

Diplomarbeit

**Gefahren durch multiresistente Keime im klinischen
Alltag**

**Vor welche Probleme uns diese stellen und wie sehen die zu-
künftigen Behandlungsmethoden aus?**

eingereicht von

Konrad Peter König

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Herr Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Frau Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Imgard Lippe

Graz, am 22. Juni 2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22. Juni 2021

Konrad König eh

Vorwort

Die vorliegende Diplomarbeit behandelt im Rahmen einer Literaturrecherche die aktuelle Lage in der Resistenzentwicklung von Bakterien und die Erprobung alternativer Methoden im Kampf dagegen.

Die Recherche fand vom September 2020 bis März 2021 am Lehrstuhl für Pharmakologie.

Hauptaugenmerk soll in dieser Übersichtsarbeit auf den alternativen Methoden liegen, die uns in Zukunft helfen könnten, Resistenzentwicklungen zu vermeiden, zu umgehen und Lösungen zu finden. Vor allem spielt auch die Prävention und die Vermeidung der Entstehung von Resistenzen im Vorfeld einer Behandlung eine Rolle. Dafür wurde in Fachliteratur, medizinischen Datenbanken wie PubMed, UpToDate, Open Access Publikationen der Medizinischen Universität Graz, ISI Web of Knowledge: Datenbankportal, OvidSP: ACP Journal Club, EMBASE, Medline, Cochrane Library sowie Internetquellen nach aktuellen Studien und wissenschaftlichen Artikeln gesucht.

Das Thema der Resistenzlage und die mögliche Bekämpfung der multiresistenten Bakterien werden seit Jahren zu einem immer größeren Problem in unserer Welt und die Sensibilität dafür sollte, vor allem auch bei den jungen MedizinerInnen, steigen.

Da alle ÄrztInnen im klinischen Alltag mit der Therapie von Infektionskrankheiten mit Antibiotika konfrontiert werden, ist es eine gute Voraussetzung für den klinischen Alltag, sich allumfassend mit diesem überaus großen Themengebiet zu beschäftigen. Dabei schadet der wohl bekannte „Blick über den Tellerrand“ – in diesem Fall der Blick auch in die Veterinärmedizin, in andere Länder der Welt, in die Viehzucht, uvm. - definitiv nicht und erweitert den Horizont.

Danksagungen

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen um mit folgenden Zeilen ein Wort des Dankes auszusprechen, für jene Menschen die mir während meines Studiums zur Seite gestanden sind und auch zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler bedanken, der mir bei der Themenwahl und auch bei dem Inhalt dieser Arbeit freien Raum gelassen hat. Vielen Dank für die unkomplizierte Unterstützung und das Vertrauen. Ein Dankeschön auch an Frau Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irgard Lippe, die mich während des speziellen Forschungsmoduls sehr gut unterstützt hat, mir neue Denkanstöße auch abseits dieses Themas gegeben hat und mit der ich sehr interessante fachspezifische Themen besprechen konnte.

Ich möchte mich bei den Jungs bedanken, mit denen ich unvergessliche Momente in den Jahren während des Studiums erleben durfte. Ein großer Dank auch an alle meine Freunde, die das Leben lebenswert machen, denn der Mensch braucht soziale Kontakte.

Mein wohl größter Dank gilt meiner Familie – meiner Mutter, die immer für mich da ist und bisher immer mein zu Hause war, meinem Vater, mit dem ich Träume und Visionen teile, vielen Dank für die finanzielle Unterstützung während meiner Studienzeit, meiner Schwester, bei der ich die Gewissheit habe, immer auf sie zählen zu können, und meiner Oma, von der ich noch so viel mehr lernen könnte.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	xi
Zusammenfassung	xii
Abstract	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Bakterien	2
1.2 Antibiotika.....	6
1.2.1 Beta-Laktam-Antibiotika	6
1.2.2 Chinolone	11
1.2.3 Makrolide	11
1.2.4 Aminoglykoside.....	12
1.2.5 Glykopeptide	13
1.2.6 Tetrazykline.....	13
1.2.7 Kombinationstherapie	14
1.2.8 Reserveantibiotika	14
1.3 Resistenzen.....	21
1.4 Arten von Resistenzen	21
1.4.1 Die natürliche Resistenz.....	21
1.4.2 Die erworbene Resistenz.....	22
1.4.3 Kreuzresistenz	22
1.5 Resistenzmechanismen	23
1.5.1 Produktion antibiotikaabbauender Enzyme	23
1.5.2 Ausbildung antibiotikaunempfindlicher Zielstrukturen.....	25
1.5.3 Permeabilitätsbarriere	26
1.5.4 Aktiver Efflux.....	26
1.6 Multiresistente Erreger.....	27
1.6.2 Risikofaktoren	28
1.6.3 Methicillin resistenter Staphylococcus aureus	29
1.6.4 Vancomycin resistente Enterokokken	35
1.6.5 Multiresistente gramnegative Stäbchen	38
1.7 Resistenzentwicklungen in Österreich durch Lebensmittel und Nutztiere am Beispiel von Salmonellen.....	44
1.8 Antibiotikaresistenzen bei Nutztieren.....	45

1.8.1	Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotika in der Nutztierhaltung	46
1.8.2	Resistente Keime in Lebensmitteln	46
1.8.3	Antibiotika-Vertriebsmengen in der Veterinärmedizin in Österreich	47
1.9	Antibiotika-Resistenzstrategie in Deutschland.....	48
2	Material und Methoden	49
3	Ergebnisse.....	50
3.1	Bacteriocine.....	50
3.1.1	Bacteriocine von Gramnegativen Bakterien	51
3.1.2	Bacteriocine von grampositiven Bakterien	52
3.1.3	Einsatzgebiete von Bacteriocinen.....	52
3.2	Immunsystem stärken	55
3.2.1	Sport.....	55
3.2.2	Immunonutrition.....	56
3.3	Essentielle Öle	62
3.4	Phagentherapie.....	64
3.5	Neue Antibiotika.....	67
3.5.1	Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin.....	67
3.5.2	Linezolid und Tedizolid	67
3.5.3	Delafloxacin	68
3.5.4	Finafloxacin.....	69
3.5.5	Ozenoxacin.....	69
3.5.6	Nemonoxacin.....	69
3.5.7	Plazomicin	70
3.5.8	Eravacyclin.....	70
3.5.9	Omadacyclin.....	70
3.6	β -Lactamasen Inhibitoren.....	71
3.6.1	Sulbactam.....	71
3.6.2	Avibactam	72
3.6.3	Zidebactam	72
3.7	Effluxpumpen-Inhibitoren.....	73
3.8	Quorum Sensing	73
3.9	Virulenz-Gene-Inhibitoren	76
3.10	Antimikrobielle Peptide	77
3.10.1	Mechanismen.....	77
3.10.2	Medikamente	78
3.10.3	Makrocyclische Verbindungen.....	78
3.10.4	Defensine.....	79
3.10.5	Technische Kationische AMPs.....	79

3.10.6	SNAPPS	80
3.10.7	Monoklonale Antikörper.....	80
3.11	Nanotechnologie	81
3.11.1	Liposomen.....	82
3.11.2	Polylactid-co-Glycolid.....	83
3.11.3	Silber.....	83
3.11.4	2D Nanomaterialien.....	84
3.12	Lichtaktivierte antimikrobielle Therapie.....	84
4	Diskussion	87
5	Literaturverzeichnis.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ABSSSIs.....	acute bacterial skin and skin structure infections
AgNPs.....	Silbernanopartikel
CA-MRSA.....	Community-acquired / Community-associated-MRSA
ClpP.....	Proteolytische Untereinheit der Protease
CRP.....	C-reaktivem Protein
E. coli.....	Escherichia coli
ESBL.....	Extended-Spectrum-Betalaktamasen
FDA.....	Food and Drug Administration
H. influenza.....	Haemophilus influenza
HCA.....	Hospital associated community onset
HA-MRSA.....	Healthcare-acquired / Healthcare-associated-MRSA
HRSV.....	Humanen Respiratorischen Synzytial Viren
H. pylori.....	Helicobacter pylori
IFN.....	Interferon
K.pneumoniae.....	Klebsiella pneumonia
LA-MRSA.....	Lifestock-associated-MRSA
mAb.....	monoklonalen Antikörpern
MDR.....	Multidrug Resistance Bakterien
MRE.....	multiresistente Erreger
MRGN.....	multiresistente gramnegative Erreger
MSSA.....	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
MRSA.....	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
ORSA.....	Oxacillin-resistenter Staphylococcus aureus
OSSA.....	Oxacillin-sensibler Staphylococcus aureus
PACT.....	Photodynamische antimikrobielle Chemotherapie
PBP.....	Penicillinbindendes Protein
PDT.....	Photodynamische Therapie
PLGA.....	Polylactid-co-Glycolid
P. aeruginoso.....	Pseudomonas aeruginosa
PVL.....	Panton-Valentine-Leukozidin
S. aureus.....	Staphylococcus aureus
SNAPPs.....	Structurally nanoengineered antimicrobial polypeptide polymers

SSSS..... Staphylococcal scalded skin syndrome
VRE..... Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO..... Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Bakterielle Resistenzmechanismen	23
Abbildung 2 Penicillin-Resistenz durch Beta-Lactamasen	24
Abbildung 3 Resistenzmechanismen gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika	25
Abbildung 4 Veränderung der Zielstruktur	25
Abbildung 5 Penetrationsresistenz und Effluxpumpen	26
Abbildung 6 Entwicklung der Antibiotika-Resistenz bei Staphylokokken	30
Abbildung 7 MRSA Verbreitung in Europa	31
Abbildung 8 MRSA Nachweisrate von 1992 bis 2019	32
Abbildung 9 MSSA–Resistenztestung	33
Abbildung 10 MRSA Resistenztestung	34
Abbildung 11 Resistenztestung <i>E. faecalis</i> am LKH-Graz	37
Abbildung 12 Resistenztestung <i>E. faecium</i> am LKH-Graz	37
Abbildung 13 Verschiedene Resistenzmechnismen am Beispiel von <i>P. aeruginosa</i>	39
Abbildung 14 <i>Escherichia coli</i> (alle incl. ESBL und MRGN)	40
Abbildung 15 <i>Escherichia coli</i> (ESBL positiv)	41
Abbildung 16 Verteilung der Proben von <i>E. coli</i> aus verschiedenen Bereichen	42
Abbildung 17 Vergleich <i>E. coli</i> ESBL Erstisolate zwischen LKH-Graz und Niedergelassenen	42
Abbildung 18 Vergleich der Anzahl Patienten mit MRSA und ESBL-Bildnern in Graz	43
Abbildung 19 Anzahl aller ESBL Isolate in Graz im Jahr 2019	43

Abbildung 20 Schematische Darstellung der belastungsinduzierten Leukozytose	55
Abbildung 21 Einfluss körperlicher Aktivität auf das Immunsystem	56
Abbildung 22 Veranschaulichung der Phagentherapie	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Allgemeine Übersicht über die Bakterien	3
Tabelle 2 Wirkungsmechanismen der Antibiotika	6
Tabelle 3 Penicilline im Überblick	8
Tabelle 4 Übersicht der Cephalosporine	10
Tabelle 5 Übersicht über die Carbapeneme	10
Tabelle 6 Übersicht über die Fluorchinolone	11
Tabelle 7 Übersicht über die Makrolide	12
Tabelle 8 Übersicht über die Aminoglykoside	12
Tabelle 9 Übersicht über die Glykopeptide	13
Tabelle 10 Übersicht über die Tetrazykline	13
Tabelle 11 Übersicht über aktuelle Reserveantibiotika und ihrer Anwendung	16
Tabelle 12 Bakterielle Resistenzmechanismen	23
Tabelle 13 Übersicht über die antibiotikaabbauenden Enzyme	24
Tabelle 14 Resistenzanteil der humanen Salmonella Infantis Erstisolate-Österreich	44
Tabelle 15 EOs bei der Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege	63
Tabelle 16 Antimikrobielle Eigenschaften von Peptiden	78

Zusammenfassung

Einleitung

Die Entstehung und Verbreitung von resistenten Bakterien ist ein bedeutsames Problem und führt in Gesundheitseinrichtungen oft zu schwerwiegenden Infektionen, die immer komplizierter therapierbar sind. Jährlich sterben allein in der Europäischen Union etwa 25.000 Menschen an diesen Keimen. Als letzter Ausweg aus diesem Teufelskreis bleiben die Reserveantibiotika. Aber was passiert, wenn auch diese Therapieoption uns nicht mehr zur Verfügung steht und die Pharmaindustrie zu wenig finanziellen Anreiz in der Entwicklung neuer Antibiotika sieht?

2050 sollen unsere jetzigen Antibiotika keine Wirksamkeit mehr haben. Wir laufen dem ganzen Geschehen hinterher – die Zeit rennt.

Material und Methoden

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturübersichtsarbeit. Zur Literaturrecherche wurden Fachliteratur, PubMed sowie anderen Internetquellen herangezogen um einen systematischen Überblick über das weitreichende Gebiet der Bakteriologie, Antibiotika und Resistenzmechanismen zu bekommen. Außerdem wurde das Hauptaugenmerk auf die Alternativen Behandlungsmethoden gelegt.

Schlüsselwörter: multidrug resistant, vancomycin resistance, VRE, Antibiotic resistance and alternative methods, antimicrobial resistance, Antibiotic resistance alternative therapies, bacteriocins, phage therapy, MRSA, Methicillin-Resistant, Staphylococcus aureus, methicillin resistance, geography, antibiotic stewardship

Ergebnisse

Die Entwicklungen von Resistenzen sind ein natürliches Phänomen und sichern den Bakterien das Überleben. Durch den Selektionsdruck, den sie durch Antibiotika erfahren, überleben nur die Bakterien, die Wege und Mechanismen gefunden haben, um den bakteriostatischen und bakteriziden Wirkungen der Medikamente zu entgehen. Die Resistenzmechanismen dieser Stämme kann nicht mehr aufgehalten werden.

Kernpunkte im Kampf gegen multiresistente Keime müssen die Entwicklung neuer Antibiotika und deren Alternativen dazu sein. Die Zusammenarbeit von verschiedener Organisation zum Verbrauch von Antibiotika muss optimiert werden. Dazu gibt es Konzepte wie

das „Antibiotic Stewardship“. Der Gebrauch in der Human- und Veterinärmedizin, aber auch in der Landwirtschaft sollte streng kontrolliert und vor allem dokumentiert werden.

Schlussfolgerung

Abzuwarten bleibt, ob die ungünstigen Prognosen der Resistenzentwicklungen abgewendet werden können. Der Gedanke, Antibiotika hervorzubringen, wogegen Bakterien keine Resistenzmechanismen entwickeln können, ist ein Irrglaube. Daher sollten alternative Methoden und präventive Maßnahmen besser untersucht werden. Neue Ansätze brauchen werden gebraucht, um aus diesem schier unausweichlichen Teufelskreislauf befreit zu werden.

Abstract

Introduction

The genesis and spread of resistant bacteria are a significant problem and often lead to serious infections in healthcare facilities that are becoming increasingly difficult to treat. Every year around 25,000 people die from these germs in the European Union alone. The reserve antibiotics remain the last resort out of this vicious circle. But what happens if this therapy option is no longer available? And what happens if the pharmaceutical industry sees too little financial incentive in the development of new antibiotics?

In 2050 it is expected that the current antibiotics will no longer be effective. Things are getting out of hand - time is running out.

Material and Methods

The present diploma thesis is a literature review. For the literature research specialist literature, PubMed and other internet sources were used to get a systematic overview of the extensive field of bacteriology, antibiotics and resistance mechanisms. In addition, the main focus was placed on the alternative treatment methods.

Keywords: multidrug resistant, vancomycin resistance, VRE, Antibiotic resistance and alternative methods, antimicrobial resistance, Antibiotic resistance alternative therapies, bacteriocins, phage therapy, MRSA, Methicillin-Resistant, Staphylococcus aureus, methicillin resistance, geography, antibiotic stewardship

Results

The development of resistance is a natural phenomenon and ensures that bacteria survive. Due to the selection pressure they experience from antibiotics, only those bacteria survive that have found ways and mechanisms to evade the bacteriostatic and bactericidal effects of those drugs. The resistance mechanisms of these strains can no longer be stopped.

The core points in the fight against multi-resistant germs must be the development of new antibiotics and their alternatives. The cooperation between different organizations on the consumption of antibiotics must be optimized. For that matter there are also concepts such as “Antibiotic Stewardship”. Use in human and veterinary medicine but also in agriculture should be strictly controlled and, above all, documented.

Conclusion

It remains to be seen whether the unfavorable prognosis for the development of resistance can be averted. Thoughts about an antibiotic against which no resistance mechanism can be developed by bacteria are a misconception. Therefore, alternative methods and preventive measures should be better explored. We need new approaches to free ourselves from this inevitable vicious cycle.

1 Einleitung

Die multiresistenten Bakterien werden auf der ganzen Welt zunehmend mehr. Wissenschaftler vermuten, dass im Jahre 2050 keine wirksamen Antibiotika vorhanden seien, falls keine Neuentwicklungen auf den Markt gebracht würden (1).

Der übermäßige Einsatz von Antibiotika hat die menschliche Zivilisation aufgrund der Eskalation der Antibiotikaresistenz vor beispiellose Herausforderungen gestellt. Antimikrobielle Resistenz ist ein natürliches Phänomen, wenn Mikroben antimikrobiellen Wirkstoffen ausgesetzt sind. Nicht nur der übermäßige Einsatz von Antibiotika im Gesundheitswesen, in der Landwirtschaft und in der Umwelt (2), sondern auch der unangemessene Antibiotikakonsum, sowie unangemessene Entscheidungen, eine unzureichende Dosierung und die schlechte Einhaltung der Behandlungsrichtlinien, tragen zu den immer höher werdenden Antibiotikaresistenzen bei (3).

Die Therapie von multiresistenten Bakterien ist begrenzt (2). Die Hauptgründe sind ein Mangel an neuer Arzneimittelentwicklung aufgrund verringerter wirtschaftlicher Anreize und die Herausforderung durch regulatorische Anforderungen (4).

Auf eine mögliche alternative Behandlung von Bakterien und auch auf eine Prophylaxe für die Stärkung des Immunsystems wird in dieser Arbeit eingegangen.

In den letzten zwei Jahrzehnten berichteten öffentliche Gesundheitsbehörden über den dramatischen Anstieg arzneimittelresistenter Krankheitserreger, eine besorgniserregende Situation, die die Weltgesundheitsorganisation veranlasste, in ihrem Überwachungsbericht 2014 eine neue „preantibiotische Ära“ zu erklären (5).

Weltweit steigt die Schätzung auf 700 000 Todesfälle pro Jahr. Zukünftige Vorhersagen sind alarmierend: Treten keine Veränderungen ein, sterben 2050 10 Millionen Menschen an resistenten Mikroorganismen (5).

ESKAPE-Pathogene¹

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*

¹ in der Infektiologie gebräuchliches Akronym, um multiresistente Bakterien zu beschreiben, die häufig bei

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter*-Arten

gehören zu den häufigsten opportunistischen² Pathogenen bei nosokomialen³ Infektionen. Diese Krankheitserreger unterscheiden sich von anderen Keimen durch die Entwicklung einer hohen Antibiotikaresistenz. Vor allem deswegen sollten zeitgemäße Therapiestrategien weiter untersucht werden, die potenzielle Optionen zur Bekämpfung von ESKAPE-Bakterien darstellen (6).

Das Akronym ESKAPE spiegelt die Fähigkeit dieser Organismen wider, Resistenzmechanismen zu entwickeln und so der Ausrottung durch konventionelle Therapien zu trotzen, was für eine weitgehende Morbidität und Mortalität bei Patienten verantwortlich ist (7).

1.1 Bakterien

Sie besitzen nur eine Größe von wenigen Mikrometern und sind für das menschliche Auge faktisch unsichtbar. Sie sind einfach gebaut und besiedeln die Erde seit etwa vier Milliarden Jahren (8).

Trotz dieser harmlosen Beschreibung stellen sie uns vor große Probleme. Das Eindringen von Bakterien in den menschlichen Organismus wird als bakterielle Kolonisation bezeichnet, nicht immer kommt es dabei zu Symptomen, Schmerzen oder Fieber. Unser Immunsystem verfügt über Techniken, wie es sich gegen diese Art von Angriffen schützt. Bakterien kommen im menschlichen Körper auch physiologisch vor, so zum Beispiel bei der Besiedlung der Hautflora oder der des Dickdarms (9).

Schon Charles Darwin⁴ konnte um 1833 auf einer Weltreise beobachten, dass Arten wandelbar sein müssen. In seiner Selektionstheorie, die noch heute ihre Gültigkeit hat, erklärt er, dass Individuen einer Art sich immer in einer kleinen erblichen Anlage unterscheiden. Es überleben diejenigen, die am besten an die Umwelt angepasst sind und sich auch modifizieren können (8).

² Ziehen einen Vorteil aus einem geschwächten Immunsystem aufgrund einer Primärerkrankung

³ Krankenhausinfektion

⁴ Naturwissenschaftler, der von 1809 bis 1882 lebte.

Tabelle 1 Allgemeine Übersicht über die Bakterien

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (10)

	Kokken		Stäbchen	
	grampositiv	gramnegativ	grampositiv	gramnegativ
Fakultativ aerob	Staphylococcus ➤ <i>S. aureus</i> ➤ <i>S. epidermidis</i> ➤ <i>S. saprophyticus</i>		Bacillus ➤ <i>B. anthracis</i> ➤ <i>B. cereus</i>	Salmonella ➤ <i>S. typhi</i> ➤ <i>S. typhimurium</i>
	Streptococcus ➤ <i>S. pyogenes</i> ➤ <i>S. agalactiae</i> ➤ <i>S. bovis</i> ➤ <i>S. pneumoniae</i>		Corynebacterium ➤ <i>C. diphtheriae</i>	Yersinia ➤ <i>Y. enterocolitica</i> ➤ <i>Y. pestis</i>
	Enterococcus ➤ <i>E. faecalis</i> ➤ <i>E. faecium</i>		Listeria ➤ <i>L. monocytogenes</i>	Shigella spp.
				Escherichia ➤ <i>E. coli</i>
				Citrobacter spp.
				Klebsiella ➤ <i>K. pneumoniae</i>
				Enterobacter ➤ <i>E. cloacae</i>
				Proteus ➤ <i>P. mirabilis</i> ➤ <i>P. vulgaris</i>
				Morganella ➤ <i>M. morganii</i>
				Serratia ➤ <i>S. marcescens</i>
			Vibrio ➤ <i>V. cholerae</i>	
			Pasteurella ➤ <i>P. multocida</i>	
			Haemophilus ➤ <i>H. influenza</i>	
			Gardnerella ➤ <i>G. vaginalis</i>	

aerob	<p>Neisseria</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>N. meningitides</i> ➤ <i>N. gonorrhoeae</i> <hr/> <p>Moxarella</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>M. catarrhalis</i> 	<p>Mycobacterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>M. tuberculosis</i> ➤ <i>M. bovis</i> ➤ <i>M. lepra</i> ➤ <i>MOTT</i> <hr/> <p>Nocardi</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>N. asteroides</i> 	<p>Pseudomonas</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>P. aeruginosa</i> <hr/> <p>Legionella</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>L. pneumophila</i> <hr/> <p>Bordetella</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>B. pertussis</i> <hr/> <p>Francisella</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>F. tularensis</i> <hr/> <p>Brucella</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>B. abortus</i> ➤ <i>B. melitensis</i> 	
	mikroaerophilie			<p>Bartonella</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>B. henselae</i> <hr/> <p>Campylobacter</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>C. jejuni</i> <hr/> <p>Helicobacter</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>H. pylori</i>
	anaerob	<p>Peptococcus spp.</p> <hr/> <p>Peptostreptococcus</p>	<p>Veilonella spp.</p>	<p>Actinomyces</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>A. israelii</i> <hr/> <p>Propionibacterium</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>P. acnes</i> <hr/> <p>Clostridium</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>C. perfringens</i> ➤ <i>C. tetani</i> ➤ <i>C. botulinum</i> ➤ <i>C. difficile</i>

Schraubenbakterien	Spiroaetaceae	Treponema ➤ T. pallidum
		Borrelia ➤ B. burgdorferi
	Leptospiraceae	Leptospira ➤ L. interrogans
zellwandlose Bakterien		Mycoplasma ➤ M. pneumoniae ➤ M. hominis
		Ureaplasma ➤ U. urealyticum
obligat intrazelluläre Bakterien	Chlamydien	Chlamydia ➤ C. trachomatis
		Chlamydophila ➤ C. psittaci ➤ C. pneumoniae
	Rickettsiaceae	Rickettsia ➤ R. prowazekii
		Orientia ➤ O. tsutsugamushi
		Coxiella ➤ C. burnetii
		Ehrlichia ➤ E. chaffeensis

1.2 Antibiotika

Antibiotika werden als medizinische Maßnahmen gegen bakterielle Infektionen eingesetzt. Diese Medikamente besitzen entweder eine bakterizide oder eine bakteriostatische Wirkung. Während bakteriostatische Stoffe das Wachstum und damit die Vermehrung von Mikroorganismen stören, töten bakterizide Medikamente die Bakterien. Diese Unterschiede lassen sich anhand der Wirkungsmechanismen erklären (9).

- **Störung der Zellwandsynthese**
- **Bildung falscher Poren in der Zytoplasmamembran**
- **Störung der Proteinsynthese**
- **Störung der Folsäuresynthese**
- **Störung der DNA-Struktur und Replikation**

Tabelle 2 Wirkungsmechanismen der Antibiotika

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

Eine andere entscheidende Bedeutung spielt das Wirkspektrum. Ist die Zeit für ein Antibiogramm in manchen schweren Fällen nicht gegeben, so ist es sinnvoll, eine kalkulierte antibakterielle Therapie zu starten. Bei dieser richtet sich ein breites Wirkspektrum gegen die Keime. Breitspektrum-Antibiotika⁵ decken eine Vielzahl von Erregern mit verschiedenen Eigenschaften ab (9).

Sind die Erreger identifiziert und das Antibiogramm erfolgt, wird die gezielte antibakterielle Therapie mit einem Antibiotikum mit einem schmalen Wirkspektrum verwendet. Schmalspektrum-Antibiotika wirken zum Beispiel nur auf wenige grampositive oder auf nur wenige gramnegative Erreger (9).

1.2.1 Beta-Laktam-Antibiotika

Beta-Laktame enthalten einen Beta-Laktam-Ring als chemische Struktur und stören die bakterielle Synthese der Zellwand. Sie sind die am häufigsten verwendete Klasse von Antibiotika. Seit der Entdeckung von Benzylpenicillin in den 1920er Jahren wurden Tausende neuer Penicillinderivate und verwandte Beta-Laktam-Klassen von Cephalosporinen, Ce-

⁵ Carbapeneme, Fluorchinolone der Gruppe III und IV sowie Piperacillin/Tazobactam sind die Substanzen mit dem breitesten Wirkspektrum

phamycinen, Monobactamen und Carbapenemen entdeckt. Jede neue Klasse von Beta-Laktam wurde entwickelt, um entweder das Aktivitätsspektrum zu erweitern oder um Resistenzmechanismen anzugehen, die in der Zielbakterienpopulation aufgetreten sind.

Die Resistenz gegen Beta-Laktame beruht hauptsächlich auf bakteriell hergestellten Beta-Laktamaseenzymen, die den Ring hydrolysieren und dadurch das Arzneimittel inaktivieren. Der neueste Versuch, Resistenzen zu umgehen, ist die Entwicklung neuer Breitband-Beta-Laktamase-Inhibitoren, die gegen viele problematische Beta-Laktamasen wirken, einschließlich Cephalosporinasen und Carbapenemasen auf Serinbasis, die die therapeutischen Möglichkeiten stark einschränken (11).

Jedes Medikament dieser Gruppe besitzt den β -Lactame-Ring, wodurch sich der gleiche Wirkungsmechanismus erklärt. Diese Struktureigenschaft ist für die antibakterielle Wirkung verantwortlich (12).

Sie fixieren irreversibel die Penicillin-bindenden Proteine und provozieren dadurch eine Störung der Zellwandsynthese. Es handelt sich um eine bakterizide Wirkung (9).

Die Beta-Lactam-Antibiotika im Überblick (9).

- Penicilline
- Cephalosporine
- Monobactame
- Carbapeneme

Dazu wird in der Therapie häufig ein Beta-Lactamase-Inhibitor gegeben, um die Wirksamkeit zu erhöhen (13).

- Clavulansäure
- Sulbactam
- Tazobactam
- Avibactam

1.2.1.1 Penicilline

Eine große Gruppe unter den Beta-Laktame-Antibiotika stellen die Penicilline dar. Diese werden in fünf Klassen unterteilt. Sie unterscheiden sich lediglich in ihren Seitenketten, dadurch haben die Penicilline verschiedene Eigenschaften und ein verändertes Wirkungsspektrum (9).

Diese Antibiotika können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und besitzen keine Wirksamkeit gegen intrazelluläre Erreger. Die häufigste Nebenwirkung stellt die Penicillin-Allergie⁶ da (9).

Klassische Penicilline	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Penicillin G ➤ Penicillin V 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ insb. grampositiv (hochpotent bei Streptokokkeninfektion) ✓ einzelne gramnegative Erreger
Isoxazolympenicilline	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Oxacillin⁷ ➤ Flucloxacillin ➤ Dicloxacillin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Staphylokokken
Aminopenicilline	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Amoxicillin ➤ Ampicillin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ grampositiv ✓ wenige gramnegative Erreger
Acylaminopenicilline	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Piperacillin ➤ Mezlocillin ➤ Azlocillin ➤ Apalcillin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ grampositiv (Insb. Streptokokken und Enterokokken) ✓ zahlreiche gramnegative Erreger inkl. Pseudomonas
Phenoxympenicilline	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Penicillin V ➤ Propicillin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ β-hämolyisierende grampositive Streptokokken der Lancefield-Gruppe A

Tabelle 3 Penicilline im Überblick

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (10)

⁶ Bis zu 10%

⁷ Ist ein S.-aureus-Stamm gegen Oxacillin sensibel, wird er als OSSA (= Oxacillin-sensibler S. aureus) bezeichnet. Ist er dagegen resistent, wird er als ORSA (= Oxacillin-resistenter S. aureus) bezeichnet. Allerdings wird die Bezeichnung MSSA bzw. MRSA häufiger verwendet (12).

1.2.1.2 Cephalosporine

Der Pilz *Cephalosporium acremonium* ist namensgebend für diese Gruppe der Antibiotika. Unterteilen kann man diese in parentale und orale Cephalosporine. Eine andere gängige Unterteilung lässt Tabelle 7 erkennen (9).

Cephalosporine sind gegen eine Vielzahl von Bakterien wirkungslos, dazu zählen

- ✎ *Enterokokken*
- ✎ *Listerien*
- ✎ *Penicillin-resistente Pneumokokken*
- ✎ *MRSA*
- ✎ *Chlamydien*
- ✎ *Mykoplasmen*
- ✎ *Campylobacter jejuni*
- ✎ *Clostridium difficile*

Beta-Laktamasen der gramnegativen Keime inaktivieren die Cephalosporine. Vor allem die plasmidkodierte, konstitutiv exprimierte Beta-Laktamase inaktivieren Cephalosporine der Gruppe 1. Medikamente der Gruppe 2 und 3 sind gegen hydrolytische Aktivität besser geschützt. Es kann jedoch zu einer Überexpression von chromosomal kodierten Beta-Laktamasen kommen. Diese inaktivieren Cephalosporine der Gruppe 2 und 3. Man spricht von einer sekundären Resistenz (9).

Cephalosporine der 1. Generation	➤ Cefazolin	✓ grampositiv ✓ wenige gramnegative Erreger
Cephalosporine der 2. Generation	➤ Cefuroxim	✓ grampositiv ✓ zahlreiche gramnegative Erreger
Cephalosporine der 3. Generation (3a)	➤ Ceftriaxon ➤ Cefotaxim	
Cephalosporine der 3. Generation	➤ Ceftazidim	✓ grampositiv (teils unzureichende Staphylokokken-wirksamkeit)

Generation (3b)		✓ zahlreiche gramnegative Erreger
Cephalosporine der 4. Generation	➤ Cefepim	<ul style="list-style-type: none"> ✓ grampositiv (gute Staphylokokkenwirksamkeit) ✓ zahlreiche gramnegative Erreger ✓ Cefepim vereint die Staphylokokkenwirksamkeit der Gruppe 3a und die Pseudomonaswirksamkeit der Gruppe 3b und begründet damit die 4. Generation
Cephalosporine der 5. Generation	➤ Ceftarolin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ grampositiv ✓ <i>MRSA</i>⁸ ✓ zahlreiche gramnegative Erreger (NICHT wirksam gegen Pseudomonas)

Tabelle 4 Übersicht der Cephalosporine

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

1.2.1.3 Carbapeneme

Carbapeneme fallen durch ihr breites Wirkungsspektrum auf. Die vier Vertreter dieser Gruppe sind relativ stabil gegenüber den meisten Beta-Laktamasen. Aufgrund dessen sind sie sehr beliebt als Reserveantibiotika (9).

Der weltweite Anstieg der *ESBL-bildender Enterobacteriaceae* hat in naher Vergangenheit zum vermehrten Einsatz von Carbapenemen geführt (14).

➤ Imipenem	<ul style="list-style-type: none"> ✓ grampositiv ✓ zahlreiche gramnegative Erreger (z.T. auch <i>ESBL</i>⁹) ✓ Pseudomonas
➤ Meropenem	
➤ Ertapenem	
➤ Doripenem	

Tabelle 5 Übersicht über die Carbapeneme

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

⁸ Es handelt sich bei Ceftarolin um das erste und bisher einzige zugelassene *MRSA*-wirksame Cephalosporin. Es wird als 5. Generations-Cephalosporin bezeichnet, was theoretisch eine noch stärkere gramnegative Wirkung vermuten lassen könnte. Herausragend ist aber die starke Wirkung im grampositiven Bereich, die sogar *MRSA* mit einschließt.

⁹ *ESBL*-Keime mit Resistenzen gegen 3 der 4 antibiotischen Leitsubstanzen sind meistens gegenüber Meropenem und Imipenem noch sensibel

1.2.2 Chinolone

Fluorchinolone hemmen die Topoisomerase II und IV und besitzen eine bakterizide Wirkung (9).

Fluorchinolone Gruppe I und II	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Norfloxacin (I) ➤ Ciprofloxacin (II) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ insb. gramnegativ¹⁰ ✓ Ciprofloxacin auch Pseudomonas
Fluorchinolone Gruppe III und IV	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Levofloxacin (III) ➤ Moxifloxacin (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ gramnegativ ✓ grampositiv ✓ Moxifloxacin: Anaerobier

Tabelle 6 Übersicht über die Fluorchinolone

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

Häufig werden diese Antibiotika bei Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen mit gramnegativen Erregern, Haut-, Weichteil-, Knocheninfektionen und gastrointestinalen Infektionen verabreicht (9).

1.2.3 Makrolide

Erythromycin entsteht aus dem *Streptomyces erythreus*¹¹. Es ist das prototypische Antibiotikum dieser Gruppe. Alle anderen Wirkstoffe sind synthetische Abkömmlinge, die an Erythromycin angelegt sind (9).

Diese Wirkgruppe hemmt die bakterielle Proteinbiosynthese durch die Bindung an der ribosomalen 50S- Untereinheit. Sie wirkt demnach bakteriostatisch (9).

Makrolide werden vorwiegend für atypische Erreger wie sich intrazellulär vermehrende Bakterien¹² und zellwandlosen Keime¹³ verwendet (9).

¹⁰ Bei Harnwegsinfektionen

¹¹ Grampositives Bakterium

¹² Legionellen, Chlamydien

¹³ Mykoplasmen

➤ Erythromycin	✓ intrazelluläre Erreger (bspw. Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien)
➤ Azithromycin	✓ einige grampositive und gramnegative Erreger
➤ Roxithromycin	✓ keine Wirkung auf Enterobacteriaceae
➤ Clarithromycin	

Tabelle 7 Übersicht über die Makrolide

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

1.2.4 Aminoglykoside

Aminoglykoside hemmen intrazellulär die bakterielle Proteinbiosynthese. Ihre bakterizide Wirkung persistiert eine relativ lange Zeit¹⁴. Die gesamte Tagesdosis wird morgens verabreicht, wobei Amikacin am wenigsten Resistenzen bei Bakterien hervorruft (9).

➤ Gentamicin	✓ Eingeschränkt grampositiv
➤ Tobramycin	✓ Gramnegativ
➤ Streptomycin	✓ Synergistisch bei Enterokokken
➤ Amikacin	✓ Pseudomonas
	✓ Tuberkulose-Erreger

Tabelle 8 Übersicht über die Aminoglykoside

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

Aminoglykoside werden mit β -Lactam-Antibiotika verabreicht, da sie zusammen starke synergistische Effekte aufweisen. Angriffsorte sind der Aufbau der Zytoplasmamembran und die Zellwandsynthese. Eine weitere positive Kombinationsmöglichkeit wäre auch die Gabe zusammen mit Vancomycin (9).

Mögliche Kombinationen wären demnach:

- ✓ Pseudomonaden
 - Aminoglykosid und Piperacillin
- ✓ Listerien
 - Aminoglykosid und Ampicillin
- ✓ Klebsiellen

¹⁴ Postantibiotischer Effekt

- Aminoglykosid und Cephalosporine

1.2.5 Glykopeptide

Die Wirkstoffe der Glykopeptide sind ausschließlich gegen grampositive Keime¹⁵ effizient. Sie werden zum Beispiel bei Infektionen mit *Staphylokokken* und auch *MRSA* eingesetzt (9).

➤ Vancomycin	✓ nur grampositiv
➤ Teicoplanin	

Tabelle 9 Übersicht über die Glykopeptide

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

1.2.6 Tetrazykline

Ursprünglich stammen Tetrazykline von *Streptomyces*-Arten. Sie binden an den 30S-Untereinheiten des Ribosoms. Tetrazykline wirken dadurch bakteriostatisch. Sie müssen über bestimmte Transporter in das Bakterieninnere gelangen (9).

Tetracycline	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Doxycyclin ➤ Tetracyclin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Penicillin-ähnlich ✓ einige grampositive Erreger ✓ einzelne gramnegative Erreger ✓ intrazelluläre Erreger (Bspw. Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien)
Glycylcycline	➤ Tigecyclin	<ul style="list-style-type: none"> ✓ grampositiv ✓ gramnegativ

Tabelle 10 Übersicht über die Tetrazykline

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

¹⁵ Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken (auch MRSA)

1.2.7 Kombinationstherapie

Eine Kombination verschiedener Antibiotika ist nicht immer sinnvoll. Auch hat sie im Vergleich zu der Monotherapie oft keinen wirksameren Outcome. In manchen Fällen ist sie aber dennoch wichtig und notwendig (9).

Bei nosokomialer Pneumonie, bei welcher die Erreger noch nicht bekannt sind, aber der Verlauf sehr kritisch ist, wird versucht, das Wirkungsspektrum zu erweitern. Ein Beispiel wäre die Gabe eines Cephalosporins der 2. oder 3. Generation und eines Makroliden. Dadurch werden atypische Bakterien, Pneumokokken und *H. influenzae* bekämpft. Auch bei Mischinfektionen mit anaeroben und aeroben Keimen ist eine Kombinationstherapie sehr sinnvoll (9).

Synergistisch wirkende Medikamente stellen begleitend eine gute Unterstützung dar. Dadurch wird die antibakterielle Wirksamkeit gestärkt und treu nach dem Motto „hit hard and early“ gehandelt. Ein schon beschriebenes Beispiel ist unter dem Punkt 1.2.1 zu finden. Es beschreibt die Gabe von Beta-Laktam-Antibiotika und die Beta-Laktamase-Hemmstoffe (9).

Von Vorteil ist die Verabreichung mehrerer Antibiotika auch als Vorbeugung zur Resistenzentwicklung. Überleben die Bakterienstämme eine Monotherapie, so ist die Gefahr groß, dass sie Resistenzen entwickeln oder entwickelt haben. Dies umgeht man mit einem synergistischen Angriff oder einem weiteren Wirkungsspektrum (9).

1.2.8 Reserveantibiotika

Diese Antibiotika sollten nur bei resistenten oder sogar multiresistenten Keimen eingesetzt werden (9).

Die grundlegende Therapie wird auch bei multiresistenten Erregern erst einmal beibehalten. Dazu zählen auch die Therapiedauer, die Überwachung der Patienten und die Therapiedosis. Doch sind diese Bakterien im Gegensatz zu den sensiblen Erregern gegen viele Antibiotika resistent.

Es wird auf Reserveantibiotika zurückgegriffen, eine Kombinationstherapie begonnen oder nicht mehr so gebräuchliche Antibiotika verwendet. Der Arzt ist oftmals gezwungen, die

Dosierung und damit einen gewissen Teil der Therapie Off-label¹⁶ zu benutzen. Es ist demnach unerlässlich das Wirkungsspektrum, das Nebenwirkungsprofil und so gut es geht die Interaktionen der eingesetzten Medikamente zu kennen und zu beachten (15).

1.2.8.1 Leitsätze der Antibiotikatherapie

Ist eine MRE¹⁷-Anamnese bekannt, sollte frühzeitig und mit einer hochdosierten Therapie begonnen werden. Dabei sollten Komorbiditäten, Arzneimittelinteraktionen und die vorausgegangene medikamentöse Therapie Berücksichtigung finden. Weitergehend sollten lokale Resistenzsituation und die Entwicklungen in dem Krankenhaus beachtet werden (15).

Aber Vorsicht ist dennoch geboten, denn “the more you use it, the quicker you lose it”¹⁸- je mehr man jegliches Antibiotikum verabreicht, desto mehr könnte man die Wirkung verlieren und Resistenzen fördern.

1.2.8.2 Häufige Fehler für Therapieversagen

Eine gescheiterte Therapie ist in mehreren Hinsichten fatal. Auf der einen Seite sei die weiterhin bestehende Erkrankung des Patienten mit all ihren Folgen zu nennen. Auf der anderen Seite führt das Therapieversagen zu neuen resistenten Bakterien und Stämmen, die sich nochmals schwieriger behandeln lassen. Daher ist die oberste Maxime, die bekannten Fehler auf ein Minimum zu reduzieren (15).

Häufig ist eine falsche Dosierung¹⁹ oder Applikation Auslöser des Misserfolgs. Das Motto bei der Dosierung lautet „Hit hard and early“. Nicht selten kommt es durch Nahrungsaufnahme oder die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten zu einer veränderten Antibiotikaresorption. Darunter fallen auch Antagonisten von Antibiotikatherapien. Vermieden werden sollten schnelle Regimewechsel von unter 48 Stunden. Eine fehlerhafte Resistenzbestimmung und induzierbare Resistenzmechanismen sollten, falls möglich, nicht auftreten (15).

¹⁶ Bezeichnet die Verwendung von Arzneimittel außerhalb ihres von der Arzneimittelbehörde zugelassenen Gebrauchs

¹⁷ Multiresistente Erreger

¹⁸ Autor unbekannt

¹⁹ Oft zu niedrig

Tabelle 11 Übersicht über aktuelle Reserveantibiotika und ihrer Anwendung

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

Reserveantibiotikum	Wirkungsweise	Resistenzen	Anwendung bei multiresistenten Bakterien
Amikacin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ stört die Proteinbiosynthese ➤ hemmt damit die Translation 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ bei <i>P. aeruginosa</i> und <i>Acinetobacter spp.</i> eine verminderte Penetration und aktiver Efflux beobachtet 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kombinationspartner bei sensiblen <i>MRSA</i> ➤ Kombinationspartner bei sensiblen <i>MRGN</i> ✎ keine Monotherapie
Ceftobiprol	<ul style="list-style-type: none"> ➤ bakterizide Aktivität durch Bindung an PBP2a²⁰ ➤ Außerdem dockt es an PBP2b bei <i>Streptococcus pneumoniae</i>, PBP2x bei <i>S. pneumoniae</i> und PBP5 bei <i>Enterococcus faecalis</i> an 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>MRSA</i> ➤ Multiresistenter <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Ceftarolin-fosamil	<ul style="list-style-type: none"> ➤ bakterizide Aktivität 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>MRSA</i>
Ciprofloxacin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ hemmt die Topoisomerase II und IV 		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kombinationspartner bei sensiblen <i>MRSA</i> ➤ sensible <i>MRGN</i>
Clindamycin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ hemmt die Proteinbiosynthese durch Bindung an der 50S-Untereinheit des Ribosoms 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kreuzresistenz zwischen Clindamycin mit Lincomycin, Makroliden und Streptogramin B 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kombinationspartner bei sensiblen <i>MRSA</i> ➤ Toxinhemmung bei SSSS
Colistin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bakterizide Wirkung durch Störung der Funktion der Zytoplasmamembran und 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kreuzresistenz besteht zwischen Polymyxin B und Co- 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kombinationstherapie mit Carbapenem, Aminoglyko-

²⁰ Durch das veränderte Protein entsteht die Resistenz

	der äußeren Membran bei gramnegativen Bakterien	listin	sid oder Tigecyclin bei 4-MRGN
Cotrimoxazol ²¹	➤ Störung der bakteriellen Folsäurestoffwechselenzyme		➤ Kombinationspartner <i>MRSA</i>
Daptomycin	➤ Hemmt die Protein-, RNA- und DNA- Synthese durch Bindung an der Membran bei grampositiven Bakterien	➤ Fehlendes Ansprechen bzw. Resistenzen wurden bei <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> und <i>E. faecium</i> beobachtet	➤ <i>MRSA</i> ➤ <i>VRE</i> nur als Notfall und in hoher Dosierung ✎ nicht wirksam bei einer Pneumonie
Doripenem	➤ Störung der Zellwandsynthese durch Inaktivierung mehrerer PBPs	➤ aktiven Efflux ➤ eine reduzierte Permeabilität der äußeren Membran ➤ mutierte oder erworbene PBPs ➤ Inaktivierung durch carbapenemhydrolysierende Enzyme	➤ sensible <i>MRGN</i> ➤ Kombinationspartner mit Colistin bei 4-MRGN ✎ nicht bei <i>MRSA</i>
Doxycyclin	➤ bakteriostatische Wirkung durch eine Proteinbiosynthesehemmung und greift an der ribosomalen 30S-Untereinheit an	➤ Effluxpumpen ➤ ribosomale Schutzproteine ➤ enzymatische Inaktivierung	➤ Kombinationstherapie bei sensible <i>MRSA</i>
Ertapenem	➤ Störung der Zellwandsynthese durch Bindung an PBP		➤ sensibler <i>MRGN</i> ➤ Kombinationstherapie mit Colistin bei 4-MRGN
Fosfomycin	➤ Störung der Zellwandsynthese durch gestörtern Aufbau von Peptidoglycan	➤ <i>Enterobacteriaceae</i> besitzen ein Transportsystem ²² , wel-	➤ oral ○ bei Harnwegsinfektionen bei sen-

²¹ Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol im Mengenverhältnis 1:5

²² Glycerin-3-Phosphat-Transportsystem

		<p>ches Fosfomycin gar nicht erst in die Zelle gelangen lässt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Staphylokokken</i> besitzen ebenfalls eine Resistenz gegenüber Fosfomycin, die genauen Abläufe sind bis heute noch nicht abschließend geklärt 	<p>siblen <i>MRGN</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ intravenös <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombinationsbehandlung bei <i>MRSA</i> und <i>MRGN</i>
Gentamicin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ falsch abgelesene m-RNA-Information durch die Bindung an der 30S-Untereinheit am Ribosomen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Während der Therapie treten fast nie Resistenzen auf. Sonst entwickeln sich diese durch Enzyme, die Gentamicin deaktivieren oder eine niedrige Affinität zum Ribosomen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kombinationsbehandlung bei sensible <i>MRSA</i> ➤ Kombinationsbehandlung bei sensibler <i>MRGN</i> ➤ bei <i>4-MRGN</i> ggf. als Kombinationspartner
Imipenem	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Störung der Zellwandsynthese durch Bindung an den PBPs 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Die äußere Membran kann den Durchtritt des Medikaments bei gramnegativen Bakterien verhindern ➤ Effluxpumpen ➤ PBPs können durch Modifizierungen für eine geringere Affinität bei Imipenem sorgen ➤ Gefahr besteht auch bei hydrolysierenden Betalaktamasen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>3-MRGN</i> ➤ Kombinationspartner bei <i>4-MRGN</i> mit Colistin
Levofloxacin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ wirkt auf die Topoisomerase IV und den DNA-Gyrase-Komplex 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ geringer Eintritt in das Bakterium ➤ Ausschleusungsmechanismen ➤ Häufige Mutationen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Behandlung von sensiblen <i>MRSA</i>-Stämmen ➤ Behandlung von sensiblen <i>3-MRGN</i>

		an den Angriffspunkten	
Linezolid	➤ verhindert die Bildung des 70S-Initiationskomplexes	➤ Vereinzelt kommt es zu Punktmutationen in der 23S-rRNA	➤ Behandlung bei <i>MRSA</i> ➤ Behandlung bei <i>VRE</i>
Meropenem	➤ Hemmung durch die Bindung an den Penicillinbindenden Proteinen die Zellwandsynthese	➤ Durchlässigkeit der äußeren Membran ➤ Affinität zu den PBPs kann geringer werden ➤ erhöhte Anzahl an Effluxpumpen	➤ Behandlung bei 3- <i>MRGN</i> ➤ Kombinationsbehandlung bei 4- <i>MRGN</i>
Moxifloxacin	➤ Hemmung der Topoisomerase IV und der DNS-Gyrase	➤ erhöhte Effluxpumpenzahl ➤ Kreuzresistenz zu anderen Fluorchinolonen	➤ Behandlung bei sensiblen <i>MRSA</i> ➤ Behandlung bei sensiblen 3- <i>MRGN</i>
Rifampicin	➤ Hemmung der Proteinsynthese durch Bindung an der bakteriellen RNA-Polymerase.	➤	➤ Kombinationsbehandlung bei sensiblen <i>MRSA</i> ²³
Teicoplanin	➤ Hemmung der Peptidoglycan-Synthese	➤ <i>Staphylokokken</i> können Resistenzen durch Überproduktion von Murienvorstufen entwickeln ➤ Veränderung der Zielstruktur	➤ Behandlung bei <i>MRSA</i> ➤ unter Umständen Behandlung bei sensiblen <i>VRE</i>
Telavancin	➤ Hemmung der Zellwandsynthese	➤	➤ Behandlung bei <i>MRSA</i>
Tobramycin	➤ Blockierung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 30S-Untereinheit des Ribosoms	➤ verringerter Durchlass ➤ Überexpression von Multidrug-Efflux-	➤ Kombinationsbehandlung bei sensiblen <i>MRSA</i> ➤ Kombinationsbe-

²³ Insbesondere bei Endoprotheseninfektionen

		Pumpen	handlung bei sensib- len <i>MRGN</i>
Vancomycin	➤ Hemmung der Zellwand- synthese	➤ Produktion ver- schiedene Van- Genotypen, wodurch eine Zielaffinität von Vancomycin und auch von anderen Glykopeptiden ab- geschwächt wird ²⁴	➤ Behandlung bei <i>MRSA</i>

²⁴ Resistenzen treten vor allem bei *Enterokokken* auf

1.3 Resistenzen

Die Antibiotikaresistenz ist ein in der öffentlichen Debatte vernachlässigtes Problem. Um die Bedrohung der menschlichen Gesundheit und der Biosicherheit durch Antibiotikaresistenzen zu bekämpfen, ist ein Verständnis der Mechanismen und Treiber erforderlich (2).

Per Definition sprechen wir von einer Antibiotikaresistenz, wenn ein Bakterium in Anwesenheit eines Antibiotikums, welches in einer therapeutisch relevanten Konzentration verabreicht wurde, die Vermehrung nicht einstellt (12).

1.4 Arten von Resistenzen

In der Evolution existieren einzelne Organismen, die sich durch zufällige aber natürliche Mutationen abheben. Dies muss auf keinen Fall vorteilhaft für die Individuen sein. Doch Bakterien, die Resistenzen gegen Wirkmechanismen von Antibiotika entwickeln, ziehen diesen daraus. Unter der Therapie kommt es zu einem großen Selektionsdruck durch die Medikamente. Nur diejenigen Organismen überleben, die durch ihre genetische Mutation resistent geworden sind. Bei der Behandlung dieser kommt es dann zunehmend zum Auftreten von Problemen (12).

1.4.1 Die natürliche Resistenz²⁵

Das Bakterium ist gegenüber der antibiotischen Therapie nicht sensibel, da die genetischen Eigenschaften keinen Angriffspunkt liefern. Diese Unempfindlichkeit ist bekannt und muss bei jeder Therapie beachtet werden. Antibiotika wurden spezifisch entwickelt und weisen natürlich nicht gegen alle Bakterien ein Wirkungsprofil auf. Für die Behandlung werden demnach Antibiotika verwendet, gegen die Bakterienstämme nicht resistent sind (12).

Zur Veranschaulichung: Penicillin G wirkt nicht bei gramnegativen Stäbchenbakterien, da diese Substanz die äußere Membran nicht überwinden kann. Die Penicillinderivate wie Aminopenicilline²⁶ und die Acylaminopenicilline²⁷ passieren diese Schranke recht gut,

²⁵ Auch als Primäre Resistenz bezeichnet

²⁶ Ampicillin, Amoxicillin

indem sie sich durch die Pore²⁸ der Lipiddoppelschicht zwängen. Diese Penicillinderivate wirken auch auf gramnegative Stäbchen wie *Escherichia coli* und haben somit ein breiteres Spektrum als Penicillin G (12).

Pseudomonas aeruginosa hat so enge Poren, dass allenfalls Azlocillin und Piperacillin hindurchpassen. Die Cephalosporine und Peneme penetrieren deutlich besser.

In jeder Bakterienpopulation existieren einzelne Individuen, die durch natürliche, zufällige, sehr seltene Mutationen gegen bestimmte Wirkmechanismen von Antibiotika resistent sind. Es besteht dabei kein Zusammenhang mit vorausgegangenen oder bestehenden Therapiemaßnahmen. Diese Persister vermehren sich unter einer Antibiotikatherapie aufgrund ihres Selektionsvorteils und werden dann zum Problem (12).

1.4.2 Die erworbene Resistenz²⁹

Diese Resistenz und ihre Entwicklung stehen in enger Beziehung zu der Antibiotikatherapie. Nicht nur der Selektionsdruck ist entscheidend, sondern auch der Transfer genetischen Materials zwischen einzelnen Bakterienzellen aber auch ganzen Stämmen. Über diese Resistenz-Transfer-Faktoren können sich multiresistente Keime bilden (12).

1.4.3 Kreuzresistenz³⁰

Aufgrund von ähnlichen chemischen Strukturen oder gleichen Wirkungsmechanismen können Bakterienarten unempfindlich gegenüber zwei oder mehreren Antibiotika werden. Die Resistenzmechanismen greifen in diesem Fall bei beiden Medikamenten wirksam. In diesem Fall spricht man von einer Kreuzresistenz. Eine Kreuzresistenz besteht demnach zwischen Penicillinen und Cephalosporinen. Beide Antibiotikaklassen ähneln sich chemisch und hemmen die Enzyme, die für die Zellwandsynthese der Bakterien verantwortlich sind (16).

²⁷ Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin

²⁸ Proteinkanäle

²⁹ Auch sekundäre Resistenz

³⁰ Manche Autoren setzen sie auch mit der Parallelresistenz gleich

1.5 Resistenzmechanismen

Die Bakterien haben Strategien entwickelt, um sich gegen Antibiotika zu schützen. Sie können Enzyme produzieren, die die Antibiotika inaktivieren können. Manche Bakterien sind in der Lage ihre Zielstruktur zu verändern. Außerdem gibt es einen Mechanismus, der die Permeabilität in das Bakterium deutlich verringert. Zum Schluss seien die Effluxpumpen genannt. Die Abbildung 1 zeigt eine vereinfachten Überblick über diese Mechanismen (17).

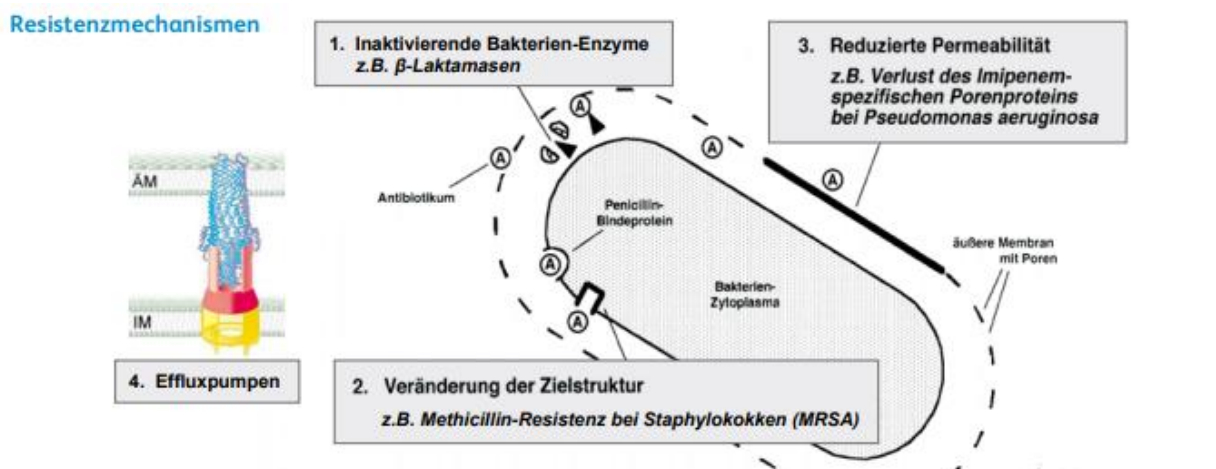


Abbildung 1 Bakterielle Resistenzmechanismen

Quelle: übernommen und überarbeitet (17)

1.5.1 Produktion antibiotikaabbauender Enzyme

Die Bakterien können Enzyme produzieren, welche die Antibiotika entweder modifizieren und sie unwirksam machen oder gleich abbauen (9).

Beta-Laktamasen sind dabei die häufigsten Resistenzmechanismen gegenüber Laktam-Antibiotika. Das entstehende Saure Derivat hat keine antibakteriellen Eigenschaften mehr. Die Beta-Laktamasen sind die am häufigsten untersuchten Resistenzen. Vermehrt greifen auf diesen Mechanismus die gramnegativen Bakterien zurück. Hier befinden sich die Enzyme im periplasmatischen Raum, wobei hingegen bei den grampositiven Bakterien die Beta-Laktamasen extrazellulär ausgeschieden werden (14).

- **Betalaktamasen**
- **Aminoglykosidasen**
- **Chloramphenicol-Acetyltransferasen**

Tabelle 13 Übersicht über die antibiotikaabbauenden Enzyme

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (9)

Die Betalaktamasen hydrolisieren den Betalaktamring. Es sind mehr als 340 Varianten bekannt, als Beispiele können hier die Penicillinasen und Cephalosporinasen aufgezählt werden. Die Bildung dieser Enzyme erfolgt unregelt oder durch die Gabe des Antibiotikums (12).

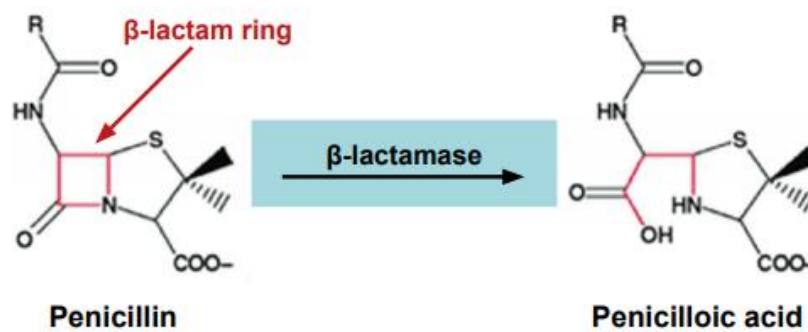


Abbildung 2 Penicillin-Resistenz durch Beta-Lactamasen

Quelle: übernommen und bearbeitet (17)

Durch verschiedene Enzyme wie Acetyl-, Phospho-, und Nukleotidyltransferasen wird das Antibiotikum inaktiviert (13).

Die Anleitung zur Produktion der Beta-Laktamasen ist genetisch und wird chromosomal- oder Plasmid-vermittelt (14).

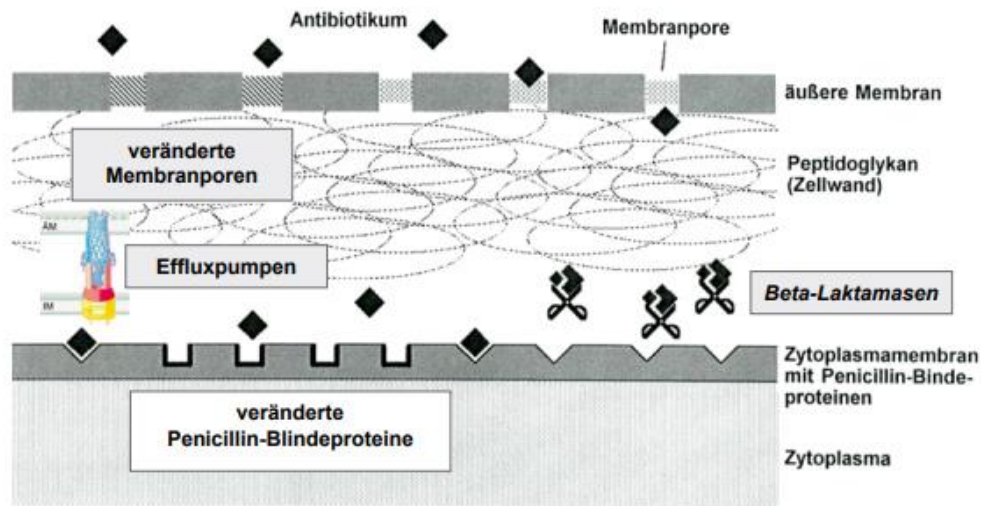


Abbildung 3 Resistenzmechanismen gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika

Quelle: übernommen und bearbeitet (17)

1.5.2 Ausbildung antibiotikaunempfindlicher Zielstrukturen

Durch Mutation, Modifikation oder Gentransfer kann die Zielstruktur so verändert werden, dass das Antibiotikum nicht mehr an der Zelle binden kann (9).

Penicillinbindeproteine mit geringer Affinität zu Beta-Laktamantibiotika verhindern deren Wirkung (12).

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus ist in der Lage, PBP2a zu synthetisieren. Diese Transpeptidase besitzt eine sehr geringe Affinität zu β -Laktam-Antibiotika. Dadurch sind die Bakterien in der Lage, die Zellwandsynthese und deren Umbau weiterzuführen (18).

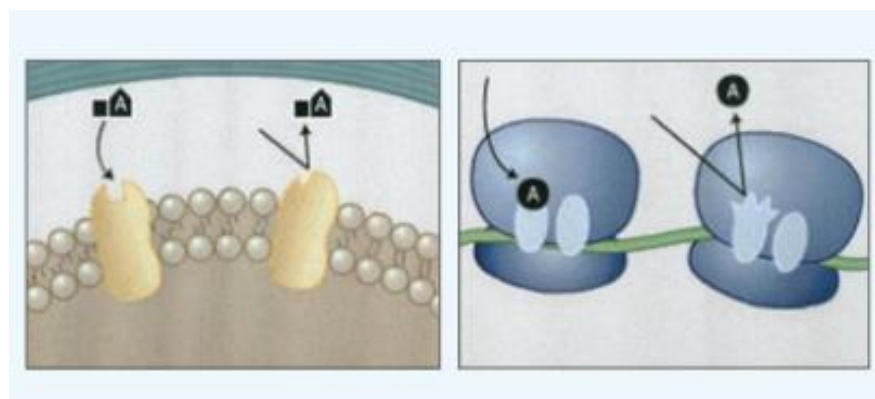


Abbildung 4 Veränderung der Zielstruktur

Quelle: übernommen und bearbeitet (17)

1.5.3 Permeabilitätsbarriere

Eine Permeabilitätsbarriere wird als Störung des aktiven Transports durch die Zytoplasmamembran oder die passive Diffusion definiert. Als Beispiel verhindert die äußere Membran fast aller gramnegativer Bakterien das Eindringen von Benzylpenicillin, wogegen Ampicillin oder noch besser Acylaminopenicilline diese Barriere meist gut überwinden (19).

1.5.4 Aktiver Efflux

Effluxpumpen sind spezielle Proteine der Bakterien, die in der Zytoplasmamembran lokalisiert sind. Sie können die in die Zelle eingedrungenen Antibiotika wieder „herauspumpen“ (9).

Früher waren vor allem die Tetrazyklin-Antibiotika für diesen Resistenzmechanismus anfällig, mittlerweile ist dieser aktive Efflux auch Ursache für die Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika. Die Effluxpumpen finden sich in vielen gramnegativen Erregern (17).

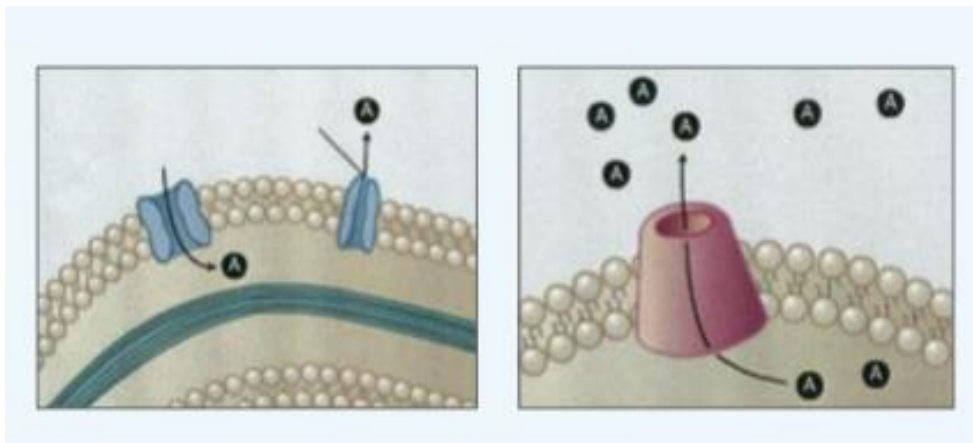


Abbildung 5 Penetrationsresistenz und Effluxpumpen

Quelle: übernommen und bearbeitet (17)

1.6 Multiresistente Erreger

Das Auftreten von Antibiotikaresistenzen bei Mikroorganismen ist ein natürliches Phänomen. Die Entwicklung der Antibiotikaresistenzen wurde jedoch durch die Exposition gegenüber Antibiotika im Gesundheitswesen, in der Landwirtschaft und in der Umwelt vorangetrieben. Standards für Infektionskontrolle, Hygiene, Zugang zu sauberem Wasser, Zugang zu qualitativ hochwertigen antimikrobiellen Mitteln und Diagnostika, Reisen und Migration beeinflussen die Weitergabe (2).

Die Minimierung der Resistenz sollte umfassend nach Resistenzmechanismus, Mikroorganismus, antimikrobiellem Arzneimittel, Wirt und Kontext betrachtet werden. Parallel zur Entdeckung neuer Arzneimittel ist auf diesen fünf Ebenen eine umfassende, multidisziplinäre Forschung erforderlich, die in den Bereichen Gesundheitswesen, Landwirtschaft und Umwelt miteinander verbunden ist. Intelligente, integrierte Ansätze, die potenzielle unbeabsichtigte Ergebnisse berücksichtigen, sind erforderlich, um einen dauerhaften weltweiten Zugang zu wirksamen antimikrobiellen Mitteln zu gewährleisten (7).

1.6.1 Ursachen

Durch einen darwinistischen Selektionsprozess haben Mikroorganismen robuste Mechanismen entwickelt, um der Zerstörung durch viele toxische Substanzen zu entgehen. Die meisten antimikrobiellen Mittel werden auf natürliche Weise von Mikroorganismen produziert oder sind synthetische Modifikationen davon, wobei nur wenige Mittel³¹ vollständig synthetisch sind. Die Schutzmechanismen, die sich entwickelt haben und schon erwähnt wurden, umfassen

- das Verhindern des Eintritts oder Exportierens des Mittels
- das Produzieren von Enzymen, die das antimikrobielle Mittel zerstören oder modifizieren
- das Vornehmen von Änderungen am antimikrobiellen Ziel

Daher könnte man davon ausgehen, dass MDR einfach die darwinistische Konkurrenz von natürlichen antimikrobiellen Molekülen aus Mikroorganismen darstellt. Jüngste funktionelle Studien an Bodenmikroorganismen haben eine große Vielfalt genetischer Determinanten

³¹ Sulfonamide und Fluorchinolone

gezeigt, die Antibiotikaresistenz verleihen, von denen nur ein Bruchteil bei menschlichen Krankheitserregern beschrieben wurde. Ein Beispiel, bei dem ein natürlich vorkommender Resistenzmechanismus Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit hatte, ist die Resistenz gegen antimikrobielle β -Lactam-Medikamente (20).

Schlüsselaussagen (2):

- Das Auftreten von MDE ist eine natürliche evolutionäre Reaktion auf antimikrobielle Exposition.
 - Komplexe und miteinander in engem Kontakt stehende Punkte unterstützen die Verbreitung von multiresistenten Bakterien.
 - sind hauptsächlich auf den Einsatz in Mensch und Landwirtschaft sowie auf die Umweltverschmutzung zurückzuführen
- Ziel ist es, den Zugang zu wirksamen antimikrobiellen Therapien sicherzustellen und aufrechtzuerhalten
 - Dafür sind synergistische, überlappende und ergänzende Ansätze erforderlich.

1.6.2 Risikofaktoren

Es bestehen allgemein anerkannte Risikofaktoren für eine Infektion durch multiresistente Erreger. Die Risikofaktoren gelten gruppenübergreifend (19):

- **Behandlungsfaktoren**
 - ✓ Hospitalisierung >4 Tage
 - ✓ Aufenthalt auf der Intensivstation
 - ✓ invasive Beatmung >4–6 Tage³²
 - ✓ antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen³³
 - ✓ medizinische Versorgung in Regionen mit hoher MRE-Prävalenz³⁴
 - ✓ chronische Dialyse

³² Bei langer Liegedauer eines Endotrachealtubus (auf Intensivstation) erhöht sich die Gefahr für Mikroaspirationen von oropharyngealem Sekret.

³³ Erzeugt einen Selektionsvorteil für resistente Keime

³⁴ Hierzu zählen Süd- und Osteuropa, der Nahe Osten und große Teile des asiatischen und afrikanischen Kontinents.

- ✓ Tracheostoma

➤ **Patientenfaktoren**

- ✓ Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen
- ✓ bekannte Kolonisation durch multiresistente Erreger
- ✓ strukturelle Lungenerkrankung (insb. *Pseudomonas aeruginosa*)
- ✓ Malnutrition
- ✓ offene Hautwunden

1.6.3 Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*³⁵

MRSA ist ein Stamm von *Staphylococcus aureus* mit Resistenzen gegenüber fast allen Beta-Laktamen. Oft sind auch gegenüber anderen Antibiotika diese Entwicklungen zu sehen. Der Resistenzmechanismus beruht auf der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-binde Proteins. Dieses bewirkt eine Unempfindlichkeit gegen sämtliche Beta-Laktam-Antibiotika. Nachfolgend werden drei unterschiedliche Subtypen klassifiziert (21).

Als erster Subtyp sei an dieser Stelle **ha-MRSA** erwähnt (aus dem Englischen kommende Bezeichnung für „hospital associated MRSA“). Dieser Typ kommt überwiegend bei Patienten in Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen vor. Die Bakterien sind für eine Reihe von Erkrankungen wie Pneumonien, Sepsis oder Wundinfektionen verantwortlich. Die Resistenzlage ist schwierig, da es viele Resistenzen gegen verschiedene Antibiotikaklassen³⁶ gibt (21).

Die genotypische Resistenzdeterminante ist zumeist *SCCmec* Typ I, II oder III. Die PVL Toxine sind meist negativ (21).

Die höchsten Raten sind auf dem amerikanischen und asiatischen Kontinent zu verzeichnen.³⁷ China, Australien, afrikanische Länder und manche europäische Länder wie Portugal und Italien haben eine Prävalenz von 25-50%. Die niedrigsten Raten sind dagegen im Norden Europas zu finden. Auf der Abbildung 15 sticht Griechenland violett und mit einer Rate von über 50% sichtlich hervor. Es ist deutlich erkennbar, dass in Europa ein Nord-Süd-Gefälle bzgl. einer MRSA-Ausbreitung in der Bevölkerung existiert (22).

³⁵ MRSA

³⁶ Chinolone, Makrolide, Lincosamide und Aminoglykoside

³⁷ Prävalenz von über 50%

Als zweiter Subtyp sei **ca-MRSA** zu erwähnen (aus dem Englischen kommende Bezeichnung für community acquired MRSA). Dieser Typ kommt weltweit vor und ist auch bei jungen, gesunden Menschen zu finden. Zu den Risikopopulationen zählen Drogenabhängige, Gefängnisinsassen, Homosexuelle und Soldaten. Vorwiegend ist er verantwortlich für Haut- und Weichteilinfektionen und nekrotisierende Pneumonien. Das Bakterium ist meist sensibel gegenüber nicht Beta-Lactam-Antibiotika. Die genotypische Resistenzdeterminante ist zumeist SCC mec Typ IV oder V. Das Panton-Valentine-Leukozidin Toxin ist meist positiv (21).

La-MRSA³⁸ stellt den dritten Subtypen dar (aus dem englischen kommend livestock associated-MRSA). Dieser Typ kommt bei Personen mit Tierkontakt³⁹ vor. Wenn es zu humanen Infektionen kommt, sind es vorwiegend Wundinfektion und Pneumonien. Resistent ist dieser Typ gegen Tetrazykline und manchmal auch gegen Makrolide und Lincosamide. Die genotypische Resistenzdeterminante ist wie beim ca-MRSA Typ gleich. Das PVL Toxin meist negativ (21).

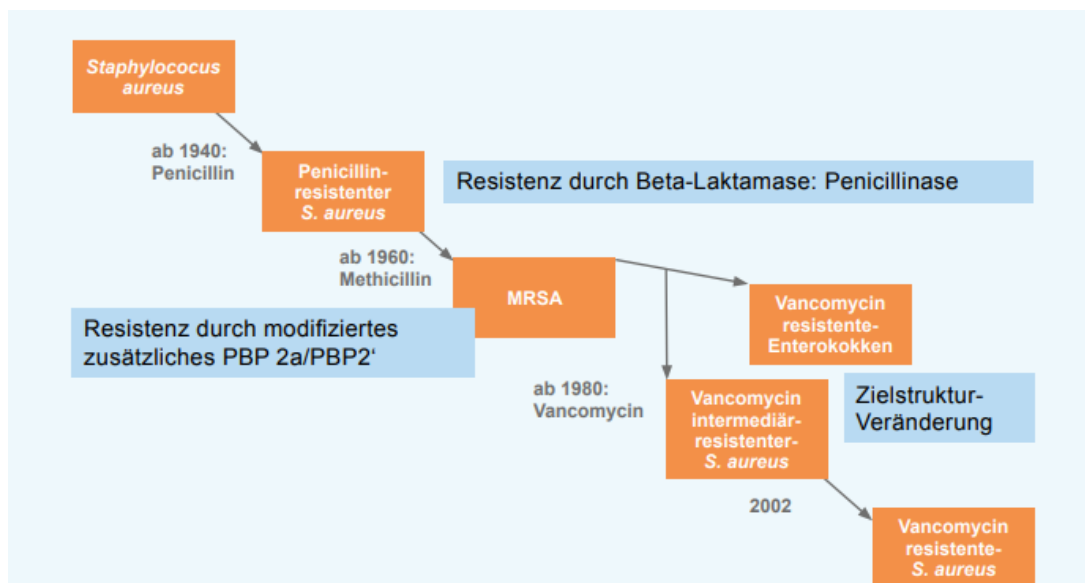


Abbildung 6 Entwicklung der Antibiotika-Resistenz bei Staphylokokken

Quelle: übernommen und bearbeitet (17)

³⁸ Auch „Schweine-MRSA“ genannt, da dieser Typ als erstes in den Niederlanden bei Schweinen gefunden wurde

³⁹ Landwirten und Tierärzten

Unterschieden werden die MRSA Kolonisation⁴⁰ und Infektion. Die Kolonisation der Nasenschleimhaut beträgt bei MSSA⁴¹ knapp 33 % der Bevölkerung, bei MRSA sind es 0,5 bis 5 %. Diese Zahlen besitzen zwar keinen Erkrankungswert, können aber in bestimmten Situationen und bei einigen Tätigkeiten⁴² eine Infektion hervorrufen (10).

Die Bakterien sind in einer Vielzahl im Nasenvorhof, Rachen sowie in der Achselhöhle und der Leiste, aber auch perianal und in Wunden oder Hautdefekten zu finden(16).

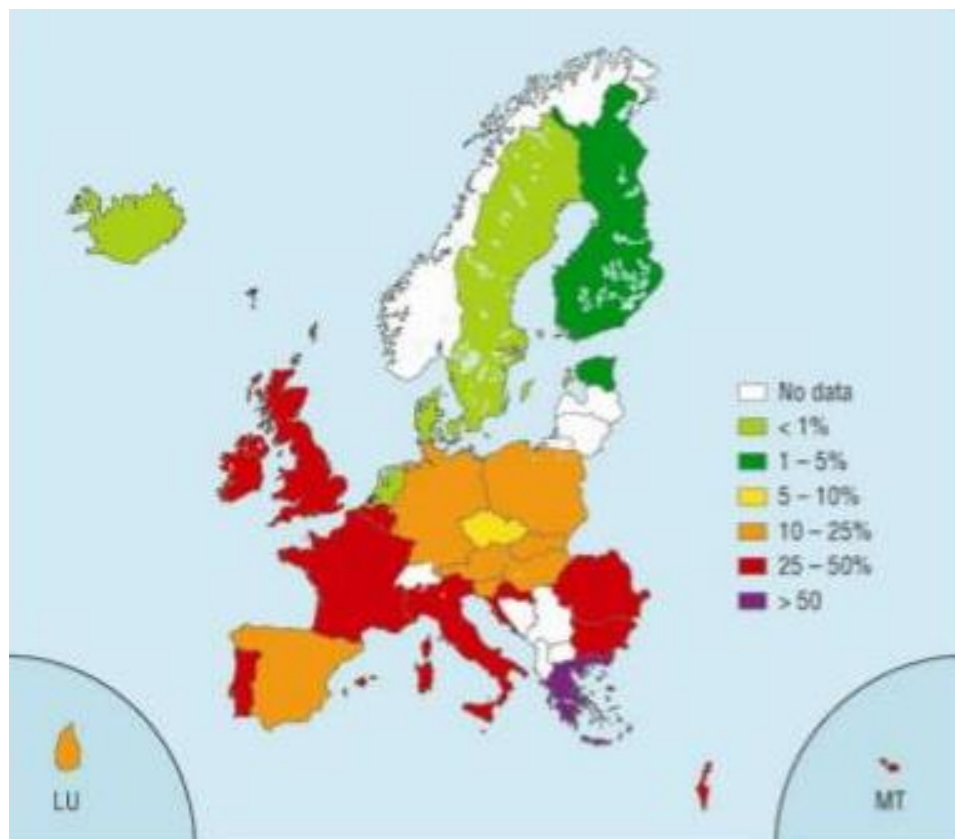


Abbildung 7 MRSA Verbreitung in Europa

Quelle: übernommen aus (287)

Die Abbildung 7 zeigt ein Nord-Süd-Gefälle bei der *MRSA*-Verbreitung.

⁴⁰ Persistenz von MRSA auf der Haut/Schleimhaut des Menschen ohne eine Erkrankung oder Symptomen

⁴¹ Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*

⁴² Arbeit im Gesundheitswesen wie Intensivstation

MRSA Nachweisrate (Erstisolate, alle Einsender, alle Materialien)

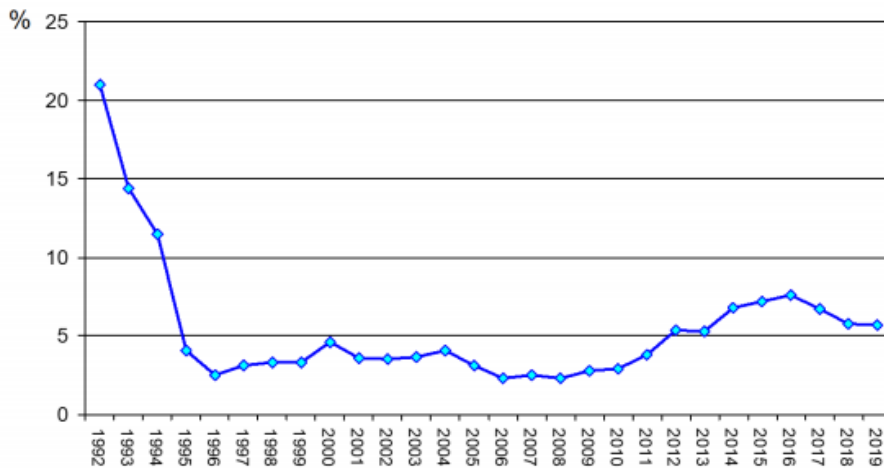


Abbildung 8 MRSA Nachweisrate von 1992 bis 2019

Quellen: übernommen und überarbeitet aus (21)

In der Abbildung ist eine deutliche Senkung der Nachweisrate von *MRSA* ab 1992 von 21 % bis 1996 sogar auf 2,5 % zu erkennen. Bis 2012 blieb die Nachweisrate konstant unter 5 %, danach kam es bis 2016 zu einem leichten Anstieg bis 7,6 %, wohingegen im Jahr 2019 wieder ein leichter Rücklauf sichtbar wird (21).

Im Jahr 2019 wurden 8.615 *S. aureus* Isolate⁴³ nachgewiesen, davon waren 783 *MRSA*⁴⁴ (21).

⁴³ von 4.959 Patienten

⁴⁴ von 286 Patienten

Antibiotikum	2019				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	3.936	30,6	0	69,4	2.114	32,2	0	67,8
Oxacillin	3.936	100	0	0	2.114	100	0	0
Gentamicin	3.935	97,5	0	2,5	2.114	95,0	0,1	4,9
Tetracyclin	3.344	97,0	0,1	2,9	1.991	93,3	0	6,7
Trim/Sulfa	3.934	99,7	0	0,3	2.101	99,0	0	1,0
Fosfomycin iv*	93	98,9	0	1,1	2.112	98,2	0,3	1,5
Ciprofloxacin	3.933	91,5	0	8,5	1.958	97,5	0,1	2,4
Moxifloxacin	3.332	96,2	0	3,8				
Erythromycin	3.345	85,8	0,1	14,1	1.991	87,2	0,1	12,7
Clindamycin	3.345	87,0	0	13,0	1.991	97,6	0,1	2,3
Vancomycin*	94	100	0	0	1.991	100	0	0
Teicoplanin*	101	100	0	0	1.746	100	0	0
Fusidinsäure	3.346	98,9	0	1,1	1.990	99,7	0,1	0,2
Rifampicin	3.345	99,9	0	0,1				
Daptomycin*	93	100	0	0				
Linezolid	3.346	100	0	0				
Mupirocin	3.344	99,9	0	0,1				

Abbildung 9 MSSA-Resistenztestung

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Auffallend bei dieser *MRSA*-Resistenztestung⁴⁵ ist eine im Vergleich zum *MRSA* relativ hohe und breite Sensibilität gegen die angewandten Antibiotika. Die Vergleichswerte zu den Isolaten aus 2000 lassen keine große Veränderung sehen. Auffallend ist dabei die hohe Resistenzrate gegen Penicillin von fast 70 %.

Zu beachten ist, dass die 2019 fast doppelt so viele Präparate ausgewertet wurden.

⁴⁵ jeweils Prozentwerte für sensible (S), intermediär empfindliche (I) sowie resistente (R) Isolate

Antibiotikum	2019				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	238	0	0	100	109	0	0	100
Oxacillin	238	0	0	100	109	0	0	100
Gentamicin	238	88,2	0	11,8	109	23,9	0,9	75,2
Tetracyclin	235	63,8	0,9	35,3	107	92,6	0,9	6,5
Trim/Sulfa	236	93,6	1,7	4,7	96	95,8	0	4,2
Fosfomycin iv	192	95,3	0	4,7	108	87,0	0	13,0
Ciprofloxacin	223	43,0	0	57,0	53	3,8	0	96,2
Levofloxacin	227	48,5	0	51,5				
Erythromycin	238	45,4	0	54,6	107	39,3	0	60,7
Clindamycin	238	50,9	0,8	48,3	108	52,8	1,9	45,3
Vancomycin	227	100	0	0	107	100	0	0
Teicoplanin	227	100	0	0	97	100	0	0
Fusidinsäure	238	93,7	0	6,3	108	98,2	0,9	0,9
Rifampicin	238	99,2	0	0,8	82	97,6	1,2	1,2
Daptomycin	226	100	0	0				
Linezolid	238	100	0	0	67	100	0	0
Tigecyclin	227	100	0	0				
Mupirocin	238	100	0	0				

Abbildung 10 MRSA Resistenztestung

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Auffällig sind der deutliche Rückgang der Resistenz gegenüber Gentamicin und der etwas geringere Rückgang bei Ciprofloxacin. Dagegen steigt die Resistenzentwicklung gegenüber Tetracyclinen. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass von *la-MRSA* und *ca-MRSA* mehr Isolate eingeschendet wurden, während *ha-MRSA* abnimmt (21).

1.6.3.1 Therapie der MRSA

Das Mittel der primären Wahl stellt das Antibiotikum Vancomycin dar. Dieses wird intravenös verabreicht. Inzwischen gibt es jedoch auch Vancomycin-resistente MRSA-Stämme.

Als eine weitere Option wäre Linezolid zu nennen. Vorzugsweise kommt dieses bei MRSA-Pneumonien zum Einsatz (19).

Alternativen (19):

- Daptomycin i.v.⁴⁶
- Tigecyclin i.v.⁴⁷
- Cephalosporin der 5. Generation⁴⁸

Für diese nachfolgend genannten Antibiotika ist die Resistenztestung nach kultureller Anzucht entscheidend. Bei dokumentierter Sensibilität können diese Antibiotika vor allem in der längerfristigen Sequenztherapie p.o. sinnvoll verabreicht werden (19).

- Clindamycin
- Doxycyclin
- Cotrimoxazol

Als letzte Möglichkeit kann der Arzt auf Reserveantibiotika zurückgreifen. Diese sollten möglichst nicht als Monotherapie verwendet werden, um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen (19).

- Rifampicin
- Fosfomycin
- Quinupristin/Dalfopristin

1.6.4 Vancomycin resistente Enterokokken⁴⁹

Enterokokken sind nicht nur allein durch ihre Resistenzen im klinischen Alltag wichtig, auch ihre Verbreitung in der Welt spielt eine Rolle. Dabei werden *Enterokokkus faecilis* und *Enterokokkus faecium* unterschieden (9).

⁴⁶ nicht bei Pneumonien

⁴⁷ bei abdominellen Infektionen

⁴⁸ bei Weichteilinfektionen

⁴⁹ VRE

- *E. faecilis* – 80 %
 - ✓ geringer VRE-Anteil
- *E. faecium* – 20 %
 - ✓ häufiger VRE und weitere Resistenzen

Vancomycin resistente *Enterokokken* wurden das erste Mal 1986 isoliert. Vor allem als nosokomiale Infektionserreger und durch ihre Resistenzeigenschaften sind die Bakterien schwer therapierbar. Es besteht eine natürliche Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika wie Clindamycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Cephalosporine. Die Stämme sind inzwischen oft gegen enterokokkenwirksame Antibiotika resistent (23).

- Resistenzen gegenüber Beta-Laktamen
 - ✓ Cephalosporine⁵⁰
 - ✓ Penicilline
 - *E. faecalis*: Resistenzen sehr selten
 - *E. faecium* und VRE: i.d.R. resistent
 - ✓ Carbapeneme
 - Wildtyp: i.d.R. sensibel
 - VRE: i.d.R. resistent
- Aminoglykosid-Resistenz
 - ✓ Primäre Low-level-Resistenz: weit verbreitet
 - ✓ Sekundäre High-level-Resistenz: bei VRE fast immer vorliegend, jedoch auch beim i.d.R. Vancomycin-sensiblen *E. faecalis* in ca. 50% der Isolate in Deutschland nachweisbar
- Chinolon-Resistenz: sehr häufig bei *E. faecium* und VRE
- Resistenzen gegen Reserve-Antibiotika⁵¹ zunehmend

Die Glykopeptid-Resistenz der *Enterokokken* wird in drei Klassen gegliedert. Entscheidend dafür ist die Resistenzlage gegenüber Vancomycin und Teicoplanin, und ob diese induzierbar oder konstitutiv ist (21).

⁵⁰ „Enterokokkenlücke“

⁵¹ Linezolid, Tigecyclin, Streptogramine

- vanA
 - hochgradig resistent Vancomycin
- vanB
 - mäßig bis hochgradig resistent gegen Vancomycin
 - Teicoplanin-empfindlich
- vanC
 - mäßiggradige Resistenz gegen Vancomycin

Antibiotikum	2019				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	1.588	100	0	0	188	98,9	0	1,1
Vancomycin	415	100	0	0	186	100	0	0
Teicoplanin	413	100	0	0	180	100	0	0
Linezolid	414	99,8	0	0,2				
Tigecyclin	400	100	0	0				
Nitrofurantoin*	1.177	99,9	0	0,1				

Abbildung 11 Resistenztestung *E. faecalis* am LKH-Graz

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Antibiotikum	2019				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	286	1,7	0,3	98,0	124	32,3	0	67,7
Vancomycin	284	99,6	0	0,4	120	100	0	0
Teicoplanin	284	100	0	0	107	100	0	0
Linezolid	284	100	0	0				
Tigecyclin	157	100	0	0				

Abbildung 12 Resistenztestung *E. faecium* am LKH-Graz

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Im Vergleich der beiden Abbildungen 11 und 12 ist zu erkennen, dass *E. faecium* eine 98 % ige Resistenz gegenüber Amoxicillin aufweist. Diese ist im Vergleich zu 2000 um 30 %

gestiegen. Dagegen waren alle *Enterokokken* gegenüber Vancomycin und Teicoplanin sensibel.

1.6.4.1 Rolle als Krankheitserreger

Bei Infektionen mit *Enterokokken* handelt es sich meistens um ein endogenes Verfahren. Die Bakterien können von der residenten Darmflora, ihrer physiologischen Herkunft, an anderen Lokalisationen als Krankheitserreger auftreten. So sind sie u.a. an einer Bakteriämie bei Sepsis beteiligt oder für Endokarditis und Harnwegsinfektionen verantwortlich. Auch bei Wundinfektionen und sekundärer bakterieller Peritonitis sind sie zu finden (10). Bei einer kalkulierten Therapie bei *E. faecium* mit einer hohen Wahrscheinlichkeit⁵² von VRE stellt die Erste Wahl Linozolid da. Alternativ dazu können Daptomycin⁵³ oder Tigecyclin⁵⁴ (19).

1.6.5 Multiresistente gramnegative Stäbchen⁵⁵

Der Begriff der *MRGN* wurde erst 2015 im Grazer LKH Labor eingeführt. Die Jahre zuvor waren vorwiegend die grampositiven Erreger wie *MRSA* und *VRE* als Resistenzerreger bekannt. Definitionsgemäß fällt ein Erreger in diese Klasse der *MRGN*, wenn er eine Resistenz gegen mindestens drei von vier Antibiotikaklassen vorweist, mit denen dieses Bakterium am meisten behandelt wird. Durch die Anzahl der Resistenzen gegenüber diesen Antibiotika wird in *3-MRGN* und *4-MRGN* unterschieden (21).

- | | |
|---|---|
| ➤ Acylureidopenicilline | Leitsubstanz - Piperacillin |
| ➤ Cephalosporine der Generationen 3 und 4 | Leitsubstanz – Cefotaxim/
Ceftazidim |
| ➤ Fluorchinolone | Leitsubstanz - Ciprofloxacin |
| ➤ Carbapeneme | Leitsubstanz – Meropenem |

⁵² Bekannte VRE-Kolonisation, Lebertransplantation, Hepatobiliäre Infektion

⁵³ Nicht bei Pneumonie

⁵⁴ Vor allem bei intraabdominellen Infektionen und Weichteilinfektionen

⁵⁵ MRGN

1.6.5.1 Resistenzmechanismen

Vielfältige Mechanismen können diesen Bakterien Resistenzen gegenüber Antibiotika verleihen. Durch Plasmidform können diese auch untereinander übertragen werden.

Die Beta-Laktamasen und Carbapenemasen werden enzymatisch abgebaut. ESBL⁵⁶ inaktivieren Penicilline, Cephalosporine und in manchen Fällen auch Carbapenemen. Dabei ist nicht jedes multiresistente gramnegative Bakterium ein ESBL-Produzent. Häufig sind diese bei *Klebsiellen* und *E. coli* zu finden. Aber auch bei anderen Enterobakterien wie *Proteus*, *Enterobacter*, *Salmonellen* und weiteren wie *P. aeruginosa* kommen diese vor. ESBL-Keime werden auch als multiresistente Bakterien eingestuft (16).

Wichtig ist zu unterscheiden, dass *ESBL* den Resistenzmechanismus beschreibt, wohingegen *MRGN* die Resistenz gegen die Antibiotikaklassen aufzeigt (24). Über 50 % der ESBL-Bildner sind *MRGN* (25).

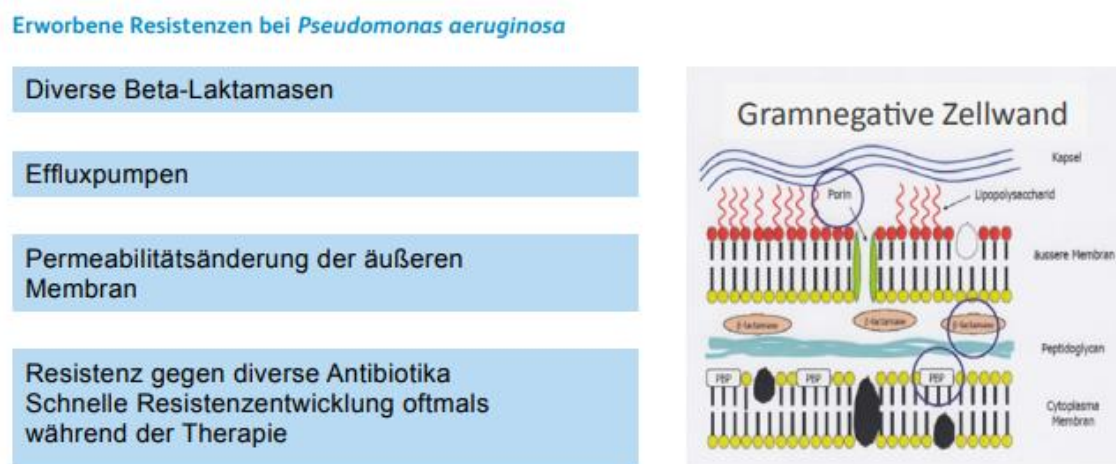


Abbildung 13 Verschiedene Resistenzmechnismen am Beispiel von *P. aeruginosa*

Quelle: übernommen und bearbeitet (14)

1.6.5.1.1 Escheria coli (alle incl. ESBL und MRGN)

In der Abbildung 21 wird eine Resistenztestung von *E. coli* im Jahr 2019 in Graz dargestellt und mit einer Testung des Jahres 2000 verglichen. Hervorzuheben an dieser Stelle sei

⁵⁶ Extended Spectrum β -Laktamase = Resistenzmechanismus

die Tatsache, dass mehr getestete Keime als bei den vorher genannten MREs auffindbar sind (21).

Beinahe bei jedem Antibiotikum sind Resistenzanstiege zu finden, Ausnahmen davon bilden Fosfomycin und Nitrofurantoin, bei denen ein ganz kleiner Rückgang zu verzeichnen ist. Außerdem besitzen die Bakterien keine Resistenz gegenüber Imipenem und Meropenem (21).

Deutliche Anstiege der Resistenz sind vor allem bei Amoxicillin sowie bei der Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure zusehen (21).

Antibiotikum	2019				2001			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	9.260	62,4	0	37,6	5.684	75,0	1,5	23,5
Amoxi/Clav	9.260	82,8	0	17,2	5.684	95,2	3,5	1,3
Pip/Taz	9.252	96,5	1,8	1,7	2.020	99,7	0,3	0
Mecillinam nur für Harnisolate	7.961	95,6	0	4,1				
Cefuroxim oral nur für Harnisolate	7.967	92,8	0	7,2	5.680	97,8	1,7	0,5
Cefotaxim	9.260	92,4	0,1	7,5	5.685	99,9	0	0,1
Ceftazidim	9.249	93,0	1,7	5,3	2.019	99,9	0	0,1
Cefepim	9.252	93,6	1,8	4,6	2.018	99,9	0	0,1
Imipenem	1.293	100	0	0	1.396	100	0	0
Meropenem	9.244	100	0	0	631	100	0	0
Ertapenem nur für Harnisolate	7.963	100	0	0				
Gentamicin	9.246	95,8	0	4,2	5.667	98,8	0,1	1,1
Amikacin	1.286	99,0	0,8	0,2	2.031	100	0	0
Trimethoprim nur für Harnisolate	7.970	78,4	0	21,6	3.671	83,0	0,1	16,9
Trim/Sulfa	9.259	78,7	0	21,3	5.685	85,8	0,1	14,1
Fosfomycin oral nur für Harnisolate	7.932	98,7	0	1,3	3.621	96,7	0,6	2,7
Ciprofloxacin	9.260	86,5	0,6	12,9	5.685	95,2	0,1	4,7
Moxifloxacin	1.295	79,9	0	20,1				
Nitrofurantoin nur für Harnisolate	7.963	99,6	0	0,4	3.970	98,8	0,7	0,5

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Abbildung 14 *Escherichia coli* (alle incl. ESBL und MRGN)

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Antibiotikum	2019				2007			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	656	0	0	100	257	0	0	100
Amoxi/Clav	656	37,2	0	62,8	257	43,5	40,5	16,0
Pip/Taz	656	80,8	10,1	9,1	256	93,7	4,7	1,6
Mecillinam nur für Harnisolate	478	96,4	0	3,6				
Cefuroxim oral	478	0,2	0	99,8	256	0	0	100
Cefotaxim	656	0,8	0,3	98,9	257	0	0	100
Ceftazidim	656	11,4	20,3	68,3	257	0	0	100
Cefepim	656	12,0	23,6	64,4	256	0	0	100
Imipenem	180	100	0	0	34	100	0	0
Meropenem	655	99,8	0	0,2	256	100	0	0
Ertapenem	479	99,8	0	0,2	118	100	0	0
Gentamicin	656	77,4	0,2	22,4	257	75,1	0,8	24,1
Amikacin	179	95,0	4,4	0,6	256	95,3	1,2	3,5
Trimethoprim nur für Harnisolate	478	40,8	0	59,2	177	32,2	0,6	67,2
Trim/Sulfa	655	42,6	0	57,4	257	35,4	0	64,6
Fosfomycin oral nur für Harnisolate	476	96,4	0	3,6	183	78,1	0	21,9
Ciprofloxacin	656	31,1	2,1	66,8	257	13,6	0,8	85,6
Moxifloxacin	178	29,8	0	70,2				
Nitrofurantoin nur für Harnisolate	478	97,9	0	2,1	191	90,5	7,9	1,6

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Abbildung 15 *Escherichia coli* (ESBL positiv)

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Abbildung 15 zeigt *E. coli*-Resistenztestungen, die ESBL positiv waren. Verglichen mit 2007 ist eine Resistenzexplosion gegenüber Amoxicillin mit Clavulansäure zu beobachten. Es gab unter anderem ein paar Rückgänge des Resistenzstatus gegenüber Ciprofloxacin, Fosfomycin und Cefepim.

	Niedergelassene	Andere KH	LKH
Harn	580	55	211
Stuhl	73	28	109
Haut	69	9	12
Wundabstriche	52	31	84
Resp.-Trakt	56	4	26
Genital	16	1	8
Blutkultur	0	7	3
Sonstige	11	3	12
Gesamt	857	138	465

Abbildung 16 Verteilung der Proben von *E. coli* aus verschiedenen Bereichen

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Die Abbildung 16 zeigt deutlich, dass vor allem die Allgemeinmediziner, Hausärzte und niedergelassenen Kollegen mit *E. coli* zu kämpfen hatten. 2019 wurden 1588 ESBL bildende *E. coli* nachgewiesen, 857 von ihnen fielen dabei bei den niedergelassenen Kollegen auf. Das häufigste Problem stellte dabei die Harnwegsinfektion dar, dennoch war ein Anstieg bei Wundabstrichen zu verzeichnen (21).

Eine zentrale Rolle der Therapie nimmt hier das Antibiogramm ein, da vor allem Carbapeneme⁵⁷ eine verlässliche Wirksamkeit zeigt (21).

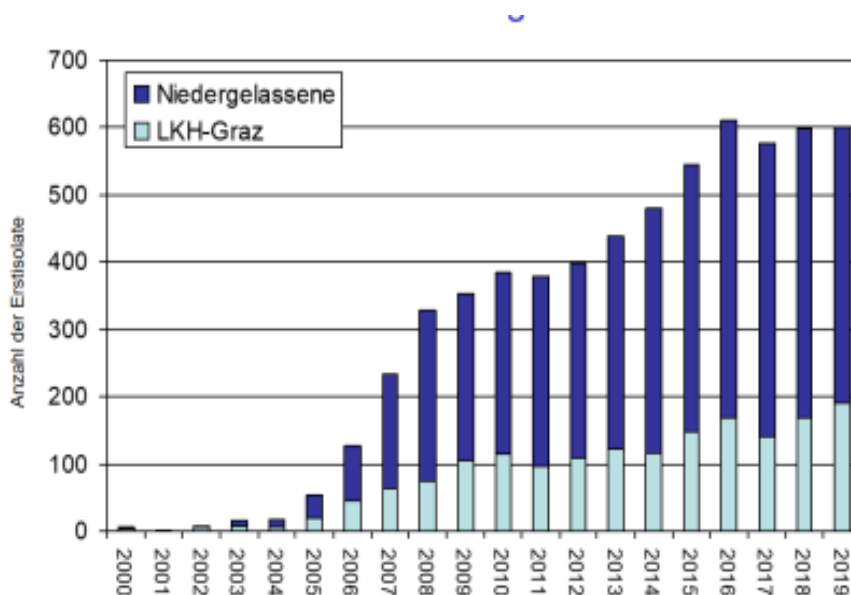


Abbildung 17 Vergleich *E. coli* ESBL Erstisolate zwischen LKH-Graz und Niedergelassenen

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

⁵⁷ parenteral zu verabreichende

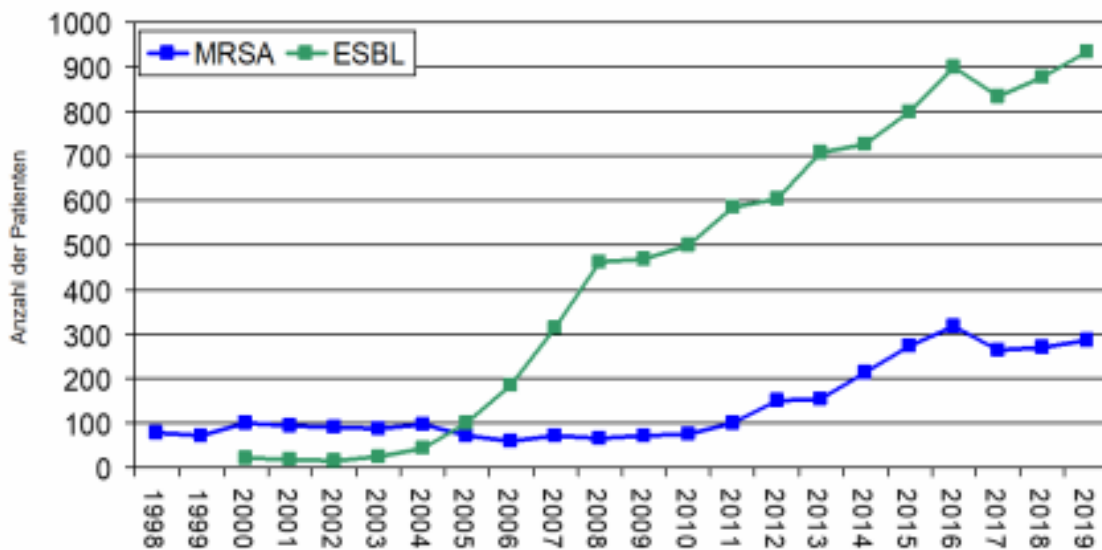


Abbildung 18 Vergleich der Anzahl Patienten mit MRSA und ESBL-Bildnern in Graz

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

In Abbildung 18 ist der seit 2005 stetige Anstieg von ESBL-Bildnern im Gegensatz zu MRSA zu erkennen. Dabei steigt ab 2010 auch MRSA deutlich an, 2019 sind ESBL-Keime aber mehr als drei Mal so viel.

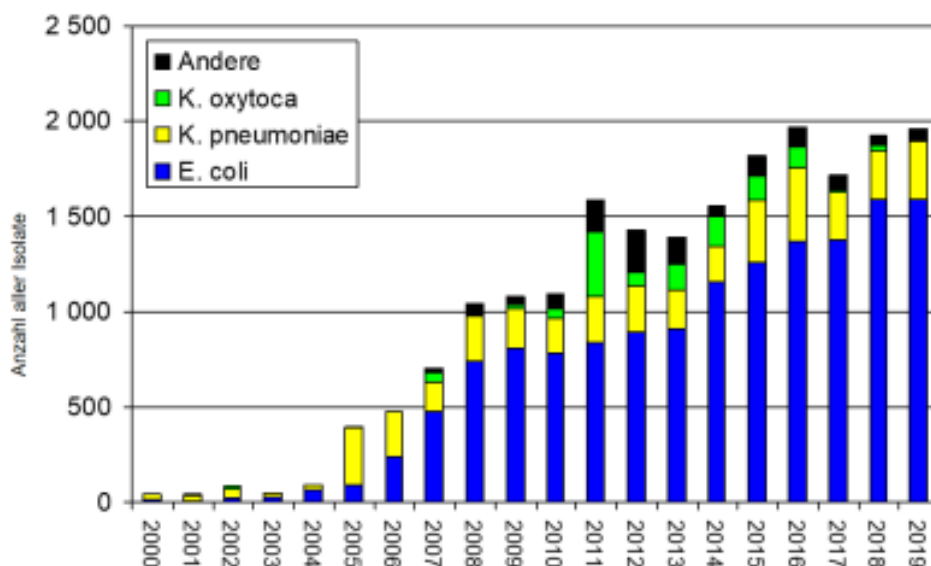


Abbildung 19 Anzahl aller ESBL Isolate in Graz im Jahr 2019

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (21)

Abbildung 19 verdeutlicht den rasanten Anstieg von ESBL-Keimen ab 2005. Den größten Anteil macht dabei *E. coli* aus, dessen Existenz sich bis 2019 nahezu verfünffachte.

1.7 Resistenzentwicklungen in Österreich durch Lebensmittel und Nutztiere am Beispiel von Salmonellen

Salmonellen-Infektionen sind hierzulande die zweithäufigste Ursache für Diarrhoe⁵⁸. Die Anzahl der gemeldeten Fälle an humanen *Salmonella-Isolaten* sind in den letzten Jahren stetig zurückgegangen. Wahrscheinlich trat dieser Effekt durch die Salmonellenimpfung von Lege- und Masthühnern auf (26).

Ein zunehmendes Problem stellen die mehrfach resistenten *Salmonella Infantis*-Isolate dar.⁵⁹ Diese Stämme lagen vor 15 Jahren noch bei knapp 11 % und sind bis zum Jahr 2016 kontinuierlich auf 70 % angestiegen (siehe Tabelle 14) (26).

Jahr	Gesamtanzahl humane Erstisolate	Anzahl mehrfach-resistent	% mehrfach-resistent
2000-2006	383	41	10,7
2007	36	13	36,1
2008	55	13	23,6
2009	58	7	12,1
2010	75	31	41,3
2011	69	26	37,7
2012	78	42	53,8
2013	71	44	62
2014	70	51	72,9
2015	73	51	69,9
2016	68	47	69,1

Tabelle 14 Resistenzanteil der humanen *Salmonella Infantis* Erstisolate-Österreich

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (26)

⁵⁸ Durchfallerkrankung

⁵⁹ Vor allem aus dem Masthühnerbereich

1.8 Antibiotikaresistenzen bei Nutztieren

Um Antibiotikaresistenzen bei Nutztieren nachzuweisen, wurde der Darm von gesunden, geschlachteten Kälbern (jünger als acht Monate), bis zu zwei Jahre alten Jungrindern und Rindern (älter als 2 Jahre) kontrolliert⁶⁰. Außerdem wurden Schweine und Masthühner untersucht. Der wissenschaftliche Fokus lag hierbei im Vorhandensein des thermotoleranten *Campylobacter* und Indikator-*E. coli*. Die Isolate, die dabei gewonnen wurden, wurden durch die AGES auf ihre antimikrobielle Empfindlichkeit getestet (26).

Campylobacter (26):

- 328 Schlachtchargen von Masthühnern
 - 56 % thermotolerante *Campylobacter*-Isolate
 - *Campylobacter jejuni*
 - Ciprofloxacin-Resistenz war bei 73 %
 - Nalidixinsäure-Resistenz lag bei 71 %
 - Ampicillin-Resistenz lag bei 34 %
 - Tetrazyklin-Resistenz war bei 25%
 - Bei *Campylobacter coli*
 - 97 % Resistenzen gegenüber mindestens 1 von 5 repräsentativen Antibiotika
 - höchste Resistenzanteile lagen gegenüber Tetrazyklin vor 84

E. coli (26):

- Resistenzen gegen eines von neun Antibiotika
 - 84 % bei Masthühnern⁶¹
 - 70 % bei Mastschweinen⁶²
 - 31 % bei Kälbern
 - 12 % bei Rindern
 - 7 % bei Jungrindern

⁶⁰ Beginn 2013

⁶¹ 65% sind resistent gegen Chinolone sowie 38 % gegenüber Sulfonamiden und Ampicillin und 35 % sind resistent gegen Streptomycin

⁶² 57 % sind resistent gegen Streptomycin und 53 % gegen Tetracyclin

Salmonellen (26): Resistenzen gegenüber Antibiotika wiesen 49 % der Isolate von Masthühnern und 78 % der Isolate von Puten auf (26).

1.8.1 Maßnahmen zur Eindämmung von Antibiotika in der Nutztierhaltung

Da die Anzahl der resistenten Erreger in den letzten Jahren gestiegen ist, gibt es in Österreich ein gemeinsames Konzept, welches durch das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz in der Human- und Tiermedizin aufgestellt wird (26).

Übersichtshalber sind diese Maßnahmen kurz aufgelistet (26):

- Leistungsförderungsverbot durch Antibiotika in der EU seit 2006
- nicht für die Prophylaxe zugelassen
- eingeschränkte orale Verwendung für Nutztiere
- keine Zulassung von Antibiotika zum Aufstreuen auf das Futter
- Einschränkung der Anwendung von Fluorchinolonen
- Beschränkung der Packungsgrößen auf die für die Behandlung erforderliche Mindestmenge
- Warnhinweise für eine sorgfältige Anwendung von Antibiotika
- keine Zulassung für Antibiotika, von denen die Gefahr einer Resistenzentwicklung/-ausbreitung auf breiter Ebene ausgeht
- keine Zulassung von Antibiotika mit kritischer Resistenzsituation bzw. nicht ausreichender Wirksamkeit
- Impfstoffe zur Vorbeugung gegen bakterielle Infektionskrankheiten

1.8.2 Resistente Keime in Lebensmitteln

Im frischen Fleisch, aber auch in anderen frischen Lebensmitteln, ist es oftmals keine Seltenheit, dass viele Bakterien und Keime nachweisbar sind. Dabei ist der obere Grenzwert schon deutlich hoch – zulässig sind bis zu 5 Millionen Keime pro Gramm Geflügel-

fleisch.⁶³ Die ernsthaften Probleme entstehen dann, wenn diese Keime resistent oder sogar multiresistent werden (26).

Die AGES hat im Jahr 2013 jeweils 100 Schweinefleischproben, Rinderfleischproben, Proben von Fischen bzw. Meeresfrüchten, Salatproben und Eiern, die in der Steiermark verkauft wurden, selektiv auf *MRSA* und resistente *Enterobakterien* untersucht (26). Es wurden fünf *MRSA* in den Schweinefleischproben, ein *MRSA* aus einer Bio-Schweinefleischprobe, sieben *MRSA* in den Rindfleischproben und vier *MRSA* in den Bio-Rindfleischproben nachgewiesen. Bei drei untersuchten Fischproben konnte *MRSA* gefunden werden. Bei den Geflügel-Proben wurde ein deutlich geringeres *MRSA*-Vorkommen nachgewiesen. So konnte bei den Ei-Inhalten und Salatproben kein *MRSA* isoliert werden, innerhalb der Putenfleischprobe (200 Puten im Jahr 2012) wurde nur in einer *MRSA* nachgewiesen(26).

Die ESBL-Bildner wurden in 6 % der Schweinefleischproben⁶⁴ und in 18 % der Rindfleischproben⁶⁵ gefunden. Ciprofloxacin-resistente Enterobakterien wurden in 14 % der Bio-Schweinefleischproben und in 4 % der Bio-Rindfleischproben isoliert. Dabei schnitten demnach die BIO-Produkte im Gegensatz zu den konventionellen Proben deutlich besser ab. Auffällig dabei ist, dass die ESBL-bildenden bzw. Ciprofloxacin-resistenten Isolate eine sehr hohe Kreuzresistenzrate gegenüber anderen Antibiotikaklassen aufwiesen (26).

1.8.3 Antibiotika-Vertriebsmengen in der Veterinärmedizin in Österreich

2019 wurden in Österreich im Bereich der Veterinärmedizin 40,69 Tonnen Antibiotika benötigt. Im Vergleich zum Vorjahr war dies ein Rückgang von 15,2 %⁶⁶. Seit 2015 ist somit die Gesamtmenge an Antibiotikaverkäufen in diesem wirtschaftlichen Bereich um 13 % gesunken (26).

Im Jahr 2017 waren insgesamt noch 44,61 Tonnen Antibiotika für den Einsatz in der Veterinärmedizin verkauft worden. 2015 wurden sogar 48,78 Tonnen Antibiotika für den Einsatz in der Veterinärmedizin eingesetzt. Verglichen zu 2014 waren es 4,89 Tonnen mehr und damit kam es zu einer signifikanten Abnahme der Gesamtmenge an Antibiotika (26).

⁶³ Gemäß Richtwerten der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

⁶⁴ Ciprofloxacin-resistente Enterobakterien bis zu 22 %

⁶⁵ Ciprofloxacin-resistente Enterobakterien bis zu 30 %

⁶⁶ 7,32 Tonnen

Die Daten wurden für das Jahr 2015 erstmals neben den pharmazeutischen Firmen und Großhändlern auch aus den von den Tierärztinnen und Tierärzten erhobenen Daten gespeist. Diese wurden dann zentral gesammelt und in der Medizinmarktaufsicht der AGES in die Datenbank hochgeladen. Somit ließen sich zum ersten Mal die Antibiotikaverbrauchsmengen auf die einzelnen Tierarten aufschlüsseln. Es stellte sich heraus, dass etwa 75,8 % der abgegebenen Antibiotika auf die Nutztierspezies Schwein, rund 17 % auf Rinder und 6,8 % auf Geflügel verordnet wurden (26).

1.9 Antibiotika-Resistenzstrategie in Deutschland

In Deutschland wurde eine Zusammenarbeit des Bundesministerium für Gesundheit, des Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und des Bundesministerium für Bildung und Forschung ins Leben gerufen, welche das Ziel verfolgt, die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen erfolgreich einzudämmen (27).

Die Ziele wurden im Jahr 2020 neu verfasst. Dabei werden Eckpunkte definiert, die übersichtshalber kurz aufgelistet werden (27):

- One-Health-Ansatz national und international stärken
 - Kooperation von interministeriellen Arbeitsgruppen zur Reduzierung von Antibiotika-Resistenzen im human- und veterinärmedizinischen Bereich

- Resistenzentwicklungen frühzeitig erkennen
 - Ausbau der Überwachungssysteme, um eine zeitnahe Therapie-Empfehlung sowie gezielte Präventionsstrategien zu entwickeln

- Therapie-Optionen erhalten und verbessern
 - Erstellung neuer Leitlinien anhand Antibiotika-Verbrauchsmonitoring

- Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden
 - Hauptaugenmerk soll dabei auf der Tierhaltung liegen

- Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken

- Wissen um die Gefahren müssen der Bevölkerung, bei Ärzten und Veterinärmedizinern in aller Dringlichkeit verdeutlicht werden
- Forschung und Entwicklung unterstützen
 - verstärkter finanzieller Einsatz für die Grundlagenforschung zur Resistenzentstehung und –Verbreitung bis hin zur Entwicklung neuer Diagnostika und Arzneimittel

2 Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Diplomarbeit um eine Literaturübersichtsarbeit. Dafür wurde in Fachliteratur, medizinischen Datenbanken wie PubMed, UpToDate, Open Access Publikationen der Medizinischen Universität Graz, ISI Web of Knowledge: Datenbankportal, OvidSP: ACP Journal Club, EMBASE, Medline, Cochrane Library sowie Internetquellen nach aktuellen Studien und wissenschaftlichen Artikeln gesucht, um in dieser Arbeit eine Übersicht über den aktuellsten Stand bzgl. multiresistenter Bakterien und deren Behandlung zu bekommen. Studien und Fachliteratur, die älter als fünf Jahre sind und dennoch erwähnt werden, liefern dieses wichtige Wissen in Bezug auf diese Themen und spiegeln die aktuelle Lehrmeinung an Universitäten wider.

Es wurde nach folgenden Schlüsselwörtern gesucht:

multidrug resistant, vancomycin resistance, VRE, Antibiotic resistance and alternative methods, antimicrobial resistance, Antibiotic resistance alternative therapies, bacteriocins, phage therapy, MRSA, Methicillin-Resistant, Staphylococcus aureus, methicillin resistance, geography, antibiotic stewardship

3 Ergebnisse

Aufgrund der hohen Belastung durch Antibiotika in den unterschiedlichen wirtschaftlichen Bereichen und dem damit verbundenen Anstieg der Resistenzen sind die medizinischen Wissenschaftler verpflichtet, neue Antibiotika zu entwickeln, innovative Methoden in Betracht zu ziehen und nach Alternativmöglichkeiten zu suchen. So kann ein unkontrollierbares Auftreten multiresistenter Keime und letztlich die medizinische Hilflosigkeit vermieden werden.

3.1 Bacteriocine

Bacteriocine sind antimikrobielle Peptide, die von 99 Prozent der Bakterienarten ribosomal synthetisiert werden. Sie können andere Stämme eliminieren, erzeugen selbst aber spezifische Immunproteine für ihren eigenen Schutz. Dadurch werden sie selbst nicht geschädigt. Aufgrund ihrer besonderen Merkmale, einer großen Vielfalt an Strukturen und Funktionen, natürlichen Ressourcen und Hitzestabilität sind sie sehr effektiv gegenüber anderen Mikroorganismen (28).

Über ihr therapeutisches Potenzial wurde von mehreren Autoren berichtet. Einige von ihnen schlagen Bacteriocine als potenzielles Antikrebsmittel (29) oder im Einsatz im Kampf gegen die Behandlung von Hautinfektionen (30) vor.

Neue Studien zeigen, dass Bacteriocine in naher Zukunft potenzielle Kandidaten für den Ersatz von Antibiotika zur Bekämpfung der MDR-Krankheitserreger werden könnten (28). Es wird berichtet, dass Bacteriocine wichtige tierische und pflanzliche Pathogene wie *Shiga-Toxin produzierende E. coli* (STEC), *enterotoxigene E. coli* (ETEC), *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* (MRSA), *VRE*, *Agrobacterium* und *Brenneria spp.* hemmen können (31,32).

Viele Eigenschaften von Bacteriocinen, wie die hohe Stabilität, geringe Toxizität und sowohl breite als auch enge Aktivitätsspektren lassen sie zu einer guten Alternative von Antibiotika werden (32). Darüber hinaus haben einige Bacteriocine wie Antibiotika einen doppelten Wirkmechanismus, was die Wahrscheinlichkeit von resistenten Stämmen verringert (33).

3.1.1 Bacteriocine von Gramnegativen Bakterien

Nachfolgend werden Colicine und Microcine genauer erläutert.

3.1.1.1 Colicine

Colicine sind von Bakterien produzierte antibakterielle Proteine, die Bakterienstämme abtöten können, die eng mit einer produzierten Spezies verwandt sind. Die Colicine sind in drei spezifischen Domänen organisiert. Die aminoterminalen Translokationsdomäne zum Beispiel ist am Transfer über die äußere Membran über sogenannte Translokatorproteine beteiligt. Des Weiteren gibt es eine zentrale Rezeptorbindungsdomäne, die an einen bakteriellen Außenmembranrezeptor gebunden ist und eine zytotoxische Domäne, die eine antibakterielle Aktivität aufweist (34,35).

Um eine Vergiftung durch selbstproduzierte Colicine zu vermeiden, werden gleichzeitig Spezifitätsimmunitätsproteine produziert (35). Wenn eine bakterielle Außenmembranoberfläche das Colicin-Erkennungsrezeptor-Protein und das Translokator-Protein-System aufweist, werden die Colicine in die Bakterien transportiert, die den Keim abtöten. Diese Stämme sind empfindlich gegenüber den produzierten, toxischen Proteinen. Resistente Stämme weisen dagegen keine Rezeptoren auf, die Colicine können nicht in das Zellinnere gelangen. Bakterien mit einem Mangel an Translokator-Proteinen werden als tolerante Stämme klassifiziert. Außerdem existieren Immunstämme, die Immunproteine bilden können. Resistente, tolerante und immunologische Bakterienstämme würden nicht durch entsprechende Colicine abgetötet werden (34,35).

Wenn Colicine in die Zielzelle gelangen, können sie basierend auf bakteriziden Mechanismen in drei Kategorien unterteilt werden. Der porenbildende Typ⁶⁷ stellt die erste Klasse dar. Die Bildung von Poren oder Kanälen in der Innenmembran führt zum Austreten von zytoplasmatischen Verbindungen, zerstört den elektrochemischen Gradienten und führt zum Zelltod. Colicine vom Nuklease-Typ⁶⁸ verdauen dagegen die DNA und RNA. (3) Colicine vom Peptidoglycanase-Typ können den Peptidoglycan-Vorläufer verdauen, was zu einer Herstellungsunfähigkeit von Peptidoglycan und letztlich zum Zelltod führt (34).

⁶⁷ Colicin A, B, E1, Ia, Ib, K und N

⁶⁸ Colicin E2 bis E9

3.1.1.2 Microcine

Microcine werden überwiegend von *Enterobacteriaceae* produziert, die eine hohe Toleranz gegenüber Hitze, extremem pH-Wert und Proteasen aufweisen (36). Die bakteriziden Mechanismen von Microcinen sind vielfältig, einschließlich des porenbildenden Typs, des Nuklease-Typs und Inhibitoren der Proteinsynthese oder DNA-Replikation (37).

Die Microcine können in verschiedene Klassen unterteilt werden (38), die Ausführung dieser ist für den Überblick der Arbeit aber irrelevant.

Ein klassisches Beispiel wäre das von *E. Coli* gebildete Microcin V, welches seine Wirkung gegen Pathogene im Magen-Darm-Trakt entfaltet (39).

3.1.2 Bacteriocine von grampositiven Bakterien

Diese Bacteriocine weisen ähnliche Eigenschaften wie Microcine auf. Jene genkodierte Bacteriocine sind antimikrobielle Peptide mit niedrigem Molekulargewicht und weniger als 60 Aminosäuren. Milchsäurebakterien sind die typischen Vertreter, die eine Vielzahl von Bacteriocinen von unterschiedlicher Größe, Struktur, physikalischer und chemischer Eigenschaften produzieren.

Aufgrund großer Vielfalt an Bacteriocinen von grampositiven Bakterien gibt es verschiedene Methoden diese auch übersichtlich und sinnvoll zu klassifizieren (32,40). Im Allgemeinen können diese in drei unterschiedliche Klassen unterteilt und bei Yung et al. genauer nachgelesen werden (28).

3.1.3 Einsatzgebiete von Bacteriocinen

Bacteriocine werden heute häufig in der Lebensmittelwissenschaft eingesetzt, um die Dauer der Lebensmittelkonservierung zu verlängern (33) sowie in der pharmazeutischen Industrie und der Medizin, um bösartige Krebserkrankungen zu behandeln (41).

3.1.3.1 Probiotika

Es wird allgemein angenommen, dass das Probiotikum das Gleichgewicht der Darmmikrobiota fördert und den gesundheitlichen Nutzen erhöht. Die Weltgesundheitsorganisation

definiert Probiotika als lebende Mikroorganismen, welche unter optimaler Dosierung dem Wirt einen gesundheitlichen Vorteil bringen (42). Bei der Definition eines Probiotikums müssen folgende Aspekte erfüllt sein: Es muss sich aus Sicht des Wirtes um eine vorteilhafte Gruppe von Stämmen handeln. Diese müssen im Darm lange Zeit stabil sein und überleben, metabolisch aktiv sein und dürfen keineswegs pathogen oder toxisch auf den Wirt wirken (28).

Probiotika demonstrieren die Fähigkeiten der Produktion antimikrobieller Substanzen, des kompetitiven Ausschlusses der Pathogenbindung, des Wettbewerbs um Nährstoffe und der Modulation des Immunsystems (43). Viele antibakterielle Substanzen wie Bacteriocine, kurzkettige Fettsäuren und Wasserstoffperoxid werden von Probiotika zur Hemmung von Krankheitserregern hergestellt. Dobson et al. betrachten Bacteriocine als eines der Merkmale von Probiotika (42).

Unter den Antibiotika ist Nisin das am besten untersuchte Bacteriocin, Studien haben gezeigt, dass Nisin das Wachstum von arzneimittelresistenten Bakterienstämmen verhindern kann, wie zum Beispiel *MRSA*, *S. pneumoniae*, *Enterococci* und *C. difficile*. Grundsätzlich gilt, dass Bacteriocine antimikrobielle Aktivitäten primär gegen grampositive Stämme aufweisen. Viele Studien haben jedoch gezeigt, dass Nisin in Kombination mit anderen Antibiotika auch gegen gramnegative Stämme wirken können (44).

3.1.3.2 Lebensmittelindustrie

Bacteriocine sind natürliche Lebensmittelzusatzstoffe und begleiten die Menschheit unbewusst schon eine lange Zeit. Da Bakterien in vielen Arten von Lebensmitteln wie Käse, Joghurt und Fleisch diese Stoffe produzieren (45,46).

Nisin ist auch ein kommerzielles Bacteriocin, das als Lebensmittelkonservierungsmittel gegen Kontamination durch Mikroorganismen verwendet und als *Nisaplin*® vermarktet wird. Es ist das einzige Bacteriocin, welches von der Food and Drug Administration als Konservierungsmittel in vielen Lebensmitteln und in über 45 Ländern als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen ist (47).

Ein weiteres im Handel erhältliches Bacteriocin ist Pediocin PA-1, das als *Alta*® 2341 vermarktet wird und das Wachstum von *Listeria monocytogenes* in Fleischprodukten hemmt (47). In vielen Lebensmitteln wie beispielsweise dem traditionellen europäischen Käse ist die im Herstellungsprozess verwendete Milch leicht mit tierischen Exkrementen

kontaminiert. Die bacteriocinebildenden Enterokokken als Co-Kulturen können zur Verringerung der Kontamination mit Mikroorganismen verwendet werden (48). Settanni und Corsetti (47) untersuchten bacteriocinogene LAB-Stämme als Co-Kultur-, Schutz- oder Starterkulturen in fermentiertem und nicht fermentiertem Gemüse wie Oliven, Sauerteig, Sauerkraut, gekühlten Gurken und Mungbohnenprossen. Darüber hinaus führten sie Bacteriocine als Lebensmittelzusatzstoffe ein, welche zum Beispiel in Kartoffelpüree und frisch geschnittenen Produkten verwendet werden.

Enterocin AS-48 wird in Apfelwein, Obst- und Gemüsesäften sowie in Gemüsekonserven zur Hemmung der Kontamination zugesetzt. Enterocin CCM4231 und EJ97 werden in Sojamilch und Zucchini-püree verwendet (47).

3.1.3.3 Bacteriocine in der Landwirtschaft

Jordi et al. (49) fanden heraus, dass 20 Arten von *E. coli* Colicin exprimieren können, welche wiederum fünf Arten von Shiga-Toxin produzierenden *E. coli* zu inhibieren vermögen. Diese *E. coli* können beim Menschen Durchfall oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom verursachen.

Stahl et al. (50) verwendeten gereinigtes Colicin E1 und Colicin N für eine wirksame Aktivität gegen enterotoxigene *E. coli* Pathogene in vitro, die bei Ferkeln nach dem Absetzen Durchfall verursachten. Das Wachstum der Ferkel wurde somit verbessert. Józefiak et al. (51) verwendeten das mit Nisin ergänzte Vogelfutter, um Masthühner zu ernähren. Es zeigte sich bei diesen Hühnern eine verringerte Anzahl von Bacteroides und Enterobacteriaceae. Die Wirkung von Nisin war ähnlich der von Salinomycin.

- Nach 35 Tagen Wachstumsphase betrug die durchschnittliche Körpergewichtszunahme von Hühnern
 - mit Nisin-Supplement 1918 Gramm
 - 1763 Gramm mit Salinomycin-Supplement
 - 1729 Gramm mit Nicht-Nisin-Supplementierung

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Nisin und andere Bacteriocine ein Potenzial für den Ersatz von Antibiotika in Geflügel und anderen Tierfuttermitteln aufweisen.

3.2 Immunsystem stärken

Als präventive Maßnahme können wir unser Immunsystem stärken und damit weniger anfällig auf Bakterien reagieren. Aber auch in der akuten, subakuten und chronischen Entzündungsphase ist es wichtig, an seine körpereigene Abwehr zu denken und diese zu unterstützen. Dabei spielt es keine Rolle, ob es eine bakteriell hervorgerufene Infektion oder ein systemischer Reiz des Körpers auf einen endogenen Reiz ist.

3.2.1 Sport

Das Immunsystem spielt vor allem in der sekundären und tertiären Prävention eine wichtige Rolle in unserem Gesundheitssystem. Dabei wird insbesondere durch körperliche Aktivität ein positiver Effekt erzielt (52).

Nach dem Sport sind bei guter Trainingssteuerung durch Experten⁶⁹ typische Entzündungszeichen nachweisbar, wie die Erwärmung der Körpertemperatur auf 39,5°C, Calor, Dolor, Rubor, Fuctio laesa der betroffenen Regionen und der Haut. Messbar ist auch die Ausschüttung von pro- und inflammatorischen Komponenten im Körper (53).

Akute körperliche Belastung zieht eine biphasische Leukozytose nach sich, wie die Abbildung 20 zeigt. Das Ausmaß der biphasischen Leukozytose und der Akute-Phase-Reaktion beeinflusst entzündliche, insbesondere infektiöse Erkrankungen (52).

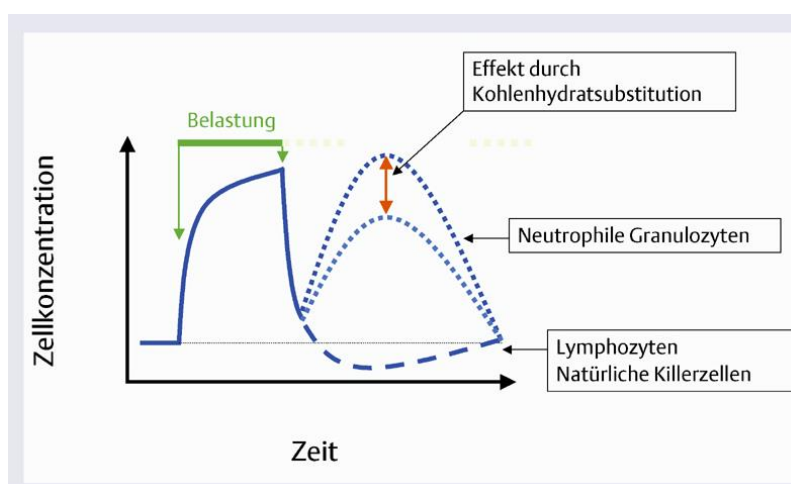


Abbildung 20 Schematische Darstellung der belastungsinduzierten Leukozytose

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (286)

⁶⁹ Sportmediziner, Sportwissenschaftler und Trainingstherapeuten

Durch aktive, körperliche Bewegung werden die Eigenschaften der unspezifischen Immunantwort positiv beeinflusst (52).

Es gilt ein Übertraining zu vermeiden. Zu viele lange Trainingseinheiten, ungewohnt hohe Belastungen, körperliche Beanspruchung beim Fasten und auch psychische Erkrankungen wirken sich negativ auf das Immunsystem aus. Dazu zählen Stress sowie zu wenig Schlaf und Mangelernährung (52,54).

Die individuell angepasste, durch Experten kontrolliert angemessene körperliche Aktivität zieht eine Stärkung des Immunsystems nach sich. Aufgrund dessen haben körperlich aktive Menschen nachweislich weniger Infektionen der oberen Luftwege (54).

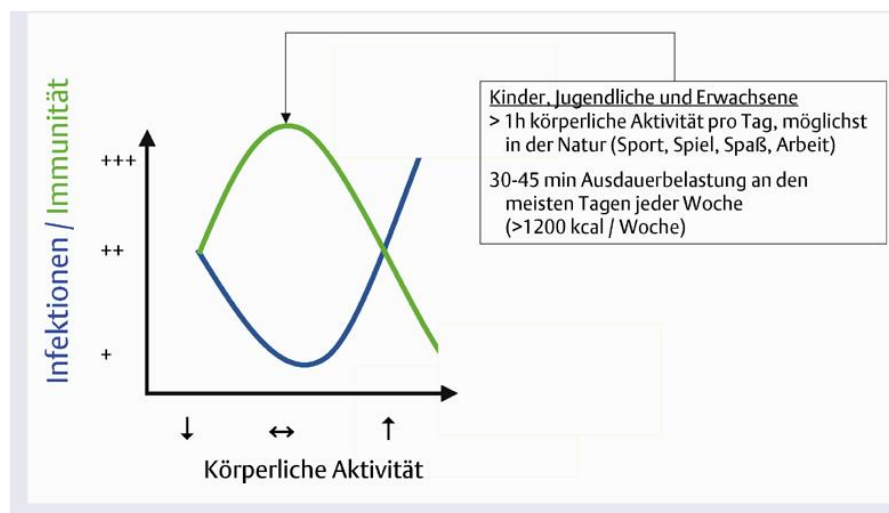


Abbildung 21 Einfluss körperlicher Aktivität auf das Immunsystem

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (54)

3.2.2 Immunonutrition

Eine Vielzahl von Vitaminen, Nährstoffen und natürlichen Heilmitteln weisen positive Effekte auf das menschliche Immunsystem auf. Nachfolgend wird nur auf ein paar wenige eingegangen.

3.2.2.1 Vitamin D

Es gibt Hinweise darauf, dass Vitamin D die Immunabwehr stärkt. T-Zellen prüfen das Blut auf vorhandenes Vitamin D. Kommen diese Zellen mit Viren und Bakterien in Kon-

takt, bilden sie ein Erkennungsprotein. Bei genug Sonnenvitamin im Körper kommt es zu einer Anregung des Wachstums von Abwehrzellen (55).

Bergman et al. (56) zeigen, dass Vitamin D eine schützende Wirkung gegen Infektionen der Atemwege hat und vermuten, dass eine einmal tägliche Dosierung am effektivsten erscheint. Wu et al. (57) kommen zu dem Schluss, dass eine Vitamin-D-Supplementierung bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose als Kombinationstherapie positiv wirken kann. Dass vor allem Patienten von einer Vitamin D-Gabe profitierten, die vorher einen Mangel aufwiesen, und dadurch vor einer respiratorischen Infektion besser geschützt sind, stellten Martineau et al. (58) heraus.

3.2.2.2 Vitamin C

Ein Hauptsymptom der Skorbut-Krankheit mit Vitamin C-Mangel ist die ausgeprägte Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere der Atemwege, wobei Lungenentzündungen eine der häufigsten Komplikationen und eine Haupttodesursache ist (59).

Patienten mit akuten Infektionen der Atemwege wie Lungentuberkulose und Lungenentzündung haben im Vergleich zu Kontrollpersonen eine verringerte Vitamin-C-Konzentration im Plasma (60).

Die Verabreichung des Vitamins an Patienten mit akuten Infektionen der Atemwege normalisiert den Vitamin C-Spiegel im Plasma und verbessert die Schwere der Atemwegsbeschwerden (61).

Fälle von akuten Lungeninfektionen zeigten nach intravenöser Verabreichung von Vitamin C eine rasche positivere Erscheinung des Brustkorbs im Kontrollröntgen (62). Diese Vitamin C abhängige Clearance von neutrophilen Granulozyten aus infizierten Lungen könnte möglicherweise auf eine verstärkte Apoptose und anschließende Phagozytose durch Makrophagen zurückzuführen sein (63). Präklinische Studien an Tieren mit Sepsis induzierter Lungenverletzung haben gezeigt, dass die Verabreichung von Vitamin C die Clearance der Alveolar-Flüssigkeit erhöhen, die bronchoalveoläre epitheliale Barriere-Funktion verbessern, alles wesentliche Faktoren für eine normale Lungenfunktion (64).

Insgesamt scheint Vitamin C eine Vielzahl von vorteilhaften Wirkungen auf die Zellfunktionen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems auszuüben. Obwohl Vitamin C ein starkes Antioxidans ist, das den Körper vor endogenen und exogenen oxidativen Herausforderungen schützt, ist es wahrscheinlich, dass seine Wirkung als Co-Faktor

für zahlreiche biosynthetische und genregulatorische Enzyme eine Schlüsselrolle bei seiner immunmodulierenden Wirkung spielt. Vitamin C stimuliert die Migration von Neutrophilen Granulozyten zum Infektionsort, fördert die Phagozytose und die Erzeugung von Oxidationsmitteln sowie das Abtöten von Mikroben. Gleichzeitig schützt es das Wirtsgewebe vor übermäßiger Schädigung, indem es die Apoptose von Neutrophilen Granulozyten und die Clearance durch Makrophagen verbessert. Somit wird der entscheidende Einfluss von Vitamin C auf das Immunsystem deutlich. Dieses ist in der Lage, eine angemessene Reaktion gegen Krankheitserreger aufzubauen und aufrechtzuerhalten, während eine übermäßige Schädigung des Wirts vermieden wird (65).

Vitamin C scheint in der Lage zu sein, Infektionen der Atemwege zu minimieren, indem es verschiedene Funktionen der Immunzellen verbessert. Die prophylaktische Vorbeugung von Infektionen erfordert eine Vitamin C-Zufuhr⁷⁰ über die Nahrung, um die Zell- und Gewebespiegel zu optimieren. Im Gegensatz dazu erfordert die Behandlung etablierter Infektionen signifikante Dosen des Vitamins, um den erhöhten Stoffwechselbedarf auszugleichen (65).

Epidemiologische Studien zeigen, dass Hypovitaminose C in westlichen Bevölkerungsgruppen immer noch relativ häufig ist. So ist ein Vitamin C-Mangel der vierthäufigste Nährstoffmangel in den USA. Gründe sind eine verringerte Aufnahme in Kombination mit begrenzten Körpervorräten. Erhöhte Bedürfnisse entstehen aufgrund von Umweltverschmutzung und Rauchen, Bekämpfung von Infektionen und Krankheiten mit oxidativen und entzündlichen Bestandteilen (65).

Die Sicherstellung einer ausreichenden Aufnahme von Vitamin C über die Nahrung oder durch Supplements, insbesondere bei älteren Menschen oder Risikopersonen, ist für eine ordnungsgemäße Immunfunktion und Infektionsresistenz erforderlich (65).

3.2.2.3 Zink

Zink beeinflusst die angeborene sowie adaptive Immunfunktion während bakterieller Infektionen und Entzündungen, und eine Vielzahl anderer Krankheiten stehen zumindest im Zusammenhang mit einer Fehlfunktion von ZIP8⁷¹ (68, 69).

⁷⁰ 100–200 mg / Tag

⁷¹ Eisen- und Zinktransporter

Bei Lungeneithelien ist ZIP8 entscheidend für den durch Zinksignale vermittelten Schutz bei Entzündungen (68,71). Darüber hinaus kontrolliert ZIP8 die Expression des proinflammatorischen Zytokins IFN γ und seine immunologische Funktion durch die Regulation der Zinkfreisetzung aus Lysosomen (70). Neben der adaptiven Immunität reguliert ZIP8 auch die angeborene Immunität durch Zink-vermittelte Hemmung der Funktion des Kappa-Leichtketten-Enhancers der aktivierten B-Zellen⁷² in Makrophagen und Monozyten (71). Zinksignale wirken während einer Sepsis entzündungshemmend, indem sie die entzündungsfördernde Reaktion aufgrund der zellulären Zinkaufnahme durch ZIP14 abschwächen. Daher sind Zinksignale und eine ordnungsgemäße ZIP14-Funktion für entzündungsfördernde Reaktionen unerlässlich, und ein Zinkmangel ist stark mit einem erhöhten Risiko für eine übertriebene Entzündung und Mortalität verbunden (72,75).

Einerseits führt ein Zinkmangel zu einer schweren Beeinträchtigung der Immunfunktion⁷³, andererseits führt ein hoher Zinküberschuss zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems, vergleichbar mit einem Zinkmangel. Aus diesem Grund ist eine ausgewogene Zinkhomöostase entscheidend, um entweder gegen eindringende Krankheitserreger abzuwehren oder den menschlichen Körper vor einem überreaktiven Immunsystem⁷⁴ zu schützen. Zink kann als sogenannter Gatekeeper des Immunsystems angesehen werden, da die adäquate Funktion praktisch aller Immunzellen stark von Zink abhängt. Daher kann Zink als potenzielles Therapeutikum für die klinische Anwendung angesehen werden. Um die komplex regulierten, durch Zink ausgelösten Immunreaktionen vollständig zu verstehen, sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich (74).

3.2.2.4 Ingwer

Frischer Ingwer verhindert das Anhaften und im nachfolgenden dadurch auch die Aufnahme von *HRSV*. Darüber hinaus stimuliert er die Schleimhäute der oberen Atemwege, antivirale Stoffe zu produzieren. Frischer Ingwer wirkt auch systemisch als ein natürliches Antibiotikum (75).

⁷² NF κ B

⁷³ sowohl das adaptive als auch das angeborene Immunsystem

⁷⁴ Verantwortlich u.a. für Autoimmunerkrankungen, chronische Entzündungen oder Allergien

Geflügelunternehmen haben sich in den letzten drei Jahrzehnten rasant weiterentwickelt. Aus diesem Grund wurde eine höhere Verwendung von Antibiotika als therapeutische oder wachstumsfördernde Mittel akzeptiert. Aufgrund der Sorge, eine bakterielle Resistenz in der Bevölkerung gegen Antibiotika-Generierungen zu entwickeln und die Ansammlung von antibakteriellen Resten in Hühnerprodukten zu erhöhen, wird nach Lösungen gesucht, die die Produktivität nicht einschränken und bei denen auf Antibiotika verzichtet werden kann. Außerdem ist die Nachfrage der Käufer nach Ergebnissen ohne antibakterielle Reste hoch. Die Verwendung natürlicher Alternativen wie Ingwer, Knoblauchpräbiotika, organischen Säuren, Pflanzenextrakten, Ätherölen und Immunstimulanzien erfolgte in den letzten Jahren, um die Leistung zu steigern, ohne dabei Antibiotika zu verwenden. Die Verwendung eines einzigen Ersatzes oder einer idealen Zusammenstellung verschiedener Wahlmöglichkeiten neben einer guten Überwachung und dem Wohlergehen der Tiere kann eine grundlegende Rolle bei der Maximierung des Nutzens und der Erhaltung der Geflügelproduktivität spielen (76).

3.2.2.5 Kurkuma

Kurkuma wirkt gegen Influenzaviren, indem es die Virusausbreitung um bis zu 90 Prozent reduziert. Zusätzlich hemmt es die Infektiosität von Virenpartikel in *H1N1* und *H6N1* Fällen (77).

Die Behandlung mit Curcumin führt zu einer verringerten Pathogenität von *P. aeruginosa*. Es wird gezeigt, dass das Curcumin *Pseudomonas aeruginosa* Virulenzfaktoren⁷⁵ hemmt. Infolgedessen führte die Behandlung mit Curcumin zu einer verringerten Pathogenität von *P. aeruginosa*. Die Wirkung von Curcumin auf mehrere Ziele macht es zu einem potenziellen Ergänzungsmolekül für die Behandlung von *P. aeruginosa*-Infektionen (78).

Das vielversprechendste Ergebnis ist die antibakterielle Aktivität von Curcumin gegen *H. pylori*. In Kombination mit anderen Arzneimitteln führt es eine zur Verringerung der Symptome einer Gastritis. Die umfassenden antiviralen Wirkungen von Curcumin gegen verschiedene virale Pathogene machen diese Verbindung zu einem antiviralen Wirkstoffkandidaten für die Entwicklung neuer antiviraler Wirkstoffe aus natürlichen Ressourcen gegen empfindliche Viren, insbesondere durch die Entwicklung verschiedener Curcumin-

⁷⁵ Biofilmbildung, Pyocyanin-Biosynthese, Elastase / Protease-Aktivität und Acylhomoserinlacton (HSL) - Produktion

Derivate. Die Verwendung von Curcumin oder seinen Derivaten als antivirale Verbindungen erfordert jedoch weitere Untersuchungen (77).

3.2.2.6 Knoblauch

In der Vergangenheit wurde Knoblauch wegen seiner antiinfektiösen Aktivitäten, seiner immunstärkenden Eigenschaften und seiner allgemeinen Kräftigungswirkung verwendet (79).

In-vitro- und Zellkulturstudien zeigten, dass Knoblauch antibakterielle, antivirale, antimykotische und antiparasitäre Eigenschaften aufweist. Es wurde gezeigt, dass Knoblauch das Wachstum von Lebensmittelpathogenen wie *Salmonellen*, *Listerien*, *Escherichia coli*, den Magenbakterien *H. pylori* und dem Tuberkulose verursachenden Pathogen *Mycobacterium tuberculosis* hemmt (80,83). Darüber hinaus hemmt Knoblauch die Biofilmbildung durch bakterielle Krankheitserreger aus Verbrennungswunden (82).

Roberfroid (83) und Chandrashekar et al. (84) zeigten, dass Knoblauch ein Präbiotikum ist, welches das Wachstum von „freundlichen“ Bakterien im Verdauungstrakt stimuliert, die wiederum das Mikrobiom⁷⁶ bilden (85).

Es wurde gezeigt, dass Knoblauch die Aktivierung des Immunsystems stimuliert, einschließlich der Aktivierung von Makrophagen durch Stickstoff-Produktion und der T- und B-Zellen-Produktion (86).

Klinische Studien haben gezeigt, dass Knoblauch eine vorteilhafte Wirkung auf die Prävention, Dauer und Schwere von Infektionen der oberen Atemwege hat. Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie mit 146 Teilnehmern, in der die Wirkung von 180 mg Knoblauch pro Tag über 3 Monate getestet wurde, ergab eine Verringerung der Anzahl von Erkältungen um 37% und eine 30 % Verringerung der Krankheitsdauer (87).

Darüber hinaus enthält Knoblauch die immunmodulatorischen Proteine Lectine oder Agglutinine (84,90). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Knoblauch Entzündungsmarker⁷⁷ reduziert (89,90).

⁷⁶ Welches einen großen Teil unseres Immunsystems ausmacht

Eine hohe Konzentration an CRP wurde mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Koronararterienerkrankung in Verbindung gebracht (75). Daher sind die vorteilhaften Wirkungen von Knoblauch auf das Immunsystem, einschließlich der Senkung des CRPs und Zytokinen wie ILs und TNF- α , auch mit einer verbesserten kardiovaskulären Gesundheit verbunden (91).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Knoblauch mehrere immunsystemfördernde Eigenschaften hat, die direkt und indirekt auch der kardiovaskulären Gesundheit zugutekommen. Knoblauchpräparate haben ein hohes Sicherheitsprofil und sind im Allgemeinen gut verträglich. Daher können diese zusätzlich zu Standardmedikamenten als alternative oder ergänzende Behandlung in Betracht gezogen werden (91).

3.3 Essentielle Öle

EOs sind Naturstoffe und besitzen verschiedene biologische Eigenschaften. Ein ätherisches Öl kann Hunderte einzelner chemischer Komponenten enthalten. Zu therapeutischen Zwecken werden sie durch Inhalation, oral und transdermal verabreicht. Öle mit hohem Phenolgehalt⁷⁸ haben antiseptische Eigenschaften. Aufgrund ihrer weitreichenden und komplexen Wirkungen⁷⁹ können sie als wertvolles Material bei der Behandlung verschiedener Atemwegserkrankungen verwendet werden (92).

Essentielle Öle sind definiert als flüchtige, natürliche und duftende Flüssigkeiten, diese können aus verschiedenen Teilen wie den Blättern und Blüten der Pflanzen extrahiert werden. Sie werden zum Schutz von diesen produziert. Die Öle haben eine antimikrobielle Aktivität gegen *MRSA* (93), *Beta-Lactamasen* und *Carbapenemasen* (94), *Erythromycin-resistent Streptokokken* und *MDR-A. baumannii* gezeigt (95).

Andere Studien zeigen die vorteilhaften Wirkungen von EOs, wenn zwei oder mehr von ihnen zusammengemischt werden oder in Kombination mit handelsüblichen Antibiotika verabreicht werden (96). In dieser Kombination öffnen die essentiellen Öle die Zellmembranäle und die herkömmlichen Antibiotika können ins Zellinnere gelangen.

⁷⁷ einschließlich C-reaktives Protein und TNF- α

⁷⁸ Thymian und Nelke

⁷⁹ antibakteriell, antiviral, entzündungshemmend, mukolytisch, bronchodilatatorisch

Beispiele Essentielle Öle bei der Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege

- **Anisöl**
- **Fenchelöl**
- **Eukalyptusöl**
- **Pfefferminzöl**
- **Teebaumöl**
- **Thymianöl**
- **Zimtöl**

Tabelle 15 EOs bei der Behandlung von Infektionen der oberen Atemwege

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (94)

Buru et al. (97) fanden heraus, dass die flüchtigen Öle aus der Stammrinde von Zimtbäumen eine signifikante antibakterielle Aktivität gegen eine Vielzahl von grampositiven und gramnegativen Bakterien, einschließlich *MRSA* zeigten.

Inouye et al. (98) untersuchten 14 EOs und ihre Hauptbestandteile im gasförmigen Zustand gegen *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus*.

Zimtrinde, Zitronengras und Thymianöle zeigten die niedrigste minimale Hemmdosis gefolgt von EOs, die Terpenalkohole enthielten. EOs, die reich an Keton, Ether und Kohlenwasserstoffen sind, hatten eine hohe minimale Hemmdosis. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die antibakterielle Aktivität von EOs bei hoher Dampfkonzentration und kurzer Expositionszeit am wirksamsten war.

H. influenzae war dabei der empfindlichste Stamm, gefolgt von *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus*.

In einer anderen Studie wurden die Dämpfe von Geranie, Zitronengras und ihrer Mischung durch direkten Kontakt und Dampfdiffusion gegen *MRSA* und *VRE* getestet (99).

In einer versiegelten Box-Umgebung war das Wachstum von *MRSA* nach 20-stündiger Exposition um 38% reduziert. In einer Büroumgebung führte diese EO-Mischung in 15 Stunden zu einer Reduzierung der Bakterien in der Luft um 89%. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Geranien- und Zitronengrasöle zur Luftdesinfektion verwendet werden könnten (99).

Eine Arbeit von Sara Burt (100) sieht das interessanteste Anwendungsgebiet für EOs in der Lebensmittelindustrie, z.B. durch die Hemmung des Wachstums und die Verringerung der Anzahl der schwerwiegenderen durch Lebensmittel übertragenen Krankheitserreger wie *Salmonella spp.*, *E. coli* und *L. monocytogenes*.

Die Verzögerung des Verderbens und die Verbesserung der organoleptischen⁸⁰ Eigenschaften von vakuumverpacktem Fleisch oder Fisch kann auch aus kommerzieller Sicht interessant sein. Aufgrund ihrer organoleptischen Eigenschaften können EOs am leichtesten in hergestellte Lebensmittel eingearbeitet werden, die traditionell mit Kräutern oder mit Gewürzen in Verbindung gebracht werden.

Grampositive Organismen reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf EOs als gramnegative Organismen. Unerwünschte organoleptische Wirkungen können durch sorgfältige Auswahl von EO entsprechend der Art des Lebensmittels begrenzt werden. Synergismus und Antagonismus zwischen EOs und Lebensmittelbestandteilen erfordern weitere Untersuchungen, bevor diese Substanzen in kommerziellen Anwendungen zuverlässig verwendet werden können. Wenn die Wirkstoffe Lebensmitteln in höheren Konzentrationen zugesetzt werden sollen, als dies derzeit bei Aromen üblich ist, sind möglicherweise weitere Sicherheitsstudien erforderlich (100).

3.4 Phagentherapie

Die Bakteriophagentherapie wurde erstmals in den 1930er Jahren angewendet, aber die Entdeckung von Antibiotika für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten führte zu einem raschen Rückgang der Interessen und Investitionen in diesem Forschungsbereich (101).

Der weltweite Anstieg von MDR-Krankheitserregern und der Rückgang in der Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika hat das Interesse an der Phagentherapie wieder neu entflammen lassen. Es existieren mehrere Studien, die die Wirksamkeit gegen antibiotikaresistente Krankheitserreger zeigen (102).

⁸⁰ Lebensmittel nach einem bestimmten Bewertungsschema in Bezug auf Eigenschaften wie Geschmack, Aussehen, Geruch, Farbe ohne Hilfsmittel, nur mit den Sinnen prüfend

Interessanterweise wird in Polen eine Bakteriophagen-Therapie zur Behandlung von Antibiotika-resistenten bakteriellen Infektionen eingesetzt (103).

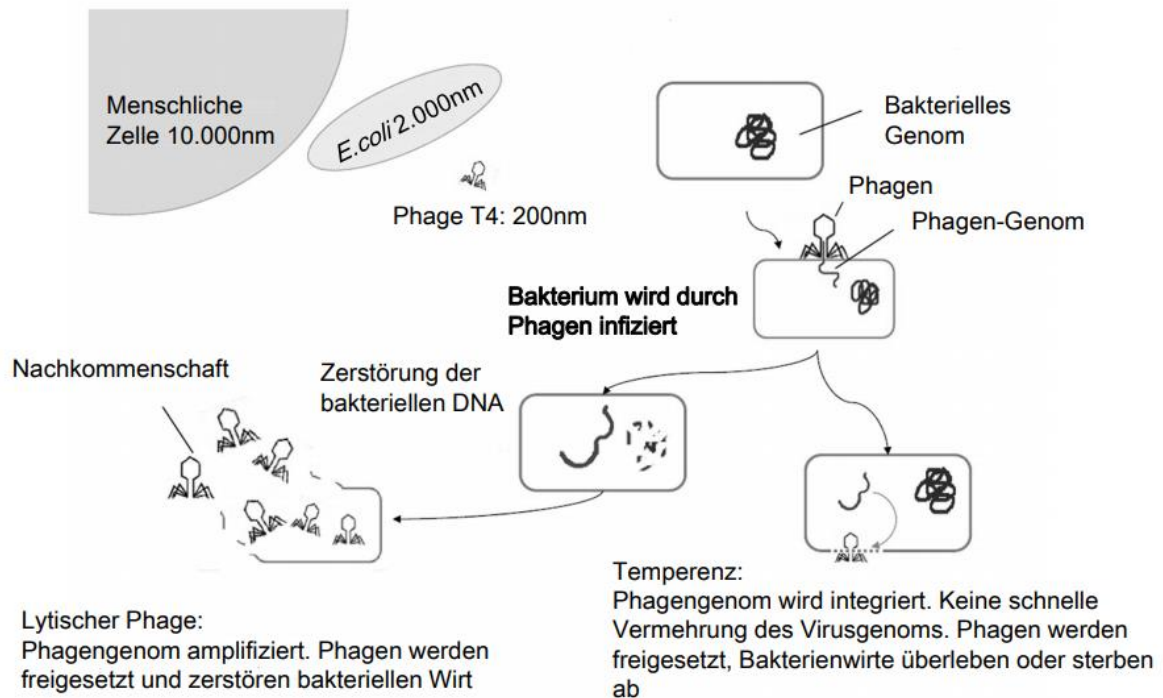


Abbildung 22 Veranschaulichung der Phagentherapie

Quelle: übernommen (25)

Eine Studie von Shan et al. aus diesem Jahr zeigt, dass das Lysin CHAPk eine starke antimikrobielle Aktivität gegen grampositive Bakterien⁸¹ aufwies. Für die Bakterien in Biofilmen zeigte CHAPk eine wirksame antimikrobielle Fähigkeit, die Vancomycin überlegen war. Die starke antimikrobielle Aktivität von CHAPk gegen die aus Rindermastitis isolierten *S. agalactiae* ist die Grundlage für seine klinische Anwendung. Es wird vermutet, dass CHAPk ein Kandidat für neuartige antimikrobielle Mittel gegen *Streptokokken*- und sogar *Staphylokokkeninfektionen* bei der Mastitisbehandlung sein könnte (104).

⁸¹ insbesondere für *S. agalactiae*

Rasool et al. (105) zeigten, dass die Phagen sowohl in vivo als auch in vitro lytische Aktivität gegen *MRSA* aufwiesen. Laut ihrer Aussage werden Phagen in Zukunft ein vielversprechender Kandidat für eine Therapie gegen *MRSA* sein.

Gelman et al. (106) testeten eine Kombination von Bakteriophagen und Antibiotika gegen *VRE*⁸² bei einer Maus und kamen zu dem Schluss, dass die Kombination einen zusätzlichen positiven Effekt auf den Behandlungserfolg hat.

Die lytische Aktivität des Pyo-Phagencocktails wurde an *P. aeruginosa*- und *S. aureus*-Stämmen bewertet. Es wurde herausgefunden, dass acht Isolate von *MDR S. aureus* für Pyo-Phagencocktail anfällig und zwei Isolate resistent waren. Außerdem wurde festgestellt, dass neun Isolate von Antibiotika-resistentem *P. aeruginosa* für diesen Phagencocktail anfällig sind, nur eines wies eine Resistenz auf. Daher sind die Phagencocktails⁸³ sehr wirksam bei der Behandlung von multiresistenten *P. aeruginosa* und *S. aureus* (107).

Eine Arbeitsgruppe um Cheng et al. isolierten in ihrer Studie einen neuen *E. faecalis*-Phagen⁸⁴. EF-P29 kann antibiotikaresistente *E. faecalis*-Stämme, einschließlich Vancomycin-resistente Stämme, lysieren. Die Genomsequenzierungsanalyse ergab keine mutmaßlichen Virulenzfaktoren oder Antibiotikaresistenzgene. Alle diese Eigenschaften weisen darauf hin, dass EF-P29 zusätzliche Hauptvoraussetzungen für die Verwendung als therapeutischer Phagenkandidat erfüllt. Aufgrund dessen sollte es weiter untersucht werden (101,108–110).

Alle diese Daten legen nahe, dass Phagentherapien zur Behandlung opportunistischer Krankheitserreger wie *E. faecalis* möglich sind, solange die Phagendosis kontrolliert wird, um den Einfluss auf die Darmmikrobiota abzuschwächen (101).

Einige Vorteile einer Phagentherapie anstelle eines Antibiotikums sind die niedrigere Entwicklungskosten und die hohe Spezifität. Außerdem benötigt man nur eine Einzeldosis. Zusätzlich kann auch die Phagentherapie in Kombination mit traditionellen Antibiotika oder einer Kombination von verschiedenen Phagen als Cocktail zur Erhöhung des antibak-

⁸² *Enterococcus faecalis*

⁸³ Pyo, Intesti und Fersisi

⁸⁴ Phage wurde als EF-P29 bezeichnet

teriellen Spektrums angewendet werden. Natürlich sind auch einige Nachteile aufgefallen, die Phagen könnten die Virulenz von einigen Bakterien durchaus erhöhen (107).

3.5 Neue Antibiotika

ESKAPE-Bakterien weisen eine breite Palette antimikrobieller Resistenzmechanismen auf, darunter enzymatische Inaktivierung, Zielmodifikation, Veränderung der Zellpermeabilität, Expression von Effluxpumpen und mechanischer Schutz durch Biofilmbildung (111).

Die weit verbreitete bakterielle Resistenz gegen konventionelle Antibiotika hat das wissenschaftliche Interesse an der Identifizierung neuartiger Antibiotika, Strategien zur Beseitigung von Infektionskrankheiten und Krankheitserregern wiederbelebt. Einige vielversprechende Antibiotika, die ein Ex-vivo-Potenzial bei der Bekämpfung von ESCAPE-Krankheitserregern aufweisen, werden derzeit für eine mögliche klinische Anwendung entwickelt (112).

3.5.1 Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin

Glykopeptid-Antibiotika hemmen die Peptidoglycan-Synthese von Bakterien und sind mit eine der letzten Instanzen im Kampf gegen diese arzneimittelresistente Keime. Vor der Jahrhundertwende war Vancomycin als erste Generation von Glykopeptiden das Haupttherapeutikum gegen schwere grampositive Infektionen (113).

Glykopeptide der zweiten Generation (Dalbavancin, Oritavancin und Telavancin) sind halbsynthetische Derivate mit überlegener Pharmakokinetik, die auf *Vancomycin-resistente Infektionen* abzielen. Dalbavancin und Oritavancin weisen eine Wirksamkeit und Sicherheit auf, die mit der Standardbehandlung von *MRSA-Infektionen* vergleichbar ist (114).

3.5.2 Linezolid und Tedizolid

Oxazolidinon-Antibiotika hemmen die Proteinsynthese durch Bindung an das 50S-Ribosom in einem breiten Spektrum von grampositiven Bakterien, einschließlich *MRSA*, *Vancomycin-resistenten S. aureus*, *Vancomycin-resistenten Enterokokken*, *Penicillin-resistenten Pneumokokken* und *Anaerobier* (115).

Tedizolid ist ein Oxazolidinon der zweiten Generation mit weniger nachteiligen Wirkungen und höherer Wirksamkeit gegen resistente Bakterienstämme als sein Vorgänger Linezolid (115).

Eine kürzere Behandlung von sechs Tagen mit Tedizolid bei ABSSSI war genauso wirksam wie eine Gabe Linezolid über 10 Tage (116).

Tedizolid ist Vancomycin in Bezug auf das klinische Ansprechen überlegen (117).

Durkin et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Tedizolid ein vielversprechendes Antibiotikum zur Behandlung von ABSSSIs ist. In der Tat sind eine einmal tägliche Dosierung und eine kürzere Therapiedauer im Vergleich zu Linezolid und anderen traditionellen Antibiotika für verschreibende Ärzte attraktiv. Tedizolid hat auch einige theoretische Vorteile gegenüber Linezolid. Es ist möglicherweise weniger wahrscheinlich, dass es ein Serotonin-Syndrom verursacht. Es ist möglicherweise weniger anfällig für die Entwicklung von Resistenzen und es kann wirksamer sein (118).

3.5.3 Delafloxacin

Fluorchinolone zielen direkt auf DNA-Gyrase und Topoisomerase IV ab, die für die DNA-Replikation essentiell sind. Ciprofloxacin ist das am häufigsten verwendete Fluorchinolon zur Behandlung von Infektionen, die durch gramnegative Bakterien verursacht werden. Mit zunehmender Resistenz gegen Ciprofloxacin hat die FDA 2017 das neueste Fluorchinolon-Delafloxacin zur Behandlung von kompliziertem ABSSSI zugelassen. Delafloxacin bekämpft aktiv viele resistente Stämme aufgrund einer erhöhten intrazellulären Penetration und einer erhöhten antibakteriellen Aktivität unter sauren Bedingungen (119).

Delafloxacin weist im Vergleich zur kombinierten Anwendung von Vancomycin und Aztreonam ein günstiges Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung von *MRSA-Infektionen* auf (120). Studien über ambulant erworbene Lungenentzündungen werden dazu beitragen, die therapeutische Rolle von Delafloxacin zu bestimmen (121).

3.5.4 Finafloxacin

Finafloxacin ist ein weiteres Fluorchinolon, das eine optimale Wirksamkeit gegen bakterielle Infektionen⁸⁵ in leicht sauren Umgebungen aufweist (124,125).

Finafloxacin zeigt eine frühe und schnelle Aktivität gegen resistente Stämme. Ein 5-Tage-Regime von Finafloxacin kann die mikrobiologische Eradikation und die klinischen Outcome-Raten verbessern, verglichen mit der Verabreichung von Ciprofloxacin über 10 Tage (6,125).

3.5.5 Ozenoxacin

Ozenoxacin ist das erste nichtfluorierte topische, antimikrobielle Chinolonmittel, welches sich durch gleichzeitige Affinität zu DNA-Gyrase und Topoisomerase IV auszeichnet. Die FDA-Zulassung von Ozenoxacin im Jahr 2017 basierte auf der Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von topischem Ozenoxacin bei Patienten ab zwei Monaten im Vergleich zu Placebo (124,125)

3.5.6 Nemonoxacin

Nemonoxacin, ein weiteres nichtfluoriertes Chinolon, wird derzeit für Infektionen im Zusammenhang mit *MRSA* und *Vancomycin-resistenten Krankheitserregern* entwickelt. Es wurden Studien zu Nemonoxacin bei ambulant erworbener Lungenentzündung und Behandlung von diabetischen Fußinfektionen registriert. Nemonoxacin ist bei Patienten gut verträglich (126).

Eine Studie zeigte, dass Nemonoxacin Levofloxacin bei erwachsenen CAP-Patienten⁸⁶ nicht unterlegen ist (127).

Die orale Verabreichung von Nemonoxacin wurde für die Behandlung von CAP in Taiwan zugelassen (128).

⁸⁵ Harnwegsinfektionen und *Helicobacter pylori*-Infektionen

⁸⁶ ambulant erworbener Lungenentzündung

3.5.7 Plazomicin

Plazomicin ist ein neuartiges, halbsynthetisches Aminoglykosid, das die bakterielle Proteinsynthese hemmt. Das Antibiotikum ist so konstruiert, dass es gegen Aminoglykosid-modifizierende Enzyme resistent ist (129).

Es wurde 2018 von der FDA für die Anwendung bei Erwachsenen mit komplizierter Harnwegsinfektion⁸⁷ zugelassen. Plazomicin ist vergleichbar mit Meropenem und Colistin bei der Behandlung von β -Lactamase-produzierenden und *Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae-Infektionen* mit erweitertem Spektrum (130,131).

Aufgrund der begrenzten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Plazomicin sind Dosisreduktionen und die Überwachung therapeutischer Arzneimittel erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Plazomicin nicht empfohlen (131).

3.5.8 Eravacyclin

Eravacyclin ist ein vollsynthetisches Fluorocyclin, ein Tetrazyklin der vierten Generation mit der Fähigkeit, die Proteinsynthese zu hemmen. Es wurde gezeigt, dass Eravacyclin Ertapenem nicht unterlegen ist (132).

Aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums bei komplizierten intraabdominalen Infektionen, einschließlich *Enterobacteriaceae* und *MRSA*, wurde das Antibiotikum 2018 in der EU und USA für eine intravenöse Anwendung zugelassen (133).

3.5.9 Omadacyclin

Omadacyclin ist ein Aminomethylcyclin-Antibiotikum, welches Effluxpumpen und ribosomale Schutzproteine umgehen kann (134). Omadacyclin wurde 2018 von der FDA zur Behandlung von Infektionen durch *Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae* und *Acinetobacter*-Arten zugelassen (135).

In-vitro-Anwendung von Omadacyclin zeigen eine starke Aktivität gegen grampositive aerobe Bakterien, einschließlich *MRSA* und *VRE* (136).

⁸⁷ einschließlich Pyelonephritis

Omadacyclin ist vergleichbar mit Linezolid zur Behandlung von ABSSSI und Moxifloxacin zur Behandlung von bakterieninduzierter CAP bei Erwachsenen (137,138). Das Antibiotikum ist aktiver als Doxycyclin und Minocyclin gegen *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii* (139).

Diese Ergebnisse veranlassten, Omadacyclin zur Behandlung von akuten bakteriellen Hautstrukturinfektionen und CAP einzusetzen (6).

3.6 β -Lactamasen Inhibitoren

β -Lactamase-Inhibitoren sind die erfolgreichsten und klinisch am meisten verwendeten Antibiotika-Adjuvantien zur Überwindung der Resistenz gegen β -Lactam-Antibiotika (11). β -Lactamase hydrolysiert den β -Lactam-Kern, der für die antibiotische Wirkung über zwei molekulare Mechanismen essentiell ist (140).

Es ist dringend erforderlich, wirksame β -Lactamase-Inhibitoren zu entwickeln. Ein tieferes Verständnis der Oberflächenmerkmale, Resistenzphänotypen und Regulationsmechanismen dieser Enzyme wird die Identifizierung potenzieller Inhibitoren für therapeutische Interventionen erleichtern (11,140,141).

Jede Generation von β -Lactamase-Inhibitoren und ihren Antibiotika-Vertretern stellt einen Durchbruch auf dem Gebiet hinsichtlich des Inhibitionsmechanismus und Aktivitätsspektrums dar. β -Lactamase-Inhibitoren und ihre Analoga haben bereits ihr Potenzial als Adjuvantien gegen MDR-Bakterien gezeigt (11,142,143).

Im nachfolgendem wird auf drei neue β -Lactamase-Inhibitoren eingegangen.

3.6.1 Sulbactam

Sulbactam besitzt eine antibakterielle Aktivität gegen *CRE*, *MDR P. aeruginosa* und *A. baumannii* (144).

Insbesondere zeigt die Sulbactam-ETX2514-Kombination eine antibakterielle Wirksamkeit gegen klinische Isolate von *MDR A. baumannii* in Mausinfektionsmodellen und geringe Häufigkeit spontaner Resistenzen (144,145).

Diese vorläufigen Ergebnisse zeigen die Wirksamkeit dieser Wirkstoffkombination bei der Erweiterung der Behandlung von *A. baumannii*-assoziierten Infektionen (144).

3.6.2 Avibactam

Ceftazidim und Avibactam, bestehend aus einem synthetischen β -Lactamase-Inhibitor und einem Cephalosporin der dritten Generation, zeigen eine Breitbandaktivität gegen einige ESKAPE-Krankheitserreger wie *P. aeruginosa*, *K. pneumonia* und *Enterobacteriaceae* (146).

Ceftazidim mit Avibactam und Ceftolozan mit Tazobactam sind von der FDA zugelassene Kombinationen von β -Lactam / β -Lactamase-Inhibitoren zur Behandlung komplizierter Infektionen (147,148).

Beide Kombinationen zeigen starke Aktivitäten gegen *Enterobacteriaceae*- und *P. aeruginosa*-Stämme (149,150).

Dennoch kann das Risiko einer Resistenz bestehen (151–153). Daher sollten genaue Empfindlichkeitstests und die Suche nach neueren Alternativen die zukünftige Richtung sein (154).

Auch Relebactam und Vaborbactam sind im Gespräch, da neue Studien ihre Wirksamkeit beweisen. Sowohl Imipenem-Relebactam als auch Meropenem-Vaborbactam spielen eine potenzielle Rolle bei Infektionen, die durch Bakterien verursacht werden. In einer klinischen Phase-III-Studie wurde über die Überlegenheit von Meropenem-Vaborbactam gegenüber Piperacillin-Tazobactam bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen berichtet (155,156).

3.6.3 Zidebactam

Hinter der Abkürzung WCK 5222 versteckt sich die Kombination von Zidebactam⁸⁸ und Cefepim⁸⁹. Diese Kombination zeigt eine starke antimikrobielle In-vitro-Aktivität gegen eine große weltweite Sammlung klinischer Isolate von *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* (157,158). Insbesondere wurde die Wirksamkeit einer vom Menschen simulierten

⁸⁸ β -Lactamase-Inhibitor

⁸⁹ Cephalosporin der vierten Generation

WCK 5222-Exposition gegen *Carbapenem-resistente A. baumannii* in einem Mausmodell bestimmt (159).

Darüber hinaus wurden bei gesunden erwachsenen Probanden nach intravenöser Verabreichung dieser Arzneimittelkombination Verträglichkeit und Sicherheit beobachtet (160).

3.7 Effluxpumpen-Inhibitoren

Durch Effluxpumpen ist die intrazelluläre Konzentration des Antibiotikums deutlich reduziert, wodurch die Krankheitserreger eine signifikant Resistenz und einen Vorteil erlangen. Sie sind ein wichtiger Bestandteil von ESKAPE-Krankheitserregern (161).

Effluxpumpen sind für die Entwicklung neuartiger Zusatztherapien von erheblichem Interesse. Potente Effluxpumpenhemmer können verwendet werden, um die Prävalenz von MDR-Bakterien zu verringern und die Wirksamkeit bestehender Antibiotika zu erhöhen (162).

Mehrere potente EPIs wurden in präklinischen Entwicklungsprogrammen optimiert, jedoch wurde keine dieser Verbindungen in der Klinik getestet (161). Die Auswirkungen der evolutionären Selektion bieten auch einen kritischen Kontext für die Entwicklung von Effluxpumpen-Targeting-Behandlungen. Kürzlich wurde die AcrAB-TolC-Multidrug-Effluxpumpe in *E. coli* identifiziert (163).

Um die Rolle von Multidrug-Effluxkomplexen in ESKAPE besser verstehen zu können, ist ein genaues Verständnis erforderlich.

3.8 Quorum Sensing

Quorum Sensing ist eine Reaktion auf Schwankungen der Zellpopulationsdichte. Die Bakterien setzen chemische Signalmoleküle frei, sogenannte Autoinduktoren, deren Konzentration in Abhängigkeit von der Zelldichte zunimmt. Der Nachweis einer minimalen stimulierenden Schwellenkonzentration eines Autoinduktors führt zu einer Veränderung der Genexpression (164).

Im Höhepunkt der Konzentrationen können Krankheitserreger ihre Transkriptionsprofile auf einen invasiven Phänotyp umstellen (165).

Es ist sozusagen ein Kommunikationsprozess von Zelle zu Zelle, der es Bakterien ermöglicht, das Verhalten als Gruppe zu koordinieren und Umweltbelastungen zu überleben, indem sie die zelldichteabhängige Genexpression koordinieren (166).

Grampositive und gramnegative Bakterien verwenden Quorum Sensing-Kommunikationsschaltungen, um eine Vielzahl physiologischer Aktivitäten zu regulieren.

Diese Prozesse umfassen (164):

- Symbiose
- Virulenz
- Kompetenz
- Konjugation
- Antibiotikaproduktion
- Motilität
- Sporulation
- Biofilmbildung

Im Allgemeinen verwenden gramnegative Bakterien acylierte Homoserinlactone als Autoinduktoren. Grampositive Bakterien nutzen dagegen verarbeitete Oligopeptide zur Kommunikation (164).

Jüngste Fortschritte auf diesem Gebiet zeigen, dass die Zell-Zell-Kommunikation über Autoinduktoren sowohl innerhalb als auch zwischen Bakterienspezies stattfindet. Darüber hinaus gibt es immer mehr Daten, die darauf hindeuten, dass bakterielle Autoinduktoren spezifische Reaktionen von Wirtsorganismen hervorrufen. Obwohl sich die Art der chemischen Signale, die Signalweiterleitungsmechanismen und die Ziel-Gene, die von bakteriellen Quorum Sensing-Systemen gesteuert werden, unterscheiden, ermöglicht die Fähigkeit zur Kommunikation untereinander in jedem Fall den Bakterien, die Genexpression und damit das Verhalten der Bakterien zu koordinieren. Vermutlich verleiht dieser Prozess Bakterien einige der Eigenschaften höherer Organismen. Die Entwicklung von Quorum Sensing-Systemen in Bakterien könnte daher einer der ersten Schritte bei der Entwicklung der Mehrzelligkeit gewesen sein (164).

Der Biofilm besteht aus einer Bakterienkolonie, die in eine komplexe Matrix extrazellulärer Substanzen eingebettet ist, die die Mikroben vor widrigen Umweltbedingungen schützt. Im Vergleich zu planktonischen Organismen weisen Biofilme eine erhöhte Antibiotikaresistenz auf und führen im klinischen Umfeld zu einer anhaltenden Infektion (167). Zum

Beispiel kann *P. aeruginosa* die Antibiotikabehandlung überleben, da es Biofilme bilden kann, die sowohl intrinsische Toleranz als auch Mutationsresistenz aufweisen. Die Bildung und Verbreitung von Biofilmen sind stark kontrollierte Prozesse, die auf genetischer Ebene und durch Umweltsignale reguliert werden. Die Hauptregulatoren für bakterielle Biofilme sind dabei die QS-Systeme (168).

Die Verwendung von QS-Inhibitoren wurde als attraktiverer Ansatz zur Verhinderung der Bildung des Biofilms und somit zu einer Verringerung der Pathogenität vorgeschlagen (169).

In ESKAPE-Pathogenen wurden verschiedene QS-Systeme identifiziert (170). *P. aeruginosa* bildet ein komplexes QS-Netzwerk, das mehrere mögliche Ziele enthält und ordnet die Expression bakterieller Virulenzgene hierarchisch an (171–173).

Die Identifizierung dieser QS-Wege ist maßgeblich an der Entwicklung der antibakteriellen Wirkstoffe beteiligt. Für die Arzneimittelentwicklung wurden mehrere natürliche und chemisch synthetisierte QS-Inhibitoren hergestellt.

QS-Inhibitoren

- **Meta-Brom-Thiolacton** (174)
- **Homoserin-Lacton-Analoga** (175,176)
- **Pseudomonas-Chinolon-Signalwegblocker** (177)
- **Eugenol** (178)
- **Furanon-Verbindungen** (179)
- **Aspirin und Ibuprofen** (180,181)
- **ZnO-Nanopartikel** (182)
- **Intaconimide** (183)

Tabelle 1 QS-Inhibitoren

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (164)

Die Aktivitäten neuer Agonisten und Antagonisten von QS wurden auf ihre wechselseitigen Abstimmungsaktivitäten zur Blockierung der Pathogenese untersucht (184,185). Materialien mit langfristiger Freisetzung bioaktiver QS-Inhibitoren können die bakterielle Virulenz und Biofilmbildung in vielen wichtigen antibakteriellen Anwendungen abschwächen (186).

Es gibt dennoch Hinweise darauf, dass Bakterien Resistenzen gegen QS-Inhibitoren entwickeln können (187).

3.9 Virulenz-Gene-Inhibitoren

Trotz des großen Pools potenzieller Antivirulenztherapeutika wurden begrenzte klinische Studien zur Verwendung von Virulenzinhibitoren durchgeführt. Antivirulenz ist ein sehr attraktives, aber erst beginnendes Konzept. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Bioverfügbarkeit und Pharmakodynamik dieser potenziell vielversprechenden Verbindungen nachzuweisen (188).

Die Kombinationstherapie mit Antibiotika kann ein wichtiges therapeutisches Instrument sein, da Virulenzfaktoren bei chronischen Infektionen wichtige Überlegungen sind (188).

In den letzten Jahren hat das Interesse an der Anwendung des Antivirulenzansatzes zur Entwicklung von Inhibitoren gegen Bakterienkinasen und andere posttranslational modifizierte Enzyme zugenommen, die ihr Überleben im Wirt während der Infektion erleichtern können (189).

Die durch intrazelluläre Proteolytische Untereinheit⁹⁰ der Protease induzierte Proteolyse der intrazellulären „mitochondrialen Matrixpeptidase“ ist ein hochkonservierter biologischer Prozess unter Eubakterien. Das ClpP ist sowohl für das Überleben als auch für die Virulenz pathogener Bakterien während der Wirtsinfektion von entscheidender Bedeutung. In *S. aureus* macht die Inaktivierung von ClpP das Bakterium avirulent (190).

Die Deregulierung der ClpP-Aktivität ist ein allgemeines Ziel sowohl für Antibiotika als auch für Antivirulenztherapeutika. M21 ist so ein Inhibitor und vermindert die Virulenz von *S. aureus* in einem Mausmodell, was auf eine ClpP-Regulation als neuartige Arzneimitteloption zur Bekämpfung pathogener Bakterien hinweist (191).

Dabei muss beachtet werden, dass die bakterielle ClpP-Protease bei den meisten Krankheitserregern nicht essentiell ist und die meisten Studien zu ClpP sich auf grampositive Bakterien und Mykobakterien konzentrieren (192).

⁹⁰ ClpP

3.10 Antimikrobielle Peptide

Die Antimikrobiellen Peptide ⁹¹ sind wichtige Bestandteile des angeborenen immunologischen Abwehrsystems. Sie werden vom Wirt exprimiert, um sich gegen eindringende Krankheitserreger zu verteidigen und die Immunantwort zu stärken. Diese kurzen kationischen Peptide bestehen physikalisch aus basischen Aminosäuren und hydrophoben Resten und bilden eine einzigartige wasserlösliche, positiv geladene und hydrophobe Struktur (193–195).

Viele AMPs werden derzeit als Kandidaten für die Entwicklung neuartiger Antibiotika oder zumindest als Ergänzung zu Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten getestet (196), da sie ein breites Spektrum antimikrobieller Eigenschaften aufweisen (197).

Bei der Peptidentwicklung und der Aufdeckung der verschiedenen Eigenschaften von AMPs wurden große Fortschritte erzielt. Beispielsweise scheinen AMPs vielversprechende therapeutische Optionen für die Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen zu sein. Sie weisen eine doppelte Bioaktivität auf. Sie neigen dazu, sowohl Infektions- als auch Entzündungs- / Abtötungsaktivitäten gegen Bakterien und immunmodulatorische Eigenschaften zu kontrollieren (198).

Eine schwere Störung der Hautbarriere geht mit einem hohen Risiko einer MDR-Infektion wie *MRSA* (199) einher, die Entzündungsphase wird dadurch signifikant verlängert und der Heilungsprozess kommt nur langsam ins Rollen. Antimikrobielle Peptide erleichtern die Wundheilung aufgrund ihres breiten Spektrums an antimikrobieller Aktivität und entzündungshemmender Wirkung. Dies ist besonders vorteilhaft für die Heilung chronischer Wunden, die nicht heilen wollen (200).

3.10.1 Mechanismen

Die Bedeutung von AMPs liegt in ihren vielfältigen Mechanismen gegenüber Bakterien (180).

Der primäre antimikrobielle Mechanismus von AMPs ist die Zerstörung von Bakterienmembranen. Die selektive Wirkung dieser Peptide wird auf die grundlegenden Oberflächenunterschiede zwischen Mikroben und Säugetierzellen zurückgeführt. Es wird zuneh-

⁹¹ Auch als Wirtsabwehrpeptide bekannt

mend erkannt, dass bestimmte AMPs Bakterien ohne umfassende membranpermeabilisierende Wirkung inaktivieren (201). Andere antimikrobielle Mechanismen von AMPs umfassen die Kommunikation zwischen angeborener und adaptiver Immunität und den Entzug essentieller Metallionen (202).

Studien haben gezeigt, dass AMPs und in Kombination mit Antibiotika die Biofilmproduktion angreifen (203,204).

Antimikrobielle Mechanismen

- **Zerstörung der Bakterienmembran**
- **Von angeborener auf adaptive Immunität wechseln**
- **Entzug essentieller Metallionen**

Tabelle 16 Antimikrobielle Eigenschaften von Peptiden

Quelle: übernommen und überarbeitet aus (197)

3.10.2 Medikamente

Für die klinische Verwendung verfügbare cyclische AMPs umfassen Polymyxine, Gramicidin, Tyrothricin, Bacitracin und Daptomycin (204).

Ein ermutigendes Beispiel für auf den Markt gebrachte AMPs sind die Polymyxine.

Die klinisch verwendeten Polymyxin B und Colistin sind kleine Lipopeptidmoleküle (205). Derzeit sind sie die letzte Behandlungslinie für Infektionen, die durch MDR *P. aeruginosa*, *A. baumannii* und *K. pneumoniae* verursacht werden (206).

Die Polymyxine der nächsten Generation stehen schon in den Startlöchern (207). Murepavadin ist das erste Mitglied einer neuartigen Klasse von Antibiotika (208). Es zeigt eine starke Aktivität gegen eine große globale Sammlung klinisch relevanter *P. aeruginosa* (6).

3.10.3 Makrocyclische Verbindungen

Makrocyclische Peptid-basierte Gerüste sind inspirierend für die Entdeckung präklinischer Antibiotika gegen gramnegative ESKAPE-Pathogene (209).

Arylomycine sind eine Klasse makrocyclischer Lipopeptide, die die bakterielle Typ I-Signalpeptidase hemmen. G0775 ist ein synthetisches Arylomycinderivat mit starker In-

vitro- und In-vivo-Wirksamkeit gegen gramnegative ESKAPE-Pathogene. Optimierte Arylomycin-Analoga könnten eine neue Klasse von gramnegativen Antibiotika darstellen (210).

3.10.4 Defensine

Viele AMPs von Säugetieren werden derzeit wegen ihrer funktionellen Rolle in Betracht gezogen (211).

Etliche Studien entfallen auf die Defensine (212). Defensine sind Wirtsabwehrpeptide, die von Neutrophilen Granulozyten und Epithelzellen exprimiert und verwendet werden. Sie zeigen antimikrobielle Aktivität sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien (213,214).

Rhesus Theta-Defensin-1 zeigte antimikrobielle Aktivitäten gegen *MRSA* und *P. aeruginosa*. Dieses Defensin zeigt antimikrobielle und immunmodulatorische Wirkungen, wenn es als Aerosol zur Behandlung infizierter Lungen mit Mukoviszidose als Therapie verabreicht wird (215,216).⁹²

3.10.5 Technische Kationische AMPs

Technische kationische AMPs sind synthetische Peptide, die auf den Sequenzen und Strukturen natürlicher AMP basieren (217). Um selektive und stabile Verbindungen herzustellen, wurde humanes Cathelicidin LL-37 entwickelt, welches starke antimikrobielle Aktivitäten gegen ESKAPE-Pathogene aufweist (218).

WLBU2 und WR12, zwei de-novo-kationische AMPs mit idealisierter amphipathischer Struktur, verbessern die antimikrobiellen Aktivitäten in vitro gegen klinische Isolate von ESKAPE-Pathogenen im Vergleich zu Colistin und LL37 signifikant (219,220).

WLBU2 ist für die Behandlung von *P. aeruginosa* gut geeignet, da der produzierte Biofilm, der sich auf dem Atemwegsepithel gebildet hat, ohne negative Auswirkungen auf menschliche Atemwegsepithelzellen zerstört wurde (221,222).

WLBU2 zeigt eine überlegene Wirksamkeit in einem Maus-Pneumonie-Modell gegenüber LL37 (223).

⁹² In einem Mausmodell

Daher erfordern kationische AMPs mit optimierten Strukturen weitere Untersuchungen zu ihrer In-vivo-Wirksamkeit bei Biofilm-assoziierten Infektionen.

3.10.6 SNAPPS

Der Begriff „strukturell nanotechnisch hergestellte antimikrobielle Peptidpolymere“ bezieht sich auf sternförmige Peptidpolymer-Nanopartikel, die aus Lysin- und Valinresten bestehen (224).

Im Gegensatz zu selbstorganisierten antimikrobiellen Makromolekülen, die schnell dissoziieren, besitzen SNAPPS stabile unimolekulare Architekturen, um ihre Konzentrationen aufrechtzuerhalten. Einige SNAPPS zeigen Potenzial als neue Klasse von antimikrobiellen Wirkstoffen (224).

Bei Tests mit Medien, die simulierte Körperflüssigkeit und Tiereserum enthielten, wurde eine Verringerung der antimikrobiellen Aktivität beobachtet (225).

3.10.7 Monoklonale Antikörper

In Verbindung mit den jüngsten Fortschritten bei der Entwicklung und Produktion von monoklonalen Antikörpern bieten antibakterielle mAbs eine neue Chance im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen (226).

Diese Antikörper können gegen eine Vielzahl löslicher Exotoxine kämpfen und bakterielle Zelloberflächenziele erkennen. Anti-Exotoxin-mAbs können spezifisch an Exotoxinmoleküle binden und eine Toxin-Neutralisation verursachen, um die zytotoxische Aktivität gegenüber Wirtszellen zu hemmen (227).

Die Spezifität von mAbs wird wahrscheinlich nicht das nützliche Mikrobiom schädigen (226). Darüber hinaus weisen sie lange biologische Halbwertszeiten auf. Dies kann eine bequeme Dosierung ermöglichen (227).

Die hohe Affinität von mAbs und die Beteiligung des Immunsystems des Wirts an ihren pharmakologischen Wirkungen können jedoch zu einer komplexen und nicht berechenbarer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik führen (227).

Derzeit gibt es drei von der FDA zugelassene antibakterielle Antikörper-Produkte, von denen jedoch keines für ESKAPE-Krankheitserreger vorbereitet ist. Mindestens neun

mAbs werden derzeit klinisch getestet, fünf davon für *S. aureus*, drei für *P. aeruginosa* und einer für *E. coli* (227).

Es wird erwartet, dass monoklonale Antikörper, die auf bakterielle Oberflächenepitope abzielen, die bakterielle Clearance erhöhen, indem sie die antikörperabhängige Phagozytose und die komplementvermittelte bakterizide Aktivität verstärken (228,229).

In einer Studie wurde ein neues Antikörper-Antibiotika-Konjugat vorgestellt, um intrazellulären *S. aureus* effektiv abzutöten (230).

Diese Daten liefern Einblicke in die pathogenspezifischen antibakteriellen mAbs als attraktive therapeutische Option für die Prophylaxe oder für die Behandlung.

3.10.7.1 Resistenzen

Antimikrobielle Peptide gehören zu den neuesten Antibiotika nachahmenden Therapeutika. Es gibt jedoch beträchtliche experimentelle Daten, die die Resistenzmechanismen gegen AMPs beschreiben, einschließlich Membranmodifikation, Efflux und Erzeugung von Mutationen (196,231,232).

Das Aprotinin ist der erste Inhibitor, von dem festgestellt wurde, dass er die AMP-Resistenz bei mehreren Krankheitserregern hemmen kann (233).

Bevor AMPs für die klinische Anwendung empfohlen werden können, sind eingehendere Untersuchungen erforderlich.

3.11 Nanotechnologie

Die Nanotechnologieforschung hat in den letzten zehn Jahren einen langen Weg zurückgelegt. Es wurden viele Anstrengungen unternommen, um die Vorteile zu maximieren und die mit der bestehenden Nanopartikeltechnologie verbundenen Einschränkungen zu beseitigen (234).

Jüngste Fortschritte in der Nanomedizin werden als potenzielle neue Ansätze zur Behandlung von bakteriellen Infektionen angesehen (235).

Dies kann letztendlich die Lebensdauer moderner Antibiotika verlängern. Phagozyten erkennen und eliminieren normalerweise Bakterien. Einige Bakterien können jedoch in Phagozyten überleben, wobei letztere einen Zufluchtsort darstellen, um der antibakteriellen Aktivität von Antibiotika zu entgehen (236,237). Unter solchen Umständen können in Antibiotika enthaltende Nanoträger in die infizierten Phagozyten abgegeben werden, um die überlebenden intrazellulären Bakterien zu eliminieren. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Nanoformulierungen wie Liposome und polymere Nanopartikel entwickelt (236,237).

3.11.1 Liposomen

Liposomen sind kugelförmige Lipidvesikel mit einer Größe in einem Bereich von Nanometer bis Mikrometer. Ihre gezielte Abgabe an Wirtszellen, typischerweise als Vehikel für das Targeting von Arzneimittelmolekülen in Makrophagen, hat ein Potenzial für die Behandlung von mikrobiellen Infektionen (238).

Aus Ölsäure bestehende Liposomen zeigen eine starke bakterizide Aktivität gegen *MDR P. aeruginosa* (239). Ihre therapeutische Wirkung wird weiter verstärkt mit der Polyethylenglykol-Modifikation (240). Die Abtötung von Biofilmen und dabei niedrigeren Antibiotikadosen kann durch eine Kombination aus Ciprofloxacin und einem Pilz-QS-Molekül mit Hilfe von Liposomen erreicht werden (241). Es wird auch eine bessere therapeutische Wirkung gegen *MRSA* gezeigt (242).

Die Beladungseffizienz von Liposomen sollte bei der Auswahl verschiedener Typen berücksichtigt werden. Liposomen zeigen, je nachdem welche Stoffe sie transportieren müssen, eine unterschiedliche antibakterielle Aktivität und Biokompatibilität, wenn sie zur Behandlung von *MRSA*-infizierten dermatologischen Erkrankungen verwendet werden (243–245).

Positiv geladene kationische Liposomen eignen sich aufgrund ihrer Wechselwirkung mit negativ geladenen Biofilmoberflächen hervorragend für das Biofilm-Targeting (246).

Trotz dieser Vorteile gibt es einige Nachteile, die mit der Entwicklung von mit Antibiotika beladenen Liposomen verbunden sind, wie z. B. Instabilität der Vesikel und geringe Wirksamkeit der Arzneimittelverkapselung (6).

3.11.2 Polyactid-co-Glycolid

Polymere Nanopartikel wurden als alternative Nanoformulierungsplattformen entwickelt, um die Stabilität und Wirkstoffbeladung zu verbessern. In der Literatur beschriebene Polymerpartikel werden typischerweise von Polyactid-co-Glycolid (PLGA) oder Chitosan abgeleitet, um die sogenannten Lipid-Polymer-Hybrid-Nanopartikel zu bilden. Ähnlich wie Liposomen sind diese Nanopartikel biokompatibel und biologisch abbaubar, aber besser chemisch und physikalisch stabil (247).

Insbesondere scheinen PLGA-Nanopartikel für die Abgabe von antimikrobiellen Mitteln gegen Lungeninfektionen durch *P. aeruginosa* vielversprechend zu sein (248).

Die Verwendung von PLGA-Nanopartikelformulierungen umgeht auch die Einschränkung gegen Amikacin. Die Nanopartikel weisen keine Toxizität gegenüber Makrophagen auf und besitzen sowohl antibakterielle als auch antibiofilmische Aktivitäten (249,250).

Chitosan-Nanopartikel, die unter Verwendung von Tripolyphosphat als Wirkstoffträger hergestellt wurden, bieten viele Vorteile und weisen eine höhere antibakterielle Aktivität insbesondere gegen grampositive MDR-Bakterien auf (251). Chitosan-Nanopartikel können bei Infektionen mit *P. aeruginosa* in den Schleim eindringen und besitzen vernachlässigbare Nebenwirkungen (252,253).

3.11.3 Silber

Silber hat eine langjährige Erfolgsgeschichte in der Medizin mit gut dokumentierten antimikrobiellen Aktivitäten und gut verstandenen molekularen Wirkmechanismen. Diese Mechanismen umfassen die Zerstörung der Zellwand oder Membran, die Unterbrechung der Energieübertragung, die Hemmung der Enzymaktivität, die Hemmung der DNA-Synthese, die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und die Wirkung gegen Biofilme. Insgesamt besteht ein großes Potenzial für Silbernanopartikel (AgNPs) als antimikrobielle Mittel zur Ausrottung pathogener Bakterien und arzneimittelresistenter Infektionen, die mit Biofilmen arbeiten (254,255).

Neuere Studien zeigen starke synergistische Effekte zwischen AgNPs und verschiedenen Antibiotika (256).

3.11.4 2D Nanomaterialien

Graphen und Graphenoxid haben sich als neue Generation antibakterieller Wirkstoffe entwickelt. Die bakterizide Aktivität von Graphenoxid wird hauptsächlich auf seine einzigartigen chemischen und physikalischen Eigenschaften, seine extrem scharfen Kanten und die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies zurückgeführt, die die Zellmembranen von Bakterien schädigen (257).

Graphenoxid zeigt in-vitro eine antimikrobielle und antibiofilmische Wirksamkeit gegen *S. aureus* und *P. Aeruginosa* und wirksame Kontrolle von MDR *K. pneumoniae* sowohl in Makrophagen- als auch in Tierinfektionsmodellen (258,259).

Mit Silbernanopartikeln beschichtetes reduziertes Graphenoxid zeigt eine bessere antimikrobielle Aktivität gegen *S.aureus* bei einer geringeren Konzentration im Vergleich zu solchen ohne Verwendung von AgNPs (260).

Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen werfen negative Auswirkungen von Nanopartikeln einige Sicherheitsbedenken auf. Berichte legen nahe, dass Nanopartikel die Blut-Hirn-Schranke passieren, die autonome Herzkontrolle verändern und zu DNA-Schäden führen können. Verschiedene physikochemische Faktoren können Zytotoxizität verursachen (261,262).

3.12 Lichtaktivierte antimikrobielle Therapie

Als lichtbasierte Sterilisationstechnik kann ultraviolettes C-Licht Oberflächenpathogene inaktivieren, indem es die DNA direkt schädigt und gleichzeitig die Lebensfähigkeit der Wirtszellen bewahrt. Niedrig dosiertes Ultraviolett-C in Kombination mit Chlorhexidin stellt eine synergistische Strategie dar, um die Bakterienbelastung in Haut- und Muskelproben von Hunden für *MRSA*, MDR *K. pneumoniae* und *E. faecium* zu verringern (263).

Photodynamische antimikrobielle Chemotherapie (PACT) oder die photodynamische Therapie (PDT) sind in der Lage, sowohl antibiotikaempfindliche als auch antibiotikaresistente Krankheitserreger über die Erzeugung zytotoxisch reaktiver Sauerstoffspezies zu inaktivieren (264–268).

Die photodynamische Inaktivierung erzeugt reaktive Sauerstoffspezies, die eine Vielzahl mikrobieller Biomoleküle tödlich schädigen können. Daher wird die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegen PDT als höchst unwahrscheinlich angesehen (269).

Da die äußere Membran von gramnegativen Bakterien negativer geladen ist, sind kationische Photosensibilisatoren stärker wirksam, während anionische Photosensibilisatoren im Allgemeinen nur gegen grampositive Bakterien wirksam sind (268). Obwohl in In-vitro-Studien die Abtötung einer Vielzahl von Arten berichtet wurde, sollte mehr Wert auf In-vivo-Studien mit sorgfältig ausgewählten Infektionsarten gelegt werden (268).

Jüngste Studien dazu berichten über die Verwendung von Fullerenen⁹³ zur Vermittlung von PDT. In-vitro- und In-vivo-Studien testeten die mögliche Anwendung von diesen Molekülen mit Iodid zur Bekämpfung der *A. baumannii*-Infektion. Außerdem wird ausprobiert, welchen Effekt diese mit einer Methylpyrrolidinium-Gruppe zur Bekämpfung der *S. aureus*-Infektion haben (270,271).

Zukünftige Studien werden sich wahrscheinlich auf funktionalisierte oder konjugierte Photosensibilisatoren der zweiten Generation konzentrieren. Es wird in manchen davon schon von einer starken antibakteriellen Aktivität gegen *S. aureus* berichtet (272).

Sinoporphyrin-Natrium-vermittelte PACT zeigten eine signifikante bakterizide Aktivität gegen MDR *S. aureus* bei verbrennungsinfizierten Mäusen (265).

In Studien führt die Konjugation von tertiärem Amin zur Herstellung positiv geladener Phthalocyanin-Photosensibilisatoren zu einer vernachlässigbaren Toxizität in menschlichen Zellen. Die kationischen Photosensibilisatoren sind im Vergleich zu ihren neutralen oder anionischen Gegenstücken wirksamer an Bakterien gebunden (273).

Die photodynamische Therapie wurde in mehreren klinischen Studien zu lokalisierten Biofilminfektionen beim Menschen getestet (274).

Die Kombination von PDT mit klinischen antimikrobiellen Mitteln verbessert die Eradikation von *S. aureus* und *E. Coli*, *XDR* und sogar *A. baumannii* (275,276).

Die photothermische Therapie bezieht sich auf die laserinduzierte physikalische Zerstörung der Bakterienintegrität durch starke Lichtabsorber wie Goldnanopartikel oder Kohlenstoffnanoröhren (277). Die Verabreichung von IgG-Goldnanopartikeln mit Laserbe-

⁹³ hohle, geschlossene Moleküle aus Kohlenstoffatomen, die sich in Fünf- und Sechsecken anordnen

strahlung führt zu einem ausgedehnten und selektiven bakteriellen Tod, der dabei dosisabhängig auftritt (278).

Verschiedene Varianten von Goldnanokäfigen wurden getestet, um zielgerichtete, laserunterstützte photothermische Effekte zu erzielen. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Wirksamkeit bei der synergistischen Abtötung von *S. aureus* und *P. aeruginosa* sowie für die Ausrottung von ESKAPE-Pathogenen in etablierten Biofilmen (279).

Es wird angenommen, dass wünschenswerte therapeutische Synergien durch die tief in Biofilme eindringenden kationischen Goldnanokäfige und die Erzeugung laserinduzierter Dampfnanobläschen verursacht werden (280).

Es gibt jedoch unzureichende Beweise für die Toxizität eines solchen antibakteriellen Systems auf Wirtszellen in Tiermodellen oder menschlichen Experimenten.

4 Diskussion

Man weiß, dass Bakterien, wie jeder andere Organismus auch, versuchen zu überleben. Aufgrund dessen werden Bakterienstämme auf jede neue Therapie, Alternative oder gar jedes neue Antibiotikum Methoden entwickeln, diese Mechanismen zu umschiffen und ihre Vermehrung und Verbreitung zu sichern.

Der erhöhte Verbrauch von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin und in der Viehzucht steht in einem engen Zusammenhang zu den über die Jahre deutlich gestiegenen Resistenzlagen.

Das für und wider der Menge an Antibiotika in der Landwirtschaft muss diskutiert werden. Hier schlummert ein riesiges Potential an Verbreitung von multiresistenten Keimen. Die Anzahl an eingesetzten Antibiotika ist zwar rückläufig, trotzdem wird eine gewaltige Menge in diesem Industriezweig umgesetzt.

Der wirtschaftliche Schaden bei Infektionskrankheiten von landwirtschaftlichen Nutztieren kann gravierende wirtschaftliche Schäden nach sich ziehen. Beim Einsatz von Antibiotika muss aber bewusst gemacht werden, dass damit auch die Übertragung von Bakterien von Tier auf Mensch unterbunden werden kann. Dadurch werden Personen mit direktem Kontakt aber auch Konsumenten von tierischen Lebensmitteln geschützt (27).

Die Ansätze der oben beschriebenen alternativen Methoden sind auf den ersten Blick oft vielversprechend, trotzdem müssen diese häufig besser erforscht werden.

Die Wirkung von Etherischen Ölen auf in die zytoplasmatische Membran eingebettete Proteine und auf Phospholipide in der Membran ist noch nicht vollständig identifiziert und bildet einen Schwerpunkt für zukünftige Forschungen (92).

Es gibt verschiedene In-vitro-Techniken, mit denen die antimikrobielle Aktivität von EOs getestet werden kann. In-vivo-Tiermodelle für Atemwegserkrankungen bieten heute gute Möglichkeiten, ihre vielfältigen biologischen Wirkungen zu testen. Es sollte jedoch hervorgehoben werden, dass die Anzahl gut durchdachter Versuche am Menschen immer noch sehr gering ist. Darüber hinaus weisen einige Studien mehrere Einschränkungen auf. Erstens kann die geringe Stichprobengröße die Interpretation der Ergebnisse einschränken. Zweitens reichen kurze Behandlungszeiten (z. B. 3 Tage) auch für die Interpretation der Ergebnisse nicht aus. Darüber hinaus ist es schwierig, eine Doppelblindstudie mit EO oder

seinem einzelnen Bestandteil durchzuführen. Ohne Zweifel sind weitere Studien, hauptsächlich Studien am Menschen, erforderlich, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EOs bei Erkrankungen der Atemwege zu bewerten (92).

So steht auch die Bakteriophagen-Therapie vor mehreren Herausforderungen. Erstens sind derzeit aufgrund des unzureichenden Interesses etablierter westlicher Pharmaunternehmen in der EU oder in den USA keine kommerziellen Bakteriophagenpräparate für den menschlichen Gebrauch erhältlich. Außerdem unterscheiden sie sich sehr von allen anderen bekannten pharmazeutischen Produkten, da ihre Natur es ihnen ermöglicht, sich entwickelnde Bakterien zu infizieren, sowie sich an der Infektionsquelle selbst zu replizieren und zu begrenzen. Das öffnet nachhaltige maßgeschneiderte Ansätze, die außerhalb des Bereichs der aktuellen antimikrobiellen Mittel liegen. Die Bakteriophagen-Therapie ist einzigartig und würde daher von einem speziellen Rahmen profitieren, der sich in vielerlei Hinsicht von den derzeitigen Entwicklungs- und Vermarktungswegen für Arzneimittel (Antibiotika) unterscheiden sollte (5).

Antimikrobielle Peptide, die weiter oben unter dem Punkt 4.10 besprochen wurden, wurden in hoch künstlichen In-vitro-Systemen durchgeführt. Es bleibt fraglich, ob AMPs in vivo wirklich antimikrobiell sind, da isolierte Zellsysteme die Komplexität der angeborenen Immunantwort nicht widerspiegeln können (281).

Trotz der großen Anstrengungen, neue Peptide mit verbesserten Eigenschaften zu entwickeln, wurden nur wenige AMPs auf den Markt gebracht oder in klinischen Studien getestet. Zukünftige Studien zu AMPs sollten sich auf anwendungsorientierte antimikrobielle Mittel konzentrieren (193).

Obwohl die Veröffentlichungen von Tierstudien in letzter Zeit zugenommen haben, wird derzeit nur eine kleine Gruppe von AMPs in klinischen Studien als Arzneimittel getestet (215,216).

Natürliche AMPs zeigen in vivo häufig eine begrenzte Wirksamkeit; Dieser Aktivitätsverlust ist größtenteils auf die systemische Toxizität und ihre Anfälligkeit für Proteolyse zurückzuführen (282). Diese Einschränkungen können durch Optimierung des Strukturdesigns überwunden werden, wie Studien an gentechnisch veränderten Peptiden zeigen. Zukünftige Forschungen sollten auf die Bewertung von AMP-Derivaten, -Analoga oder -Mimetika mit antimikrobiellen Aktivitäten und deren Durchführbarkeit der Synthese ausgerichtet sein (214). Die zunehmende Akzeptanz modifizierter Peptide, die rückstands- und

ortsspezifische Installation unnatürlicher Aminosäuren führt zu einer neuen Generation von AMPs mit verbesserte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere solche mit veringertem proteolytischer Empfindlichkeit (283). Diese unnatürlichen Aminosäuren enthaltenden AMPs weisen eine Vielzahl von In-vitro-Hemmaktivitäten gegen ESKAPE-Pathogene auf (284).

Das Problembewusstsein scheint in der Welt deutlich zugenommen zu haben. Auch Länder wie China und Indien beginnen daran zu arbeiten. Internationale Institutionen haben sich dem Problem angenommen und wahren zum mindestens nach außen den Anschein, dass sie mit einem Programm gegen diese gefährlichen Keime vorgehen wollen.

Trotzdem zeigen van Boeckel et al. (285) in ihrer Studie, dass vor allem ärmere Länder einen hohen Anteil an multiresistenten Keimen vorweisen. Dabei werden weltweit 73% aller auf der Erde verkauften antimikrobiellen Mittel bei Tieren verwendet, die für Lebensmittel aufgezogen werden. Globale Karten⁹⁴ zeigen Hotspots der Resistenzentwicklungen im Nordosten Indiens, im Nordosten Chinas, im Norden Pakistans, im Iran, in der Osttürkei, an der Südküste Brasiliens, in Ägypten, im Red River Delta in Vietnam und in den Gebieten um Mexiko Stadt und Johannesburg. Gebiete, in denen sich gerade erst eine Resistenzlage abzeichnet sind Kenia, Marokko, Uruguay, Südbrasilien, Zentralindien und Südchina.

Anhand der derzeitigen Corona Lage ist zu erkennen, wie viel Geld, Macht und unterschiedliche Interessen in der Pharmaindustrie zu finden sind. Ist ein Problem groß genug und wird weit medialisiert, gelangt es ins Bewusstsein der breiten Öffentlichkeit. Dort angekommen, so scheint es, gibt es keinerlei Grenzen in Bezug auf Kosten und Forschungsanstrengungen.

Kernpunkte im Kampf gegen multiresistente Keime müssen die Entwicklung neuer Antibiotika und deren Alternativen dazu sein. Die Zusammenarbeit von verschiedener Organisation zum Verbrauch und zur Verabreichung von Antibiotika muss optimiert werden. Dazu gibt es Konzepte wie das „Antibiotic Stewardship“. Der Gebrauch in der Human- und Veterinärmedizin, aber auch in der Landwirtschaft sollte streng kontrolliert und vor allem dokumentiert werden.

⁹⁴ verfügbar unter resistancebank.org

Es bleibt zu hoffen, dass die Anstrengungen im Kampf gegen multiresistente Keime nicht umsonst sind. Abzuwarten bleibt, wohin gehend sich die aktuelle Forschung entwickeln wird.

Schlussendlich sehen wir die gewaltigen und vielseitigen Potentiale alternativen Methoden und die bisherigen Anstrengungen, die im Kampf gegen die Zeit unternommen wurden.

5 Literaturverzeichnis

1. Vivas R, Barbosa AAT, Dolabela SS, Jain S. Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them: An Overview. *Microb Drug Resist.* 2019;25(6):890–908.
2. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* (London, England). 2016 Jan;387(10014):176–87.
3. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* 2015;109(7):309–18.
4. Zaman S Bin, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus.* 2017 Jun;9(6):e1403.
5. Debarbieux L, Pirnay J-P, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili M, Huys I, et al. A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2015 Dec 11;363(2). Available from: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv225>
6. Ma Y-X, Wang C-Y, Li Y-Y, Li J, Wan Q-Q, Chen J-H, et al. Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Adv Sci* (Weinheim, Baden-Württemberg, Ger [Internet]. 2019 Dec 5;7(1):1901872. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921562>
7. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):416–22.
8. Bilsing A, Börstler A, Karl-Heinz F, Goldberg, A, Kluge S, Kohly A, et al. *Abiturwissen Biologie. 2., aktual.* Mannheim ; Leipzig ; Wien ; Zürich : Dudenverl.; 2007. 72–74 p.
9. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. 566–567 p.
10. Fuchs G, Schlegel H-G, Eitinger T, Fuchs G, Heider J, Kemper B, et al. *Allgemeine Mikrobiologie. 8., vollst.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 207AD. 31 p.
11. Bush K, Bradford PA. beta-Lactams and beta-Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Aug;6(8).
12. Hof H, Rüdiger D. *Medizinische Mikrobiologie. 4. vollstä.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. 271 p.
13. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier

- GmbH; 2009.
14. Livermore D. Which role and indications for new beta-lactams and beta-lactamase inhibitor-combinations? Kopenhagen; 2015.
 15. Schulz-Stübner S, Mattner F, Meyer E, Mahlberg R. Antibiotika bei Infektionen mit multiresistenten Erregern. Freiburg: SpringerVerlag Berlin Heidelberg; 2016.
 16. Suerbaum S, Hahn H, Buchard GD KS. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. Berlin: Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
 17. Schmitz F-J, Huber K. Bakterielle Resistenzmechanismen - Grundlagen.
 18. Aspöck C, et. al. MRSA und ESBL. UNI-MED Science. Bremen, London, Boston; 2012.
 19. Bodmann et al. S2k-Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018.
 20. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Environ Microbiol. 2009 Dec;11(12):2970–88.
 21. Dr. Gebhard F, Dr. Walter B, Dr. Masoud-Landgraf L. Resistenzbericht 2019 -D&F Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Bereich Medizinische Bakteriologie und Mykologie. Graz; 2019.
 22. Figueiredo AMS, Ferreira FA. The multifaceted resources and microevolution of the successful human and animal pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2014/04/29. 2014 Jun;109(3):265–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24789555>
 23. Rüden H, Wendt C, Edmond M. Vancomycin-resistente Enterokokken: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 1998 Jun 19;95(25):A-1604. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=11984>
 24. Hogardt M, Proba P, Mischler D, Cuny C, Kempf VA, Heudorf U. Current prevalence of multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in the Rhine-Main district, Germany, 2013. Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull. 2015 Jul;20(26).
 25. Maechler F. MRE in Zeiten der Globalisierung. 2017.
 26. Ages. <https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/antibiotikaresistenz-in-oesterreich/>. Antibiotika und Resistenzen in Österreich. 2016.
 27. Bundesministerium für Gesundheit. ANTIBIOTIKA RESISTENZEN

- VERMEIDEN. 2020;
28. Yang S-C, Lin C-H, Sung CT, Fang J-Y. Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Front Microbiol.* 2014;5:241.
 29. Kaur S, Kaur S. Bacteriocins as Potential Anticancer Agents. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015 Nov 10;6:272. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26617524>
 30. Heunis TDJ, Smith C, Dicks LMT. Evaluation of a nisin-eluting nanofiber scaffold to treat *Staphylococcus aureus*-induced skin infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):3928–35.
 31. Grinter R, Milner J, Walker D. Bacteriocins active against plant pathogenic bacteria. *Biochem Soc Trans.* 2012 Dec;40(6):1498–502.
 32. Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol.* 2013 Feb;11(2):95–105.
 33. van Heel AJ, Montalban-Lopez M, Kuipers OP. Evaluating the feasibility of lantibiotics as an alternative therapy against bacterial infections in humans. Vol. 7, *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* England; 2011. p. 675–80.
 34. Cascales E, Buchanan SK, Duche D, Kleanthous C, Lloubes R, Postle K, et al. Colicin biology. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2007 Mar;71(1):158–229.
 35. Kleanthous C. Swimming against the tide: progress and challenges in our understanding of colicin translocation. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Dec;8(12):843–8.
 36. Rebuffat S. Microcins in action: amazing defence strategies of Enterobacteria. *Biochem Soc Trans.* 2012 Dec;40(6):1456–62.
 37. Duquesne S, Petit V, Peduzzi J, Rebuffat S. Structural and functional diversity of microcins, gene-encoded antibacterial peptides from enterobacteria. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2007;13(4):200–9.
 38. Severinov K, Semenova E, Kazakov A, Kazakov T, Gelfand MS. Low-molecular-weight post-translationally modified microcins. *Mol Microbiol.* 2007 Sep;65(6):1380–94.
 39. Kawulka KE, Sprules T, Diaper CM, Whittal RM, McKay RT, Mercier P, et al. Structure of subtilisin A, a cyclic antimicrobial peptide from *Bacillus subtilis* with unusual sulfur to alpha-carbon cross-links: formation and reduction of alpha-thio-alpha-amino acid derivatives. *Biochemistry.* 2004 Mar;43(12):3385–95.
 40. Dimov SG, Ivanova PM, Harizanova NT, Ivanova I V. Bioactive Peptides used by Bacteria in the Concur-Rence for the Ecological Niche: General Classification and

- Mode of Action (Overview). *Biotechnol Biotechnol Equip* [Internet]. 2005 Jan 1;19(2):3–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/13102818.2005.10817185>
41. Lancaster LE, Wintermeyer W, Rodnina M V. Colicins and their potential in cancer treatment. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;38(1):15–8.
 42. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol*. 2012 Jan;78(1):1–6.
 43. Hotel A. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria – Joint FAO/WHO Expert Consultation. 2001 Jan 1;2014.
 44. Field D, Begley M, O’Connor PM, Daly KM, Hugenholtz F, Cotter PD, et al. Bioengineered nisin A derivatives with enhanced activity against both Gram positive and Gram negative pathogens. *PLoS One*. 2012;7(10):e46884.
 45. Yang E, Fan L, Jiang Y, Doucette C, Fillmore S. Antimicrobial activity of bacteriocin-producing lactic acid bacteria isolated from cheeses and yogurts. *AMB Express*. 2012 Sep;2(1):48.
 46. Todorov SD, Franco BDGM, Wiid IJ. In vitro study of beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):351–66.
 47. Settanni L, Corsetti A. Application of bacteriocins in vegetable food biopreservation. *Int J Food Microbiol*. 2008 Jan;121(2):123–38.
 48. Foulquie Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol*. 2006 Jan;106(1):1–24.
 49. Jordi BJ, Boutaga K, van Heeswijk CM, van Knapen F, Lipman LJ. Sensitivity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains for colicins under different experimental conditions. *FEMS Microbiol Lett*. 2001 Nov;204(2):329–34.
 50. Stahl CH, Callaway TR, Lincoln LM, Lonergan SM, Genovese KJ. Inhibitory activities of colicins against *Escherichia coli* strains responsible for postweaning diarrhea and edema disease in swine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug;48(8):3119–21.
 51. Jozefiak D, Kieronczyk B, Juskiewicz J, Zdunczyk Z, Rawski M, Dlugosz J, et al. Dietary nisin modulates the gastrointestinal microbial ecology and enhances growth performance of the broiler chickens. *PLoS One*. 2013;8(12):e85347.
 52. Gabriel H. Auswirkungen von Sport auf das Immunsystem TT - Hypocinesia and

- overtraining - Consequences of sports with immune system. *Notfall & Hausarztmedizin*. 2006;32(08/09):411–5.
53. Pedersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98:1154–62.
 54. Scharhag J, Meyer T, Gabriel H, Auracher M, Kindermann W. Mobilization and oxidative burst of neutrophils are influenced by carbohydrate supplementation during prolonged cycling in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87:584–7.
 55. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010 Apr;11(4):344–9.
 56. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835.
 57. Wu H-X, Xiong X-F, Zhu M, Wei J, Zhuo K-Q, Cheng D-Y. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018 Jun;18(1):108.
 58. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb;356:i6583.
 59. Krebs HA. The Sheffield Experiment on the Vitamin C Requirement of Human Adults. *Proc Nutr Soc [Internet]*. 2007/02/28. 1953;12(3):237–46. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/sheffield-experiment-on-the-vitamin-c-requirement-of-human-adults/3ECC9D3AFDC4A83DC4FBF48B48721E40>
 60. Bakaev V V, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Feb;8(2):263–6.
 61. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212–9.
 62. Bharara A, Grossman C, Grinnan D, Syed A, Fisher B, DeWilde C, et al. Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case reports Crit care*. 2016;2016:8560871.
 63. Vissers MCM, Wilkie RP. Ascorbate deficiency results in impaired neutrophil apoptosis and clearance and is associated with up-regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha. *J Leukoc Biol*. 2007 May;81(5):1236–44.

64. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, Farkas D, Wegelin JA, Brophy D, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012 Jul;303(1):L20-32.
65. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017 Nov;9(11).
66. Kim J-H, Jeon J, Shin M, Won Y, Lee M, Kwak J-S, et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis. *Cell*. 2014 Feb;156(4):730–43.
67. Park JH, Hogrebe M, Gruneberg M, DuChesne I, von der Heiden AL, Reunert J, et al. SLC39A8 Deficiency: A Disorder of Manganese Transport and Glycosylation. *Am J Hum Genet*. 2015 Dec;97(6):894–903.
68. Besecker B, Bao S, Bohacova B, Papp A, Sadee W, Knoell DL. The human zinc transporter SLC39A8 (Zip8) is critical in zinc-mediated cytoprotection in lung epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Jun;294(6):L1127-36.
69. Napolitano JR, Liu M-J, Bao S, Crawford M, Nana-Sinkam P, Cormet-Boyaka E, et al. Cadmium-mediated toxicity of lung epithelia is enhanced through NF-kappaB-mediated transcriptional activation of the human zinc transporter ZIP8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012 May;302(9):L909-18.
70. Aydemir TB, Liuzzi JP, McClellan S, Cousins RJ. Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN-gamma expression in activated human T cells. *J Leukoc Biol*. 2009 Aug;86(2):337–48.
71. Liu M-J, Bao S, Galvez-Peralta M, Pyle CJ, Rudawsky AC, Pavlovicz RE, et al. ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF-kappaB. *Cell Rep*. 2013 Feb;3(2):386–400.
72. Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Nov;309(9):G768-78.
73. Knoell DL, Julian MW, Bao S, Besecker B, Macre JE, Leikauf GD, et al. Zinc deficiency increases organ damage and mortality in a murine model of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1380–8.
74. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017 Nov;9(12).
75. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol*. 2013 Jan;145(1):146–51.

76. Abd El-Hack ME, Alagawany M, Shaheen H, Samak D, Othman SI, Allam AA, et al. Ginger and Its Derivatives as Promising Alternatives to Antibiotics in Poultry Feed. *Anim an open access J from MDPI*. 2020 Mar;10(3).
77. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int*. 2014;2014:186864.
78. Rudrappa T, Bais HP. Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models. *J Agric Food Chem*. 2008 Mar;56(6):1955–62.
79. Rivlin RS. Historical perspective on the use of garlic. *J Nutr*. 2001 Mar;131(3s):951S-4S.
80. Kumar M, Berwal JS. Sensitivity of food pathogens to garlic (*Allium sativum*). *J Appl Microbiol*. 1998 Feb;84(2):213–5.
81. Sivam GP. Protection against *Helicobacter pylori* and other bacterial infections by garlic. *J Nutr*. 2001 Mar;131(3s):1106S-8S.
82. Nidadavolu P, Amor W, Tran PL, Dertien J, Colmer-Hamood JA, Hamood AN. Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds. *J Med Microbiol*. 2012 May;61(Pt 5):662–71.
83. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr*. 2000 Jun;71(6 Suppl):1682S-7S; discussion 1688S-90S.
84. Chandrashekar PM, Prashanth KVH, Venkatesh YP. Isolation, structural elucidation and immunomodulatory activity of fructans from aged garlic extract. *Phytochemistry*. 2011 Feb;72(2–3):255–64.
85. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999 Nov;277(5):G922-8.
86. Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, Creasy RA, Stanilka JM, Percival SS. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and gammadelta-T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clin Nutr*. 2012 Jun;31(3):337–44.
87. Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther*. 2001;18(4):189–93.
88. Chandrashekar PM, Venkatesh YP. Identification of the protein components displaying immunomodulatory activity in aged garlic extract. *J Ethnopharmacol*.

- 2009 Jul;124(3):384–90.
89. Mozaffari-Khosravi H, Hesabgar H-S, Owlia M-B, Hadinedoushan H, Barzegar K, Fllahzadeh MH. The effect of garlic tablet on pro-inflammatory cytokines in postmenopausal osteoporotic women: a randomized controlled clinical trial. *J Diet Suppl.* 2012 Dec;9(4):262–71.
 90. Zeb I, Ahmadi N, Nasir K, Kadakia J, Larijani VN, Flores F, et al. Aged garlic extract and coenzyme Q10 have favorable effect on inflammatory markers and coronary atherosclerosis progression: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012 Jul;3(3):185–90.
 91. Ried K. Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *J Nutr* [Internet]. 2016 Jan 13;146(2):389S-396S. Available from: <https://doi.org/10.3945/jn.114.202192>
 92. Horváth G, Ács K. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: a review. *Flavour Fragr J* [Internet]. 2015 Sep 1;30(5):331–41. Available from: <https://doi.org/10.1002/ffj.3252>
 93. Fournomiti M, Kimbaris A, Mantzourani I, Plessas S, Theodoridou I, Papaemmanouil V, et al. Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), and thyme (*Thymus vulgaris*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:23289.
 94. Alwan S, El Omari K, Soufi H, Zreika S, Sukarieh I, Chihib N-E, et al. Evaluation of the Antibacterial Activity of *Micromeria barbata* in Lebanon. *J Essent Oil Bear Plants* [Internet]. 2016 Feb 17;19(2):321–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/0972060X.2014.962623>
 95. Intorasoot A, Chornchoem P, Sookkhee S, Intorasoot S. Bactericidal activity of herbal volatile oil extracts against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2017;6(2):218–22.
 96. Abdeen E, Zeedan G, Abdalhamed A. Antimicrobial, Antiviral Activity and GC-MS Analysis of Essential Oil Extracted from *Achillea fragrantissima* Plant Growing In Sinai Peninsula, Egypt. 2018 Oct 3;
 97. Buru AS, Pichika MR, Neela V, Mohandas K. In vitro antibacterial effects of *Cinnamomum* extracts on common bacteria found in wound infections with

- emphasis on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Ethnopharmacol*. 2014 May;153(3):587–95.
98. Inouye S, Takizawa T, Yamaguchi H. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. *J Antimicrob Chemother*. 2001 May;47(5):565–73.
 99. Doran AL, Morden WE, Dunn K, Edwards-Jones V. Vapour-phase activities of essential oils against antibiotic sensitive and resistant bacteria including MRSA. *Lett Appl Microbiol*. 2009 Apr;48(4):387–92.
 100. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods--a review. *Int J Food Microbiol*. 2004 Aug;94(3):223–53.
 101. Cheng M, Liang J, Zhang Y, Hu L, Gong P, Cai R, et al. The Bacteriophage EF-P29 Efficiently Protects against Lethal Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and Alleviates Gut Microbiota Imbalance in a Murine Bacteremia Model. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 May 9;8:837. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28536572>
 102. Hathaway H, Ajuebor J, Stephens L, Coffey A, Potter U, Sutton JM, et al. Thermally triggered release of the bacteriophage endolysin CHAPK and the bacteriocin lysostaphin for the control of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Control Release*. 2017 Jan;245:108–15.
 103. Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K, et al. Clinical aspects of phage therapy. *Adv Virus Res*. 2012;83:73–121.
 104. Shan Y, Yang N, Teng D, Wang X, Mao R, Hao Y, et al. Recombinant of the Staphylococcal Bacteriophage Lysin CHAP(k) and Its Elimination against *Streptococcus agalactiae* Biofilms. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Feb 6;8(2):216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041118>
 105. Rasool MH, Yousaf R, Siddique AB, Saqalein M, Khurshid M. Isolation, Characterization, and Antibacterial Activity of Bacteriophages Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pakistan. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 2016 Sep 18;9(10):e36135–e36135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942361>
 106. Gelman D, Beyth S, Lerer V, Adler K, Poradosu-Cohen R, Copenhagen-Glazer S, et al. Combined bacteriophages and antibiotics as an efficient therapy against VRE *Enterococcus faecalis* in a mouse model. *Res Microbiol*. 2018 Nov;169(9):531–9.

107. Ozkan I, Akturk E, Yeshenkulov N, Atmaca S, Rahmanov N, Atabay HI. Lytic Activity of Various Phage Cocktails on Multidrug-Resistant Bacteria. *Clin Invest Med.* 2016 Dec;39(6):27504.
108. Gu J, Li X, Yang M, Du C, Cui Z, Gong P, et al. Therapeutic effect of *Pseudomonas aeruginosa* phage YH30 on mink hemorrhagic pneumonia. *Vet Microbiol.* 2016 Jul;190:5–11.
109. Niu YD, Stanford K, Kropinski AM, Ackermann H-W, Johnson RP, She Y-M, et al. Genomic, proteomic and physiological characterization of a T5-like bacteriophage for control of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *PLoS One.* 2012;7(4):e34585.
110. Uchiyama J, Rashel M, Takemura I, Wakiguchi H, Matsuzaki S. In silico and in vivo evaluation of bacteriophage phiEF24C, a candidate for treatment of *Enterococcus faecalis* infections. *Appl Environ Microbiol.* 2008 Jul;74(13):4149–63.
111. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2475067.
112. Bassetti M, Righi E. Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms. *Langenbeck's Arch Surg.* 2015 Feb;400(2):153–65.
113. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist.* 2018 Jun;24(5):590–606.
114. Agarwal R, Bartsch SM, Kelly BJ, Prewitt M, Liu Y, Chen Y, et al. Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Apr;24(4):361–8.
115. Bouza E, Munoz P, Burillo A. The role of tedizolid in skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 Apr;31(2):131–40.
116. Sandison T, De Anda C, Fang E, Das AF, Prokocimer P. Clinical Response of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections by Severity Measure Using a Pooled Analysis from Two Phase 3 Double-Blind Trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 May;61(5).
117. McCool R, Gould IM, Eales J, Barata T, Arber M, Fleetwood K, et al. Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA. *BMC Infect Dis.* 2017

- Jan;17(1):39.
118. Durkin MJ, Corey GR. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections - focus on tedizolid. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 May 22;11:857–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045667>
 119. Bassetti M, Righi E, Pecori D, Tillotson G. Delafloxacin: an improved fluoroquinolone developed through advanced molecular engineering. *Future Microbiol*. 2018 Aug;13:1081–94.
 120. Saravolatz LD, Stein GE. Delafloxacin: A New Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Fluoroquinolone. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar;68(6):1058–62.
 121. Cho JC, Crotty MP, White BP, Worley M V. What Is Old Is New Again: Delafloxacin, a Modern Fluoroquinolone. *Pharmacotherapy*. 2018 Jan;38(1):108–21.
 122. McKeage K. Finafloxacin: first global approval. *Drugs*. 2015 Apr;75(6):687–93.
 123. Vente A, Bentley C, Luckermann M, Tambyah P, Dalhoff A. Early Clinical Assessment of the Antimicrobial Activity of Finafloxacin Compared to Ciprofloxacin in Subsets of Microbiologically Characterized Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr;62(4).
 124. Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, Alonso FG, Roth S, Zsolt I, et al. Efficacy and Safety of Ozenoxacin Cream for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2018 Jul;154(7):806–13.
 125. Hebert AA, Albareda N, Rosen T, Torrelo A, Grimalt R, Rosenberg N, et al. Topical Antibacterial Agent for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo: Pooled Analysis of Phase 3 Clinical Trials. *J Drugs Dermatol*. 2018 Oct;17(10):1051–7.
 126. Qin X, Huang H. Review of nemonoxacin with special focus on clinical development. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:765–74.
 127. Yuan J, Mo B, Ma Z, Lv Y, Cheng S-L, Yang Y, et al. Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Feb;52(1):35–44.
 128. Poole RM. Nemonoxacin: first global approval. *Drugs*. 2014 Aug;74(12):1445–53.
 129. Shaer KM, Zmarlicka MT, Chahine EB, Piccicacco N, Cho JC. Plazomicin: A

- Next-Generation Aminoglycoside. *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):77–93.
130. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(8):729–40.
 131. Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, Ortwine JK, Pogue JM. Plazomicin: A Novel Aminoglycoside for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):243–69.
 132. Zhanel GG, Cheung D, Adam H, Zelenitsky S, Golden A, Schweizer F, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs*. 2016 Apr;76(5):567–88.
 133. Scott LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):315–24.
 134. Cho JC, Childs-Kean LM, Zmarlicka MT, Crotty MP. Return of the tetracyclines: omadacycline, a novel aminomethylcycline antimicrobial. *Drugs Today (Barc)*. 2018 Mar;54(3):209–17.
 135. Chambers HF. Omadacycline - The Newest Tetracycline. Vol. 380, *The New England journal of medicine*. United States; 2019. p. 588–9.
 136. Villano S, Steenbergen J, Loh E. Omadacycline: development of a novel aminomethylcycline antibiotic for treating drug-resistant bacterial infections. *Future Microbiol*. 2016 Oct;11:1421–34.
 137. O’Riordan W, Green S, Overcash JS, Puljiz I, Metallidis S, Gardovskis J, et al. Omadacycline for Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(6):528–38.
 138. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, Madej A, et al. Omadacycline for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(6):517–27.
 139. Pfaller MA, Huband MD, Shortridge D, Flamm RK. Surveillance of Omadacycline Activity Tested against Clinical Isolates from the United States and Europe as Part of the 2016 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr;62(4).
 140. Tehrani KHME, Martin NI. beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: an update. *Medchemcomm*. 2018 Sep;9(9):1439–56.
 141. Galdadas I, Lovera S, Perez-Hernandez G, Barnes MD, Healy J, Afsharikho H, et al. Defining the architecture of KPC-2 Carbapenemase: identifying allosteric networks

- to fight antibiotics resistance. *Sci Rep*. 2018 Aug;8(1):12916.
142. Werner JP, Mitchell JM, Taracila MA, Bonomo RA, Powers RA. Exploring the potential of boronic acids as inhibitors of OXA-24/40 beta-lactamase. *Protein Sci*. 2017 Mar;26(3):515–26.
 143. Kang JS, Zhang AL, Faheem M, Zhang CJ, Ai N, Buynak JD, et al. Virtual Screening and Experimental Testing of B1 Metallo-beta-lactamase Inhibitors. *J Chem Inf Model*. 2018 Sep;58(9):1902–14.
 144. Durand-Reville TF, Guler S, Comita-Prevoir J, Chen B, Bifulco N, Huynh H, et al. ETX2514 is a broad-spectrum beta-lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. *Nat Microbiol*. 2017 Jun;2:17104.
 145. McLeod SM, Shapiro AB, Moussa SH, Johnstone M, McLaughlin RE, de Jonge BLM, et al. Frequency and Mechanism of Spontaneous Resistance to Sulbactam Combined with the Novel beta-Lactamase Inhibitor ETX2514 in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb;62(2).
 146. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/beta-Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther*. 2016 Mar;38(3):431–44.
 147. Sader HS, Rhomberg PR, Huband MD, Critchley IA, Stone GG, Flamm RK, et al. Assessment of 30/20-Microgram Disk Content versus MIC Results for Ceftazidime-Avibactam Tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2018 Jun;56(6).
 148. Humphries RM, Hindler JA, Magnano P, Wong-Beringer A, Tibbetts R, Miller SA. Performance of Ceftolozane-Tazobactam Etest, MIC Test Strips, and Disk Diffusion Compared to Reference Broth Microdilution for beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 Mar;56(3).
 149. Yin D, Wu S, Yang Y, Shi Q, Dong D, Zhu D, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr;63(4).
 150. Alatoom A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*,

- Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Infect Dis*. 2017 Sep;62:39–43.
151. Shields RK, Clancy CJ, Pasculle AW, Press EG, Haidar G, Hao B, et al. Verification of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Susceptibility Testing Methods against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2018 Feb;56(2).
 152. Compain F, Arthur M. Impaired Inhibition by Avibactam and Resistance to the Ceftazidime-Avibactam Combination Due to the D(179)Y Substitution in the KPC-2 beta-Lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jul;61(7).
 153. Livermore DM, Mushtaq S, Meunier D, Hopkins KL, Hill R, Adkin R, et al. Activity of ceftolozane/tazobactam against surveillance and “problem” Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and non-fermenters from the British Isles. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Aug;72(8):2278–89.
 154. Schaumburg F, Bletz S, Mellmann A, Becker K, Idelevich EA. Susceptibility of MDR *Pseudomonas aeruginosa* to ceftolozane/tazobactam and comparison of different susceptibility testing methods. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Nov;72(11):3079–84.
 155. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. 2018 Jan;78(1):65–98.
 156. Kaushik A, Ammerman NC, Lee J, Martins O, Kreiswirth BN, Lamichhane G, et al. In Vitro Activity of the New beta-Lactamase Inhibitors Relebactam and Vaborbactam in Combination with beta-Lactams against *Mycobacterium abscessus* Complex Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Mar;63(3).
 157. Sader HS, Castanheira M, Huband M, Jones RN, Flamm RK. WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Antimicrobial Activity against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacteria Collected Worldwide in 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 May;61(5).
 158. Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jun;72(6):1696–703.
 159. Almarzoky Abuhussain SS, Avery LM, Abdelraouf K, Nicolau DP. In Vivo Efficacy of Humanized WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Exposures against

- Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Neutropenic Thigh Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jan;63(1).
160. Rodvold KA, Gotfried MH, Chugh R, Gupta M, Patel A, Chavan R, et al. Plasma and Intrapulmonary Concentrations of Cefepime and Zidebactam following Intravenous Administration of WCK 5222 to Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Aug;62(8).
 161. Mahmood HY, Jamshidi S, Sutton JM, Rahman KM. Current Advances in Developing Inhibitors of Bacterial Multidrug Efflux Pumps. *Curr Med Chem.* 2016;23(10):1062–81.
 162. Opperman TJ, Nguyen ST. Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Front Microbiol.* 2015;6:421.
 163. Nolivos S, Cayron J, Dedieu A, Page A, Delolme F, Lesterlin C. Role of AcrAB-TolC multidrug efflux pump in drug-resistance acquisition by plasmid transfer. *Science.* 2019 May;364(6442):778–82.
 164. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:165–99.
 165. Brackman G, Coenye T. Inhibition of Quorum Sensing in *Staphylococcus* spp. *Curr Pharm Des.* 2015;21(16):2101–8.
 166. Sharma G, Sharma S, Sharma P, Chandola D, Dang S, Gupta S, et al. *Escherichia coli* biofilm: development and therapeutic strategies. *J Appl Microbiol.* 2016 Aug;121(2):309–19.
 167. Flemming H-C, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(9):563–75.
 168. Wolska KI, Grudniak AM, Rudnicka Z, Markowska K. Genetic control of bacterial biofilms. *J Appl Genet.* 2016 May;57(2):225–38.
 169. Scutera S, Zucca M, Savoia D. Novel approaches for the design and discovery of quorum-sensing inhibitors. *Expert Opin Drug Discov.* 2014 Apr;9(4):353–66.
 170. Brackman G, Coenye T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. *Curr Pharm Des.* 2015;21(1):5–11.
 171. Lee J, Wu J, Deng Y, Wang J, Wang C, Wang J, et al. A cell-cell communication signal integrates quorum sensing and stress response. *Nat Chem Biol.* 2013 May;9(5):339–43.
 172. Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal-response systems in Gram-

- negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(9):576–88.
173. O Muimhneachain E, Reen FJ, O’Gara F, McGlacken GP. Analogues of *Pseudomonas aeruginosa* signalling molecules to tackle infections. *Org Biomol Chem*. 2018 Jan;16(2):169–79.
174. O’Loughlin CT, Miller LC, Siryaporn A, Drescher K, Semmelhack MF, Bassler BL. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct;110(44):17981–6.
175. Hansen MR, Jakobsen TH, Bang CG, Cohrt AE, Hansen CL, Clausen JW, et al. Triazole-containing N-acyl homoserine lactones targeting the quorum sensing system in *Pseudomonas aeruginosa*. *Bioorg Med Chem*. 2015 Apr;23(7):1638–50.
176. Stacy DM, Le Quement ST, Hansen CL, Clausen JW, Tolker-Nielsen T, Brummond JW, et al. Synthesis and biological evaluation of triazole-containing N-acyl homoserine lactones as quorum sensing modulators. *Org Biomol Chem*. 2013 Feb;11(6):938–54.
177. Schutz C, Empting M. Targeting the *Pseudomonas* quinolone signal quorum sensing system for the discovery of novel anti-infective pathoblockers. *Beilstein J Org Chem*. 2018;14:2627–45.
178. Rathinam P, Vijay Kumar HS, Viswanathan P. Eugenol exhibits anti-virulence properties by competitively binding to quorum sensing receptors. *Biofouling*. 2017 Sep;33(8):624–39.
179. Kim C, Kim J, Park H-Y, Park H-J, Lee JH, Kim CK, et al. Furanone derivatives as quorum-sensing antagonists of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008 Aug;80(1):37–47.
180. El-Mowafy SA, Abd El Galil KH, El-Messery SM, Shaaban MI. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog*. 2014 Sep;74:25–32.
181. Dai L, Wu T, Wang Z, Yuan R, Ding Y, Zhang W, et al. Ibuprofen-mediated potential inhibition of biofilm development and quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*; bioRxiv [Internet]. 2019 Jan 1;576447. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2019/03/14/576447.abstract>
182. Garcia-Lara B, Saucedo-Mora MA, Roldan-Sanchez JA, Perez-Eretza B, Ramasamy M, Lee J, et al. Inhibition of quorum-sensing-dependent virulence factors and biofilm formation of clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* strains by

- ZnO nanoparticles. *Lett Appl Microbiol*. 2015 Sep;61(3):299–305.
183. Fong J, Mortensen KT, Norskov A, Qvortrup K, Yang L, Tan CH, et al. Itaconimides as Novel Quorum Sensing Inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:443.
 184. Capilato JN, Philippi S V, Reardon T, McConnell A, Oliver DC, Warren A, et al. Development of a novel series of non-natural triaryl agonists and antagonists of the *Pseudomonas aeruginosa* LasR quorum sensing receptor. *Bioorg Med Chem*. 2017 Jan;25(1):153–65.
 185. Lu C, Maurer CK, Kirsch B, Steinbach A, Hartmann RW. Overcoming the unexpected functional inversion of a PqsR antagonist in *Pseudomonas aeruginosa*: an in vivo potent antivirulence agent targeting pqs quorum sensing. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014 Jan;53(4):1109–12.
 186. Kratochvil MJ, Tal-Gan Y, Yang T, Blackwell HE, Lynn DM. Nanoporous Superhydrophobic Coatings that Promote the Extended Release of Water-Labile Quorum Sensing Inhibitors and Enable Long-Term Modulation of Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus*. *ACS Biomater Sci Eng* [Internet]. 2015/08/26. 2015 Oct 12;1(10):1039–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501126>
 187. Kalia VC, Wood TK, Kumar P. Evolution of resistance to quorum-sensing inhibitors. *Microb Ecol*. 2014 Jul;68(1):13–23.
 188. Silva LN, Zimmer KR, Macedo AJ, Trentin DS. Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. *Chem Rev*. 2016 Aug;116(16):9162–236.
 189. Tiwari V. Post-translational modification of ESKAPE pathogens as a potential target in drug discovery. *Drug Discov Today*. 2019 Mar;24(3):814–22.
 190. Frees D, Gerth U, Ingmer H. Clp chaperones and proteases are central in stress survival, virulence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2014 Mar;304(2):142–9.
 191. Gao P, Ho PL, Yan B, Sze KH, Davies J, Kao RYT. Suppression of *Staphylococcus aureus* virulence by a small-molecule compound. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jul;115(31):8003–8.
 192. Moreno-Cinos C, Goossens K, Salado IG, Van Der Veken P, De Winter H, Augustyns K. ClpP Protease, a Promising Antimicrobial Target. *Int J Mol Sci*. 2019 May;20(9).
 193. Rabanal F, Grau-Campistany A, Vila-Farres X, Gonzalez-Linares J, Borrás M, Vila J, et al. A bioinspired peptide scaffold with high antibiotic activity and low in vivo

- toxicity. *Sci Rep*. 2015 May;5:10558.
194. Zhang G, Sunkara LT. Avian antimicrobial host defense peptides: from biology to therapeutic applications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014 Feb;7(3):220–47.
 195. Cruz J, Ortiz C, Guzman F, Fernandez-Lafuente R, Torres R. Antimicrobial peptides: promising compounds against pathogenic microorganisms. *Curr Med Chem*. 2014;21(20):2299–321.
 196. Ageitos JM, Sánchez-Pérez A, Calo-Mata P, Villa TG. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. *Biochem Pharmacol*. 2017 Jun;133:117–38.
 197. Sierra JM, Fusté E, Rabanal F, Vinuesa T, Viñas M. An overview of antimicrobial peptides and the latest advances in their development. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jun;17(6):663–76.
 198. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017 Nov;26(11):989–98.
 199. Guillamet CV, Kollef MH. How to stratify patients at risk for resistant bugs in skin and soft tissue infections? *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Apr;29(2):116–23.
 200. Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential for Bacterial Skin Infections and Wounds. *Front Pharmacol*. 2018;9:281.
 201. Scocchi M, Mardirossian M, Runti G, Benincasa M. Non-Membrane Permeabilizing Modes of Action of Antimicrobial Peptides on Bacteria. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(1):76–88.
 202. Hemshekhar M, Anaparti V, Mookherjee N. Functions of Cationic Host Defense Peptides in Immunity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Jul;9(3).
 203. Deslouches B, Di YP. Antimicrobial Peptides: A Potential Therapeutic Option for Surgical Site Infections. *Clin Surg*. 2017 Nov;2.
 204. Chung PY, Khanum R. Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Aug;50(4):405–10.
 205. Trimble MJ, Mlynářčík P, Kolář M, Hancock REW. Polymyxin: Alternative Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Oct;6(10).
 206. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, et al. Framework for

- optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. Vol. 15, *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2015. p. 225–34.
207. Brown P, Dawson MJ. Development of new polymyxin derivatives for multi-drug resistant Gram-negative infections. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017 Apr;70(4):386–94.
208. Martin-Loeches I, Dale GE, Torres A. Murepavadin: a new antibiotic class in the pipeline. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Apr;16(4):259–68.
209. Luther A, Bisang C, Obrecht D. Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics. *Bioorg Med Chem*. 2018 Jun;26(10):2850–8.
210. Smith PA, Koehler MFT, Girgis HS, Yan D, Chen Y, Chen Y, et al. Optimized arylomycins are a new class of Gram-negative antibiotics. *Nature*. 2018 Sep;561(7722):189–94.
211. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014 May;7(5):545–94.
212. Kosikowska P, Lesner A. Antimicrobial peptides (AMPs) as drug candidates: a patent review (2003-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2016 Jun;26(6):689–702.
213. Pachón-Ibáñez ME, Smani Y, Pachón J, Sánchez-Céspedes J. Perspectives for clinical use of engineered human host defense antimicrobial peptides. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May;41(3):323–42.
214. Chileveru HR, Lim SA, Chairatana P, Wommack AJ, Chiang I-L, Nolan EM. Visualizing attack of *Escherichia coli* by the antimicrobial peptide human defensin 5. *Biochemistry*. 2015 Mar;54(9):1767–77.
215. Bensman TJ, Jayne JG, Sun M, Kimura E, Meinert J, Wang JC, et al. Efficacy of Rhesus Theta-Defensin-1 in Experimental Models of *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection and Inflammation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Aug;61(8).
216. Beringer PM, Bensman TJ, Ho H, Agnello M, Denovel N, Nguyen A, et al. Rhesus θ -defensin-1 (RTD-1) exhibits in vitro and in vivo activity against cystic fibrosis strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jan;71(1):181–8.
217. Melvin JA, Montelaro RC, Bomberger JM. Clinical potential of engineered cationic antimicrobial peptides against drug resistant biofilms. Vol. 14, *Expert review of anti-infective therapy*. 2016. p. 989–91.
218. Wang G, Hanke ML, Mishra B, Lushnikova T, Heim CE, Chittezhham Thomas V, et al. Transformation of human cathelicidin LL-37 into selective, stable, and potent antimicrobial compounds. Vol. 9, *ACS chemical biology*. 2014. p. 1997–2002.

219. Deslouches B, Steckbeck JD, Craigo JK, Doi Y, Burns JL, Montelaro RC. Engineered cationic antimicrobial peptides to overcome multidrug resistance by ESKAPE pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):1329–33.
220. Lin Q, Deslouches B, Montelaro RC, Di YP. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLBU2 and LL37. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov;52(5):667–72.
221. Lashua LP, Melvin JA, Deslouches B, Pilewski JM, Montelaro RC, Bomberger JM. Engineered cationic antimicrobial peptide (eCAP) prevents *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth on airway epithelial cells. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Aug;71(8):2200–7.
222. Melvin JA, Lashua LP, Kiedrowski MR, Yang G, Deslouches B, Montelaro RC, et al. Simultaneous Antibiofilm and Antiviral Activities of an Engineered Antimicrobial Peptide during Virus-Bacterium Coinfection. *mSphere*. 2016;1(3).
223. Chen C, Deslouches B, Montelaro RC, Di YP. Enhanced efficacy of the engineered antimicrobial peptide WLBU2 via direct airway delivery in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 May;24(5):547.e1-547.e8.
224. Lam SJ, O'Brien-Simpson NM, Pantarat N, Sulistio A, Wong EHH, Chen Y-Y, et al. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers. *Nat Microbiol*. 2016 Sep;1(11):16162.
225. Lam SJ, Wong EHH, O'Brien-Simpson NM, Pantarat N, Blencowe A, Reynolds EC, et al. Bionano Interaction Study on Antimicrobial Star-Shaped Peptide Polymer Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016 Dec;8(49):33446–56.
226. DiGiandomenico A, Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? *Curr Opin Microbiol*. 2015 Oct;27:78–85.
227. Wang-Lin SX, Balthasar JP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in the Treatment of Bacterial Infections. *Antibodies (Basel, Switzerland)*. 2018 Jan;7(1).
228. DiGiandomenico A, Keller AE, Gao C, Rainey GJ, Warrener P, Camara MM, et al. A multifunctional bispecific antibody protects against *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Transl Med*. 2014 Nov;6(262):262ra155.
229. Que Y-A, Lazar H, Wolff M, François B, Laterre P-F, Mercier E, et al. Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial

- Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 Oct;33(10):1861–7.
230. Lehar SM, Pillow T, Xu M, Staben L, Kajihara KK, Vandlen R, et al. Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*. *Nature*. 2015 Nov;527(7578):323–8.
231. Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, Heiat M, Mirhosseini A, Moosazadeh Moghaddam M, et al. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microb Drug Resist*. 2018;24(6):747–67.
232. Andersson DI, Hughes D, Kubicek-Sutherland JZ. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. 2016 May;26:43–57.
233. Brannon JR, Burk DL, Leclerc J-M, Thomassin J-L, Portt A, Berghuis AM, et al. Inhibition of outer membrane proteases of the omptin family by aprotinin. *Infect Immun*. 2015 Jun;83(6):2300–11.
234. Wakaskar RR. General overview of lipid-polymer hybrid nanoparticles, dendrimers, micelles, liposomes, spongosomes and cubosomes. *J Drug Target*. 2018 Apr;26(4):311–8.
235. Jiang L, Lin J, Taggart CC, Bengoechea JA, Scott CJ. Nanodelivery strategies for the treatment of multidrug-resistant bacterial infections. *J Interdiscip nanomedicine*. 2018 Sep;3(3):111–21.
236. Cano V, March C, Insua JL, Aguiló N, Llobet E, Moranta D, et al. *Klebsiella pneumoniae* survives within macrophages by avoiding delivery to lysosomes. *Cell Microbiol*. 2015 Nov;17(11):1537–60.
237. Lacombe A, Cano V, Moranta D, Regueiro V, Domínguez-Villanueva D, Laabei M, et al. Investigating intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* within a murine alveolar macrophage cell line. *Virulence*. 2017 Nov;8(8):1761–75.
238. Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, Alimirzalu S, Akbarzadeh A. Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artif cells, nanomedicine, Biotechnol*. 2016;44(1):381–91.
239. Pushparaj Selvadoss P, Nellore J, Balaraman Ravindran M, Sekar U, Tippabathani J. Enhancement of antimicrobial activity by liposomal oleic acid-loaded antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Artif cells, nanomedicine, Biotechnol*. 2018 Mar;46(2):268–73.
240. Pushparaj Selvadoss P, Nellore J, Balaraman Ravindran M, Sekar U. Novel

- pyochelin-based PEGylated liposomes for enhanced delivery of antibiotics against resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Artif cells, nanomedicine, Biotechnol.* 2018 Dec;46(8):2043–53.
241. Bandara HMHN, Herpin MJ, Kolacny DJ, Harb A, Romanovicz D, Smyth HDC. Incorporation of Farnesol Significantly Increases the Efficacy of Liposomal Ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Vitro. *Mol Pharm.* 2016 Aug;13(8):2760–70.
 242. Atashbeyk DG, Khameneh B, Tafaghodi M, Fazly Bazzaz BS. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by nanoliposomes loaded with gentamicin and oleic acid. *Pharm Biol.* 2014 Nov;52(11):1423–8.
 243. Hsu C-Y, Yang S-C, Sung CT, Weng Y-H, Fang J-Y. Anti-MRSA malleable liposomes carrying chloramphenicol for ameliorating hair follicle targeting. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:8227–38.
 244. Rukavina Z, Šegvić Klarić M, Filipović-Grčić J, Lovrić J, Vanić Ž. Azithromycin-loaded liposomes for enhanced topical treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Pharm.* 2018 Dec;553(1–2):109–19.
 245. Alalaiwe A, Wang P-W, Lu P-L, Chen Y-P, Fang J-Y, Yang S-C. Synergistic Anti-MRSA Activity of Cationic Nanostructured Lipid Carriers in Combination With Oxacillin for Cutaneous Application. *Front Microbiol.* 2018;9:1493.
 246. Rukavina Z, Vanić Ž. Current Trends in Development of Liposomes for Targeting Bacterial Biofilms. *Pharmaceutics.* 2016 May;8(2).
 247. Forier K, Raemdonck K, De Smedt SC, Demeester J, Coenye T, Braeckmans K. Lipid and polymer nanoparticles for drug delivery to bacterial biofilms. *J Control Release.* 2014 Sep;190:607–23.
 248. d'Angelo I, Casciaro B, Miro A, Quaglia F, Mangoni ML, Ungaro F. Overcoming barriers in *Pseudomonas aeruginosa* lung infections: Engineered nanoparticles for local delivery of a cationic antimicrobial peptide. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2015;135:717–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776515301430>
 249. Sabaeifard P, Abdi-Ali A, Gamazo C, Irache JM, Soudi MR. Improved effect of amikacin-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles against planktonic and biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol.* 2017 Mar;66(2):137–48.

250. Sabaeifard P, Abdi-Ali A, Souidi MR, Gamazo C, Irache JM. Amikacin loaded PLGA nanoparticles against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2016 Oct;93:392–8.
251. Jamil B, Habib H, Abbasi S, Nasir H, Rahman A, Rehman A, et al. Cefazolin loaded chitosan nanoparticles to cure multi drug resistant Gram-negative pathogens. *Carbohydr Polym*. 2016 Jan;136:682–91.
252. Deacon J, Abdelghany SM, Quinn DJ, Schmid D, Megaw J, Donnelly RF, et al. Antimicrobial efficacy of tobramycin polymeric nanoparticles for *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: formulation, characterisation and functionalisation with dornase alfa (DNase). *J Control Release*. 2015 Jan;198:55–61.
253. Huang Y-C, Li R-Y, Chen J-Y, Chen J-K. Biphasic release of gentamicin from chitosan/fucoidan nanoparticles for pulmonary delivery. *Carbohydr Polym*. 2016 Mar;138:114–22.
254. Zafar N, Shamaila S, Nazir J, Sharif R, Shahid Rafique M, Ul-Hasan J, et al. Antibacterial Action of Chemically Synthesized and Laser Generated Silver Nanoparticles against Human Pathogenic Bacteria. *J Mater Sci Technol [Internet]*. 2016;32(8):721–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1005030216300676>
255. Ansari MA, Khan HM, Khan AA, Cameotra SS, Pal R. Antibiofilm efficacy of silver nanoparticles against biofilm of extended spectrum β -lactamase isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Appl Nanosci [Internet]*. 2014;4(7):859–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13204-013-0266-1>
256. Panáček A, Smékalová M, Večeřová R, Bogdanová K, Röderová M, Kolář M, et al. Silver nanoparticles strongly enhance and restore bactericidal activity of inactive antibiotics against multiresistant Enterobacteriaceae. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016 Jun;142:392–9.
257. Yousefi M, Dadashpour M, Hejazi M, Hasanzadeh M, Behnam B, de la Guardia M, et al. Anti-bacterial activity of graphene oxide as a new weapon nanomaterial to combat multidrug-resistance bacteria. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 May;74:568–81.
258. Di Giulio M, Zappacosta R, Di Lodovico S, Di Campli E, Siani G, Fontana A, et al. Antimicrobial and Antibiofilm Efficacy of Graphene Oxide against Chronic Wound Microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul;62(7).
259. Wu X, Tan S, Xing Y, Pu Q, Wu M, Zhao JX. Graphene oxide as an efficient

- antimicrobial nanomaterial for eradicating multi-drug resistant bacteria in vitro and in vivo. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2017;157:1–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776517302825>
260. Nam JA, Nahain A-A, Kim SM, In I, Park SY. Successful stabilization of functionalized hybrid graphene for high-performance antimicrobial activity. *Acta Biomater*. 2013 Aug;9(8):7996–8003.
 261. Mukherjee B, Maji R, Roychowdhury S, Ghosh S. Toxicological Concerns of Engineered Nanosize Drug Delivery Systems. *Am J Ther*. 2016;23(1):e139-50.
 262. Palombo M, Deshmukh M, Myers D, Gao J, Szekely Z, Sinko PJ. Pharmaceutical and toxicological properties of engineered nanomaterials for drug delivery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:581–98.
 263. Dujowich M, Case JB, Ellison G, Wellehan JFXJ. Evaluation of Low-Dose Ultraviolet Light C for Reduction of Select ESKAPE Pathogens in a Canine Skin and Muscle Model. *Photomed Laser Surg*. 2016 Aug;34(8):363–70.
 264. Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria. *Photochem Photobiol Sci Off J Eur Photochem Assoc Eur Soc Photobiol*. 2015 Aug;14(8):1518–26.
 265. Stanley SL, Scholle F, Zhu J, Lu Y, Zhang X, Situ X, et al. Photosensitizer-Embedded Polyacrylonitrile Nanofibers as Antimicrobial Non-Woven Textile. *Nanomater (Basel, Switzerland)*. 2016 Apr;6(4).
 266. Mai B, Gao Y, Li M, Wang X, Zhang K, Liu Q, et al. Photodynamic antimicrobial chemotherapy for *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant bacterial burn infection in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017 Aug 17;12:5915–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860757>
 267. Meng S, Xu Z, Hong G, Zhao L, Zhao Z, Guo J, et al. Synthesis, characterization and in vitro photodynamic antimicrobial activity of basic amino acid-porphyrin conjugates. *Eur J Med Chem*. 2015 Mar;92:35–48.
 268. Spagnul C, Turner LC, Boyle RW. Immobilized photosensitizers for antimicrobial applications. *J Photochem Photobiol B*. 2015 Sep;150:11–30.
 269. Kashef N, Hamblin MR. Can microbial cells develop resistance to oxidative stress in antimicrobial photodynamic inactivation? *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. 2017 Mar;31:31–42.
 270. Zhang Y, Dai T, Wang M, Vecchio D, Chiang LY, Hamblin MR. Potentiation of antimicrobial photodynamic inactivation mediated by a cationic fullerene by added

- iodide: in vitro and in vivo studies. *Nanomedicine (Lond)*. 2015 Mar;10(4):603–14.
271. Grinholc M, Nakonieczna J, Fila G, Taraszkievicz A, Kawiak A, Szewczyk G, et al. Antimicrobial photodynamic therapy with fulleropyrrolidine: photoinactivation mechanism of *Staphylococcus aureus*, in vitro and in vivo studies. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015 May;99(9):4031–43.
272. Sah U, Sharma K, Chaudhri N, Sankar M, Gopinath P. Antimicrobial photodynamic therapy: Single-walled carbon nanotube (SWCNT)-Porphyrin conjugate for visible light mediated inactivation of *Staphylococcus aureus*. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018 Feb;162:108–17.
273. Zhang Y, Zheng K, Chen Z, Chen J, Hu P, Cai L, et al. Rapid killing of bacteria by a new type of photosensitizer. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2017 Jun;101(11):4691–700.
274. Hu X, Huang Y-Y, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1299.
275. Wozniak A, Rapacka-Zdonczyk A, Mutters NT, Grinholc M. Antimicrobials Are a Photodynamic Inactivation Adjuvant for the Eradication of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2019;10:229.
276. Pourhajibagher M, Kazemian H, Chiniforush N, Bahador A. Evaluation of photodynamic therapy effect along with colistin on pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Laser Ther*. 2017 Jun;26(2):97–103.
277. Meeker DG, Jenkins S V, Miller EK, Beenken KE, Loughran AJ, Powless A, et al. Synergistic Photothermal and Antibiotic Killing of Biofilm-Associated *Staphylococcus aureus* Using Targeted Antibiotic-Loaded Gold Nanoconstructs. *ACS Infect Dis*. 2016 Apr;2(4):241–50.
278. Mocan L, Matea C, Tabaran FA, Mosteanu O, Pop T, Puia C, et al. Selective in vitro photothermal nano-therapy of MRSA infections mediated by IgG conjugated gold nanoparticles. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:39466.
279. Meeker DG, Wang T, Harrington WN, Zharov VP, Johnson SA, Jenkins S V, et al. Versatility of targeted antibiotic-loaded gold nanoconstructs for the treatment of biofilm-associated bacterial infections. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Gr*. 2018 Mar;34(2):209–19.
280. Teirlinck E, Xiong R, Brans T, Forier K, Fraire J, Van Acker H, et al. Laser-induced vapour nanobubbles improve drug diffusion and efficiency in bacterial biofilms.

- Nat Commun. 2018 Oct;9(1):4518.
281. Zhang L-J, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *Curr Biol*. 2016 Jan;26(1):R14-9.
282. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013 Nov;6(12):1543–75.
283. Blaskovich MAT. Unusual Amino Acids in Medicinal Chemistry. *J Med Chem*. 2016 Dec;59(24):10807–36.
284. Baumann T, Nickling JH, Bartholomae M, Buivydas A, Kuipers OP, Budisa N. Prospects of In vivo Incorporation of Non-canonical Amino Acids for the Chemical Diversification of Antimicrobial Peptides. *Front Microbiol*. 2017;8:124.
285. Van Boeckel TP, Pires J, Silvester R, Zhao C, Song J, Criscuolo NG, et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science (80-)* [Internet]. 2019 Sep 20;365(6459):eaaw1944. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/365/6459/eaaw1944.abstract>
286. Scharhag J. Belastungsleukozytose Standards der Sportmedizin. *Dtsch Z Sportmed*. 2004;1–2.

