

Update Pharmazie

Peter Heisig

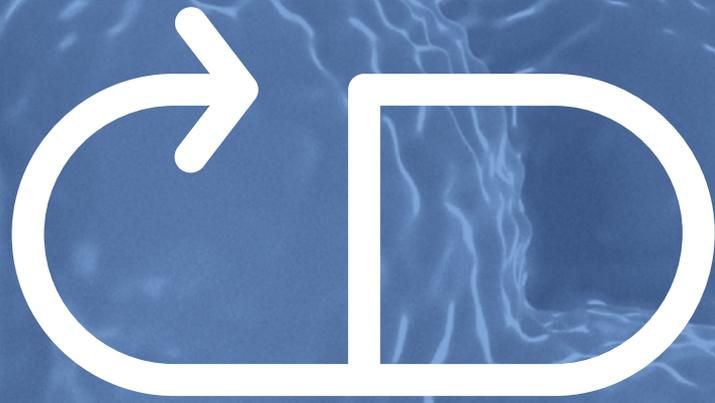
# Update Antibiotikaresistenz

Entstehung, Epidemiologie,  
Wirkstoffentwicklung



Deutscher  
Apotheker Verlag





Update Pharmazie

Peter Heisig

# Update Pharmazie Antibiotika- resistenz

Entstehungsmechanismen, Epidemiologie,  
Wirkstoffentwicklung

Herausgegeben von  
Peter Heisig, Hamburg

Mit Beiträgen von  
Christian Betzel • Anna Both • Silke Feuerriegel • Markus Fischer •  
Anke Heisig • Peter Heisig • Annika Honold • Susanne Huggett •  
Zoya Ignatova • Anselm Lehmacher • Stefan Niemann • Holger Rohde •  
Anne-Kathrin Schink • Viola Schleusener • Barbara M. Schwarz •  
Stefan Schwarz • Andrew E. Torda • Maximiliane Wieland • Daniel N. Wilson •  
Carsten Wrenger

Mit 69 Abbildungen und 13 Tabellen



Deutscher  
Apotheker Verlag

**Zuschriften an**

lektorat@dav-medien.de

**Anschriften des Herausgebers**

Prof. Dr. rer. nat. Peter Heisig  
Universität Hamburg  
Institut für Biochemie und Molekularbiologie  
Pharmazeutische Biologie und Mikrobiologie  
Bundesstraße 45  
20146 Hamburg

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft.  
Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für  
deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch  
wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation  
in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte biblio-  
grafische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de>  
abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des  
Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt ins-  
besondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen  
oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in  
Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2019  
ISBN 978-3-7692-7113-3 (Print)  
ISBN 978-3-7692-7336-6 (E-Book, PDF)

© 2019 Deutscher Apotheker Verlag  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
[www.deutscher-apotheker-verlag.de](http://www.deutscher-apotheker-verlag.de)  
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen  
Druck und Bindung: Esser – PrintSolutions, Bretten  
Umschlagabbildung: royalstockphoto/adobe.stock  
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin  
Indexer: Ines Reinhardt

# Vorwort

---

Seit über hundert Jahren verfügt die Menschheit über antimikrobielle Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionskrankheiten, seit über hundert Millionen Jahren verfügen Mikroorganismen über Gene für Resistenz gegen Antibiotika. Nach anfänglich großen Therapieerfolgen stellen heutzutage hoch multiresistente Bakterien eine der größten Bedrohungen für die Weltgesundheit dar, und neue Wirkstoffe sind kurzfristig nicht in Sicht.

Mit diesen einleitenden Sätzen wurde das Programm einer öffentlichen Vorlesungsreihe des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg im Sommersemester 2017 der interessierten Öffentlichkeit vorgestellt. Mit insgesamt vierzehn Vorträgen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus dem Gebiet der Antibiotikaforschung wurden alle relevanten Aspekte des vielschichtigen Themenkomplexes „Antibiotikaresistenz“ einem breiten Publikum vorgestellt.

In der vorliegenden Veröffentlichung aus der Reihe „Update Pharmazie“ liegen nun zwölf dieser Beiträge in einer für das pharmazeutische Fachpublikum noch einmal aktualisierten und überarbeiteten Form vor. Herausgeber sowie Autorinnen und Autoren verknüpfen mit der Veröffentlichung den Wunsch, in verschiedenen pharmazeutischen Feldern tätige Apotheker und Vertreter anderer Heilberufe über die aktuelle Problematik der Antibiotikaresistenz breit gefächert zu informieren, aber auch ein besseres Verständnis der Mechanismen der Entstehung und Verbreitung antibiotikaresistenter Keime zu vermitteln, zum einen für die erfolgreiche Anwendung bekannter, zum anderen aber auch als wichtige Grundlage für die Entwicklung neuer, wirksamerer antibiotischer Arzneistoffe.

Hamburg im September 2018

Prof. Dr. Peter Heisig

Meinem akademischen Lehrer Prof. Dr. Bernd Wiedemann in Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Vorwort</b> .....	<b>V</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>1</b>	<b>Antibiotikaresistenz – Mechanismen der Entstehung und Ausbreitung</b> ...	<b>1</b>
	<b>Evolutionärer Ursprung der Antibiotikaresistenz</b> .....	<b>1</b>
	Genetische Grundlagen der Entstehung von Antibiotikaresistenz .....	1
	Grundlegende Mechanismen der Antibiotikaresistenz .....	1
	Evolutionäre Betrachtung der Entstehung der Antibiotikaresistenz am Beispiel inaktivierender Enzyme .....	2
	<b>Begünstigende Faktoren für Antibiotikaresistenz</b> .....	<b>8</b>
	Bakterielle Faktoren mit Einfluss auf die Resistenzentwicklung .....	10
	Humane Faktoren mit Einfluss auf die Resistenzentwicklung .....	11
	<b>Mechanismen bakterieller Resistenz gegen neuere Antibiotika</b> .....	<b>12</b>
	Resistenz gegen Tigecyclin .....	13
	Resistenz gegen Colistin .....	14
<b>2</b>	<b>Multiresistente Erreger in der Klinik: Epidemiologie und Konsequenzen für die Therapie</b> .....	<b>18</b>
	<b>Ursachen bakterieller Multiresistenz</b> .....	<b>18</b>
	<b>Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)</b> .....	<b>19</b>
	<b>Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)</b> .....	<b>20</b>
	<b>Gramnegative multiresistente Erreger</b> .....	<b>22</b>
	Problematische Betalactamasen gramnegativer Erreger .....	22
	Carbapenemresistenz .....	22
<b>3</b>	<b>Transfer von antibiotikaresistenten Bakterien zwischen Tieren und Menschen</b> .....	<b>26</b>
	<b>Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe</b> .....	<b>26</b>
	<b>Resistenztransfer zwischen Bakterien</b> .....	<b>27</b>
	<b>Transfer resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen durch engen Kontakt</b> .....	<b>28</b>
	Übertragung vom Menschen zum Tier .....	30
	Übertragung vom Tier zum Menschen .....	30
	<b>Transfer resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen durch Luft, Staub oder Exkremente</b> .....	<b>31</b>
	<b>Transfer resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen durch Lebensmittel</b> .....	<b>32</b>
	<b>Nachweis des Transfers resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen</b> .....	<b>32</b>
	<b>Optionen zur Eindämmung des Transfers resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen</b> .....	<b>34</b>
	<b>Abschließende Überlegungen</b> .....	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>Antibiotikaresistente Bakterien in Lebensmitteln</b> .....	<b>36</b>
	<b>Wichtige Multiresistenzen von Bakterien in Lebensmitteln</b> .....	<b>36</b>
	<b>Multiresistente Lebensmittelinfektionserreger</b> .....	<b>37</b>
	<b>Vermeidung von Gesundheitsrisiken durch multiresistente Bakterien in Lebensmitteln</b> .....	<b>38</b>

5	Antibiotic Stewardship (ABS) – ein Baustein zur Reduktion der Resistenzentwicklung.....	40
	<b>Antibiotikaresistenz – ein Thema weltweit</b> .....	<b>40</b>
	<b>Programme zur Eindämmung der Resistenz</b> .....	<b>40</b>
	Nationale und internationale Programme.....	40
	ABS – Maßnahmen zur Eindämmung der Resistenzentwicklung.....	42
	ART – eine neue Kommission am RKI.....	44
	<b>Im Ausblick: weniger ist mehr</b> .....	<b>44</b>
6	Antibiotikaresistenz, Evolution und Darwins Magenkrämpfe.....	45
	<b>Verhältnis Bakterium – Mensch</b> .....	<b>45</b>
	<b>Evolutionäre Geschichte und die Suche nach einem Equilibrium</b> .....	<b>45</b>
	Belege für evolutionäre Anpassung.....	46
	<b>Fluktuationen</b> .....	<b>47</b>
	<b>Neue Antibiotika und das Vermeiden von Antibiotika</b> .....	<b>47</b>
	<b>Kosten und längerfristiger Altruismus</b> .....	<b>48</b>
7	Next-Generation Sequencing (NGS) – neue Nachweismethoden für Antibiotika-Resistenzgene.....	50
	<b>Struktur und Replikation der DNA</b> .....	<b>50</b>
	<b>Sequenziertechnik der ersten Generation</b> .....	<b>51</b>
	Kettenabbruchmethode.....	51
	Cycle-Sequenzierung mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion.....	52
	<b>Sequenziertechniken der zweiten Generation</b> .....	<b>55</b>
	Pyrosequenzierung.....	55
	Weiterentwicklungen der Sequenziertechniken – mehr Daten, schnellere und kostengünstigere Reaktionen.....	55
	<b>Sequenziertechniken der dritten Generation</b> .....	<b>58</b>
	<b>Einsatz der NGS-Techniken in der Mikrobiologie</b> .....	<b>60</b>
8	Heterogenität der molekularen Wirkung von Antibiotika und Anwendung der NGS-Technologie für die Antibiotikaentwicklung.....	64
	<b>Proteinsynthese hemmende Antibiotika</b> .....	<b>64</b>
	<b>Ribosome-profiling-Technologie zur Untersuchung der molekularen Wirkung von Antibiotika</b> .....	<b>65</b>
	<b>Perspektiven in der Neuentwicklung von Antibiotika</b> .....	<b>66</b>
9	Molekulare und strukturelle Grundlagen der Antibiotikaresistenz.....	68
	<b>Das Ribosom und die Proteinbiosynthese</b> .....	<b>68</b>
	<b>Ribosomen-bindende Antibiotika</b> .....	<b>69</b>
	<b>Makrolid-Antibiotika verhindern die Verlängerung der Polypeptidkette</b> .....	<b>70</b>
	<b>Tetracyclin-Antibiotika inhibieren die Bindung von Aminoacyl-tRNAs</b> .....	<b>71</b>
	<b>Oxazolidinon-Antibiotika verhindern die Bildung der Peptidbindung</b> .....	<b>73</b>
	<b>Orthosomycin-Antibiotika verhindern die Bindung von Aminoacyl-tRNAs</b> .....	<b>74</b>
10	Resistenz hoch, höher, Tuberkulose.....	77
	<b>Geschichte der Tuberkulose</b> .....	<b>77</b>
	<b>Aktuelle Epidemiologie der Tuberkulose</b> .....	<b>79</b>
	<b>Resistente Tuberkulose</b> .....	<b>80</b>

<b>11 Strukturbasiertes Prodrug-Design</b> .....	<b>84</b>
<b>Strukturbasiertes Wirkstoffdesign</b> .....	<b>84</b>
<b>Beispiel eines Forschungsprojekts</b> .....	<b>85</b>
Im Krankenhaus erworbene Infektionen mit MRSA .....	86
Allgemeine Informationen über Staphylococcus aureus .....	87
Therapie von MRSA-Infektionen .....	87
<b>Die Vitamin-B<sub>1</sub>-Biosynthese von S. aureus als potenzieller Angriffspunkt von Antibiotika</b> .....	<b>88</b>
Vitamin B <sub>1</sub> als prosthetische Gruppe in enzymatischen Reaktionen .....	88
Rolle von Vitamin B <sub>1</sub> bei Menschen und Bakterien .....	88
Vitamin-B <sub>1</sub> -Biosynthese, Transport und Regulierung in S. aureus .....	89
<b>Prodrug-Arzneimittel zur Behandlung von Staphylokokken-Infektionen</b> .....	<b>89</b>
<b>12 Strategien zur Entwicklung neuer Antibiotika</b> .....	<b>93</b>
<b>Zu Beginn der Wirkstoffentwicklung</b> .....	<b>93</b>
Naturstoffe .....	94
Synthese von Wirkstoffen .....	94
<b>Rationale Wirkstoffentwicklung</b> .....	<b>95</b>
Zielmoleküle .....	96
Methoden des Wirkstoffdesigns .....	96
Identifizierung und Optimierung von Leitstrukturen .....	98
Von der Leitstruktur zum Arzneimittel .....	98
<b>Entwicklungen der letzten Jahre</b> .....	<b>99</b>
<b>Anhang</b>	
<b>Weiterführende und allgemeine Literatur</b> .....	<b>101</b>
<b>Bildnachweis</b> .....	<b>104</b>
<b>Sachregister</b> .....	<b>105</b>
<b>Der Herausgeber</b> .....	<b>109</b>
<b>Die Autoren</b> .....	<b>109</b>



# Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship, Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität der Antibiotikaverordnungen	4MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 Antibiotikagruppen (Carbapeneme, Cephalosporine, Fluorchinolone, Penicilline)
AMG	Arzneimittelgesetz	mRNA	Boten-RNS, messenger-ribonucleic acid
AmpC	Ampicillinase C	MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
aph	Aminoglykosid-Phosphotransferase-Gen	MRSP	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus pseud-intermedius</i>
ATP	Adenosintriphosphat	Mtbk	<i>Mycobacterium-tuberculosis</i> -Komplex
bp	Basenpaar	NDM	New-Delhi-Metallo-Betalactamase
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	NGS	Sequenzierung der Nukleinsäuren der nächsten Generation, next-generation sequencing
CA-MRSA	community-acquired MRSA	NMR	Kernspinresonanz, nuclear magnetic resonance
CC	clonal complex	OprD	Äußere-Membran-Protein-Porin D, outer membrane protein porin D
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (USA)	OXA	Oxacillinase
cDNA	complementary DNA, komplementäre DNA	PCR	Polymerase-Kettenreaktion, polymerase chain reaction
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien	pMLST	Plasmid-Multilocus-Sequenz-Typisierung, plasmid multilocus sequence typing
CTX	Cefotaxim	PBP	Penicillin-bindendes Protein, penicillin-binding protein
DAP	Diaminopimelinsäure	PDH	Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (Bundesministerium für Gesundheit)	Qnr	Topoisomerase-Schutzprotein, quinolone resistance
DNA	Desoxyribonukleinsäure	RMP	Rifampicin
EF-Tu	ribosomaler Elongationsfaktor	<i>rpoA</i>	Gen für RNA-Polymerase Untereinheit $\alpha$
EHEC	enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>	<i>rpoB</i>	Gen für RNA-Polymerase Untereinheit $\beta$
ESBL	Betalactamasen mit erweitertem Subspektrum, extended spectrum beta-lactamases, Extended-spectrum Betalactamasen	<i>rpoC</i>	Gen für RNA-Polymerase Untereinheit $\beta'$
GCP	Good Clinical Practice	RNA	Ribonukleinsäure, ribonucleic acid
GLP	Good Laboratory Practice	SCCmec	Staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>
GMP	Good Manufacturing Practice	spp.	mehrere Arten, species pluralis
HA-MRSA	healthcare-associated Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>	ST	Sequenztyp, sequence type
HIV	human immunodeficiency virus, humanes Immunschwäche-Virus	TB	Tuberkulose
HTS	Hochdurchsatz-Screening, High-throughput-Screenings	TetX	Tetracyclin-Inaktivierungsenzym
ICE	integratives konjugatives Element, integrative conjugative element	ThiD	Amino-5-hydroxymethylpyrimidin-Kinase
INH	Isoniazid	TMP	Thyminmonophosphat
LA-MRSA	livestock-associated Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>	TPP	Thiaminpyrophosphat
MDR	Multidrug-Resistenz, multi-drug resistance	tRNA	Transfer-Ribonukleinsäure, transfer ribonucleic acid
MHK	minimale Hemmkonzentration	VIM	Verona-Integron-Metallo-Betalactamase
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung, multilocus-sequence typing	VISA	Vancomycin-intermediär-resistenter <i>S. aureus</i>
MLVA	multiple locus variable-number tandem repeat analysis	VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
Mrd.	Milliarde	VRSA	Vancomycin-resistente <i>S. aureus</i>
3MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 Antibiotikagruppen (Cephalosporine, Fluorchinolone, Penicilline)	WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
		XDR	extensively drug resistant
		XFEL	Freie-Elektronen-Laser, X-Ray Free-Electron Laser

