



Multiantibiotikaresistenzen, die stille Pandemie: Einordnung und alternative Therapieansätze

Webinar, 16. September 2026

HIOH HELMHOLTZ
Institute for One Health

Was ist One Health?

Ein integrierter, einheitlicher Ansatz, der darauf abzielt, die Gesundheit von Menschen, Tieren und Ökosystemen nachhaltig in Einklang zu bringen und zu optimieren

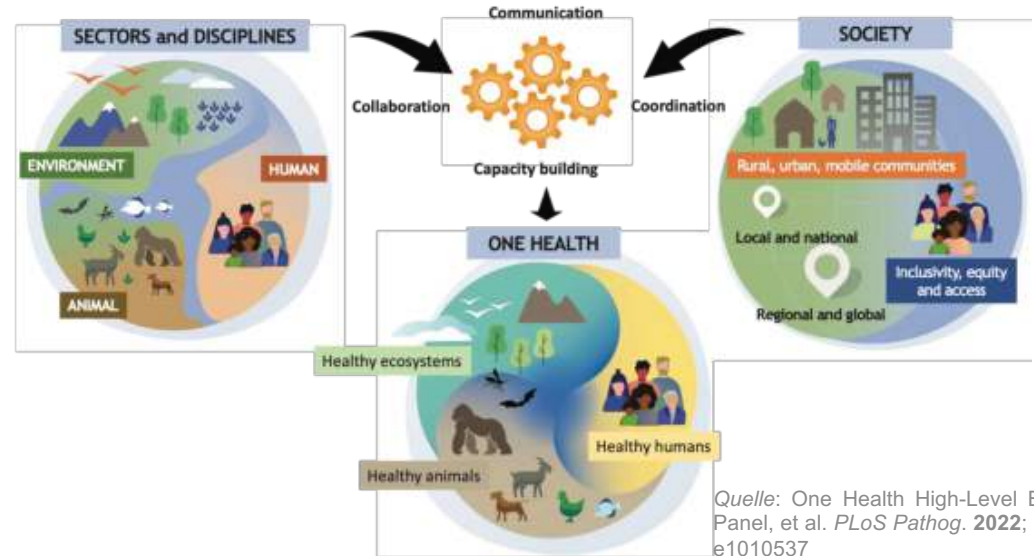
→ „[Der One Health Ansatz] erkennt an, dass die Gesundheit von Menschen, Haus- und Wildtieren, Pflanzen und der weiteren Umwelt (einschließlich Ökosystemen) eng miteinander verbunden und voneinander abhängig ist.“

Grundprinzipien:

1. (Internationale) Zusammenarbeit
2. Ganzheitliche Perspektive
3. Prävention

Anwendungsgebiete:

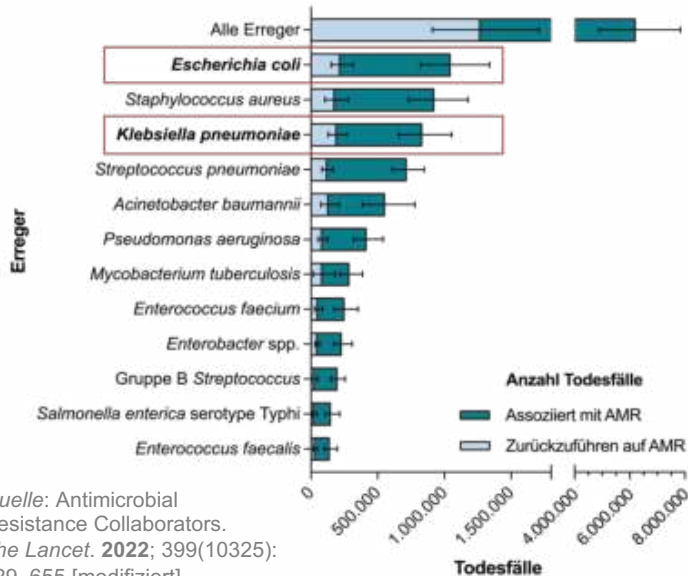
- Infektionskrankheiten
 - Zoonosen
 - **Antimikrobielle Resistenz**
- Nichtübertragbare Krankheiten



Quelle: One Health High-Level Expert Panel, et al. *PLoS Pathog.* 2022; 18(6): e1010537

Antimikrobielle Resistenz | Definition des Problems

Antimikrobielle Resistenz (AMR) ist **die Fähigkeit von** Mikroorganismen, wie **Bakterien**, Viren, Pilzen, und Parasiten, **der Wirkung von** antimikrobiellen Wirkstoffen wie **Antibiotika**, Virostatika, Antimykotika, und Antiparasitika, die ursprünglich zur Behandlung von Infektionen eingesetzt wurden, **zu widerstehen**.



Quelle: Antimicrobial Resistance Collaborators. *The Lancet*. 2022; 399(10325): 629–655 [modifiziert]

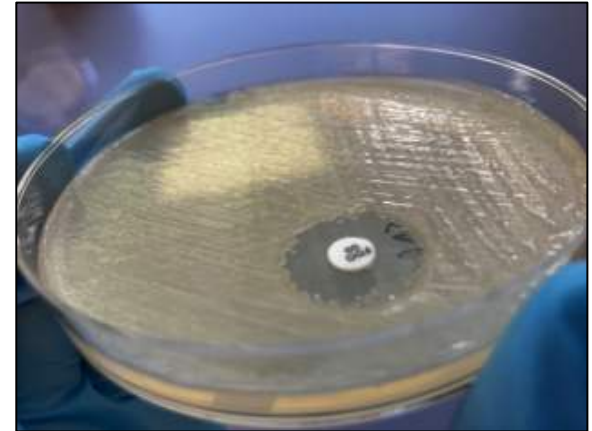
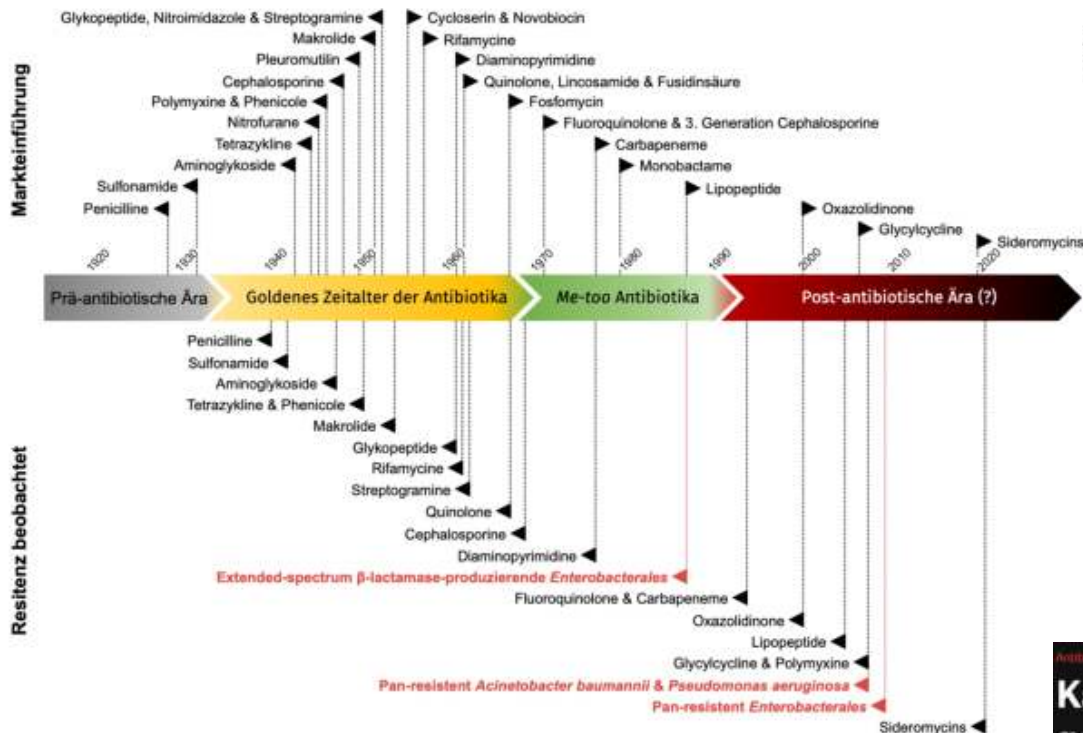


Foto: Elias Eger

Die Geschichte vom Aufstieg und „Fall“ der Antibiotika

ANTIBIOTIKARESISTENZEN
Die neue Welt der Superbakterien



Ära ohne wirksame Antibiotika droht: Infektionen können wieder tödlich werden

Immer mehr Resistenzen
Fachleute warnen vor "postantibiotischem Zeitalter"

09. Oktober 2018 | VORLESUNG: KOLLEKTIVISCHE BETRIEBLICHKEIT

Postantibiotische Ära hat begonnen

Antibiotikaforschung: Pipelines sind klein und zu wenig differenziert

Dtsch Arztebl 2018; 115(50): A-2356 / B-1926 / C-1898

WHO-Bericht nennt Antibiotikaresistenz eine globale Bedrohung

GESUNDHEIT

Ärzte warnen: Tausende Tote durch Antibiotikaresistenzen

Kaum Fortschritte im Kampf gegen resistente Keime

Globale Antibiotika-Krise

»Die Lunte brennt«

WHO-Prioritätsliste antimikrobieller Resistenz

Priorität 1: KRITISCH

Acinetobacter baumannii, Carbapenem-resistent
Enterobacterales, 3. Generation Cephalosporin- und/oder Carbapenem-resistent
Mycobacterium tuberculosis, multiresistent
Pseudomonas aeruginosa, Carbapenem-resistent

Priorität 2: HOCH

Campylobacter spp., Fluoroquinolon-resistent
Enterococcus faecium, Vancomycin-resistent
Helicobacter pylori, Clarithromycin-resistent
Neisseria gonorrhoeae, 3. Generation Cephalosporin- oder Fluoroquinolon-resistent
Salmonella spp., Fluoroquinolon-resistent
Staphylococcus aureus, Methicillin- oder Vancomycin-resistent

Priorität 3: MITTEL

Haemophilus influenzae, Ampicillin-resistent
Shigella spp., Fluoroquinolon-resistent
Streptococcus pneumoniae, Penicillin-resistent

Our time with
ANTIBIOTICS
is running out.

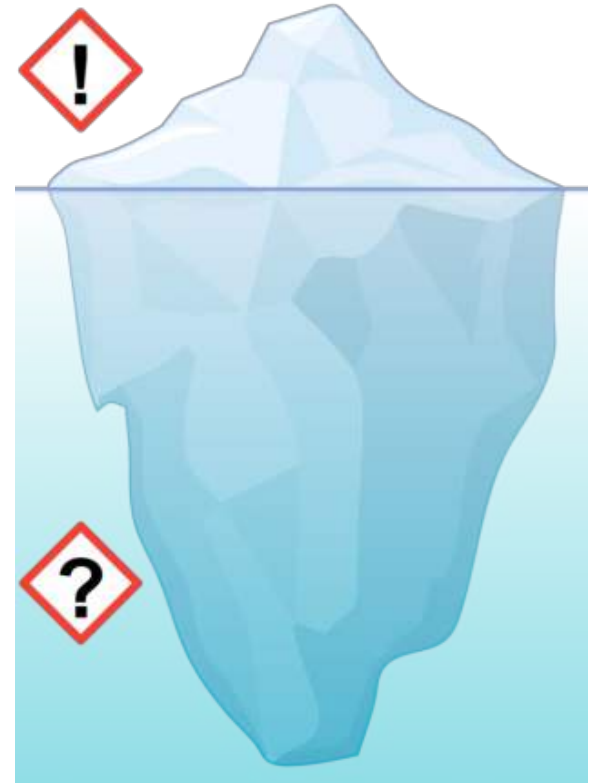


Quelle: World Health Organization



Antimikrobielle Resistenz | Die stille Pandemie

- Allein 2021 starben weltweit **1,14 Millionen Menschen** an Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE)
- In Deutschland verursachen Infektionen und Ausbrüche mit MRE jährlich gesamtwirtschaftliche Mehrkosten in Höhe von etwa **4 bis 4,5 Milliarden Euro**
- Laut Schätzungen sind in Deutschland **4 bis 8 Millionen Menschen** und **70–90% der Tiere** in konventionellen Mastbetrieben (insb. Schwein und Mastgeflügel) symptomlose Träger von MRE



Created with BioRender.com

Was begünstigt die Ausbreitung antimikrobieller Resistenz?

Die Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen ist kontextabhängig und ergibt sich aus einer Vielzahl von Faktoren, darunter



Internationaler Handel, Reiseverkehr und Flüchtlingsbewegungen



Mangelnder Zugang zu sauberem Wasser und sanitären Einrichtungen



Überbelegung von Haushalten und enger Kontakt zwischen Mensch und Tier



Unzureichende Maßnahmen zur Infektionskontrolle



Selbstmedikation und rezeptfreier Verkauf



Übermäßiger und unsachgemäßer Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin



Entstehung und weltweite Verbreitung hochriskanter klonaler Linien



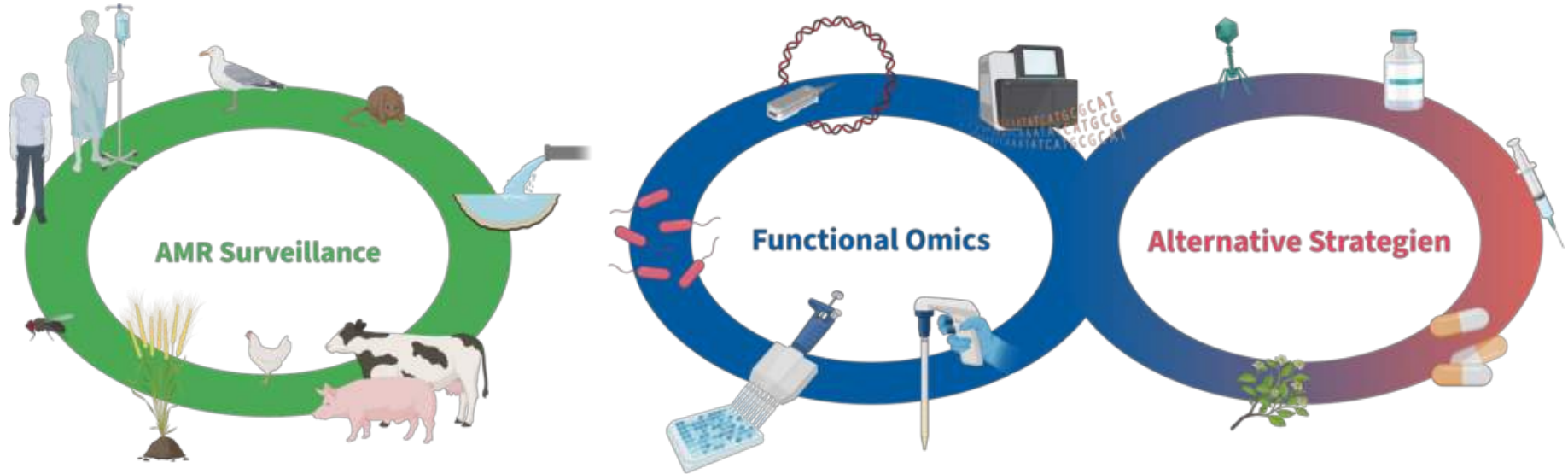
Hochrisiko klonale Linien im One Health Kontext

Nach de Lagarde *et al.* (2021) kann eine klonale Linie als „hochriskant“ eingestuft werden, wenn sie:

1. neu erkannt wurde, sich neu entwickelt hat oder bereits zuvor aufgetreten ist, aber eine zunehmende Inzidenz zeigt;
2. mehrere Resistenzgene trägt, die mit phänotypischer Multiresistenz* assoziiert sind;
3. sich wahrscheinlich aufgrund folgender Faktoren ausbreiten wird:
 - hohe Wahrscheinlichkeit der Übertragung nach Kontakt mit einem infizierten Wirt oder einer infizierten Umweltquelle und/oder
 - langfristige Persistenz und Ausscheidung bei kolonisierten Individuen und/oder
 - Vorkommen des Erregers in mehreren Tierarten, in der menschlichen Bevölkerung sowie in einer durch die Umwelt erhaltenen Quelle;
4. bei ansonsten gesunden Tieren und Menschen schwere Erkrankungen verursachen kann

*resistent gegen mindestens drei Klassen von klinisch verwendeten Antibiotika

HIOH-GEAR | Epidemiologie und Ökologie Antimikrobieller Resistenz

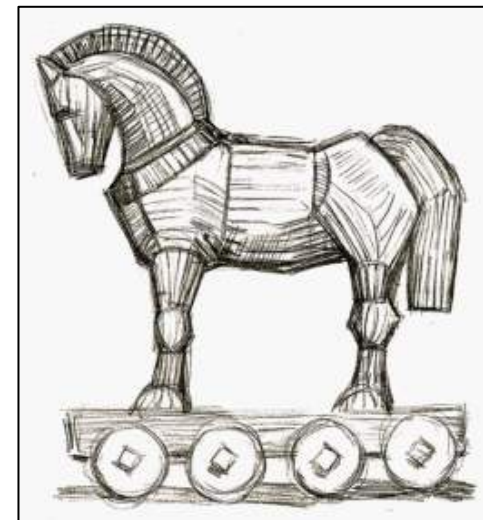
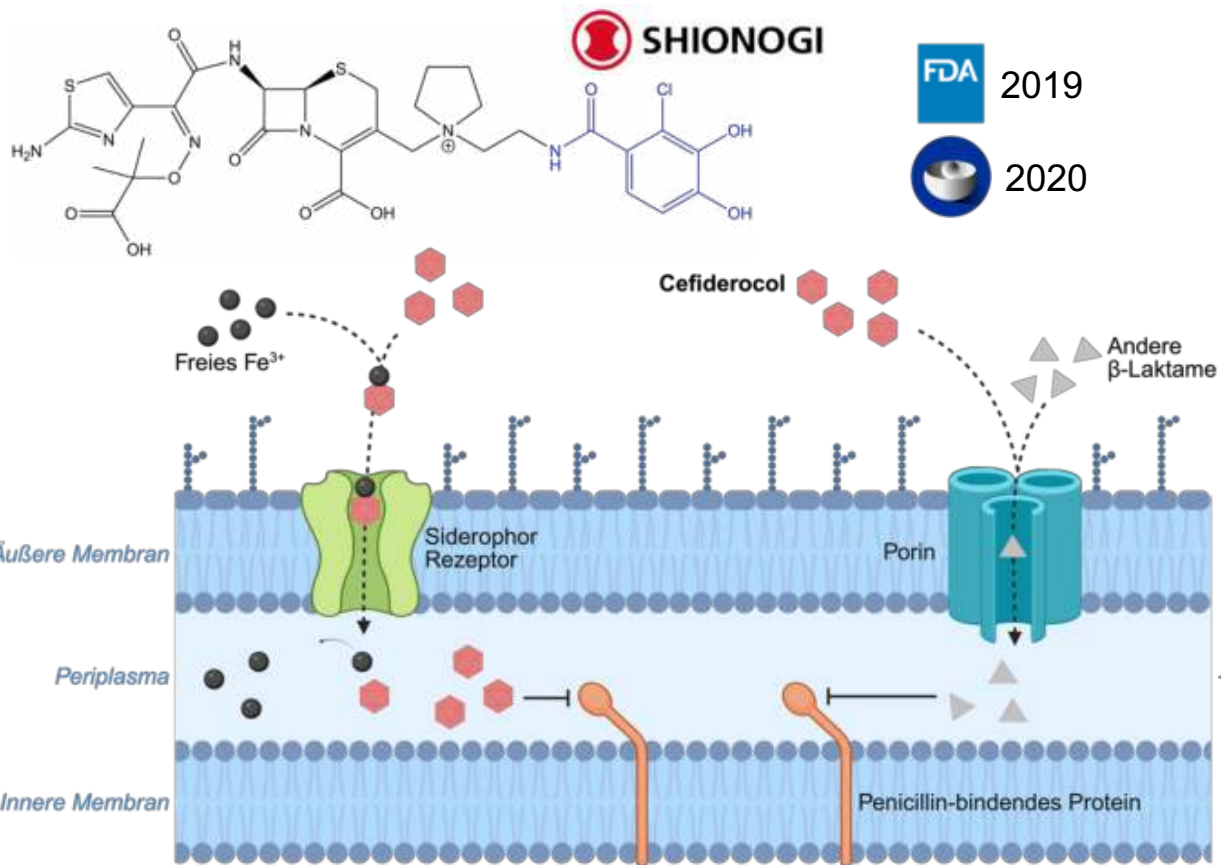


Created with BioRender.com

Cefiderocol Resistenz | Ein One Health Beispiel



Cefiderocol | Das „Trojanische Pferd“



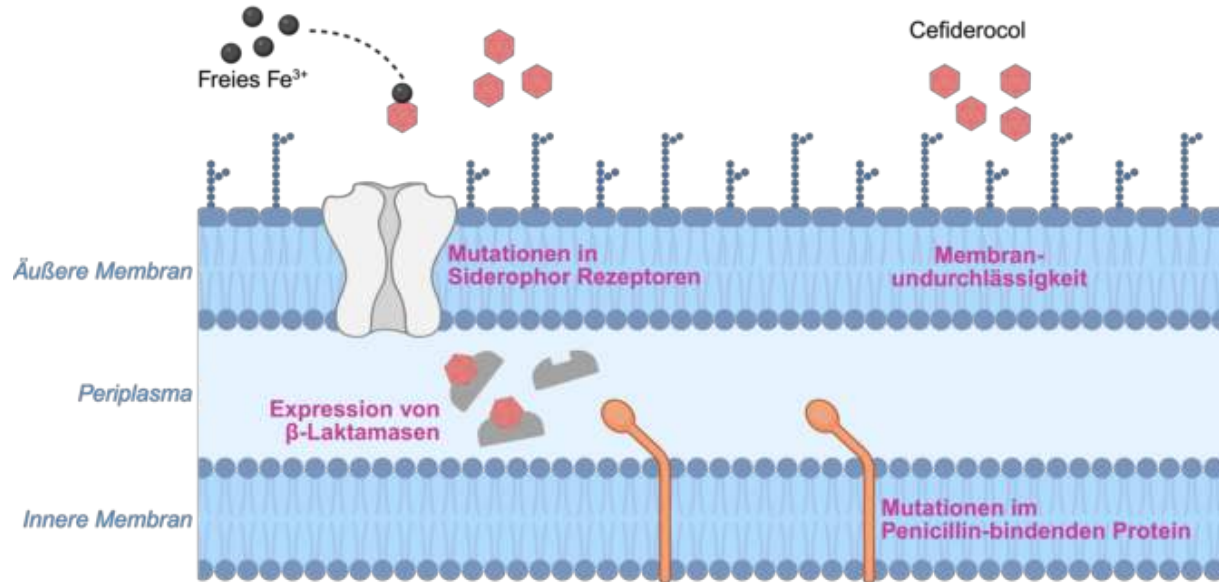
Quelle: Shutterstock (235924903)

◀ Abbildung modifiziert nach Wang L, et al. *Drug Resist Updat.* 2024; 72: 101034.

Created with BioRender.com

Cefiderocol Resistenz | Was ist bekannt?

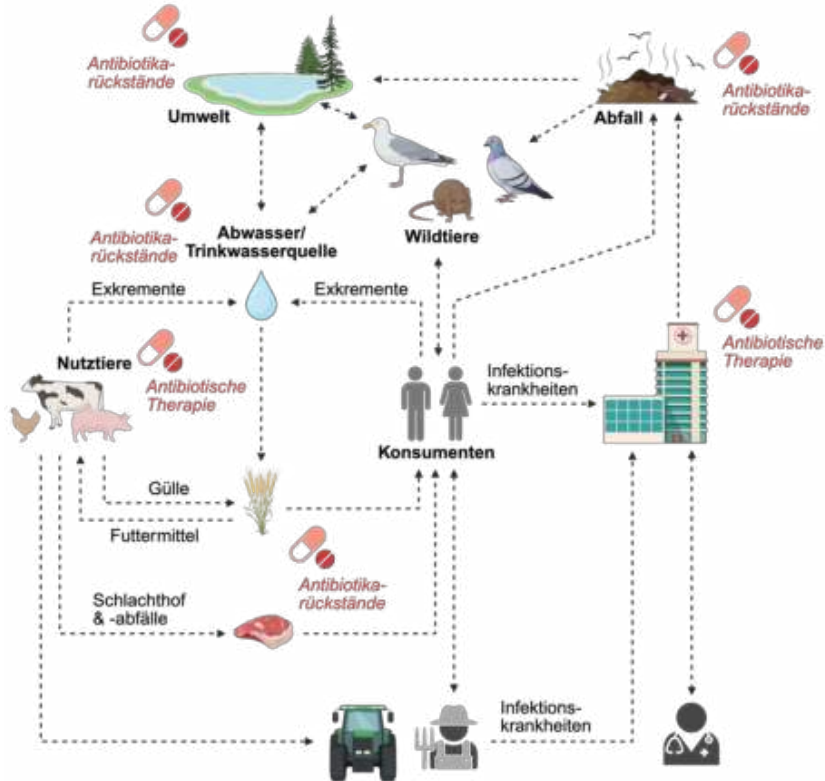
Klinische Prävalenz von Cefiderocol Resistenz: *Enterobacterales* 3.0% Karakonstantis S, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2024; 30(2): 178–188.



◀ Abbildung modifiziert nach Wang L, et al. *Drug Resist Updat.* 2024; 72: 101034.

Created with BioRender.com

Epidemiologie Cefiderocol-resistenter *Enterobacterales*



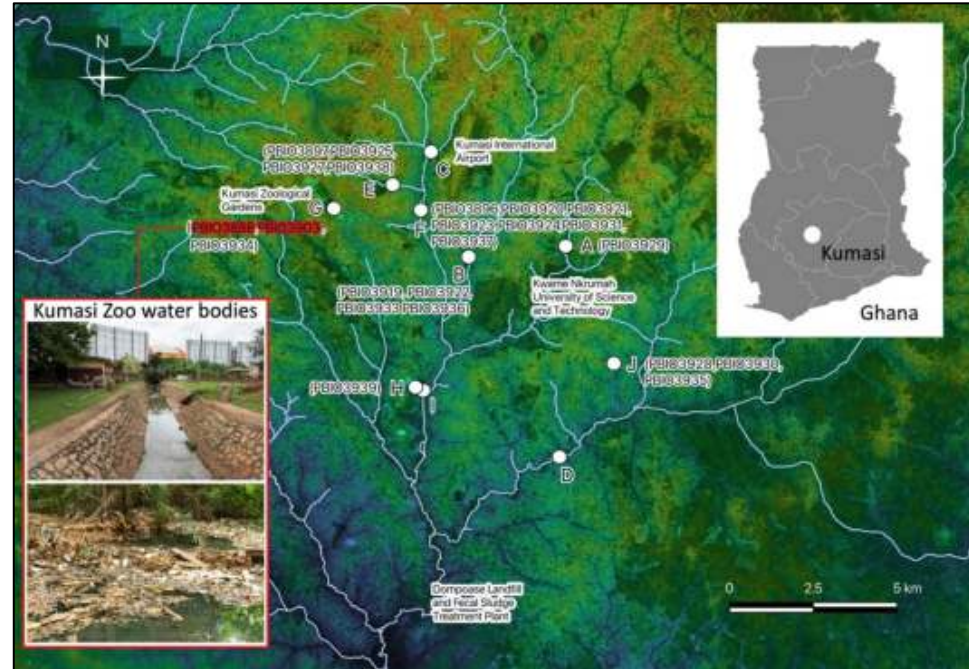
Wasser ist eine zentrale Schnittstelle zwischen den One Health Dimensionen

---+--- Verbreitung resistenter Keime

Created with BioRender.com

Cefiderocol Resistenz in Oberflächengewässern in Kumasi (Ghana)

- Probensammlung zwischen Juli und September 2021
- 75 Proben von 10 zufällig ausgewählten stadtnahen Wasserquellen
 - Insgesamt 121 ESBL*-produzierende *Enterobacterales*
 - *E. coli* (n = 85, davon 15 Carbapenemasebildner)
 - *K. pneumoniae* (n = 28, davon 6 Carbapenemasebildner)
- Zwei Carbapenem-resistente *E. coli* Stämme (ST1588; *bla*_{NDM-5}) resistent gegen Cefiderocol (MHK 4–8 µg/mL)
 - Zugrundeliegender Mechanismus: ?



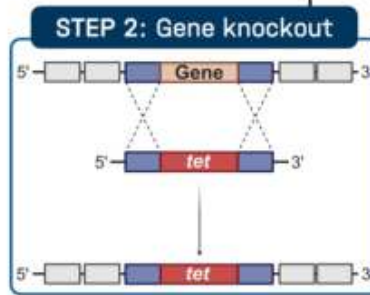
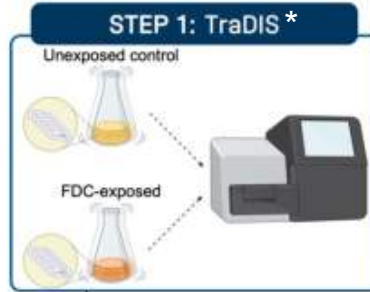
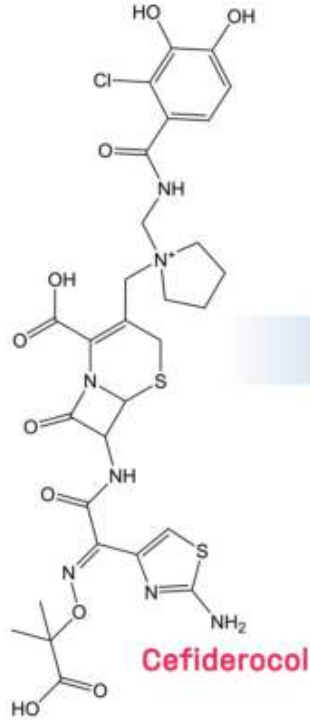
*Extended-spectrum β -Laktamase

Cefiderocol Resistenz in der Ostseereigion

- Probensammlung zwischen August 2021 und August 2022
- 124 Proben von 3 unterschiedlichen Wasserquellen
 - Insgesamt 30 ESBL-produzierende *E. coli*
- Ein *E. coli* Stamm (ST117) resistent gegen Cefiderocol (MHK 4 µg/mL)
 - Zugrundeliegender Mechanismus: ?



Welche Mechanismen führen zur Cefiderocol Resistenz?



*Transposon-directed insertion-site sequencing

Created with BioRender.com

Transposon-directed insertion-site sequencing

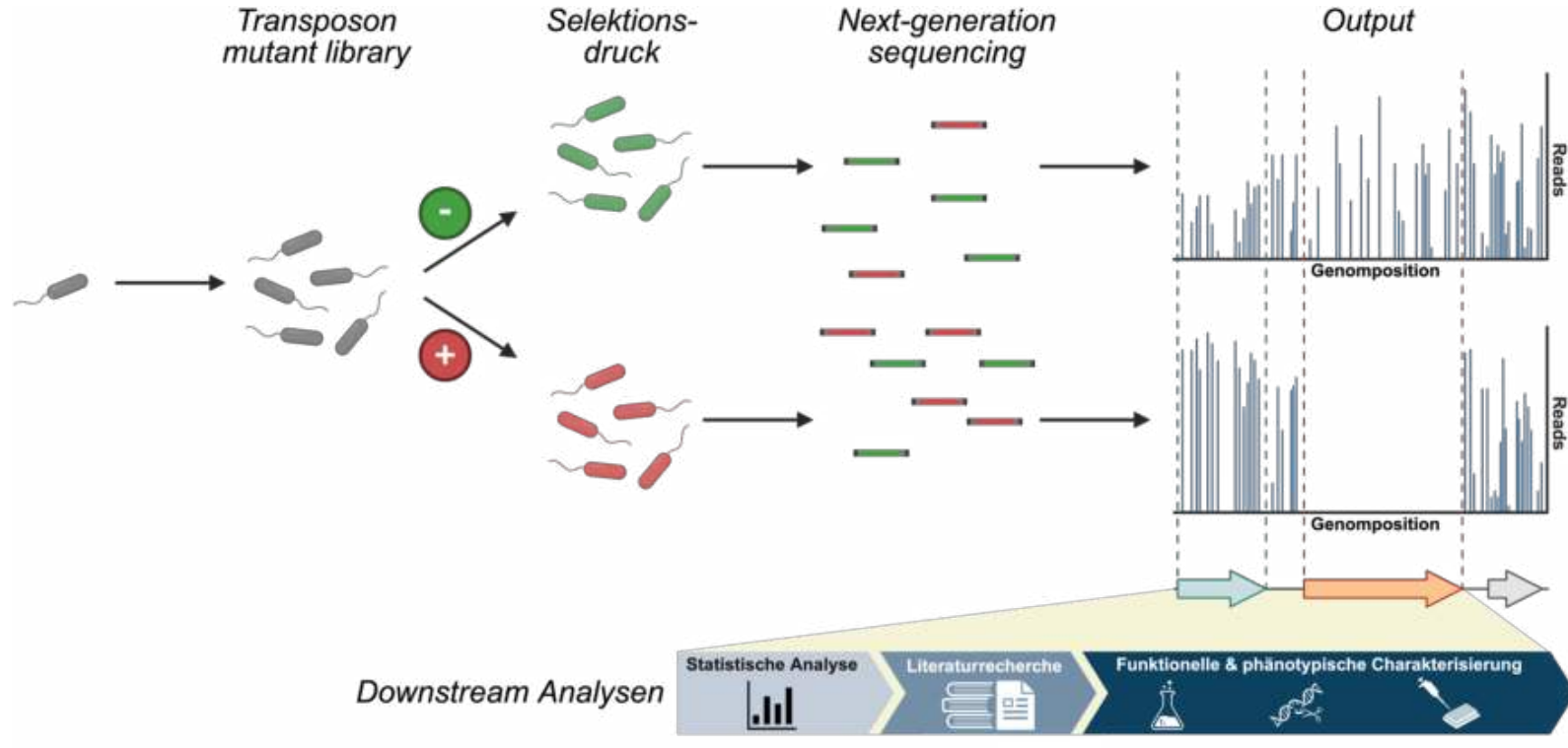
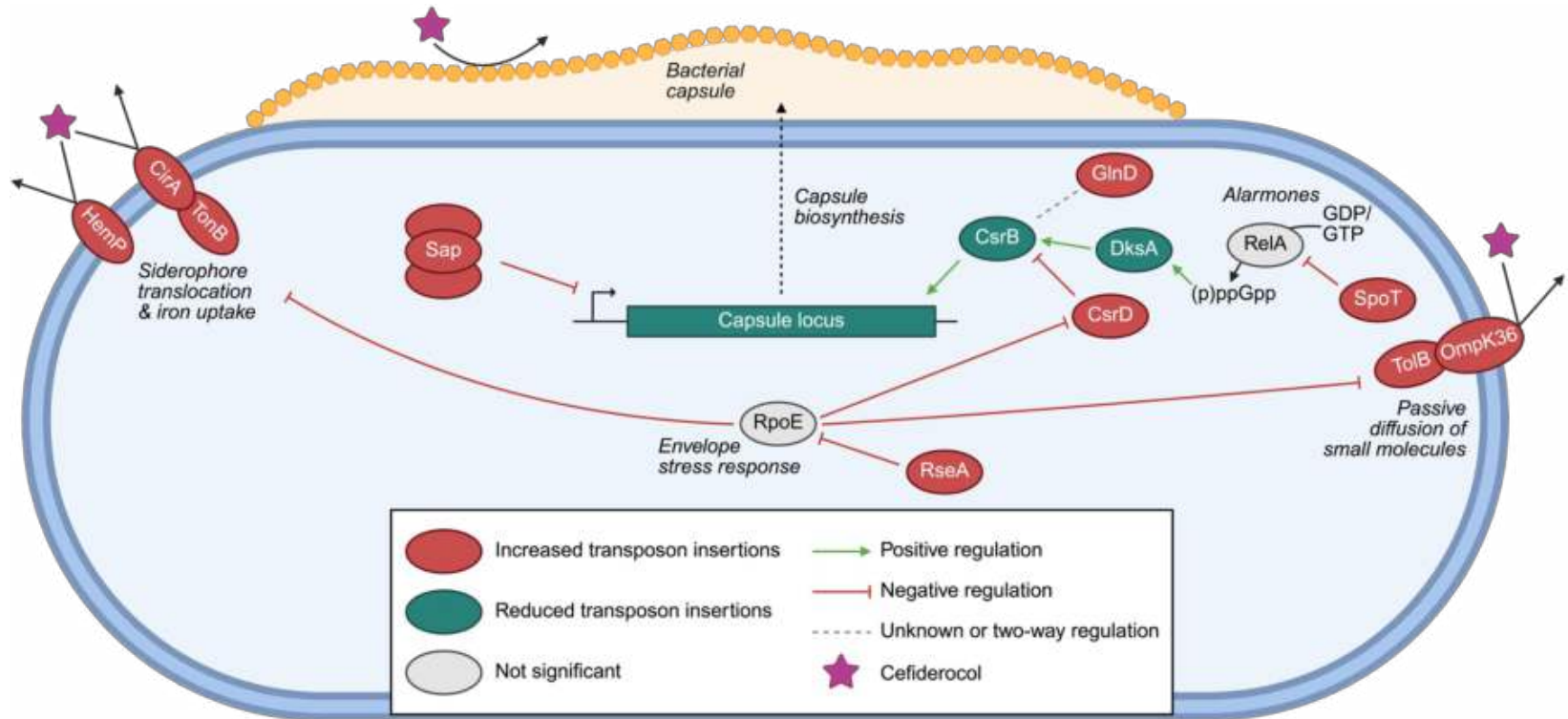


Abbildung modifiziert nach Kobras
CM, Fenton AK, Sheppard SK.
Genome Biol. 2021; 22: 123.

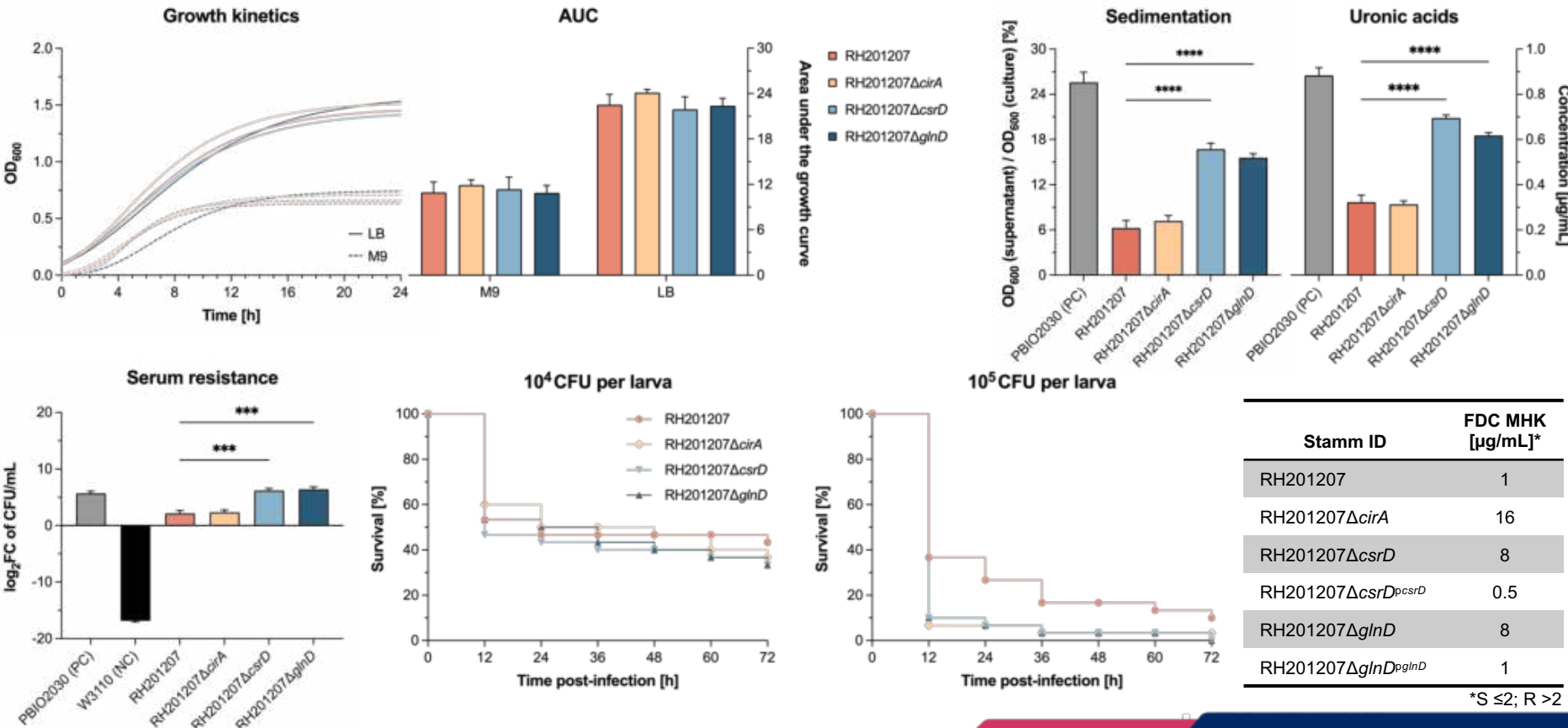
Created with BioRender.com

Cefiderocol Resistenz | Ein komplexes genetisches Netzwerk

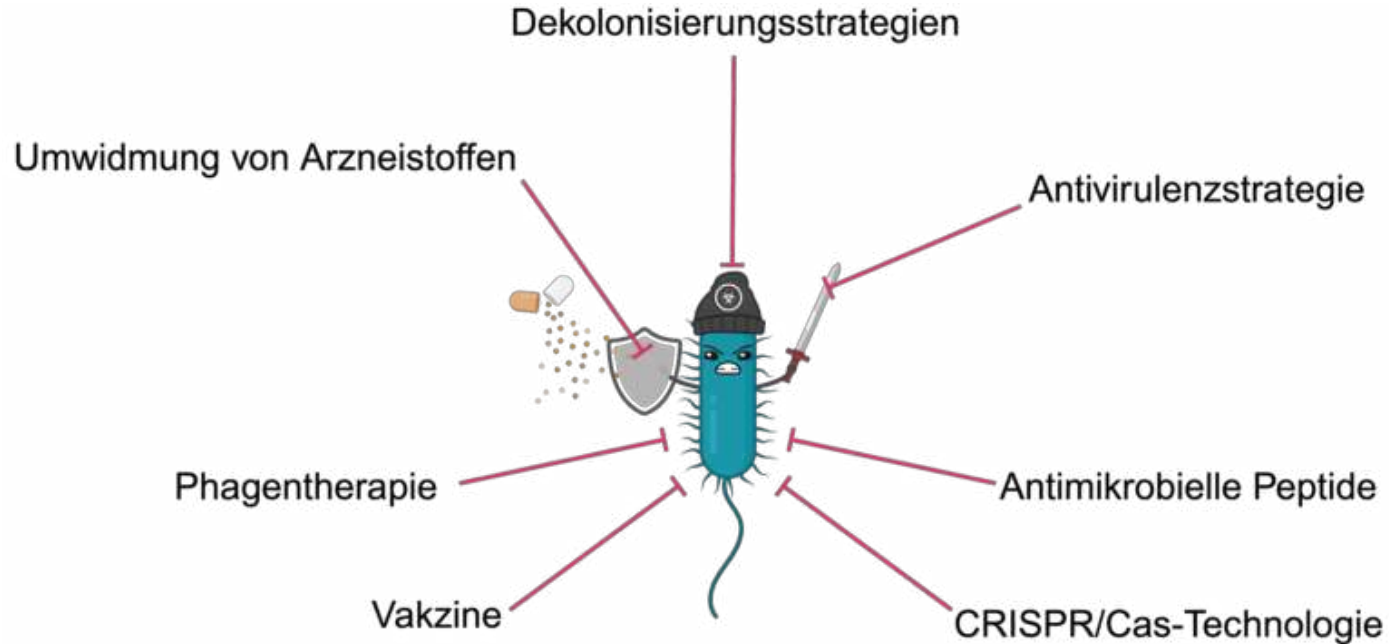


Created with BioRender.com

Cefiderocol Resistenz | Virulenzsteigerung?

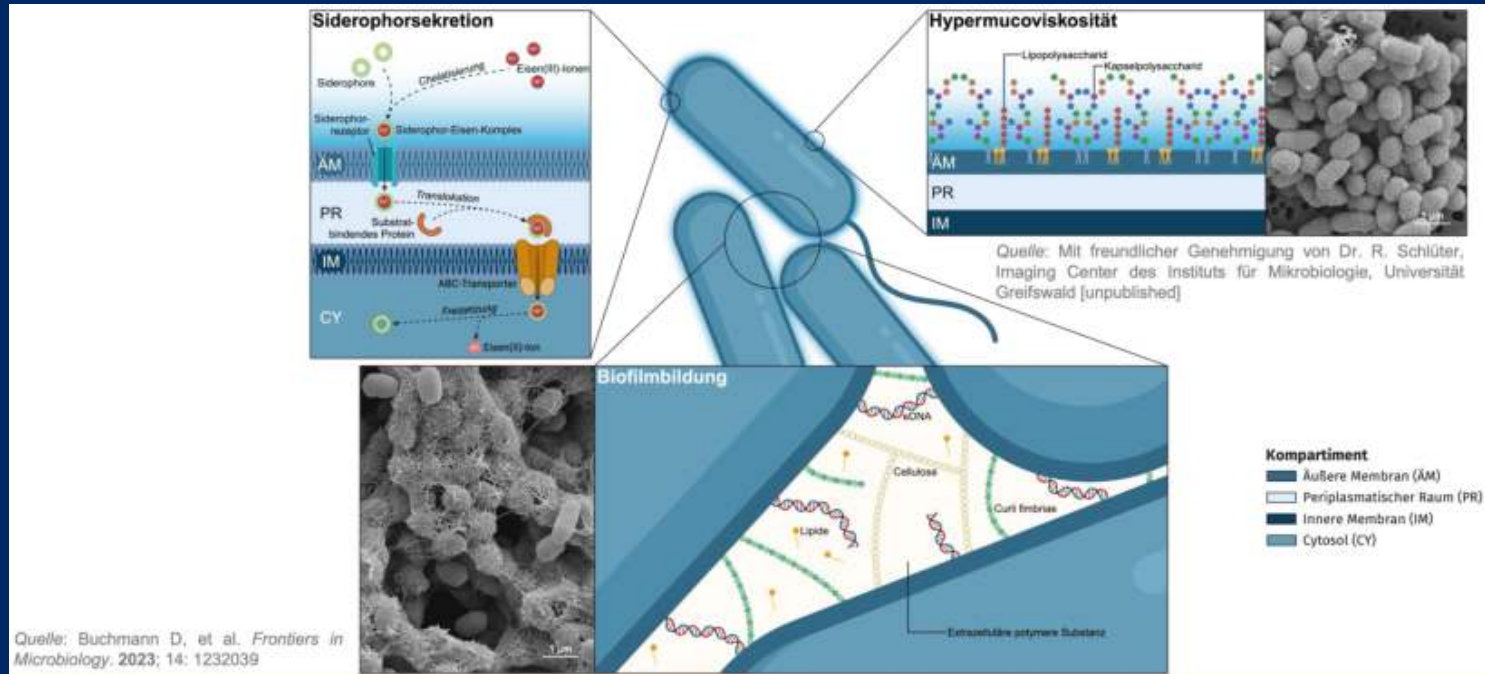


Ganzheitliche One Health Interventionen



Created with BioRender.com

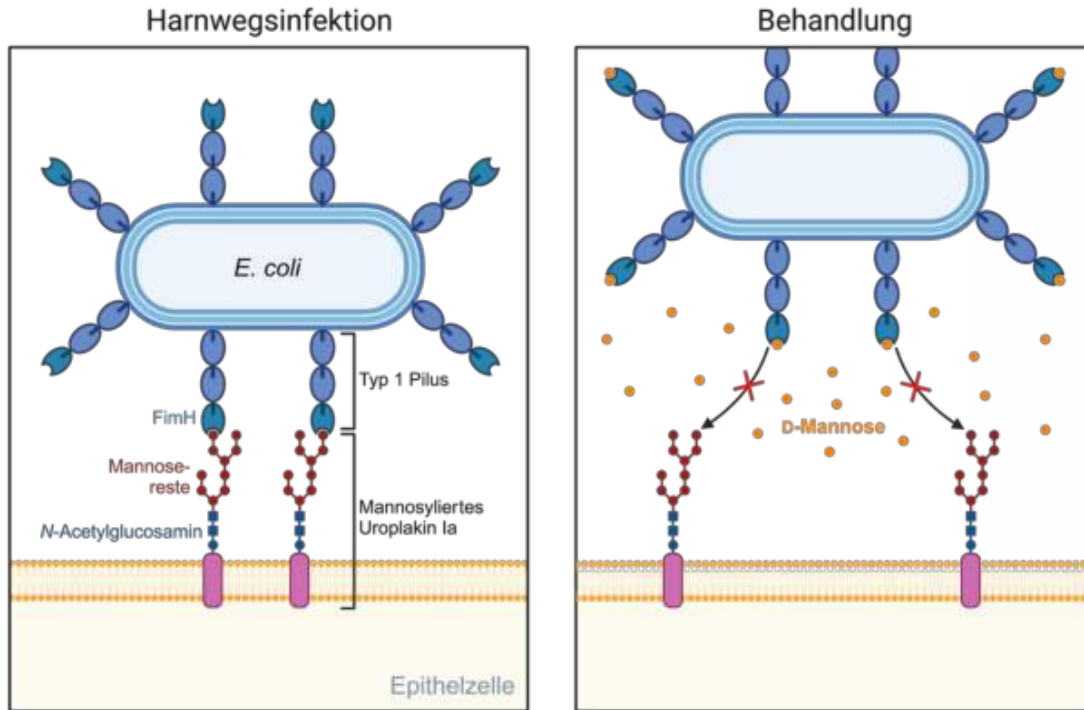
Antivirulenzstrategien | Blockierung der Virulenz statt Abtötung



Konzepte der Antivirulenz

- **Inhibition der Adhäsion:** Verhinderung der Bindung des Erregers an die Wirtszelle
- **Störung des bakteriellen Biofilms:** Hemmung der Bildung oder Abbau von Biofilmen, die es dem Erreger ermöglichen, sich vor äußeren Einflüssen zu schützen
 - (Inhibition der Biofilmbildung)
 - Eradikation bereits gebildeter Biofilme
- **Inhibition von Toxinen:** Hemmung der Synthese, Freisetzung oder Aktivität bakterieller Toxine
- **Inhibition der bakteriellen Kommunikation** (sog. *Quorum sensing*): Störung spezifischer Signale, mit denen einige Erreger die Expression von Virulenzfaktoren koordinieren
- **Invasionshemmung:** Hemmung des Eindringens in die Wirtszellen

Antivirulenzstrategien | Adhäsionsinhibitoren



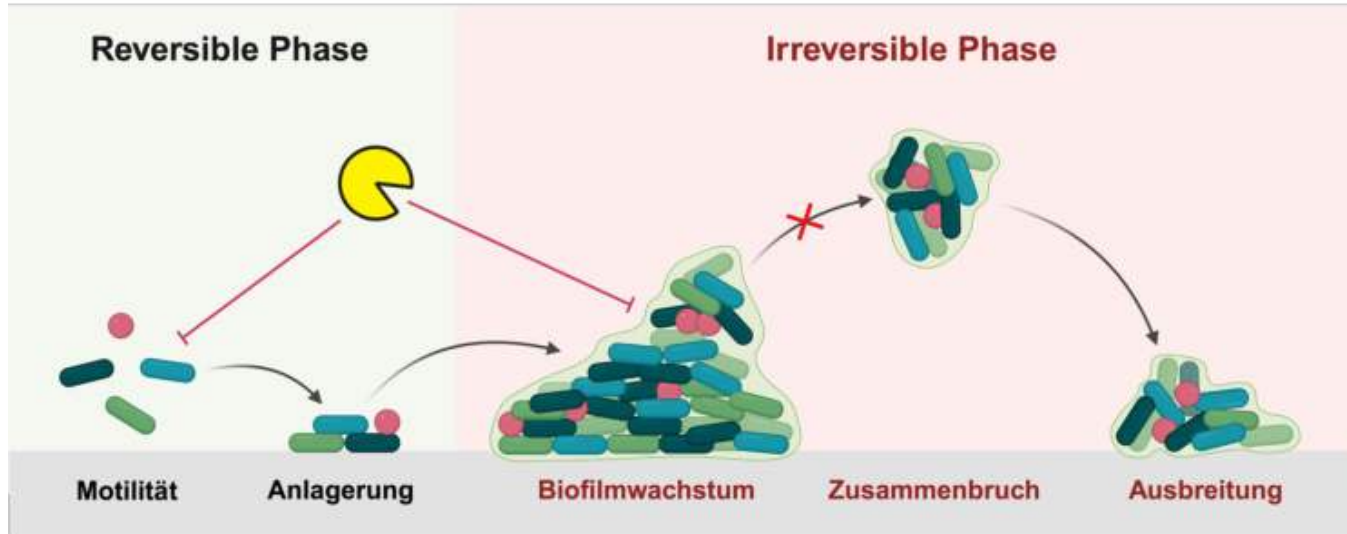
Quelle: Wagenlehner F, et al. *Antibiotics*. 2022; 11(3): 314 [modifiziert]



Quelle: Klosterfrau Healthcare Group

Created with BioRender.com

Antivirulenzstrategien | Biofilmeradikatore



Frei-bewegliche, planktonische Bakterienzellen

Einzelne Bakterien schließen sich zusammen und aktivieren bestimmte Gene, um Haftproteine zu produzieren, die als Klebstoff dienen

Innerhalb der Matrix bilden die Zellen eine Mikrokolonie, in der ständig kommuniziert wird. Sie tauschen Nährstoffe aus sowie nützliche Gene

Wenn es in einer Kolonie zu eng wird, schütten die Bakterien Signalmoleküle aus, um den Biofilm aufzulösen und sich zu zerstreuen

An einem geeigneten Ort bildet sich dann ein neuer Biofilm

ContraFect



Exebacase (CF-301)
Phase 3; MRSA

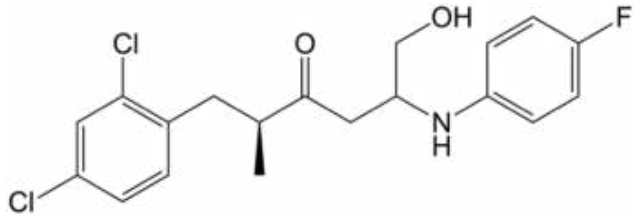
Lysando®

Artilysin (Art-085)
Präklinisch;
Carbapenem-resistente
A. baumannii &
P. aeruginosa

Created with BioRender.com

Antivirulenzstrategien | Toxininaktivatoren

MICROBIOTIX
Inc.



MBX 3357

Lead Optimization;

Carbapenem-resistente *P. aeruginosa*
(Inhibitor von Typ 3 Sekretionssystemen)

ARIDIS
Pharmaceuticals



Suvrattoxumab (AR-320)

Phase 3; MRSA

Vor- und Nachteile der Antivirulenzstrategien

Vorteile

1. Geringer Selektionsdruck

- Das Risiko der Resistenzentwicklung ist geringer, da die Hemmung der Virulenzeigenschaften für die Bakterienzelle nicht *per se* letal ist

2. Kaum Kollateralschäden

- Im Gegensatz zu Breitbandantibiotika zielen Antivirulenzstrategien gezielt auf bestimmte bakterielle Virulenzeigenschaften ab, wodurch die natürliche Mikrobiota des Wirts weniger beeinträchtigt wird

Nachteile

1. Therapieerfolg vom Immunstatus des Wirts abhängig

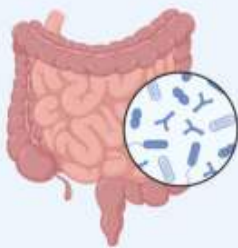
- Die Elimination des Erregers hängt von der Aktivität des Immunsystems des Wirts ab, da die Substanzen die Bakterien nicht direkt abtöten oder eliminieren

2. Fragliche Bewertung von Virulenzparametern

- Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren und Anwendung nicht-traditioneller klinischer Studiendesigns notwendig

Dekolonisierungsstrategien | Gegen das Ungleichgewicht im Mikrobiom

Gesundes Mikrobiom

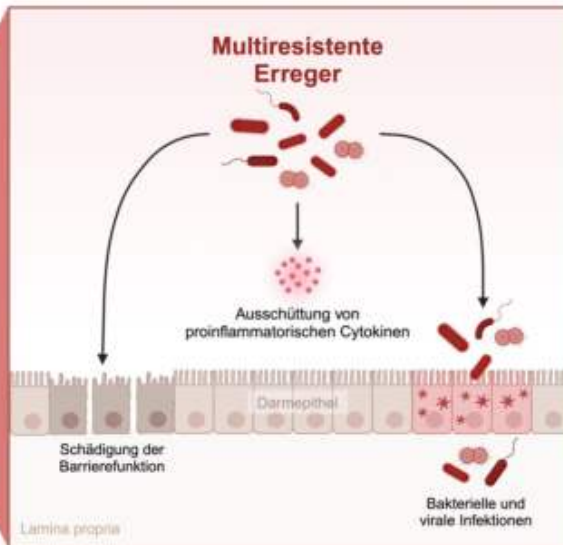


Das natürliche Darmmikrobiom verleiht eine Kolonisierungsresistenz (KR)

Dysbiotisches Mikrobiom



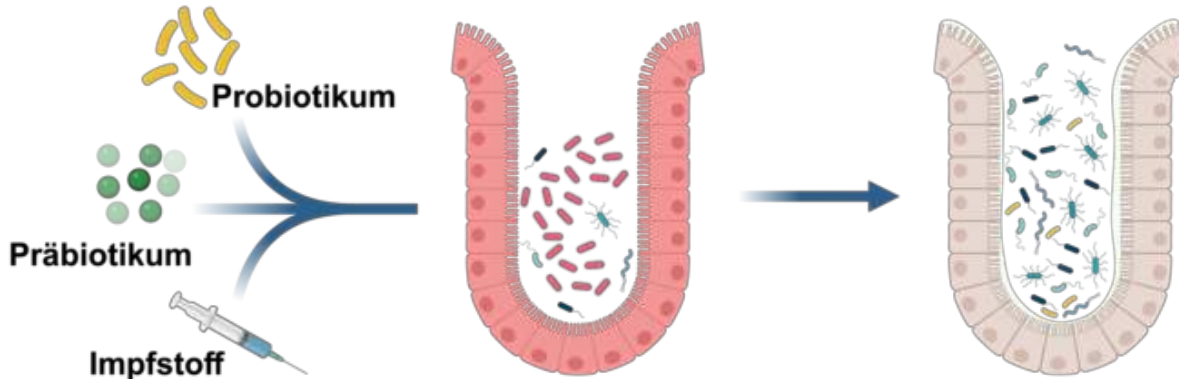
Störung des Mikrobioms kann zu einem Verlust der KR und zu einer Besiedlung mit multiresistenten Bakterien führen



Präzise Dekolonisierung durch Synergie

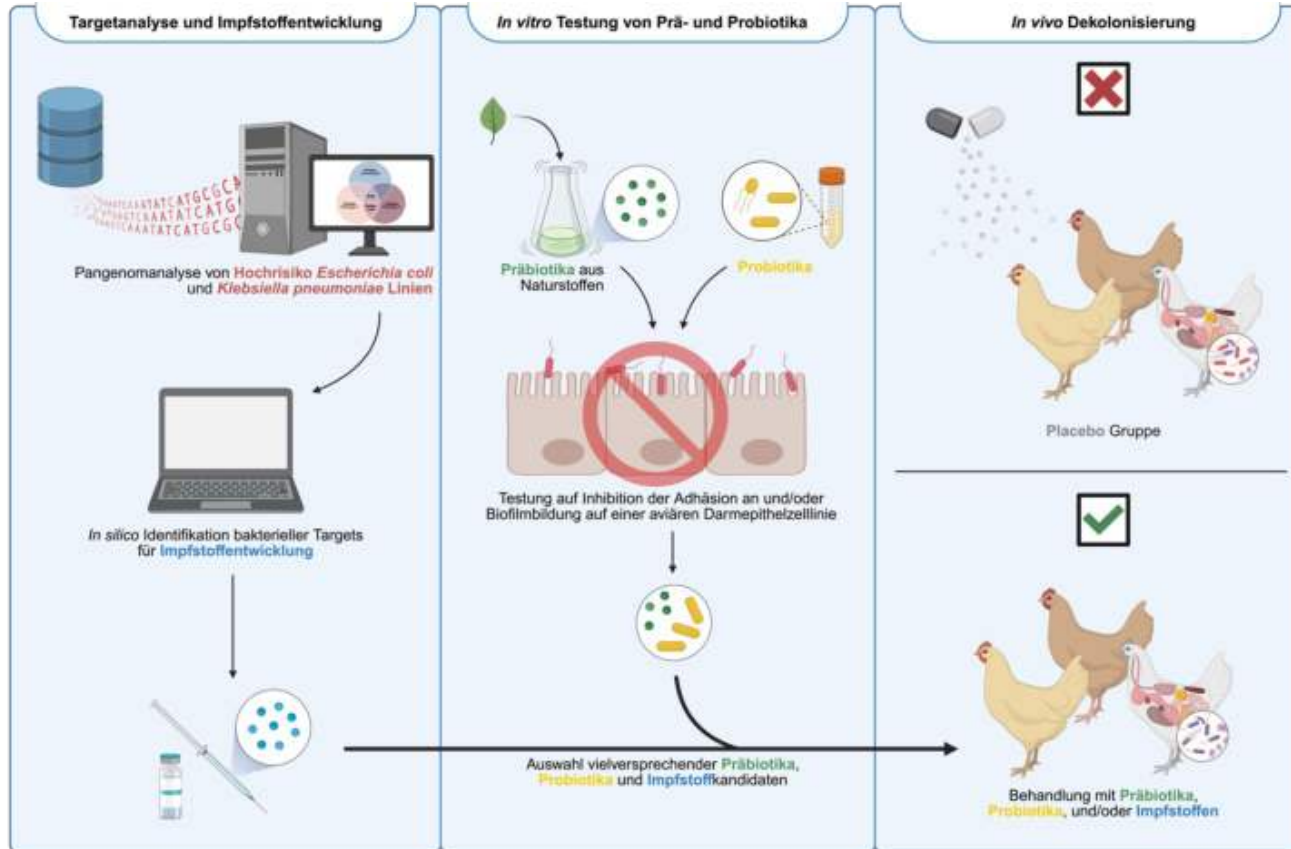
Push & Pull Effekt

- Der **Impfstoff** (Antigenpool) induziert spezifische Antikörper (IgA) im Darm, und das **Präbiotikum** stört die Biofilm- und Adhäsionsfähigkeiten, wodurch die MRE gezielt geschwächt werden („Push“)
- Das **Probiotikum** besetzt den freiwerdenden Platz und verdrängt den Erreger durch Nährstoffkonkurrenz („Pull“)

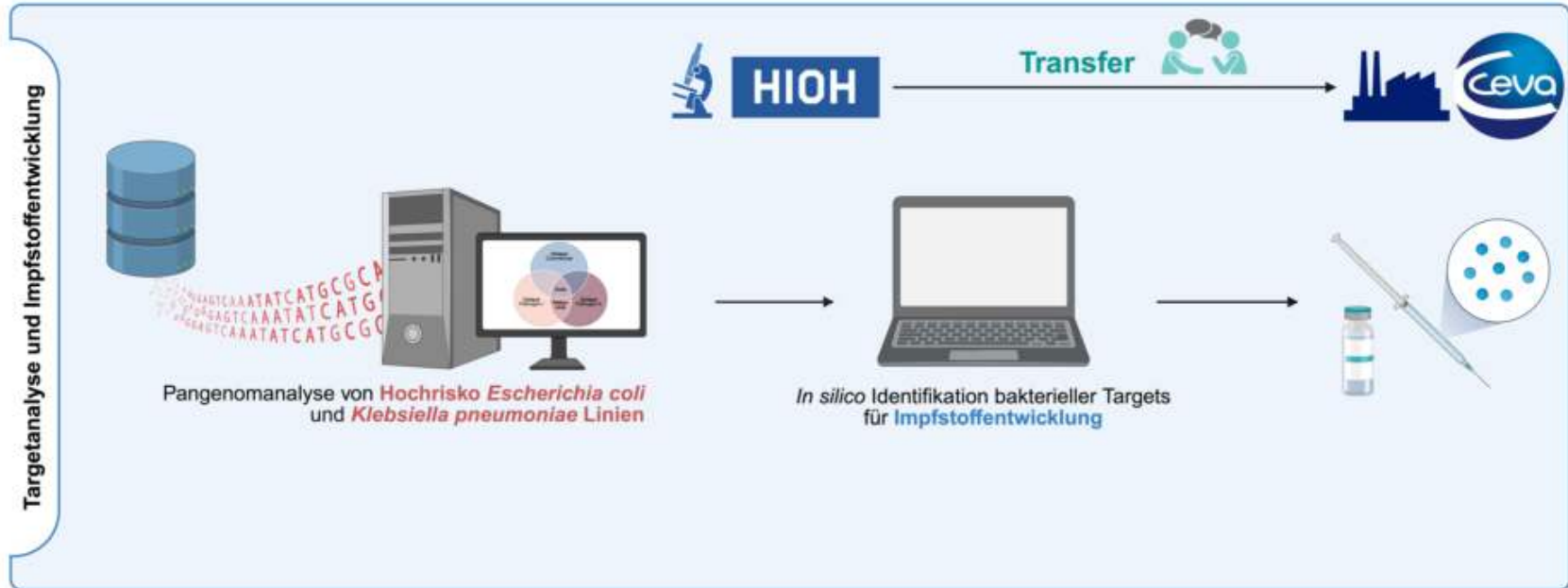


Ziel: Der MRE verschwindet, die gesunde Wirtsflora (das Mikrobiom) bleibt intakt/regeneriert sich und schützt vor Neubesiedelung

Das MDR-DEKOL Projekt



Schritt 1 | Targetanalyse und Impfstoffentwicklung

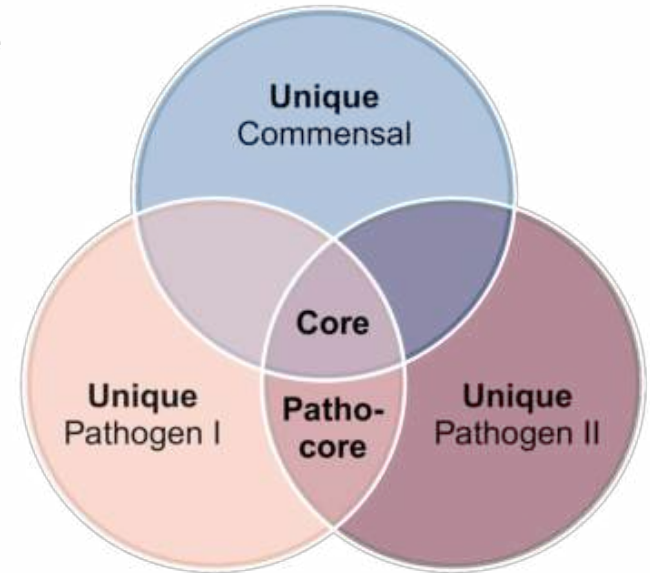
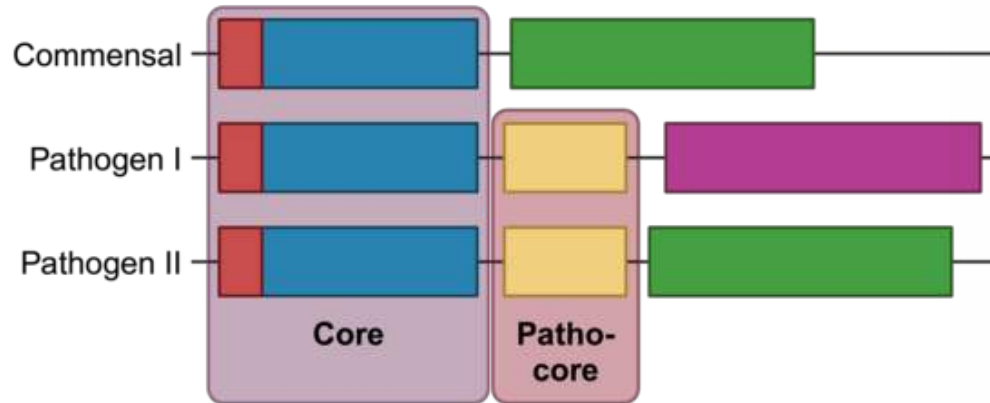


In silico Identifikation bakterieller Impfstofftargets



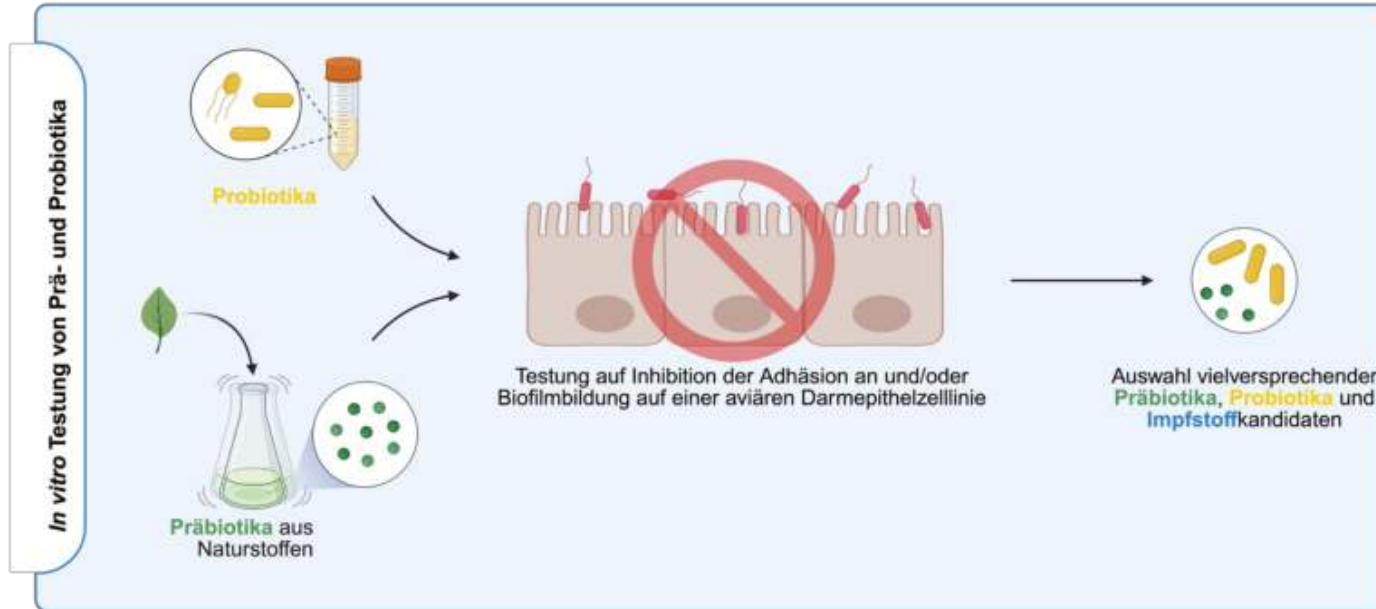
Pangenomanalyse: Clustering orthologer Proteinsequenzen
(Identität und Coverage von $\geq 95\%$)

Ziel: Identifizierung von 2 bis 3 bakterieller Targets für die
Impfstoffentwicklung für jede Spezies

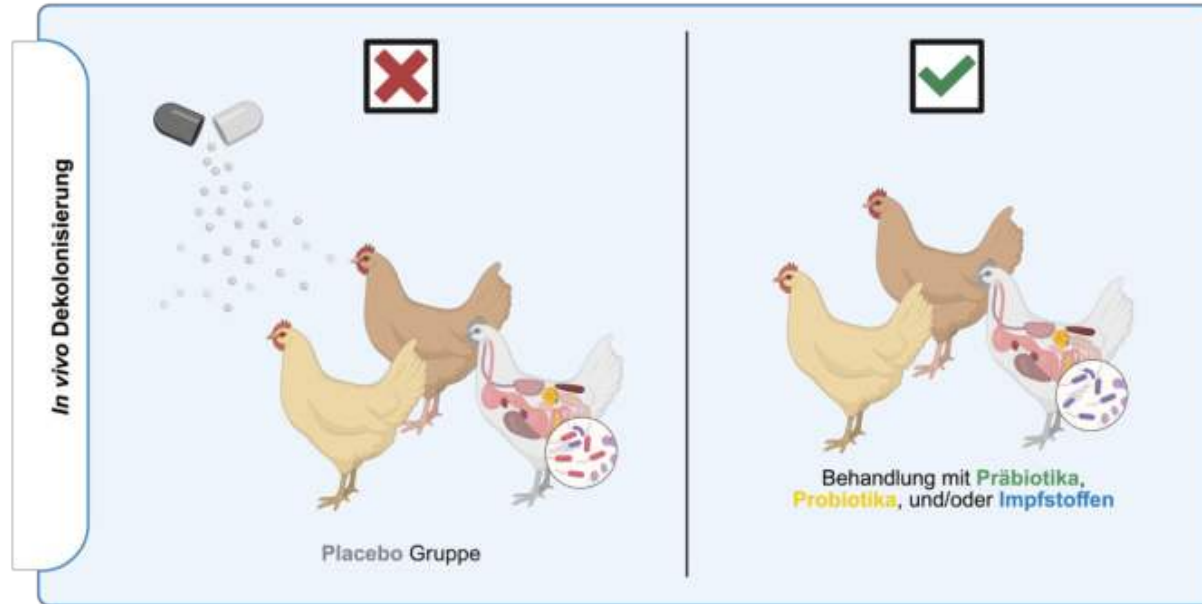


Created with BioRender.com

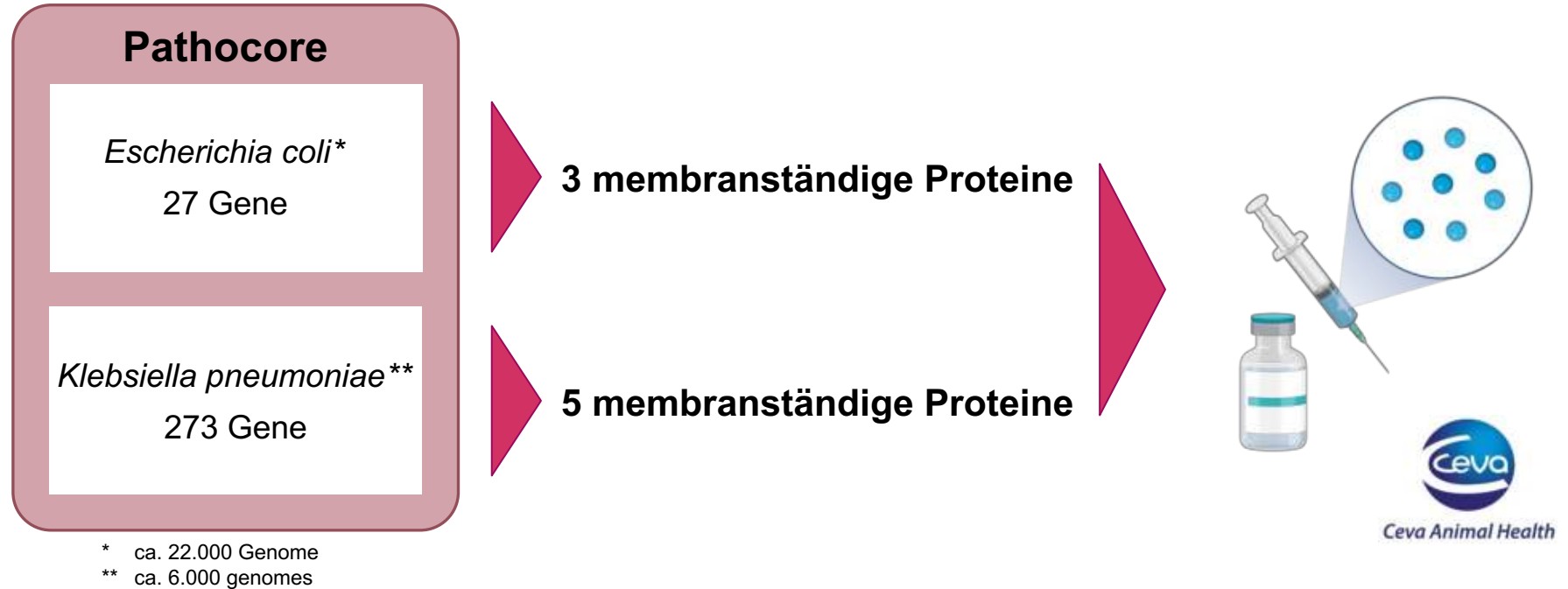
Schritt 2 | *In vitro* Testung von Prä- und Probiotika



Schritt 3 | *In vivo* Dekolonisierung



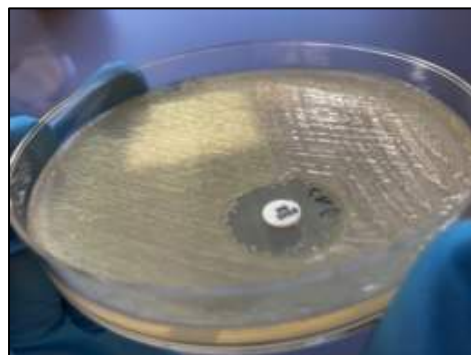
Entwicklung und Testung von Impfstoffkandidaten beruhend auf den Ergebnissen aus Schritt 1



Take-Home Message

- Antimikrobielle Resistenz ist eine One Health-Herausforderung
 - Resistenzen zirkulieren zwischen Mensch, Tier und Umwelt
- Wasser ist der Spiegel unseres Antibiotikaeinsatzes
 - Die Umwelt ist nicht nur passiver Empfänger, sondern kann aktives Reservoir oder Vektor für antimikrobielle Resistenzen sein
 - Klinische Daten allein reichen nicht aus, um die Ausbreitung und Dynamiken der Resistenzübertragung zu verstehen
 - Das Vorkommen von spezifischen Resistenzen auch ohne entsprechenden Selektionsdruck weist auf zusätzliche Faktoren hin (z.B. Schwermetalle, ökologische Fitness)
- Funktionelle Ansätze und Evolutionsstudien helfen zu verstehen wie Resistenzen sekundär vermittelt, Resistenzkosten kompensiert und sogar die Virulenz gesteigert werden können
- Lösungen müssen ganzheitlich greifen
 - Innovative Ansätze am Patienten müssen mit Umweltmaßnahmen einhergehen

Danksagung



Bundesministerium
für Forschung, Technologie
und Raumfahrt

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



jpiamr
Joint Programming Initiative
on Antimicrobial Resistance

Alexander von Humboldt
Stiftung/Foundation

Verbund
Norddeutscher
Universitäten

HIH HELMHOLTZ
Institute for One Health