

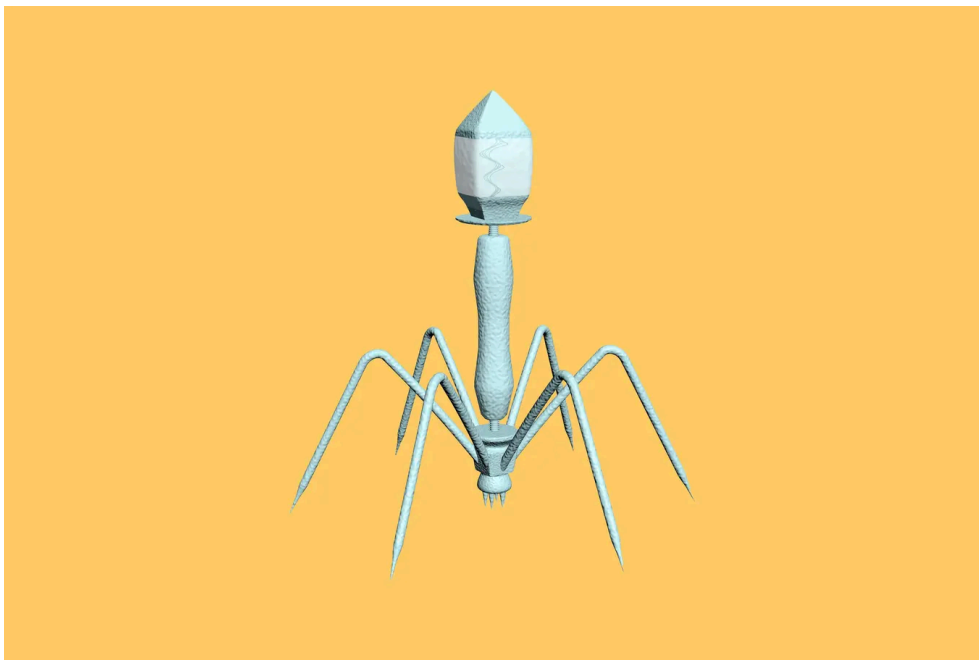
NZZ

Phagen gelten als Antibiotika der Zukunft. Doch noch können sie ihr Potenzial kaum ausspielen

Bakteriophagen sind schon lange Hoffnungsträger für Infektionen, gegen die klassische Antibiotika versagen. Der Bedarf ist enorm, die Forschung weit vorangekommen. Doch der Sprung in die Praxis scheitert bislang an bürokratischen Hürden.

Sigrid März

01.08.2025, 05.30 Uhr ⌚ 6 min



Kopf, Kragen und sechs Beine: Bakteriophagen sehen aus wie Science-Fiction. Dabei sind sie auf Erden mit geschätzten 10 Quintillionen (10^{31}) Viruspartikeln sogar noch häufiger als die Bakterien, die sie befallen.

Imago; Bearbeitung NZZ

Von Tuberkulose und Diphtherie bis zu Wundbrand und Sepsis: Erst seit der Entdeckung des ersten Antibiotikums Penicillin vor fast hundert Jahren besitzen wir wirksame Mittel gegen bakterielle Krankheitserreger, viele Killer

vergangener Jahrhunderte verloren einen grossen Teil ihres Schreckens.

Doch fast ebenso lange ist bekannt: Bakterien entwickeln schnell Strategien, um sich diesen Wirkstoffen zu entziehen. Eine Ursache dafür sind paradoxerweise die Antibiotika selbst: Sie werden häufig zu schnell und zu ungezielt verschrieben; mitunter setzen Patienten die Medikamente zu früh ab. Auch in der Tierproduktion kommen Antibiotika in grossen Mengen zum Einsatz. Chancen genug für Bakterien, durch genetische Anpassungen resistent zu werden.

Das hat verheerende Folgen. Immer mehr Keime werden multiresistent. Das heisst: Gegen sie wirkt kaum noch ein marktübliches Antibiotikum. Gemäss einer Hochrechnung im Fachblatt «The Lancet» sterben schon jetzt jedes Jahr Millionen Menschen an Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien; bis 2050 drohen mehr als 39 Millionen Todesfälle.

Wissenschaftler suchen deshalb nach Alternativen zu den klassischen Antibiotika. Eine davon könnten Viren sein, die ausschliesslich Bakterien befallen und diese töten. Sie heissen Bakteriophagen, oder kurz: Phagen.

Phagen allüberall

Phagen docken an ein Wirtsbakterium an und schleusen ihr Erbgut in die Zelle. Das Bakterium kann nicht anders, als die Viren-DNA zu vermehren und Dutzende neuer Phagen zu produzieren. Nach einer Weile sprengen sie die Zelle und infizieren weitere Bakterien.

Dieses höchst effiziente Bakteriengemetzel geschieht täglich und überall um uns herum. In 1 Milliliter Seewasser finden sich bis zu 100 Millionen Phagen, in 1 Gramm Boden können es zehnmal so viele sein.

Bereits vor mehr als hundert Jahren erkannten Mediziner das Potenzial der Phagen als Mittel gegen bakterielle Infektionen. Mit der Entdeckung der Antibiotika in den 1930er Jahren gerieten sie jedoch in Vergessenheit. Durch die heutige Krise durch Antibiotikaresistenzen erleben die winzigen Bakterienkiller eine Renaissance. Ihr grosser Vorteil: Phagen töten auch Bakterien, die gegen Antibiotika resistent sind.

Natürlich vorkommende Phagen sind meist hochgradig auf ein bestimmtes Wirtsbakterium spezialisiert. Das hat durchaus Vorteile. Breitbandantibiotika etwa töten nicht nur Krankheitserreger, sondern ebenso nützliche Bakterien im Darm, mit zum Teil schweren Folgen. Ein Phage dagegen erkennt sein Wirtsbakterium und tötet nur dieses, alle anderen bleiben unbehelligt.

Die Zielgenauigkeit der Phagen ist auch ihr Problem

Für die therapeutische Anwendung ist die Spezialisierung jedoch ein Nachteil. Denn Mediziner können nur Krankheitserreger behandeln, gegen die Phagen bekannt sind. Ist ein Patient mit einem multiresistenten Bakterium infiziert, nützen die besten Phagen-Therapeutika nichts, wenn sie dieses Bakterium nicht erkennen.

Das will Samuel Kilcher ändern. «Wir möchten Phagen durch Engineering verbessern», sagt der Virologe, der bis vor kurzem

eine Forschungsgruppe zum therapeutischen Potenzial von Bakteriophagen am Institut für Lebensmittel, Ernährung und Gesundheit (IFNH) der ETH Zürich leitete.



Samuel Kilcher, Phagenforscher und Startup-Gründer.

PD

Welche molekularbiologischen Ingenieurarbeiten er damit meint, erklärt Kilcher so: Phagen nutzen spezielle Eiweisstrukturen auf ihrer Oberfläche, um gezielt an entsprechende Eiweisse auf «ihrem» Bakterium zu binden. Forscher sprechen vom Schlüssel-Schloss-Prinzip. Man kann sich das vorstellen wie ein

Steckspiel für Kinder: Nur der quadratische Klotz passt in das viereckige Loch, nicht jedoch der dreieckige oder der runde.

Bakterienkiller aus dem Baukasten

Hier greifen die Forscher um Kilcher ein. Sie verändern die Phagen im Labor so, dass – um im Bild zu bleiben – der quadratische Klotz nach Bedarf gegen einen dreieckigen oder einen runden ausgetauscht werden kann. So entstehen massgeschneiderte Phagen – synthetische oder «engineerte» Bakterienviren aus dem Baukasten.

Zusätzlich können die Wissenschaftler den Phagen neue Eigenschaften einsetzen. Beispielsweise befällt der Keim

Pseudomonas aeruginosa oft die Lungen von Patienten mit zystischer Fibrose. Betroffene haben zähen Schleim in ihrer Lunge, der das Atmen erschwert und Lungenentzündungen begünstigt. Das Bakterium produziert obendrein eigenen Schleim und schützt sich damit sowohl vor dem Immunsystem als auch vor Antibiotika.

Samuel Kilcher und seine Kollegen bauen Phagen, die nicht nur *Pseudomonas aeruginosa* zuverlässig erkennen und töten, sondern zusätzlich ein Enzym ausschütten, welches den Bakterien Schleim auflöst. Damit erreichen auch klassische Antibiotika die Keime wieder.

Der gleichzeitige Einsatz verbesserter Phagen und wirksamer Antibiotika kann den krank machenden Lungenkeim gezielt und effizient bekämpfen; die Gefahr, dass Resistenzen entstehen, sinkt. Und: Lungenzellen sowie andere hilfreiche Bakterien bleiben unangetastet.

Die Wissenschaft ist den Behörden weit voraus

Um solche Ideen in eine Phagentherapie zu übertragen, die Menschen hilft, hat Kilcher im vergangenen Jahr in Wädenswil die Firma Phalconbio gegründet. Technisch ist bereits vieles möglich, sagt der Firmengründer. Allein – der Gesetzgeber zögere noch.

Bislang ist weltweit noch keine einzige Phagentherapie zugelassen. Zu hoch sind die regulatorischen Hürden für biologische Arzneimittel. Anwendungen können deshalb nur als sogenannte individuelle Heilversuche stattfinden. In

Belgien etwa stellen spezialisierte Apotheken Phagen-Cocktails für einzelne Patienten zusammen.

Das Zögern der Zulassungsbehörden sei verständlich, sagt Kilcher: «Die regulatorischen Behörden wollen wissen, wie ein Medikament aufgenommen wird, wie es sich im Körper verteilt und wie es wieder ausgeschieden wird.» Dafür gebe es klinische Testungen. Phagen allerdings seien Viren, die sich in Bakterienzellen – und damit auch im Patienten – vermehren können. Auf diese Prozesse liessen sich die für chemische Wirkstoffe entwickelten Regularien nicht direkt übertragen.

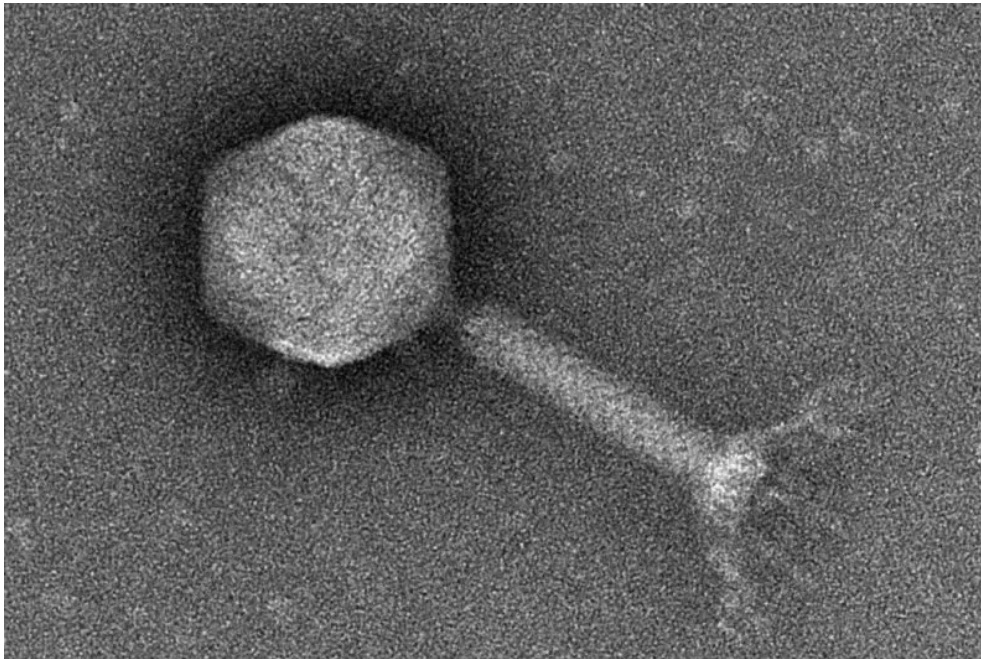
Dennoch ist Kilcher zuversichtlich: «Wenn klinische Studien zeigen, dass Phagentherapien funktionieren und sicher sind, wird auch der regulatorische Prozess angepasst.» Gegenwärtig befinden sich etliche therapeutische Phagen in solchen klinischen Testungen.

Eine Zulassung für einen ganzen Phagenbausatz könnte die Lösung sein

Ein weiteres Problem: Theoretisch muss jede Phagenrezeptur separat zugelassen werden, das ist aufwendig und kostspielig. Kilcher plädiert für mehr Flexibilität, wie etwa bei der Grippeimpfung: Die Zusammensetzung des Impfstoffs sei jedes Jahr anders, weil sich das Grippevirus schnell verändert. Trotzdem gebe es nicht jedes Jahr neue klinische Studien. Es reiche die Erkenntnis, dass die sehr ähnlichen Impfstoffe sich im Prinzip in klinischen Studien bewiesen hätten.

Analog liesse sich das Zulassungsverfahren für synthetische Phagen vereinfachen, wenn der Baukasten an sich als

Arzneimittel zugelassen würde. Die austauschbaren Bindestrukturen – die Klötze – müssten dann nur noch durch eine stark verkürzte Prüfung. Zumal die Veränderungen der Phagen laut Kilcher «sehr konservativ» sind: «Wir packen nichts in oder auf die Phagen, was nicht auch in der Natur passieren könnte.»



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Bakteriophagen.

Biozentrum / Universität Basel

Solche engineeren Phagen lassen sich relativ einfach im Reagenzglas herstellen. Dafür vereinen Wissenschaftler das Phagen-Erbgut mit Bausteinen und Enzymen aus Bakterien. Nach kurzer Zeit schwimmen im Reaktionsgefäß funktionsfähige Phagen.

Diese zellfreie Produktion kommt also ohne lebende Wirtsbakterien aus, das vereinfacht die Prozesse. Und: Wie genau die DNA aussieht, die im Reaktionsgefäß landet, lässt sich fast beliebig einstellen. «Man kann sich seinen Traumphagen zusammenbasteln», sagt Kilcher, schränkt aber

ein: «Was in der Forschung gut funktioniert, muss sich in der Praxis noch beweisen.»

Vom ewigen «next big thing» zur Praxis

Dafür benötigt die Branche Geld und Planungssicherheit. Derzeit finde die marktnahe Forschung an Phagen in Europa vor allem in kleinen Biotech-Unternehmen statt, sagt Kilcher – Firmen wie Phalconbio oder das Münchner Startup Invitris, das eine Plattform für die zellfreie Produktion von Phagen entwickelt. «Die Entwicklung neuer antibakterieller Therapien lohnt sich für grosse Pharmaunternehmen zu wenig.»

Vor allem mit Blick auf die enorme Bedrohung durch multiresistente Keime fordert er deshalb: «Hier muss die Politik sich klarer positionieren, regulatorische Hürden abbauen und deutlich machen, dass solche innovativen Produkte erwünscht sind.»

Das sieht auch das Büro für Technikfolgenabschätzung so, das den Deutschen Bundestag berät. In einer Innovationsanalyse aus dem Jahr 2023 empfehlen die wissenschaftlichen Experten, die Potenziale der Phagen stärker zu nutzen und zu erforschen.

In der Zukunft könnte deshalb folgendes Szenario stattfinden: Ein Praxisteam nimmt bei einer Patientin mit schwerer Blasenentzündung Abstriche und eine Urinprobe. Beides testet es vor Ort mit zur Diagnose konstruierten Phagen, bis klar ist, mit welchem Keim man es zu tun hat. Automatisch ermittelt ein Algorithmus einen optimalen therapeutischen

Phagen, schickt dessen genetischen Bauplan an eine Firma, die das synthetische Virus – personalisiert und im Reagenzglas – herstellt und per Kurier zur Arztpraxis schickt. Nur einen Tag nach dem Arztbesuch beginnt die gezielte Phagentherapie.

Passend zum Artikel

**Pro**

Die Weltpolitik hält Einzug im Medizinschrank: Europa will bei Arzneimitteln unabhängiger werden

Bis zu 90 Prozent der in Europa eingesetzten Antibiotika kommen aus Asien, die meisten davon aus China. Nun will die EU-Kommission Europa bei diesen und anderen Medikamenten unabhängiger machen. Doch der Weg dahin ist ebenso unklar wie die Kosten.

Philipp Wolf, Stephanie Lahrtz 19.06.2025 ⌚ 5 min



Neuer Teil des Immunsystems entdeckt: Der Mülleimer der Zelle stellt körpereigene Antibiotika her

Normalerweise rezykliert er Proteine. Jetzt haben Forscher gezeigt: Wenn Bakterien angreifen, schüttet der zelleigene Mülleimer antimikrobielle Stoffe aus. Manche davon könnten gegen resistente Keime helfen.

Anna Weber 08.03.2025 ⌚ 3 min



Antibiotika verlieren zunehmend ihre Wirkung. Dabei gäbe es längst Rezepte gegen die Bedrohung durch resistente Keime

Millionen von Menschen sterben weltweit, weil gefährliche Bakterien nicht mehr auf Antibiotika ansprechen. Was Gesellschaft, Ärzte und jeder Einzelne tun können, um unnötige Todesfälle und enorme Kosten zu vermeiden.

Felicitas Witte 14.02.2025 ⌚ 5 min



Copyright © Neue Zürcher Zeitung AG. Alle Rechte vorbehalten. Eine Weiterverarbeitung, Wiederveröffentlichung oder dauerhafte Speicherung zu gewerblichen oder anderen Zwecken ohne vorherige ausdrückliche Erlaubnis von Neue Zürcher Zeitung ist nicht gestattet.