

DIE WIRKSAMKEIT VON ANTIBIOTIKA VERBESSERN, RESISTENZEN EINDÄMMEN

Fazit und Empfehlungen
des Nationalen Forschungsprogramms
«Antimikrobielle Resistenz»

Inhalt

Vorwort	3
Die zentralen Resultate und Empfehlungen des NFP 72	5
Hintergrund und Basis dieses Berichts	9
1 Ausgangslage: Antibiotikaresistenzen nehmen zu, die Gegenmassnahmen reichen bisher nicht aus	11
2 Voraussetzung für griffige Massnahmen: wissen, was passiert	23
3 Die Entstehung von Resistenzen bremsen: Prävention und optimierter Antibiotikaeinsatz	33
4 Bestehende Resistenzen überwinden: neue Antibiotika	46
Übersicht Forschungsprojekte NFP 72	55
Impressum	56

Vorwort

Als wir 2017 mit den Forschungsarbeiten des NFP 72 begonnen haben, wusste ich um die grosse Gefahr, die von zunehmenden Antibiotikaresistenzen ausgeht. Doch nie hätte ich gedacht, dass wir mit der Corona-Pandemie bereits drei Jahre später erleben sollten, welche weitreichenden Auswirkungen bereits eine einzelne Infektionskrankheit haben kann, gegen die es keine wirksamen Medikamente gibt. Bei Antibiotikaresistenzen haben wir es potenziell gleich mit mehreren Pandemien zu tun: Sie entstehen bei allen bakteriellen Erregern. Wenn die Entwicklung weitergeht wie bisher, werden wir in einigen Jahren mit einschneidenden Folgen konfrontiert sein. Denn Antibiotika sind ein Grundpfeiler der gesamten modernen Medizin. Sie heilen Infektionen, die sonst schwer bis tödlich verlaufen würden. Zudem verhindern sie Infektionen bei nahezu jeder Operation, bei Krebstherapien und in unzähligen weiteren Anwendungen. Wenn Antibiotika aufgrund von Resistenzen ihre Wirksamkeit verlieren, verlieren wir die vielleicht wichtigste medizinische Errungenschaft überhaupt.

Doch so weit muss es nicht kommen. Im Gegenteil: Nach fünf Jahren Forschung im NFP 72 ziehe ich einen verhalten optimistischen Schluss. Optimistisch, weil wir etwas tun können. Die Wissenschaft zeigt, wie wir den Einsatz von Antibiotika reduzieren und verbessern können, wie wir Ausbrüche mit resistenten Erregern besser überwachen und frühzeitig eindämmen können, wie wir Diagnose und Therapie dieser Infektionen verbessern können. Allerdings muss auch klar festgehalten werden: Die Resistenzproblematik wird sich weiter zuspitzen. Und es wird nicht reichen, dass wir – zumindest in der Schweiz – den Einsatz von Antibiotika weiter optimieren. Wir brauchen auch neue Antibiotika, die bestehende und kommende Resistenzen überwinden. Doch in diesem Bereich besteht leider wenig Grund zur Zuversicht. Obwohl die Forschung – auch jene des NFP 72 – regelmässig gute Erkenntnisse hervorbringt, finden diese den Weg zur Anwendung nicht. Das Problem ist dabei kein wissenschaftliches, sondern ein wirtschaftliches: Die Entwicklung neuer antibiotischer Medikamente scheint sich nicht zu lohnen.

3

So bin ich zwar zuversichtlich, dass viele Resultate des NFP 72 zeitnah in der Praxis umgesetzt werden, möchte jedoch gleichzeitig betonen, dass besonders die Schweiz bei der Entwicklung neuer Antibiotika einen Gang höher schalten

sollte. Dies, weil sie als Innovationsstandort im pharmazeutischen Bereich an der Weltspitze ist. Das verpflichtet. Es bietet aber auch Chancen und dürfte für die Zukunft eine ertragreiche Investition sein. Das gilt übrigens für alle Handlungsfelder, für die das NFP 72 Lösungen aufzeigt: Wenn wir jetzt vorausschauend handeln, vermeiden wir nicht nur eine womöglich umfassende Krise, sondern stärken überdies alle involvierten Sektoren, von der Gesundheitsversorgung über die Tierproduktion bis zur Pharmaindustrie. Viele Grundlagen dafür haben Forschende des NFP 72 geliefert. An dieser Stelle möchte ich ihnen meinen grossen Dank aussprechen!

Joachim Frey
Präsident Leitungsgruppe NFP 72

Die zentralen Resultate und Empfehlungen des NFP 72

Neue Erkenntnisse und Instrumente für die Praxis

Das Nationale Forschungsprogramm «Antimikrobielle Resistenz» (NFP 72) hat zahlreiche neue Erkenntnisse und Instrumente hervorgebracht. Viele davon ermöglichen es, schnell und gezielt zu handeln. Das gilt für Massnahmen, welche die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen an wichtigen Schnittstellen minimieren können, aber auch für solche, die erwiesenermassen den Einsatz von Antibiotika reduzieren und verbessern. Andere Massnahmen erfordern eine längerfristige Planung, die verschiedene Akteure involviert. Dazu zählt nicht zuletzt der Aufbau eines Überwachungssystems für Antibiotikaresistenzen, das auf genetischen Daten bakterieller Erreger basiert und diese über Menschen, Tiere und Umwelt zusammen erfasst.

Viele Massnahmen lassen sich im Rahmen der bestehenden Bundesstrategie umsetzen

Ob neue Diagnosemethoden oder auf Prävention ausgerichtete Betriebsabläufe: Viele Massnahmen betreffen unmittelbar die Praxis einzelner Institutionen und Fachleute, etwa in der Tierproduktion, in human- und tiermedizinischen Spitälern oder in Hausarztpraxen. Doch spielen thematisch definierte Verbände und Fachorganisationen eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, neue Standards zu etablieren. Und es ist an Politik und Verwaltung, die notwendigen Rahmenbedingungen und Verbindlichkeiten hierfür zu schaffen. Die kantonalen Gesundheits- und Landwirtschaftsdirektionen sind dabei von besonderer Bedeutung. Auf nationaler Ebene besteht mit der Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR) ein geeigneter Rahmen, innerhalb dessen der Bund die Umsetzung dieser Massnahmen initiieren und die jeweils zentralen Akteure koordinieren kann.

Aufruf zu entschiedenem Handeln im Bereich der Antibiotikaentwicklung

Die Forschung des NFP 72 hat auch vielversprechende Ansätze für neuartige Antibiotika hervorgebracht. Doch da der Antibiotikamarkt derzeit nicht gewinnbringend ist, mangelt es an industriellen Partnern, die bereit sind, auf der akademischen Forschung aufzubauen und die kostspielige Entwicklung anwendbarer Medikamente zu finanzieren. Dieses Marktversagen kann nicht durch wissenschaftliche Innovationen gelöst werden. Vielmehr ist die Politik gefragt: Sie muss dem Antibiotikamarkt neue Rahmenbedingungen setzen, so dass sich die mit der Medikamentenentwicklung verbundenen Risiken auch für neue Antibiotika wieder lohnen können. Auf diesem Gebiet verfügt die Schweiz als führende Nation in Pharmazie und Biotechnologie über die Kapazität, um eine internationale Vorreiterrolle zu übernehmen und entschieden zu handeln.

Resultate und Empfehlungen in drei Handlungsfeldern

1 Voraussetzung für griffige Massnahmen: wissen, was passiert

Mithilfe neuer Gensequenzierungs-Technologien haben Forschende des NFP 72 wichtige Schnittstellen und Zusammenhänge bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen aufgedeckt. Dazu zählen unter anderen die Übertragung problematischer multiresistenter Erreger von Tieren auf Mitarbeitende von Tierkliniken oder der Nachweis von erhöhten Konzentrationen an Resistenzgenen in Flüssen unterhalb von Kläranlagen. Viele dieser Erkenntnisse ermöglichen es, konkrete Massnahmen gegen die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu ergreifen.

Besonders die neue Technologie des Whole Genome Sequencing verspricht aber noch mehr: Durch die Verknüpfung genetischer Daten von resistenten Erregern aus Human- und Tiermedizin sowie der Umwelt könnten die Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen über all diese Bereiche detailliert nachvollzogen werden. In einem NFP-72-Projekt haben Forschende eine Datenbank aufgebaut, welche dies ermöglicht: Die Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP) bietet die Basis für eine Überwachung von Antibiotikaresistenzen, die weit umfassender ist als bisher.

Das NFP 72 empfiehlt,

- an den im NFP 72 nachgewiesenen Schnittstellen bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen Massnahmen zu ergreifen, welche die Übertragungsketten durchbrechen.
- die Überwachung von Antibiotikaresistenzen in allen Bereichen (Mensch, Tier und Umwelt) durch Whole-Genome-Sequencing-Daten zu ergänzen und diese Daten gemeinsam zu analysieren.

2 Die Entstehung und Verbreitung von Resistenzen bremsen: Prävention und optimierter Einsatz von Antibiotika

Forschende des NFP 72 haben Hilfsmittel und Interventionen entwickelt, die Fachleute bei der Verschreibung von Antibiotika unterstützen. So hat sich in der Tiermedizin das Online-Tool AntibioticScout bereits in der Praxis etabliert. Und ein neues Betriebskonzept für die Kälbermast zeigt eindrucksvolle Resultate: Das «Freiluftkalb»-Konzept verhindert dank Präventionsmassnahmen Infektionen und reduziert so den Einsatz von Antibiotika um rund 80%.

In der Humanmedizin konnten mehrere Praxisstudien zeigen, dass geeignete Interventionen zu einem gezielteren Antibiotikaeinsatz führen. Dabei liessen sich mehrere Erfolgsfaktoren identifizieren. Unter anderem ist ein Monitoring der Antibiotikaverschreibungen zentral. Doch ein solches gibt es in der Grundversorgung bisher nicht. Im Rahmen eines Projekts haben Forschende eine Methode entwickelt, mit der es mit ohnehin routinemässig erhobenen Daten realisierbar wäre. Und dank einem neuen diagnostischen Vorgehen haben Hausärztinnen und Hausärzte in einer Studie rund ein Drittel weniger oft Antibiotika bei Atemwegsinfektionen verschrieben.

Da schnelle und genaue Diagnostik ein zentrales Element einer guten Antibiotika-Verschreibungspraxis ist, haben mehrere NFP-72-Projekte auch an gänzlich neuen Tests geforscht, welche schnellere Resultate als gängige Methoden liefern. Einige davon werden heute bereits in der Praxis angewandt. Andere sind weiter von diesem Ziel entfernt, belegen aber, dass die Diagnostik grundsätzlich enorm beschleunigt werden kann.

Das NFP 72 empfiehlt,

- die derzeit auf Bundesebene laufenden Bestrebungen zu einer Verbesserung von Tierwohl und Tiergesundheit konsequent zu verfolgen und innerhalb dieser verstärkt einen Fokus auf Infektionsprävention in Betrieben zu richten.
- Therapieleitfäden im Veterinärbereich konstant weiterzuentwickeln und in das Online-Tool AntibioticScout zu integrieren.
- langfristige Antibiotic-Stewardship-Programme in Spitälern nach definierten Kriterien des Nationalen Zentrums für Infektionsprävention (Swissnoso) und unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse aus dem NFP 72 umzusetzen.
- in der humanmedizinischen Grundversorgung eine nationale Strategie zur Förderung einer guten Antibiotikaverschreibung zu entwickeln.
- die Zulassungsverfahren für neue Diagnostik zu beschleunigen und deren Anwendung in der Praxis angemessen zu erstatten.

3 Bestehende Resistenzen überwinden: neue Antibiotika

Forschende des NFP 72 haben eine Reihe neuer antibiotischer Wirkstoffe entdeckt und hervorgebracht, welche bestehende Antibiotikaresistenzen überwinden können. Dazu zählen bisher unbekannte Substanzen aus der Natur ebenso wie synthetische. Überdies haben mehrere Projekte neue Methoden für die systematische Suche nach weiteren Wirkstoffen etabliert.

Trotz der vielversprechenden und international stark beachteten Arbeiten des NFP 72 haben bisher nur die Resultate eines Projekts Eingang in die klinische Entwicklung gefunden. Das mangelnde Interesse des Pharmasektors an neuartigen Antibiotika erklärt sich durch deren tiefes Preisniveau. Darüber hinaus werden innovative Antibiotika als Reservemedikamente eingestuft, die so wenig wie möglich verwendet werden sollten, was ihre Verkaufsmengen stark begrenzt. Aus diesen wirtschaftlichen Gründen haben sich die meisten grossen Pharmaunternehmen und Investoren aus dem Bereich zurückgezogen.

Das NFP 72 empfiehlt,

- neue wirtschaftliche Anreize zu schaffen, die es für die Industrie lohnend machen, langfristige, diversifizierte Antibiotikaprogramme zu unterhalten.
- sich aktiv an internationalen Initiativen zu beteiligen, welche die Entwicklung von und den Zugang zu neuen Antibiotika vorantreiben.
- die Finanzierung von exzellenter Grundlagenforschung und klinischer Entwicklung von Antibiotika in der Schweiz sicherzustellen.

Hintergrund und Basis dieses Berichts

NFP 72: ein umfassendes Forschungsprogramm zu Antibiotikaresistenz

Die Problematik der Antibiotikaresistenz nimmt zu. Aus diesem Grund hat der Schweizerische Nationalfonds im Auftrag des Bundesrats 2015 das Nationale Forschungsprogramm «Antimikrobielle Resistenz» (NFP 72) lanciert. Geplant wurde es in Koordination mit der Bundesstrategie gegen Antibiotikaresistenzen StAR. Im NFP 72 erforschten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler während fünf Jahren in 33 Projekten an Schweizer Universitäten und Hochschulen sowie in 12 internationalen Projekten im Rahmen der europäischen Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) neue Lösungswege. Sie sollen dazu beitragen,

- die Verbreitung antibiotikaresistenter Krankheitserreger einzudämmen,
- Antibiotika verantwortungsvoller einzusetzen,
- Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern besser zu behandeln.

Analysen und Empfehlungen in drei thematischen Synthesen

Forschende des NFP 72 haben ihre Resultate gemeinsam analysiert und in Hinblick auf die drei Hauptziele des Programms mit Vertretenden zahlreicher nationaler und internationaler Akteure aus Praxis und Politik diskutiert. Aus diesen Prozessen sind drei thematische Synthesen hervorgegangen.

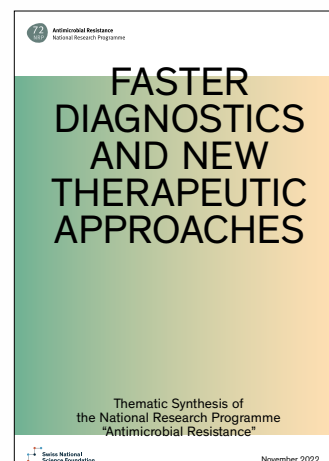
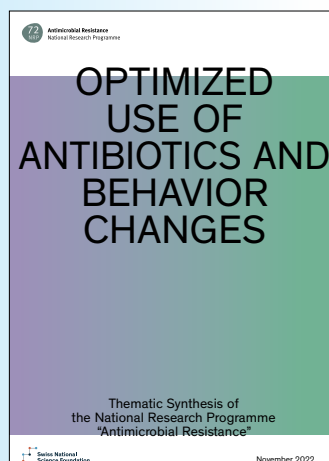
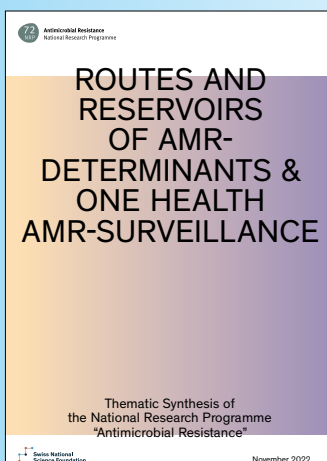
Jeweils von einer Arbeitsgruppe aus NFP-72-Forschenden verfasst, erläutern sie die Hintergründe der jeweiligen Themen, arbeiten neue Erkenntnisse des NFP 72 auf und formulieren praxisorientierte Handlungsempfehlungen. Sie liegen in englischer Sprache vor und adressieren Fachleute und ein wissenschaftlich interessiertes Publikum.

- Entstehung, Verbreitungswege und Überwachung von Antibiotikaresistenzen
Routes and reservoirs of AMR-determinants & One Health AMR-surveillance
- Optimierter Einsatz von Antibiotika und Verhaltensänderungen in Human- und Tiermedizin, Landwirtschaft und bei Konsumentinnen und Konsumenten
Optimized use of antibiotics and behavior changes
- Schnellere Diagnostik und neue Therapien
Faster diagnostics and new therapeutic approaches

Das Programmresümee des NFP 72: eine strategische Orientierung

Die drei thematischen Synthesen bilden zusammen mit den Resultaten einzelner Forschungsprojekte die wichtigste Basis für das vorliegende Programmresümee. Dieses richtet sich an Entscheidungsträgerinnen und -träger in Praxis und Politik, aber auch an die breite Öffentlichkeit. Die Leitungsgruppe fasst darin im Sinne einer strategischen Orientierung die wichtigsten Hintergründe, Handlungsfelder und Massnahmen zusammen, die sich aus ihrer Sicht aus den Arbeiten des NFP 72 ergeben.

Alle Informationen zum NFP 72 finden sich auf www.nfp72.ch



1

Ausgangslage:
Antibiotikaresistenzen
nehmen zu, die Gegenmass-
nahmen reichen bisher
nicht aus

Antibiotika sind eine zentrale Säule der modernen Medizin

Antibiotika wirken gegen Infektionen, die von Bakterien verursacht werden. Sie gehören zu den am meisten eingesetzten Medikamenten, sowohl in der Human- wie in der Veterinärmedizin. Ihre breite Verfügbarkeit ab Mitte der 1940er-Jahre hat in grossen Teilen der Welt die durchschnittliche Lebenserwartung deutlich erhöht. Denn viele schwerwiegende Infektionskrankheiten – vor der Ära der Antibiotika die häufigste Todesursache – können seither geheilt werden. Dazu zählen unter anderem Tuberkulose, Syphilis, Typhus, Lungenentzündungen, aber auch Blutvergiftungen bereits bei kleineren Wunden.

Heute werden Antibiotika in fast allen Bereichen der Medizin eingesetzt. In der Schweiz erhält während eines Jahres jede fünfte Person Antibiotika, bei Spitalaufenthalten gar die Hälfte aller Patientinnen und Patienten. Denn nebst der Behandlung von Infektionen in der Grundversorgung sind Antibiotika mittlerweile in zahlreichen Spezialgebieten unabdingbar, von den meisten chirurgischen Eingriffen bis zu Krebstherapien.

Je nach Anwendungsgebiet und je nach Erreger kommen dabei verschiedene Antibiotika zum Einsatz: Breitspektrum- oder Breitband-Antibiotika wirken gegen viele verschiedene Krankheitserreger, Schmalspektrum-Antibiotika dagegen gezielt gegen bestimmte Bakteriengruppen. Aktuell gibt es 14 Antibiotikaklassen, die sich in ihrer Wirkweise unterscheiden. Einige Antibiotika töten Bakterien direkt, andere hindern sie an der Vermehrung, wodurch eine Infektion ebenfalls gestoppt wird.

Antibiotika in der Humanmedizin

Dank Antibiotika können bakterielle Infektionen wie Blutvergiftungen, Blasen- und Lungenentzündungen oder durch Zecken übertragene Borreliose behandelt werden. Zudem sind sie prophylaktisch angewendet unabdingbar in zahlreichen medizinischen Gebieten, von chirurgischen Eingriffen wie Organtransplantationen oder Herzoperationen über die onkologische Chemotherapie bis zur Zahnmedizin.



Antibiotikaresistenzen gefährden die Wirksamkeit von Antibiotika

Der immense Nutzen von Antibiotika für die individuelle und die öffentliche Gesundheit ist allerdings fragil. Er wird bedroht durch Antibiotikaresistenzen: Bakterien können gegenüber Antibiotika widerstandsfähig werden. Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern sind schwierig – und immer häufiger gar nicht mehr – zu behandeln.

Bakterien werden im Prinzip zufällig resistent gegen bestimmte Antibiotika. Wenn sie sich genetisch verändern, führt das wiederum dazu, dass sich einzelne ihrer Bestandteile (z.B. Proteine) verändern oder ganz verschwinden. Betrifft dies genau jene Stellen, welche ein bestimmtes Antibiotikum als Angriffsziel benötigen würde, verliert es seine Wirkung.

Solche genetischen Veränderungen können auf zwei unterschiedliche Arten entstehen:

- Durch Mutation: Um sich zu vermehren, verdoppeln Bakterien das eigene Erbgut. Dabei passieren immer wieder Fehler. Die nächste Bakteriengeneration weist dann leicht veränderte Merkmale auf. Manchmal wird sie dadurch antibiotikaresistent.
- Durch horizontalen Gentransfer: Bakterien besitzen die Fähigkeit, untereinander mobile genetische Elemente weiterzugeben und in ihr Erbgut einzubauen. So übertragen sich zwischen Bakterien neue genetische Eigenschaften, manchmal solche, die zu einer Resistenz gegen ein bestimmtes Antibiotikum führen.

Auch wenn zunächst nur einzelne Bakterien eine Resistenz entwickeln, können in der Folge sehr schnell ganze Bakterienpopulationen antibiotikaresistent werden. Denn kommt eine Bakterienpopulation in Kontakt mit einem Antibiotikum, überleben nur die resistenten. Mangels Konkurrenz vermehren sie sich danach ungehindert, ihr genetisches Erbgut setzt sich in der ganzen Population durch.

Diese Auswahlprozesse – Selektion genannt – finden in der Natur seit Millionen von Jahren statt. Viele Mikroorganismen produzieren antibiotisch wirkende Stoffe, um sich vor bakteriellen Feinden zu schützen. Doch beim Einsatz von Antibiotika als Medikamente laufen sie beschleunigt ab: Je häufiger Bakterien Antibiotika ausgesetzt sind, desto öfter findet Selektion statt, desto mehr Bakterien werden gegen genau diese Antibiotika resistent.

Antibiotikaresistenzen verbreiten sich global, zwischen Menschen, Tieren und der Umwelt

Sowohl in der Humanmedizin wie in der Veterinärmedizin können Krankheitserreger gegen die eingesetzten Antibiotika resistent werden. Und einmal entstanden, können sich Antibiotikaresistenzen im gesamten biologischen System Mensch-Tier-Umwelt verbreiten. Denn viele Bakterienarten besiedeln sowohl Menschen wie Tiere. Zudem können Bakterien durch horizontalen Gentransfer auch nur die genetischen Ursachen für eine Antibiotikaresistenz, also einzelne Resistenzgene, an andere Bakterienarten weitergeben.

Das führt zu vielfältigen Übertragungsketten, an denen potenziell zahlreiche Bakterienarten über verschiedene Ökosysteme hinweg beteiligt sind. Überdies haben die komplexen Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend eine globale Dimension erhalten: Internationaler Handel und Reiseverkehr tragen dazu bei, dass sich Antibiotikaresistenzen heute weit schneller als früher weltweit verbreiten können.

Zusehends hat sich deshalb die Erkenntnis durchgesetzt, dass sich die Resistenzproblematik nur mit einem Ansatz erfolgreich eindämmen lässt, der berücksichtigt, dass die Gesundheit von Menschen und Tieren eng miteinander und mit der Umwelt verknüpft ist. Man spricht von einem One-Health-Ansatz.

Die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen

Antibiotikaresistente Erreger und Antibiotikaresistenz-Gene verbreiten sich über Menschen, Tiere und die Umwelt, lokal und global. Da somit die Gesundheit von Menschen und Tieren eng verknüpft ist, spricht man von One Health (eine Gesundheit).



Antibiotikaresistenzen und dadurch verursachte Todesfälle und Komplikationen nehmen weltweit zu

Antibiotikaresistenzen nehmen seit mehreren Jahren weltweit zu. Allerdings gibt es keine genauen Zahlen zur globalen Situation, da in grossen Teilen der Welt eine systematische Überwachung fehlt. Das trifft nicht zuletzt auf Länder und Regionen zu, die als Hotspots für die Entstehung und Verbreitung neuer Resistenzen gelten, darunter Südasien und Teile Südamerikas. Doch gerade in diesen Regionen treten immer häufiger Krankheitserreger auf, die gleich gegen mehrere oder gar gegen alle verfügbaren Antibiotika resistent sind, sogenannte multiresistente Erreger.

Über 1,25 Millionen Todesfälle wurden 2019 gemäss Berechnungen unmittelbar durch antibiotikaresistente Bakterien verursacht. Dabei ist die Situation auch in Regionen mit vergleichsweise tiefen Zahlen bedrohlich: In Westeuropa starben 2019 über 51 000 Menschen aufgrund einer Infektion mit resistenten Erregern. Nochmals wesentlich höher liegt die Zahl der Fälle, in welchen diese nicht zum Tod führen, aber erhebliche Komplikationen und schwere Krankheitsverläufe verursachen.¹

Für die Zukunft rechnen sämtliche Prognosen mit weiter steigenden Zahlen. Unter Fachleuten besteht Einigkeit: Setzt sich die bisherige Entwicklung fort, werden Infektionskrankheiten wegen der zunehmenden Antibiotikaresistenzen bis Mitte des Jahrhunderts wieder zu einer der Haupttodesursachen weltweit, mit mehreren Millionen jährlichen Todesfällen. Das dürfte auch weitreichende Folgen für andere gesellschaftliche Bereiche haben und enorme Kosten infolge zusätzlicher Gesundheitsausgaben und Produktionsausfällen verursachen.

Die Sorge um die schwindende Wirksamkeit von Antibiotika gilt in erster Linie der Humanmedizin und der menschlichen Gesundheit. Doch auch bei Tieren, besonders bei Nutztieren, nehmen antibiotikaresistente Keime weltweit deutlich zu und gefährden das Tierwohl. Die regionalen Hotspots sind dabei weitestgehend dieselben wie bei den humanmedizinisch wichtigen Resistenzen.²

Auch in der Schweiz immer mehr Todesfälle und Komplikationen

Die Schweiz ist im internationalen Vergleich noch wenig von Antibiotikaresistenzen betroffen. Allerdings haben sich auch hier die Todesfälle zwischen 2010 und 2019 von rund 150 auf fast 300 pro Jahr verdoppelt. Im gleichen Zeitraum ist die Gesamtzahl von Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern, die spezieller medizinischer Versorgung bedurften, von jährlich rund 3000 auf über 6000 gestiegen.³

Es nehmen jedoch nicht alle Antibiotikaresistenzen bei allen Erregern zu (vgl. Seite 17). Vielmehr zeigen sich unterschiedliche Trends, seit 2004 in der Schweiz eine systematische Überwachung ausgewählter Erreger eingeführt wurde: Bei einigen Krankheitserregern haben bestimmte Resistenzen stark zugenommen, bei anderen Erregern und Resistenzen bleibt die Situation konstant oder es zeigt sich gar ein leichter Rückgang.⁴

Bei Nutztieren ist das Bild ähnlich, allerdings bewegen sich die Resistenzraten zum Teil auf einem deutlich höheren Niveau. Doch es sind ebenfalls unterschiedliche Trends zu beobachten, einerseits nach der Art der Erreger und Resistenzen, andererseits nach Tierarten (vgl. Seite 18).

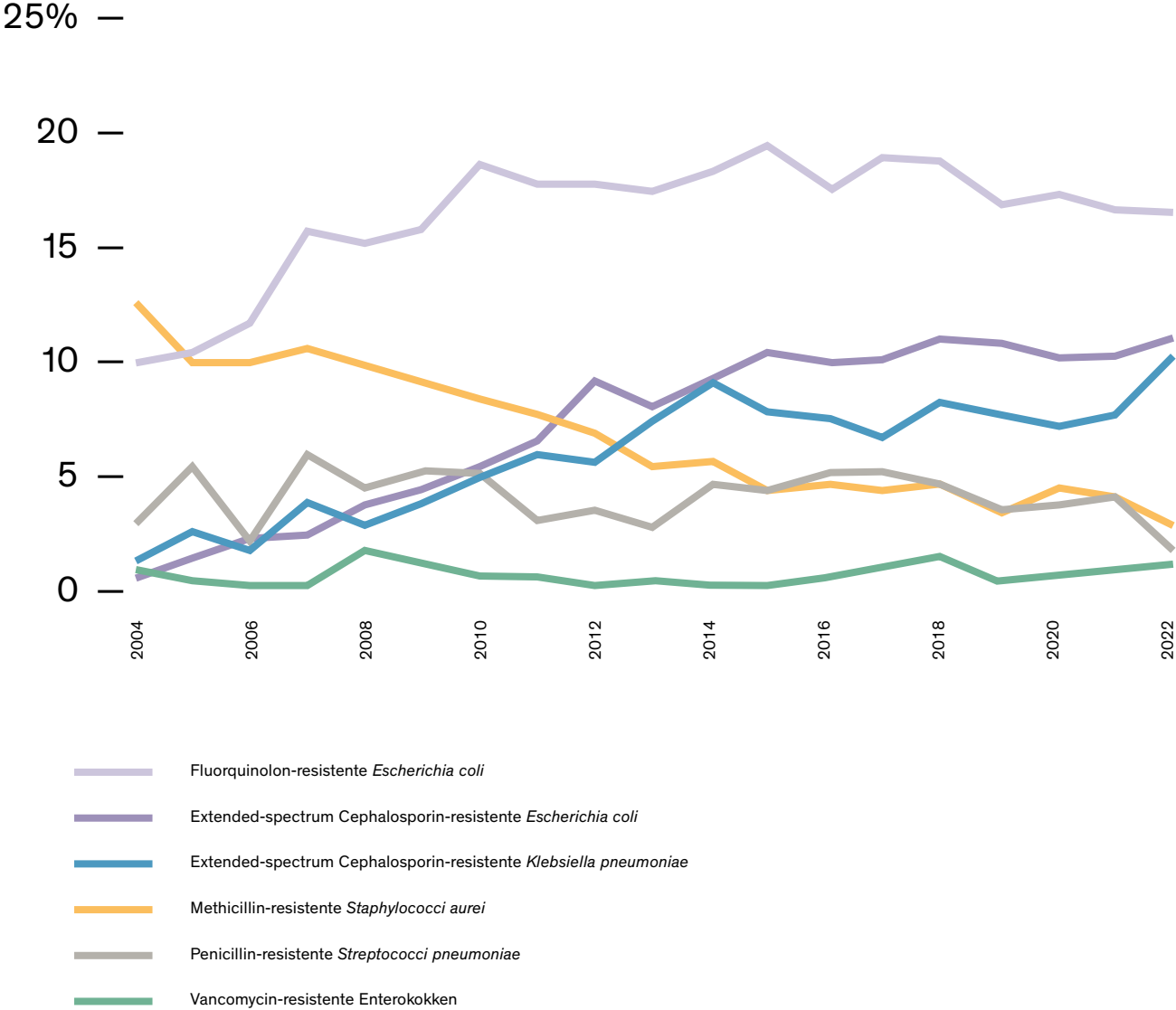
¹ Murray CJL et al.: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* (2022)

² Van Boeckel TP et al.: Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science* (2019)

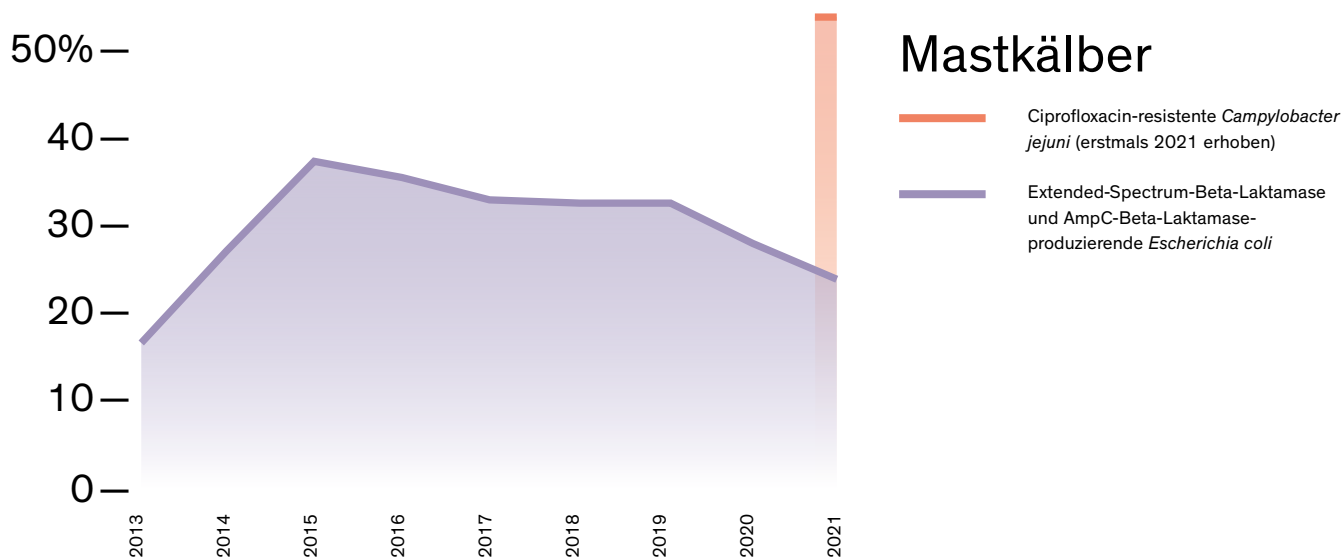
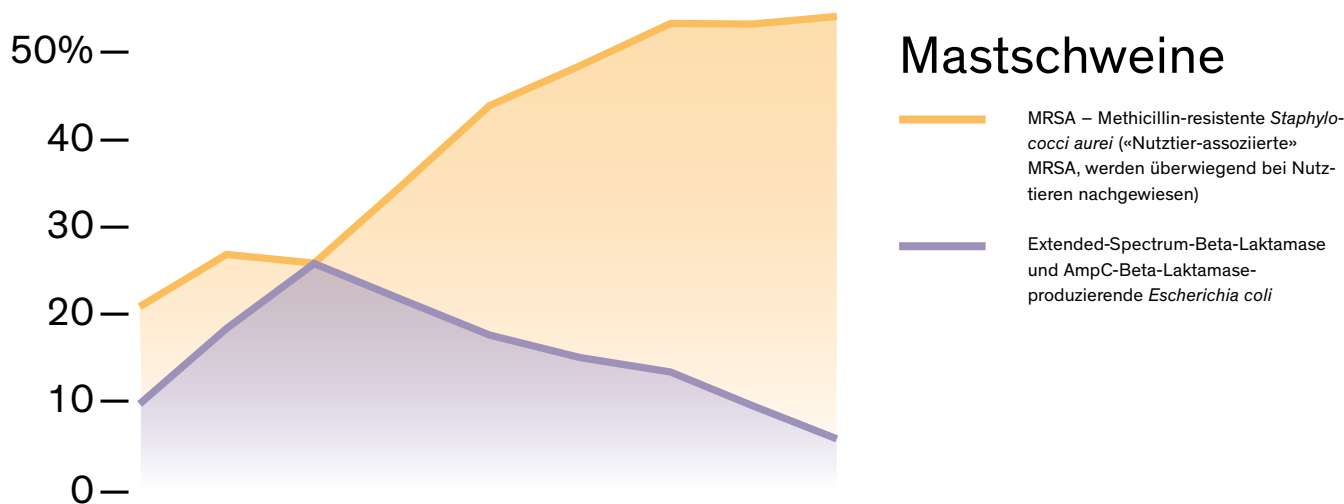
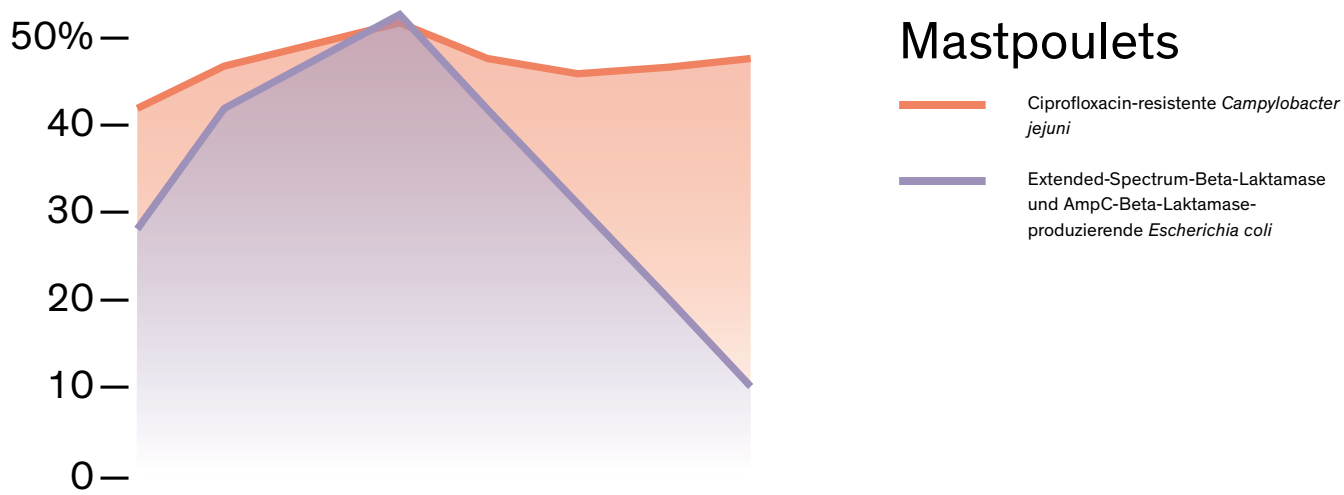
³ Gasser M, Kronenberg A, and the Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS): Attributable deaths and disability-adjusted life-years (DALYs) caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland from 2010 to 2019. ECCMID – European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, online (2021)

⁴ Bundesamt für Gesundheit (BAG): Swiss Antibiotic Resistance Report 2022. BAG (2022)

Die Resistenzsituation in der Schweiz beim Menschen



Die Resistenzsituation in der Schweiz bei Nutztieren



Der unsachgemässe Einsatz von Antibiotika sowie die internationale Vernetzung treiben die Problematik

Werden Antibiotika in Human- oder Tiermedizin unnötigerweise oder falsch eingesetzt, begünstigt dies die Entstehung von Antibiotikaresistenzen. Dasselbe gilt für die Verwendung von Antibiotika für nicht medizinische Zwecke, etwa als Wachstumsförderer in der Tierproduktion (in der Schweiz seit 1999 verboten). Der Grund ist, dass suboptimale Dosierungen häufig zwar viele Bakterien töten, nicht jedoch solche, die bereits schwache Resistenzen aufweisen. Wiederholt sich dieser Prozess mehrmals, treibt dies die Selektion der am stärksten resistenten Bakterienstämmen schrittweise voran. Und einmal entstandene Antibiotikaresistenzen können sich heute durch internationalen Handel und Reiseverkehr regional und global verbreiten.

Der Antibiotikaverbrauch steigt weltweit massiv

Allein in den vergangenen zwanzig Jahren hat der Verbrauch von Antibiotika in der Humanmedizin weltweit um rund 50% zugenommen.⁵ Den stärksten Anstieg verzeichnen dabei Länder, in denen sich der Zugang zu Antibiotika erleichtert hat. Auch in der Tierproduktion sind die eingesetzten Antibiotikamengen im selben Zeitraum deutlich gestiegen. Dieser Trend dürfte anhalten. Er wird vor allem auf die Intensivierung von Fleischproduktion und -konsum in Schwellenländern wie Indien, Brasilien, China und Russland zurückgeführt. Die meisten europäischen Länder konnten den Antibiotikaeinsatz in der Tierproduktion in den vergangenen Jahren hingegen reduzieren.

Antibiotikaverbrauch in der Schweiz: stabil bis leicht sinkend in der Humanmedizin, sinkend in der Tierproduktion

In der Schweiz ist der Verbrauch von Antibiotika in den Spitälern in den vergangenen Jahren stabil, in der ambulanten Medizin leicht sinkend. Generell ist er im europäischen Vergleich eher tief.

In der Tierproduktion ist die Gesamtmenge der verkauften Antibiotika seit mehreren Jahren klar rückläufig. Das gilt auch für Antibiotikaklassen, die in der Humanmedizin von kritischer Bedeutung sind und deshalb in der Veterinärmedizin möglichst nicht eingesetzt werden sollten, um die Bildung von Resistenzen gegen diese wichtigen Medikamente zu vermeiden. Wie bei der Entwicklung der Resistenzsituation gibt es jedoch auch beim Antibiotikaeinsatz unterschiedliche Trends bei verschiedenen Antibiotika und Tierarten.

Grosser Bedarf an neuen Antibiotika, doch solche werden kaum entwickelt

Immer mehr Infektionen mit multiresistenten Erregern lassen sich nur noch mit grossem Aufwand oder gar nicht mehr behandeln. Weltweit steigt deshalb der Bedarf nach neuen Antibiotika, die bestehende Antibiotikaresistenzen überwinden. Doch seit Jahren werden in diesem Bereich kaum noch neue Medikamente entwickelt. Vielmehr stammen die meisten der heute medizinisch eingesetzten Antibiotika aus dem sogenannten «goldenen Zeitalter der Antibiotikaentwicklung» zwischen 1940 und 1960.

Gemäss der WHO ist die Entwicklung neuer Antibiotika aktuell bei Weitem unzureichend. Tatsächlich haben mittlerweile fast alle grossen Pharmafirmen ihre Antibiotikaforschung aufgegeben. Der Grund ist einfach: Mit Antibiotika lässt sich wenig oder gar kein Geld verdienen. Sie werden in medizinischen Behandlungen in der Regel nur kurz eingesetzt und ihr Preisniveau ist sehr tief. Zudem würde der Einsatz neuartiger Antibiotika von Beginn weg eingeschränkt, da sie als Reserveantibiotika möglichst lange ihre Wirkung für Fälle behalten sollen, in denen alle anderen Medikamente aufgrund von Resistenzen versagen.

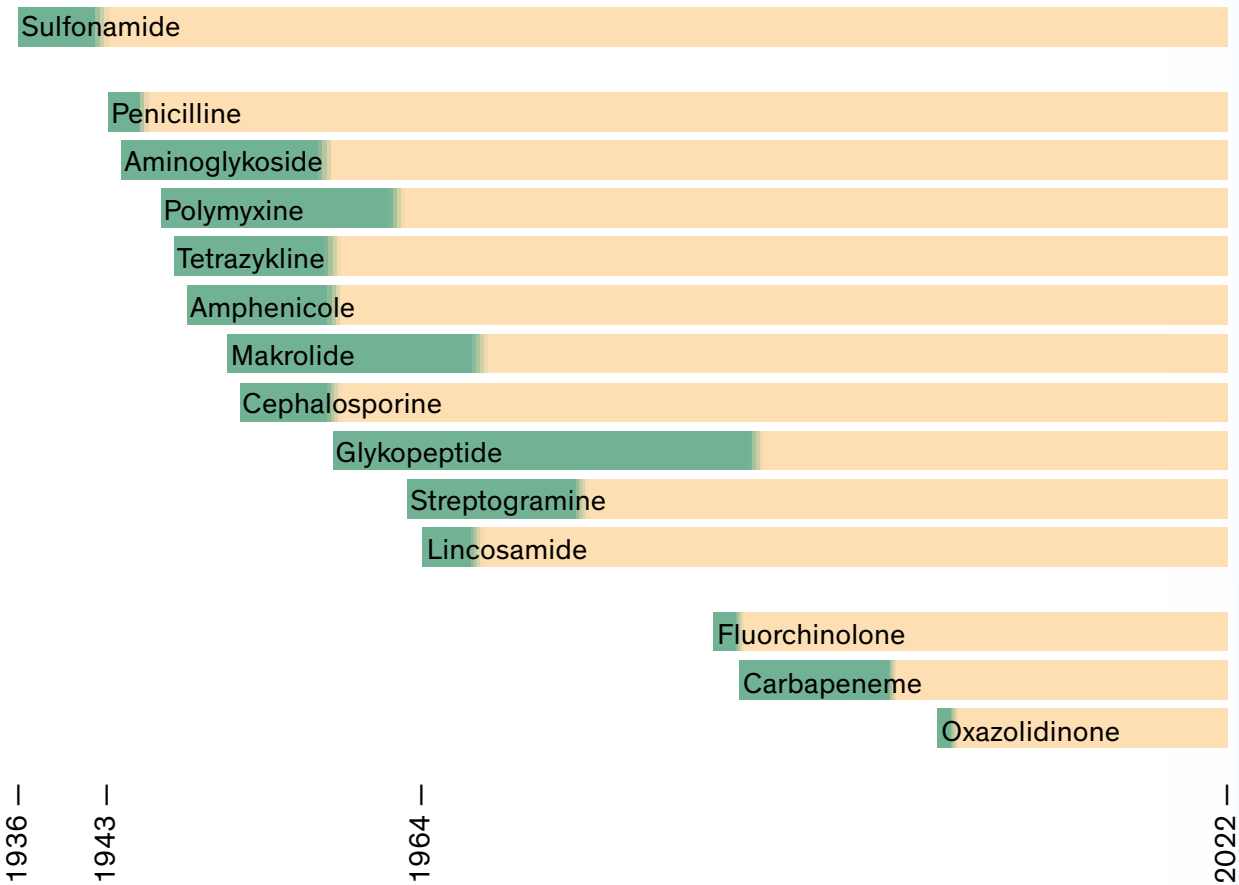
2021 befanden sich weltweit weniger als 30 antibiotische Wirkstoffe, die gegen bedeutende resistente Erreger wirken könnten, in klinischer Entwicklung.⁶ Bei den wirtschaftlich deutlich attraktiveren onkologischen Wirkstoffen waren es im selben Jahr mehr als 6000.⁷

⁶ WHO: 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. WHO (2022)

⁷ Mark Ratner: Oncology Market Trends: Predictive Biomarkers, New IO Targets And Tougher Competition. Auf [invivo.pharmintelligence.informa.com](https://www.invivopharmintelligence.com), online (2022)

Markteinführung der wichtigsten Antibiotikaklassen

Der grösste Teil der heute verwendeten Antibiotikaklassen wurde zwischen 1940 und 1960 entdeckt und als Medikamente eingeführt. Gegen alle haben sich Antibiotikaresistenzen entwickelt (in der Grafik jeweils durch den Farbwechsel angezeigt). Deshalb besteht grosser Bedarf nach neuen Antibiotika, doch seit den 1970er-Jahren kommen kaum mehr solche auf den Markt.



Zwischenfazit: Die Problematik nimmt zu, bisherige Massnahmen haben die Entwicklung nicht gebrochen

Antibiotikaresistenzen sind weltweit zu einem Problem der öffentlichen Gesundheit geworden. Die Schweiz ist im internationalen Vergleich derzeit jedoch noch wenig betroffen: Die individuellen Risiken für ein Therapieversagen aufgrund von resistenten Krankheitserregern sind gering, das Gesundheitswesen ist nicht akut bedroht. Doch die Entwicklung in der Schweiz und weltweit macht unmissverständlich klar: Die Problematik verschärft sich immer mehr.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat die Gefahr durch Antibiotikaresistenzen erkannt und 2014 einen globalen Aktionsplan ins Leben gerufen. Angelehnt an diesen Rahmen haben viele Länder Massnahmen ergriffen. Dabei ist der One-Health-Ansatz ein zentrales Element der meisten nationalen und internationalen Programme. Er liegt auch der Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR) zugrunde, welche der Bund 2015 lanciert hat und in welcher mehrere Bundesämter umfassende Anstrengungen in den Bereichen Human- und Tiermedizin, Landwirtschaft und Umwelt koordinieren.

Doch die weltweit ungebrochenen Entwicklungen der Resistenzsituation, des Antibiotikaeinsatzes und der Versorgung mit neuen Wirkstoffen zeigen: Die bisherigen Massnahmen reichen nicht aus.

2

Voraussetzung für griffige
Massnahmen:
wissen, was passiert

Überwachung von Antibiotikaresistenzen und Antibiotikaverbrauch ist die Grundlage für Massnahmen

Zielgerichtete Massnahmen gegen die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen basieren auf der Kenntnis darüber, was geschieht. Wichtig sind dabei aktuelle Daten zum Auftreten von resistenten Keimen und zum Einsatz von Antibiotika. Sie bilden die Grundlage, um

- Ausbrüche mit resistenten Erregern zu erkennen und einzudämmen, in einzelnen Institutionen (z.B. in Spitälern), aber auch auf regionaler und globaler Ebene.
- die klinische Praxis bei Diagnose und Behandlung kontinuierlich der aktuellen Situation anzupassen. Davon profitieren einerseits Patientinnen und Patienten, andererseits entstehen weniger neue Resistenzen.
- die Entwicklung neuer Therapien spezifisch auf antibiotikaresistente Keime auszurichten, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sind.
- mittel- und längerfristige Politikentscheidungen auf nationaler Ebene evidenzbasiert zu fällen.
- die Wirksamkeit ergriffener Massnahmen zu überprüfen.

Deshalb erfassen immer mehr Länder und internationale Organisationen die Resistenzsituation und den Antibiotikagebrauch systematisch. Zu den wichtigsten internationalen Überwachungsnetzwerken zählen das Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) der WHO und das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) der EU. Beide erhalten die Daten von den teilnehmenden Ländern und führen sie zusammen, um ein grösseres Bild zu erhalten. Auch die Schweiz liefert Daten an diese Netzwerke.

In der Schweiz ist die Überwachung gut, weist aber noch Lücken auf

Für die Humanmedizin dokumentiert und analysiert in der Schweiz das Schweizerische Zentrum für Antibiotikaresistenzen (ANRESIS) die Meldungen zu antibiotikaresistenten Krankheitserregern sowie den Verbrauch von Antibiotika in den Spitälern. In der Tiermedizin und im Lebensmittelbereich gibt es ein kontinuierliches Monitoring der Resistenzsituation bei Nutztieren, Fleisch und Milchprodukten. Zuständig dafür ist das Zentrum für Zoonosen, bakterielle Tierkrankheiten und Antibiotikaresistenz (ZOBA). Und seit 2019 melden Tierärztinnen und -ärzte alle ihre Antibiotikaverschreibungen in einer zentralen Datenbank (IS ABV). Einen weiteren wichtigen Bestandteil der Überwachung bildet zudem das Nationale Referenzzentrum für Antibiotikaresistenz (NARA), das auch neue, zuvor unbekannte Antibiotikaresistenzen identifiziert und charakterisiert.

Bisher nicht systematisch erfasst wird der Verbrauch von Antibiotika in der ambulanten Versorgung in Hausarztpraxen. Doch gerade in diesem Bereich werden in der Humanmedizin am meisten Antibiotika eingesetzt.

Im Rahmen eines NFP-72-Projekts haben Forschende der Universität Basel jedoch eine pragmatische Lösung entwickelt, um die Verschreibungspraxis von Hausärztinnen und Hausärzten zu erheben: Aus den Abrechnungsdaten von Krankenkassen konnten sie für einzelne Patientinnen und Patienten herauslesen, wann und in welcher Praxis sie ein Antibiotikum erhalten haben. Die Analyse von genügend vielen Patientendaten ermöglichte Rückschlüsse auf die Verschreibungspraxis von Ärztinnen und Ärzten. Die Forschenden haben automatisierte Abläufe entwickelt, die alle notwendigen Informationen aus den unterschiedlichen Datenformaten und -strukturen unterschiedlicher Versicherer zusammenführten. Auf diese Weise konnten sie den Antibiotikagebrauch in der Grundversorgung komplett automatisiert und anonymisiert erfassen, ohne dass Hausärztinnen und -ärzten ein Mehraufwand entstanden wäre. Die Methode liesse sich zu einem schweizweiten Monitoringsystem ausbauen, wenn alle Krankenversicherer die entsprechenden Daten liefern und technische Lösungen erarbeitet werden, um diese zusammenzuführen.

Für eine Gesamtsicht müssten die Umwelt einbezogen und Verbindungen zwischen Human- und Tiermedizin hergestellt werden

Antibiotikaresistenzen können in der Humanmedizin und in der Tiermedizin entstehen – und sich zwischen Menschen, Tieren und der Umwelt übertragen. Doch mit der bestehenden Überwachung lassen sich die Verbreitungswege zwischen diesen Bereichen nur bedingt nachvollziehen, die Umwelt deckt sie gar nicht ab. Ein Grund dafür ist, dass bisher wenig über die entscheidenden Schnittstellen bekannt ist, an denen der Transfer von Resistenzen stattfindet. Man weiss etwa wenig darüber, wie stark und unter welchen Umständen sich in Tieren entstandene Resistenzen auf Krankheitserreger beim Menschen auswirken.

Mit einem besseren Verständnis und einer besseren Überwachung dieser Schnittstellen könnten jedoch gezieltere Massnahmen ergriffen werden, welche die Verbreitung von Resistenzen zwischen den verschiedenen Bereichen reduzieren. Auch für eine Priorisierung und Wirkungsüberprüfung von Massnahmen wäre dies wichtig, zum Beispiel, wenn im Bereich der Tierproduktion weitere und möglicherweise wirtschaftlich einschneidende Massnahmen umgesetzt werden sollen.

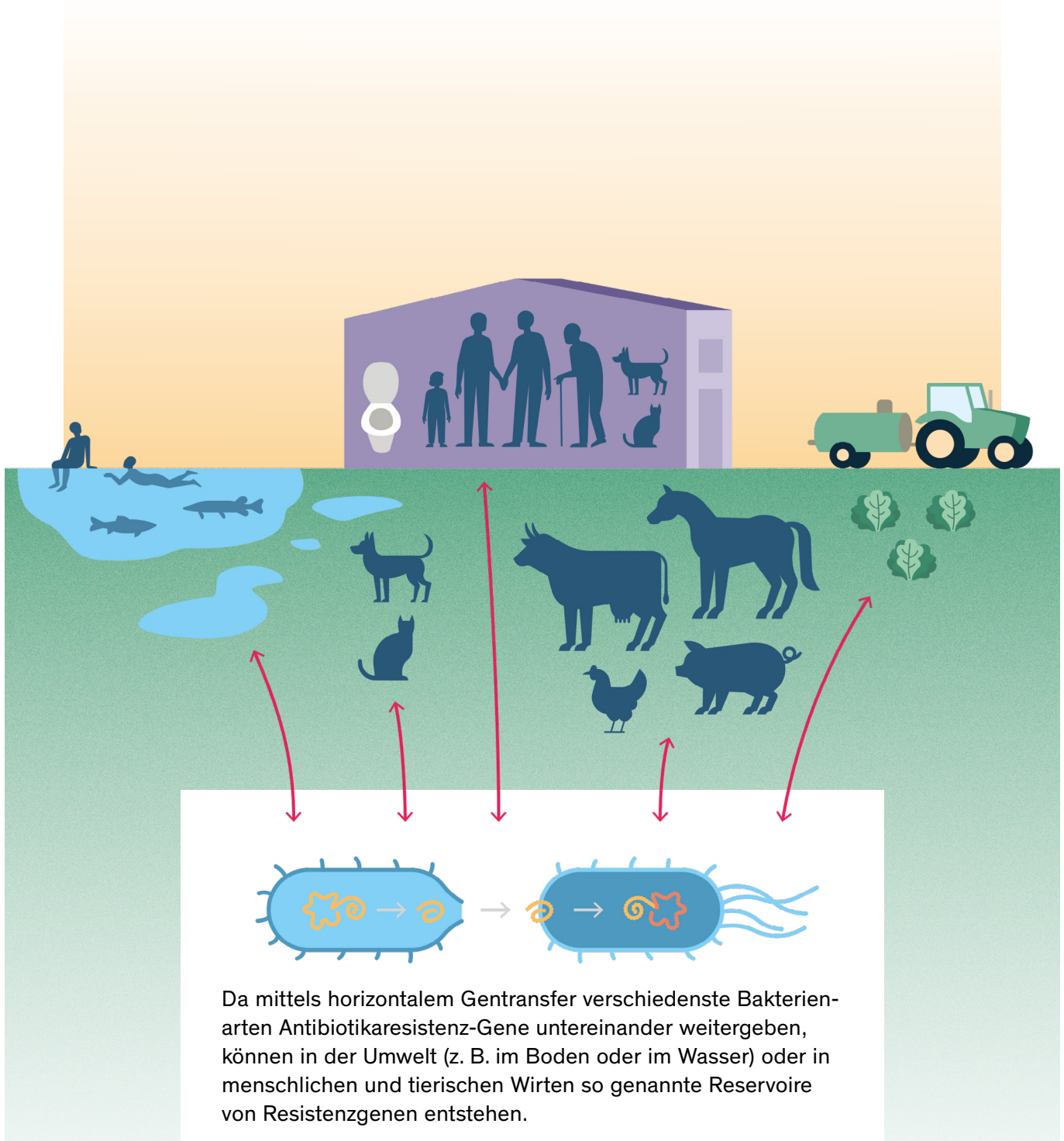
Das Problem: Die Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen sind schwierig nachzuvollziehen

Viele antibiotikaresistente Bakterien können sowohl Menschen als auch Tiere besiedeln. Was jedoch die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen besonders schwer verfolgbarmacht – im Gegensatz etwa zu einem Virus wie SARS-CoV-2 –, ist der Umstand, dass sie sich nicht nur durch Vermehrung der betreffenden Bakterien ausbreiten, sondern auch mittels mobiler Resistenzgene, welche zwischen Bakterien ausgetauscht werden. So können sich einmal entstandene Resistenzen und Multiresistenzen sowohl innerhalb einer Art von einem Bakterium auf ein anderes wie auch zwischen unterschiedlichen Arten von Bakterien übertragen.

Deshalb sind auch nicht krankmachende Bakterien an der Verbreitung von medizinisch problematischen Antibiotikaresistenzen beteiligt. Und da Bakterien diverse Orte besiedeln, können sich sogenannte Reservoirs von Antibiotikaresistenz-Genen in der Umwelt, beispielsweise im Boden und in Gewässern, oder im menschlichen oder tierischen Darm bilden. Von dort können diese wiederum auf Krankheitserreger gelangen, die sie in ihr eigenes Erbgut einbauen und so eine Antibiotikaresistenz entwickeln.

Komplexe Verbreitung durch horizontalen Gentransfer

Antibiotikaresistenzen verbreiten sich über Menschen, Tiere und die Umwelt. Viele dieser Prozesse sind schwierig nachzuvollziehen, weil unterschiedliche Bakterienarten untereinander Antibiotikaresistenz-Gene weitergeben können. So sind auch nicht krankmachende Bakterien an der Verbreitung von problematischen Resistenzen beteiligt.



Whole Genome Sequencing: Eine neue Technologie deckt die Zusammenhänge auf

Erst seit wenigen Jahren ist es möglich, die Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen im gesamten biologischen System Mensch-Tier-Umwelt systematisch zu studieren. Hierzu sind umfassende genetische Analysen von Bakterien notwendig, die nebst dem gesamten Erbgut auch mobile Resistenzgene erfassen. Diese lassen sich so über mehrere Stationen hinweg nachverfolgen, auch wenn einzelne Bakterien die Gene nur weitergeben, selbst aber nicht antibiotikaresistent werden.

Als Schlüsseltechnologie hat sich das «Whole Genome Sequencing» (WGS / Gesamtgenomsequenzierung) etabliert. Es ermöglicht, innerhalb kurzer Zeit sämtliche oder nahezu sämtliche DNA-Sequenzen eines Organismus zu entschlüsseln.

Forschung NFP 72: neue Einblicke in wichtige Kontrollpunkte

Forschende haben im NFP 72 unter Anwendung neuer Gensequenzierungs-Technologien kritische Schnittstellen bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen untersucht. Ihre Resultate liefern in vielen Fällen Grundlagen für konkrete Massnahmen, die Übertragungsketten unterbrechen oder einschränken.

Der Mensch als Verbreiter von Resistenzen: internationaler Reiseverkehr und häusliche Pflege

Projekt «Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread», Andrea Endimiani, Universität Bern

Schweizer Touristen bringen nach Auslandsaufenthalten neue Antibiotikaresistenzen in die Schweiz. Das haben Forschende der Universität Bern in einer Studie bei Sansibar-Reisenden gezeigt: Ein Drittel von diesen wies bei der Rückkehr bisher in der Schweiz noch nicht beobachtete multiresistente Bakterien im Darm auf. Zunächst durch Nahrungsmittel in Sansibar aufgenommen, hatten sich Antibiotikaresistenz-Gene durch horizontalen Gentransfer auch auf andere Bakterien der Darmflora übertragen.

Projekt «Understanding and modelling reservoirs, vehicles and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the community and long term care facilities», Stephan Jürgen Harbarth, Université de Genève

Patientinnen und Patienten, bei denen im Spital multiresistente Enterobakterien nachgewiesen werden, können diese nach der Entlassung auf andere Personen übertragen. Eine internationale Studie unter Beteiligung des Universitätsspitals Genf stellte fest, dass vor allem innerhalb der ersten zwei Monate nach der Spital-Entlassung häufig Übertragungen auf Familienangehörige stattfinden, welche die Patientinnen und Patienten zu Hause pflegen.

Übertragungen von Tieren auf Menschen im tiermedizinischen Umfeld

Projekt «Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread», Andrea Endimiani, Universität Bern

Humanmedizinisch relevante antibiotikaresistente Erreger sind in Kleintierkliniken verbreitet, wie ein NFP-72-Projekt an der Universität Bern zeigt. Zudem wiesen die Forschenden zum ersten Mal die Übertragung multiresistenter *Escherichia coli*-Bakterien von hospitalisierten Tieren auf Mitarbeitende von Kleintierkliniken nach und sie entdeckten im Hundauslauf einer Tierklinik Hochrisikoklone von *Klebsiella pneumoniae*, die gegen fast sämtliche verfügbare Antibiotika resistent sind. Die genetische Analyse ergab eine hochgradige Verwandtschaft zu Erregern, die in Tieren derselben Klinik gefunden wurden.

Reservoirs ausserhalb des medizinischen Settings: Abwasser, Lebensmittel, Gülle

Ausserhalb medizinischer Settings gibt es Reservoirs von Antibiotikaresistenz-Genen. Mehrere Projekte wiesen solche nach. Forschende der Universität Basel zeigten, dass sogenannte Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL: Enzyme, aufgrund derer Bakterien gegen zahlreiche Antibiotika resistent werden) im Abwasser der Stadt Basel weit verbreitet sind. Die Forschenden fanden Erreger mit sehr ähnlichen Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen auch in Patientinnen und Patienten des Universitätsspitals Basel sowie vereinzelt auf Lebensmitteln aus dem Detailhandel der Stadt.

Projekt «Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae and their mobile genetic elements – identification of sources by whole genome sequencing», Sarah Tschudin-Sutter, Universität Basel

Forschende des Wasserforschungsinstituts EAWAG massen nahe der Einleitung von gereinigtem Abwasser aus Kläranlagen in Flüssen erhöhte Werte von Antibiotikaresistenz-Genen und antibiotikaresistenten Bakterien. Allerdings sind diese gegenüber ungereinigtem Abwasser bereits sehr stark reduziert, und stromabwärts nehmen sie in der Regel schnell noch weiter ab. Doch fanden die Forschenden in einem Fluss weit unterhalb einer Kläranlage an einzelnen Stellen auch deutlich erhöhte Konzentrationen. Überdies beobachteten sie, dass kurzzeitig hohe Mengen an antibiotikaresistenten Bakterien und Antibiotikaresistenz-Genen in ungereinigtem Abwasser direkt in Flüsse gelangen, wenn bei Starkregen die Auffangbecken von Kläranlagen überlaufen.

Projekt «Swiss River Resistome – identity, fate, and exposure», Helmut Bürgmann, EAWAG

Im Gemüseanbau können resistente Bakterien über Gülle auf Pflanzen kommen. Forschende des Kompetenzzentrums des Bundes für landwirtschaftliche Forschung Agroscope haben dies am Beispiel von antibiotikaresistenten *Escherichia-coli*-Bakterien gezeigt. Die Bakterien selbst waren während des Wachstums jedoch nur wenige Tage lang auf dem Salat nachweisbar, doch ihre medizinisch bedeutendsten Antibiotikaresistenz-Gene fanden sich noch bis vier Wochen später.

Projekt «Tracking antibiotic resistance from environmental reservoirs to the food chain», Jörg Hummerjohann, Agroscope

Ein Gesamtbild der Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen ist möglich

Die beschriebenen Forschungsprojekte konnten dank neuer Technologien verschiedene Schnittstellen in der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen detailliert aufdecken. Sie liefern damit die Grundlage für gezielte Massnahmen. Um jedoch ein Gesamtbild der Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen zu erhalten und kritische Schnittstellen kontinuierlich zu überwachen, müssen solche Erkenntnisse in einem systemischen Ansatz verbunden werden.

Hierzu ist es notwendig, möglichst viele mit Whole Genome Sequencing (WGS) gewonnene genetische Daten aus Humanmedizin, Tiermedizin und Umwelt miteinander zu verknüpfen und gemeinsam zu analysieren. Tatsächlich generieren mittlerweile viele humanmedizinische, veterinärmedizinische und Umweltlabors routinemässig umfangreiche WGS-Daten. Diese zusammenzuführen und auszuwerten erfordert allerdings eine aufwendige technische Infrastruktur und hohe Kompetenzen für Datenbanken und Bioinformatik.

Zudem können Verbreitungsmuster von Antibiotikaresistenzen nur nachvollzogen werden, wenn das Geschehen auf genetischer Ebene in Kontext mit wichtigen epidemiologischen Informationen gesetzt wird, z.B. zu Isolationsdatum, Ort der Bestimmung, Art der Infektion und mehr. Hierbei stellen sich rechtliche Herausforderungen, da für solche Angaben bei Proben aus der Humanmedizin auch Patientendaten miteinbezogen werden müssen. Diese sind jedoch besonders sensibel und unterliegen eigenen rechtlichen Bestimmungen.

Forschung NFP 72: Die Swiss Pathogen Surveillance Plattform bringt alles zusammen

Projekt «Development of a Swiss surveillance database for molecular epidemiology of multi-drug resistant pathogens», Adrian Egli, Universität Basel

Im Rahmen eines NFP-72-Projekts haben Forschende der Universitäten Basel, Lausanne, Bern und Genf zusammen mit dem Swiss Institute for Bioinformatics SIB eine Datenbank entwickelt, mit welcher sowohl Whole-Genome-Sequencing- wie auch epidemiologische Daten aus unterschiedlichsten Bereichen gemeinsam analysiert werden können. Die Swiss Pathogen Surveillance Plattform (SPSP – www.spsp.ch) wurde in enger Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden und potenziellen Datenlieferanten und -nutzern Schritt für Schritt aufgebaut. Sie ermöglicht mittlerweile die Sammlung und Auswertung von genetischen und epidemiologischen Informationen zu multiresistenten Bakterien, Viren und Pilzen von allen Universitäten, Universitätsspitalern und veterinärmedizinischen Zentren der Schweiz.

Die Funktionalität der SPSP hat sich in der Covid-19-Pandemie bewiesen: Sie wird intensiv zum Austausch von mehr als 140 000 SARS-CoV-2-Genomen verwendet und liefert automatisierte, zeitnahe Berichte an das BAG zur Analyse verschiedener Virusvarianten und ihrer Entwicklung. Für die Überwachung von Antibiotikaresistenzen könnte die SPSP zusätzlich mit Daten zu Proben aus Lebensmitteln, der Landwirtschaft und der Umwelt verknüpft werden, um so Verbreitungsmuster von Antibiotikaresistenzen über das gesamte biologische System Mensch, Tier und Umwelt hinweg aufzudecken und zu überwachen. Da die SPSP international etablierte Datenstandards verwendet, ermöglicht sie auch die Anbindung an internationale Überwachungsnetze, die zunehmend WGS-Daten umfassen.

Whole Genome Sequencing verbindet Überwachung, Diagnostik und die Entwicklung neuer Antibiotika

Whole Genome Sequencing etabliert sich auch in der medizinischen Diagnostik immer mehr. Die Technologie wird eingesetzt, um bei Infektionen die Erreger genau zu charakterisieren und ihr Antibiotikaresistenz-Profil zu erstellen. Das hilft Ärztinnen und Ärzten, die geeignete Behandlung zu wählen. Die dabei gewonnenen Daten könnten in einer auf Whole Genome Sequencing basierten Überwachung von Antibiotikaresistenzen auch für diese genutzt werden, in Echtzeit. Umgekehrt sind aktuelle genetische Daten aus der Überwachung, beispielsweise zu einem neuen Resistenzgen, enorm wertvoll, um diagnostische Tests richtig auszuwerten.

Auch die Entwicklung neuer Antibiotika oder Impfstoffe kann von Whole-Genome-Sequencing-Daten aus Überwachung und Diagnostik profitieren. Denn diese zeigen exakt auf, aufgrund welcher Gene und molekularen Eigenschaften Erreger antibiotikaresistent sind. Mit diesen Informationen können Wirkstoffe so angepasst werden, dass sie Resistenzen gezielt überwinden.

Die Swiss Pathogen Surveillance Plattform

In der Swiss Pathogen Surveillance Plattform SPSP können alle Universitäten, Universitätsspitäler und veterinärmedizinischen Zentren der Schweiz genetische und epidemiologische Daten zu antibiotikaresistenten Bakterien aus unterschiedlichsten Quellen gemeinsam analysieren. Damit bietet die SPSP die Grundlage, um die Verbreitung von Resistenzen über Menschen, Tiere und Umwelt hinweg weit detaillierter und umfassender als bisher zu überwachen.



Fazit und Empfehlungen

Dank jüngerer technologischer Fortschritte in der Gensequenzierung kann die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen heute weit detaillierter und zugleich umfassender als bisher untersucht werden. Als Schlüsseltechnologie hat sich hierbei Whole Genome Sequencing etabliert. Mehrere Projekte des NFP 72 haben unter Anwendung von Whole Genome Sequencing wichtige Schnittstellen und Zusammenhänge bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen aufgedeckt. Damit liefern sie die Basis für konkrete Massnahmen, welche diese Prozesse durchbrechen.

Die nun erfolgreich eingesetzten Methoden und Technologien bergen zudem das Potenzial, eine bisher nicht erreichte Gesamtsicht auf die Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen zu erhalten, welche Menschen, Tiere und die Umwelt zusammen erfasst. Dazu müssen sie jedoch über den reinen Forschungsbereich hinaus strategisch ausgebaut und eingesetzt werden, mit dem Ziel einer systemischen Überwachung von Antibiotikaresistenzen. Da besonders Whole Genome Sequencing auch in der medizinischen Diagnostik immer häufiger eingesetzt wird, könnten Überwachung und Diagnostik von Antibiotikaresistenzen überdies stark voneinander profitieren. Mit der in einem NFP-72-Projekt aufgebauten Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP) steht eine Basis für diese Entwicklung bereit.

Das NFP 72 empfiehlt,

- an den im NFP 72 nachgewiesenen Schnittstellen bei der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen Massnahmen zu ergreifen, welche die Übertragungsketten durchbrechen.

Dazu zählen unter anderem die Anpassung von Programmen zur Infektionskontrolle und -prävention in Tierkliniken, die Aufrüstung von Kläranlagen mit Rückhaltebecken, die Information und Sensibilisierung von aus dem Spital entlassenen Patientinnen und Patienten, bei welchen während des Spitalaufenthaltes antibiotikaresistente Erreger nachgewiesen wurden.

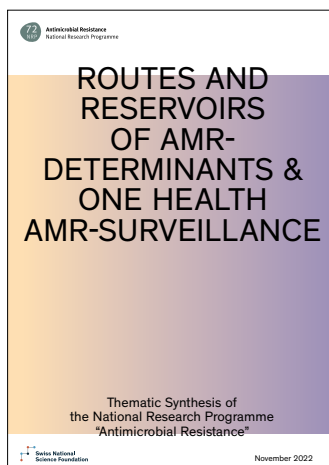
Bei der Umsetzung von Massnahmen in human- und tiermedizinischen Gesundheitseinrichtungen sind hauptsächlich die einzelnen Institutionen gefragt, im Bereich der Abwasseraufbereitung die Kantone.

- die Überwachung von Antibiotikaresistenzen in allen Bereichen (Mensch, Tier und Umwelt) durch Whole-Genome-Sequencing-Daten zu ergänzen und diese Daten gemeinsam zu analysieren.

Als zentrales Instrument soll die Swiss Pathogen Surveillance Platform ausgebaut und mit einem entsprechenden Auftrag versehen werden, da sie bereits die wichtigsten technischen, rechtlichen und organisatorischen Voraussetzungen erfüllt. Im Umweltbereich müssen geeignete Kontrollpunkte erst festgelegt werden, sinnvoll erscheint ein Abwassermonitoring, wie es für SARS-CoV-2 eingeführt wurde.

Bei der Umsetzung dieser Massnahmen ist hauptsächlich der Bund gefragt.

Mit der Bundesstrategie StAR besteht ein geeigneter Rahmen, innerhalb dessen der Bund die Umsetzung dieser Massnahmen initiieren und die jeweils zentralen Akteure koordinieren und teilweise beauftragen kann. Viele Massnahmen sind schnell und von einzelnen Akteuren umsetzbar. Der Aufbau einer umfassenden, Whole-Genome-Sequencing-basierten Überwachung von Antibiotikaresistenzen erfordert hingegen langfristige strategische Planung, in die zahlreiche Akteure einbezogen werden müssen.



Die thematische Synthese «Routes and reservoirs of AMR-determinants & One Health AMR-surveillance» fasst die im NFP 72 geleistete Forschung zu Entstehung und Verbreitung von Resistenzen zusammen. Sie formuliert ausführliche Schlussfolgerungen und Empfehlungen in diesem Bereich, die in Zusammenarbeit von Forschenden und zahlreichen Stakeholdern erarbeitet wurden.

Siehe www.nfp72.ch

3

Die Entstehung von Resistenzen bremsen: Prävention und optimierter Antibiotikaeinsatz

Antibiotika gezielter einsetzen, damit weniger Resistenzen entstehen

Der Einsatz von Antibiotika wird immer zu Antibiotikaresistenzen führen. Entscheidend ist jedoch, wie schnell dies geschieht, wie viele verschiedene Resistenzen gleichzeitig auftreten und wie schnell sie sich verbreiten. Ist der Druck dieser Entwicklungen nicht zu hoch, können einzelne durch resistente Keime verursachte Infektionen mit alternativen Antibiotika behandelt werden. Auch kann sich das Vorkommen einmal entstandener Antibiotikaresistenzen wieder reduzieren, wenn der Selektionsdruck durch das entsprechende Antibiotikum vermindert wird.

In einem NFP-72-Projekt an der Universität Freiburg wiesen Forschende nach, dass durch den kompletten Verzicht auf das Antibiotikum Colistin auf mehreren Bauernhöfen die zuvor zahlreichen problematischen Colistin-resistenten *Escherichia-coli*-Keime innert weniger Monate auf ein sehr geringes Vorkommen zurückgingen.

Projekt «Dynamics of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae; from the environmental source to the patient», Laurent Poiriel, Université de Fribourg

Doch der seit Jahren hohe, weltweit zunehmende und oftmals ungezielte Gebrauch von Antibiotika führt zu immer wieder neuen Antibiotikaresistenzen, die sich zudem immer öfter kombinieren und sich mit weltweiten Handels- und Menschenströmen in hohem Tempo verbreiten. Diese Entwicklung lässt sich nur bremsen, wenn der Gebrauch von Antibiotika in allen Anwendungsbereichen konsequent optimiert und wo immer möglich reduziert wird.

Prävention: Infektionen verhindern erübrigt den Einsatz von Antibiotika

Den grössten Effekt auf den Gebrauch von Antibiotika haben präventive Massnahmen: Wo keine Infektionen sind, braucht es keine Medikamente. Präventive Massnahmen gegen Antibiotikaresistenzen zielen deshalb darauf ab, Übertragungen bakterieller Krankheitserreger generell zu vermeiden. Da in Spitälern besonders viele resistente Krankheitserreger auftreten, haben sich in human- und veterinärmedizinischen Spitälern der Schweiz strikte Vorgaben zu Infektionskontrolle und -prävention etabliert. Diese beinhalten unter anderem klare Regelungen zum Händewaschen oder zur Isolation infizierter Patientinnen und Patienten.

Beim Menschen rücken aber auch zunehmend Übertragungswege ausserhalb des medizinischen Umfeldes in den Fokus, bei denen durch individuelles Schutzverhalten Infektionen vermieden werden können. Dazu zählen etwa das sichere Zubereiten bestimmter Lebensmittel wie Geflügelfleisch oder Massnahmen beim Kontakt mit infizierten Menschen wie der Verzicht auf Händeschütteln. Bei Tieren ist wiederum die Nutztierproduktion im Fokus, wo beispielsweise mangelhafte Haltungsbedingungen und Hygiene die Übertragung von Infektionen begünstigen. Hier sind Präventionsmassnahmen, die auf der Ebene von Betriebsabläufen ansetzen, besonders wichtig.

Ein zentrales Element der Prävention sind überdies Impfungen. Sie verhindern, dass sich eine Infektion etabliert. Verschiedene durch bakterielle Erreger ausgelöste Krankheiten konnten in Ländern mit genügend hoher Impfquote fast oder ganz ausgerottet werden. Dazu gehören etwa Tetanus (Wundstarrkrampf), Diphtherie und Keuchhusten. Einige bakterielle Infektionen könnten durch höhere Impfquoten mit heute verfügbaren

Impfungen besser kontrolliert werden. Dazu zählen etwa Infektionen mit Pneumokokken, welche unter anderem Hirnhautentzündungen und Blutvergiftungen verursachen.

Prävention der Übertragung auf den Menschen ausserhalb medizinischer Settings: Kenntnis der Risiken und geeignete Kommunikation sind entscheidend

Ausserhalb medizinischer Settings hängt die Prävention der Übertragung bakterieller Erreger in erster Linie vom eigenen Schutzverhalten ab. Hierbei ist es wichtig, dass Menschen entsprechend informiert und sensibilisiert sind. Grosse Beachtung haben Massnahmen zur Vermeidung von (viralen und bakteriellen) Infektionen mit der Covid-19-Pandemie erfahren. Doch bezüglich antibiotikaresistenter Keime gibt es weitere, spezifische Risiken. Solche haben mehrere NFP-72-Forschungsprojekte aufgedeckt (vgl. Seiten 27/28). Dazu zählt beispielsweise die Pflege von aus dem Spital entlassenen Patientinnen und Patienten, bei denen im Spital resistente Erreger festgestellt wurden. Doch auch diese Risiken können mit geeigneten Verhaltensmassnahmen minimiert werden.

Projekt «Developing an evidence-based intervention for consumers to reduce the risk of multiple antimicrobial resistance transmission pathways», Vivianne Visschers, FHNW

Die Bereitschaft, das eigene Schutzverhalten anzupassen, hängt jedoch von verschiedenen psychologischen Faktoren ab. In einem NFP-72-Projekt haben Forschende der Fachhochschule Nordwestschweiz unter anderem jene Faktoren identifiziert, die entscheidend dafür sind, wie Konsumentinnen und Konsumenten mit rohem Fleisch umgehen, das resistente Erreger enthalten kann. Auf dieser Basis entwickelten und testeten sie verschiedene Informations- und Sensibilisierungs-Interventionen. Dabei zeigte sich, dass Interventionen, welche an individuelle psychologische Faktoren angepasst sind, die Motivation zu einer Verhaltensänderung stärker fördern als blosser Informationen.

Prävention in der Tierproduktion: grosses Potenzial durch angepasste Betriebsabläufe

In den vergangenen Jahren ist der Einsatz von Antibiotika in der Tierproduktion in der Schweiz stark zurückgegangen. Die grössten Fortschritte sind auf präventive Massnahmen zurückzuführen, welche die Verbreitung von Infektionskrankheiten verhindern und die Tiergesundheit allgemein verbessern. Die grossen Geflügelproduzenten haben etwa den Betrieb auf sogenannte All-in-All-out-Systeme umgestellt: Sämtliche Tiere kommen jeweils gleichzeitig in die zuvor gesäuberten und desinfizierten Ställe und bleiben da bis zur Schlachtung, ohne dass während eines solchen Zyklus andere Tiere von aussen hinzukommen.

Projekt «Resistome in the pig farms: Comparison of the breeding and fattening units with a One Health approach», Markus Hilty, Universität Bern

Ein NFP-72-Projekt an der Universität Bern hat gezeigt, dass in der Schweinemast auf jenen Betrieben am wenigsten antibiotikaresistente Keime festzustellen sind, die mit einem All-in-All-out-System arbeiten.

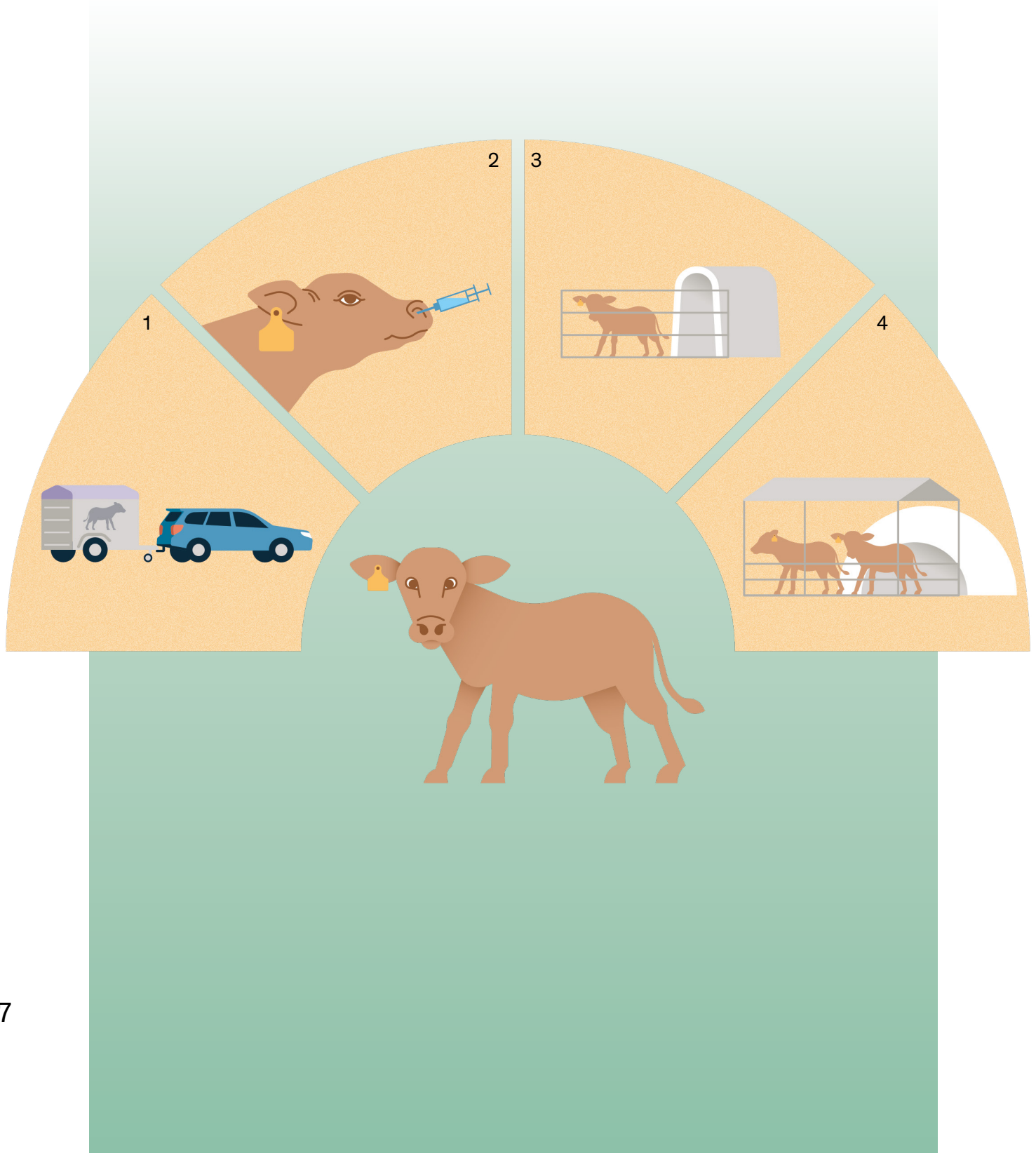
Projekt «A novel concept for veal calf production: «the outdoor veal calf»», Mireille Meylan, Universität Bern

Die Kälbermast gehört in der Tierhaltung zu den Branchen mit dem höchsten Antibiotikaverbrauch. Doch es ginge mit sehr viel weniger. Forschende der Universität Bern haben im NFP 72 deshalb ein neues Mastkonzept entwickelt, das «Freiluftkalb». Dieses führte in einer Praxisstudie zu einem Rückgang des Antibiotikaeinsatzes um 80 %. Das «Freiluftkalb»-Konzept kombiniert mehrere Massnahmen, die vor allem darauf abzie-

len, Infektionen mit den Erregern der Lungenentzündung zu vermeiden (vgl. Seite 37). Denn Lungenentzündungen sind der häufigste Grund für Antibiotikagaben in der Kälbermast. Nebst der drastischen Reduktion des Antibiotikaeinsatzes stellten die Forschenden zudem am Ende der Mast weniger Antibiotikaresistenzen auf den Testbetrieben fest. All dies gelang durch eine Verbesserung von Tiergesundheit und Tierwohl. Auf die Wirtschaftlichkeit hatte die Umstellung auf das «Freiluftkalb»-Konzept hingegen keinen Einfluss.

Das Freiluftkalb: weniger Antibiotika in der Kälbermast

Das «Freiluftkalb»-Konzept für die Kälbermast reduziert den Antibiotikaeinsatz dank infektionspräventiver Massnahmen: 1) Frisch zugekaufte Kälber werden beim Transport nicht mit Kälbern von anderen Produzenten gemischt. 2) Sie erhalten bei ihrer Ankunft auf dem Mastbetrieb eine Impfung gegen die Erreger der Lungenentzündung. 3) Die ersten zwei Wochen auf dem Betrieb bleiben sie in Quarantäne im Einzelglu. 4) Die restliche Mastdauer verbringen sie in kleinen Gruppen, in einem überdachten Aussenbereich mit Gruppeniglu und eingestreutem Auslauf.



Antibiotika gezielter einsetzen, wenn Infektionen vorliegen: Verbesserungen sind in Human- und Tiermedizin möglich

Auf Antibiotika verzichten geht nicht. Vielmehr sollen sie aber gezielt eingesetzt werden, nämlich dann, wenn eine behandlungsbedürftige bakterielle Infektion vorliegt. Das gilt sowohl für menschliche wie für tierische Patienten. Unnötigerweise oder falsch eingesetzte Antibiotika hingegen beschleunigen nicht nur die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, sie führen oft auch zu schlechteren Behandlungsergebnissen, da sie nicht die erwünschte Wirkung entfalten.

Verschiedene Faktoren können dazu führen, dass Antibiotika nicht optimal verschrieben werden. Dazu zählt, dass Ärztinnen und Ärzte oft Therapieentscheidungen fällen müssen, bevor klar ist, welcher Erreger für eine Infektion verantwortlich ist und ob und welche Resistenzen er aufweist. Oft verfügen sie aber auch nicht über die aktuellen Therapieleitlinien, die wiederum der aktuellen Resistenzsituation angepasst sind. Studien schätzen sowohl in der stationären wie in der ambulanten Humanmedizin immer wieder einen Teil der Antibiotikaverschreibungen als unangemessen ein. Dasselbe gilt für die Tiermedizin.

Antibiotic-Stewardship-Programme unterstützen Verschreibungspraxis

Um den Einsatz von Antibiotika zu optimieren, gibt es Antibiotic-Stewardship-Programme: Bündel von Massnahmen, die entweder innerhalb einer einzelnen medizinischen Institution oder auf regionaler oder nationaler Ebene umgesetzt werden. Wichtige Elemente sind dabei die kontinuierliche Messung der Verschreibungspraxis und der Resistenzsituation, deren Rückmeldung an verschreibende Fachpersonen sowie Hilfsmittel, die sie in konkreten Fällen unterstützen, das geeignete (oder kein) Antibiotikum in der richtigen Anwendung zu wählen.

In der Humanmedizin gibt es in der Schweiz vor allem in grösseren Spitälern eigene Stewardship-Programme. Seit 2017 evaluiert das Nationale Zentrum für Infektionsprävention Swissnoso solche Programme, erarbeitet Best-practice-Richtlinien für einzelne Gesundheitseinrichtungen ebenso wie für die gesamtschweizerische Koordination dieser Anstrengungen. In der ambulanten Medizin gibt es derzeit keine grösseren Stewardship-Programme. In der Tiermedizin hat sich das in einem NFP-72-Projekt entwickelte Online-Tool AntibioticScout etabliert, ein Webportal, in dem Tierärztinnen und -ärzte aufgrund allgemeiner Behandlungsrichtlinien und der aktuellen Resistenzsituation bei der Verschreibung unterstützt werden.

NFP 72: Interventionen zur Optimierung der Antibiotikaverschreibung in Human- und Tiermedizin

In mehreren Projekten des NFP 72 haben Forschende Interventionen entwickelt und getestet, mit denen der Einsatz von Antibiotika in Human- und Tiermedizin reduziert bzw. optimiert werden kann.

Online-Tool für Tierärztinnen und Tierärzte

Für Tierärztinnen und Tierärzte entwickelten NFP-72-Forschende der Universität Zürich das Online-Tool AntibioticScout. Es enthält aktuelle Empfehlungen zu Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer von Antibiotika. Seit 2016 ist AntibioticScout allen Tierärztinnen und Tierärzten zugänglich. In einer Studie konnten die Forschenden zeigen, dass der Einsatz von Antibiotika während eines zweijährigen Beobachtungs-

Projekt «AntibioticScout: Online tool for antimicrobial stewardship in veterinary medicine». Hanspeter Naegeli, Universität Zürich

zeitraums nach Einführung von AntibioticScout für alle Tierarten zurückging. War AntibioticScout zunächst noch auf die Therapie von Nutztieren beschränkt, erweiterten die Forschenden das Anwendungsgebiet später auf Haustiere, Exoten und Pferde. Mittlerweile ist das Online-Tool etabliert und hat auch Eingang in die tierärztliche Aus- und Weiterbildung gefunden.

Feedback zur Antibiotikaverschreibung in Spitälern

Projekt «Implementation of routine audit and feedback on the use of protected anti-Gram-negative antibiotics: a multicenter, randomized trial using segmented regression analysis of interrupted time series», Laurence Senn, Université de Lausanne

Zur Unterstützung der Ärzteschaft bei der Verschreibung von Antibiotika in Spitälern haben Forschende der Universität Lausanne ein Programm entwickelt und getestet, bei dem Infektiologinnen und Infektiologen Schulungen anboten, wöchentlich die Verschreibungspraxis der Ärztinnen und Ärzte prüften und ihnen direkte Rückmeldungen dazu gaben. Eine Website vermittelte zudem Informationen an die verschreibende Ärzteschaft. Diese sechsmonatige Intervention führte zu einem leichten Rückgang des Einsatzes der meisten kritischen Antibiotika. Der in Zahlen gemessene geringe Effekt erklärte sich teilweise aus der insgesamt guten Verschreibungspraxis, denn etwa drei Viertel aller Verschreibungen wurden in der Studie als korrekt beurteilt.

Digitale Unterstützung für Spitalärztinnen und -ärzte

Projekt «COMPASS study (COMPUterized Antibiotic Stewardship Study)», Benedikt Huttner, Université de Genève

In einem Projekt an der Universität Genf testeten Forschende eine Methode, bei der Spitalärztinnen und -ärzte unmittelbar während Konsultationen bei der Verschreibung von Antibiotika unterstützt wurden, indem sie direkt in den hauseigenen Patientenakten der jeweiligen Spitäler Behandlungsleitlinien angezeigt erhielten. Wichen sie von diesen ab, mussten sie dies in der Patientenakte begründen. In einer Studie in drei Spitälern führte diese Intervention zu keiner Reduktion, teilweise jedoch zu einer besseren Qualität der Antibiotikaverschreibungen. Als mögliche Gründe für die fehlende Reduktion sehen die Forschenden neben dem bereits relativ geringen Antibiotikaverbrauch die ungenügende Benutzerfreundlichkeit. Diese wollen die Forschenden verbessern. In einer weiteren Studie testen sie eine Smartphone-App zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes. Erste Erfahrungen (Stand November 2022) haben gezeigt, dass die Nachfrage nach diesem benutzerfreundlich gestalteten Tool sehr gross ist, besonders bei jüngeren Ärztinnen und Ärzten.

Feedback zur Antibiotikaverschreibung in der Grundversorgung

Projekt «Routine antibiotic prescription and resistance monitoring in primary care physicians: A nationwide pragmatic randomized controlled trial», Heiner C. Bucher, Universität Basel

Forschende der Universität Basel haben in einem NFP-72-Projekt eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, mit dem Ziel, die Antibiotikaverschreibungen von Hausärztinnen und -ärzten mit hohen Verschreibungsraten zu senken. Dazu liessen sie über 1500 Hausärztinnen und -ärzten jeweils alle drei Monate eine Rückmeldung zukommen. Dies geschah anonymisiert, die Forschenden kannten die Namen der Ärztinnen und Ärzte nicht. Zudem informierten sie diese – ebenfalls anonymisiert – zu Beginn der Studie über die aktuelle Resistenzlage und den durchschnittlichen Antibiotikaverbrauch anderer Arztpraxen in ihrer Region. 1500 Ärztinnen und Ärzte in einer Kontrollgruppe wurden nicht über die Studie informiert, ihre Antibiotikaverschreibungen jedoch ebenfalls registriert. Innerhalb der Studiendauer von zwei Jahren führte die Intervention allerdings zu keiner Verbesserung der Verschreibungspraxis. Im Rahmen des Projekts entwickelten die Forschenden jedoch die Grundlagen für ein Monitoring

der Antibiotikaverschreibungen in der Grundversorgung (vgl. Seite 25). Denn ein solches ist unabdingbare Voraussetzung für gezielte Stewardship-Programme.

Bessere Diagnose dank Schnelltest

Hausärztinnen und -ärzte verschrieben jedoch dank einer anderen Intervention rund ein Drittel weniger oft Antibiotika bei Atemwegsinfektionen: Forschende der Universität Lausanne entwickelten ein diagnostisches Vorgehen, das einen Lungen-Ultraschall mit einem Procalcitonin-Schnelltest kombiniert, der zwischen bakteriellen und viralen Infekten differenzieren hilft. Da jedoch beide Methoden für sich genommen zu viele unsichere Diagnosen liefern, kombinierten sie ihre Resultate mit einem Algorithmus, um so die Präzision zu erhöhen. In einer Praxisstudie konnten sie damit die Verschreibungen deutlich senken, bei gleichbleibender Behandlungsqualität. Es stellte sich jedoch überraschend heraus, dass allein der Procalcitonin-Test für die Reduktion gereicht hatte. Aufgrund dieser Ergebnisse hat die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie die Anwendung des Procalcitonin-Tests in ihre Leitlinien zum Behandlungsmanagement von Lungenentzündungen aufgenommen. In einer weiteren Studie haben die Forschenden zudem gezeigt, dass die Methode kosteneffektiv ist. Das ist wichtig, da ihr grossflächiger Einsatz davon abhängt, ob sie von den Krankenkassen finanziert wird.

Projekt «Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection at primary care level: pragmatic cluster randomized trial», Noémie Boillat Blanco, Université de Lausanne

Diagnostik – Grundlage für Therapieentscheidungen

Die beste Grundlage für den gezielten Einsatz von Antibiotika kann die Diagnostik liefern: Wenn sowohl Art des Erregers wie sein Resistenzprofil bekannt sind, können Ärztinnen und Ärzte die geeignete Antibiotikatherapie wählen. Auch deren Erfolg können sie mit geeigneter Diagnostik kontrollieren, sodass ein Antibiotikum nicht länger als nötig gegeben oder aber rechtzeitig auf ein anderes gewechselt wird.

Doch die meisten heute gebräuchlichen Tests benötigen ca. 36–48 Stunden, um einen Erreger zuverlässig zu bestimmen und zu charakterisieren. So lange können Ärztinnen und Ärzte in vielen Fällen nicht warten. Sie müssen mit einer Therapie beginnen, noch bevor sie genauen Aufschluss über den Erreger haben. Oft verzichten sie deshalb gleich ganz auf eine genaue Diagnostik. Das führt jedoch zu unangemessenen Antibiotikaverschreibungen, weil das allfällige Resistenzprofil eines bakteriellen Erregers nicht berücksichtigt werden kann oder weil es sich oft gar nicht um einen bakteriellen Erreger handelt. Der Mangel an schnellen Tests führt zudem dazu, dass Ärztinnen und Ärzte eher auf Breitbandantibiotika zurückgreifen, um die Therapiechancen zu erhöhen. Auch dies ist für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ungünstig.

Neue Tests: Geschwindigkeit und detaillierte Informationen

Vor diesem Hintergrund hat die Entwicklung diagnostischer Tests an Bedeutung gewonnen. Dabei sind zwei Aspekte wichtig: Tests sollen schnell sein, sie sollen jedoch auch möglichst detaillierte Informationen zur vorliegenden Resistenz liefern. Bei Letzterem geht es darum, nicht nur zu erfahren, gegen welches Antibiotikum oder gegen welche Antibiotika ein Erreger resistent ist, sondern etwa auch, aufgrund welcher Gene er es ist. Dabei nimmt, wie in Kapitel 2 ausgeführt, die Technologie des Whole Genome Sequencing eine zusehends wichtige Bedeutung ein. Gleichzeitig gibt es verschiedene etablierte und neue Ansätze, die schnelle Tests auf ganz bestimmte Erreger und Resistenzen ermöglichen. Nach diesen besteht im klinischen Alltag ein grosser Bedarf.

NFP 72: bewährte Methoden und neue Technologien für schnellere Diagnostik

Mehrere NFP-72-Projekte haben an neuen Diagnostiktests geforscht, welche schnellere Resultate als gängige Tests liefern. Sie haben dabei zum Teil in der klinischen Diagnostik bewährte Methoden genutzt, zum Teil auch mit Technologien gearbeitet, die in diesem Gebiet noch weitgehend unbekannt sind.

Weiterentwicklung etablierter Diagnostikmethoden

Projekt «Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria», Patrice Nordmann, Université de Fribourg

In einem NFP-72-Projekt konnten Forschende der Universität Fribourg Freiburg mikrobiologische Diagnostikmethoden so weiterentwickeln, dass sie bereits nach 30 Minuten bis maximal drei Stunden Resultate anzeigen. Dies ist unter anderem gelungen, indem sie für den Nachweis unterschiedlicher Erreger jeweils gezielt die vielversprechendste Methode wählten und wo immer möglich optimierten. So etwa bei kulturbasierten Methoden, bei denen Bakterien zunächst aus den Proben isoliert und dann auf ein Nährmedium aufgebracht werden, in dem sie sich vermehren. Da es in jüngerer Zeit gelungen ist, die Vervielfältigung verschiedener Bakterienarten durch den Einsatz speziell angepasster Nährmedien stark zu beschleunigen, konnten die Forschenden dies für neue Tests nutzen. Einige von diesen werden bereits in der Praxis eingesetzt.

Diagnostik mit Glasfasern

Projekt «A new rapid and reliable bacterial phenotypic diagnostic technique detecting bacterial susceptibility to antibiotics using optical fibers», Sandor Kasas, EPF Lausanne

Forschende an der EPFL haben einen gänzlich neuartigen Test entwickelt, um zu messen, wie empfindlich Erreger gegen Antibiotika sind. Er ist deutlich schneller als bisherige Tests. In ihrem Verfahren werden aus Patientenproben einzelne Bakterien isoliert und lebend an haarfeinen Trägern fixiert. Die Bewegungen der Bakterien übertragen sich auf die Träger, deren Schwingungen von einem Laser aufgezeichnet und auf einem Computerbildschirm visualisiert werden. Wenn ein Bakterium auf ein Antibiotikum anspricht, stirbt es ab und die Bewegung des Trägers stoppt sofort. Bewegt sich der Träger hingegen weiter, ist das Bakterium resistent gegen das verabreichte Antibiotikum. Die Forschenden konnten die Methode mit einem eigens gegründeten Start-up-Unternehmen zu einem einfach anzuwendenden Diagnostikgerät weiterentwickeln.

Diagnostik mit Mikrochips

Projekt «Microfluidic device for ultrarapid phenotypic susceptibility testing of pathogenic microbes», Petra Dittrich, ETH Zürich

In einer neu entwickelten Diagnostikmethode von Forschenden der ETH Zürich werden kleinste Mengen von Keimen auf einem Mikrochip festgehalten. Der Mikrochip enthält Hunderte kleiner Kammern, die mit Sauerstoffsensoren auf Basis von Nanopartikeln und mit Antibiotika gefüllt sind. Falls die Bakterien gegenüber dem verwendeten Antibiotikum sensibel sind, sterben sie in der Folge ab, falls sie resistent sind, überleben sie. Dies lässt sich unter dem Mikroskop anhand des Sauerstoffverbrauchs der Bakterien feststellen. In Versuchen mit verschiedenen Bakterienarten konnten die Forschenden so klar die sensiblen von resistenten Bakterien unterscheiden. Die Mikrochip-basierte Methode ist grundsätzlich für die schnelle Diagnostik von Antibiotikaresistenzen geeignet und insbesondere für langsam wachsende Bakterien von Bedeutung.

Diagnostik mit Nanosensoren

Mit einer im Diagnostikbereich ebenfalls gänzlich neuen Technologie konnten Forschende der Universität Basel sehr schnell sehr genaue Testresultate erhalten. Ihr Verfahren verwendet mikroskopisch kleine Sensoren (nanomechanische Federbalken), die mit verschiedenen Biomarkern beschichtet werden. Diese Marker entsprechen genau der Form, an die jeweils einzelne, ganz bestimmte genetische Sequenzen eines Bakteriums binden. Sie können somit darauf ausgelegt werden, gezielt Sequenzen zu binden, die für unterschiedliche Resistenzen verantwortlich sind. Bringt man eine bakterielle Probe, in der die entsprechende Sequenz vorhanden ist, in Kontakt mit einem Nanosensor, ändert sich dessen Oberflächenspannung messbar. Das heisst, es wird angezeigt, wenn ein Erreger eine bestimmte Resistenz aufweist. Nach ersten erfolgreichen Versuchen wollen die Forschenden die Methode nun auf die Diagnostik bei einer Sepsis ausrichten, da hierbei die schnelle Kenntnis einer Antibiotikaresistenz besonders wichtig ist und über Leben und Tod entscheiden kann.

Projekt «Fast Assessment of antibiotic resistance in bacteria by using nanomechanical arrays», Ernst Meyer, Universität Basel

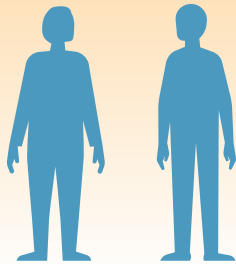
Nachweis von Erregern durch kleine Antikörper

Ein Ansatz für beschleunigte Diagnostikverfahren ist die Verwendung von Antikörpern, um bestimmte bakterielle Erreger direkt in einer Blutprobe anzuzeigen. Klassische Antikörper sind dazu aber nicht geeignet, da diese in der Regel hochvariable Zuckerstrukturen erkennen, welche sich zwischen verschiedenen Stämmen der gleichen Bakterienspezies unterscheiden. Ein Team der Universität Zürich hat deshalb stattdessen konservierte Proteinstrukturen anvisiert. Deren Bindungsstellen sind für ganze Antikörper kaum zugänglich, können aber mit viel kleineren Antikörperfragmenten, sogenannten Nanobodies, gut angepeilt werden. Deshalb entwickelten die Forschenden verschiedene Nanobodies, um den medizinisch bedeutenden bakteriellen Erreger *Escherichia coli* zu detektieren und einzufangen. Dies gelang ihnen in Laborversuchen. In einem nächsten Schritt generieren sie nun weitere Nanobodies, um ein breiteres Spektrum an Erregern entdecken zu können. Gleichzeitig vereinfachen sie die notwendigen Abläufe und Prozesse, damit das Verfahren in der Routinediagnostik eingesetzt werden könnte.

Projekt «Rapid diagnostics of blood stream infections using synthetic nanobodies», Markus Seeger, Universität Zürich

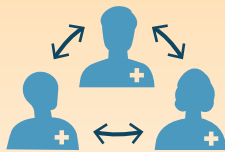
Antibiotic Stewardship in der Humanmedizin

Antibiotic-Stewardship-Programme unterstützen Ärztinnen und Ärzte beim rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika. Sie umfassen Schulungen und konkrete Massnahmen wie regelmässige Feedbacks, aber auch geeignete diagnostische Hilfsmittel. Zudem schaffen sie einen Rahmen, in welchem dem verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika ein hoher Stellenwert zukommt. Für verschiedene dieser Aspekte haben Projekte des NFP 72 Lösungen erarbeitet und erprobt, die zu effektiven Antibiotic-Stewardship-Programmen beitragen.



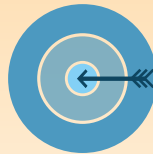
Führung und Verantwortung

- Gesundheits- und Spitaldirektionen setzen ausreichend personelle und finanzielle Ressourcen für Antibiotic Stewardship ein
- Die Leitenden von Antibiotic-Stewardship-Programmen übernehmen die Verantwortung für deren Umsetzung und Resultate



Expertise

Infektiologinnen und Infektiologen stellen sicher, dass Antibiotic Stewardship fachlich akkurat umgesetzt wird



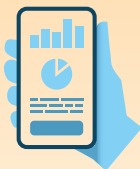
Zielgerichtete Massnahmen

Klar definierte Interventionen sollen die Antibiotikaverschreibung messbar verbessern



Monitoring

Ein genaues Bild der Antibiotikaverschreibungen in einer Institution ermöglicht gezielte Interventionen sowie eine Erfolgsmessung



Reporting und Kommunikation

Ärztinnen und Ärzte erhalten auf einfache Weise regelmässige Rückmeldungen zu ihren Verschreibungen, über aktuelle Behandlungsleitlinien und die Resistenzsituation



Schulung

Die kontinuierliche Schulung in Behandlung und Diagnose stärkt die gute Verschreibungspraxis von Ärztinnen und Ärzten



Diagnostik

Angemessene Diagnostikmethoden und einfache und schnelle Abläufe an den Schnittstellen zur Labordiagnostik unterstützt die Therapieentscheidung

Fazit und Empfehlungen

Angesichts der langfristigen Zusammenhänge bei der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen über Mensch-Tier-Umwelt hinweg muss der Einsatz von Antibiotika wo immer möglich reduziert bzw. optimiert werden. Das gilt für die Humanmedizin ebenso wie für die Veterinärmedizin. Eine bedeutende Rolle kommt hierbei der Prävention zu. Doch auch die Unterstützung von Fachleuten in ihrer Verschreibungspraxis ist wichtig.

In der Schweiz treibt die Bundesstrategie gegen Antibiotikaresistenzen StAR seit einigen Jahren beide Handlungsfelder voran, in der Human- wie in der Tiermedizin. Die Forschung des NFP 72 zeigt jedoch auf, dass noch viel Potenzial für eine weitere Optimierung und Reduktion des Antibiotikagebrauchs besteht, und sie liefert hierzu neu entwickelte und getestete Interventionen.

Das NFP 72 empfiehlt,

- die derzeit auf Bundesebene laufenden Bestrebungen zu einer Verbesserung von Tierwohl und Tiergesundheit konsequent zu verfolgen und innerhalb dieser verstärkt einen Fokus auf Infektionsprävention in Betrieben zu richten.

Das «Freiluftkalb»-Konzept soll in diesem Rahmen vom Bund aktiv unterstützt werden, unter anderem, indem es für Direktzahlungen anerkannt wird.

Bei der Umsetzung dieser Massnahmen sind hauptsächlich der Bund sowie Tierproduzenten gefragt.

- Therapieleitfäden im Veterinärbereich konstant weiterzuentwickeln und in das Online-Tool AntibioticScout zu integrieren.

Diese Massnahme wird bereits in Zusammenarbeit zwischen Bund und tierärztlichen Organisationen umgesetzt.

- langfristige Antibiotic-Stewardship-Programme in Spitälern nach definierten Kriterien des Nationalen Zentrums für Infektionsprävention (Swissnoso) und unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse aus dem NFP 72 umzusetzen.

Die Umsetzung von Antibiotic-Stewardship-Programmen auf Spitalebene erfordert vor allem das Engagement von den Direktionsgremien der jeweiligen Institutionen sowie von den Gesundheitsdirektionen der einzelnen Kantone. Forschungsergebnisse und Synthesearbeiten des NFP 72 legen nahe, in diesem Bereich stärker als bisher auch Verbindlichkeiten zu schaffen.

- in der humanmedizinischen Grundversorgung eine nationale Strategie zur Förderung einer guten Antibiotikaverschreibung zu entwickeln.

Basis dieser Strategie muss ein kontinuierliches Monitoring der Antibiotikaverschreibungen sein, wie es in der Tiermedizin bereits existiert. Hierzu soll die Umsetzung der im NFP 72 entwickelten Methode mit Krankenkassendaten geprüft werden.

Für die Planung und Umsetzung dieser Massnahme sind in erster Linie der Bund und die Kantone gefragt.

- die Zulassungsverfahren für neue Diagnostik zu beschleunigen und deren Anwendung in der Praxis angemessen zu erstatten.

Vergütungssysteme sollten so ausgestaltet sein, dass sie für Ärztinnen und Ärzte, Diagnostiklabors und Spitäler Anreize schaffen, diagnostische Tests angemessen zu nutzen und die dazu notwendigen Abläufe ständig zu überprüfen und verbessern.

Mit der Bundesstrategie StAR besteht ein geeigneter Rahmen, innerhalb dessen der Bund die Umsetzung dieser Massnahmen initiieren und die jeweils zentralen Akteure koordinieren und teilweise beauftragen kann. Allerdings sind besonders im Bereich der Tierproduktion auch andere Entwicklungen auf Bundesebene entscheidend, namentlich die Weiterentwicklung der Agrarpolitik, die derzeit im Parlament diskutiert wird. In der Humanmedizin wiederum hängt die konkrete Umsetzung vieler Massnahmen entscheidend von den Kantonen ab.



Die thematische Synthese «Optimized use of antibiotics and behavior changes» fasst die NFP-72-Forschung zusammen, die Interventionen zu einer Reduktion bzw. Optimierung des Antibiotikagebrauchs entwickelte und testete. Sie formuliert ausführliche Schlussfolgerungen und Empfehlungen in diesem Bereich, die in Zusammenarbeit von Forschenden und zahlreichen Stakeholdern erarbeitet wurden.

Die NFP-72-Forschung zu neuen diagnostischen Methoden wird in der thematischen Synthese «Faster diagnostics and new therapeutic approaches» präsentiert.

Siehe www.nfp72.ch

4

Bestehende Resistenzen
überwinden:
neue Antibiotika

Es braucht neue Therapien, immer wieder

Weltweit treten immer mehr multiresistente Erreger auf, die mit den verfügbaren Antibiotika nicht mehr behandelt werden können. Diese Resistenzen werden sich weiterhin verbreiten, und neue Resistenzen werden hinzukommen. Damit steigt der Bedarf nach neuen Wirkstoffen. Besonders wichtig sind dabei Medikamente, die auf gänzlich neuen Wirkmechanismen beruhen: Sie umgehen damit bestehende Resistenzen und können deshalb zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Erregern eingesetzt werden. Doch neue Antibiotikaklassen werden bereits seit längerer Zeit kaum mehr entwickelt (vgl. Seite 21).

Bereits jetzt hinkt die Entwicklung neuer Antibiotika der Resistenzdynamik hinterher. Doch selbst wenn diese abgeschwächt werden kann, wird es immer wieder neue Antibiotika oder andere Therapiemöglichkeiten brauchen.

NFP 72: Das Potenzial für neue Antibiotika und alternative Therapieansätze ist gross

Im NFP 72 haben mehrere Projekte neue antibiotische Therapien erforscht, mit unterschiedlichen Methoden. Die Resultate dieser Projekte zeigen: Antibiotikaresistenzen lassen sich mit neuartigen Wirkmechanismen überwinden.

Weiterentwicklung bestehender Antibiotika

Heute ist es immer besser möglich, von der molekularen Struktur eines Wirkstoffes einen Bezug zu seiner Wirkweise herzustellen. Das gilt auch für die Antibiotikaklasse der Aminoglykoside, die gegen wichtige Krankenhauskeime wirken und deshalb von grosser Bedeutung sind. Doch auch gegen sie treten immer öfter Resistenzen auf. Diese könnten überwunden werden, indem die Struktur von Aminoglykosiden ihrerseits gezielt verändert wird. Das jedoch erfordert ein umfassendes Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen. In einem Projekt an der Universität Zürich haben Forschende diese so weit aufgeklärt, dass sie Aminoglykoside kreieren konnten, die dank minimaler Veränderungen vielversprechende Aktivität gegen antibiotikaresistente *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakterien zeigen. Sie liefern damit die Basis für die gezielte Weiterentwicklung von Aminoglykosiden.

Projekt «Aminoglycoside Drug Development», Erik Christian Böttger, Universität Zürich

Systematische Suche nach neuen Antibiotika in der Natur

Projekt «Ecosystem- and genome-guided antibiotic discovery», Jörn Piel, ETH Zürich

Forschende der ETH Zürich haben eine bioinformatische Plattform entwickelt, mit der systematisch nach bisher unbekanntem antibiotischen Wirkstoffen in der Natur gesucht werden kann. Die neuen Methoden schliessen direkt aus der Erbinformation von Mikroorganismen, ob diese solche Stoffe produzieren können, selbst wenn sie es in ihrem natürlichen Umfeld nicht tun. Die Forschenden fanden auf diese Weise auf Blattoberflächen, in Pflanzenwurzeln und in Meeresschwämmen eine ganze Reihe neuer antibiotisch wirkender Stoffe mit bisher unbekanntem chemischen Strukturen. Einige davon werden nun auch von anderen Forschungsgruppen weiterverfolgt und hinsichtlich ihrer medizinischen Eignung getestet und weiterentwickelt. Und dank der im Projekt entwickelten Methoden dürften in den nächsten Jahren viele weitere neuartige und aussichtsreiche antibiotische Stoffe aus verschiedensten Ökosystemen hinzukommen.

Strukturaufklärung bei neu entdeckten Wirkstoffen

Projekt «The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for novel antibiotics», Sebastian Hiller, Universität Basel

Ein vor wenigen Jahren ebenfalls in der Natur entdeckter Wirkstoff namens Darobactin – der von Fadenwürmern zur Abwehr von Bakterien produziert wird – weckt grosse Hoffnungen auf eine neue Antibiotikaklasse: Er wirkt in Labortests gegen fast alle der heute am schwierigsten zu bekämpfenden antibiotikaresistenten Krankheitserreger. Forschende der Universität Basel konnten die besondere Wirkweise von Darobactin aufklären und haben damit in Fachkreisen weltweit grosse Beachtung erlangt. Die Erkenntnis, dass die besondere dreidimensionale Struktur von Darobactin entscheidend ist, ermöglicht es, den Stoff gezielt zu verbessern und zu einem wirksamen Medikament zu entwickeln. In Zusammenarbeit mit einem mittelgrossen Biotechunternehmen sind solche präklinischen Entwicklungsschritte im Gange.

Neue chemische Strukturen entwerfen

Projekt «Antimicrobial peptide dendrimers (AMPD) and bicyclic peptides (AMBP) as therapeutic agents against multidrug resistant bacteria», Jean-Louis Reymond, Universität Bern

Forschende der Universität Bern suchten nach einer Alternative für das Antibiotikum Colistin. Dieses wird heute gegen viele multiresistente Erreger als letzte Möglichkeit eingesetzt. Doch es kann erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringen, und es gibt mittlerweile Bakterien, die auch gegen Colistin resistent sind. Die Forschenden haben aufgrund der chemischen Struktur von Colistin nach möglichst ähnlichen chemischen Strukturen gesucht. Allerdings nicht in der Natur, sondern im sogenannten Chemical Space, in dem sich alle theoretisch denkbaren Moleküle darstellen lassen. Dabei haben die Forschenden mehrere Stoffe identifizieren und künstlich herstellen können, die in Labortests gegen zahlreiche problematische Keime wirken. Einer dieser Stoffe hat sich als geeignet für die nächsten Schritte zur Medikamentenentwicklung erwiesen.

Phagen: Viren gegen Antibiotikaresistenzen

Bakterien haben natürliche Feinde: Bakteriophagen – oder Bakterienviren – nutzen Bakterien als Wirtsorganismus zu ihrer Vermehrung. Wenn sie die Bakterien verlassen, bauen sie die bakterielle Zellwand mithilfe spezifischer Enzyme, der sogenannten Endolysine, ab, wodurch die Bakterien absterben. In einem Projekt an der ETH Zürich konnten Forschende diverse Endolysine identifizieren, die auf diese Weise antibiotikaresistente *Staphylococcus-aureus*-Bakterien töten, welche beim Menschen häufig Krankheiten verursachen. Um diese Endolysine an Infektionsstellen im Körperinneren zu bringen, haben die Forschende sie an spezifische Eiweissverbindungen gefügt, die sich im menschlichen Körper an ganz bestimmten Stellen anreichern, aber nicht an anderen Stellen vorkommen. So ist es in Experimenten gelungen, gezielt Infektionen im Knochengewebe zu behandeln. Die Entwicklung zu praktisch anwendbaren Therapien bietet sich an, sie ist jedoch äusserst schwierig, da es sich um gänzlich neue Therapieansätze handelt, für die zum Beispiel die Zulassungskriterien bisher nicht klar definiert sind.

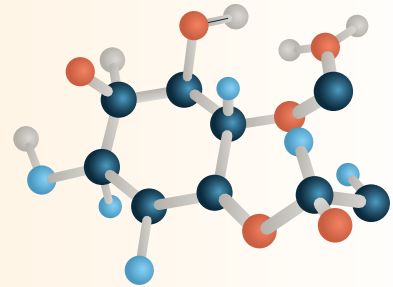
Projekt «Novel targeted bacteriophage endolysin-based approach for treatment of drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections», Martin Loessner, ETH Zürich

Neue Antibiotika systematisch entdecken und erzeugen

Forschende des NFP 72 haben eine Reihe neuer antibiotischer Wirkstoffe entdeckt oder künstlich erzeugt, welche bestehende Antibiotikaresistenzen überwinden. Die in den Projekten angewandten Methoden erweisen sich als bewährte Instrumente, mit denen die akademische Forschung auch künftig weitere Wirkstoffe hervorbringen kann.

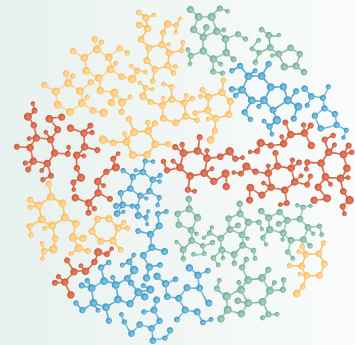
Bestehende und neu entdeckte Wirkstoffe verbessern

Zusammenhänge zwischen der molekularen Struktur von Substanzen und ihrer Wirkweise aufdecken, um Wirkstoffe hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen gezielt zu verbessern



Neue (künstliche) Moleküle im Chemical Space

Ausgehend von der chemischen Struktur bewährter Antibiotika alle theoretisch möglichen ähnlichen Verbindungen ausloten, vielversprechende Substanzen synthetisch herstellen und testen



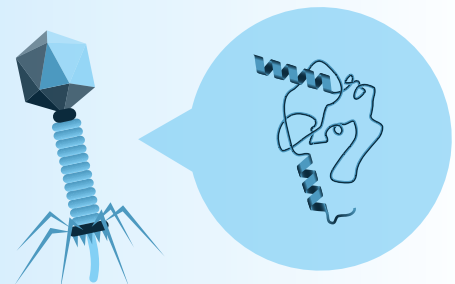
«Genome-Mining» in der Natur

Das Genom von Mikroorganismen aus unterschiedlichsten Lebensräumen sequenzieren und anhand der Gensequenzen einschätzen, ob sie bisher unbekannte antibiotische Substanzen produzieren können



Bakteriophagen

Enzyme, mit welchen Bakterienviren (Bakteriophagen) ihre bakteriellen Wirte töten, so modifizieren, dass sie gezielt an Infektionsherde gelangen und dort gegen bestimmte Erreger wirken



Erfolgreiche Forschung, doch geringe Chancen, dass sie in die Praxis findet

Die Forschung des NFP 72 hat sehr vielversprechende Ansätze für neue Antibiotika hervorgebracht. Ein Projekt fand in Zusammenarbeit mit einem mittelgrossen Biotechunternehmen statt, seine Erkenntnisse werden derzeit von diesem für die präklinische Forschung weiterverwendet. Das ist allerdings eine grosse Ausnahme und kein Garant für eine weitere Entwicklung. Äusserst selten finden neuartige Antibiotika nach den frühesten Entwicklungsphasen in die nächste Stufe, die in der Regel das Feld grösserer Konzerne ist. Zu hoch sind die Entwicklungskosten im Verhältnis zu den zu erwartenden Gewinnen. Das Problem der Antibiotikaentwicklung ist heute kein wissenschaftliches, sondern in erster Linie ein wirtschaftliches.

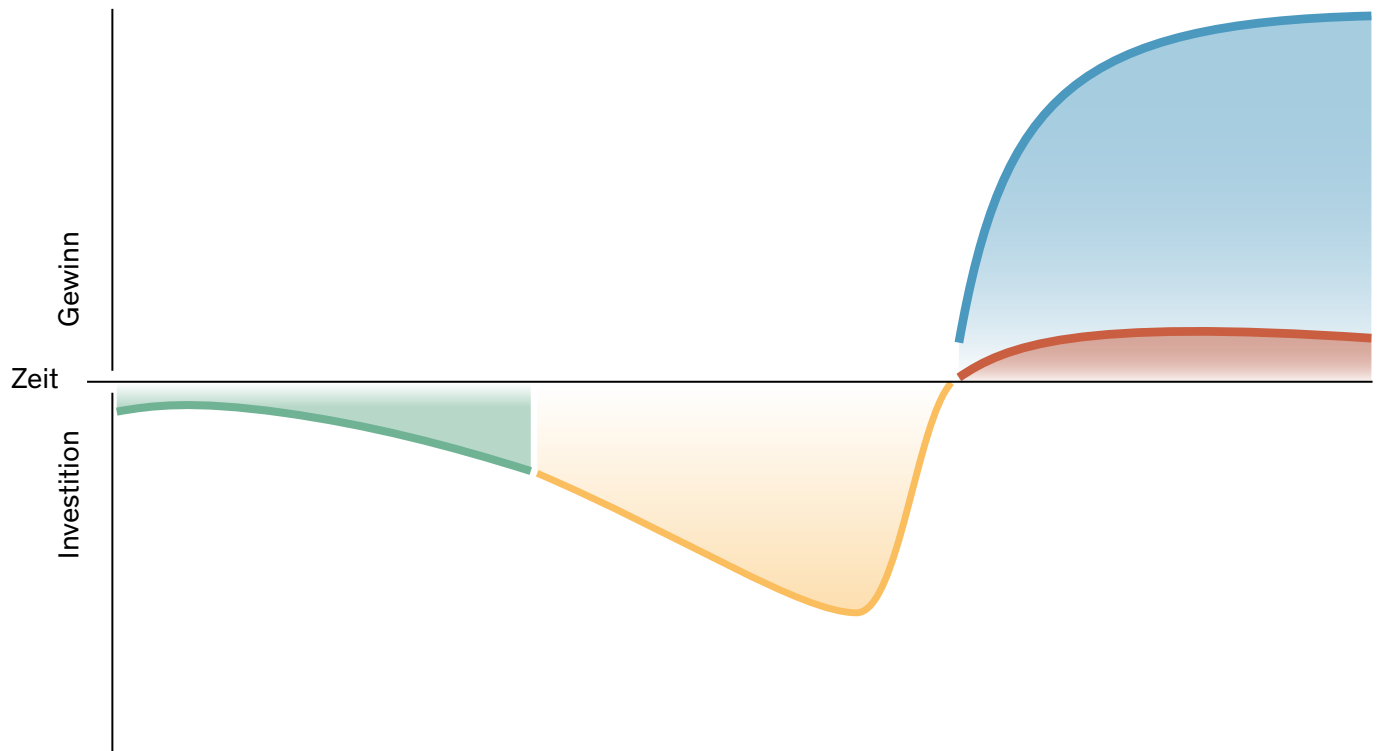
Nebst der Unterstützung innovativer Forschung braucht es Anreize auf der Marktseite

Um die Forschung nach neuen Antibiotika zu fördern, haben in den vergangenen Jahren Regierungen und andere Forschungsförderer auf der ganzen Welt in beträchtlichem Umfang in die akademische Forschung investiert. Auch die Projekte des NFP 72 sind so ermöglicht worden. Und mit dem nationalen Forschungsschwerpunkt NCCR AntiResist verfügt die Schweiz auch in den kommenden Jahren über eine starke akademische Forschung zu neuen Therapieansätzen. International wurden zudem in jüngerer Zeit, angetrieben durch Initiativen wie CARB-X und den Novo Repair Action Fund, erhebliche Mittel für vielversprechende Projekte von kleineren und mittleren Biotech- und Pharmaunternehmen zur Verfügung gestellt, wobei Schweizer Unternehmen aufgrund ihrer innovativen Forschung regelmässig zu den Beitragsempfängern zählen.

Diese Aktivitäten zielen alle auf frühe Phasen der Medikamentenentwicklung. Sie sind wichtig, haben aber bisher wenig neue Medikamente hervorgebracht. Die Lücke zwischen den ersten Phasen und der klinischen Entwicklung konnte bisher nicht überbrückt werden, da das grundsätzliche Problem der fehlenden Marktanreize nicht gelöst ist. Daher werden derzeit Konzepte zur Einführung sogenannter «Pull-Anreize» diskutiert und in einigen Ländern, etwa in Schweden oder dem Vereinigten Königreich, umgesetzt. Diese Mechanismen sollen auf der Marktseite Anreize setzen, zum Beispiel in Form von substanziellen Prämien, die ein Konzern bei der Marktzulassung eines neuartigen Antibiotikums erhält. Ein grundlegendes Prinzip dieser Modelle ist es, bei Antibiotika den erzielbaren Gewinn von der verkauften Menge zu entkoppeln.

Versagende Marktanreize bei Antibiotika

In der Medikamentenentwicklung trägt die akademische Forschung zu den allerersten Schritten bei. Doch auch vielversprechende Ansätze werden danach nur selten weiterverfolgt. Die Risiken für einen Misserfolg sind gross, und die notwendigen Schritte zunehmend kostenintensiv, von prä-klinischen Studien im Labor bis zu Patientenstudien vor der Zulassung. Das trifft für alle Medikamente zu. Da bei Antibiotika jedoch die Gewinnerwartung sehr niedrig ist – unter anderem, weil neuartige Antibiotika möglichst restriktiv eingesetzt werden sollten – funktionieren die üblichen Marktanreize nicht, es werden kaum neue Antibiotika bis zur Medikamentenreife entwickelt.



Grundlagenforschung, z.B. akademische Forschung wie im NFP 72
Prä-klinische Entwicklung (vor allem kleinere und mittlere Unternehmen)

Klinische Entwicklung, in den frühen Phasen vor allem kleinere und mittlere Unternehmen,
in den späten Phasen grosse Pharmaunternehmen

Zu erwartender Gewinn nach Marktzulassung:
funktionierender Markt, z.B. für blutdrucksenkende Medikamente, Krebstherapien u.a.

Zu erwartender Gewinn nach Marktzulassung:
Markt für Antibiotika, da neuartige Medikamente möglichst als Reserveantibiotika
nicht verkauft werden sollten und Preise auf tiefem Niveau reguliert sind

Fazit und Empfehlungen

Der Bedarf nach neuen Antibiotika ist gross, und er wird weiter zunehmen. Die Forschung des NFP 72 gibt grundsätzlich Anlass zur Zuversicht: Sie zeigt, dass es möglich ist, Antibiotikaresistenzen mit neuartigen antibiotischen Wirkstoffen zu überwinden. Allerdings sind die derzeitigen Marktstrukturen ungünstig für deren weitere klinische Entwicklung.

Tatsächlich sind in erster Linie wirtschaftliche Gründe dafür verantwortlich, dass seit Jahren viel zu wenig neue Antibiotika bis zur Medikamentenreife entwickelt werden. Es besteht Einigkeit darüber, dass in diesem Feld ein Marktversagen vorliegt. Zur Überwindung dieser Situation werden derzeit verschiedene Wege diskutiert. Ihnen gemeinsam ist, dass die Regierungen im Antibiotikamarkt neue Rahmenbedingungen setzen müssen, innerhalb derer sich die Entwicklung marktreifer antibiotischer Medikamente lohnen kann.

Die Schweiz ist hierbei in einer einmaligen Lage: Sie verfügt über eine starke Grundlagenforschung, zahlreiche Start-ups und kleine und mittlere Biotechunternehmen sowie eine weltweit führende Pharmaindustrie. Damit hat sie das Potenzial, einen wesentlichen und dringend benötigten Beitrag zur Entwicklung wirksamer Antibiotika zu leisten, sowohl global wie für sich selbst. Doch hierzu ist es notwendig, die Förderung der frühen Forschung systematisch mit geeigneten Marktanreizen zu verbinden. So kann ein nachhaltiges Entwicklungsumfeld entstehen, in dem konstant ein Portfolio neuer Therapieansätze vorangetrieben wird.

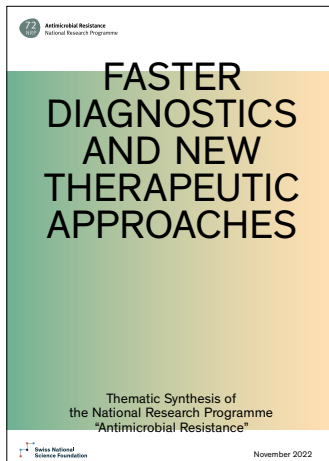
Übernimmt die Schweiz eine führende Rolle auf diesem Gebiet, könnten sich ihr nicht nur grosse Chancen in der Versorgung mit neuen Antibiotika bieten, sondern auch in wirtschaftlicher Hinsicht, da dieses Engagement wiederum den eigenen Innovationsstandort stärkt.

Das NFP 72 empfiehlt,

- **neue wirtschaftliche Anreize zu schaffen, die es für die Industrie lohnend machen, langfristige, diversifizierte Antibiotikaprogramme zu unterhalten.**
Die rechtlichen und finanziellen Schritte, die in diesem Bereich unternommen werden müssen, erfordern ein Engagement der Regierung auf nationaler Ebene. Sie muss ein klares Mandat erteilen und entsprechende Verantwortlichkeiten festlegen.
- **sich aktiv an internationalen Initiativen zu beteiligen, welche die Entwicklung von und den Zugang zu neuen Antibiotika vorantreiben.**
Es ist am Bund, die hierzu notwendigen Mittel bereitzustellen und Zuständigkeiten innerhalb der Bundesämter zu schaffen.

— die Finanzierung von exzellenter Grundlagenforschung und klinischer Entwicklung von Antibiotika in der Schweiz sicherzustellen.

Organisationen der Forschungsförderung sollen Strukturen etablieren, die in der Schweizer Grundlagenforschung langfristig einen starken Fokus auf neue Antibiotika legen. Zudem sollen Programme zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Entwicklung von Antibiotika implementiert werden.



Die thematische Synthese «Faster diagnostics and new therapeutic approaches» fasst die im NFP 72 geleistete Forschung zu neuen Therapieansätzen zusammen. Sie formuliert ausführliche Schlussfolgerungen und Empfehlungen in diesem Bereich, die in Zusammenarbeit von Forschenden und zahlreichen Stakeholdern erarbeitet wurden.

Siehe www.nfp72.ch

Übersicht Forschungsprojekte NFP 72

Contribution of natural transformation to the transmission of resistance genes in hospital-acquired pathogens **Projektleitung: Melanie Blokesch | EPF Lausanne**

Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection at primary care level: pragmatic cluster randomized trial
Projektleitung: Noémie Boillat Blanco | Université de Lausanne

Towards quantification of the contribution of plasmids to the spread of antibiotic resistance **Projektleitung: Sebastian Bonhoeffer | ETH Zürich**

Aminoglycoside Drug Development
Projektleitung: Erik Christian Böttger | Universität Zürich

Development of novel ribosome-targeting antibiotics
Projektleitung: Erik Christian Böttger | Universität Zürich

Routine antibiotic prescription and resistance monitoring in primary care physicians: A nationwide pragmatic randomized controlled trial
Projektleitung: Heiner C. Bucher | Universität Basel

ESBL-MS: Early diagnosis of ESBL Enterobacteriaceae in patient samples
Projektleitung: Dirk Bumann | Universität Basel

Swiss River Resistome – identity, fate, and exposure
Projektleitung: Helmut Bürgmann | EAWAG

Microfluidic device for ultrarapid phenotypic susceptibility testing of pathogenic microbes **Projektleitung: Petra Dittrich | ETH Zürich**

Development of a Swiss surveillance database for molecular epidemiology of multi-drug resistant pathogens **Projektleitung: Adrian Egli | Universität Basel**

Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread
Projektleitung: Andrea Endimiani | Universität Bern

Insights into the role of phages on the bacterial resistome
Projektleitung: Elena Gomez-Sanz | ETH Zürich

An interventional study to evaluate the impact of a rapid screening strategy in improving nosocomial ESBL and CPE control in critically ill patients
Projektleitung: Stephan Jürgen Harbarth | Université de Genève

Understanding and modelling reservoirs, vehicles and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the community and long term care facilities
Projektleitung: Stephan Jürgen Harbarth | Université de Genève

Aligning industry incentives with AMR control goals: Exploring the feasibility of an antibiotic susceptibility bonus for drugs to treat Gram-negative infection
Projektleitung: Stephan Jürgen Harbarth | Université de Genève

The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for novel antibiotics
Projektleitung: Sebastian Hiller | Universität Basel

Resistome in the pig farms: Comparison of the breeding and fattening units with a One Health approach **Projektleitung: Markus Hilty | Universität Bern**

Tracking antibiotic resistance from environmental reservoirs to the food chain
Projektleitung: Jörg Hummerjohann | Agroscope

COMPASS study (COMputerized Antibiotic Stewardship Study)
Projektleitung: Benedikt Huttner | Université de Genève

A digital antimicrobial stewardship smartphone application to combat AMR: the AB-assistant **Projektleitung: Benedikt Huttner | Université de Genève**

Tolerance as a potential reservoir for the development of antibiotic resistance
Projektleitung: Urs Jenal | Universität Basel

A new rapid and reliable bacterial phenotypic diagnostic technique detecting bacterial susceptibility to antibiotics using optical fibers
Projektleitung: Sandor Kasas | EPF Lausanne

Modelling the spread of antibiotic resistance genes between chicken and human
Projektleitung: Christophe Lacroix | ETH Zürich

Novel targeted bacteriophage endolysin-based approach for treatment of drug-resistant Staphylococcus aureus infections
Projektleitung: Martin Loessner | ETH Zürich

Potentials of incentive-based instruments to an animal-friendly reduction of antibiotics usage **Projektleitung: Stefan Mann | Agroscope**

Fast Assessment of antibiotic resistance in bacteria by using nanomechanical arrays **Projektleitung: Ernst Meyer | Universität Basel**

A novel concept for veal calf production: «the outdoor veal calf»
Projektleitung: Mireille Meylan | Universität Bern

Antibiofilm therapy using Local Application of Bacteriophages
Projektleitung: Thomas Moriarty | AO Research Institute

AntibioticScout: Online tool for antimicrobial stewardship in veterinary medicine
Projektleitung: Hanspeter Naegeli | Universität Zürich

Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria
Projektleitung: Patrice Nordmann | Université de Fribourg

Risk of companion animal to human transmission of antimicrobial resistance during different types of animal infection
Projektleitung: Vincent Perreten | Universität Bern

Ecosystem- and genome-guided antibiotic discovery
Projektleitung: Jörn Piel | ETH Zürich

Dynamics of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae; from the environmental source to the patient
Projektleitung: Laurent Poirel | Université de Fribourg

Escherichia coli ST131: a model for high-risk transmission dynamics of antimicrobial resistance **Projektleitung: Laurent Poirel | Université de Fribourg**

Partnership against Biofilm-associated Expression, Acquisition and Transmission of AMR **Projektleitung: Qun Ren | EMPA**

Antimicrobial peptide dendrimers (AMPD) and bicyclic peptides (AMBP) as therapeutic agents against multidrug resistant bacteria
Projektleitung: Jean-Louis Reymond | Universität Bern

Rapid diagnostics of blood stream infections using synthetic nanobodies
Projektleitung: Markus Seeger | Universität Zürich

Single-Dose Versus 3-Day Cotrimoxazole Prophylaxis in Transurethral Resection or Greenlight Laser Vaporisation of the Prostate: A Pragmatic, Multicentre Randomised Placebo Controlled Non-Inferiority Trial
Projektleitung: Hans-Helge Seifert | Universität Basel

Implementation of routine audit and feedback on the use of protected anti-Gram-negative antibiotics: a multicenter, randomized trial using segmented regression analysis of interrupted time series
Projektleitung: Laurence Senn | Université de Lausanne

Intervention of antimicrobial resistance transfer into the food chain
Projektleitung: Xaver Sidler | Universität Zürich

Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae and their mobile genetic elements – identification of sources by whole genome sequencing
Projektleitung: Sarah Tschudin-Sutter | Universität Basel

Piloting on-site interventions for reducing antimicrobial use in livestock farming in emerging economies **Projektleitung: Thomas Van Boeckel | ETH Zürich**

Fighting antimicrobial resistant infections by high-throughput discovery of biofilm-disrupting agents and mechanisms
Projektleitung: Jan-Willem Veening | Université de Lausanne

Developing an evidence-based intervention for consumers to reduce the risk of multiple antimicrobial resistance transmission pathways
Projektleitung: Vivianne Visschers | FHNW

Comparative assessment of social-ecological resilience and transformability to limit AMR in one health systems
Projektleitung: Didier Wernli | Université de Genève

Impressum

Redaktion

Joachim Frey, Präsident Leitungsgruppe NFP 72
Stéphane Praz, Leiter Wissenstransfer NFP 72 /
Leporis Communication, Zürich
in Zusammenarbeit mit der Leitungsgruppe NFP 72

Empfohlene Zitierweise

Leitungsgruppe NFP 72 (2022): Programmresümee des
Nationalen Forschungsprogramms «Antimikrobielle Resistenz»
(NFP 72), Schweizerischer Nationalfonds, Bern.



Antimikrobielle Resistenz
Nationales Forschungsprogramm



Gestaltung und Layout

Binkert Partnerinnen AG, Zürich

Illustration

Vaudeville Studios, Zürich

Für die erwähnten Forschungsergebnisse sind die jeweiligen
Forschungsteams verantwortlich, für die thematischen Synthesen
und deren Empfehlungen die Autorentams, für das Programm-
resümee die Leitungsgruppe, deren Auffassung nicht
notwendigerweise mit derjenigen des Schweizerischen
Nationalfonds übereinstimmen muss.

Leitungsgruppe NFP 72

Prof. Joachim Frey, Institut für Veterinärbakteriologie, Vetsuisse-
Fakultät Universität Bern, Bern (Präsident)
Prof. Peter Frey, Institute of Bioengineering, EPFL, Lausanne
Prof. Petra Gastmeier, Institut für Hygiene und Umweltmedizin,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
Prof. Herman Goossens, Laboratories of Clinical and Medical
Microbiology, University of Antwerp, Belgien
Prof. Susanne Häußler, Abteilung Molekulare Bakteriologie,
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig,
Deutschland
Dr. Jean-Yves Madec, French Agency for Food, Environmental and
Health Safety (Anses), Lyon, Frankreich
Prof. José L. Martínez, Departamento de Biotecnología
Microbiana, Centro Nacional de Biotecnología, Madrid, Spanien
Prof. Dik Mevius, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University,
Wageningen Bioveterinary Research Lelystad, Niederlande
Dr. Malcolm G. P. Page, Malcolm Page GmbH, Basel
Prof. Mathias Pletz, Zentrum für Infektionsmedizin und Kranken-
haushygiene, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

Delegierter der Abteilung IV des Nationalen Forschungsrats

Prof. Dr. Nicolas Rodondi, Berner Institut für Hausarztmedizin,
Universität Bern

Bundesvertreterin

PD Dr. Dagmar Heim, Leiterin Fachbereich Tierarzneimittel
und One Health, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und
Veterinärwesen (BLV), Bern

Programm-Managerin

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach, SNF, Bern

Leiter Wissenstransfer

Stéphane Praz, Leporis Communication, Zürich

ISBN 978-3-907087-50-3

