



© Ramon Ivan Moreno Prieto / Dreamstime

Forschende suchen an überraschenden Orten nach neuen Behandlungsansätzen gegen Antibiotikaresistenzen.

«Die geballte Kraft der Forschung»

Stille Pandemie Antibiotikaresistenzen sind auf dem Vormarsch. Die Suche nach neuen Wirkstoffen ist zentral. An Kreativität mangelt es den Forschenden nicht. Aber an den passenden Rahmenbedingungen, damit neue Ansätze bis zur Marktreife gelangen.

Adrian Ritter

Die Rede ist von einer «stillen Pandemie». Gemäss der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind zunehmend mehr bakterielle Infektionen schwieriger oder gar unmöglich zu behandeln [1]. Lungenentzündungen, Blutvergiftungen und andere Erkrankungen können so erneut zu einer tödlichen Bedrohung werden. Geschätzt sterben inzwischen weltweit jährlich rund 1,3 Millionen Menschen aufgrund von Antibiotikaresistenzen [1] – allein in der Schweiz sind es fast 300 [2]. Der O'Neill Report schätzte 2016 [3], dass es bis ins Jahr 2050 jährlich zehn Millionen Todesfälle geben könnte, wenn es nicht gelingt, die Trendwende zu schaffen.

Aber wie? Neben dem massvollen Einsatz von Antibiotika und dem Monitoring von Resistenzen gehört dazu auch die Suche nach neuen Antibiotika. «Wir werden immer wieder neue Wirkstoffe benötigen, denn Resistenzen sind natürlich und treten bei jedem Wirkstoff irgendwann auf», sagt Prof. Dr. sc. nat. Markus Seeger, Professor für Medizinische Mikrobiologie an der Universität Zürich. Er war Leiter der Arbeitsgruppe «Faster diagnostics and new therapeutic approaches» im Nationalen Forschungsprogramm (NFP) 72 «Antimikrobielle Resistenz» [4]. Im Rahmen des Ende 2022 abgeschlossenen Programms haben Forschende eine Reihe neuer antibiotischer Wirkstoffe entdeckt und neue Methoden für die systematische Suche danach etabliert.

Neue Wege in der Forschung

Weltweit mangelt es nicht an kreativen Ideen in der entsprechenden Forschung, wie die Beispiele in den Kästen zeigen. Die Suche findet dabei hauptsächlich auf vier Wegen statt.

- Bestehende und neu entdeckte Wirkstoffe verbessern – etwa hinsichtlich der Wirksamkeit oder Nebenwirkungen: Daran arbeiten in der Schweiz unter anderem Forschende der Universität Zürich, welche die Struktur der Aminoglykoside gezielt verändern, um Resistenzen zu überwinden [5]. An der Universität Basel forscht ein

Back to the future

Zum Glück haben die Neandertaler keine Zahnseide benutzt. So konnte sich Zahnstein ansammeln, der heute wertvoll ist für die Wissenschaft. Zum Beispiel für die Paläobiotechnologie. An dieser Schnittstelle sind die Archäogenetikerin Prof. Dr. Christina Warinner (Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie) und der Chemiker Prof. Dr. Pierre Stallforth (Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie) tätig. Sie suchen im Zahnstein nach DNA-Schnipseln von Bakterien. Und zwar von Bakterien, die für antimikrobielle Wirkstoffe kodieren. Mithilfe von Bioinformatik wollen die Forschenden dieses Erbgut rekonstruieren und anschliessend im Labor in heutige Bakterien einbauen. Mit dem Resultat, dass heutige Bakterien antibiotische Wirkstoffe aus der Steinzeit produzieren. Damit sollen Bakterien überrascht und bekämpft werden, die gegen herkömmliche Antibiotika resistent sind. Dass das Prinzip funktioniert, konnte das Team bereits nachweisen [15] und bleibt an der Idee dran.

Auf dem Meeresgrund

Forschung in der Tiefe: Die meisten bisherigen Antibiotika wurden aus terrestrischen Quellen gewonnen [16]. Die Meere gelten als bisher ungenutzte Quelle. Seit Jahrzehnten durchsuchen Forschende deshalb die Ozeane nach marinen Wirkstoffen gegen unterschiedliche Krankheiten. Sie hoffen solche etwa in Schwämmen, Manteltieren und Weichtieren zu finden. Diese besiedeln auch Tiefseeegräben kilometerweit unter der Wasseroberfläche. «Im dortigen Schlamm und den Sedimenten leben Organismen ohne Licht und mit hohem Salzgehalt unter extremsten Bedingungen. Oft sind sie räumlich auf kleine Nischen beschränkt, entsprechend hat die Evolution unterschiedlichste Lebensformen hervorgebracht», sagt Prof. Dr. Marcel Jaspars, Professor an der Universität Aberdeen in Grossbritannien und einer der Pioniere der marinen Wirkstoffsuche. Bisher wurden in der Tiefsee zwar unter anderem neue Wirkstoffe gegen Krebs gefunden [17], aber noch keine neuen Antibiotika. «Ich bin zuversichtlich, dass uns dies noch gelingen wird. Allerdings ist es schwieriger als gedacht», sagt Jaspars.

- Team am Wirkstoff Darobactin, der vor wenigen Jahren in der Natur entdeckt wurde [6]. Er weckt gemäss NFP 72 «grosse Hoffnungen auf eine neue Antibiotikaklasse» [7].
- «Genome-Mining» in der Natur: Hierbei wird das Genom von Mikroorganismen aus unterschiedlichen Lebensräumen sequenziert, um abzuschätzen, ob sie bisher unbekannte antibiotische Substanzen produzieren können. Forschende der ETH Zürich haben dazu eine bioinformatische Plattform entwickelt [8].
- Neue, künstliche Moleküle im «chemical space» herstellen: Dabei werden alle theoretisch möglichen Verbindungen – mithilfe von künstlicher Intelligenz – betrachtet und vielversprechende Substanzen synthetisch hergestellt. Forschende der Universität Bern suchten etwa aufgrund der chemischen Struktur des bestehenden Antibiotikums Colistin im chemical space erfolgreich nach einer möglichst ähnlichen chemischen Struktur, die sich im Labor gegen zahlreiche problematische Bakterien als wirksam erwies [9].
- Alternative Ansätze: Hierzu zählen unter anderem Bakteriophagen, Raubbakterien, Antikörper, Immunmodulatoren und Mikrobiom-basierte Therapien wie Probiotika. Diese Ansätze setzen neben dem Angriff auf die Bakterien oft auch darauf, das menschliche Immunsystem zu stärken.

Risikoreiche Innovationen

Insgesamt ermöglichen es heute neue Technologien wie Bioinformatik und Genomsequenzierung, viel gezielter in bisher unbekannte Klassen von Molekülen und Wirkstoffen vorzustossen. Dabei kann immer einfacher von der molekularen Struktur eines Wirkstoffs auf seine Wirkungsweise geschlossen werden. «Besonders wichtig sind Medikamente, die auf gänzlich neuen Wirkmechanismen beruhen», sagt Markus Seeger.

Allerdings sieht die Realität anders aus. PD Dr. med. Anna Conen, Infektiologin am Kantonsspital Aarau und Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, sagt im Namen der Fachgesellschaft: «Echte Innovationen im Sinne von neuen Therapieansätzen oder neuen Antibiotika sind leider sehr selten.» In der Tat haben in den vergangenen zehn Jahren gemäss dem Bericht des NFP 72 [10] vor allem Modifikationen bestehender Antibiotika eine Zulassung erhalten. Auch in der derzeitigen klinischen Pipeline befinden sich demnach kaum neue Wirkstoffklassen. Dies im Gegensatz zur präklinischen Pipeline, wo innovative neue Wirkstoffe vorherrschen – entwickelt insbesondere von kleinen Biotechfirmen in Europa und Nordamerika [10].

Neben dem massvollen Einsatz von Antibiotika und dem Monitoring von Resistenzen braucht es auch die Suche nach neuen Antibiotika.

Für Seeger ist klar, warum bisher noch oft auf die Verbesserung bestehender Antibiotika gesetzt wird: «Die Zulassung für neue Moleküle ist heute viel aufwendiger und teurer als früher.» In den nächsten fünf bis zehn Jahren werde deshalb der Grossteil der Innovationen aus Verbesserungen bestehender Antibiotika resultieren. Denn dabei sei das Risiko eines Scheiterns in der Schlussphase am geringsten. Auf längere Sicht sieht er auch für andere Ansätze Erfolgspotenzial. «Damit wir baldmöglichst neue Antibiotika haben, braucht es jeden Ansatz – Bestehendes verbessern und Neues entdecken. Die geballte Kraft der Forschung», sagt Markus Seeger.

Für Prof. Dr. Christoph Dehio, Direktor des Nationalen Forschungsschwerpunkts AntiResist (Neue Ansätze zur Bekämpfung Antibiotika-resistenter Bakterien) [11], ist dabei ein weiterer Aspekt zentral. «Nötig ist vor allem auch, neue Testverfahren für die Antibiotikaforschung zu entwickeln. In der Vergangenheit wurden Wirkstoffe unter sehr

Awareness Week

Vom 18. bis 24. November findet die World Antimicrobial Awareness Week [20] statt.

Die World Health Assembly hat 2015 einen globalen Aktionsplan gegen Antibiotikaresistenzen [21] verabschiedet. Die Schweiz folgte 2016 mit der Strategie Antibiotikaresistenzen StAR [22]. Dabei konnten gemäss dem Swiss Antibiotics Resistance Report 2022 bereits Erfolge erzielt werden [23]. So wurde in der Humanmedizin in den letzten zehn Jahren der Einsatz von Antibiotika, die besonders kritisch für die Entwicklung von Resistenzen sind, um 40% gesenkt. In der Tiermedizin ist der Verbrauch von Antibiotika im gleichen Zeitraum etwa halbiert worden. Auf StAR folgt nun der «One Health-Aktionsplan 2024 bis 2027». Er soll im Frühling 2024 vom Bundesrat verabschiedet werden [24].

Aufwind für die Phagen

Am Universitätsspital Genf [18] wurden kürzlich erstmals Bakteriophagen eingesetzt, um einen Patienten zu behandeln, der an einer chronischen Lungeninfektion litt, ausgelöst durch antibiotikaresistente Bakterien. Der 41-Jährige war zuvor sechs Monate im Spital intravenös mit Antibiotika therapiert worden – ohne dass sich sein Zustand verbessert hatte. Die experimentelle Phagenbehandlung erfolgte im Rahmen einer Sonderbewilligung (compassionate use). Bakteriophagen sind Viren, die Bakterien abtöten. Sie werden seit mehr als 100 Jahren genutzt, insbesondere in einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Weltweit wird ihr Einsatz erst seit einigen Jahren wieder verstärkt thematisiert. In den westlichen Industrieländern sind bislang keine Phagenpräparate als Medikamente zugelassen, wie das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag in einem neuen Bericht [19] festhält. Um das Potenzial der Phagentherapie besser zu nutzen, brauche es mehr Flexibilität bei den rechtlichen Rahmenbedingungen, eine umfassendere Förderung entsprechender Forschung und wirtschaftliche Anreizstrukturen.

künstlichen Laborbedingungen getestet. Damit wurden wichtige Ansatzpunkte für Wirkstoffe systematisch übersehen. Die Tests sollten die biologischen Vorgänge in der infizierten Person möglichst getreu widerspiegeln», so Dehio. AntiResist berücksichtigt deshalb die Physiologie der bakteriellen Infektion im Menschen und arbeite insbesondere mit Organoiden, synthetischen Körperflüssigkeiten und nutze die Möglichkeiten des Bioengineerings, um das Infektionsgeschehen im Menschen im Labor nachzustellen [12].

In der präklinischen Pipeline gibt es innovative neue Wirkstoffe – entwickelt insbesondere von kleinen Biotechfirmen in Europa und Nordamerika.

Die Anreize fehlen

Damit neue Wirkstoffe schlussendlich auch tatsächlich den Weg zu den Patientinnen und Patienten finden, sind wirtschaftliche Aspekte zentral. «Der Markt für Antibiotika ist dysfunktional», sagt Christoph Dehio: «Die Preise für Antibiotika sind so tief, dass für die Entwicklung neuer Wirkstoffe derzeit für pharmazeutische Unternehmen kein Anreiz besteht. Der zu erwartende Gewinn würde nicht einmal die hohen Entwicklungskosten decken.» Es bedürfe auf politischer und wirtschaftlicher Ebene enormer Anstrengungen, um in diesem Marktumfeld die Entwicklung neuer Therapien zu ermöglichen.

Immerhin: Der Kampf gegen die stille Pandemie nimmt Fahrt auf. Mit neuen Akteuren wie dem AMR Action Fund [13] kommt auch Bewegung in die Finanzierung. Der Fonds wurde von mehr als 20 Pharmafirmen mit einer Milliarde

Dollar geöfnet. Ziel ist es, damit insbesondere kleine Biotechunternehmen zu unterstützen. So sollen bis 2030 zwei bis vier neue Antibiotika auf den Markt kommen. Gefördert wird dabei auch das Schweizer Start-up BioVersys [14].

Gemäss Markus Seeger müsste die Schweiz jährlich etwa 50 bis 100 Millionen in die Überwindung der Resistenzproblematik investieren.

Aber es braucht noch grössere Anstrengungen, ist Markus Seeger überzeugt. Er rechnet damit, dass die Schweiz jährlich statt wie bisher rund 10 Millionen etwa 50 bis 100 Millionen investieren müsste, um international einen adäquaten Beitrag zur Überwindung der Resistenzproblematik zu leisten und sich den Zugang zu neuen Antibiotika zu sichern. «Das tönt nach viel, aber schlussendlich wird es teurer werden, wenn wir nicht genug tun. Wir müssen jetzt die Weichen stellen.» Denn eine schnelle Lösung wie bei den Impfstoffen gegen COVID-19 werde es nicht geben: «Das Problem der Antibiotikaresistenzen ist sehr viel komplexer. Wir haben es hier nicht mit einem einzigen Virus, sondern mit bis zu 40 verschiedenen Erregern zu tun. Wir werden es schaffen. Aber es braucht Zeit. Bis es so weit ist, wird sich die Situation leider erst noch weiter verschlimmern.» Anna Conen von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie rechnet damit, dass es Jahrzehnte dauern wird, bis sich die Resistenzlage verbessert: «Dazu ist nicht zuletzt ein bewussterer, sparsamerer Umgang mit Antibiotika nötig.»



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code