Antibiotikaresistenz: Bakterien verändern ihre Form, um Antibiotikabehandlungen zu umgehen

Dr. Luigi Alberto Marrari

SANUM-Therapie weltweit

Antibiotikaresistenz beschreibt ein natürliches Phänomen, das seit Millionen von Jahren existiert. Bakterien selbst, ebenso wie Pilze, produzieren ihre eigenen "Antibiotika", um sich zu verteidigen oder andere Lebensformen anzugreifen. Tatsächlich wurden die ersten, in der Medizin eingesetzten Antibiotika aus Pilzen gewonnen. Ab Mitte der 1940er Jahre begann der Mensch, große Mengen an Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin einzusetzen, wodurch dieses natürliche Phänomen erheblich verstärkt wurde: Bei jedem Einsatz von Antibiotika überleben ausschließlich resistente Bakterien, die sich durchsetzen, weil sie als einzige weiterwachsen können.
Bakterien vermehren sich sehr schnell; unter optimalen Bedingungen reproduzieren sich die meisten innerhalb einer einzigen Stunde wiederholt. Dazu müssen sie ihr genetisches Material (DNA) transkribieren, indem sie eine neue DNA-Kopie herstellen. Während dieses Prozesses treten manchmal Kopierfehler (sogenannte Mutationen) auf; einige dieser Mutationen können zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen führen. Das gleiche Ergebnis kann durch den Austausch kleiner DNA-Fragmente (Plasmide) sowohl zwischen Bakterien derselben Art als auch zwischen Bakterien verschiedener Arten erzielt werden.

› Wie werden Bakterien resistent?

Bakterien wehren sich auf verschiedene Weise gegen Antibiotika:
1. in dem sie das Antibiotikum aus der Zelle ausschleusen,
2. indem sie ihre Zellmembran für das Antibiotikum undurchlässig machen,
3. indem sie die Struktur des Antibiotikums verändern, um es unwirksam zu machen,
4. indem sie die Proteine verändern, mit denen das Antibiotikum interagiert
5. indem sie ihre eigene dreidimensionale Struktur verändern.

Das weltweit alarmierendste und sich am schnellsten ausbreitende Phänomen ist die Anhäufung mehrerer Resistenzformen bei bestimmten krankheitserregenden Bakterien. Diese multiresistenten Bakterien können sich selbst in Gegenwart unterschiedlicher Klassen von Antibiotika normal vermehren. Einige sind sogar in der Lage, jedem derzeit bekannten Antibiotikum zu widerstehen.

› Antibiotikaresistenzen weltweit und in Europa

Das globale Problem der Antibiotikaresistenz, wie es in der Studie aus dem Jahr 2024 mit dem Titel „Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050“ hervorgehoben wird, ist die wachsende und ständige Gefahr von Millionen Todesfällen (von 1,14 Millionen im Jahr 2021 auf 1,91 Millionen direkt sowie 8,22 Millionen indirekt bis 2050)[1], wobei ältere Menschen stärker betroffen sind und die Zahl bei Kindern zurückgeht. Die Studie prognostiziert bis 2050 hohe Sterblichkeitsraten in Südasien sowie Lateinamerika und unterstreicht die dringende Notwendigkeit zügiger globaler Maßnahmen. Von 1990 bis 2021 sanken die Todesfälle aufgrund von Antibiotikaresistenzen bei Kindern unter 5 Jahren um über 50%, während sie bei Erwachsenen ab 70 Jahren um über 80% stiegen. Die Sterblichkeit aufgrund von Antibiotikaresistenzen ist also bei Kindern unter 5 Jahren zurückgegangen, während sie bei Menschen ab 5 Jahren zugenommen hat.

In einer 2019 in „The Lancet“ veröffentlichten Studie[2] mit dem Titel: „Durch Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien verursachte Todesfälle und behinderungsbereinigte Lebensjahre in der EU und im Europäischen Wirtschaftsraum im Jahr 2015: eine Modellanalyse auf Bevölkerungsebene“, wird geschätzt, dass es im Jahr 2015 in Europa 671.689 Infektionen gab, die durch resistente Bakterien verursacht wurden. Davon traten 63,5 % in Krankenhäusern und Gesundheitseinrichtungen in Ländern der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) auf und führten zu 33.110 Todesfällen. Laut dieser Studie sind die Auswirkungen dieser Resistenzen auf die Lebensqualität der Europäer „vergleichbar mit den kombinierten Auswirkungen von Influenza, Tuberkulose und HIV“.
Die OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) schätzt ihrerseits, dass „sich die zunehmende Antibiotikaresistenz in den OECD- und EU-Ländern wahrscheinlich weiter verschärfen wird, wenn die Regierungen nicht entschlossen auf diese Bedrohung reagieren“. Für die Gesundheitssysteme der Europäischen Union werden die Kosten solcher Infektionen auf 1,5 Milliarden Euro geschätzt.
Diese Entwicklungen wirken sich auch auf die Qualität der medizinischen Versorgung und auf die Fähigkeit zur Behandlung von Infektionen aus, insbesondere von solchen, die mit multiresistenten Bakterien (MDR) in Verbindung stehen. Eine erhöhte Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika führt zudem zu schwerwiegenderen Komplikationen und längeren Krankenhausaufenthalten, insbesondere bei Menschen über 65 Jahren und Kindern unter einem Jahr.

› Eine komplexe Situation

Auf europäischer Ebene zeigen die Zahlen Unterschiede zwischen den Ländern, den Bakterienspezies sowie den von Resistenzen betroffenen Antibiotikaklassen. Mehrere langjährige und auch neuere Trends geben Anlass zur Sorge. Zwischen 2007 und 2017 entwickelten Stämme von *Escherichia coli*, welche besonders für Lebensmittelvergiftungen verantwortlich sind, und von *Klebsiella pneumoniae*, die bei Lungeninfektionen vorkommen, zunehmend Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation.[3] Eine erhöhte Resistenz gegen diese Medikamente schränkt die verfügbare therapeutische Breite erheblich ein und zwingt Ärzte dazu, sogenannte „Antibiotika der letzten Wahl", wie Carbapeneme einzusetzen.

Andererseits gibt es auch positive Entwicklungen. Die Antibiotikaresistenz von *Staphylococcus aureus*, der bei verschiedenen lebensmittelbedingten und vielen nosokomialen Infektionen eine Rolle spielt, ist in den meisten europäischen Ländern stabil oder rückläufig. Laut des Überwachungsberichtes des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) ist dieser Rückgang auf die von vielen Ländern umgesetzten Empfehlungen und Präventionsmaßnahmen zurückzuführen.

Trotz dieser Entwicklung weist das ECDC jedoch darauf hin, dass dieses Bakterium weiterhin überwacht werden muss, da „es nach wie vor einen bedeutenden Erreger in Europa und eine der schwerwiegendsten Ursachen für bakterielle Infektionen darstellt".

› Italien und Griechenland an vorderster Front

Nach Prognosen der OECD werden einige Mitgliedstaaten, darunter Italien, Griechenland und Portugal, bis 2050 „die höchsten Sterblichkeitsraten aufgrund von Antibiotikaresistenzen" aufweisen. Der übermäßige und insbesondere unsachgemäße Einsatz von Antibiotika begünstigt die Entstehung resistenter Bakterien. Zu diesen Praktiken zählen insbesondere eine falsche Dosierung (Über- oder Unterdosierung) sowie zu lange oder zu kurze Behandlungsdauern.

In Italien beispielsweise stellte das ECDC in seinem Bericht aus dem Jahr 2017 zur Lage des Landes fest, dass „ein erheblicher Anteil der Antibiotika zur Behandlung von Virusinfektionen wie Erkältungen, Grippe oder Halsschmerzen" eingesetzt wird, anstatt bakterielle Infektionen zu bekämpfen. Darüber hinaus liegt der Anteil der Italiener, die wissen, dass Antibiotika gegen Viren wirkungslos sind, „unter dem EU-Durchschnitt". Das ECDC hebt zudem bestimmte Mängel hervor, wie „den Mangel an institutioneller Unterstützung auf nationaler, regionaler und lokaler Ebene", „die mangelnde Koordination zwischen den verschiedenen Ebenen" oder gar „die Tendenz der Verantwortlichen, das Problem nicht anzugehen".

Angesichts dieser Situation weisen die Autoren der Lancet-Studie[2] darauf hin, dass auf verschiedenen Ebenen Aktionspläne entwickelt werden müssen. Diese Pläne „erfordern eine Koordinierung zwischen der EU/dem EWR und dem Rest der Welt, sowie auf die in den einzelnen Ländern festgestellten Probleme zugeschnittene Maßnahmen".

Einige Länder, darunter Italien und Griechenland, haben nationale Aktionspläne zur Bewältigung dieser Probleme ausgearbeitet. Auch die Europäische Union und andere Mitgliedstaaten haben Aktionspläne auf den Weg gebracht, um bessere Hygienemaßnahmen einzuführen und einen vernünftigeren Einsatz von Antibiotika zu fördern mit dem Ziel, so die Ausbreitung resistenter Bakterien einzudämmen.

› Antibiotikaresistenz: Bakterien verändern ihre Form, um der Behandlung auszuweichen

In Anwesenheit von Antibiotika im Körper, legen manche Krankheitserreger ihre Zellwand ab und nehmen eine Form an, die schwer erkennbar ist, wodurch sie sowohl den Medikamenten als auch dem Immunsystem entkommen können. Sobald die Behandlung beendet ist, ziehen sie ihren altbekannten „Mantel" wieder über und schlagen erneut zu. Bakterien können ihre Form verändern, um zu verhindern, dass sie von, durch den Menschen eingenommenen Antibiotika, angegriffen werden. Eine Studie, bei der Bakterienproben älterer Patienten untersucht wurden, die an wiederkehrenden Harnwegsinfektionen litten, bestätigte dies. In Gegenwart von Antibiotika legen die Erreger die starre Struktur ihrer Zellwand ab und nehmen eine ungeordnete Form an, wodurch sie dem Angriff der Medikamente entgehen; und selbst in diesem zerbrechlicheren Zustand gelingt es ihnen zu überleben. Die Forschungsergebnisse der Newcastle

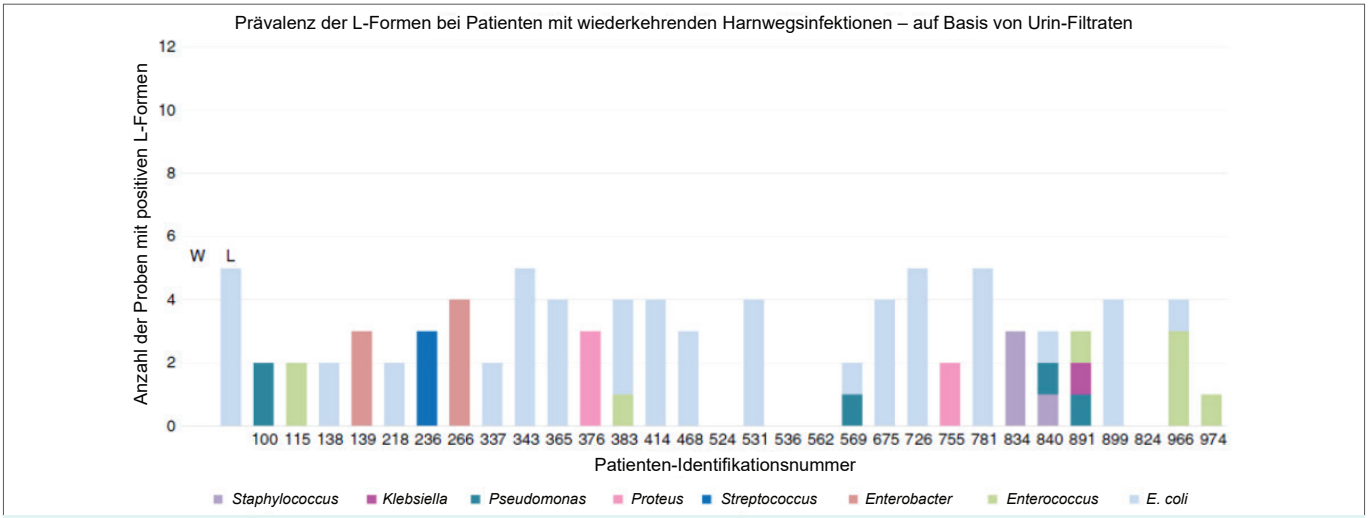


Abb. 1: Vorkommen von L-Formen bei Patienten mit rezidivierenden Zystitiden, modifiziert nach Mickiewicz et al. 2019

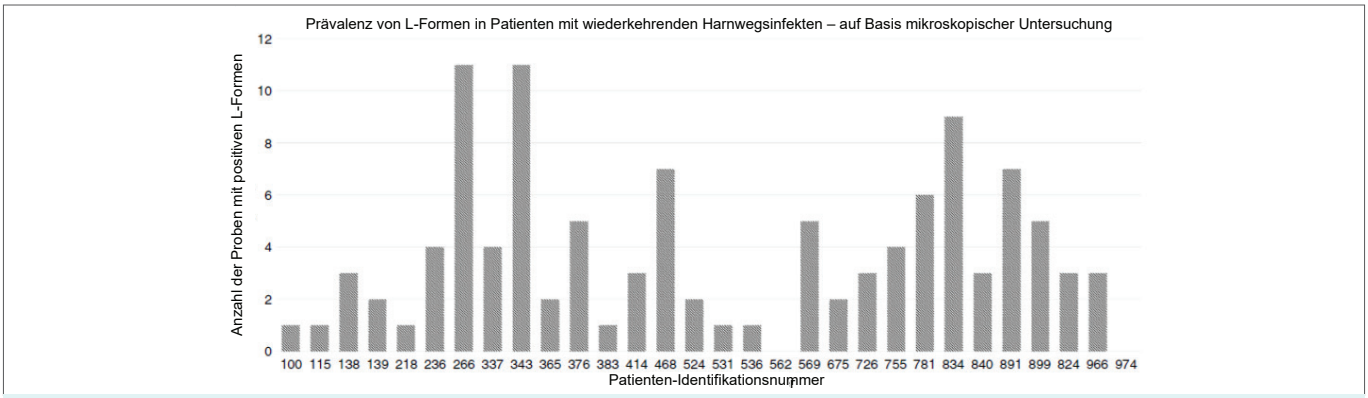


Abb. 2: Mikroskopischer Nachweis von L-Formen bei Patienten mit rezidivierenden Zystitiden, modifiziert nach Mickiewicz et al. 2019

University (Großbritannien) wurden 2019 in Nature Communications unter dem Titel „Possible role of L-form switching in recurrent urinary tract infection“ veröffentlicht (siehe Abb. 1 und 2).[5]

Katarzyna Mickiewicz, Autorin der Studie, erklärt: „Stellen Sie sich vor, die Zellwand von Bakterien sei wie eine Warnweste. Sie verleiht ihnen eine regelmäßige Form (zum Beispiel stäbchenförmig oder kugelförmig) und schützt sie, wodurch sie widerstandsfähig werden. Gleichzeitig macht sie sie jedoch gut sichtbar – insbesondere für das menschliche Immunsystem und für Antibiotika wie Penicilline.“[5]

› Der Unsichtbarkeitsmantel

Gemeinsam mit ihren Kollegen beobachtete Mickiewicz, wie Bakterien unter dem Einfluss von Antibiotika ihre Form veränderten und ihre starre Zellwand abwarfen, um eine flüssigere und ungeordnete Gestalt anzunehmen: als hätten sie ihre auffällige Jacke abgelegt, um einen Tarnanzug anzuziehen. Bakterien, die diese einfachere, unregelmäßigere Zellstruktur annehmen, werden als „L-Formen“ bezeichnet. Unter dieser Tarnung bleiben sie vom Wirtsorganismus und von den Medikamenten, die zu ihrem Abtöten eingesetzt werden, unbemerkt: In der Tat ist es oft ihre Zellwand, die das bevorzugte Ziel von Antibiotika ist.

Frühere Studien hatten gezeigt, dass auch die Aktivität des menschlichen Immunsystems L-Formen hervorrufen kann, obwohl der durch Antibiotika ausgelöste Effekt deutlich stärker ausgeprägt ist. In einer neueren Studie wurden L-Formen verschiedener Bakterienarten, die mit wiederkehrenden Harnwegsinfektionen in Verbindung stehen, wie *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.* und *Staphylococcus spp.*, in 29 der 30 untersuchten Proben nachgewiesen. Die Patienten hatten Penicillin oder andere Antibiotika eingenommen, welche auf die Zellwand abzielen.[5]

In dieser Form sind die Bakterien zwar empfindlicher, scheinen aber dennoch auch den härtesten Belastungen standzuhalten. Sobald die Antibiotikabehandlung beendet ist, bauen sie ihre ursprüngliche Zellwand innerhalb weniger Stunden wieder auf (den Forschern gelang es, ein Exemplar zu filmen, das innerhalb von 5 Stunden wieder sein ursprüngliches Aussehen annahm).

Bei älteren oder geschwächten Patienten kann die Resistenz der L-Formen und deren anschließende Rückkehr zur „klassischen“ Konfiguration dazu führen, dass eine Infektion, die scheinbar geheilt war, erneut auftritt. Ein wirksamerer therapeutischer Ansatz könnte in der kombinierten Anwendung verschiedener Arten von Antibiotika bestehen: beispielsweise eines, das auf die Zellwand abzielt, und zusätzlich eines, das die DNA oder RNA der Bakterien zum Ziel hat.

› TLRs: Die Membranrezeptoren der angeborenen Immunität

Zwischen Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre wurde ein Rezeptorprotein namens Toll identifiziert, das von einem Gen kodiert wird, welches die korrekte dorsale–ventrale Entwicklung im Embryo der Fruchtfliege *Drosophila* steuert. In der Folge wurde entdeckt, dass die vom Toll-Rezeptor ausgehende Signalübertragung beim erwachsenen Insekt auch zahlreiche Immunabwehrmechanismen auslöst.

Bei allen Tieren, einschließlich Säugetieren, wurden Rezeptoren identifiziert und untersucht, die mit den Toll-Rezeptoren der *Drosophila* homolog sind; diese sind als Toll-like-Rezeptoren (TLRs) bekannt.

Es handelt sich um integrale Membranglykoproteine. Der extrazelluläre Bereich besteht aus einem halbkreisförmigen Abschnitt, der aus 18–25 Wiederholungsmodulen gebildet wird, die reich an den Aminosäuren Leucin (Leu, L) und Glycin (Gly, G) sind und für die Bindung an PAMPs (pathogenassoziierte molekulare Muster) verantwortlich sind.

Der Bereich der TLR-Rezeptoren, der zur zytoplasmatischen Seite der eukaryotischen Zellmembran hin ausgerichtet ist, umfasst die TIR-Domäne (Toll-like IL-1-Rezeptor), die mit anderen TIR-Domänen interagiert, die in Adaptoren wie MyD88, SARM, MAL/TIRAP, TRIF/TICAM1 und TRAM/TICAM2 enthalten sind und die Übertragung des Signals ermöglichen, das aus der Interaktion der TLR-Rezeptoren mit bakteriellen Molekülen resultiert.

Beim Menschen wurden 10 TLR-Gene identifiziert. Die Glykoproteine TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 und TLR6 befinden sich auf der Oberfläche eukaryotischer Zellen; die TLR3-, TLR7-, TLR8- und TLR9-Rezeptoren hingegen befinden sich auf der Membran von Endosomen und dem endoplasmatischen Retikulum und erkennen Pathogene, die über rezeptorvermittelte Endozytose, Phagozytose und Makropinozytose in die Zelle eingedrungen sind.

Die TLR1-, TLR2- und TLR6-Proteine werden von Makrophagen, dendritischen Zellen, Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen exprimiert; ihre Bindung an Liganden wie Lipoteichosäuren, Diacyl- und Triacyl-Lipoproteine induziert die Bildung von

TLR1:TLR2- und TLR2:TLR6-Heterodimeren. Der TLR5-Rezeptor, der von Makrophagen, dendritischen Zellen und Darmepithelzellen exprimiert wird, erkennt Flagellin.
TLR-Proteine, die sich auf den Membranen von Endosomen befinden, können von Viren stammende Nukleinsäuremoleküle erkennen: Der TLR3-Rezeptor, der von Makrophagen, Darmepithelzellen, dendritischen Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert wird, erkennt und bindet doppelsträngige RNA-Moleküle (dsRNA), die entweder durch direkte Endozytose von Rotaviren oder durch Phagozytose von absterbenden Zellen, in denen sich das Virus vermehrt hat, internalisiert wurden. Darüber hinaus können die TLR7- und TLR9-Proteine, die von dendritischen Zellen, Eosinophilen, B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen exprimiert werden, einzelsträngige virale RNA-Moleküle (ssRNA) erkennen. Es ist anzumerken, dass ssRNA-Moleküle intrinsische (oder „eigene") Bestandteile der eukaryotischen Zelle sein können: In solchen Fällen sind sie auf den Zellkern und bestimmte zytoplasmatische Regionen beschränkt. Umgekehrt werden Viruspartikel, wenn sie von Zellen wie Makrophagen oder dendritischen Zellen endozytiert werden, ihrer Hülle beraubt, wodurch ihr Genom den TLR7-Rezeptoren ausgesetzt wird.[4]

› Zellwandfreie Formen

Versuche, Krankheitserreger allein durch den Einsatz verschiedener Antibiotika auszurotten, dürften kaum Erfolg haben, sofern nicht die Veränderungen der Fortpflanzungseigenschaften und der Invasivität der Mikroorganismen selbst berücksichtigt werden. Ein konkretes Beispiel sind die sogenannten CWD-Formen (Cell Wall Deficient) oder L-Formen, die sich durch das Fehlen einer Zellwand auszeichnen, was per Definition die Wirkung einer Klasse von Antibiotika verhindert, zu der Penicilline (Beta-Lactam Antibiotika) gehören. Durch die Entwicklung dieser Formen werden die Bakterien nicht nur unempfindlich, sondern auch für Standard-Laborverfahren „unsichtbar" (zu ihrem Nachweis wäre der Einsatz eines Dunkelfeldmikroskops erforderlich). Die Forscherin Lida Holmes Mattman widmete sich über zwei Jahrzehnte diesem Forschungsgebiet, hat Kultur- und Färbetechniken zur Visualisierung der verschiedenen zellwandlosen Bakterien perfektioniert und eine Liste von über 20 chronischen Erkrankungen zusammengestellt, die mit ihnen in Verbindung stehen – von Tuberkulose bis zur Parkinson-Krankheit, über Brucellose bis hin zur Multiplen Sklerose.[6] Zu den noch bekannteren Beispielen gehören die durch *Escherichia coli* verursachte rezidivierende Blasenentzündung und die wiederkehrende Mandelentzündung bei Kindern.
"Der therapeutische Ansatz ist zweigleisig": Einerseits zielt er darauf ab, das Immunsystem richtig zu trainieren, um eine angemessene Abwehrreaktion auszulösen; andererseits konzentriert er sich auf die individuellen Besonderheiten des Menschen, die als „Milieu" bezeichnet werden, also die einzigartige Konstitution des Einzelnen. Es handelt sich somit um zwei sich ergänzende Ansätze: Der Erste nutzt die SANUKEHL®-Präparate (die spezifische TLRs enthalten), also niedermolekulare Komponenten, die in der Lage sind, die Abwehrreaktion zu regulieren.
Insgesamt basiert die SANUM-Therapie auf einem ganzheitlichen, medizinisch-biologischem Konzept (früher auch als Isopathie oder Immun-Isotherapie bekannt). Dieses besagt, dass die Behandlung einer Krankheit mit dem Erreger, der sie verursachen oder übertragen kann, erfolgt und dies beschreibt gleichzeitig eines der grundlegendsten Prinzipien der empirischen Medizin:
In der Vergangenheit behauptete beispielsweise Plinius, dass der Speichel eines tollwütigen Hundes vor Tollwut schützen könne. Aetius von Antiochia empfahl, das Fleisch der Viper zu essen, die einen gerade gebissen hatte. Robert Fludd behandelte im 17. Jahrhundert Schwindsüchtige mit Verdünnungen ihrer eigenen Bronchialsekrete, die zuvor entsprechend aufbereitet worden waren.
Die SANUM-Produktreihe umfasst Präparate mit einem vergleichbaren Wirkmechanismus, wobei der Unterschied darin besteht, dass die SANUM-Wirkstoffe nicht aus pathogenem Material von Patienten gewonnen werden. Diesem Wirkmechanismus entspricht beispielsweise auch das Präparat SANKOMBI®, das aus einer Kombination der Zellbestandteile der Pilze von *Mucor racemosus* und *Aspergillus niger* besteht (gekennzeichnet durch einen Tropismus für die Atemwege). Seine Wirksamkeit wurde sowohl über klinische Erkenntnisse aus der täglichen Praxis als auch anhand in Deutschland durchgeführter Studien[7] beobachtet, die die Induktion der Neopterinproduktion nachwiesen, einem wichtigen Botenstoff für die reaktive Stimulation des Immunsystems.[7]
Zur vorbeugenden Anwendung beträgt die normalerweise empfohlene Dosierung 5 Tropfen pro Tag, wobei die Einnahme auch über längere Zeiträume möglich ist. SANKOMBI® ist daher zur Optimierung und zur Rebalancierung der Immunantwort bei einer Vielzahl von Erkrankungen, die unter anderem auch von der Entwicklung bakterieller Resistenzen betroffen sind, indiziert. So eignet sich die Einnahme bei Erkrankungen, die von Entzündungen bis zu wiederkehrenden Infektionen der Bronchien, der Luftröhre oder der Mandeln reichen. In einer von Dr. Gianni Verde im Jahr 2005 durchgeführten Studie[8] mit pädiatrischen Patienten konnte die Wirksamkeit von SANKOMBI® zur Vorbeugung insbesondere von wiederkehrenden Atemwegs- (RRI) oder HNO-Infektionen beobachtet werden.
Dabei wurde bei Kindern die Anzahl solcher RRI- oder HNO-Episoden während der Hochsaison für grippeähnliche oder Atemwegs-Viren verglichen (43 mit SANKOMBI® behandelte gegenüber 57 unbehandelten Kindern). In der mit SANKOMBI® behandelten Gruppe wurden zwischen November und Januar 40 Tage lang täglich 5 Tropfen sublingual verabreicht. Die in der Studie erzielten Ergebnisse zeigen, dass Kinder, die eine Prävention mit SANKOMBI® erhalten hatten, eine statistisch signifikante geringere Anzahl an Atemwegsinfektionen aufwiesen, weniger Antibiotika und nichtsteroidale Entzündungshemmer benötigten und die Gesamtdauer des Fiebers in der aktiven Präventionsgruppe kürzer war.
Der zweite Ansatz basiert auf der Erkenntnis des Physiologen Claude Bernard „Die Mikrobe ist nichts, das Milieu ist alles!" Kurz gesagt, man muss auf den pH-Wert der extrazel-

lulären Matrix einwirken, deren Ansäuerung mit einer verstärkten Entzündungsreaktion und damit mit einer verminderten lokalen Durchblutung einhergeht, was wiederum die Entwicklung pathogener Formen begünstigt. Daher kommt einer ausgewogenen und maßvollen Ernährung (Vermeidung von raffiniertem Zucker und rotem, industriell verarbeitetem Fleisch, das Konservierungsstoffe enthält) sowie dem Einsatz von alkalisierenden Präparaten auf der Basis von Bicarbonaten mit dem Zusatz von Citraten, wie beispielsweise dem ALKALA® "N" oder alkIMO®, eine große Bedeutung zu. Dieser Ansatz steht keineswegs im Widerspruch zur Antibiotikatherapie, sondern wirkt eng mit ihr zusammen, mit dem Ziel, die Abwehrkräfte jedes Einzelnen zu fördern und zu lenken mit dem Vorteil, dass die Zeit bis zur Heilung der Infektion verkürzt und die Wirksamkeit traditioneller/konventioneller Therapien gesteigert werden kann.

› Antibiotika-Gaben vermeiden durch „Wachsames Warten" und SANUM-Therapie

„Wachsames Warten" oder „aktive Überwachung" ohne den Einsatz von Antibiotika wird hauptsächlich bei selbstlimitierenden Virusinfektionen (wie Erkältungen, grippeähnlichen Infektionen, unkomplizierter Bronchitis) oder bei leichten bakteriellen Infektionen (z. B. leichter akuter Mittelohrentzündung bei Kindern, Harnwegsinfektionen im Frühstadium) angewendet. Dabei wird der klinische Verlauf beobachtet, während man darauf wartet, dass das Immunsystem das Problem selbst behebt. Durch dieses Vorgehen können bakterielle Resistenzen und Nebenwirkungen vermieden werden.

Das beschriebene „Wachsame Warten" ist bei Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungen, nichtstreptokokkale Halsentzündungen), bestimmten Fällen von Mittelohrentzündung und frühen Symptomen von Harnwegsinfektionen unerlässlich, erfordert gleichzeitig jedoch in der Anamnese das Ermitteln präziser Ausschlusskriterien für schwerwiegendere Erkrankungen (hohes Fieber, Atemwegsbeeinträchtigung, Anzeichen einer Sepsis).

Erkrankungen, bei denen „Wachsames Warten" angewandt wird:

› Infektionen der oberen Atemwege: Erkältungen, virale Sinusitis, nichtbakterielle Pharyngitis, unkomplizierte akute Bronchitis.
› Akute Mittelohrentzündung: in ausgewählten Fällen bei Kindern ohne hohes Fieber (>39 °C) oder schwere Symptome.
› Harnwegsinfektionen: einige Anfangsstadien einer Blasenentzündung, wobei der Verlauf vor Beginn einer Antibiotikatherapie beobachtet wird.
› Infektiöser Durchfall: oft viralen Ursprungs und selbstlimitierend, erfordert lediglich Rehydrierung und Überwachung.

Im Rahmen des „wachsamen Wartens" könnten verschiedene pharmakologische Strategien integriert werden, um die körpereigene Freisetzung von Lysozym anzuregen, einem antimikrobiellen Enzym, das von Zellen des angeborenen Immunsystems wie Monozyten und dendritischen Zellen ausgeschüttet wird und der Vermehrung und Replikation von Mikroorganismen entgegenwirken kann.

Eine interessante In-vitro-Studie aus dem Jahr 2012[9] zeigte, wie verschiedene mikrobielle Präparate von SANUM, insbesondere solche aus den spezifischen Bestandteilen von *Penicillium chrysogenum* und *Bacillus firmus* – die jeweils in den Arzneimitteln NOTAKEHL® und *RECARCIN*® enthalten sind – eine massive Freisetzung von endogenem Lysozym durch Monozyten stimulieren können.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die gemessene Lysozymfreisetzung in dieser Studie um mehr als 82 % erhöht. Diese Arzneimittel können beispielsweise während der „Abwarte- und Beobachtungsphase" eingesetzt werden, um die vermehrte Freisetzung des Lysozyms als potenziellen Hemmstoff der mikrobiellen Replikation zu fördern und damit gleichermaßen eine nicht indizierte pharmakologische Behandlung zu vermeiden, die möglicherweise eine Antibiotikaresistenz hervorrufen könnte.

› Fazit

Um den unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika zu reduzieren und so der Antibiotikaresistenz entgegenzuwirken, sollte die Anwendung von Antibiotika nur dann erfolgen, wenn ihr Einsatz unbedingt erforderlich ist. In vielen Fällen sollte ein Ansatz verfolgt werden, der integrierte therapeutische Strategien umfasst, die durch die medizinische und wissenschaftliche Literatur gestützt werden, und zwar insbesondere in jenen klinischen Kontexten, in denen die Wirksamkeit von Antibiotika ungewiss ist.

Umgekehrt sollte dies bei der aktiven Überwachung in Fällen des „Wachsamen Wartens" die Phase darstellen, in der die sogenannte „nachträgliche Verschreibung" des Antibiotikums (wodurch die Angstbelastung für den Patienten/die Eltern verringert wird) mit der sofortigen Einleitung einer integrierten pharmakologischen Behandlung verbunden wird, die oft keine Antibiotikatherapie zur Heilung der Infektion erfordert und indirekt die Belastung und/oder die Notwendigkeit verringert, den behandelnden Arzt erneut zu kontaktieren.

Auf diese Weise würde der Arzt das Antibiotikum für eine spätere Anwendung verschreiben, den Patienten jedoch anweisen, unverzüglich integrierte pharmakologische Strategien anzuwenden, die auf den besten Erkenntnissen aus der wissenschaftlichen medizinischen Literatur basieren, um die vom Patienten gezeigten prodromalen Symptome und Anzeichen zu behandeln, wie dies auch von der Weltgesundheitsorganisation im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen empfohlen wird.

Das Literaturverzeichnis kann gern bei der Redaktion unter med@sanum.com angefordert werden.

AUTOR
DR. LUIGI ALBERTO MARRARI

› Pharmakologe

› Wissenschaftlich-medizinische Abteilung der Firma IMO, Mailand (Italien)

› E-Mail: servizioscientifico@imospa.it