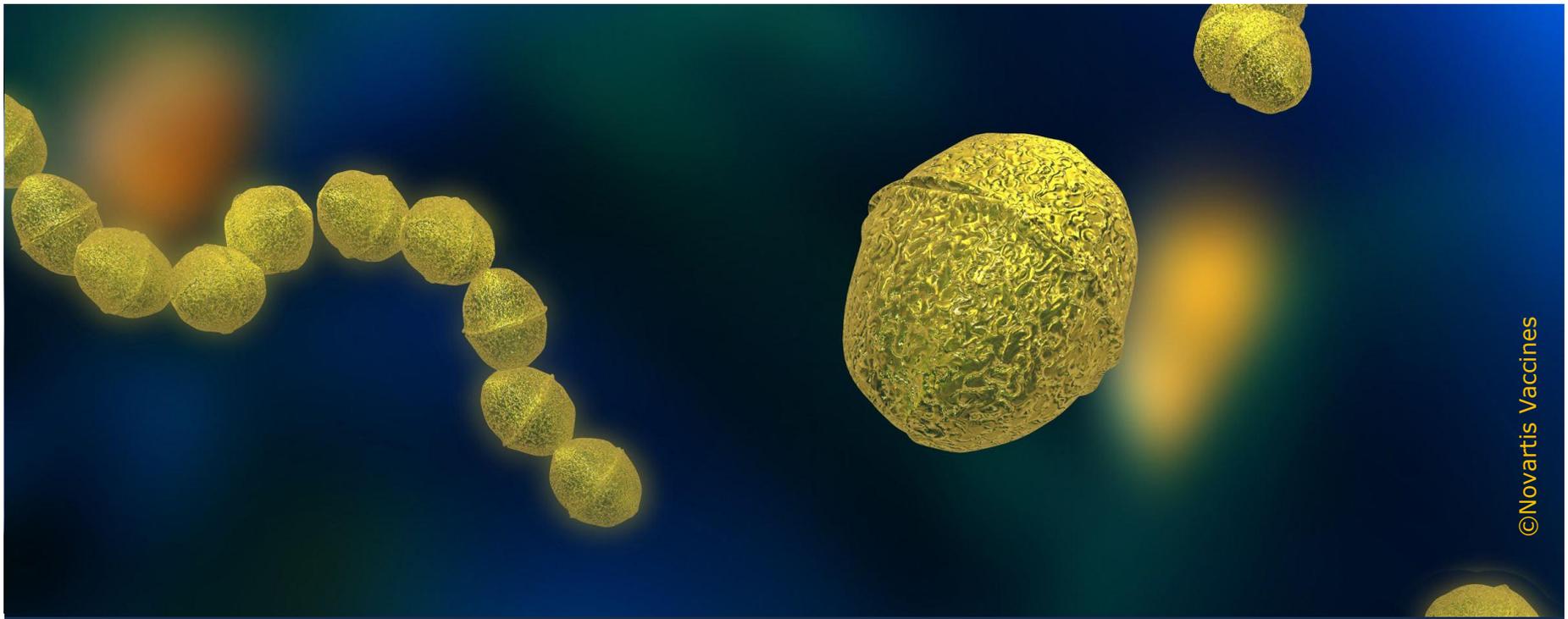




©Novartis Vaccines

Antibiotika

28. Mai 2015

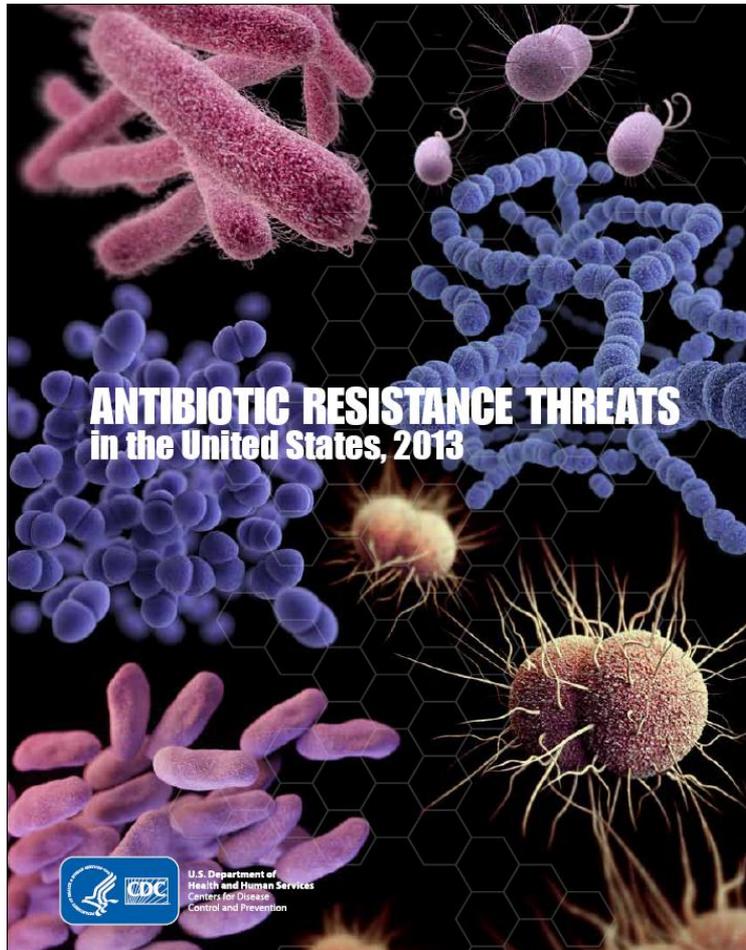


©Novartis Vaccines

Antibiotika, Bakterien, Resistenzen - eine Einführung

28. Mai 2015

Wachsende Gefahr



- 25.000 Tote in der EU durch Infektionen mit resistenten Bakterien (ECDC¹ und EMA, 2009)
- Zudem: längere Behandlungszeiten, vermehrte stationäre Aufenthalte
- Angst vor einer Ära ohne wirksame Antibiotika mit dramatischen Folgen für:
 - Chirurgie (z.B. Hüftgelenks-Prothesen, Transplantationen)
 - Wundversorgung
 - bakterielle Infektionskrankheiten

¹ European Centre for Disease Prevention and Control

Resistenzsituation in Deutschland

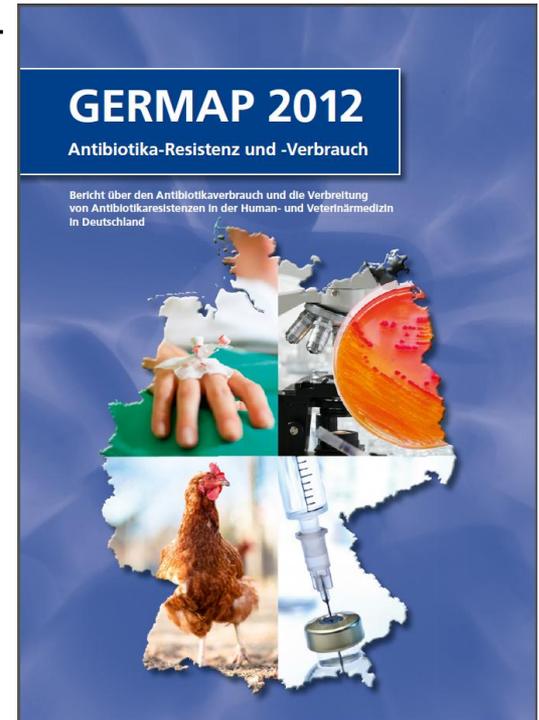
GERMAP: zweijährliche Publikationen des Bundesinstituts für Verbraucherschutz u. Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Infektiologie Freiburg zur Resistenzsituation in Deutschland:

Beispiele von 2012 (zunehmend / abnehmend):

- **Coli-Bakterien:** 17 % resistent geg. Penicilline/Cephalosporine/Carbapeneme, 30 % geg. Fluorchinolone
- **Tripper-Bakterien:** >70 % resistent geg. Penicilline, Fluorchinolone, Tetracycline¹
- **Pneumokokken:** 10 % Makrolid-resistent (2005: 18 bzw. 33 %)²

¹ noch wirksam: Cephalosporine, Spectinomycin

² Erwachsene bzw. Kinder



Titelseite von „GERMAP 2012“, erschienen 2014

Resistenzsituation international

Sehr unterschiedliche Resistenzraten in einzelnen Ländern:

- MRSA: Portugal: >50 %; Spanien: 25 %; Frankreich: 22 %;
Deutschland: 20 %; Niederlande und Dänemark: 1 %
- VRE: USA: 50 %; Irland, Griechenland, Portugal: >20 %
Deutschland: 8 %
- Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae*: Zypern: 42 %;
Spanien 30 %; Frankreich: 28 %; Bulgarien, Irland: 18 %;
Deutschland: bis 9 %

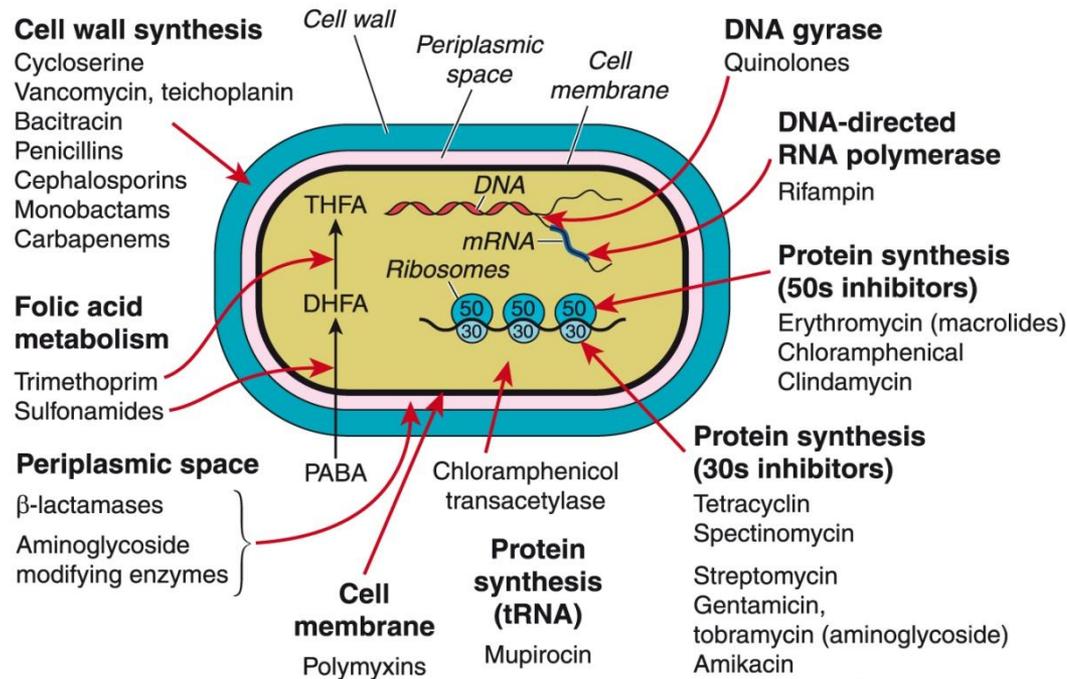
Antibiotika

- antibakteriell wirkende Medikamente (und keine Desinfektionsmittel)
- töten Bakterien oder stoppen ihre Vermehrung
- entschärfen z.T. lebensbedrohliche Infektionen, ermöglichen Operationen und Chemotherapie
- Wirkstoffe: abgewandelte Naturstoffe oder chemisch-synthetisch¹ (künftig vielleicht auch antibakterielle Proteine)
- Man kann unterscheiden zwischen:
 - Breitband-Antibiotika: gegen viele unterschiedliche Bakterien
 - spezifischen Antibiotika: gegen bestimmte Bakterien (z.B. TB)
- >80 Antibiotika in rund 20 Klassen verfügbar (Klasse = gleiches Wirkprinzip)

¹ ursprünglich nicht mitgezählt, sondern „Chemotherapeutika“ genannt

Antibiotika-Klassen

- Alle Antibiotika wirken **in** der Bakterienzelle. Sie haben je nach Klasse unterschiedliche Angriffspunkte:

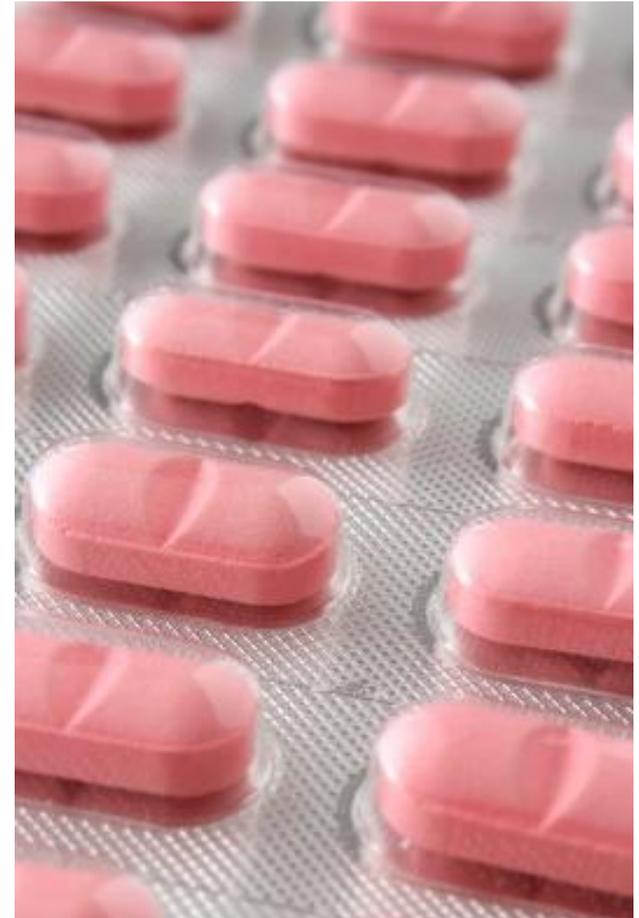


© shutterstock

- Auch Breitspektrum-Antibiotika wirken nicht bei allen Bakterien.

Ambulante Antibiotika-Therapie

- Behandlung v.a. von Infektionen der Atemwege (z.B. Mandeln, Lungen), Harnwege (z.B. Nierenbecken), Geschlechtsorgane (z.B. Tripper), Haut (z.B. schwere Akne)
- Behandlungsdauer: wenige Tage (Atemwege: typischerweise 10 d)
- typisch: Tabletten (innerlich), Salben (äußerlich), im Notfall Injektion
- meist Generika;
Kosten oft <20 Euro pro Behandlung



Antibiotika-Einsatz in der Klinik



- unterschiedliche Anwendungsgebiete:
 - schwere, ambulant erworbene¹ Infektionen mit heimischen oder reisemedizinischen Keimen
 - Infektion durch Ansteckung in der Klinik² (z.B. MRSA-Infektion)
 - größere Verletzungen
 - Prophylaxe bei OPs aller Art
- typisch: Infusionen (systemisch)
- Generika oder Originalpräparate; Kosten pro Therapie oft im drei- bis vierstelligen Euro-Bereich

¹ engl.: community acquired ² Fachbegriff: nosokomial

Bakterien: The Good, the Bad ...

Die Guten (die meisten):

- unsere Symbionten: z.B. Darm-, Haut-, Schleimhaut-Bakterien (unser Mikrobiom)
- in der Nahrung: z.B. Joghurt-, Käse-, Sauerkraut-Bakterien
- Myriaden von Bakterien in der Umwelt

Die Bösen:

- Bilden Toxine: z.B. Diphtherie-, Tetanus-, Cholera- und Botulinum-Bakterien
- Nutzen Chance zur Massenvermehrung:
Streptokokken: Lungenentzündung,
Neisserien: Hirnhautentzündung, u.v.a.



Cholera-Bakterien (Grafik)

© Novartis Vaccines

Bakterien: ... and the Ugly

Schwer behandelbare Problemkeime von jeher (Beispiele):

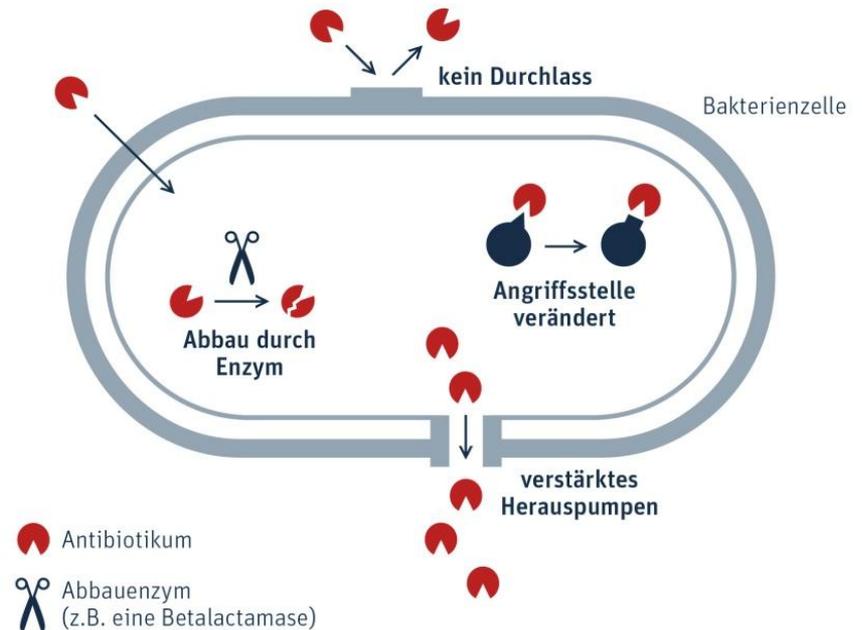
- Mykobakterien: verursachen Tuberkulose, Tropenkrankheit Buruli-Ulkus u.a.
- *Clostridium difficile*: Darmkeim
- *Pseudomonas aeruginosa*: Lungen- und Blutinfektionen (u.a. bei Mukoviszidose)

Zum Problem geworden aufgrund von Resistenzen (Beispiele):

- MRSA = **M**ethicillin-**r**esistente *Staphylococcus aureus*:
v.a. Lungenentzündung (Klinikkeim!)
- VRE = **V**ancomycin-**r**esistente **E**nterokokken:
Blut-, Harnwegs-, Herzinnehaut-Infektionen, Sepsis (Klinikkeim!)
- EHEC = **e**ntero**h**ämorrhagische *Escherichia coli*: blutige Darminfektionen
- multiresistente *Neisseria gonorrhoeae*: Tripper

Resistenzen

- Resistenz: ein früher wirksames Antibiotikum oder eine Antibiotika-Klasse wirkt nur noch in höherer Dosis oder gar nicht mehr
- neu auftretende, aber vererbliche Befähigung der Keime
- verschiedene Resistenzmechanismen (s. Abb.)
- Resistenz-Entstehung und -Ausbreitung ist natürlicher Vorgang (Evolution).
Aber: Wie schnell es dazu kommt, hängt stark von der Antibiotika-Verwendung ab!



So können Bakterien gegen bestimmte Antibiotika resistent werden (Grafik: vfa)

Ursachen der Resistenzbildung und -ausbreitung

Resistenzbildung grundsätzlich unausweichlich, aber Ausbreitung stark abhängig von menschengemachten Faktoren:

- Häufigkeit des Einsatzes

Medikamente sind Gift; da nehme ich lieber halb soviel wie angegeben!

- Einnahmefehler wie Unterdosierung, Einnahmelücken, zu früher Therapieabbruch

Ich brauch mal ne Pillenpause!

Mir geht's wieder gut; Schluss mit dem Zeug, das Durchfall macht!

- Mobilität (Reisen, Flüchtlingsströme)
- Verwendung als Masthilfe

Maßnahmen gegen Resistenzbildung und Ausbreitung

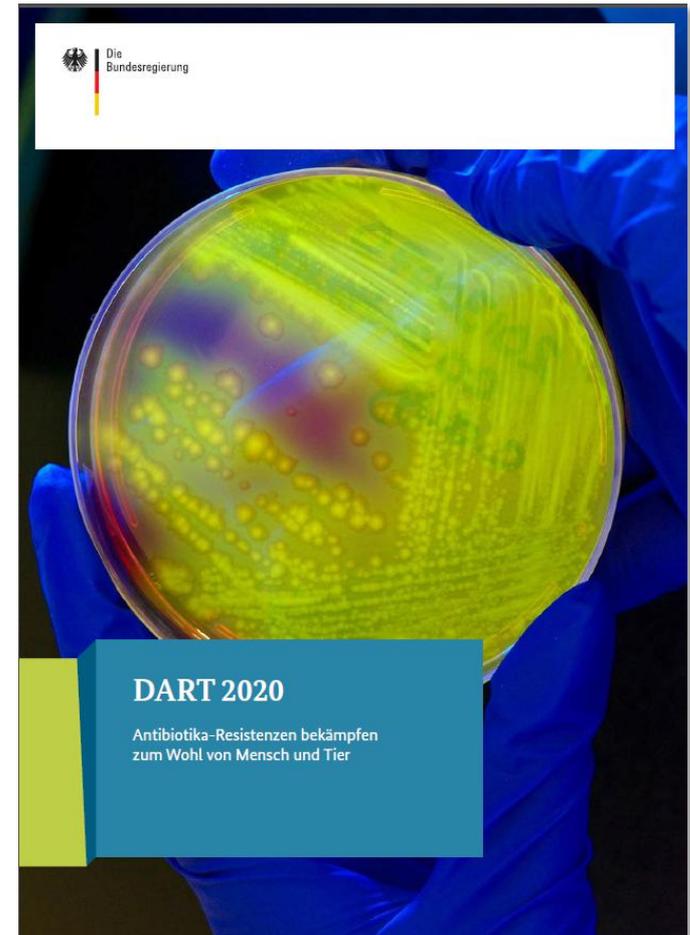
Resistenzbildung grundsätzlich unausweichlich, aber Ausbreitung stark abhängig von menschengemachten Faktoren:

- Häufigkeit des Einsatzes
 - Einnahmefehler wie Unterdosierung, Einnahmelücken, zu früher Therapieabbruch
- } => Beschränkung des Einsatzes auf sinnvolle Fälle, Förderung der korrekten Anwendung durch **Aufklärung** und **Verschreibungspflicht**
- Mobilität (Reisen, Flüchtlingsströme)
 - Verwendung als Masthilfe
- } => weltweites **Verbot**

Zudem nötig: - **Reaktivieren vorhandener Antibiotika**
- **neue, resistenzbrechende Antibiotika**

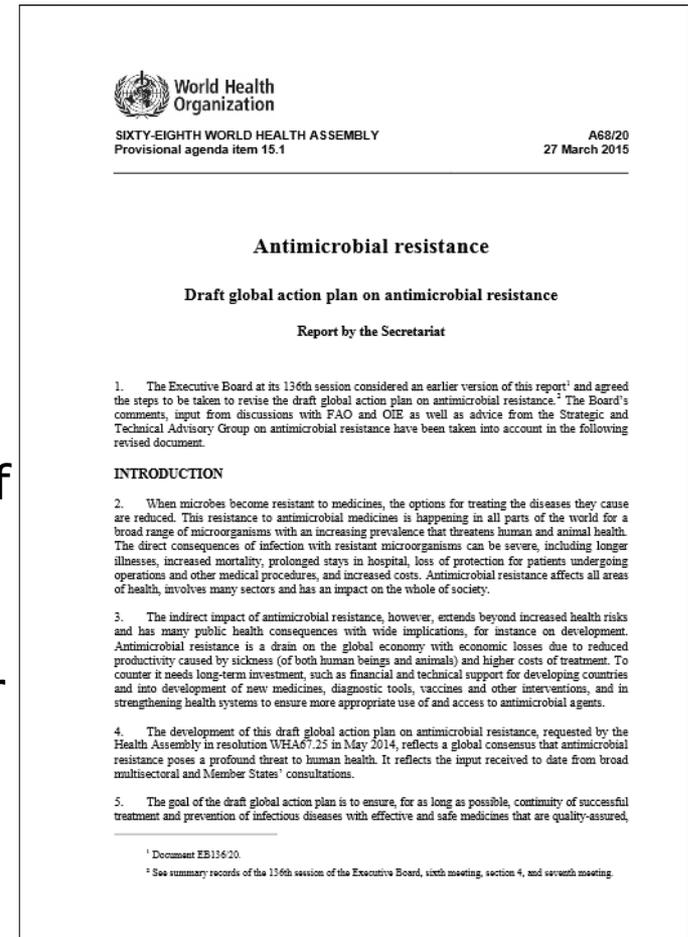
DART: Nationale Maßnahmen gegen Antibiotika-Resistenzen

- Seit 2008:
Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) der Bundesregierung
- 13. Mai 2015: Bundesregierung verabschiedet das Update „DART 2020“
Ziele:
 1. One-Health-Ansatz stärken
 2. Resistenzentwickl. frühzeitig erkennen
 3. Therapie-Optionen erhalten/verbessern
 4. Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden
 5. Bewusstsein u. Kompetenzen stärken
 6. Forschung und Entwicklung unterstützen



Global Action Plan der WHO

- am 19.05.2015 von der World Health Assembly verabschiedet
- Inhalte:
 - erster global gültiger Aktionsplan
 - ähnelt DART, Action Plan der EU u.a.
 - fordert alle Länder zu eigenen natl. Aktionsplänen mit Resistenz-Survey auf
 - betont, dass alle Bedürftigen Zugang zu den Fortschritten haben müssen
 - insistiert, dass Bedürfnisse aller Länder berücksichtigt werden müssen



Resistenzen als globales Problem behandeln



POSITIONSPAPIER

Resistenzen – Ein drängendes Problem nicht nur für Industrieländer

April 2015

„Es gibt Momente in der Geschichte, die sich als Wendepunkte erweisen. Wir sind der Meinung, dass 2015 ein solcher Moment ist.“ So beginnt ein offener Brief, den 31 Prominente, darunter 5 Friedensnobelpreisträger, im Januar an sämtliche Staats- und Regierungschefs weltweit verschickt haben. Hintergrund hierfür sind insbesondere zwei Ereignisse: die Formulierung neuer Entwicklungsziele (sustainable development goals) und der Klimagipfel in Paris.

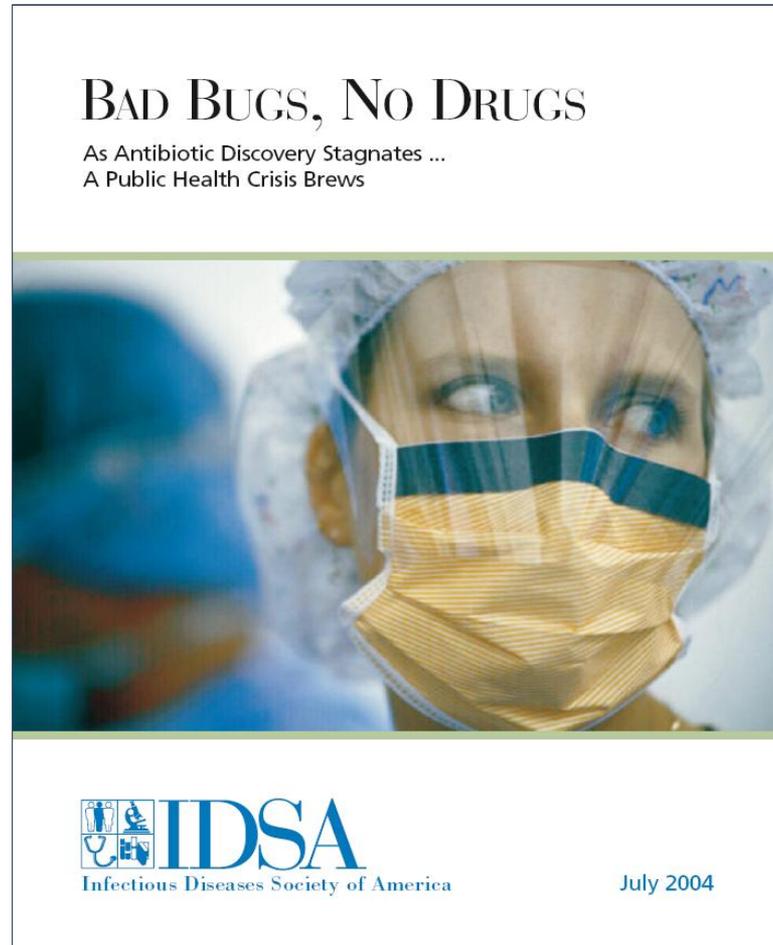
Bei den Entwicklungszielen geht es beim bisherigen Ziel Nr. 6 darum, bis 2015 die Ausbreitung von HIV, Malaria und anderen schweren Krankheiten zum Stillstand zu bringen und allmählich umzukehren und den Zugang zu HIV-Behandlung für alle, die sie benötigen, sicherzustellen. Das von der Bundesregierung ausgearbeitete Konzept



Pharma-Unternehmen entwickeln neue Antibiotika

28.05.2015

Wachsende Besorgnis, ob neue Antibiotika kommen



Firmen mit F&E für antibakterielle Medikamente¹

10 „Big Pharma“

Actavis²

AstraZeneca² (UK)

Astellas (JP)

Bayer² (D)

Gilead Sciences² (USA)

GlaxoSmithKline (USA)

MSD/Cubist (USA)

Novartis

Sanofi (F, D)

Roche (CH)

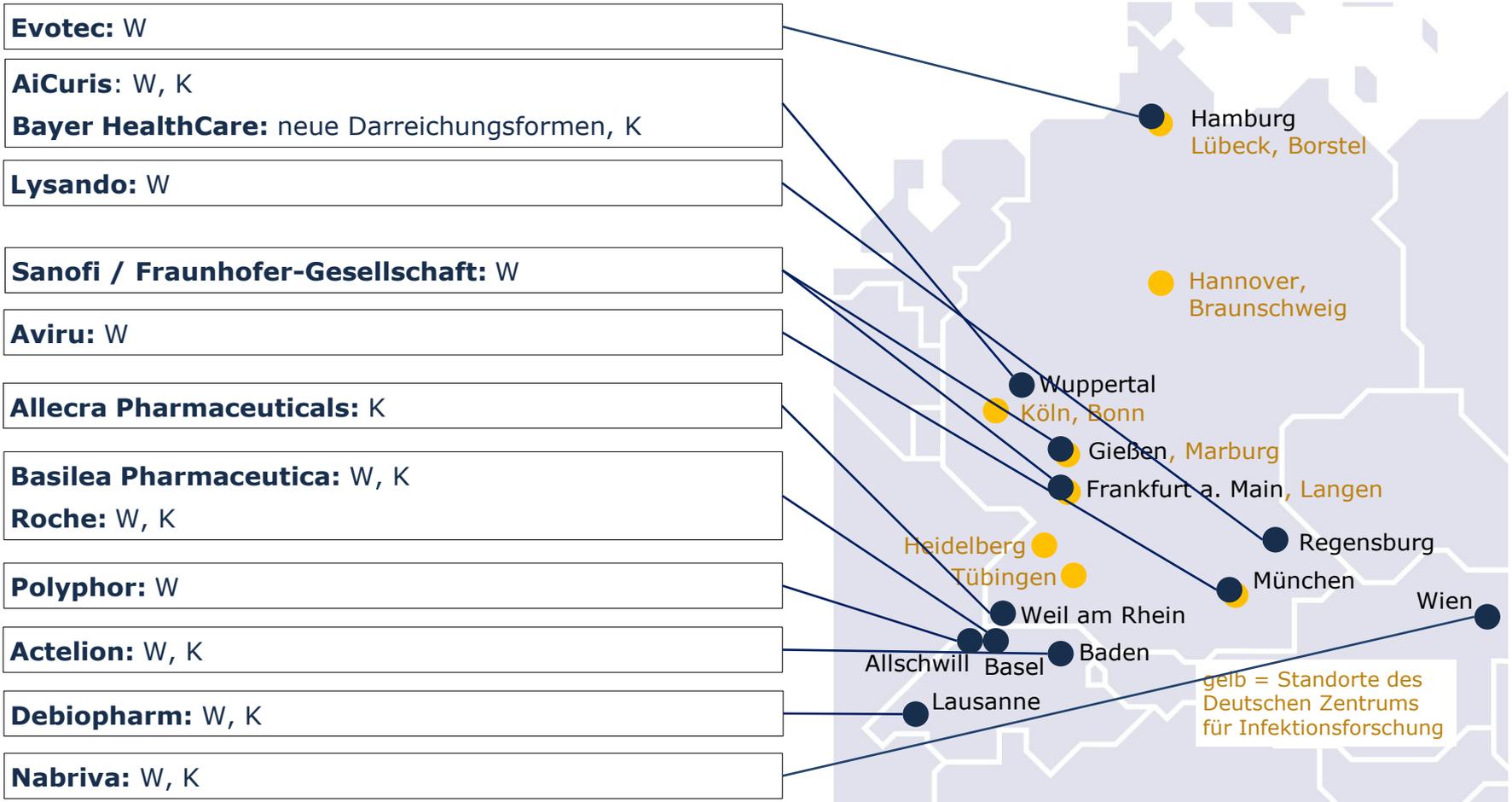
Über 30 kleine/mittlere Unternehmen

Achaogen (USA), Actelion (CH), AiCuris (D), Allegra Therapeutics² (D), Aviru (D), Basilea Pharmaceutica (CH), BC World (S-Korea), Cardeas Pharma² (USA), cellceutix (USA), Cempra (USA), Cosmo Pharmaceuticals (I), CrystalGenomics (S-Korea), CURx Pharmaceuticals² (USA), Debiopharm (CH), Destiny Pharma (UK), Discuva (UK), Dong-A (S-Korea), Dream Pharma (S-Korea), Durata Therapeutics (USA), Elorac (USA), Enanta (USA), Evotec (D), Fedora Pharmaceuticals (CA), Infectix (Ru), Kyorin (JP), Lee's Pharmaceutical² (Hong Kong), LegoChem Biosciences (S-Korea), Lysando (LI), Lytix Biopharma (N), Meiji² (JP), MerLion Pharmaceuticals (Singapur), MicuRx Pharmaceuticals (USA/China), Nabriva (AU), Naicons (I), Nanotherapeutics² (USA), NovaBay Pharmaceuticals (USA), Orchid Pharmaceuticals (Indien), Paratek Pharmaceuticals (USA), Polyphor (CH), RedHil Biopharma² (Israel), Sequella (USA), Shionogi (JP), Sihuan Pharm (China), Summit (UK), Tetrphase Pharmaceuticals (USA), The Medicines Company (USA), Theravance Biopharma (USA), Wockhardt (USA), Zavante Therapeutics (USA)
u. a.

¹ ohne Berücksichtigung von Tuberkulose-Medikamenten (diese auch bei Bayer, Janssen, Otsuka Pharma)

² keine eigene Wirkstoffforschung

Antibiotika-F&E in Deutschland, Österreich und der Schweiz



Antibiotika-Forschung und Entwicklung in Deutschland, Österreich und der Schweiz

Evotec: W

Nabriva: W, K

AiCuris: W, K

Bayer HealthCare: neue Darreichungsformen, K

Lysando: W

Sanofi / Fraunhofer-Gesellschaft: W

Aviru: W

Allegra Pharmaceuticals: K

Actelion: W, K

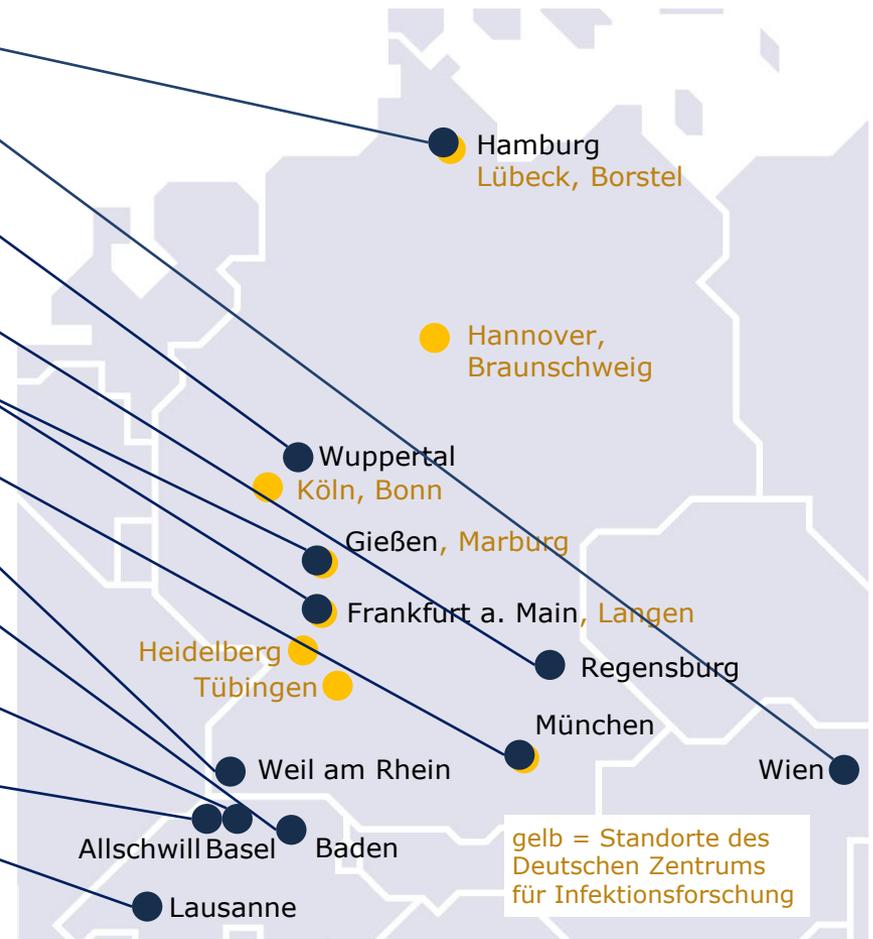
Basilea Pharmaceutica: W, K

Roche: W, K

Polyphor: W

Debiopharm: W, K

W = Wirkstoffforschung, K = Klinische Entwicklung



Neue Antibiotika seit 2012 im Markt

Wirkstoff; Anwendung	Unternehmen	Anwendungsgebiete ¹	Klasse	seit
Ceftarolin; i.v.	AstraZeneca	Gram(+) inkl. MRSA	Cephalosporin	2012
Fidaxomicin; oral	Astellas Pharma	<i>Clostridium difficile</i>	makrozykl. Antibiotika	2013
Bedaquilin; oral	Janssen	multiresistente TB	ATP-Synthase-Inh.	2014
Delamanid; oral	Otsuka Pharma	multiresistente TB	Fettsre.-Synthese-Inh.	2014
para-Aminosalicyl- säure (als Granulat) ¹	Lucane Pharma	multiresistente TB	Sulfonamid	2014
Telavancin; i.v.	Astellas Pharma	Lungenentzündung durch MRSA	Lipoglykopeptid	09 / 2014
Ceftobiprol; i.v.	Basilea Pharmaceutica	Gram(+) inkl. MRSA ; nicht- resistente Gram(-)	Cephalosporin	10 / 2014
Tedizolid	MSD	Gram(+) inkl. MRSA	Oxazolidinone	05 / 2015

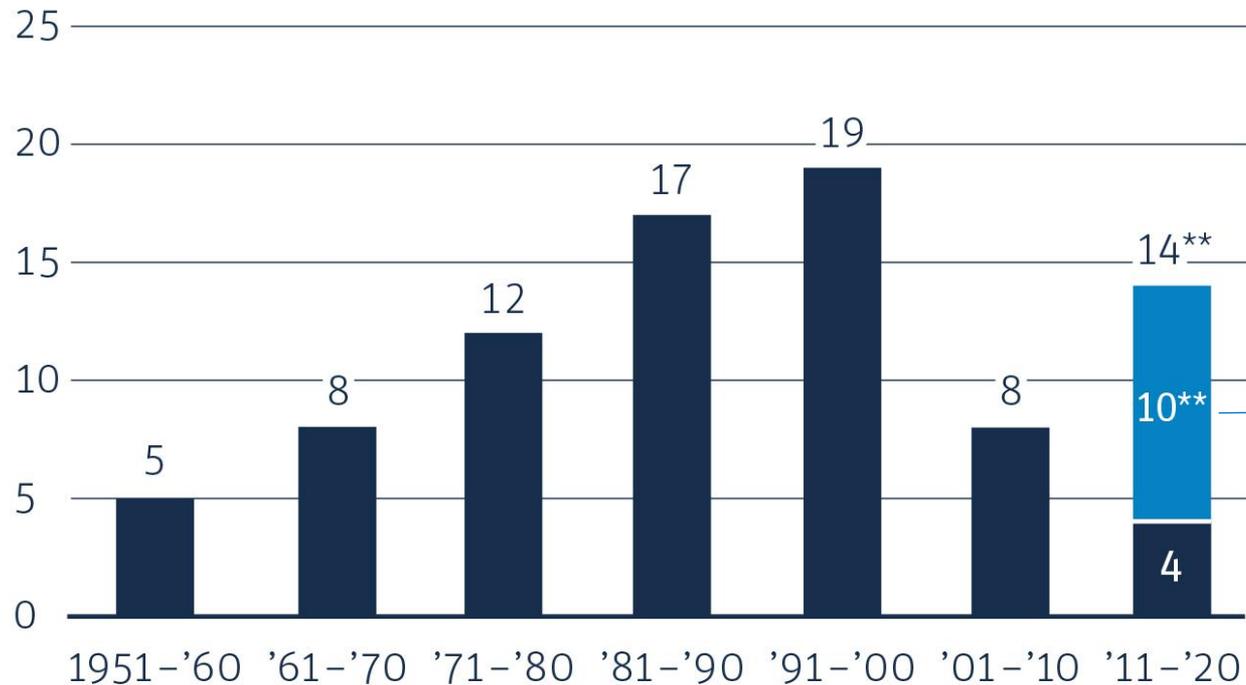
¹ Bakterien werden nach ihrer Anfärbbarkeit mit dem Gram-Farbstoff in Gram-positive [Gram(+)] und Gram-negative [Gram(-)] Bakterien eingeteilt.

² Neue Darreichungsform für einen seit Jahrzehnten zugelassen, aber seit längerem nicht mehr vertriebenen Wirkstoff

Stand 04/2014

Einführung neuer Breitband-Antibiotika in Deutschland

Zahl neuer Breitband-Antibiotika



Entwicklungsprojekte
siehe:
www.vfa.de/neue-antibiotika

* Antibiotika gegen einzelne Erreger nicht berücksichtigt

** Schätzwert des vfa für kommende Einführungen aufgrund laufender Projekte, die die Phase III oder das Zulassungsverfahren erreicht haben

Quelle: vfa
Stand: Mai 2015

Breitband-Antibiotika

im Zulassungsverfahren oder in Phase III (Teil 1)

Wirkstoff / Anwendung	Unternehmen	Anwendungsgebiete*	Klasse	Status
Dalbavancin; i.v.	Durata Therapeutics; Pfizer	H; Gram(+) inkl. MRSA	Lipoglykopeptid	Zulassung 19.02.2015
Oritavancin; i.v.	The Medicines Company	H, W; Gram(+) inkl. MRSA	Lipoglykopeptid	Zulassung 19.03.2015
Ceftolozan + Tazobactam; i.v.	MSD (Cubist)	B, U, L; Gram(-), auch mit bestimmten Betalactamase- Resistenzen	Cephalosporin + Betalactamase- Inh.	Zulassung beantragt
Nemonoxacin; i.v./oral	TaiGen, Warner Chilcott	H, W, L; inkl. MRSA	Chinolon (ohne F)	Phase III
Finafloxacin; i.v./oral	Novartis, MerLion Pharm.	U, M, <i>H. pylori</i>	Fluorchinolon	Phase III
Eravacyclin; i.v./oral	Tetraphase	U, B, inkl. multiresist. Gram(-)	Fluorocyclin	Phase III
Solithromycin; i.v./oral	MSD/Cempra	H, B, U inkl. Gonorrhoe, <i>H. pylori</i> ; Gram(+)	Ketolide	Phase III
Delafloxacin; i.v./oral	Melinta Therapeutics	H, L, B, U inkl. Gonorrhoe; inkl. MRSA	Fluorchinolon	Phase III

* H = Hautinfektionen, W = Weichteilinfektionen, L = Lungenentzündung, U = Harnwegsentzündung,
M = Mittelohrentzündung, B = Bauchrauminfektionen, K = Knocheninfektionen

Stand 05/2015

Breitband-Antibiotika

im Zulassungsverfahren oder in Phase III (Teil 2)

Wirkstoff / Anwendung	Unternehmen	Anwendungsgebiete*	Klasse	Status
Ceftazidim + Avibactam; i.v.	AstraZeneca	U, B; Gram(-), auch mit bestimmten Betalactamase-Resistenzen	Cephalosporin + Betalactamase-Inh.	Phase III
Biapenem + RPX-7009; i.v.	The Medicines Company	U; Gram(-), auch mit bestimmten Betalactamase-Resistenzen, Klebsiella, Acinetobacter u.a.	Carbapenem + Betalactamase-Inh.	Phase III
Auriclosene; topisch	NovaBay Pharmaceuticals	H, U, Augeninfektionen; topische Anwendung	Aganocid	Phase III
Plazomicin	Achaogen	U, L, Sepsis, auch mit MRSA oder bestimmten multi-resistenten Gram(-)	Aminoglykosid	Phase III
Zabofloxacin	Dong Wha / IASO Pharma	L	Fluorchinolon	Phase III
Lefamulin; i.v. und oral	Nabriva Therapeutics	U, L; Gram (-)	Pleuromutilin	Phase III

* H = Hautinfektionen, W = Weichteilinfektionen, L = Lungenentzündung, U = Harnwegsentzündung, M = Mittelohrentzündung, B = Bauchrauminfektionen, K = Knocheninfektionen

Stand 05/2015

Spezifische antibakterielle Medikamente

im Zulassungsverfahren oder in Phase III

Wirkstoff / Anwendung	Unternehmen	Anwendungsgebiet	Klasse	Status
SQ-109; oral	Sequella	multiresistente Tuberkulose	Ethambutol-Analogon	Phase III
Pretomanid + Moxifloxacin + Pyrazinamid; oral	TB Alliance und Bayer	multiresistente Tuberkulose	k. A.	Phase III ¹
Surotomycin; oral	MSD (Cubist)	<i>Clostridium difficile</i>	Lipopeptid	Phase III
Cadazolid; oral	Actelion	<i>Clostridium difficile</i>	Oxazolidinon	Phase III
Actoxumab; i.v.	Bristol-Myers Squibb, MSD	<i>Clostridium difficile</i>	monoklonaler Antikörper	Phase III
Bezlotoxumab; i.v.	Bristol-Myers Squibb, MSD	<i>Clostridium difficile</i>	monoklonaler Antikörper	Phase III
Pexiganan acetat; topisch	Dipexium Pharmaceuticals	Ulcerationen bei diabetischem Fuß	Magainin (Peptid)	Phase III
Anti-Pseudomonas IgY; oral (!)	Fa. Immunsystem	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Prävention)	monoklonaler Antikörper	Phase III
Anthrax Immunglobulin	Emergent BioSolutions	Milzbrand-Infektionen	polyklonales Serum	Phase III
Sarecyclin	Paratek	Akne und Gesichtsröse	Tetrazyklin	Phase III

Stand 05/2015

Langfristige Perspektive

Vorsprung gegenüber resistenten Bakterien dank Pipeline wahrscheinlich mittelfristig gegeben, aber nicht langfristig, denn:

- Resistenzbildung dürfte sich verstärken
- Verbreitung resistenter Bakterien dürfte durch weiter steigende Mobilität und Migration noch rascher erfolgen
- Neue Angriffspunkte in den Bakterien schwierig zu finden

⇒ Kooperatives Vorgehen erforderlich

NewDrugs4BadBugs (ND4BB) (1)

- Programm der Innovative Medicines Initiative (IMI), einer Public Private-Partnership der EU-Kommission und des europäischen Pharmaverbands EFPIA
- 224 Millionen Euro
- seit 2012
- ca. 50 mitwirkende Universitäten und Forschungseinrichtungen sowie folgende Unternehmen (**blau = in Deutschland**):
GSK, AstraZeneca, Janssen, Basilea Pharmaceutica, [Sanofi](#), Asclepia Outsourcing Solutionens BVBA, Beactica, Biomol-Informatics, Inspiralis, KeytoLead, Molecular Discovery, [MPS Hamburg](#), Northern Antibiotics Oy, OT Chemistry, Redx, Julius Clinical Research, Bruker Daltonik, [European Screening Port](#), [Ionovation](#), [Nanion Technologies](#), [Nanospot](#), Yelen, Astellas, Cubist Pharmaceuticals, Roche, Pfizer.
- Hauptziel: neue Antibiotika aus projekteigener Forschung und durch Förderung der Antibiotika-Entwicklung außerhalb



Innovative Medicines Initiative

NewDrugs4BadBugs (ND4BB) (2)

Sieben Teilprojekte, davon bisher vier gestartet:

- **COMBACTE**: Combatting Bacterial Resistance in Europe; Jan. 2013 bis Anfang 2020; 250 Mio. Euro
- **TRANSLOCATION**: Molecular Basis of the Bacterial Cell Wall Permeability; Jan. 2013 bis Anfang 2018; 30 Mio. Euro
- **ENABLE**: European Gram-negative Antibacterial Engine; Febr. 2014 bis Anfang 2020; 101 Mio. Euro
- **DRIVE AB**: Driving re-investment in R&D and responsible use of antibiotics
- Topic 5: Klinische Entwicklung von Mitteln gegen Gram-neg. Bakt.
- Topic 6: Systematische Suche nach Molekülen gegen Gram-neg. Problemkeime
- Topic 7: Inhalative Antibiotika bei Mukoviszidose u. Bronchieninfekten

Zusammengefasst:

- Eine Welt ohne wirksame Antibiotika darf es nicht mehr geben!
- Bildung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen sind unvermeidlich; man kann sie aber um Jahr(zehnt)e hinauszögern.
- Deutschland: von Resistenzen betroffen, aber noch vergleichsweise mäßig; Universalresistenz ist sehr selten.
- Industrieaktivität wieder verstärkt: 8 große und >30 kleine und mittlere Pharma-/Biotech-Unternehmen arbeiten an neuen Antibiotika, langfristig aber weiterer Ausbau nötig
- Auch in Deutschland Industrielabors und Abteilungen für klinische Erprobung für Antibiotika
- Für große Herausforderungen: internationale Kooperationsprojekte wie NewDrugs4BadBugs von EU/EFPIA
- Das Problem kann aber langfristig nur überwunden werden, wenn viele Akteure das Ihre tun!



Empfehlungen zur Resistenz-Problematik

28. Mai 2015

Probleme nur partnerschaftlich zu lösen

- Forschende Pharma-Unternehmen sind aktiv für neue Antibiotika
- Aber es ist unmöglich, wirkungslos gewordene Antibiotika „eben mal schnell“ durch neue zu ersetzen.
- Kooperatives Vorgehen auf allen Ebenen erforderlich.
- Eng verzahnen mit nationalen und internationalen politischen und wissenschaftlichen Aktivitäten
- vfa beteiligt an folgenden Initiativen:
 - Runder Tisch Antibiotika-Forschung (auf Initiative von Akademie der Wissenschaften in Hamburg und Nationaler Akademie der Wissenschaften Leopoldina)
 - Bayerisches Aktionsbündnis Antibiotika-Resistenz
- Resistenzen Thema beim Pharma-Dialog und beim G7-Gipfel am 07./08.06.2015

Handlungsempfehlungen des vfa zu Antibiotika-Resistenzen

- I. Ausschöpfung der Präventionsmöglichkeiten (u.a. durch Impfungen)
- II. Förderung des rationalen Antibiotika-Einsatzes durch Aufklärung, Verordnungspflicht, Verbot als Masthilfe
- III. Stärkung der Grundlagenforschung zu Infektionen / Resistenzen
- IV. Entwicklung neuer Möglichkeiten zur Prävention / Behandlung
- V. Überwindung ökonomischer Handicaps für die Entwicklung neuer Antibiotika