene Lebensmittel vermeiden
2. Die Antibiotika immer so lange nehmen, wie vorgeschrieben
3. Die Antibiotika regelmäßig einnehmen
4. Nie eigenständig die Dosierung verändern
5. Nie Antibiotika ohne Verordnung von einem Arzt einnehmen
6. Nie Antibiotika an andere weitergeben oder Teilen
7. Bei Nebenwirkungen den (Haus-)Arzt kontaktieren
8. Übrig gebliebene Antibiotika zurück in die Apotheke bringen oder bei ,,Superdreckskescht“ (Sondermüll) entsorgen

Für weitere Erklärungen zu den Folgen der Nichteinhaltung dieser Hinweise siehe Kapitel 3.4.

4.1.3 Regulierungen in der Landwirtschaft

Da die Landwirtschaft, insbesondere die Nutztierhaltung einen erheblichen Einfluss auf das Entstehen von (multi-)resistenten Bakterien hat, macht es nur Sinn dort die meisten Änderungen vorzunehmen. In Europa, funktioniert dies vergleichsweise gut, generell gibt es hier strengere Regulierungen, was die Nutztierhaltung betrifft vor allem in EU-Ländern. Entgegen vielen Vermutungen und Behauptungen hat dies auch keinen größeren Impakt auf die Gesundheit der Nutztiere oder den Profit der Landwirte.

In den Niederlanden zum Beispiel, ist die Antibiotikanutzung in der Schweinehaltung zwischen 2004 und 2016 um 54% gesunken, ohne dass sich dies, laut einer Studie, negativ auf das Tierwohl oder die wirtschaftlichen Erträge der Schweinezuchten ausgewirkt hätte. Weitere in Europa durchgeführte Studien brachten ähnliche Resultate hervor: der Einsatz von Antibiotika ist zurückgegangen, während die Gesundheit der Tiere und die Gewinne stabil geblieben sind und in manchen Fällen sogar gestiegen sind. Die Menge an Fleisch pro Tier in Europa ist ebenfalls stabil geblieben, obwohl die Antibiotikanutzung abgenommen hat, was darauf hindeuten lässt, dass Antibiotika als Wachstumsbeschleuniger doch nicht so effizient sind, beziehungsweise durch eine bessere Ernährung der Tiere ersetzt werden können.

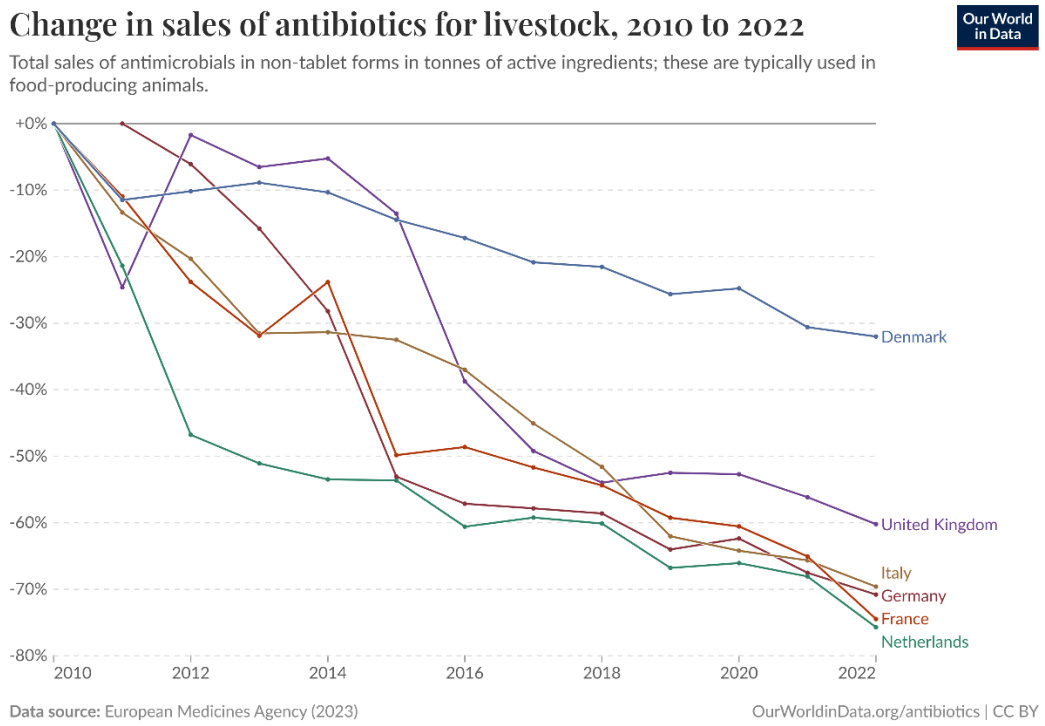


Abbildung 24 Auf dieser Grafik kann man klar den sinkenden Trend der Antibiotikanutzung in Teilen Europas erkennen.

Ein Teil dieser Ergebnisse, ist jedoch wahrscheinlich auf die bereits strengeren Standards für die Nutztierhaltung in Europa zurückzuführen. Bei durchschnittlich größeren, saubereren Ställen und teilweise einer besseren Diät der Tiere, sind Antibiotika vor allem als Wachstumsbeschleuniger und Krankheitsprävention überflüssig geworden. Das gleiche lässt sich jedoch nicht über Ställe in Asien, insbesondere China und Thailand sagen, die beiden Länder liegen unter den Antibiotikanutzern in der Landwirtschaft weit oben, Thailand liegt laut den letzten Grafiken (2020) mit 338mg/PCU (population corrected Unit) sogar an erster Stelle. China ist zusammen mit anderen Ländern berüchtigt für seine enormen Massentierhaltungen, in denen erwiesenermaßen keinen Wert auf das Tierwohl gelegt wird, sondern es nur darum geht die Gewinne zu maximieren. In diesen Anlagen, wo Kühe zum Beispiel in käfige von 2m2 leben müssen, ihr ganzes Leben lang nur billig-Soja verfüttert bekommen und teilweise vor der Schlachtung mit einem Kabel durch die Nase die Mägen mit Wasser vollgegossen bekommen um ihr Gewicht um somit die Zahlung vom Schlachter zu erhöhen, lassen sich Krankheitsausbrüche nicht vermeiden. Die Antibiotika dienen dann nur noch dazu, dass die Tiere keine Krankheiten entwickeln, durch die sie nicht mehr zum Verzehr verkauft werden dürften.

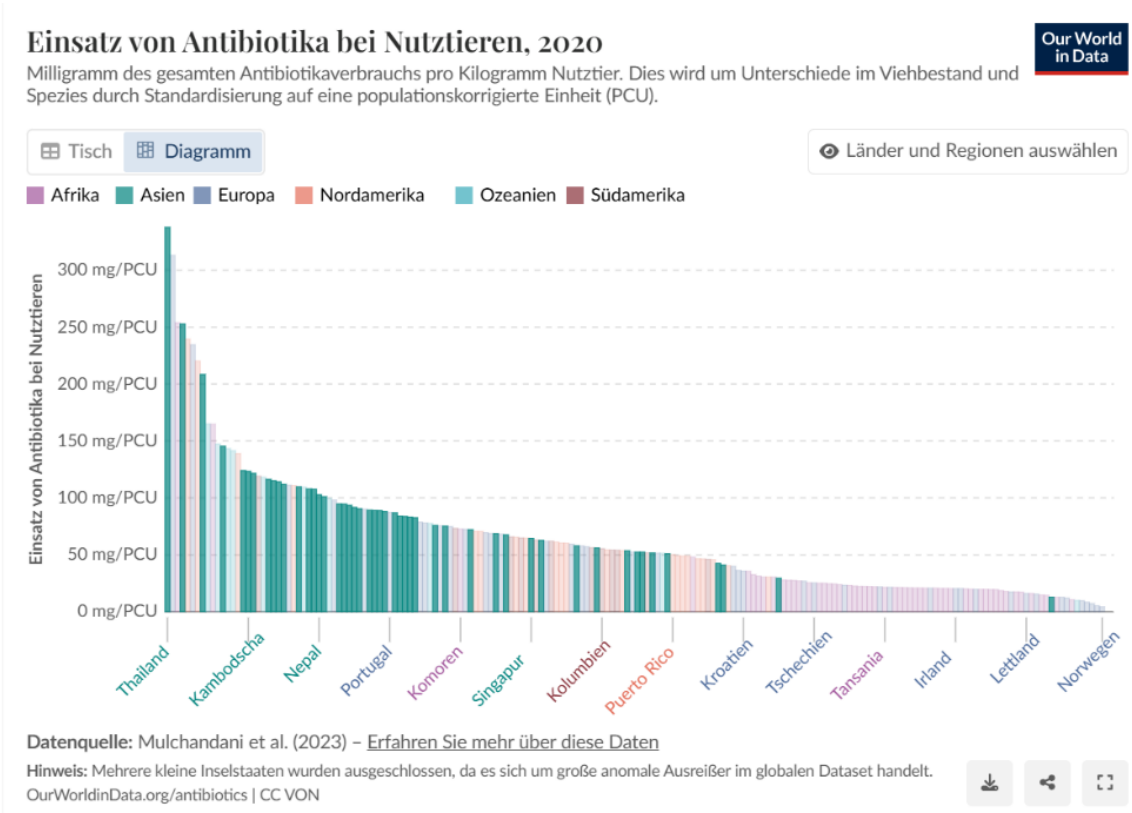


Abbildung 25 Diese Grafik zeigt, wo die Länder Asiens im internationalen Ranking beim Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung durchschnittlich liegen. Wie man klar erkennen kann, liegen sie Allgemein eher vorne, mit Thailand sogar an erster, der Mongolei an der 4. und China an der 8. Stelle.

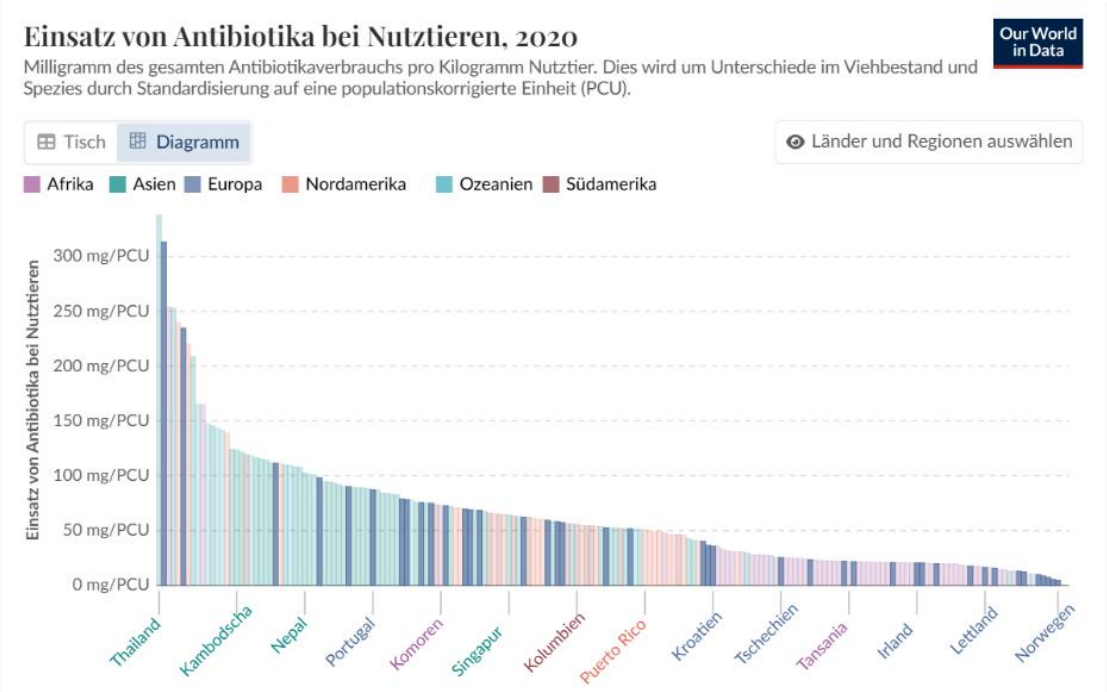


Abbildung 26 Im Vergleich zu den Ländern Asiens liegen die europäischen Länder durchschnittlich weiter hinten was den Einsatz von Antibiotika bei Nutztieren angeht. Wobei die individuelle Nutzung der Länder stark variiert. Die Faröer Inseln liegen zum Beispiel an zweiter Stelle weltweit, während Norwegen auf der letzten liegt und Luxemburg an achtletzter Stelle steht.

Dennoch sind Regulierungen, vor allem bei solchen betrieben unumgänglich, um gegen die Entstehung multiresistenter Bakterien und Antibiotikaresistenzen allgemein anzukämpfen. Mindestanforderungen, die den Platz pro Tier bestimmen, Ausreichende Hygiene durch ein angemessenes Lüftungssystem, regelässige beziehungsweise automatisierte Säuberung der Ställe und eine Diät, die die Tiere mit ausreichenden Vitaminen und Nährstoffen für ein schnelles Wachstum und eine gute Gesundheit versorgt, ohne auf Antibiotika zurückgreifen zu müssen. Automatisiert kann in diesem Fall zum Beispiel einen Doppelboden bedeuten, wobei der oberer Gitterartig ist und der untere Schräg, sodass die Fäkalien der Tiere in einen Behälter rutschen und regelmäßig abtransportiert werden können. Alle diese Maßnahmen, sollten natürlich länderspezifisch angepasst werden und etwas Rücksicht auf die finanziellen Mittel der Betriebe legen, jedoch muss man hierbei Bedenken, dass die Kosten der Mengen an Antibiotika, die jährlich von betrieben gekauft werden müssen, die kurzfristig teureren Reformen auf lange Sicht bei weitem übertreffen würden

Ein weiterer weg, gegen Antibiotikanutzung in der Landwirtschaft anzukämpfen ist, seinen Fleisch- und Fischkonsum zu überdenken und entweder Bio einzukaufen, da bei biologisch zertifizierten Betrieben die Nutzung von Antibiotika nicht erlaubt ist, oder seinen Konsum zu reduzieren, beziehungsweise sich vegetarisch zu ernähren. Je weniger Fleisch konsumiert wird, desto weniger lohnen sich Massentierhaltungen und die landwirtschaftliche Nutzung der Antibiotika sinkt. Das gleiche gilt für Fischzuchten, jedoch gibt es dort immer wieder Verstöße gegen Regulierungen und nicht Einhaltungen von Standards verschiedener Siegel. Außerdem ist es vor allem hier in Luxemburg fast unmöglich an nicht-importierten Fisch zu gelangen, bei dem es noch schwieriger ist zu überprüfen, ob er in guten Verhältnissen gezüchtet wurde. Deshalb ist es in dieser Hinsicht sogar einfacher ganz auf Fischkonsum zu verzichten.

4.2 Reserveantibiotika

Reserveantibiotika sind spezielle Antibiotika, die nur in seltenen Fällen verabreicht werden dürfen. Sie sind nicht speziell im Sinne von einer verstärkten Wirkung, sie sind ganz im Gegenteil sogar oft weniger wirksam und lösen mehr und stärkere Nebenwirkungen aus als Standartantibiotika. Die Stärke der Reserveantibiotika liegt darin, dass sie so wenig benutzt werden (dürfen), dass es nur minimale Chance zur Resistenzbildung gibt. Reserveantibiotika können absichtlich im Labor hergestellt werden, oft kommt es aber vor, dass ältere Antibiotika, die wegen schlechter Wirkung oder höheren Risiken zu Nebenwirkungen eingestellt wurden, als Reserveantibiotika wiederentdeckt werden. Die Schwächen dieser Antibiotika sind im Vergleich zu wirklosen Antibiotika durch Resistenzen das kleinere übel und die Risiken werden aus Notwendigkeit in Kauf genommen. In den meisten Ländern dürfen Reserveantibiotika nur in medizinischen Fällen, wo ein klarer Bedarf vorliegt von Krankenhäusern verabreicht werden und überhaupt nicht für andere Zwecke, wie die Haltung von Nutztieren verwendet werden. Situationen, die die Nutzung von Reserveantibiotika erfordern sind zum Beispiel Schwere Infektionen, wie Meningitiden (Hirnhautentzündungen) oder Endokarditiden (Herzinnenhautentzündungen), bei denen die Wirkung der Therapie auch ohne Antibiogramm gesichert sein muss. Ein Antibiogramm ist das Resultat einer Resistenzbestimmung, wo Bakterienproben aus dem Körper eines Patienten entnommen werden, um sie zu testen und festzustellen gegen welche Antibiotika diese Bakterienstämme resistent, beziehungsweise sensibel sind. Die Antibiogramme helfen den Ärzten dann zu entscheiden welches Antibiotikum am besten geeignet für den Patient ist. Bei seriösen Infektionen, wie den vorhin genannten Entzündungen, bleibt jedoch meist keine Zeit ein Antibiogramm zu erstellen und um jedes Risiko einer fehlschlagenden Therapie zu vermeiden, werden sofort Reserveantibiotika eingesetzt. Der andere Fall, wo Reserveantibiotika genutzt werden, ist dann, wenn eine Infektion durch multiresistente Bakterien vorliegt und keine sonstigen wirksamen Antibiotika zur Behandlung verfügbar sind. Ein multiresistenter Erreger, der oft mit Reserveantibiotika bekämpft werden muss, ist zum Beispiel MRSA.

4.3 Betalaktamase-Inhibitoren

Betalaktamaseinhibitoren sind Arzneimittel, die oft zusammen mit Beta-Laktam Antibiotika verabreicht werden, wenn eine Infektion durch potenziell resistente Bakterien vorliegt. Betalaktamasen sind Enzyme, welche vor allem gramnegative Bakterien als Schutzreaktion auf Betalaktam-Antibiotika bilden. Sie zerstören diese auf chemischer Ebene und um dies zu verhindern können Betalaktamaseinhibitoren eingesetzt werden. Sie hemmen Betalaktamasen und sichern die Wirkung der Antibiotika. Es gibt jedoch viele verschiedene Betalaktamasen und Bakterien reagieren oft auf die Betalaktamaseinhibitoren, mit anderen Betalaktamasen. Die müssen dann wiederrum mit anderen Betalaktamaseinhibitoren gehemmt werden und so kann es zu einem symbolischen Wettrüsten kommen, wobei immer nur ein neuer Inhibitor eingesetzt werden kann, wenn der Letzte vom Bakterium umgangen wurde. Dies ist, um die so wenig wie möglich die Bildung von neuen Betalaktamasen zu fördern, doch gleichzeitig kann dieser Prozess, je nach seiner Länge und dem Zustand der Patienten erheblich an diesen zehren, da ihr Körper, solange die Bakterien nicht weg sind unter der Infektion leidet. Dies ist vor allem bei ESBL (extended spectrum betalactamase) ein Problem, da für diese meistens mehrere Inhibitoren benötigt werden, aufgrund ihres breiten Wirkspektrums. Die Betalaktamasen sind dennoch ein wirksames Mittel gegen den Resistenzmechanismus der enzymatischen Inaktivierung von Betalaktam-Antibiotika, die einzigen Faktoren, die in diesem Fall den Bakterien einen Vorteil verleihen sind die Zeit und gegebenenfalls der Zustand des Patienten.

4.4 Bakteriophagen

Bakteriophagen, auch Phagen genannt, sind besondere Viren, die nur Bakterien infizieren. Sie funktionieren ähnlich, wie andere Viren und brauchen einen Wirtskörper, um sich fortzupflanzen und weiter zu verbreiten.

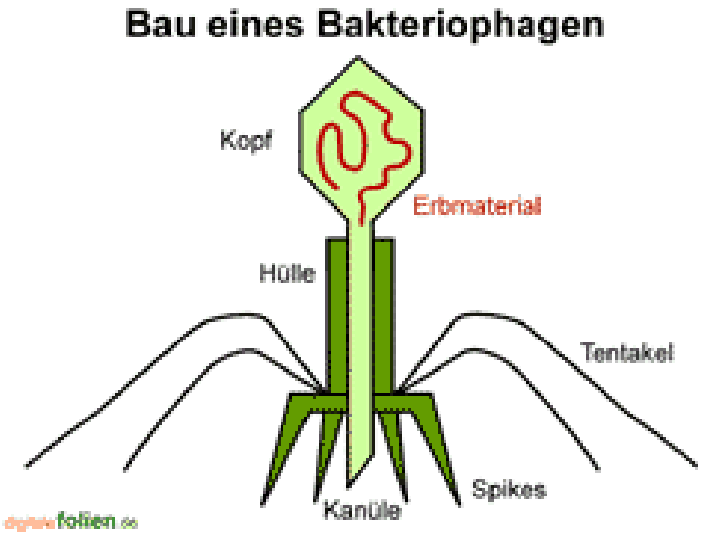


Abbildung 27 Hier ist der Aufbau eines Bakteriophagen vereinfacht dargestellt. Wenn der Phage sich mit seinen Spikes am Bakterium ansetzt und mithilfe der Tentakel festhält, wird das Erbmaterial aus dem Kopf in die Kanüle und dadurch in das Bakterium befördert.

Bakteriophagen agieren, indem sie ihr eigenes Erbgut in das Bakterium injizieren, dieses Vermehrt dann das Erbgut des Phagen durch DNA-Replikation, bevor es beginnt die verschiedenen Bestandteile des Phagen zu produzieren. In den nächsten Schritten werden diese dann, immer noch im Bakterium zusammengebaut, bis sich Nachkommen des Phagen gebildet haben. Dann wird die Wirtszelle enzymatisch zersetzt und platzt und die infektiösen Phagen gelangen nach außen. Bei diesem 5-teiligen Prozess, der als lytischer Zyklus bekannt ist, stirbt das Bakterium und gleichzeitig werden durchschnittlich etwa 200 Phagen freigesetzt. Es gibt jedoch auch eine Methode der Fortpflanzung bei der die Phagen-DANN, bei der der Phage sein Erbgut in das bakterielle Chromosom injiziert, welches dann als sogenannter Prophage bei jeder folgenden Zellteilung gemeinsam mit dem genetischen Material des Bakteriums verdoppelt wird, so befindet sich das virale Erbgut in einer Vielzahl bakterieller Zellen ohne eigenen Aufwand betrieben zu haben, was von Vorteil ist, da dieser sogenannte lysogene Zyklus in einem lytischen Zyklus enden kann und in je mehr (Generationen von) Bakterien sich die virale DNA befindet, desto mehr Bakteriophagen können entstehen.

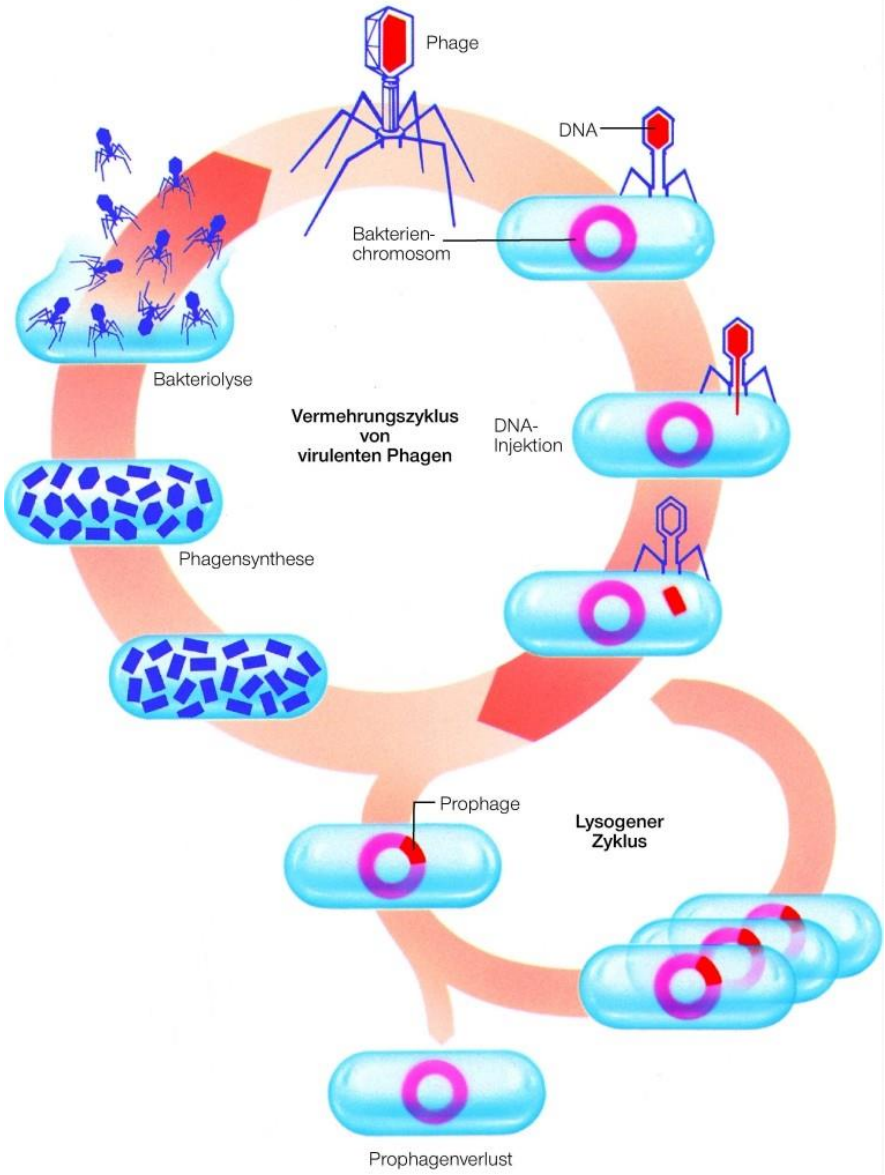


Abbildung 28 Auf dieser Abbildung sind die 2 möglichen Fortpflanzungszykeln der Bakteriophagen dargestellt.

Sie sind also von Natur aus dazu bestimmt Bakterien zu töten und sie sind von ihnen abhängig, deshalb kann man an fast allen Orten, wo es Bakterien gibt, auch Bakteriophagen finden. In diesem Fall bedeutet dies fast überall: im Boden, im Wasser, in Pflanzen, Tieren, Menschen und allen nicht sterilen Oberflächen und Umgebungen. Phagen sind der auf der Welt am häufigsten vorkommender Organismus, es existieren etwa 10-mal so viele Phagen auf der Welt, wie Bakterien mit einer geschätzten Anzahl von 1 Milliarde Phagen pro Gramm Boden, an manchen Orten. Schätzungsweise befinden sich über 1 Billion Phagen allein im Menschlichen Darm, sie sind also, wenn man danach sucht alles andere als schwer zu finden.

An dieser Stelle könnte man sich nun fragen, weshalb Bakteriophagen nicht schon lange entdeckt und als antibakterielles Arzneimittel eingesetzt werden. Die Antwort darauf: das ist

schon lange passiert. Die Phagen wurden schon vor über 100 Jahren als antimikrobielles Mittel entdeckt und genutzt. In den 1920ern und 30ern waren Phagen das Hauptmittel gegen Infektionen und wurden auch in Krankenhäusern genutzt. Doch als dann die Antibiotika wiederentdeckt wurden, haben diese die Phagen, vor Allem im globalen Westen ersetzt. In Osteuropa wurden sie jedoch weiterhin verwendet, es gibt Schätzungen, dass im 2. Weltkrieg 200 000L Bakteriophagen von der russischen Seite genutzt wurden, um aktiv und präventiv gegen den Choleraausbruch bei der Schlacht von Stalingrad zu reagieren und die Epidemie auf die Seite der Wehrmacht zu begrenzen. Mikrobiologen wurden an die Front geschickt und haben nachts die toten deutschen Soldaten vom Schlachtfeld gezerrt, um aus ihren cholera-kontaminierten Körpern die passenden Phagen zu isolieren, in großen Quantitäten anzureichen und an die Russen zu verabreichen. Doch nicht nur Russland hat erfolge im Bereich der Bakteriophagen verzeichnet, Georgien ist in der Phagenforschung bis heute eines der leitenden Länder. Das Georgi-Eliava-Institut für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie, hat nämlich die Forschung an den Bakteriophagen nie aufgehört und seit den Zwanzigern kontinuierlich weiter daran gearbeitet. In Georgien kann man deshalb medizinische Bakteriophagen über die Theke kaufen und viele Menschen mit chronischen Entzündungen suchen sich dort Hilfe, wenn ihnen in westlichen Ländern aufgrund antibiotikaresistenter Bakterien die Optionen ausgehen. Mittlerweile gibt es jedoch auch in westlichen Ländern, enorme Fortschritte in der Phagenforschung, um eben den Patienten diese Dienste auch hier anbieten zu können, denn die Phagen sind im Moment eine der vielversprechendsten Lösungen gegen das Problem der Antibiotikaresistenzen.

Es gibt zwei Methoden, mit denen man Bakteriophagen für medizinische Zwecke herstellen kann. Erstens kann man die Bakteriophagen aus infizierten Bakterien, beziehungsweise bakteriellem Erbgut entnehmen. Wenn man die Phagen aus dem Bakterium entnommen hat, ist ein Vorteil, dass man genau weiß gegen welches Bakterium diese wirken. Das ist wichtig, da Phagen sehr spezifisch wirken und meist nur gegen ein Bakterium oder manchmal sogar nur einen Stamm eines Bakteriums wirken. Dann muss man das Bakterium, so verändern, dass es sicher für die Patienten ist, damit man die Phagen anreichern und so verarbeiten kann, dass Patienten sie konsumieren können. Auch hierfür gibt es verschiedene Möglichkeiten für mehrere Präparate, ähnlich wie bei den Antibiotika. Sie lassen sich in, Salben, Pillen, Baxtern, und Inhaliergeräten ohne Probleme verabreichen. Die zweite Herstellungsmöglichkeit ist die synthetische Herstellung im Labor. Dabei wird ein Phage genommen und genetisch so

modifiziert, dass der dem Zielbakterium entspricht, wenn das Resultat zufriedenstellend ist, kann dieser Phage dann in der benötigten Menge nach seinem Bauplan künstlich hergestellt werden. Diese Methode kann mehr Phagen in weniger Zeit herstellen, sie ist jedoch auch um ein Vielfaches teurer, da man die Phagen alle selbst herstellen muss, anstatt dass ein Bakterium dafür genutzt werden kann. Man benötigt zudem eine große Sammlung an verschiedenen ,,Basisphagen", die man ,, kopieren" kann, damit man an einem Punkt angelangen kann, wo man diese Phagen kommerziell herstellen kann, da die Phagen ja bakterienspezifisch agieren.

Diese Spezifität der Bakteriophagen bringt jedoch zugleich mehrere Vorteile und Nachteile mit sich. Einerseits muss man für eine erfolgreiche Behandlung, genau wissen, welches Bakterium oder welche Bakterien die Entzündung auslösen, weil die Bakteriophagen ansonsten nicht wirken können. Wie vorhin schon erwähnt, reicht es manchmal nicht einmal das Bakterium zu identifizieren, sondern man muss auch noch den spezifischen Stamm ausmachen. Besonders schwierig, wird es bei einer Infektion durch mehrere Erreger, da man dort mehrere Bakterien und den richtigen Phagen dafür identifizieren muss, um einen Cocktail aus den richtigen Phagen zusammenzustellen, richtig zu dosieren, um den Patienten zu behandeln. Dies sorgt dafür, dass es länger dauert, bis man eine Therapie starten kann, als bei den Antibiotika, wo man schon mit einem breiteren Spektrum anfangen kann und dieses nach und nach spezifizieren kann. Außerdem gestaltet sich die Massenproduktion schwieriger, denn anders als bei den Antibiotika, die gegen mehrere Bakterien(-arten), wirken muss (bis auf wenige Ausnahmen) ein Phage für jedes einzelne Bakterium produziert werden. Man nimmt auch an, dass diese 2 Dinge, die Hauptgründe waren, weshalb man früher mit den begrenzten Mitteln, die man hatte, nach der Entdeckung der Antibiotika keinen Sinn darin gesehen hat, die Phagen weiter zu verfolgen. Hinzu kommt, dass natürliche Phagen nicht patentierbar sind, was früher ein Problem darstellte, da die synthetische Herstellung noch nicht möglich war. Dieses Problem besteht jedoch heute noch für die Labore, die natürlicher Phagen anreichern und stellt zusammen mit den momentan och enorm hohen Kosten der synthetischen Produktion, den Hauptgrund dar, weshalb die Phagenforschung im Westen bisher so wenig Unterstützung erfahren hat.

Doch die Spezifität der Phagen, bringt auch den Vorteil mit sich, dass Phagentherapien quasi keine Nebenwirkungen auslösen. Während Antibiotika auch nicht-pathogene Bakterien im Körper des Patienten angreifen und somit zahlreiche Nebenwirkungen auslösen können, die in manchen Fällen sogar mehr Unwohlsein auslösen als die Infektion selbst, üben Phagen in

der Regel überhaupt keine negativen Effekte auf das Mikrobiom oder den Stoffwechsel des Patienten aus. Für Schwangere Frauen, Kleinkinder und andere sensible Patienten, stellt die Behandlung mit Phagen deshalb kein Problem dar.

Zusätzlich dazu, ist die Phagentherapie deshalb auch mit der Einnahme aller Medikamente kompatibel und es entstehen, anders als bei Antibiotika, nirgends Wechselwirkungen.

Doch der größte Vorteil der Phagen ist ihre Effektivität gegenüber Resistenzen. Phagen wirken gegen alle Arten von multiresistenten Keimen, da keine Form von Antibiotikaresistenz irgendeine Wirkung auf sie haben könnte. Doch Bakterien sind nicht nur in der Lage Resistenzen gegen Antibiotika zu bilden, sondern auch gegen Bakteriophagen. Hierbei ist der entscheidende Vorteil der Phagen, der Fakt, dass sie buchstäblich nur existieren, um Bakterien zu töten. Seit Jahrtausenden bekämpfen sich Bakterien und Bakteriophagen, schon und sie evolvieren dementsprechend kontinuierlich. Das bedeutet, dass wenn ein Bakterium eine Resistenz gegenüber einem Phagen entwickelt, kann dieser umgehend so evolvieren, dass diese ihm nicht mehr schaden kann. Dies kann innerhalb weniger Stunden passieren und das Beste daran ist, dass es keine menschliche Intervention erfordert und im Körper des Patienten passieren kann, ohne dass dieser es in irgendeiner Hinsicht bemerkt.

Alle diese Dinge stellen vor allem für die Behandlung von Patienten mit einer chronischen Infektion einen enormen Vorteil dar, da es sich dabei oft um multiresistente Erreger handelt, gegen die entweder Antibiotika nur noch sehr begrenzt wirksam sind, oder solche verwendet werden müssen, die sehr unangenehme und teilweise gefährliche Nabenwirkungen auslösen. Zudem sind die Erreger bei diesen Patienten schon bekannt, man verliert also auch keine Zeit damit diese und die richtigen Phagen zu finden. Der Leidensdruck durch Nebenwirkungen verschwindet komplett und für manche besteht sogar eine Chance zur kompletten Genesung.

Bakteriophagen stellen also in zahlreichen Hinsichten die bessere Alternative zu Antibiotika dar, und sind somit nicht ohne Grund der Haupthoffnungsträger vieler Wissenschaftler im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen und multiresistente Keime.

Schlussfolgerung:

In diesem Travail personnel, habe ich versucht einen Mittelweg zwischen komplizierten wissenschaftlichen Erklärungen und oberflächlichen Zusammenfassungen über Antibiotika, Antibiotikaresistenzen und ihre Lösungen zu finden.

Ich habe beim Schreiben dieser Arbeit sowohl sehr viel neues dazugelernt, also auch mein Wissen über bestimmte Bereiche dieses Themas vertieft.

Mir ist klar geworden, dass das Thema der Antibiotikaresistenzen viel komplexer ist., als ich gedacht hatte und, dass das Problem auf 2 Ebenen zugleich passiert. Die Antibiotikakontamination die, die Entstehung der Resistenzen verursacht und die Übertragung der resistenten Keime, muss man, obwohl sie Teil des gleichen Problems sind, auf zwei verschiedene Weisen angehen, und sie unabhängig voneinander bekämpfen, damit überhaupt die Möglichkeit besteht, das Problem unter Kontrolle zu bekommen.

Entgegen meinen Erwartungen, findet zudem bei der Verordnung der Antibiotika, nicht genug Reflexion von Seiten des medizinischen Personals statt, was zu unnötigen und teilweise schlecht an die Infektion angepassten Verschreibungen führt. Es besteht in dieser Hinsicht noch viel Verbesserungsbedarf, vor allem da Ärzte und Krankenhausangestellte, eine Gewisse Vorbildfunktion gegenüber den Patienten erfüllen, und wenn sie, als Experten, nicht vorsichtig genug mit Antibiotika umgehen, ist die Wahrscheinlichkeit grösser, dass die Patienten ebenfalls unvorsichtiger damit umgehen.

Allgemein finde ich, dass mehr Wert auf innovative Lösungen, wie zum Beispiel die Phagentherapie gelegt werden soll. Sie wird, selbst als die vielversprechendste Lösung meiner Meinung nach, viel zu wenig finanziell unterstützt und ausgebaut und viel Fortschritt in diesem Bereich ist zu großen Teilen Grundlagen von früherer Forschung zu verdanken. Wenn dies schon der Fall bei einer der besten verfügbaren Lösungen ist, stellt sich die Frage wie viele vielversprechenden Lösungen nicht eine Chance hatten entdeckt zu werden, beziehungsweise ausgebaut zu werden. Die chronische Unterfinanzierung von wissenschaftlichen Bereichen, die buchstäblich für das Überleben der Menschheit relevant sind, ist meiner Meinung nach eine der größten Schwachstellen, die es allgemein im Kampf gegen globale Bedrohungen gibt. Es ist unglaublich wichtig, dass verschiedene Lösungsansätze erforscht werden können.

Antibiotika sind das perfekte Beispiel dafür, was passieren kann, wenn man sich zu sehr auf eine Lösung konzentriert und andere vernachlässigt.

Abschließend möchte ich noch sagen, dass obwohl ich während ich diesen Travail Personnel geschrieben habe, Zweifel daran hatte, ob dieses Thema die richtige Wahl war, ich der Meinung bin, dass das Schreiben dieser Arbeit mir sehr viel gebracht hat. Ich konnte durch diese Arbeit viel Nützliches lernen, was mein Verhalten, wenn ich zukünftig krank sein werde, sicherlich verändern wird Die Arbeit hat mir jedoch, was viel wichtiger ist, vor Augen geführt, dass mich an meinen Travaux personnels bisher der nichtwissenschaftliche Teil immer mehr Spaß gemacht hat, hat als der wissenschaftliche Teil, und dass mich das Erklären der Konzepte und Fakten immer mehr interessiert hat, als die Informationen selbst. Deshalb hat diese Arbeit mir, zusammen mit anderen Dingen, klar gemacht, dass ich doch lieber eine andere berufliche Richtung einschlagen möchte als das bisher der Fall war.

Quellenverzeichnis:

1.Bakterien

Bakterienzelle • Aufbau kompakt erklärt · [mit Video]

https://aware.essentialmeds.org/groups

Classification of Bacteria (Antibiotics - Lecture 1)

Aufbau eines Bakteriums

Opportunistischer Erreger - DocCheck Flexikon

Bakterium - DocCheck Flexikon

Pathogen - DocCheck Flexikon

2. Antibiotika

Antibiotikum - DocCheck Flexikon

Antibiotics prescriptions online: same-day evaluations

How antibiotics work

Bibliothek - StudySmarter

Antibiotics - Mechanisms of Action (Classification) and Antibiotic Resistance

Antibiotika–Wirkmechanismen–Übersicht (Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, Fluorchinolone, etc.)

Wirkmechanismen von Antibiotika

Glykopeptid-Antibiotikum - DocCheck Flexikon

Makrolidantibiotikum - DocCheck Flexikon

Chinolon - DocCheck Flexikon

Nitroimidazol-Derivat - DocCheck Flexikon

RAI-students - Start

Proliferation erklärt! Funktion, Aufgabe, Krankheiten & Störung » Krank.de

3. Antibiotikaresistenzen

Antibiotikaresistenz

Selektion und Resistenzmechanismen

Multiresistente Erreger

Resistenzübertragung und Transmission

Resistente Keime – Kommt die nächste Krankheitswelle aus den Ställen? I frontal

MRSA - DocCheck Flexikon

Mechanisms of antibiotic resistance

Basic Mechanisms of Antibiotic Resistance and Gene Spread by Marilyn Roberts, PhD

Punktmutation • Arten, Beispiele, Genmutation · [mit Video]

Antibiotikaresistenz – Wikipedia

Bibliothek - StudySmarter

Konjugation (Mikrobiologie) - DocCheck Flexikon

Antibiotikaresistenz - DocCheck Flexikon

Breitbandantibiotika: Zu oft für deutsche Kinder - DocCheck

Breitspektrum-Antibiotika

Wie breiten sich Antibiotikaresistenzen aus?

Large amounts of antibiotics are used in livestock, but several countries have shown this doesn't have to be the case - Our World in Data

Nutztierhaltung: Globaler Antibiotikaeinsatz steigt noch weiter - Spektrum der Wissenschaft

RAI-students - Start

Breitspektrum-Antibiotika

Entwicklung von Antibiotika: Mangelnde finanzielle Anreize | PTA-Forum

Bakterizidie - DocCheck Flexikon

4. Lösungen gegen Antibiotikaresistenzen

Rationale Antibiotikatherapie

Reserveantibiotikum - DocCheck Flexikon

Bakteriophagen – Wikipedia

Bakteriophagen statt Antibiotika: Wie Viren gegen gefährliche resistente Keime eingesetzt werden könnten | Krankheiten | Gesundheit | Verstehen | ARD alpha

Antibiotikaverbrauch: Info-Kampagnen zeigen Wirkung | APOTHEKE ADHOC

Microcombat | PRAN

Campaña PRAN 2024: Antibióticos, protegernos es su trabajo. El tuyo, usarlos bien | PRAN

Campaigns in Europe

ANTIBIOTIKA richtig einsetzen, ihre Wirksamkeit erhalten - Gesundheitsportal - Luxembourg

Fragen und Antworten zu Bakteriophagen - BfR

Europäischer Antibiotika-Tag am 18. November 2023 und Welt-Antibiotika-Woche vom 18.-24. November 2023 | HSC

Global use of antibiotics for livestock

Fragen und Antworten zu den Auswirkungen des Antibiotika-Einsatzes in der Nutztierhaltung - BfR

Tierhaltung und Antibiotikaresistenz - Welthungerhilfe