

**vfa-Positionspapier
„Antibiotika und Resistenzen“**

ZUSAMMENFASSUNG

Neue Antibiotika gegen Problemkeime werden dringend gebraucht. Forschende Pharma-Unternehmen arbeiten weltweit wieder verstärkt an solchen Präparaten; darunter acht große und mehr als fünfzig kleine und mittelständische Unternehmen. Einen Teil dieser Forschung und Entwicklung betreiben sie gemeinschaftlich. Diese Anstrengungen reichen aber wahrscheinlich nicht aus, um den zunehmenden Resistenzen Herr zu werden. Daher werden nationale sowie insbesondere globale Strategien zur Entwicklung neuer Antibiotika dringend benötigt.

Seite 1/9

Inhalt

A) Ausgangslage	2
B) vfa-Position	3
Vorgeschlagene Maßnahmen	3
Stärkung der Therapeutika-Entwicklung	4
C) Neue Antibiotika	4
Markteinführungen der letzten Jahre	4
Aktuelle Herausforderungen	5
D) Anstrengungen für mehr Antibiotika-Forschung	6
Strategien auf nationaler Ebene	6
Strategien auf internationaler Ebene	6

A) Ausgangslage

Antibiotika – Medikamente gegen schädliche Bakterien – zählen zu den größten Errungenschaften der Medizin. Unter den Todesursachen rangieren bakterielle Infektionen deshalb heute in Deutschland weit hinter den Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs. Rund 80 teils gegen zahlreiche Bakterienarten, teils speziell gegen eine Art gerichtete Antibiotika wurden schon entwickelt. Sie gehören mehr als 20 verschiedenen Klassen an, die sich jeweils durch eine andere Molekülstruktur und Wirkungsweise auszeichnen. Für die Einführung neuer Klassen waren die 1950er und 1960er Jahre sowie die frühen 2000er Jahre besonders bedeutend.

Auch heute noch lassen sich die meisten bakteriellen Infektionen mit diesen Mitteln gut behandeln. Doch immer wieder sehen sich Patienten und Ärzte mit Keimen konfrontiert, die Resistenzen gegen ein Antibiotikum oder mehrere Antibiotika entwickelt haben. In diesen Fällen müssen Ärzte auf ein anderes Antibiotikum ausweichen können. Daneben gibt es Bakterienarten, die schon immer nur schwer bekämpft werden konnten.

Ein besonderes Problem, vor allem in Krankenhäusern, stellt MRSA dar. Die Abkürzung steht für *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus*. Diese Bakterien sind nicht nur gegen Methicillin, sondern auch gegen viele andere verfügbare Antibiotika unempfindlich.

Die Entwicklung neuer Antibiotika ist deshalb – neben einer raschen und exakten Diagnose der Infektionserreger und einer passgenauen Anwendung von Antibiotika sowie der Ausschöpfung von Hygiene und Impfungen – von großer Bedeutung.

Die industrielle "Landschaft" der Antibiotika-Entwicklung hat sich gegenüber den 1990er Jahren stark verändert: Damals waren neue Antibiotika vor allem das Entwicklungsfeld großer Pharma-Unternehmen; heute hingegen wird das Feld vor allem von mehr als 50 kleinen und mittleren Unternehmen dominiert. Dennoch sind von den TOP-20-Pharma-Unternehmen weiterhin acht in der Antibiotika-Entwicklung aktiv. Die meisten industriellen Antibiotika-Forschungslabors werden in den USA betrieben, gemessen an der Landesgröße auch bemerkenswert viele in der Schweiz.

B) vfa-Position

Seite 3/9

Der vfa begrüßt die bisherigen nationalen, europäischen und internationalen Aktivitäten zur Minimierung der Resistenzproblematik (siehe Abschnitt D – *Anstrengungen für mehr Antibiotika-Forschung*).

Der vfa teilt die Befürchtungen, dass die aktuellen Pipelines für neue Antibiotika angesichts der weitgehend ungebremsten Resistenzbildung und -verbreitung mittelfristig nicht ausreichen könnten, um auch weiterhin den Bakterien eine Länge voraus zu sein. Daher sollten nationale und internationale Maßnahmen zur Verminderung von Resistenzbildung ergriffen und Möglichkeiten genutzt werden, die Entwicklung neuer Antibiotika weiter zu forcieren.

Vorgeschlagene Maßnahmen

- Zur Minderung von Resistenzbildung dienlich sind aus Sicht des vfa insbesondere folgende Maßnahmen: Sicherstellung eines medizinisch angemessenen Einsatzes vorhandener Antibiotika: Die Sinnhaftigkeit einer Verschreibung sollte sorgfältig abgewogen werden und – sofern der Einsatz geboten ist – sollten die Einnahmeverordnungen über die erforderliche Dosis und Therapiedauer eingehalten werden. Der Einsatz von Antibiotika bei nicht-bakteriell bedingten Infektionen sollte vermieden werden.
- Konsequente Nutzung von Hygiene/Desinfektion in Krankenhaus und Arztpraxis sowie intensive Schulung aller Mitarbeiter.
- Verfügbare Impfungen sollten durchgehend genutzt werden, insbesondere gegen Erreger bakterieller Lungenentzündungen (Pneumokokken) und Virus-Grippe, da letztere den Boden für bakterielle Superinfektionen bereiten kann. Die Impfungen schützen die Geimpften selbst und über die Herden-Immunität auch viele Ungeimpfte. Damit werden viele Fälle vermieden, in denen sonst Antibiotika eingesetzt werden müssten.
- Stärkung der Entwicklung diagnostischer Schnellmethoden, um möglichst frühzeitig eine gezielte Antibiotika-Therapie einleiten zu können. Bisher können Infektionserreger oft erst nach zwei und mehr Tagen identifiziert werden; bis dahin muss auf Basis von Erfahrungswerten unspezifisch mit Breitbandantibiotika behandelt werden. Solche Schnelltests sollten umgehend in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen und angemessen vergütet werden.
- Deutschland sollte sich zudem international dafür einsetzen, dass Antibiotika überall verschreibungspflichtig werden und bei Tieren nicht mehr als Masthilfe eingesetzt werden dürfen, was in der EU bereits seit 2006 gesetzlich verboten ist.

Stärkung der Therapeutika-Entwicklung

Seite 4/9

- Verstärkung der infektiologischen Grundlagenforschung, da die bekannten molekularen Angriffsziele für Antibiotika weitgehend ausgeschöpft sind; daher werden neue Ansatzpunkte für Wirkstoffe (chemisch-synthetisch oder auf Naturstoff-Basis), aber auch für neuartige Therapieansätze dringend gebraucht. Zu diesen zählen z. B. die Störung der Kommunikation der Bakterien untereinander oder die Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Phagen.
- Die Ertragsmöglichkeiten sind bei neuen Antibiotika meist gering, weil sie als Reserve-Antibiotika möglichst selten zum Einsatz kommen sollen, um Resistenzbildungen zu vermeiden. Deshalb ist absehbar, dass sich solche neuen Antibiotika nicht allein über ihren Ertrag refinanzieren können; forschende Firmen sind daher auf Partner angewiesen, die die ökonomischen Risiken und Lasten gemeinsam mit ihnen schultern. Daher setzt sich der vfa für eine Förderung bestehender und Einrichtung neuer Public-Private Partnerships für die antibakterielle Therapieentwicklung ein. Denn in ihrem Rahmen lässt sich eine Aufteilung der wirtschaftlichen Risiken zwischen öffentlichen Einrichtungen, Stiftungen und der Industrie vereinbaren.
Die Bundesregierung hat bei der Boston Consulting Group eine Studie „Breaking through the Wall“ in Auftrag gegeben. Im Ergebnis wird empfohlen, Anreizsysteme für die gesamte Wertschöpfungskette der Antibiotikaentwicklung einzuführen. Dies wird vom vfa nachdrücklich begrüßt.
- Angemessene frühe Nutzenbewertungen und Vergütungen für neu entwickelte, auch gegen resistente Bakterien wirksame Antibiotika. Das bedeutet, dass die frühe Nutzenbewertung insbesondere auf die Anwendung gegen resistente Bakterien und nicht primär gegen empfindlicher Bakterien abhebt, bei denen auch ältere Antibiotika wirksam sind.

C) Neue Antibiotika

Markteinführungen der letzten Jahre

Seit 2011 wurden in Deutschland 11 neue Antibiotika, die auch gegen resistente Bakterien wirken, eingeführt: zuletzt 2016 ein Antibiotikum gegen Haut- und Weichteilinfektionen durch grampositive Bakterien und MRSA sowie ein weiteres Antibiotikum gegen komplizierte Hautinfektionen durch grampositive Bakterien (auch MRSA) und 2017 ein Kombinationspräparat aus einem Antibiotikum und einem Betalactamase-Inhibitor gegen Atemwegs-, Harnwegs- und Bauch-Infektionen durch gramnegative Bakterien (auch solche

mit bestimmten Betalactamase-Resistenzen oder mit Klebsiella pneumoniae-Carbapenemase) inkl. Pseudomonas.

Seite 5/9

Ende 2013/ Anfang 2014 erfolgte die Zulassung und Markteinführung von gleich drei Tuberkulosemedikamenten. Mit diesen Medikamenten stehen erstmals seit 1995 wieder neue Therapieoptionen bei der multiresistenten Tuberkulose zur Verfügung.

Für zwei neue Breitband-Antibiotika laufen in der EU derzeit die Zulassungsverfahren; weitere Antibiotika, die sich gleichzeitig gegen mehrere Keime richten, befinden sich in unterschiedlichen Phase der vorklinischen und klinischen Prüfung, auch in Phase III. Hinzu kommen noch Antibiotika und andere antibakterielle Mittel, die sich speziell gegen einzelne Problemkeime (z.B. Clostridium difficile) richten. Einen Überblick über laufende Entwicklungsprojekte kann man sich auf der vfa-Website verschaffen¹.

Neben der Erprobung neuer Antibiotika werden derzeit auch neue Darreichungsformen für schon länger verfügbare Antibiotika entwickelt, etwa inhalierbare Präparate gegen Lungeninfektionen.

Aktuelle Herausforderungen

Eine Reihe von Problemkeimen stellen eine besondere Herausforderung dar. Dazu zählen multiresistent gewordene Stämme sogenannter gramnegativer Bakterien wie Klebsiellen und Acinetobacter (die x bzw. y verursachen), aber auch die Erreger von jeher schwer therapierbare Infektionen wie Pseudomonas in der Lunge von Mukoviszidose-Patienten.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat im Februar 2017 eine Prioritätenliste² mit insgesamt 12 resistenten Problemkeimen veröffentlicht, gegen die besonders dringend neue Antibiotika benötigt werden. An ihrer Entwicklung war die Universität Tübingen – gefördert vom Bundesgesundheitsministerium – maßgeblich beteiligt. Seither stellt sie für internationale Beratungen wie bei den G20-Gesprächen der Gesundheitsminister 2017 ein Referenzdokument dar.

Auch die Tuberkulose bereitet trotz der genannten Fortschritte global große Probleme. Denn nach wie vor sind multiresistente Keime auf dem Vormarsch, und schon die nicht-resistenten Erregerstämme können nur mit einer langwierigen Therapie behandelt

¹ www.vfa.de/neue-antibiotika (Daten werden fortlaufend aktualisiert)

² http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1

werden, die viele Patienten nicht durchhalten können. Deshalb werden für die globale Gesundheit dringend weitere und schnell wirksame TB-Therapie-Regimes gebraucht.

Seite 6/9

D) Anstrengungen für mehr Antibiotika-Forschung

Trotz der Erfolge in einigen Therapiebereichen und den kontinuierlichen Markteinführungen neuer Antibiotika über die letzten Jahre besteht nach wie vor großer Bedarf an weiteren Antibiotika vor allem mit neuen Wirkmechanismen, weil sich die Resistenzsituation auch in Zukunft verschärfen dürfte. Um diesen Herausforderungen zu begegnen, gibt es sowohl auf nationaler als auch auf europäischer und internationaler Ebene zahlreiche Strategien und Allianzen, die die Antibiotika-Forschung vorantreiben sollen. Nachfolgend werden einige davon vorgestellt.

Strategien auf nationaler Ebene

Die **Deutsche Antibiotika-Resistenz-Strategie (DART)** von 2008 (2015 weiterentwickelt zu DART 2020) definiert konkrete Ziele und Maßnahmen, die den Hauptursachen der Resistenzentwicklung systematisch entgegenwirken sollen. Ein erklärtes Ziel ist dabei auch die Verstärkung der Forschungsanstrengungen zu Antibiotika-Resistenzen einschließlich der Förderung der Entwicklung neuer Antibiotika.

Im August 2017 haben die Akademie der Wissenschaften in Hamburg und die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina die Publikation „Antibiotika-Forschung 5 Jahre danach - Was hat sich getan, was bleibt zu tun?“ veröffentlicht³. Hierin wird über eine Reihe von neu etablierten Forschungs- und Entwicklungsinfrastrukturen berichtet, beispielsweise über das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und das Konsortium InfectControl 2020.

Strategien auf internationaler Ebene

Entsprechende Analysen der Bedrohungssituation und Aufrufe zu Maßnahmen gegen die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen gibt es auch auf internationaler Ebene, z. B. von der WHO. Diese hat bereits mehrfach vor den Folgen eines Post-Antibiotika-Zeitalters gewarnt.

Die Bundesregierung hat dieses Thema beim G7-Gipfel (Gruppe der sieben bedeutendsten Industrienationen) in Deutschland im Juli 2015 vorangetrieben, und im Oktober 2015 wurde als Ergebnis

³ https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017_Diskussionspapier_Antibiotika.pdf

des G7-Gesundheitsministertreffens die **"Berliner Erklärung zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen"** (Berlin Declaration on Antimicrobial Resistance – Global Union for Antibiotics Research and Development (GUARD)) verabschiedet.

Darin wurden von den G7-Staaten eine Reihe von Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen verabredet, die von einer Stärkung der Prävention und Förderung des sachgerechten Einsatzes von Antibiotika bis zur Prüfung von globalen Produktentwicklungspartnerschaften reichen.

Im Januar 2016 hat sich die Pharma-, Biotech- und Diagnostika-Industrie beim *World Economic Forum* in Davos zu einer Ausweitung der Anstrengungen gegen die wachsende Resistenzproblematik gemeinsam mit der Politik bekannt. Mehr als 80 Unternehmen sowie zahlreiche Industrieverbände haben dazu die **"Declaration by the Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostics Industries on Combating Antimicrobial Resistance"** unterzeichnet – unter ihnen auch der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa).

Die Deklaration verlangt mehr Anstrengungen für einen verantwortungsvollen Umgang mit den vorhandenen Antibiotika und den Einsatz von mehr Erregerdiagnostik, mit deren Hilfe das jeweils am besten geeignete Mittel ausgewählt werden kann. Die Deklaration soll alle zwei Jahre im Lichte der internationalen Entwicklungen aktualisiert werden.

Die im gleichen Jahr wie die Deklaration verabschiedete **"Industry Roadmap to Combat Antimicrobial Resistance"** präzisiert das Vorgehen. Den Fortschritt monitoriert die im Mai 2017 beim internationalen Pharmaverband IFPMA gegründete „AMR Industry Alliance“ mit mehr als 100 Mitgliedsunternehmen.

Auf Initiative von Deutschland wurden Antibiotika-Resistenzen auch beim G20-Gipfel im Juli 2017 thematisiert. Inzwischen wurde der **"Global Collaboration Hub on Research and Development on AMR"** mit Sitz in Berlin gegründet.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF kündigte an, die Initiative in den nächsten zehn Jahren mit bis zu 500 Millionen Euro zu unterstützen.

Um die Entwicklung neuer Antibiotika zu beschleunigen, harmonisieren derzeit die drei großen Zulassungsbehörden (USA, EU und Japan) ihre Zulassungsanforderungen.

Public-Private-Partnerships und weitere Initiativen

Seite 8/9

In den letzten Jahren sind zunehmend sog. Public-Private-Partnerships (PPPs) ins Leben gerufen worden, um die Entwicklung neuer Antibiotika voranzutreiben. Hier ist zunächst das umfassende Forschungsprogramm „**NewDrugs4BadBugs**“ im Rahmen der *Innovative Medicines Initiative* (IMI) zu nennen. IMI ist eine Public-Private Partnership der Europäischen Kommission und der forschenden Pharmaindustrie in Europa. Von den insgesamt 2 Mrd. Euro Gesamtbudget für IMI sind sogar 760 Mio. Euro – und damit das bei weitem größte Volumen – für den Bereich Infektionsforschung vorgesehen.

COMBACTE ist ein Teilprogramm des Projekts ND4BB, an dem 5 Pharma-Unternehmen beteiligt sind. Es fokussiert zunächst u. a. auf eine Weiterentwicklung des Designs klinischer Antibiotika-Studien und organisiert einen umfassenden Informationsaustausch (insbesondere über gescheiterte Projekte) unter den beteiligten akademischen und industriellen Partnern, um die Chancen für die Neuentwicklung von Antibiotika zu erhöhen. Dabei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Erfindung neuer Mittel speziell gegen gramnegative Bakterien und im Rahmen des Ende 2014 gestarteten Programms „**Drive AB**“ werden Wege für die Beförderung der Antibiotika-Forschung gesucht und auf ihre Praxistauglichkeit geprüft. Unter anderem wurden neue ökonomische Modelle für die Entwicklung antimikrobieller Substanzen entwickelt⁴. Von den bisherigen Ergebnissen der Modellierungen wird den sogenannten *Market Entry Rewards* eine große Bedeutung beigemessen. Diese könnten zukünftig in besonderem Maße einen Anreiz zur Antibiotika-Entwicklung schaffen, weil die Refinanzierung der Forschungsprojekte gewährleistet wäre.

2016 wurde **CARB-X** (Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator) ins Leben gerufen⁵. CARB-X soll weltweit Projekte zur Entwicklung neuer Antibiotika und anderer antibakterieller Medikamente sowie von Impfstoffen und Diagnostika zur Vermeidung bzw. Erkennung bakterieller Infektionen fördern. Insbesondere die frühen Phasen von Forschungsprojekten von der Wirkstofferrfindung bis zur Erprobung mit Gesunden in Phase I sollen gefördert werden. Anfangs wird sich CARB-X dabei auf gramnegative Bakterien konzentrieren.

Die 2016 von der WHO und der Drugs for Neglected Diseases *initiative* (DNDi) gegründete Initiative **GARDP** (Global Antibiotic Research and Development Partnership) will durch Weiterentwicklung

⁴ <http://drive-ab.eu/drive-ab-outputs/>

⁵ https://www.medicalcountermeasures.gov/media/36913/15_merkeley_carb-x.pdf

bekannter Wirkstoffe im Zeitraum von 2017 bis 2023 bis zu vier neue Behandlungsoptionen entwickeln. Außerdem soll der Markteintritt von Medikamenten mit neuen Wirkstoffen beschleunigt werden⁶. Damit soll eine robuste Pipeline präklinischer und klinischer Entwicklungs-Kandidaten aufgebaut werden. Das Projekt stellt insgesamt 270 Millionen Euro für Forschungs- und Entwicklungsprogramme zur Verfügung, wobei ein großer Teil des Geldes aus Deutschland stammt.

Im Oktober 2016 haben sich zwei deutsche und ein australischer akademischer Partner zur strategischen Allianz **iCAIR** zusammengeschlossen; u.a. mit Beteiligung des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM in Hannover. Die Allianz iCAIR (Fraunhofer International Consortium for Anti-Infective Research) wird künftig als enger Verbund neue antiinfektive Therapien von der Identifikation therapeutischer Zielstrukturen bis hin zum präklinischen Machbarkeitsnachweis voranbringen.

Einen detaillierten Überblick über nationale, europäische und internationale Programme zur Förderung und Koordination der Antibiotika-Entwicklung bietet auch das 2016 von der WHO herausgegebene Dossier "Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development"⁷.

Stand: 11.2017

⁶ https://www.gardp.org/wp-content/uploads/2017/05/GARDP_Business_Plan_2017-2023.pdf

⁷ http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016.pdf