

©Novartis Vaccines

Antibiotika-Resistenzen

Dr. Siegfried Throm, 20.05.2015

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Antibiotika

- antibakterielle Medikamente
(keine Desinfektionsmittel)
- töten Bakterien oder stoppen ihre Vermehrung
- entschärfen lebensbedrohliche Infektionen,
ermöglichen Operationen und Chemotherapie
- Wirkstoffe: v. a. abgewandelte Naturstoffe
oder chemisch-synthetische Stoffe¹
- Unterscheidung:
 - Breitband-Antibiotika
 - spezifischen Antibiotika (z.B. gegen TB)
- >80 Antibiotika in rund 20 Klassen verfügbar

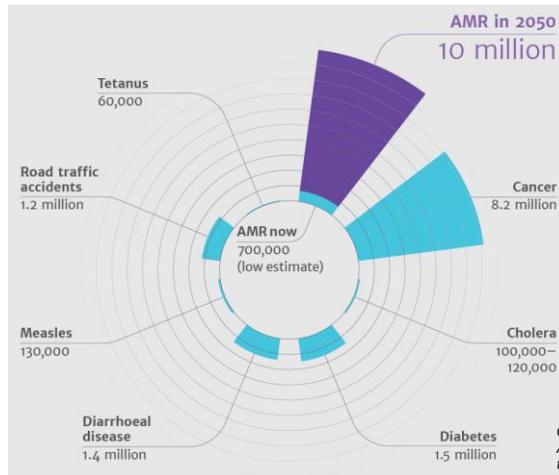


¹ ursprünglich nicht mitgezählt, sondern „Chemotherapeutika“ genannt

Seite 2 © vfa | G7: Antibiotika-Resistenzen | 20. Mai 2015 | Dr. Siegfried Throm

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

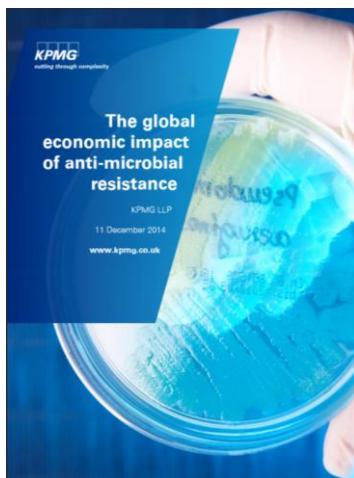
Jährliche Todesfälle durch Antiinfektiva-Resistenzen im Vergleich



AMR = Antimicrobial Resistance

Quelle: Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. 2014.

Ökonomische Dimension von Antiinfektiva-Resistenzen



- Antiinfektiva-Resistenzen auch ein Risiko für die Weltwirtschaft
- KPMG-Prognose: 2050 durch Resistenzen in vielen Ländern (v. a. Ostasien, Ozeanien) bis zu 10 % Minderung des GDP; in Europa bis 5 % Minderung: **„Resistenzen fressen Wirtschaftswachstum“**
- Review on Antimicrobial Resistance schätzt: 2014 - 2050 Einbuße von 100,2 Billionen US-Dollar im weltweiten GDP

Quelle: www.kpmg.com

Resistenzraten unterschiedlich je nach Land und Jahr

- **MRSA:**¹ Portugal: **>50 %**; Spanien: **25 %**; Frankreich: **22 %**;
Deutschland: **20 %**; Niederlande und Dänemark: 1 %
1995: 9 %; 2005: 22 %;
- **VRE:**² USA: 50 %; Irland, Griechenland, Portugal: >20 %
Deutschland: 8 % — stationär: 2003: 3 %; 2007: 15 %; 2011: 11 %
- **Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae*:**³
Zypern: **42 %**; Spanien **30 %**; Frankreich: **28 %**;
Bulgarien, Irland: **18 %**; Deutschland: bis **9 %**

Quellen: Akad. d. Wissenschaften Hamburg / Leopoldina: Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven, 2013; GERMAP 2012

¹ Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*, ein multiresistenter Klinikkeim

² Vancomycin-resistente Enterokokken, ebenfalls ein problematischer Klinikkeim

³ ein verbreiteter Erreger von Lungen- und Hirnhautentzündung

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 Pillepause!

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**

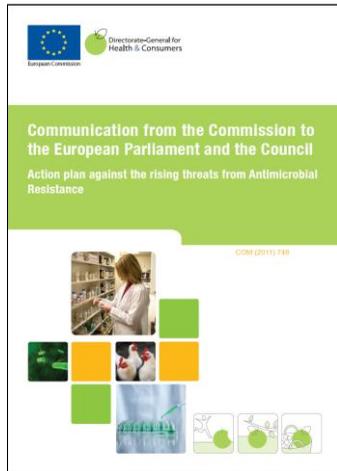
Zudem nötig: - **Reaktivieren vorhandener Antibiotika**
- **neue, resistenzbrechende Antibiotika**

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



Action Plan der EU



- 2011 verabschiedet
- sieht vor:
 - Maßnahmen zum rationalen Gebrauch
 - Förderung von F&E für neue Antibiotika (s. unten)

Quelle: Website der Europäischen Kommission

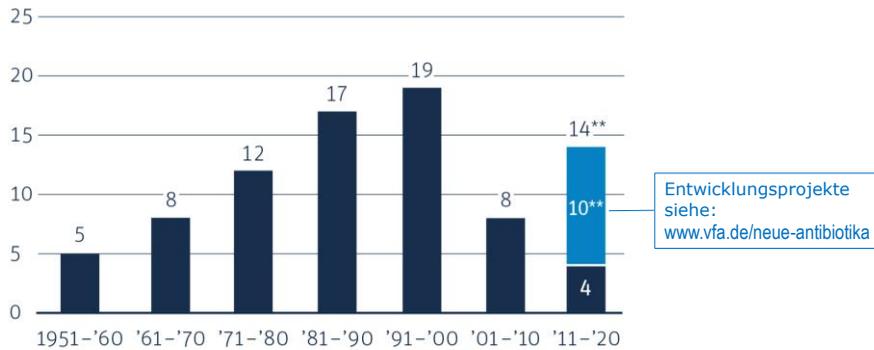
Global Action Plan der WHO

- 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



Einführung neuer Breitband-Antibiotika in Deutschland

Zahl neuer Breitband-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

Seite 11 © vfa | G7: Antibiotika-Resistenzen | 20. Mai 2015 | Dr. Siegfried Throm

vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Firmen mit F&E für antibakterielle Medikamente¹

10 „Big Pharma“

Actavis²
AstraZeneca²
Astellas
Bayer²
Gilead Sciences²
GlaxoSmithKline
MSD/Cubist
Novartis
Sanofi
Roche

Über 30 kleine/mittlere Unternehmen

Achaogen (USA), Actelion (CH), AiCuris (D), Aviru (D), Basilea Pharmaceutica (CH), Cardeas Pharma² (USA), cellceutix (USA), Cempra (USA), Cosmo Pharmaceuticals (I), CrystalGenomics (Südkorea), CURx Pharmaceuticals² (USA), Debiopharm (CH), Destiny Pharma (UK), Discuva (UK); Dong-A (Südkorea), Durata Therapeutics (USA), Enanta (USA), Infectix (Ru), Lee's Pharmaceutical² (Hong Kong), Lysando (D), Lytix Biopharma (N), MerLion Pharmaceuticals (Singapur), MicuRx Pharmaceuticals (USA/China), Nabriva (AU), Naicons (I), Nanotherapeutics² (USA), NovaBay Pharmaceuticals (USA), Paratek Pharmaceuticals (USA), Polyphor (CH), RedHil Biopharma² (Israel), Rib-X Pharmaceuticals (USA), Sequella (USA), Shionogi (JP), Summit (UK), Tetrphase Pharmaceuticals (USA), The Medicines Company (USA), Theravance Biopharma (USA) u. a.

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

² keine eigene Wirkstoffforschung

Seite 12 © vfa | G7: Antibiotika-Resistenzen | 20. Mai 2015 | Dr. Siegfried Throm

vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen

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



Seite 13 © vfa | G7: Antibiotika-Resistenzen | 20. Mai 2015 | Dr. Siegfried Throm

vfa Die forschenden Pharma-Unternehmen

NewDrugs4BadBugs (ND4BB)

- Internationales Forschungsprogramm im Rahmen der *Innovative Medicines Initiative (IMI)*, einer Public Private-Partnership der EU-Kommission und des europäischen Pharmaverbands EFPIA
- 224 Millionen Euro
- seit März 2012
- Mitwirkende: Akademische und industrielle Antibiotika-Forschung, darunter AstraZeneca, Basilea Pharmaceutica, GlaxoSmithKline, Janssen, Sanofi
- Maßnahmen:
 - gemeinsame Analyse gescheiterter Projekte einzelner Partner
=> Ableiten aussichtsreicher Ansätze
 - neue Konzepte für klinische Studien
 - Fokus auf sog. gramnegative Bakterien

Seite 14 © vfa | G7: Antibiotika-Resistenzen | 20. Mai 2015 | Dr. Siegfried Throm

vfa Die forschenden Pharma-Unternehmen

Fazit

- Konsens zwischen vfa, Natl. Akademie Leopoldina, britischer Gruppe „Review on Antimicrobial Resistance“ und WHO hinsichtlich Ausmaß der Bedrohung.
- Anders als wahrgenommen: Die forschende Pharma-Industrie arbeitet mit Erfolg an resistenzbrechenden Antibiotika, aber es gibt Lücken
- Daher:
Damit die Medizin mittelfristig die Oberhand behält, muss die Antibiotika-Forschung weiter verstärkt werden.

Backup

Neue Breitband-Antibiotika (1)

gerade zugelassen, im Zulassungsverfahren oder in Phase III

Wirkstoff / Anwendung	Unternehmen	Anwendungsgebiete*	Klasse	Status
Dalbavancin; i.v.	Durata	H; Gram(+) inkl. MRSA	Lipoglykopeptid	Zulassung am 19.02.15
Oritavancin; i.v.	The Medicines Company	H, W; Gram(+) inkl. MRSA	Lipoglykopeptid	Zulassung am 19.03.15
Tedizolid; i.v./oral	MSD (Cubist), Dong A	H, W; Gram(+) inkl. MRSA	Oxazolidinon	Zulassung am 23.03.15
Ceftolozan + Tazobactam; i.v.	MSD (Cubist)	B, U, L; Gram(-), auch Betalactamase-resistent	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	U, M, <i>H. pylori</i>	Fluorchinolon	Phase III
Eravacyclin; i.v./oral	Tetraphase	U, B, inkl. multiresist. Gram(-)	Fluorozyklin	Phase III
Solithromycin; i.v./oral	Cempra/Optimer	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 20.05.2015

Neue Breitband-Antibiotika (2)

zugelassen, im Zulassungsverfahren oder in Phase III

Wirkstoff / Anwendung	Unternehmen	Anwendungsgebiete*	Klasse	Status
Ceftazidim + Avibactam; i.v.	AstraZeneca	U, B; Gram(-), auch Betalactamase-resistent	Cephalosporin + Betalactamase-Inh.	Phase III
Biapenem + RPX-7009	The Medicines Company	U u.a.; Gram(-) multi-resist., Klebsiella, Acinetobacter u.a.	Carpapenem + Betalactamase-Inh.	Phase III
Auriclosen	Novabay	H, U u.a.; MRSA	Aganocid	Phase III
Plazomicin	Isis Pharmaceuticals	L, U, Sepsis; MRSA, Gram (-) resistent	Aminoglycosid	Phase III
Lefamulin; i.v., oral	Nabriva Therapeutics	L, H; Gram (-)	Pleuromutilin	Phase III in Vorbereitung
Zabofloxacin	Dong Wha / IASO Pharma;	Atemwegsinfektionen	Fluorchinolon	Phase III

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

Stand 20.05.2015

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 (mit Moxifloxazin + Pyrazinamid)	Global Alliance for TB Drug Development	Multiresistente Tuberkulose	Nitroimidazol	Phase III
Surotomycin; oral	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	Therapie von Milzbrand-Infektionen	Immunglobulin	Phase III ¹
Sarecyclin	Paratek	Therapie von Akne und Gesichtsröse	Tetrazyklin	Phase III

¹ in den USA zugelassen seit 25.03.2015

Stand 31.03.2015