

AFT

Symposium

**„Antimikrobielle Resistenzen –
Grundlagen und Ausblicke“**

17./18. März 2022

Tagungsort
Seminaris CampusHotel, Berlin

Tagungsleitung
Prof. Dr. Stefan Schwarz

Was ist Resistenz: Grundvoraussetzungen für die Resistenzbestimmung in der Routinediagnostik

Andrea T. Feßler, Anne-Kathrin Schink, Stefan Schwarz

Freie Universität Berlin, Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Zentrum für Infektionsmedizin, Fachbereich Veterinärmedizin, Berlin

Hintergrund

Resistente Bakterien stellen ein zunehmendes Problem in der Human- und Veterinärmedizin dar. Aus diesem Grund gewinnt die Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern immer mehr an Bedeutung. Verschiedene Faktoren müssen dabei berücksichtigt werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Dazu gehören die Wahl einer geeigneten Methode, das Mitführen von Qualitätskontrollen sowie die Verwendung von aussagekräftigen Bewertungskriterien.

Wahl der geeigneten Methode

Um bakterielle Krankheitserreger auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen zu prüfen, stehen - verschiedene Testmethoden, wie die Bouillon-Dilution, Agar-Dilution, der Agar-Diffusionstest und der E-Test, zur Verfügung. Dafür gibt es von verschiedenen Organisationen international anerkannte Durchführungsvorschriften, wobei die Dokumente des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), derzeit die umfassendste Sammlung von klinischen Grenzwerten für bakterielle Infektionserreger von Tieren beinhalten. F

Mitführen von Qualitätskontrollen

Bei der Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien gibt es eine Vielzahl an Parametern, die das Ergebnis der Testung beeinflussen können. Dazu zählen zum Beispiel die Zusammensetzung des Mediums, die Stabilität des getesteten Wirkstoffs, die Inokulumdichte sowie die Inkubationstemperatur und -dauer. Aus diesem Grund ist eine Validierung des Testsystems unabdingbar und wird anhand der gleichzeitigen Testung von Qualitätskontroll-Stämmen durchgeführt, für die definierte Qualitätskontroll-Bereiche für die entsprechenden Wirkstoffe vorliegen. Für die Empfindlichkeitsprüfung gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen gibt es mittlerweile eine Vielzahl an Qualitätskontroll-Bereichen für Kombinationen aus definierten Qualitätskontroll-Stämmen und antimikrobiellen Wirkstoffen, die in den jeweiligen Testvorschriften hinterlegt sind. Der gewählte Qualitätskontroll-Stamm sollte im Hinblick auf die Testparameter zur Testkollektion passen und damit eine reelle Validierung der Ergebnisse erlauben.

Verwendung von geeigneten Beurteilungskriterien

Abhängig vom Kontext der untersuchten Proben können bei der Empfindlichkeitsprüfung gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen unterschiedliche Beurteilungskriterien zum Einsatz kommen: klinische Grenzwerte und Epidemiologische Cut-off-Werte (ECOFFs/ECVs). Bei klinischen Isolaten ist es das Ziel, einen künftigen Behandlungserfolg abzuschätzen. Dabei werden die Ergebnisse in folgende Kategorien eingeteilt: empfindlich (Therapieerfolg bei normaler Dosierung ist zu erwarten), intermediär (Therapieerfolg ist fraglich, ggf. mit erhöhter Dosierung möglich) und resistent (Therapieerfolg ist nicht zu erwarten).

Die Erarbeitung klinischer Grenzwerte basiert auf verschiedenen Parametern, u. a. den minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) einer ausreichend großen Anzahl der jeweiligen Zielbakterien gegenüber dem entsprechenden antimikrobiellen Wirkstoff, den Ergebnissen klinischer Studien, sowie pharmakologische Daten des Wirkstoffs in der betreffenden Tierart. Dementsprechend sind klinische Grenzwerte spezifisch für eine Kombination aus antimikrobiellem Wirkstoff, zu bekämpfenden Bakterien, betroffener Tierart und betroffenem Organsystem. Im Vergleich dazu werden Bakterien anhand von ECOFFs in die Kategorien Wildtyp und Nicht-Wildtyp eingeteilt. ECOFFs werden rein mathematisch anhand der Verteilung der MHKs oder Hemmhofdurchmesser (HHDs) eines hinreichend großen Testkollektivs berechnet. Hierbei unterscheiden sich Isolate mit erworbenen Resistenzeigenschaften (Nicht-Wildtyp) in einer meist bimodalen Verteilung von denen der Wildtyp-Population (ohne erworbene Resistenzeigenschaften). Klinische Grenzwerte und ECOFFs können sich über die Zeit ändern. Daher ist es wichtig, immer die aktuell gültigen Bewertungskriterien anzuwenden.

Fazit

Da es sich bei der Empfindlichkeitsprüfung von antimikrobiellen Wirkstoffen und Bioziden um komplexe Testsysteme handelt, ist die genaue Beachtung der Protokolle und das Mitführen von Qualitätskontrollen unabdingbar, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Resistenzmechanismen bei Bakterien und Verbreitung von Resistenzen über Stamm-, Spezies- und Genusgrenzen

Stefan Schwarz, Anne-Kathrin Schink, Andrea T. Feßler

Freie Universität Berlin, Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Zentrum für Infektionsmedizin, Fachbereich Veterinärmedizin, Berlin

Hintergrund

Bodenbakterien und Pilze bilden antimikrobielle Wirkstoffe (u.a. Tetracykline, Aminoglykoside, Penicillin, Makrolide), die ihnen Vorteile gegenüber anderen Mikroorganismen bei der Besiedlung von Lebensräumen und bei der Konkurrenz um Nährstoffe verschaffen. Bakterien, die in der Umgebung dieser Wirkstoffproduzenten leben, müssen befähigt sein, sich gegen diese antimikrobiellen Wirkstoffe zu schützen. Dementsprechend datieren die Anfänge der bakteriellen Resistenzentwicklung auf Grund dieser Co-Evolution in eine Zeit lange vor der klinischen Nutzung antimikrobieller Wirkstoffe in Humanmedizin, Veterinärmedizin, Aquakultur oder Hortikultur.

Resistenzmechanismen

Generell unterscheidet man zwischen intrinsischer und erworbener Resistenz. Intrinsische Resistenz ist eine spezies- oder genuspezifische Eigenschaft und basiert auf der Unzugänglichkeit oder dem Fehlen von Zielstrukturen für die antimikrobiellen Wirkstoffe, der Präsenz von Effluxsystemen oder der Produktion von spezies-spezifischen inaktivierenden Enzymen. Erworbene Resistenz dagegen ist eine stammspezifische Eigenschaft und basiert auf diversen Resistenzmechanismen. Man unterscheidet drei grundlegende Resistenzmechanismen: (i) enzymatische Inaktivierung antimikrobieller Wirkstoffe, (ii) verminderte intrazelluläre Anhäufung antimikrobieller Wirkstoffe und (iii) strukturelle Veränderungen der zellulären Angriffsstellen für antimikrobielle Wirkstoffe. Bei der enzymatischen Inaktivierung bilden Bakterien entweder Enzyme, die die Wirkstoffmoleküle durch Anheftung von Acetyl-, Adenyl- oder Phosphatgruppen chemisch modifizieren oder Enzyme, die bestimmte Wirkstoffe hydrolytisch spalten.

Die verminderte Anhäufung von antimikrobiellen Wirkstoffen in der Bakterienzelle kann auf einem verminderten Influx oder einem vermehrten Efflux der Wirkstoffe beruhen. Beim verminderten Influx modifizieren die Bakterien ihre äußere Membran, so dass diese eine Permeabilitätsbarriere für die Wirkstoffe darstellt. Dies kann beispielsweise durch Herunterregulierung/Modifizierung von Porinen, die als Eintrittsporten für Wirkstoffe fungieren, erfolgen. Der verstärkte Transport von antimikrobiellen Wirkstoffen aus der Bakterienzelle ist durch Aufregulierung bereits vorhandener Effluxsysteme oder durch Erwerb von Genen, die für neue wirkstoffspezifische Effluxsysteme kodieren, möglich. Veränderungen an den zellulären Angriffsstellen für antimikrobielle Wirkstoffe bewirken, dass Wirkstoffe nicht mehr effizient binden können. Dies kann durch Mutationen (Fluorchinolon- oder Rifampicinresistenz), chemische Modifikationen (Makrolid- oder Oxazolidinonresistenz), den Schutz der Angriffsstellen (Tetracyklinresistenz) oder das Ersetzen empfindlicher Zielstrukturen durch funktionell analoge, aber resistente Zielstrukturen erfolgen (Sulfonamid- und Trimethoprimresistenz).

Mobile genetische Elemente

An der Ausbreitung von Resistenzgenen sind fünf wichtige mobile genetische Elemente beteiligt: Plasmide, Transposons, Integrative und konjugative Elemente (ICEs), Genkassetten und „Translocatable Units“ (TUs). Alle diese Elemente bestehen aus doppelsträngiger DNA und variieren in ihren Größen. Plasmide liegen extrachromosomal vor und sind zur autonomen Replikation befähigt, alle anderen Elemente müssen zwecks Replikation entweder in die chromosomale DNA oder Plasmide der Wirtszelle integrieren. Integrative und konjugative Elemente sind immer konjugativ, d.h. sie können aus eigener Kraft die Bakterienzelle wechseln. Transposons und Plasmide können konjugativ sein. Der Ortswechsel von Transposons und ICEs erfolgt über Transposition, der der Genkassetten und TUs über Rekombination.

Transferwege

Bei Bakterien gibt es vier grundlegende Wege des horizontalen Gentransfers: Transformation, Transduktion, Konjugation und Mobilisierung. Während die Transformation die Aufnahme freier DNA durch kompetente Bakterien beschreibt, erfolgt bei der Transduktion ein DNA-Transfer mittels Bakteriophagen. Die Konjugation beschreibt den Selbsttransfer konjugativer Elemente (Plasmide, Transposons, ICEs) von einer Bakterienzelle zur nächsten, wobei der Transferapparat auch von nicht-konjugativen Plasmiden im Rahmen von deren Mobilisierung genutzt werden kann. Voraussetzungen für einen effizienten horizontalen Resistenzgentransfer sind: (i) enger räumlicher Kontakt zwischen den Bakterien, (ii) die Lokalisation der Resistenzgene auf mobilen genetischen Elementen und (iii) ein Selektionsdruck, der meist durch die Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen erfolgt. Mobile genetische Elemente können zwischen Bakterien der gleichen sowie unterschiedlicher Spezies und Genera ausgetauscht werden. Der Transfer von Resistenzgenen zwischen Makroorganismen (Menschen, Tiere) erfolgt in der Regel über den Transfer resistenter Bakterien. Dies erklärt das Vorkommen des gleichen Resistenzgens bei unterschiedlichen Bakterien von Menschen, Tieren und aus der Umwelt.

Fazit

Bakterien können sich auf vielfältige Weise effizient gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen schützen und ihre Resistenzeigenschaften untereinander austauschen. Ein sorgsamer Umgang mit antimikrobiellen Wirkstoffen ist unverzichtbar, um den Selektionsdruck zu verringern und die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren antimikrobiellen Wirkstoffe zu erhalten.

Antimicrobial resistance in bacteria from animals

Engeline van Duijkeren

National Institute for Public Health and the Environment, Centre for Zoonoses and Environmental Microbiology, Bilthoven, Netherlands

Antimicrobial agents are important for the treatment of bacterial infections not only in humans, but also in animals. Many antimicrobial classes used in animals are the same as those used in human medicine. Following extensive use in humans, food-producing animals and companion animals, acquired resistance among pathogens and commensal bacteria has emerged. Bacteria harboring resistance to antimicrobials can be found in animals, food products and the environment. Animal faeces is an important reservoir of resistant bacteria. The environment can be polluted by manure used to fertilize soil or manure run offs from farms. Antimicrobial resistance (AMR) in bacteria from animals not only complicates treatment of bacterial infections in animals. Humans can be exposed to antimicrobial-resistant bacteria originating from animals through a wide range of sources and transmission pathways, e.g through direct contact with animals, through consumption of contaminated food products or through exposure through the environment. Therefore, it is important to address AMR in a One Health context. Examples of resistant bacteria that can be transmitted between animals and humans are extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing and AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales, colistin-resistant Enterobacterales and livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA).

Sales of antimicrobial veterinary medicinal product (AVMPs) are monitored by the Netherlands Veterinary Medicines Institute (SDa, Diergeeneesmiddelenautoriteit). In the Netherlands, a decrease in sales of antimicrobials for veterinary use by 69.0 % was attained over the years 2009-2020. The use of antibiotics of critical importance to human health care (especially cephalosporins of 3rd and 4th generation) was reduced to an absolute minimum (Nethmap/Maran 2021).

In the Dutch Nethmap/Maran report, the susceptibility test results for the food-borne pathogens *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* O157 and the commensal organism *E. coli* in isolates from food-producing animals are reported each year. EU legislation on monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria includes susceptibility testing of mandatory panels of antimicrobials. In addition, this report also includes the results of screening for ESBL/AmpC producing Enterobacteriaceae in livestock and meat, carbapenemase producing Enterobacteriaceae in livestock, companion animals and seafood, colistin resistance in *E. coli* in livestock and meat, and since 2018 also MRSA in livestock and meat. Resistance to all antimicrobials shows a decreasing trend in indicator *E. coli* since the reduction of the use of antimicrobials in veterinary medicine started. The highest resistance levels are generally seen for ampicillin, tetracycline, sulfamethoxazole and trimethoprim. These drug classes are the most frequently used classes in veterinary medicine in The Netherlands.

Since the late 1990s, ESBL-producing and AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, in particular ESBL-producing *E. coli* (ESBL-E), have emerged globally. The spread of ESBL/AmpC producers has become a major issue in both animals and humans, particularly due to the plasmidic dissemination of most of these ESBL genes.

In the Netherlands, the prevalence of ESBL-E carriage in the population at large is approximately 5%. Partial overlap of ESBL/AmpC genes and/or plasmids from human ESBL/AmpC-producing *E. coli* with those of animal origin might indicate ongoing interspecies transmission, but there are also considerable differences in the prevalences of certain ESBL-types between animals and humans in Europe, leaving the question open as to what extent livestock and companion animals contribute to the spread of ESBL-producing bacteria in humans. Infections with ESBL-E in humans are usually preceded by asymptomatic carriage, for which attributions to animal, food, environmental, and human sources remain unquantified. The same holds for other AMR bacteria, such as colistin-resistant Enterobacterales. The most important risk factor for carriage of LA-MRSA is professional contact with livestock, especially pigs, veal calves and poultry. In the Netherlands, persons carrying or infected with LA-MRSA do not always report contact with livestock. The transmission routes of these cases remain unclear. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria from animals and the reduction of the overuse of antimicrobials in animals is important in order to preserve their effectiveness for both humans and animals in the future.

Antimikrobielle Resistenz bei Bakterien von Menschen

Robin Köck

Institut für Hygiene, DRK Kliniken Berlin

Antimikrobielle Resistenzen erschweren die gezielte und die kalkulierte Therapie von Infektionskrankheiten. In der Humanmedizin bestehen im Krankenhaus die folgenden Hautindikationsgebiete für eine Antiinfektivatherapie:

Infektionsart	Bakterielle Haupterreger
Harnwegsinfektionen	<i>E. coli</i>
Ambulant erworbene Pneumonie	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>L. pneumophila</i>
Beatmungs-assoziierte Pneumonie	Enterobacterales (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> complex, <i>E. coli</i> u.a.), <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Haut-Weich-Gewebeinfektionen	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> ; nosokomial auch Enterobacterales, <i>A. baumannii</i> complex, <i>P. aeruginosa</i>
Postoperative, intraabdominelle Infektionen	Enterobacterales (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> complex, <i>E. coli</i> u.a.), Enterokokken, Anaerobier

Für die Surveillance der antimikrobiellen Resistenz stehen in Deutschland verschiedene Systeme zur Verfügung (z.B. ARS.RKI, EARS-Net), welche die Empfindlichkeit gegenüber wichtigen Substanzen kontinuierlich aus klinischen Routinedaten erfassen.

Positiv hervorzuheben sind die guten Penicillin-Empfindlichkeiten bei Pneumokokken und A-Streptokokken. Dies erlaubt weiterhin eine kalkulierte Therapie von Pneumonien im ambulanten Versorgungsbereich mit Aminopenicillinen, sowie den kalkulierten Einsatz von Penicillin G bei Erysipeltherapien. Bemerkenswert ist auch der starke Rückgang der Oxacillin-Unempfindlichkeit bei *S. aureus* (MRSA) von >21% der *S. aureus*-Isolate in 2005 auf 6-7% in 2019, was vor allem mit einer Senkung der Last von nosokomialen MRSA-Infektionen verbunden ist. Im Bereich der stationären Versorgung ist die weiterhin günstige Empfindlichkeit von Enterobacterales gegenüber Carbapenemen (z.B. Meropenem, <0,5% resistent) hervorzuheben, was die Verwendung dieser Substanzklasse (neben Piperacillin/Tazobactam) für die kalkulierte Therapie kritisch Kranker (z.B. Sepsis auf Intensivstation) mit vermuteter Infektion durch Gramnegative Erreger ermöglicht. Auch zur leitliniengerechten Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen stehen zahlreiche Substanzen zur Verfügung (z.B. Fosfomycintrometamol Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam), die alle günstige Empfindlichkeitsraten haben.

Kritisch zu bewerten ist jedoch die Zunahme von Carbapenemresistenzen durch Bildung von Carbapenemasen bei Enterobacterales (n=4749 gemeldete Fälle in 2019, vor allem *K. pneumoniae*) und *A. baumannii* (n=780 gemeldete Fälle in 2019). Oft spielen dabei regionale Übertragungen im Gesundheitseinrichtungen und Kontakte zum Gesundheitswesen in Süd/Osteuropa eine Rolle. Auch die deutliche Zunahme von schweren, nosokomialen Infektionen durch Vancomycin-resistente *E. faecium* (VRE) führt zum vermehrten Einsatz von Alternativsubstanzen wie Daptomycin und Linezolid. 2019 waren 25,6% der bei

Blutstrominfektionen nachgewiesenen *E. faecium*-Isolate VRE. Ebenfalls Sorge bereiten das Auftreten von Multiresistenzen bei *P. aeruginosa* und die kontinuierlich hohen Unempfindlichkeitsraten (2019) von *E. coli* (11,3%) und *K. pneumoniae* (11,9%) gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation (z.B. Ceftriaxon) durch Bildung von Extended-Spektrum Betalactamasen (ESBL), bzw. von *E. coli* gegenüber Trimethoprim (24,3%).

Neben der Entwicklung der antimikrobiellen Resistenz für die genannten Erreger ist in der nächsten Zeit vor allem auf die Empfindlichkeit von Makroliden zu achten, da hier die klinischen Leitlinien zur Therapie ambulanter Pneumonien seit 2021 eine präferenzielle Verwendung von Azithromycin gegenüber Clarithromycin (aufgrund weniger unerwünschter Wirkungen) empfehlen. Azithromycin könnte jedoch aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften stärker die Entwicklung von Makrolidresistenzen fördern. Im Hinblick auf potenziell zoonotische antimikrobielle Resistenzen ist auch das Vorkommen Colistinresistenz vermittelnder *mcr*-Gene bei Enterobacterales zu monitorieren.

Übertragbare Antibiotikaresistenzen in Boden- und Pflanzen-assoziierten Bakterien

Kornelia Smalla

Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Institut für Epidemiologie und Pathogendiagnostik, Braunschweig

Die meisten Umweltbakterien sind sehr häufig natürlicherweise resistent gegenüber Antibiotika, denn viele Bodenbakterien produzieren Antibiotika oder leben in deren Gemeinschaft. Umweltbakterien werden daher oft als Reservoir von Antibiotikaresistenzen betrachtet, die unter Selektionsdruck von Antibiotika auf Plasmide mobilisiert werden können. Mit der Nutzung von Gülle, Gärresten und Klärschlämmen, aber auch durch Beregnungswasser werden Antibiotika, Schwermetall- und Desinfektionsmittel zusammen mit Nährstoffen und Bakterien, die Mehrfachresistenzen auf konjugativen oder mobilisierbaren Plasmiden tragen, in den Boden eingebracht (Binh et al., 2008; Blau et al., 2019; Wolters et al., 2019). Die Bioverfügbarkeit der eingetragenen Mikroschadstoffe hängt wesentlich von deren physikochemischen Eigenschaften, aber auch vom Bodentyp ab. Häufig werden in sandigen Böden stärkere Effekte auf das Bodenmikrobiom und dessen Resistom beobachtet. Vorhersagen der Effekte auf die Zusammensetzung des Bodenmikrobioms und des Resistoms sind erschwert, da komplexe Mischungen der Mikroschadstoffe oft durch Ko-Selektion das Vorkommen von Antibiotikaresistenzgenen erhöhen. Mikroschadstoffe können von Pflanzen aufgenommen werden, und daher wird das Pflanzenmikrobiom ebenfalls durch die Nutzung organischer Dünger oder durch Beregnungswasser moduliert. Pflanzen, die ohne vorherige Hitzebehandlung verzehrt werden, sogenannte Frischeprodukte, stellen einen möglichen Link vom Umweltmikrobiom zum Darmmikrobiom von Menschen und Tieren dar. Zu den typischen Pflanzen-assoziierten Bakterien gehören viele Gattungen und Arten wie Enterobacter, Klebsiella, Citrobacter, Acinetobacter, Burkholderia, Stenotrophomonas. Sie sind oft mehrfach resistent durch intrinsische, aber auch durch erworbene Resistenzen, die häufig Plasmid-lokalisiert sind.

In verschiedenen Projekten haben wir das Mikrobiom und das Resistom von organischen Düngern mit DNA-basierten Methoden untersucht. Insbesondere die neuen Sequenzierungstechniken (Amplikon-Sequenzierungen, Metagenomanalysen), oft auch in Verbindung mit quantitativer PCR zeigten die enorme Diversität von Resistenzgenen, aber auch von mobilen genetischen Elementen, die mit organischen Düngern auf landwirtschaftlich genutzte Böden eingetragen werden (Wolters et al., 2016, 2022). Ähnlich komplex sind die Mikroschadstoffe. Da in nachhaltigen Pflanzenproduktionssystemen organische Dünger eine zunehmende Bedeutung haben werden, sind entsprechende Managementmethoden notwendig. Eine Reduzierung der Belastung mit Antibiotika- und Metallverbindungen wäre ein wesentlicher Schritt.

Die Untersuchung von Frischeprodukten im Rahmen der Entwicklung eines qPCR-Nachweissystems für IncF- und IncI-Plasmide zeigte die Limitierungen der kultivierungsunabhängigen Methoden (Blau et al., 2018). Denn während diese Plasmide in Gesamt-DNA aus Bakterienpellets von Koriander, Blattsalat oder Rucola nicht nachgewiesen werden konnten, trugen *E. coli*-Isolate, die nach direkter Plattierung oder vorheriger Anreicherung in Peptonwasser bei 37°C gewonnen wurden, u.a. IncF- oder IncI-Plasmide, die Mehrfachantibiotikaresistenzen vermitteln. Exogen konnten IncF- und IncP-1-Plasmide in

Fluoreszenz-markierten *E. coli*-Stämmen isoliert werden. Durch Gesamtgenomsequenzierung wurden 120 Tetracyclin-resistente *E. coli*-Isolate molekular charakterisiert und das häufige Vorkommen von Integrons und IS26 im Zusammenhang mit den nachgewiesenen Antibiotikaresistenzgenen gezeigt (Reid et al., 2020). Unsere Untersuchungen zeigen, dass über das Substrat (Boden, wiederaufbereitetes Wasser) das Pflanzenresistom beeinflusst wird und so eine direkte Verbindung des Resistoms von Umweltbakterien zum Darmmikrobiom bestehen könnte (Smalla et al., 2018).

Binh, C.T.T., H. Heuer, M. Kaupenjohann, K. Smalla. 2008. Piggery manure used for soil fertilization is a reservoir for transferable antibiotic resistance plasmids. *FEMS Microbiol. Ecol.* 66:25-37

Blau, K., S. Jacquiod, S.J. Sørensen, J.Q. Su, Y-G. Zhu, K. Smalla, S. Jechalke. 2019. Manure and Doxycycline affect the bacterial community and its resistome in lettuce rhizosphere and bulk soil. *Frontiers in Microbiology*; doi: 10.3389/fmicb.2019.00725

Blau, K., A. Bettermann, S. Jechalke, E. Fornefeld, Y. Vanrobaey, T. Stalder, E.M. Top, K. Smalla. 2018. The transferable resistome of produce. *mBio* 9:e01300-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01300-18>

Reid, C.J., K. Blau, S. Jechalke, K. Smalla, S. Djordjevic. 2020. Whole genome sequencing of *Escherichia coli* from store-bought produce. *Front. Microbiol.* 10:3050. doi.org/10.3389/fmicb.2019.03050.

Smalla, K., K. Cook, S. Djordjevic, U. Klümper, M. Gillings. 2018. Environmental dimensions of antibiotic resistance: assessment of basic science gaps. *FEMS Microbiology Ecology* 94, fiy195; doi: 10.1093/femsec/fiy195

Wolters, B., K. Hauschild, K. Blau, I. Mulder, B. J. Heyde, S. Sørensen, J. Siemens, S. Jechalke, K. Smalla* and J. Nesme *. 2022. Biosolids for safe land application: does wastewater treatment plant size matters when considering antibiotics, pollutants, microbiome, mobile genetic elements and associated resistance genes? *Environmental Microbiology*, doi:10.1111/1462-2920.15938

Wolters, B., E. Fornefeld, S. Jechalke, J.Q. Su, Y.G. Zhu, S.J. Sørensen, K. Smalla, S. Jacquiod. 2019. Soil amendment with sewage sludge affects soil prokaryotic community composition, mobilome and resistome. *FEMS Microbiology Ecology*, 95, fiy193; doi: 10.1093/femsec/fiy193

Wolters, B., G.-C. Ding, R. Kreuzig, K. Smalla. 2016. Full-scale mesophilic biogas plants using manure as C-source: bacterial community shifts along the process cause changes in the abundance of resistance genes and mobile genetic elements. *FEMS Microbiology Ecology*, 92, doi: 10.1093/femsec/fiv163

Synthetische Glykokonjugat-Impfstoffe gegen bakterielle Infektionen

Peter H. Seeberger

Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam

Die meisten Krankheitserreger, darunter Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen, tragen einzigartige Zucker auf ihrer Oberfläche. Derzeit werden mehrere Glykokonjugat-Impfstoffe gegen Bakterien erfolgreich eingesetzt. Da viele Krankheitserreger nicht kultiviert werden können und die Isolierung reiner Oligosaccharide schwierig ist, sind synthetische Oligosaccharid-Antigene eine attraktive Alternative. In diesem Vortrag beschreibe ich einen medizinisch-chemischen Ansatz zur Entwicklung halb- und vollsynthetischer Glykokonjugat-Impfstoffe gegen schwere bakterielle Infektionen, einschließlich resistenter Krankenhauskeime. Dieser Ansatz wird durch Oligosaccharide ermöglicht, die durch automatisierte Glycan-Assemblierung (AGA) hergestellt wurden^{1,2} die kommerzialisiert wurde.³ Die Qualitätskontrolle synthetischer Oligosaccharide wird durch Ionenmobilitäts-Massenspektrometrie (IM-MS) sichergestellt.⁴

Impfprogramme zum Schutz vor *Clostridium difficile*⁵ und *Klebsiella pneumoniae*⁶ werden von Vaxxilon AG und Idorsia in die Klinik gebracht. Mit dieser Methode sind auch kostengünstige Veterinärimpfstoffe zugänglich wie solche gegen *S. suis* im Schwein sowie andere Zoonosen.⁷

Synthetische Oligosaccharide dienen als Basis für Werkzeuge wie Glykan-Mikroarrays und zur Herstellung monoklonaler Antikörper zur Krebsbehandlung (Tacalyx GmbH Berlin).

¹ Plante, O.J.; Palmacci, E.R.; Seeberger, P.H.; *Science* 2001, 291, 1523

² Guberman, M.; Seeberger, P.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, 141, 5581

³ Hahm, H.S.; Schlegel, M.K.; Hurevich, M.; ... Seeberger, P.H.; *Proc Nat Acad Sci USA*, 2017, 114, E3385; www.glycouniverse.de

⁴ Hofmann, J.; Hahm, H.S.; Seeberger, P.H.; Pagel, K.; *Nature* 2015, 526, 241

⁵ Martin, C.E.; Broecker, F.; Oberli, M.A.;Seeberger, P.H.; *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 9713; Broecker, F.; Hanske, J.; Seeberger, P.H.; *Nature Comm.* 2016, 7, 11224; Broecker, F.; Martin, C.E.; Anish, C.; Seeberger, P.H.; *Cell Chem. Bio.* 2016, 23, 1014

⁶ Seeberger, P.H.; Pereira, C.L.; Khan, N.; Xiao, G.; et al. *Angew.Chem.Int.Ed.* 2017, 56, 13973

⁷ Zhang, S.; Sella, M.; Sianturi, J.; Priegue, P.; Shen, D.; Seeberger, P.H.; *Angew.Chem.Int.Ed.* 2021, 60, 14679

Phagentherapie als Chance für Mensch und Tier

Christine Rohde

Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig

Hintergrund

Es ist dringend, mit zusätzlichen antibakteriellen Optionen der fortschreitenden Krise durch bakterielle Antibiotika-Multiresistenz (AMR) zu begegnen, im globalen Gesundheitswesen und in der Tiermedizin. Wirksame antibiotische Behandlung einschließlich Reserveantibiotika wird in dieser "langsamen Pandemie" immer schwieriger, da AMR-Bakterien vor allem der ESKAPE-Gruppe als Kommensalen oder opportunistisch Pathogene sehr abundant vorkommen, einschließlich des menschlichen oder tierischen Körpers. Sie wachsen schnell, übertragen Resistenzen vertikal und horizontal und bekamen durch großzügigen Antibiotikaeinsatz Selektionsvorteile. Gefahren gramnegativer AMR-Bakterien inklusive 3MRGN / 4MRGN stellen MRSA-Staphylokokken in den Schatten, dafür bereiten VRE-Enterokokken als grampositive Vertreter zunehmend Sorge. Die oft ausgeprägte Tendenz, in schützenden Biofilmen zu leben, verstärkt das AMR-Problem, Biofilme werden von Antibiotika schlecht penetriert, z.B. bei Atemwegsinfektionen. In der Tiermedizin bereiten weitere Spezies Probleme wie *Staphylococcus pseudintermedius* oder *Enterococcus cecorum*. Prominente Stichworte der AMR-Krise sind Zoonosen, zwischen Tier und Mensch übertragbare Krankheiten, genauso wie One-Health, die Triade der Gesundheit von Menschen, Tier und Umwelt. Zahllose Experten in Wissenschaft und Medizin und steil wachsende Publikationszahlen weisen auf die Notwendigkeit von Alternativen antibakterieller Therapie.

Das Momentum der Bakteriophagentherapie

Hinsichtlich Phagenanwendung teilen Human- und Tiermedizin viele Aspekte, in der Tiermedizin geht es um den Einzeltier-Patient bzw. Nutztierhaltung. Lytische Phagen, nach jeweils geltender gesetzlicher Anforderung aufgereinigt, bieten die Option flexibler, gezielter Anwendung ohne bekannte Nebenwirkungen. Das natürliche Phänomen bakterieller Phagenresistenz wird jeweils durch Phage und Wirt bestimmt und vor Anwendung in vitro ermittelt, stellt jedoch kein nachhaltiges Umweltproblem dar. Phagenspezifität innerhalb einer Bakterienart, ein markanter Vorteil gegenüber Antibiotika, ist zugleich allerdings eine relevante Herausforderung in der Therapie: pro Bakterienart sollten daher zahlreiche Phagenentitäten für individuelle Anwendungen bereitstehen: Mensch oder Tier können nach Phagogrammen mit passenden Phagen-Cocktails behandelt werden (Magistralrezepturen, in der Humanmedizin individuelle Heilversuche gem. Helsinki Deklaration §37). Bereitstellung gut charakterisierter lytischer Phagen gegen Keime mit AMR-Relevanz ist überfällig, v.a. gegen die 12 Keime der WHO Prioritätenliste, aber auch gegen spezielle tiermedizinisch wichtige Erreger. Das Leibniz-Institut DSMZ GmbH hält eine Phagensammlung von aktuell ca. 900 bereit und bewahrt sie authentisch für die Langzeit, sie dient ferner eigenen Forschungsprojekten in Human- und Veterinärmedizin. Der Fokus der DSMZ-Phagengruppe liegt derzeit auf ESKAPE-Bakterien, diese haben z.T. auch zoonotische Relevanz, die Projekte bieten die Erforschung der Phagendiversität und von Phagen-Wirt-Interaktionen. Veröffentlichungen zeigten erfolgreiche individuelle Phagentherapien und die Dringlichkeit der Wiedereinführung in Europa, in einigen Fällen war die DSMZ beteiligt. Die hier vorgestellten Projekte verdeutlichen infrastrukturelle Aspekte, Konzepte und Erfahrungen, klinische Evidenz und die Notwendigkeit intensiver Kooperation.

Aktuelle öffentlich geförderte Projekte

Phage4Cure ist das erste deutsche Projekt mit dem Ziel einer systematischen klinischen Studie zur inhalativen Therapie eines fixen Phagencocktails gegen *Pseudomonas aeruginosa* bei Bronchiektasen (Förderung: BMBF). Zugelassene IMP-Präparate enthalten die pharmazeutischen Phagen-Wirkstoffe. Der präklinische Teil ist abgeschlossen, die Bundesoberbehörde BfArM begleitet den gesamten Projektverlauf. Voraus ging ein an der Charité-Universitätsmedizin Berlin etabliertes präklinisches in vivo Maus-Lungeninfektionsmodell zum Beweis von Sicherheit und Effizienz eines Einzelphagen gegen *Acinetobacter baumannii*. Tiermodelle zum in vivo Effizienznachweis von Phagen erachten Experten als generell sehr wichtig.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fördert das Projekt PhagoFlow. Ziel ist die Untersuchung der derzeitigen infrastrukturellen Bedingungen für individuelle Phagentherapie in Deutschland nach magistralen pharmazeutischen Qualitätsstandards. Patienten mit infizierten Wunden erhalten nach Phagogrammen individuell kombinierte Phagencocktails, Zielkeime sind ESKAPE-Erreger der Priorität 1 und 2 der WHO-Liste. Auch PhagoFlow wird in enger Abstimmung mit BfArM durchgeführt.

Das DZIF-geförderte Projekt IDEAL-EC ist die erste deutsche präklinische Studie mit Fokus auf die Untersuchung der Phageneffizienz auf *Escherichia coli*-Isolate inkl. ESBL onkologischer Patienten, die besondere Risiken für Blutbahninfektionen haben. Weiter zielt IDEAL-EC auf die Bereitstellung eines Phagencocktails für nachfolgende präklinische, translationale Darmmodellstudien.

Entwicklung und Einsatz von neuen antimikrobiellen Wirkstoffen – Gedanken aus Sicht eines Arzneimittelherstellers

Klaus Schlüter

MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar

Die Intensivmedizin hat sich in den letzten Jahren sprunghaft weiterentwickelt. In der Antibiotikatherapie hat sich hingegen in den letzten 20 bis 30 Jahren leider wenig getan.

Es sind kleinere Entwicklungen erkennbar, aber gerade auf dem Gebiet der Therapie multiresistenter Keime hat es keine wesentlichen Durchbrüche gegeben. Tatsächlich sind die Medikamente, die vor 20 bis 30 Jahren in der Intensivmedizin eingesetzt wurden, nahezu noch immer die gleichen, die auch heute bei Patienten mit problematischen Infektionen als Antibiotikatherapie eingesetzt werden. Das hat mehrere Gründe: Pharmazeutische Forschung ist ausgesprochen komplex und mit einem hohen Risiko des Misserfolgs verbunden. Sogenannte „Reserve-Antibiotika“ sollten möglichst nicht oder selten und nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Daher sind ihre Erforschung und Entwicklung nur für wenige pharmazeutische Unternehmen attraktiv. Ein weiterer wichtiger Grund ist die Lücke zwischen exzellenter Grundlagenforschung und ihrer Umsetzung in weitere klinischen Forschungs- und Entwicklungsschritte. In den letzten Jahren ist es leider nicht gelungen, diese Lücke zu schließen. Hier müssen wir alle gemeinsam Wege finden, partnerschaftliche Kooperationen ins Leben zu rufen, die Produkte zur Marktreife entwickeln. Die Möglichkeiten, die wir in Deutschland im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) haben, müssen wir hier besser nutzen. Diese Initiativen des Bundesforschungsministeriums, engere Verbindungen zwischen universitärer Forschung und der pharmazeutischen Industrie herzustellen, sind an dieser Stelle sehr begrüßenswert.

Jedoch kann sinnvolle Antibiotikaforschung und Entwicklung kein deutscher oder nationaler Alleingang sein. Antibiotikaresistenzen sind ein globales Problem, dem wir nur mit globalen Maßnahmen begegnen können. Darum braucht es auf europäischer Ebene ein gemeinsames Verständnis, wie Reserveantibiotika definiert, aber mehr noch auch dazu, wie sie eingesetzt werden sollen. Nur so wird deutlich, wo der „medical need“ tatsächlich ist, und nur so verhindern wir, immer nur eine Binnenperspektive konzentriert auf Europa oder Deutschland einzunehmen. Gerade bei diesem Thema werden uns auf kurz oder lang auch die globalen Herausforderungen einholen, das ist nur natürlich.

Natürlich gibt es aber auch Probleme bei den finanziellen Anreizen. Wir belohnen bis heute nicht ausreichend dafür, keine resistenten Keime entstehen zu lassen. Hygiene-Management „lohnt“ sich also nicht. Auch der Einsatz von hochwirksamen Antibiotika wird zu wenig nach qualitativen Kriterien vergütet, um einem unkritischen Einsatz dieser Medikamente vorzubeugen. Wirken sie oder nicht, wird die Wirksamkeit kontrolliert? Diese Fragen bildet das System nicht ab. Warum denken wir zudem nicht darüber nach, Anreize für einen sinnvollen Einsatz von Antibiotika in der Versorgung, also in der täglichen Praxis zu setzen? Es gibt beim Impfen bereits Ansätze, eine Impfberatung auch dann zu vergüten, wenn sich der Patient gegen das Impfen entscheidet. Etwas ähnliches kann man sich sicher auch für eine Art „Antibiotikaberatung“ vorstellen. Prävention kostet Zeit und Energie – das sollte entsprechend honoriert werden.

Wir sind insgesamt momentan auf dem richtigen Weg. Für den akuten Bedarf, für aktuell in der Zulassung befindliche Antibiotika, haben wir einen sinnvollen Weg gefunden. Doch die Herausforderungen liegen in der Zukunft. Das Thema ist international, zumindest europäisch, in den Fokus gerückt und muss auch – oder gerade – in Zeiten von Covid-19 weiter vorangetrieben werden. Neue Anreize zur Forschung und Entwicklung sind neben einem verbesserten Hygienemanagement, besserer Aus- und Weiterbildung und wirtschaftlicher Absicherung dringend notwendig.

Die Rolle des Mikrobioms bei der Kolonisation mit resistenten Erregern

Andreas Diefenbach

Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, Berlin

Deutsche Rheuma-Forschungszentrum, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin

Grenzflächen mit der Umwelt wie Haut, Darm und Atemwege sind mit einem komplexen Ökosystem aus Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten besiedelt, das in seiner Gesamtheit als Mikrobiom bezeichnet wird. Es ist jetzt weitestgehend akzeptiert, dass Menschen "Metaorganismen" sind. Die gemeinsame Kohabitation von Mensch und Mikroben hat zu einer Vielzahl von Interdependenzen geführt. Beispielsweise werden einige enzymatische Schritte zur Degradierung von Nahrungsstoffen von Bakterien durchgeführt und die entsprechenden Gene im menschlichen Genom sind im Laufe der Evolution verloren gegangen. Ein wichtiger Aspekt dabei ist, dass die gegenseitige Anpassung von Mensch und Mikroben sich auf einer evolutionären Zeitskala entwickelt hat. Ohne die kontinuierliche Exposition gegenüber dem Mikrobiom wären Menschen nicht lebensfähig. Das intestinale und vermutlich auch das kutane und pulmonale Mikrobiom kalibriert lokale aber auch systemische Immunantworten. In der Interaktion von lokalem Mikrobiom, Gewebe-residenten Immunzellen und organismischem Immunsystem findet sich der Schaltplan für zahlreiche adaptive Signalwege.

Studien zur Pathogenese der Diarrhoe bzw. Kolitis mit *Clostridioides difficile* haben gezeigt, dass eine Beeinträchtigung der bakteriellen Diversität des Mikrobioms die Besiedlung mit pathogenen Keimen oft erst ermöglicht. Klinische Studien zur Therapie der schweren *C. difficile* Kolitis dokumentieren, dass eine Wiederherstellung der Mikrobiom-Diversität durch Stuhltransplantation die Infektion mit *C. difficile* zurückdrängt. Diese Einsichten in die Rolle des Mikrobioms bei der Kolonisationsresistenz unterstreichen, dass ein diverses mikrobielles Ökosystem die Besiedlung mit pathogenen Keimen unterdrücken kann. Dies hat Implikationen auch für die Besiedlung mit multiresistenten Erregern. Die Mechanismen der Kolonisationsresistenz sind nur in Umrissen verstanden und haben eine mikrobielle und eine Wirts-Komponente.

Ich werde in meinem Beitrag die Rolle des Mikrobioms für die Kolonisationsresistenz, für die epitheliale Abwehr sowie für die Restriktion multiresistenter Bakterien beleuchten. Es werden mögliche Wege diskutiert, wie diese Mechanismen therapeutische Zugänge der Zukunft darstellen könnten.

Animal Resilience - influencing animal health by affecting the microbiome

Annemarie Rebel

Wageningen University, Department Animal Health and Welfare, Livestock Research, Wageningen, Netherlands

Biofilm-assozierte Livestock production in Europe is under debate facing enormous challenges due to risks to public health and climate. However also the license to produce is under pressure. Consumers demand healthy livestock production chains emphasize that animals should be kept in conditions that prevent development of disease and health problems, with a better welfare, without systematic use of antibiotics. Also with minimal effects on the environment and without resulting in human health risks. Thus livestock farming faces different challenges, such as reducing the use of antibiotics. Resilient livestock is desirable to be able to deal with these various risks. Resilience is the capacity to be minimal affected by disturbances or to quickly recover. While during the disturbance keeping essentially the same function and physiology.

Resilience at the level of individual animals can be described as the ability of an animal to react or adapt to changing environmental conditions or potentially stressful situations with minimum loss of function. Research is done to investigate whether changing the microbiome modulates resilience of animals. Colonization of the gut with bacteria is associated in the intestinal and immunological development. The microbiome includes all bacteria, viruses, fungi and are at a specific location, internal or external body parts of animals, such as skin, intestine and manure. The microbiome is in a balanced proportion and are often beneficial to the host, but can potentially become harmful when that balance is disturbed. This disruption can occur due to illness, stress or changes in feed but also through disinfecting measures. In a resilient animal with a resilient microbiome, the disturbance can be absorbed.

The intestinal microbiome interact with the development of immune system and therefore is affecting health. The microbiome is associated via the gut-brain axis with welfare. Therefore the intestinal microbiome can modulate animal health and welfare and therefore resilience. This can via microbial transfer or indirectly via feeding, management or housing strategies. The microbiome can be used to improve the resilience of pigs, poultry and calves leading to improved health and welfare.

Anti-Biofilm Therapie

Susanne Häußler

Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Abt. Molekulare Bakteriologie, Hannover

Biofilm-assoziierte Bakterien weisen tiefgreifende Veränderungen in der bakteriellen Physiologie auf. Sie gedeihen in der Umwelt, aber auch im menschlichen Wirt in geschützten sesshaften Gemeinschaften. Die antimikrobielle Therapie schlägt in der Regel fehl, auch wenn keine genotypische Resistenz vorliegt, und es wird allgemein angenommen, dass biofilmbewachsene Bakterien bis zu 1.000-mal resistenter sind als planktonische Zellen. Wir haben eine große Sammlung von 352 klinischen *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten auf ihre antimikrobiellen Empfindlichkeitsprofile unter Biofilm-Wachstumsbedingungen untersucht.

Wir entdeckten charakteristische Muster der Aktivität von verschiedenen Antibiotika unter Biofilm-Wachstumsbedingungen und Toleranzwerte, die weit niedriger (im Bereich der minimalen Hemmkonzentration (MIC)), aber auch weit höher (bis zu 16.000-fach erhöht im Vergleich zu planktonischen Zellen) waren als allgemein angenommen. Diese extrem breite Verteilung von Biofilm-induzierten Toleranzphänotypen über die klinischen Isolate hinweg wurde stark von der Wahl des Antibiotikums beeinflusst. Wir haben weiterhin zeigen können, dass Bakterien, die in Biofilmen wachsen, die Abtötung durch Antibiotika vermeiden und tolerant werden, indem sie der intrazellulären Alkalisierung durch Anpassung der Stoffwechsel- und Transportfunktionen entgegenwirken.

Die Aufhebung der Antibiotikatoleranz durch Eingriffe in die Bioenergetik der Zelle verspricht, den Weg für eine erfolgreichere Behandlung von Biofilm-assoziierten Infektionen zu ebnen.

Antimikrobielle Peptide als neuer therapeutischer Ansatz gegen Infektionskrankheiten?

Maren von Köckritz-Blickwede

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Biochemie & Research Center for Emerging Infections and Zoonosis (RIZ)

Ein alternativer Ansatz für die Behandlung von bakteriellen oder viralen Infektionen, ist die pharmakologische Verstärkung der antimikrobiellen Fähigkeiten von Immunzellen und eine dadurch resultierende Stärkung des Wirtsimmunsystems. Antimikrobielle Peptide (AMPs) als Immunmodulatoren werden aktuell als alternative Behandlungsstrategie gegen verschiedene Infektionserkrankungen bei Menschen und Tier diskutiert. Die Struktur von AMPs ist sehr unterschiedlich. So zeigen einige AMP eine α -helikale Struktur oder bilden Disulfidbrücken, während andere reich an Prolin, Arginin oder Tryptophan Resten sind. Es gibt zwei Familien, die Defensine und Cathelicidine, wobei insbesondere die Cathelicidine in den Vordergrund des Interesses gerückt sind. Bei den Cathelicidinen handelt es sich um positiv geladene Moleküle variierender Länge. Sie werden von neutrophilen Granulozyten, Monozyten, B- und T-Zellen, Natürlichen Killer Zellen und Epithelzellen der Hoden, der Haut, des Gastrointestinal- und des Atemtraktes produziert. Während Maus und Mensch je nur über ein Cathelicidin verfügen, wurden in Rind und Schwein mehrere unterschiedliche Arten an Cathelicidinen nachgewiesen. Hierzu gehören unter anderem die bovinen Peptide BMAP-27 und BMAP-28.

Das Ziel unserer aktuellen Forschungstätigkeiten in der Arbeitsgruppe Infektionsbiochemie am Institut für Biochemie der Stiftung Tierärztlichen Hochschule ist es zu erforschen, welche Wirkung antimikrobielle Peptide als endogene Wirtimmunfaktoren gegen bakterielle oder virale Pathogene wie z.B. gegen MRSA oder SARS-CoV-2-Infektionen aufweisen. Dabei soll zum einen untersucht werden, über welche antimikrobielle Wirkung spezifische Peptide selbst verfügen und inwieweit sie Immunzellen wie Phagozyten in ihrer Immunabwehr stärken.

So wurde unter anderem der Effekt verschiedener AMPs auf livestock-assoziierte MRSA (LA-MRSA) untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass die bovinen Cathelicidine BMAP-27 und BMAP-28 die niedrigste minimale inhibierende Konzentration (MIC) im Vergleich zu Cathelicidinen von Maus (mCRAMP) und Mensch (LL-37) benötigen, um LA-MRSA im Wachstum zu hemmen. Diese Arbeiten deuten an, dass sich möglicherweise insbesondere die bovinen Cathelicidine BMAP-27 und BMAP-28 als alternative Behandlungsstrategie eignen könnten.

Neben ihrer direkten antimikrobiellen Aktivität, wurde für einige AMPs auch eine starke immunmodulatorische Wirkung aufgezeigt, insbesondere bei neutrophilen Granulozyten. Neutrophile Granulozyten sind die „erste Verteidigungslinie“ der angeborenen Immunabwehr. Im Zuge von Infektionen wandern sie in infiziertes Gewebe ein und können

Bakterien mittels Phagozytose zerstören oder mittels der Ausbildung von sogenannter neutrophil extracellular traps, kurz NETs, immobilisieren. NETs bestehen aus nuklearer DNA als Backbone mit eingebetteten antimikrobiellen Peptiden, Histonen und zellspezifische Proteasen. DNA-Netze spielen eine wichtige Rolle in der Erregerabwehr, indem sie die Erreger fangen und in ihrer Ausbreitung und Vermehrung hindern. Außerdem können sie mittels Bindung von AMPs die Bakterien direkt abtöten. Weiterhin wird diskutiert, dass NETs die Ausbreitung von bakteriellen Endotoxinen und somit Gewebsschädigungen verhindern können. Allerdings muss die Ausbildung dieser NETs reguliert werden und der Körper muss in der Lage sein, die NETs mit den assoziierten AMPs wieder zu degradieren und zu recyceln, ansonsten kommt es zu einer überschießenden Immunreaktion mit Schädigungen des Wirts-Gewebes. So konnten aktuelle Ergebnisse zeigen, dass eine überhöhte Produktion von NETs mit assoziierten AMPs eine nachteilige Wirkung bei SARS-CoV-2-Infektionen aufweist.

Ein besseres Verständnis der Regulation des Immunsystems und die Charakterisierung der endogenen Wirkung von AMPs ist daher unbedingt von Nöten, um neue therapeutische Ansatzpunkte im Bereich der Immunmodulation zu charakterisieren.

AfT – Frühjahrssymposium am 17./18.03.2022 in Berlin

„Antimikrobielle Resistenzen – Grundlagen und Ausblicke“

Referenten und Moderatoren

Prof. Dr. Martin Beer

Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für Virusdiagnostik
martin.beer@fli.de

Prof. Dr. Andreas Diefenbach

Charité Berlin
Institut für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie
andreas.diefenbach@charite.de

Dr. Engeline van Duijkeren

National Institute for Public Health and the Environment
Centre for Zoonoses and Environmental Microbiology
engeline.van.duijkeren@rivm.nl

Dr. Andrea Fessler

Freie Universität Berlin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
andrea.fessler@fu-berlin.de

Prof. Dr. Susanne Häußler

Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
Abt. Molekulare Bakteriologie
susanne.haeussler@helmholtz-hzi.de

PD Dr. med. Robin Köck

DRK Kliniken Berlin
Institut für Hygiene
r.koeck@drk-kliniken-berlin.de

Prof. Dr. Maren von Köckritz-Blickwede

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Physiologische Chemie
maren.von.koeckritz-blickwede@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Annemarie Rebel

Wageningen University
annemarie.rebel@wur.nl

Dr. Christine Rohde

Leibniz-Institut DSMZ –
Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
christine.rohde@dsmz.de

Dr. Klaus Schlüter

MSD Sharp & Dohme GmbH
klaus.schlueter@msd.de

Prof. Dr. Stefan Schwarz

Freie Universität Berlin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
stefan.schwarz@fu-berlin.de

Prof. Dr. Peter H. Seeberger

Max-Planck-Institut für Kolloid- und
Grenzflächenforschung
peter.seeberger@mpikg.mpg.de

Prof. Dr. Kornelia Smalla

Julius-Kühn-Institut
Institut für Epidemiologie und Pathogendiagnostik
kornelia.smalla@julius-kuehn.de

Prof. Dr. Axel Wehrend

Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und
Andrologie der Groß- und Kleintiere
axel.wehrend@vetmed.uni-giessen.de

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Lothar H. Wieler

Robert-Koch-Institut
WielerLH@rki.de