

Antibiotikaresistenz und ihre Alternativen — Begleit-Dossier zu FORSCH-0211

Contents

Antibiotikaresistenz und ihre Alternativen — individualisierte statt Standard-Therapie	2
0 · Warum dieses Dossier an das Biotop-Werk anschließt	2
1 · Das Problem in Zahlen	2
2 · Biochemie und Genetik der Resistenz — und die Evolution dahinter	3
2.1 Wie Antibiotika wirken	3
2.2 Wie Resistenz entsteht (Mechanismen)	3
2.3 Genetik: Mutation, Selektion, horizontaler Gentransfer	3
2.4 Evolution und Anpassung unter Selektionsdruck	3
3 · Breitbandantibiotika: Pharmakologie und Nebenwirkungen	4
3.1 Pharmakologie (PK/PD)	4
3.2 Kollateralschaden am Mikrobiom (Dysbiose)	4
3.3 Clostridioides-difficile-Infektion (CDI)	4
3.4 Klassenspezifische Nebenwirkungen	4
4 · Phagentherapie	5
4.1 Was Phagen sind	5
4.2 Koevolution und Phagenresistenz	5
4.3 Phagen-Steering und kollaterale Sensitivität (ein evolutionärer Trick)	5
4.4 Klinische Evidenz	5
4.5 Regulatorischer Status und Grenzen	6
5 · Weitere Ansätze jenseits klassischer Antibiotika	6
5.1 Endolysine / Enzybiotika	6
5.2 Antimikrobielle Peptide (AMPs)	6
5.3 CRISPR-Cas als „programmierbares“ Antibiotikum	6
5.4 Anti-Virulenz, Anti-Biofilm, Antikörper, Impfstoffe	6
5.5 Mikrobiom-Wiederherstellung: Probiotika und FMT	7
6 · Individualisierte statt Standard-Therapie	7
6.1 Das Prinzip	7
6.2 Diagnostik als Engpass und Hebel	7
6.3 Biotop-Anschluss	7
7 · Künstliche Intelligenz: Chancen und Gefahren	8
7.1 Chancen	8
7.2 Gefahren	8
8 · One Health: Massentierhaltung, Wasser, Umwelt	8
9 · Synthese — was das fürs Biotop-Werk bedeutet	9
Anhang A · Minimal-Modell der kollateralen Sensitivität (Phagen-Steering)	10

Anhang B · PK/PD-Modell des Mikrobiom-Kollateralschadens	11
Anhang C · One-Health-Resistom-Ketten-Modell (Stall → Wasser → Mensch) . .	12
Quellen	12

Antibiotikaresistenz und ihre Alternativen — individualisierte statt Standard-Therapie

Begleit-Dossier zum Werk FORSCH-0211 „Der Körper als Biotop-System“ Stand:
 2026-06-17 · Recherche-Aufarbeitung, vollständig zitiert · CC BY 4.0 · Thomas Schüller ·
 ORCID 0009-0003-9799-6747

Lese-Hinweis: Dies ist ein recherchebasiertes Übersichts-Dossier, kein medizinischer Rat. Quellen sind am Ende als nummerierte Liste geführt; im Text wird mit [n] darauf verwiesen. Wo die Evidenz unsicher ist, ist das ausdrücklich vermerkt.

0 · Warum dieses Dossier an das Biotop-Werk anschließt

FORSCH-0211 beschreibt den Körper für die Steuerungs- und Versorgungsfrage als **System verschachtelter Milieus** — „Bedingungsfelder statt Zuständigkeiten“ — mit der Pointe, dass das Mikrobiom fremdes Leben *innerhalb* der Körpergrenzen ist und ein Milieu in einen anderen stabilen Zustand **kippen** kann (§4.1, §8.1). Genau diese Sicht ist der natürliche Rahmen für die Antibiotika-Frage: Ein Breitbandantibiotikum ist ein Eingriff nicht in „ein Organ“, sondern in ein **Bedingungsfeld** (das Darm-Milieu), das dabei seine Ordnung verlieren und kippen kann (Dysbiose). Die Alternativen — Phagen, Schmalspektrum, individualisierte Therapie — sind der Versuch, *am Milieu schonend* statt *flächig* zu wirken. Das Dossier arbeitet den Stand der Wissenschaft dazu auf.

1 · Das Problem in Zahlen

Antimikrobielle Resistenz (AMR) ist eine der größten globalen Gesundheitsbedrohungen. Die bislang umfassendste Schätzung (GRAM-Projekt, *The Lancet* 2022) beziffert für das Jahr 2019 weltweit **1,27 Millionen Todesfälle als direkt auf bakterielle AMR zurückführbar** und **4,95 Millionen Todesfälle als mit AMR assoziiert** [1]. Sechs Erreger — *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* — verursachten allein 929.000 der attribuierbaren Todesfälle [1]. Eine Folgeanalyse (1990–2021, mit Projektion bis 2050) bestätigt den steigenden Trend [2].

Die **WHO-Liste bakterieller Prioritäts-Erreger 2024** (BPPL) gruppiert 15 Erregerfamilien in „kritisch / hoch / mittel“. In der **kritischen** Gruppe stehen Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* (CRAB), Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) und 3.-Generation-Cephalosporin-resistente Enterobacterales; Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* führt die Rangliste an, Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* wurde von „kritisch“ auf „hoch“ zurückgestuft [3][4]. Die Kürzel **ESKAPE** (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseu-*

domonas aeruginosa, *Enterobacter*) bündeln die klinisch gefährlichsten multiresistenten Keime.

2 · Biochemie und Genetik der Resistenz — und die Evolution dahinter

2.1 Wie Antibiotika wirken

Antibiotika greifen an wenigen konservierten bakteriellen Angriffspunkten an: **Zellwandsynthese** (β -Lactame wie Penicilline/Cephalosporine/Carbapeneme hemmen die Peptidoglykan-Quervernetzung; Glykopeptide wie Vancomycin binden D-Ala-D-Ala), **Proteinsynthese am Ribosom** (Aminoglykoside, Tetracycline, Makrolide, Oxazolidinone), **DNA-Replikation** (Fluorchinolone hemmen DNA-Gyrase/Topoisomerase IV), **Folatsynthese** (Sulfonamide, Trimethoprim) und die **Zellmembran** (Polymyxine wie Colistin) [Übersichtswissen; vgl. 3].

2.2 Wie Resistenz entsteht (Mechanismen)

Vier Grundstrategien:

1. **Enzymatische Inaktivierung** — β -Lactamasen spalten β -Lactame; besonders kritisch sind **ESBL** (Extended-Spectrum- β -Lactamasen) und **Carbapenemasen** (KPC, NDM-1, OXA-48), die fast alle β -Lactame unwirksam machen [3].
2. **Effluxpumpen** — aktiver Auswärtstransport des Wirkstoffs (z. B. MexAB-OprM / MexXY in *P. aeruginosa*); oft Multidrug-Pumpen [9].
3. **Zielmodifikation/-schutz** — Veränderung der Bindungsstelle (z. B. *mecA*/PBP2a bei MRSA; Gyrase-Mutationen gegen Chinolone; ribosomale Methylierung gegen Makrolide).
4. **Verringerte Permeabilität** — Verlust/Modifikation von Porinen (z. B. OmpK36 bei *Klebsiella*).

2.3 Genetik: Mutation, Selektion, horizontaler Gentransfer

Resistenz entsteht durch **spontane Mutation + Selektion** (Antibiotikum tötet die Empfindlichen, die Resistenten vermehren sich) und — entscheidend — durch **horizontalen Gentransfer (HGT)**: **Konjugation** (Plasmide), **Transformation** (freie DNA) und **Transduktion** (durch Phagen). Mobile genetische Elemente — **Plasmide**, **Transposons**, **Integronen** — bündeln Resistenzgene und verbreiten sie zwischen Arten. Die Gesamtheit aller Resistenzgene in einer Gemeinschaft heißt **Resistom**; Böden und Gewässer sind dessen natürliche Reservoirs [7][8].

2.4 Evolution und Anpassung unter Selektionsdruck

Resistenz hat oft **Fitnesskosten** (resistente Stämme wachsen ohne Antibiotikum langsamer), die durch **Kompensationsmutationen** wieder ausgeglichen werden — danach verschwindet Resistenz auch ohne weiteren Antibiotikadruck nicht mehr von selbst. Zu unterscheiden ist **Resistenz** (vererbbares Wachstum trotz Wirkstoff) von **Toleranz/Persistenz** (zeitweises Überleben ohne genetische Resistenz, etwa in

„Persister“-Zellen). Wichtig für Therapie-Strategien: **kollaterale Sensitivität** — Resistenz gegen das eine Mittel kann Empfindlichkeit gegen ein anderes *erhöhen*; das lässt sich gezielt ausnutzen (siehe §4.3) [13][14].

Biotox-Bezug: Selektion findet nicht „im Bakterium“, sondern *im Milieu* statt — Antibiotikakonzentration, pH, Nährstoffe und Nachbar-Mikroben bilden das Bedingungs-feld, das entscheidet, welche Variante sich durchsetzt.

3 · Breitbandantibiotika: Pharmakologie und Nebenwirkungen

3.1 Pharmakologie (PK/PD)

Wirksamkeit hängt von **Pharmakokinetik** (Resorption, Verteilung, Gewebepenetration, Ausscheidung) und **Pharmakodynamik** ab. Man unterscheidet **zeitabhängige** Killer (β -Lactame: maßgeblich ist die Zeit oberhalb der MHK) von **konzentrationsabhängigen** (Aminoglykoside, Fluorchinolone: maßgeblich Spitzenspiegel bzw. AUC/MHK). Diese Logik ist exakt die **Bilanz-über-die-Grenze**-Logik aus FORSCH-0211 §5.1: Wirkung schließt sich dort, wo die Bedingungen des Ziel-Milieus (Konzentration, Bindung) es zu-lassen.

3.2 Kollateralschaden am Mikrobiom (Dysbiose)

Breitbandantibiotika treffen nicht nur den Erreger, sondern die gesamte Darmflora. Folge ist **Dysbiose** mit Verlust der **Kolonisationsresistenz** — der Fähigkeit der gesunden Flora, Krankheitserreger durch Nährstoff- und Platzkonkurrenz, kurzkettige Fettsäuren (z. B. Butyrat), Gallensäure-Stoffwechsel, Bakteriozine und Immunmodulation abzuwehren [5][6]. Typisch ist eine Verschiebung hin zu **Proteobacteria** [6]. **Dies ist das Kippen aus FORSCH-0211 §8.1 in der Empirie:** ein Bedingungs-feld geht in einen anderen, schlechter geschützten Zustand über.

3.3 Clostridioides-difficile-Infektion (CDI)

Das klinisch deutlichste Beispiel: Nach Antibiotikagabe kann sich *C. difficile* in der entleerten Nische ausbreiten — schwere Kolitis. Höhere mikrobielle Diver-sität = höhere Kolonisationsresistenz [5]. **20-35 % der Patienten erleiden nach Standard-Therapie (Vancomycin/Metronidazol) Rezidive** [6] — der Grund, warum Mikrobiom-Wiederherstellung (FMT, §5.5) hier wirkt.

3.4 Klassenspezifische Nebenwirkungen

- **Fluorchinolone** (Ciprofloxacin u. a.): FDA und EMA warnen vor **behindernden, potenziell dauerhaften** Schäden an Sehnen, Muskeln, Gelenken, Nerven und ZNS; Sehnenrisse (v. a. Achillessehne) können binnen 48 h auftreten; erhöhtes Risiko für **Aortenaneurysma/-dissektion**. Die EMA hat den Einsatz **eingeschränkt** und einige ältere Chinolone vom Markt genommen; die FDA rät von Einsatz bei unkomplizierten Infektionen (Sinusitis, Bronchitis, unkomplizierte Harnwegsinfekte) ab, wenn Alternativen bestehen [10][11].

- **Aminoglykoside:** Oto- und Nephrotoxizität. **Makrolide:** QT-Verlängerung. **β -Lactame:** Allergien, CDI-Risiko. **Tetracycline:** Photosensibilität, Zahnverfärbung bei Kindern.

Kernpunkt: Je breiter das Spektrum, desto größer der Kollateralschaden am inneren Milieu — die pharmakologische Begründung für **Schmalspektrum und Individualisierung** (§6).

4 · Phagentherapie

4.1 Was Phagen sind

Bakteriophagen sind Viren, die ausschließlich Bakterien infizieren — die häufigsten biologischen Entitäten der Erde. Zwei Lebenszyklen: **lytisch** (Phage vermehrt sich und sprengt die Zelle — therapeutisch erwünscht) und **lysogen** (Phagen-DNA integriert ins Bakteriengenom, ruht — therapeutisch unerwünscht, da Gene, auch Resistenz-/Toxingene, übertragen werden können). Für Therapie werden **streng lytische** Phagen gewählt. Vorteile: **hohe Spezifität** (meist art-/stammgenau, schont die übrige Flora), Selbst-Vermehrung am Infektionsort, Wirkung auf **Biofilme**, geringe Nebenwirkungen [15][16].

4.2 Koevolution und Phagenresistenz

Bakterien wehren Phagen ab über **Rezeptor-Modifikation** (der Phage dockt nicht mehr an), **Restriktions-Modifikations-Systeme**, **CRISPR-Cas** (bakterielle „Immunität“ gegen Phagen-DNA) und **Abortive-Infection-Systeme** [Übersicht 17]. Phagen und Bakterien koevolvieren also — Resistenz gegen Phagen ist die Regel, nicht die Ausnahme. Gegenstrategie: **Phagen-Cocktails** (mehrere Phagen mit verschiedenen Rezeptoren) und Kombination mit Antibiotika.

4.3 Phagen-Steering und kollaterale Sensitivität (ein evolutionärer Trick)

Besonders elegant: Man wählt Phagen, deren Rezeptor ein **Resistenzfaktor** ist. Klassisches Beispiel **ΦOMKO1** (Chan et al., Yale): der Phage nutzt die **Effluxpumpe MexAB/MexXY-OprM** von *P. aeruginosa* als Andockstelle. Wird das Bakterium phagenresistent, *verkleinert* es diese Pumpe — und wird dadurch **wieder antibiotika-empfindlicher**. Dieser **Trade-off** ist über ~70 Bakteriengenerationen stabil, auch unter kombiniertem Phagen- und Antibiotikadruck [13][14]. Das ist „Steuern der Evolution“ — man treibt das Bakterium in eine Ecke, in der jeder Ausweg teuer ist.

4.4 Klinische Evidenz

Der Auslöser des modernen Interesses war der **Fall Tom Patterson (2016)**: eine lebensbedrohliche Carbapenem-resistente *A.-baumannii*-Infektion wurde mit einem personalisierten Phagen-Cocktail (Texas A&M, US Navy) im Rahmen einer **Compassionate-Use-Freigabe** der FDA erfolgreich behandelt; Steffanie Strathdee machte den Fall bekannt und gründete das **IPATH-Zentrum** (UC San Diego) [18]. Eine systematische Kohorte von **20 Patienten** mit arzneimittelresistenten Mykobakterien zeigte: Phagentherapie

ist **sicher und gut verträglich** und kann klinisch bedeutsame Besserung bewirken [18]. **Einordnung (wichtig):** Die Evidenz besteht bislang überwiegend aus **Fallberichten und kleinen Serien**, nicht aus großen randomisierten Studien; mehrere kontrollierte Studien laufen. Die Wirksamkeit ist also **vielversprechend, aber noch nicht im RCT-Maßstab belegt** [16][18].

4.5 Regulatorischer Status und Grenzen

Phagen passen schlecht in den klassischen Zulassungsrahmen (ein definiertes, unveränderliches Molekül): sie sind biologisch, vermehren sich, müssen oft **personalisiert** und aktualisiert werden. In **Belgien** existiert ein pragmatischer Weg über **magistrale Rezeptur** (apothekenindividuelle Herstellung); das **Eliava-Institut (Georgien)** behandelt seit fast einem Jahrhundert mit Phagen. In **EU/USA** dominieren Compassionate-Use-Einzelfälle und Studien [15][16]. Grenzen: enges Wirtsspektrum (genaue Erregerdiagnostik nötig), Phagenresistenz, Immunantwort gegen Phagen, Herstell- und Reinheitsstandards.

5 · Weitere Ansätze jenseits klassischer Antibiotika

5.1 Endolysine / Enzybiotika

Endolysine sind phagenkodierte Enzyme, die die Bakterienzellwand (Peptidoglykan) von außen aufschneiden — besonders wirksam gegen **grampositive** Erreger (frei liegendes Peptidoglykan). Vorteile: **schnelle bakterizide Wirkung, geringe Resistenzentwicklung**, Wirkung auf Biofilme. Gegen **gramnegative** Keime ist die äußere Membran ein Hindernis; hier helfen Engineering-Tricks (Fusion mit membrandurchdringenden Peptiden) [19][20].

5.2 Antimikrobielle Peptide (AMPs)

Kurze (15–150 AS) Peptide, die meist die Bakterienmembran zerstören — **breites Spektrum, schnelle Wirkung, geringe Resistenz Tendenz**; teils körpereigen (Teil der angeborenen Immunabwehr). Herausforderungen: Stabilität, Toxizität, Kosten [19][20].

5.3 CRISPR-Cas als „programmierbares“ Antibiotikum

CRISPR-Cas lässt sich umfunktionieren, um **gezielt Resistenz- oder Virulenzgene zu zerschneiden** oder selektiv nur resistente Bakterien zu töten — z. B. via Phagen als Vehikel. Noch überwiegend präklinisch; Vehikel-/Delivery-Problem ungelöst [17].

5.4 Anti-Virulenz, Anti-Biofilm, Antikörper, Impfstoffe

- **Anti-Virulenz:** nicht töten, sondern „entwaffnen“ (Toxine, Quorum-Sensing, Adhäsine blockieren) → geringerer Selektionsdruck.
- **Anti-Biofilm:** Biofilme aufbrechen, in denen Bakterien bis zu 1000-fach toleranter sind.
- **Monoklonale Antikörper** gegen Toxine/Oberflächen.

- **Impfstoffe:** Prävention senkt Antibiotikabedarf direkt — modellierte Studien zeigen, dass Impfungen einen erheblichen Teil der AMR-Last vermeidbar machen könnten [vgl. 1].

5.5 Mikrobiom-Wiederherstellung: Probiotika und FMT

Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) stellt bei rezidivierender CDI die Kolonisationsresistenz wieder her. Seit 2022/2023 sind in den USA **erstmalig standardisierte FMT-Produkte FDA-zugelassen: REBYOTA** (Ferring, rektal) und **VOWST** (Seres, oral) zur Prävention rezidivierender CDI [21][22]. In einer Auswertung lag der Erfolg (kein Rezidiv über 8 Wochen) bei REBYOTA **70,6 % vs. 57,5 % unter Placebo** [21]. **Direkter Biotop-Bezug:** Therapie als Wieder-Aufrichten eines **gekippten Milieus**, nicht als weiterer flächiger Schlag.

6 · Individualisierte statt Standard-Therapie

6.1 Das Prinzip

Statt empirischer Breitband-„Schrotflinte“ eine **präzise, schmalspektrale, erregerge-naue** Therapie — möglichst geführt von schneller Diagnostik. Das schon das Milieu (§3) und reduziert Resistenzselektion.

6.2 Diagnostik als Engpass und Hebel

- **Schnelle phänotypische Resistenztestung (rapid AST):** über 90 Technologien in Entwicklung, die schneller als die klassische Übernacht-Kultur ein Antibiogramm liefern [23].
- **Metagenomische Sequenzierung (mNGS):** hypothesenfreie Erreger- und Resistenzgen-Erkennung direkt aus der Probe; ermöglicht in **über 30 % der Fälle eine frühe De-Eskalation** von Breitband-Antibiotika ohne schlechteres Ergebnis [23]. **Aber:** die **Genotyp-Phänotyp-Lücke** ist real — vom Resistenzgen lässt sich die tatsächliche Empfindlichkeit für viele Erreger-Wirkstoff-Paare **noch nicht zuverlässig genug** für die Einzeltherapie ableiten [23]. Diagnostik ersetzt das phänotypische Antibiogramm also noch nicht überall.
- **Personalisierte Phagen-Cocktails** (§4.4) und **Mikrobiom-gestützte** Ansätze (§5.5) sind individualisierte Therapie im engsten Sinn.

6.3 Biotop-Anschluss

FORSCH-0211 liefert die Begründung: Jeder Patient ist ein **individuelles inneres Milieu** (eigenes Mikrobiom, eigene Bedingungsfelder). „Standard-Antibiotikum“ behandelt einen Durchschnitt, der so nicht existiert; „individuelle Therapie“ behandelt das tatsächliche Milieu — und hält es unterhalb der **Kipp-Schwelle** (§8.1-Modell: bedingungsabhängige Raten, Hysterese).

7 · Künstliche Intelligenz: Chancen und Gefahren

7.1 Chancen

- **Wirkstoff-Entdeckung:** Ein Deep-Learning-Modell (Stokes, Collins, Barzilay et al., *Cell* 2020) identifizierte **Halicin** — ein strukturell neuartiges Antibiotikum mit breiter Wirkung (u. a. *M. tuberculosis*, Carbapenem-resistente Enterobacterales, *C. difficile*, pan-resistente *A. baumannii* im Mausmodell) [24]. 2023 fand dieselbe Gruppe per KI **Abaucin**, gezielt gegen *A. baumannii* (Wirkung über gestörten Lipoprotein-Transport) [25].
- **Phagen-Wirt-Matching, Resistenzvorhersage, Diagnostik-Unterstützung:** ML-Modelle auf mNGS-Daten beschleunigen die AST-Abschätzung [23].
- **Stewardship:** KI kann Verschreibungsentscheidungen und De-Eskalation unterstützen.

7.2 Gefahren

- **Dual-Use / Biosicherheit:** Urbina et al. (*Nature Machine Intelligence* 2022) zeigten, dass ein simpler Vorzeichenwechsel im Belohnungsterm eines Molekülgenerators (Toxizität *belohnen* statt bestrafen) in **unter 6 Stunden ~40.000 toxische Moleküle** erzeugte — darunter der Kampfstoff VX und weitere bekannte Nervengifte [26]. Dieselbe Technik, die Heilmittel findet, kann Gifte entwerfen.
- **Verlässlichkeit:** KI-Vorhersagen aus Genotypdaten erben die **Genotyp-Phänotyp-Lücke** (§6.2) — Fehlklassifikation kann zu Unter-/Übertherapie führen.
- **Bias und Datenlage:** Modelle sind nur so gut wie ihre (oft westlich/klinisch verzerrten) Trainingsdaten.
- **Zugangsgerechtigkeit & Governance:** KI-Diagnostik-/Wirkstoffe drohen die Schere zwischen reichen und armen Gesundheitssystemen zu vergrößern; Dual-Use-Forschung ist regulatorisch **noch unzureichend erfasst** [26].

Fazit KI: großes Beschleunigungspotenzial, aber kein Ersatz für phänotypische Bestätigung, mit ernstem Dual-Use-Risiko, das aktive Governance verlangt.

8 · One Health: Massentierhaltung, Wasser, Umwelt

AMR ist kein rein klinisches Problem. Der **One-Health**-Ansatz verbindet Mensch, Tier und Umwelt:

- **Massentierhaltung & Aquakultur** sind heute **Hauptbeiträger zum globalen Resistom** [7][8]. Ein erheblicher Teil verabreichter Antibiotika wird **unverstoffwechselt ausgeschieden** und gelangt mit Gülle in Böden und Gewässer.
- **Mengen:** Schätzungen zufolge gelangen jährlich **~3.000-27.000 Tonnen** Tierarzneimittel und bioaktive Zwischenprodukte in die Umwelt [7].
- **Wasser/Abwasser: Kläranlagen** (kommunal und in Kliniken) sind **Hotspots** für die Vermehrung resistenter Bakterien und den Austausch von Resistenzgenen; ARGs finden sich in Klärschlamm, Flusswasser, Sediment, Luft und Boden [7][8]. **Boden** ist das primäre natürliche Reservoir von Resistenzgenen.
- **Übertragungswege** Tier-Mensch-Umwelt sind belegt; AMR zirkuliert sowohl in klinischen als auch in natürlichen Umgebungen [8].

- **Regulierung:** Die **EU verbot 2006** wachstumsfördernde Antibiotika in der Tierhaltung; seit 2022 gelten verschärfte Regeln (Verbot der Routine-Prophylaxe, Reservierung kritischer Antibiotika für den Menschen). **Prävention statt End-of-Pipe-Reinigung** liefert laut Evidenz die dauerhaftesten Reduktionen [7].

Biotop-Bezug: Die Umwelt ist selbst ein Biotop-System mit gekoppelten Milieus; das Resistom fließt über Grenzen (Stall → Gülle → Boden → Wasser → Mensch) — exakt die „Kette von Milieus mit gefilterten Übergängen“ aus FORSCH-0211 §4, hier auf der ökologischen Ebene.

9 · Synthese — was das fürs Biotop-Werk bedeutet

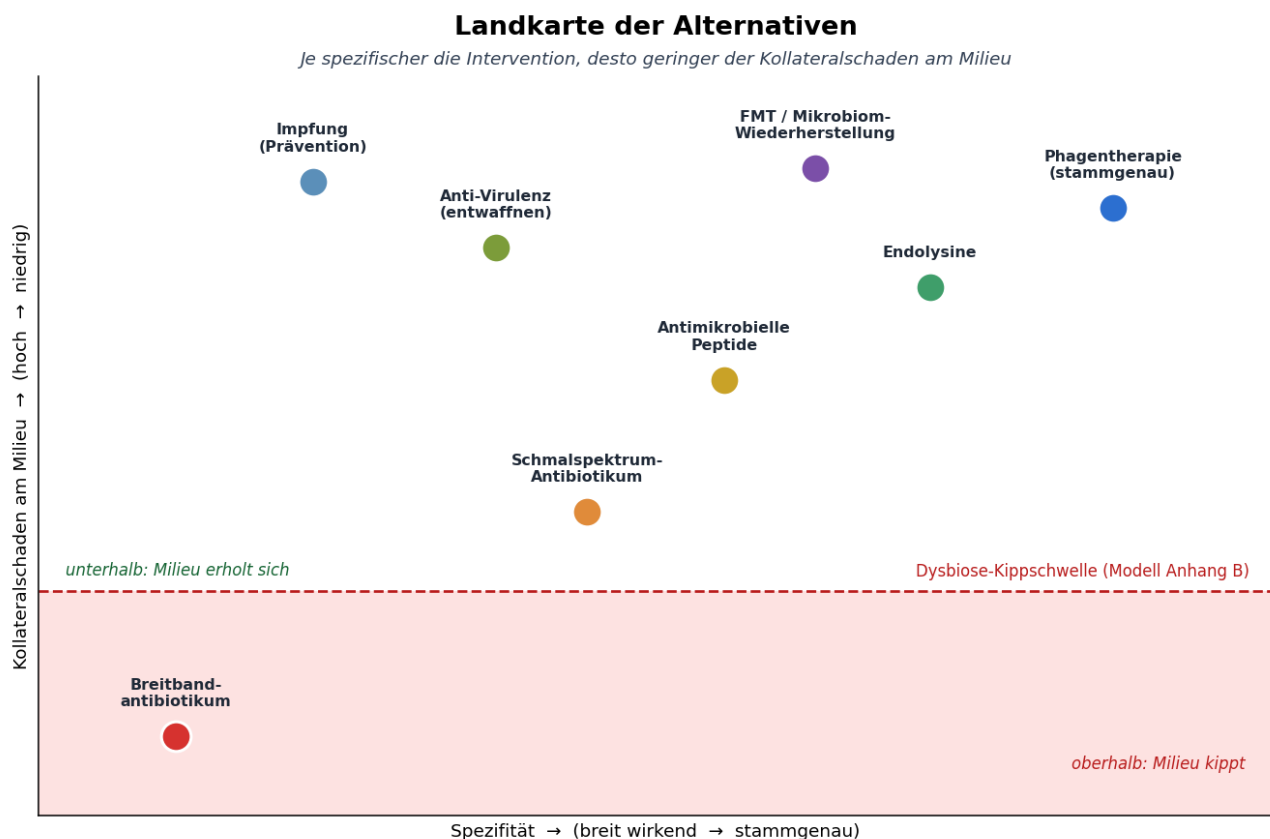


Figure 1: **Abb. 1** — Landkarte der Alternativen: je spezifischer die Intervention, desto geringer der Kollateralschaden am Milieu. Das Breitbandantibiotikum liegt als einziges unterhalb der Dysbiose-Kippschwelle (rot; Modell Anhang B) — es kippt das Darm-Milieu. Phagen, Endolysine und FMT wirken stammgenau bzw. wiederherstellend und bleiben milieu-schonend. Impfung und Anti-Virulenz vermeiden bzw. entwaffnen, statt zu töten.

1. **Antibiotika sind Milieu-Eingriffe, keine Organ-Eingriffe.** Ihr Hauptschaden (Dysbiose, CDI) ist ein **Kippen eines Bedingungsfeldes** — die Empirie zu FORSCH-0211 §8.1.
2. **Breitspektrum = flächiger Milieu-Schaden; Schmalspektrum/Individualisierung = milieu-schonend.** Die Pharmakologie (§3) liefert die Begründung für die indi-

vidualisierte Therapie (§6).

3. **Die Alternativen sind durchweg „milieu-orientiert“:** Phagen (stammgenau), Endolysine/AMPs (gezielt), FMT (Milieu wieder aufrichten), Diagnostik (das tatsächliche Milieu treffen).
4. **Evolution lässt sich steuern** (Phagen-Steering, kollaterale Sensitivität) — Therapie als Eingriff in das **Bedingungsfeld der Selektion**, nicht als Befehl an „das Bakterium“.
5. **KI** beschleunigt, ersetzt aber nicht das phänotypische Antibiotogramm und bringt ein **Dual-Use-Risiko**.
6. **One Health** zeigt: das Biotop endet nicht an der Haut — das Resistom zirkuliert durch gekoppelte Umwelt-Milieus.

Offen / unsicher (ehrlich markiert): Phagentherapie-Evidenz noch überwiegend Fallbasiert; mNGS-Genotyp→Phänotyp noch nicht therapietauglich für alle Paare; viele Alternativen (CRISPR-antibakteriell, viele AMPs/Endolysine gegen Gramnegative) präklinisch; Umwelt-Mengenangaben mit großer Spannbreite.

Anhang A · Minimal-Modell der kollateralen Sensitivität (Phagen-Steering)

Um den Trade-off aus §4.3 sichtbar zu machen, ein minimales, dimensionsloses Populationsmodell (reines NumPy, kein biologischer Fit). Eine Merkmalsachse e $[0,1]$ beschreibt das **Effluxpumpen-Niveau**: hohes e = antibiotika-resistent (Pumpe entfernt den Wirkstoff), aber phagen-empfindlich (der Phage nutzt die Pumpe als Rezeptor); niedriges e = phagen-resistent, aber **antibiotika-empfindlich**. Sterberaten: $d_{AB}(e) = A \cdot (1-e)$ (Antibiotikum tötet niedrig-Efflux), $d_{Phage}(e) = P \cdot e$ (Phage tötet hoch-Efflux); kleines Wachstums-/Pumpenkosten-Glied; schwache Mutations-Diffusion über das e -Gitter.

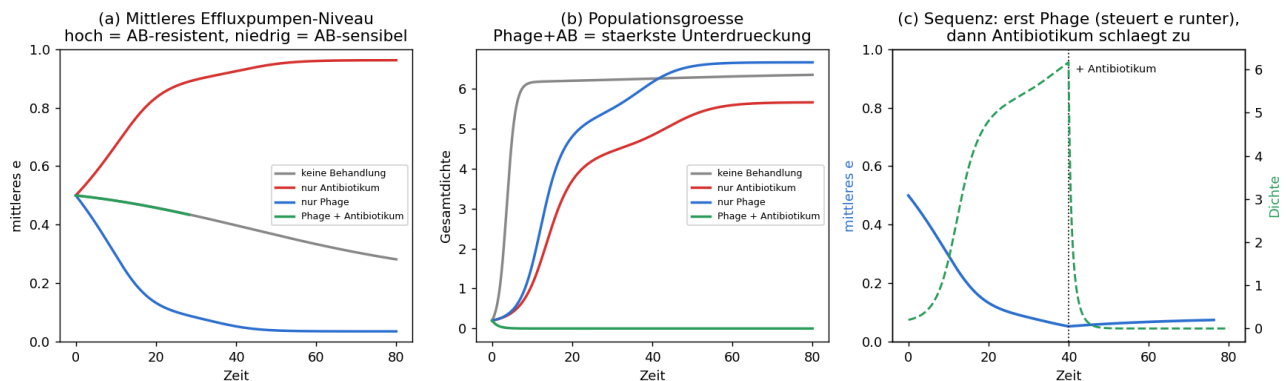


Figure 2: Phagen-Steering / kollaterale Sensitivität: (a) mittleres Effluxpumpen-Niveau — Antibiotikum allein treibt es hoch (resistent), Phage allein treibt es runter (= wieder antibiotika-empfindlich); (b) Populationsgröße — nur die Kombination Phage+Antibiotikum löscht die Population aus; (c) Sequenztherapie — erst steuert der Phage das Merkmal nach unten, dann bricht die Dichte unter Antibiotikum ein.

Ergebnis: Antibiotikum allein selektiert hohes Efflux ($e \approx 0,96$, resistent, überlebt);

Phage allein selektiert niedriges Efflux ($e \approx 0,04$) und macht die Population damit **wieder antibiotika-empfindlich**; **Phage + Antibiotikum** klemmt die Population von beiden Seiten ein $\rightarrow$ Dichte $\rightarrow 0$. Die Sequenz „erst Phage, dann Antibiotikum“ zeigt dasselbe: der Phage **steuert** das Bakterium in einen empfindlichen Zustand, in dem das Antibiotikum wieder greift. Das ist die Modell-Illustration des Phagen-Steerings (Φ OMKO1, §4.3) — und zugleich Biotop-Logik: Therapie wirkt auf das **Bedingungsfeld der Selektion**, nicht als Befehl an „das Bakterium“. Reproduzierbar: `models/phage_steering_model.py`. *Caveat (B14): zeigt, dass der Trade-off als Dynamik real ist — kein Anspruch auf konkrete Parameter eines realen Erregers.*

Anhang B • PK/PD-Modell des Mikrobiom-Kollateralschadens

Ein zweites Minimal-Modell (reines NumPy) koppelt die **Pharmakokinetik** des Antibiotikums (tägliche Dosis über 7 Tage, Elimination mit Rate k_e) an ein **Mikrobiom-Modell** aus Kommensalen B_c und Pathogen B_p (z. B. *C. difficile*) mit **Kolonisationsresistenz** (Term $-B_c \cdot B_p$: die Kommensalen unterdrücken das Pathogen). Das Antibiotikum tötet Kommensale mit Rate k_c (= **Spektrum-Breite**: hoch = Breitspektrum) und das Pathogen kaum (k_p klein — das Pathogen ist gegen das Mittel weitgehend resistent).

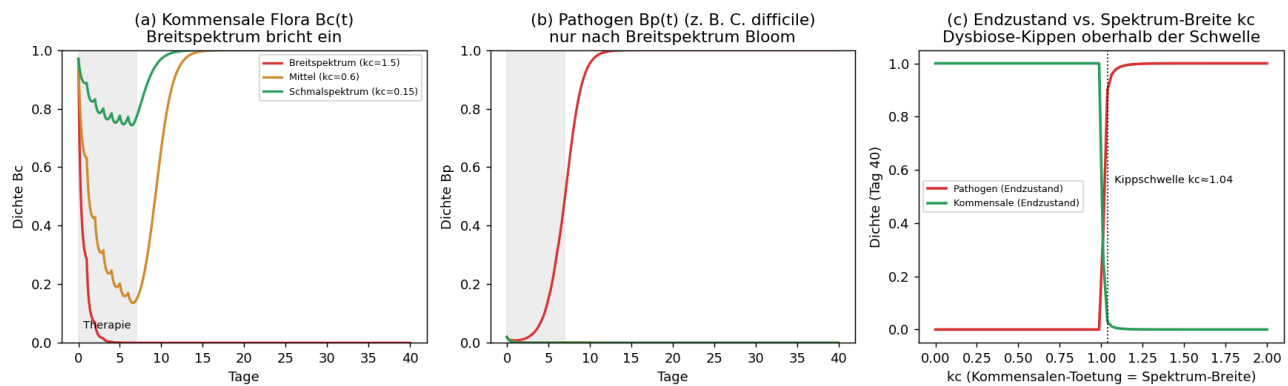


Figure 3: PK/PD-Mikrobiom-Modell: (a) die kommensale Flora bricht nur unter Breitspektrum dauerhaft ein; (b) das Pathogen blüht nur nach Breitspektrum auf (*C.-difficile*-Logik); (c) Endzustand über der Spektrum-Breite k_c mit scharfer Dysbiose-Kippschwelle bei $k_c \approx 1,04$.

Ergebnis (Tag 40): Schmal- und Mittelspektrum $\rightarrow$ Kommensale erholen sich ($B_c \approx 1,0$), Pathogen bleibt unten ($B_p \approx 0$). **Breitspektrum** $\rightarrow$ Kommensale auf 0, Pathogen auf 1,0 — das Milieu **kippt** in den dysbiotischen Zustand und erholt sich nicht von selbst. Panel (c) zeigt eine **scharfe Schwelle bei $k_c \approx 1,04$** : erst oberhalb dieser Spektrum-Breite kippt das System. Das ist exakt die **Kipp-/Hysterese-Logik aus FORSCH-0211 §8.1**, hier pharmakologisch: Breitspektrum überschreitet die Kippschwelle des Darm-Milieus, Schmalspektrum bleibt darunter — die quantitative Begründung für die individualisierte, milieu-schonende Therapie (§6). Reproduzierbar: `models/pkpd_microbiome_model.py`. *Caveat (B14): minimale Illustration, kein klinischer Fit.*

Anhang C · One-Health-Resistom-Ketten-Modell (Stall → Wasser → Mensch)

Drittes Minimal-Modell (reines NumPy): die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzgenen (ARG) über eine **Kette gekoppelter Umwelt-Milieus** — Stall → Gülle → Boden → Wasser → Mensch — mit **gefilterten Übergängen** (Übergangskoeffizient $k < 1$ je Grenze) und Abbau je Kompartiment. Der Stall trägt die Quelle s (Antibiotikaeinsatz → Selektion). Das ist FORSCH-0211 §4 auf der ökologischen Ebene: „eine Bewegung durch eine Kette von Milieus, an jeder Grenze gefiltert“.

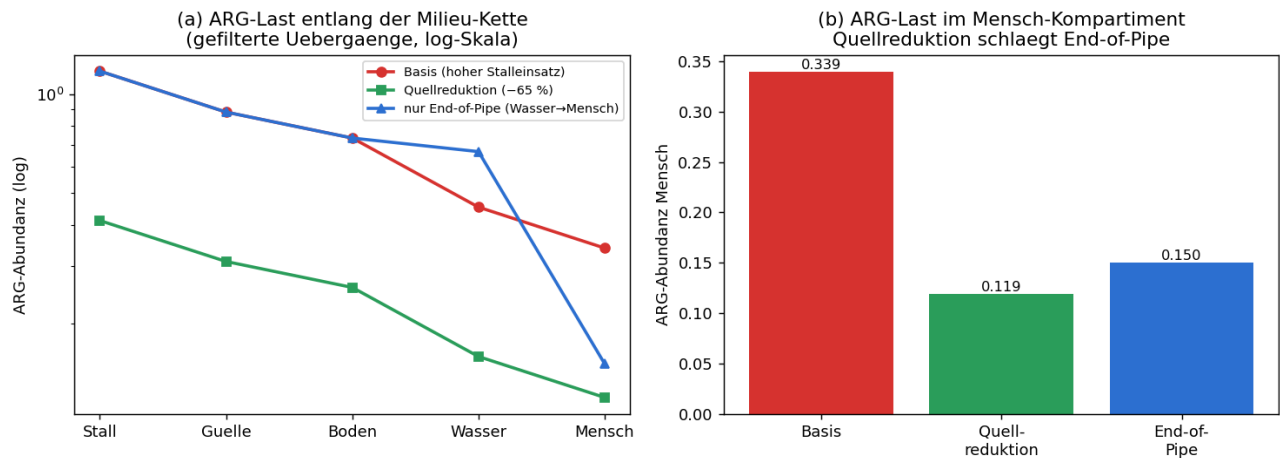


Figure 4: One-Health-Resistom-Kette: (a) ARG-Last entlang Stall→Gülle→Boden→Wasser→Mensch (log-Skala) für drei Strategien; (b) ARG-Last im Mensch-Kompartiment — Quellreduktion (-65 %) schlägt End-of-Pipe (-56 %).

Ergebnis: Gegenüber der Basis senkt **Quellreduktion** (z. B. EU-Verbot wachstumsfördernder Antibiotika, -65 % Stalleinsatz) die ARG-Last im Mensch-Kompartiment um **~65 %**; eine reine **End-of-Pipe**-Maßnahme (nur den Übergang Wasser→Mensch verbessern, etwa bessere Kläranlagen) erreicht nur **~56 %** und lässt die gesamte vorge-lagerte Kette (Stall, Gülle, Boden, Wasser) unverändert belastet. Das ist die Modell-Form der Aussage aus §8: **Prävention an der Quelle schlägt nachgeschaltete Reinigung** [7]. Zugleich Biotop-Logik: die Grenzen ordnen den Fluss, aber der wirksamste Hebel ist die Quelle, nicht der letzte Filter. Reproduzierbar: `models/resistome_chain_model.py`. Caveat (B14): minimale Illustration, keine kalibrierten Umweltparameter.

Quellen

1. Murray CJL et al. (GRAM) (2022). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*. The Lancet 399(10325):629-655. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext) · PMC: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8841637/>
2. GBD AMR Collaborators (2024). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021, forecasts to 2050*. The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01867-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01867-1/fulltext)
3. WHO (2024). *WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461> · News: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>

4. WHO BPPL 2024 Analyse, Lancet Infect Dis (2025). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12367593/>
5. *Colonization Resistance of the Gut Microbiota against Clostridium difficile*. PMC4790290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790290/>
6. Seekatz AM, Safdar N, Khanna S (2022). *The role of the gut microbiome in colonization resistance and recurrent CDI*. Therap Adv Gastroenterol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9679343/>
7. *Antibiotic Use in Livestock and Environmental Antibiotic Resistance: A Narrative Review*. PMC12304651. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12304651/>
8. *Antibiotic resistance in livestock, environment and humans: One Health perspective*. PMC11016740. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11016740/>
9. *Phage steering of antibiotic-resistance evolution in P. aeruginosa* (Effluxpumpen-Bezug). Evol Med Public Health 2020. <https://academic.oup.com/emph/article/20/20/1/148/5870287>
10. FDA (2018). *Drug Safety Communication — fluoroquinolone warnings (aortic, mental health, blood sugar)*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>
11. EMA (2019). *Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-or-restrictions-quinolone-fluoroquinolone-antibiotics>
12. *Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones*. PMC10056716. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10056716/>
13. *Phage Resistance Evolution Induces the Sensitivity of Specific Antibiotics in P. aeruginosa PAO1*. PMC9603957. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9603957/>
14. *Fitness Trade-Offs between Phage and Antibiotic Sensitivity in Phage-Resistant Variants*. PMC10650657. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10650657/>
15. *Bacteriophage Therapy: Discovery, Development, and FDA Approval Pathways*. Pharmaceuticals 2025; PMC12389134. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12389134/>
16. *Phage therapy: From biological mechanisms to future directions*. Cell 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422014611>
17. *Phage to ESKAPE: Personalizing Therapy for MDR Infections — A Comprehensive Clinical Review*. PMC12566643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12566643/>
18. *Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate Use in 20 Patients*. PMC9825826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9825826/> · IPATH/Strathdee Hintergrund: IEEE Pulse <https://www.embs.org/pulse/articles/battling-superbugs-how-phage-therapy-went-from-obscure-to-promising/>
19. *Endolysins: a new antimicrobial agent against AMR ...* Front. Pharmacol. 2024; PMC11144922. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11144922/>
20. *Endolysins and membrane-active peptides: engineering against gram-negative bacteria*. Front. Microbiol. 2025. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2025.1603380/full>
21. *Efficacy of Fecal Microbiota (REBYOTA) in Recurrent CDI: Systematic Review and Meta-Analysis*. PMC11116275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11116275/>

22. CIDRAP. *FDA approves fecal microbiota product for recurrent C difficile* (REBY-OTA/VOWST). <https://www.cidrap.umn.edu/antimicrobial-stewardship/fda-approves-fecal-microbiota-product-recurrent-c-difficile>
23. *Next-generation rapid phenotypic antimicrobial susceptibility testing*. Nat Commun 2024; PMC11550857. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11550857/> · mNGS/Stewardship: PMC12384723 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12384723/>
24. Stokes JM et al. (2020). *A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery* (Halicin). Cell 180(4):688-702. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30102-1](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30102-1) · MIT News: <https://news.mit.edu/2020/artificial-intelligence-identifies-new-antibiotic-0220>
25. Liu G et al. (2023). *AI discovery of Abaucin against A. baumannii*. MIT News: <https://news.mit.edu/2023/using-ai-scientists-combat-drug-resistant-infections-0525>
26. Urbina F et al. (2022). *Dual use of artificial-intelligence-powered drug discovery*. Nature Machine Intelligence 4:189-191. <https://www.nature.com/articles/s42256-022-00465-9> · PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270472/>

Dossier erstellt 2026-06-17 als Begleitmaterial zu FORSCH-0211. Recherchebasiert, ausgewogen (Chancen und Gefahren), Unsicherheiten markiert. Keine medizinische Beratung. CC BY 4.0 · Thomas Schüller · ORCID 0009-0003-9799-6747 · forschung@tschueller.com