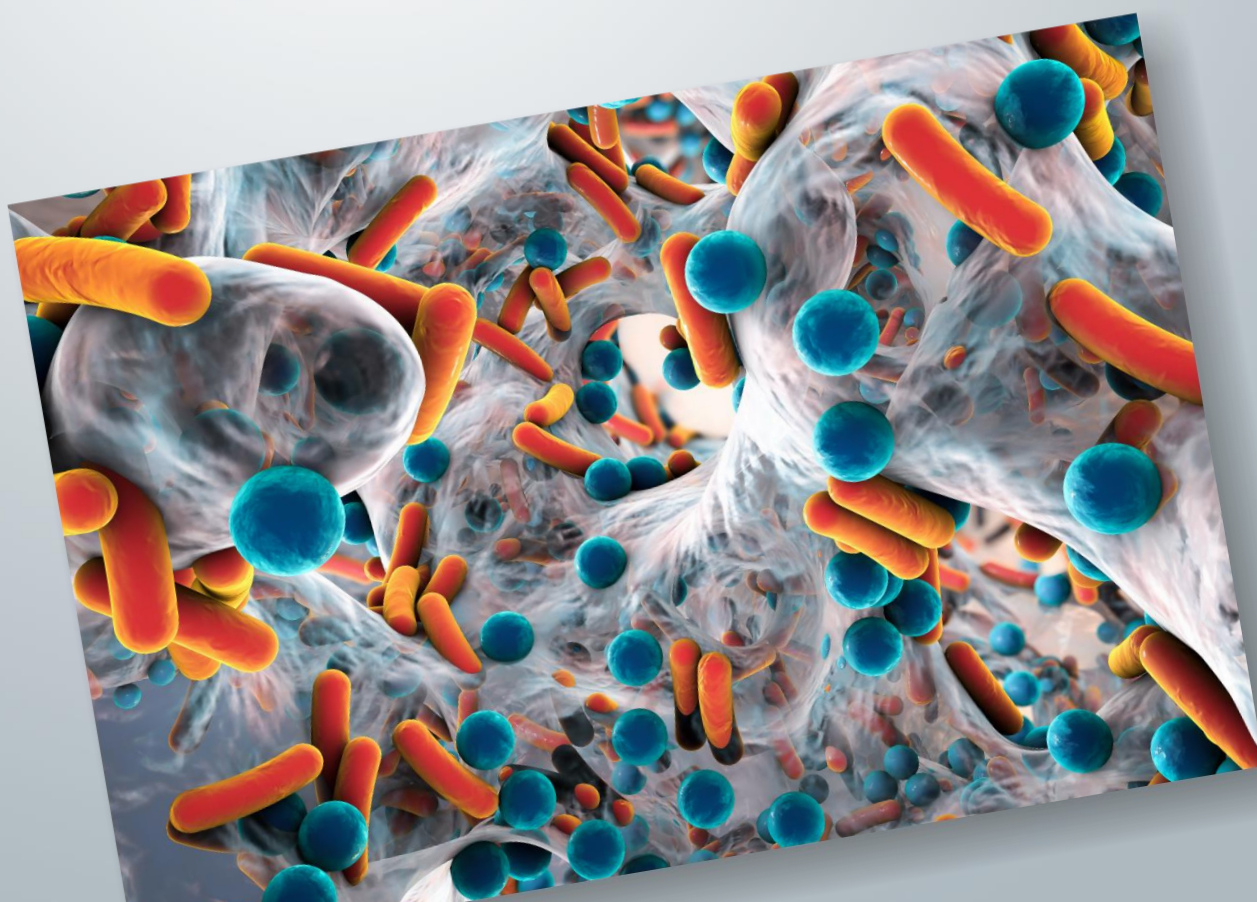


# apoFokus

Gesundheitsthemen im Blickpunkt



## Antibiotika – Neue Wege finden

- > Antibiotika am Limit
- > Resistenzlage wird immer kritischer
- > Düstere Aussichten oder Schimmer am Horizont?

*Titelfoto: Thinkstock, Kollektion iStock, Fotograf: Dr. Microbe*

*Die Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG (im Folgenden auch apoBank genannt), Düsseldorf, wird beaufsichtigt durch die Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht (BaFin), Graurheindorfer Straße 108, 53117 Bonn und Marie-Curie-Straße 24 - 28, 60439 Frankfurt am Main sowie die Europäische Zentralbank (EZB), Sonnemannstraße 20, 60314 Frankfurt am Main.*

*Die in diesem apoFokus enthaltenen Informationen stellen keine Anlageberatung dar. Sie zielen nicht auf das individuelle Anlageprofil des Empfängers ab, sondern enthalten allgemeine Informationen, die eine selbstständige Anlageentscheidung erleichtern sollen. Mit dem apoFokus ist keine Aufforderung zum Kauf oder Verkauf verbunden.*

*Der apoFokus beruht auf von uns nicht überprüfbaren, allgemein zugänglichen Quellen, die wir für zuverlässig halten. Die vorliegende Publikation gibt unsere unverbindliche Auffassung über den Markt und die Produkte zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses wieder. Die Inhalte sind sorgfältig recherchiert. Eine Haftung / Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann im Einzelfall aber nicht übernommen werden.*

*Ob und in welchem zeitlichen Abstand eine Aktualisierung dieser Ausarbeitung erfolgt, ist vorab nicht festgelegt. Eine Pflicht zur Aktualisierung besteht nicht.*

*Nachdruck nur mit Genehmigung der Deutschen Apotheker- und Ärztebank.*

## Inhalt

Dramatische Zuspitzung von Antibiotika-Resistenzen	4
Resistenzlage wird immer kritischer	6
Düstere Aussichten oder Schimmer am Horizont?	16
Neue Wege gehen	18
Die Zukunft	22

### Dramatische Zuspitzung von Antibiotika-Resistenzen

---

## Dramatische Zuspitzung von Antibiotika-Resistenzen

### Fehlende Antibiotika

Die Lage ist mittlerweile ernst, gegen die letzten Reserve-Antibiotika (Vancomycine und mittlerweile auch Colistin) sind Resistenzen aufgetreten. Ärzte in Kliniken und Praxen sind in manchen Fällen nicht mehr in der Lage, ein geeignetes Antibiotikum einzusetzen.

Es besteht die unbestreitbare Notwendigkeit neuer Antibiotika, um einer potenziellen Gefahr der Nichttherapierbarkeit und möglicherweise dem Ausbruch von Epidemien entgegenzutreten. Diese Bedrohung ist keine lokale, sondern eine globale Herausforderung für alle Länder und deren jeweilige Bevölkerung.

Die Auswirkungen sind heute bereits mehr als sichtbar: Die Zunahme der antimikrobiellen Resistenzen (AMR), nicht nur bei Bakterien, sondern auch bei Viren und Pilzinfektionen, führt jährlich weltweit zu ca. 700.000 Todesfällen. Die Anzahl könnte zukünftig weiter steigen.

### CDC USA

Die Centers of Disease Control and Prevention (CDC) in den USA ist eine Bundesbehörde des amerikanischen Gesundheitsministeriums. Im Jahr 2013 schätzte die Behörde für die USA, dass sich jährlich zwei Millionen Menschen mit antibiotikaresistenten Keimen infizieren und mindestens 23.000 Menschen durch diese Keime sterben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezifferte die Anzahl der Todesfälle auf 25.000 für die EU (2017).

### G20-Gipfel

Wie wichtig dieses Thema mittlerweile geworden ist, kann man am letztjährigen G20-Gipfel in Hamburg feststellen. Ein Punkt auf der Tagesordnung beschäftigte sich mit dem Thema Antibiotikaresistenzen und Gesundheitssicherheit, ein echtes Novum.

### DART 2020

Letztlich war es eine Fortführung der im Jahr 2015 in Deutschland verabschiedeten „Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“. In die gleiche Richtung schlägt auch die WHO Alarm. Sie hat eine Liste und ein Ranking der gefährlichsten Erreger, bei denen dringend neue Wirkstoffe benötigt werden, erstellt.

Erschreckend ist allerdings, dass seit dem Jahr 2000 keine neuen Antibiotika mehr entdeckt wurden. Alle „neu“ zugelassenen Wirkstoffe sind Derivate bereits bekannter Antibiotika-Klassen.

### Gesundheitskosten

Neben diesem besorgniserregenden aktuellen Zustand in der Therapie von Infektionskrankheiten sind auch die ökonomischen Auswirkungen nicht zu un-

#### Reserve-Antibiotika

terschätzen. Die amerikanische CDC schätzt die jährlichen direkten Gesundheitsausgaben, verursacht durch die Antibiotikaresistenzen, in einer Größenordnung von bis zu 20 Mrd. USD. Hinzu kommen die Produktivitätsverluste in Höhe von ca. 35 Mrd. USD.

Jedoch ist auch der wirtschaftliche Aspekt für die forschenden Unternehmen nicht außer Acht zu lassen. Der Einsatz von Antibiotika ist zeitlich meistens auf 7 bis 10 Tage begrenzt. Aufgrund der Generika, die zuerst eingesetzt werden, sind die Umsätze der neu zugelassenen Präparate eher gering.

Des Weiteren werden neu entwickelte Derivate oder zukünftig auch neu entdeckte Antibiotika-Klassen nach erfolgreicher Zulassung durch die Behörden als neues Reserve-Antibiotikum angesehen. Dies bedeutet, dass die Neuen nur im Notfall eingesetzt und die Unternehmen erst einmal keine großen Umsätze erwirtschaften werden. Eine zusätzliche Behinderung für die Investition in Forschung und Entwicklung von neuen Antibiotika.

Neben dem Auffinden von neuen Wirksubstanzen, die die Resistenzen überwinden, sind die Aufwendungen für Forschung und Entwicklung und die bestehenden Zulassungshürden große Herausforderungen für das Segment Antibiotika. Hinzu kommen die ökonomischen Unwägbarkeiten auf der Unternehmensseite. Der Produktivitätsausfall von Patienten neben den hohen zusätzlichen Gesundheitskosten bei der Therapie von resistenten Infektionen verursacht zusätzliche Kosten.

Der wichtigste Aspekt ist jedoch die Heilung der betroffenen Patienten. Aufgrund der Entdeckung von Antibiotika in Kombination mit den etablierten Hygienestandards konnte in den letzten fast 90 Jahren die Lebenserwartung dramatisch gesteigert werden.

Aktuell scheint es so, dass alle Beteiligten an einem Strang ziehen und eine Lösung finden wollen. Allerdings drängt die Zeit, denn die Entwicklung eines neuen Antibiotikums erfordert, wie bei anderen Wirkstoffen, ebenfalls ein Zeitfenster von 8 bis 10 Jahren, die Wirksamkeit der Substanz vorausgesetzt.

Der nachfolgende Fokus soll die aktuelle Situation in der F&E näher beleuchten und die potenziellen neuen Strategien zur Bekämpfung der resistenten Bakterien aufzeigen.

### Resistenzlage wird immer kritischer

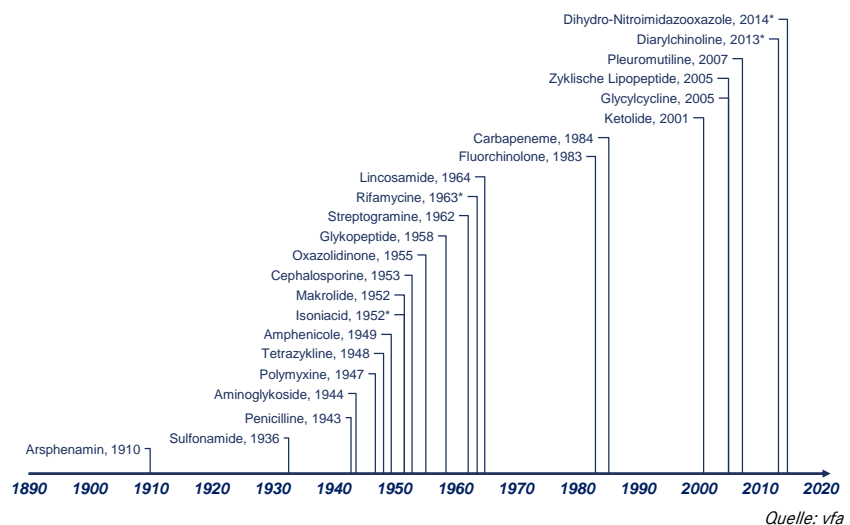
### Resistenzlage wird immer kritischer

Die zunehmende Krise der Antibiotikaresistenzen verlangt nach neuen Wegen, um sie zu lösen. Warum neue? In den letzten Jahren sind wenige neue Antibiotika zugelassen worden, und es handelte sich auch nur um so genannte „me too“-Präparate, die chemische Grundstruktur der Antibiotikaklassen ist gleich geblieben. Die synthetisch veränderten Wirkstoffe, sog. Derivate, überwinden nur selten die vorhandenen Resistenzmechanismen. Gelingt es ihnen dennoch, treten sehr schnell neue Barrieren auf und inaktivieren die Wirksubstanzen.

#### Historie

Die Erfolgsgeschichte der Antibiotika beginnt, lässt man das Arsphenamin (1910) von Paul Ehrlich außen vor, mit der Entdeckung des Penicillins im Jahr 1928. Jedoch erst im Jahr 1941, durch die Chemiker Chain und Florey, die eine Großproduktion ermöglichten, erlangte das Penicillin Weltruhm. Alle drei Forscher erhielten 1945 den Nobelpreis für Medizin.

In den darauffolgenden Jahren wurde die Forschung auf dem Gebiet der Antibiotika intensiviert und führte zur Entdeckung zahlreicher neuer Antibiotikaklassen. In der nachfolgenden Grafik sind die Klassen mit ihren Entdeckungsjahren aufgeführt:



#### Wirkprinzipien

Es existieren zwei Wirkprinzipien der Antibiotika: zum einen bakterizid, d. h. die Bakterien werden abgetötet und zum anderen bakteriostatisch, d. h. die Vermehrung wird verhindert.

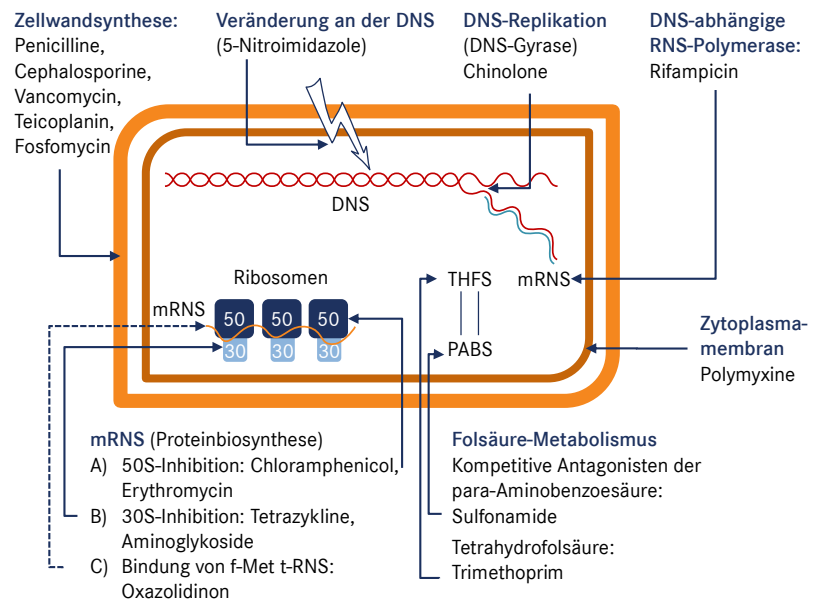
Resistenzlage wird immer kritischer

Die Angriffspunkte der antimikrobiellen Substanzen sind vielfältig. Sie greifen aktiv

- > in die Zellwandsynthese,
- > in die Struktur und Funktion der Zellmembran,
- > in die Proteinbiosynthese,
- > in die Struktur und Funktion der DNS,
- > in die Folsäuresynthese sowie
- > in die Transkription (RNS-Polymerase)

ein.

## Angriffspunkte der Antibiotika



Quelle: apoBank

Allerdings wirken die verschiedenen Antibiotika-Klassen nicht gleichermaßen. Dies liegt daran, dass zwei verschiedene Bakterienaufbaustrukturen existieren: die Grampositiven (mit Zellmembran) und die Gramnegativen (mit Zellwand). Die gramnegativen Bakterien besitzen eine Zellwand mit Porin-Poren, diese fehlt bei den Grampositiven.

Entdeckt wurde dieses Phänomen von Hans Christian Gram, einem dänischen Bakteriologen. Seine Färbetechnik (Gramfärbung) bietet im Labor unschätzbare Vorteile, da nach erfolgter Diagnostik nicht nur eine Klassifizierung, sondern auch ein passendes Antibiotikum eingesetzt werden kann.

Resistenzlage wird immer kritischer

---

### Resistenzmechanismen

Grundsätzlich handelt es sich bei den Abwehrstrategien, die wir als Resistenzen bezeichnen, um Überlebensmechanismen der Bakterien oder Pilze. Die Organismen bilden in ihrem Sekundärstoffwechsel Wirkstoffe, die sie vor der Zerstörung oder Beschädigung durch andere Lebewesen schützen.

Nachfolgend werden einige Mechanismen der Inaktivierung von Antibiotika beschrieben.

#### Alternative Proteine

Beim Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind für die Synthese des Mureins, ein essenzieller Bestandteil zum Aufbau der Bakterienzellwand, die Penicillin-Bindeproteine (PBP) notwendig. Für die Eliminierung des MRSA Bakteriums werden  $\beta$ -Lactam Antibiotika eingesetzt. Aufgrund von Mutationen entstehen neue Varianten des PBP, so dass diese Antibiotika nicht mehr wirken können.

#### Inaktivierende Proteine

Manche Bakterien produzieren so genannte  $\beta$ -Lactamasen, d. h. der  $\beta$ -Lactam Ring des Antibiotikums wird zerstört und damit inaktiviert. Gerade Penicilline und Cephalosporine werden so unwirksam. Diese Fähigkeit kann über das bakterieneigene Plasmid untereinander übertragen werden. Um wieder eine antibakterielle Wirkung zu gewährleisten, werden Kombinationen aus einem Antibiotikum und einem  $\beta$ -Lactamase Inhibitor eingesetzt, beispielsweise Amoxiclav.

#### Verlust der Bindungsaktivität

Streptomycin greift beispielsweise in den Translationsmechanismus (Übersetzungsschritt der RNS in ein Protein) der Bakterienzelle durch Bindung an die 30s Untereinheit des 70s Ribosoms ein. Aufgrund der Deformation der Untereinheit wird die gesamte Translation geschädigt und verhindert die Vermehrung des Bakteriums. Wird jedoch die Bindungsdomäne des Proteins modifiziert, kann das Streptomycin nicht mehr effektiv anbinden und ist damit inaktiv.

#### Efflux Pumpen

Efflux Pumpen sind ein etablierter Schutzmechanismus von Bakterien, um in ihrem Milieu zu überleben. Die Aufgabe der Pumpen ist das Herausbefördern fremder bzw. schädlicher Substanzen aus dem Bakterieninnern, um einer Vernichtung vorzubeugen. Dies gilt gleichermaßen auch für Antibiotika.

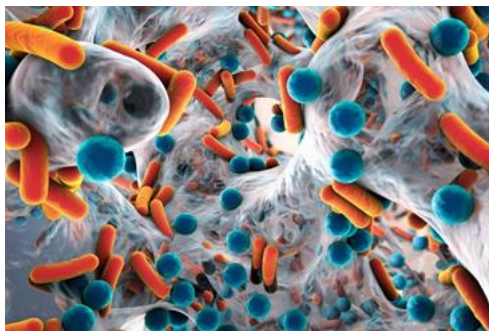




Resistenzlage wird immer kritischer

---

Das nachfolgende Bild zeigt Stäbchen- und Kokken-Bakterien in einem Biofilm:



Quelle: iStocks

Applizierte Antibiotika können zwar die Matrix durchdringen, jedoch bedingt durch die einerseits vorhandenen Resistenzen und andererseits des langsamen Wachstums der Bakterien ihre Wirkung verfehlen.

Zusätzliche Faktoren, die zur aktuellen Resistenzlage beitragen

### Landwirtschaft

Antibiotika sind in der Landwirtschaft bzw. Tiermedizin ein effektives Mittel, um Infektionen zu behandeln. Jedoch werden die Substanzen meistens zu häufig, zu viel und zu schnell eingesetzt, sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe. Durch diesen Selektionsdruck entstehen schneller Resistenzen, die letztlich auf den Menschen übertragen werden.

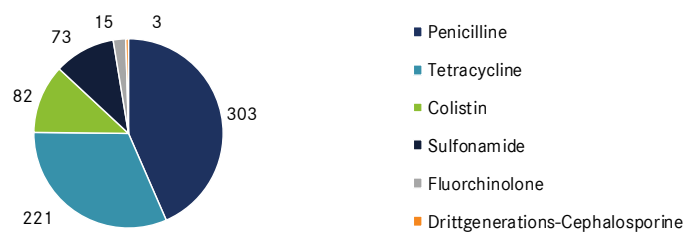
In einem ersten Schritt sollte die Verbreitung von Antibiotika in der Landwirtschaft reduziert werden. Aufgrund dessen hat sich der Verbrauch der Substanzen von 2011 bis zum Jahr 2015 mehr als halbiert.



- > 2011 – über 1.700 Tonnen in der Tierhaltung
- > 2014 – 1.240 Tonnen
- > 2015 – 837 Tonnen

Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

In der Grafik sind die eingesetzten Antibiotikaklassen aufgelistet:



Quelle: Bundesamt für Verbraucher-schutz und Lebensmittelsicherheit

Jedoch hat sich im gleichen Zeitraum die Verwendung von Fluorchinolonen und Drittgenerationscephalosporinen mehr als verdreifacht. Da diese Antibiotikagruppen sehr stark in der Humanmedizin eingesetzt werden, ist die Volumenzunahme als kontraproduktiv für die Resistenzbildung anzusehen.

### AMG - Novelle

Aufgrund der dramatischen Entwicklung von Resistenzen hat die Bundesregierung eine Verordnung verabschiedet (01.03.2018 – 16. AMG Novelle), die den Antibiotikaverbrauch in der Landwirtschaft zukünftig einschränkt.

Diese beinhaltet das Verbot der Umwidmung von bestimmten Antibiotika, die für die Behandlung von Infektionskrankheiten des Menschen besonders bedeutsam sind („Reserve-Antibiotika“). Des Weiteren besteht die Verpflichtung, in bestimmten Fällen ein Antibiogramm vor der Behandlung zu erstellen zusätzlich der Informations- und Nachweispflicht durch den Tierarzt.

Auf ein Verbot bestimmter Antibiotika wurde aus Gründen des Tierschutzes allerdings verzichtet. Im Gegensatz dazu findet in Dänemark seit Jahren eine klare Trennung der Antibiotikabehandlung im Tierschutz und beim Menschen statt: Es darf keine Antibiotikaklasse, welche eine Zulassung für die Behandlung in der Humanmedizin besitzt, im Tierschutz eingesetzt werden. Dies soll auch Kreuzresistenzen verhindern.

### Produktionsstätten

Mittlerweile befindet sich ein Großteil der Antibiotikaproduktion in Indien oder anderen Schwellenländern. Grund dafür sind die günstigeren Produktionskosten. Allerdings wurden im Umfeld von solchen Fabriken in den Abwässern hohe Konzentrationen von antibiotisch wirksamen Vorstufen oder der Wirkstoff selbst gefunden.

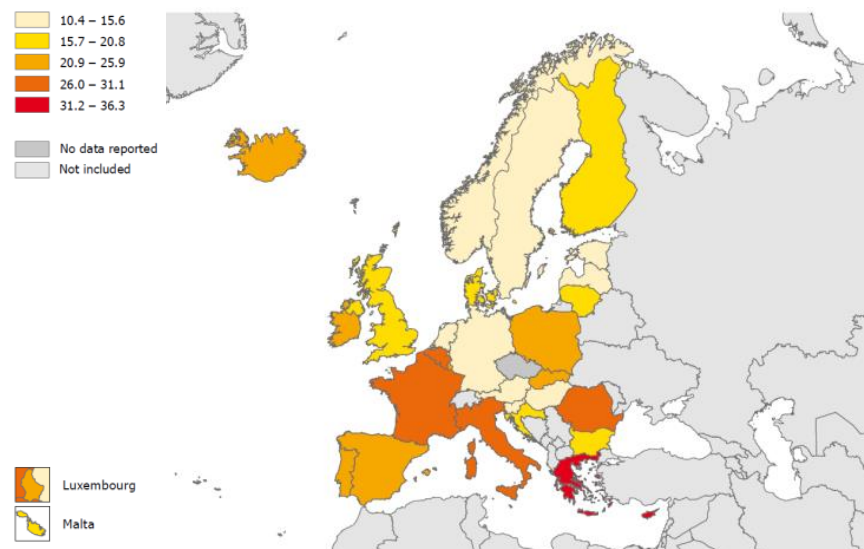
### Resistenzlage wird immer kritischer

Durch diese Verbreitung entstehen vor Ort Resistenzen, die auch auf den Menschen beispielsweise über die Nahrungskette übertragen werden. Aufgrund der Mobilität des Menschen (Tourismus, Geschäftsleben) werden diese Resistenzen global „verteilt“.

#### Nosokomiale Infektionen

Die Resistenzlage gerade bei nosokomialen Infektionen erweist sich als sehr problematisch. In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen treten gehäuft Infektionen mit Problemkeimen auf. Gerade auf Intensivstationen ist dies nicht verwunderlich. Einerseits spielt die Hygiene in diesen Einrichtungen eine essenzielle Rolle, andererseits werden viele resistente Bakterien auch durch Patienten in die Kliniken getragen.

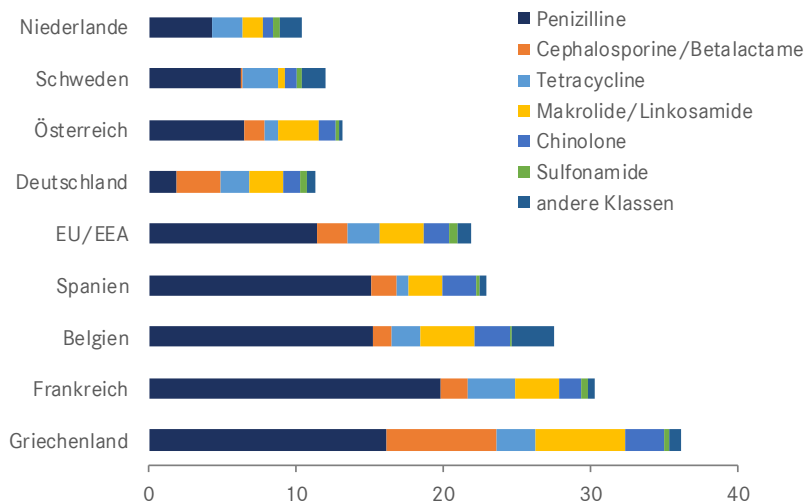
Bezeichnend hierfür ist auch der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika. Auf der nachfolgenden Karte ist der Verbrauch, nach der Methode des defined daily dose (DDD) – die angenommene durchschnittliche tägliche Dosis eines Antibiotikums in der Hauptindikation – in Europa aufgezeigt (DDD pro 1.000 Einwohner/Tag im ambulanten Sektor – 2016):



Quelle: UN FAO

In den skandinavischen Ländern, dem Baltikum, den Niederlanden, Deutschland und Österreich sowie Slowenien und Ungarn ist der Verbrauch am niedrigsten, in Griechenland und Zypern am höchsten.

Nachfolgend sind die Anteile der verschiedenen Antibiotika-Klassen am Gesamtverbrauch (DDD/1.000 Einwohner) aufgelistet:



Quelle: ecdc (European centre for disease prevention and control (2016))

Des Weiteren werden standardmäßig nach Operationen Antibiotika zur Prophylaxe eingesetzt, meist über mehrere Tage und in Kombinationen. Aufgrund dessen entsteht in der körpereigenen Flora ein Selektionsdruck, der ebenfalls zu Resistenzen führen kann.

Der breite Einsatz von Antibiotika führte zu einer deutlichen Zunahme von multiresistenten Erregern. In diesem Zusammenhang wurden die am häufigsten auftretenden Problemkeime von nosokomialen Infektionen unter dem Sammelbegriff ESKAPE zusammengefasst.

## ESKAPE

Der Begriff **ESKAPE** umfasst folgende Pathogene: **E**nterococcus faecium, **S**taphylococcus aureus, **K**lebsielle pneumoniae, **A**cinetobacter baumannii, **P**seudomonas aeruginosa und **E**nterobacter. Letztlich entsteht ein Teufelskreis, da die Zunahme der Resistenzen einen breiten Einsatz von verschiedenen Antibiotika gleichzeitig erfordert, um die Pathogene zu vernichten. Aufgrund dessen werden unter dem Selektionsdruck neue Problemkeime erzeugt, da nie alle Bakterien vernichtet werden. Damit entsteht eine neue Herausforderung bei einer Neuinfektion.

### Resistenzlage wird immer kritischer

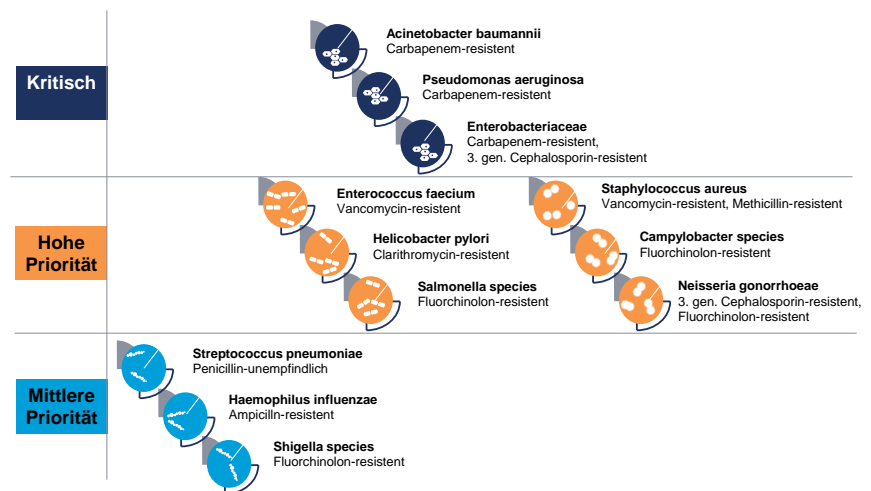
#### WHO Global Action Plan

WHO schlägt (wieder einmal) Alarm

Die Weltgesundheitsorganisation hat bereits im Jahr 2014/15 mit dem *Global Action Plan on Antimicrobial-Resistance* auf die Notsituation bzgl. der Resistenzlage Aufmerksamkeit erweckt. Die Aufforderung, in den Ländern eigene Pläne zu entwickeln, wurde teilweise aufgenommen und resultierte in Deutschland in der Initiative DART 2020.

Die Dringlichkeit der Antibiotika-Resistenzen spiegelte sich auch auf dem G20-Gipfel im Jahr 2017 wider. In der Abschlusserklärung zu Gesundheitsthemen hieß es u.a.: „... *Wir betonen, wie wichtig es ist, Forschung und Entwicklung vor allem bei den nach Feststellung der WHO bedrohlichsten Pathogenen und bei der Tuberkulose zu fördern. Wir rufen zu einer neuen internationalen Plattform für die Zusammenarbeit im Bereich Forschung und Entwicklung auf, um die Wirkung bestehender und neuer Initiativen in antimikrobieller Grundlagenforschung und klinischer Forschung sowie der Produktentwicklung zu maximieren ...*“

Bereits im Mai 2017 hatte die WHO einen Bericht publiziert, in dem sie eine Einstufung der Prioritäten von Bakterien-Resistenzen veröffentlichte. Die Einstufung ging von mittlerer Priorität bis zu den kritischen Pathogenen.



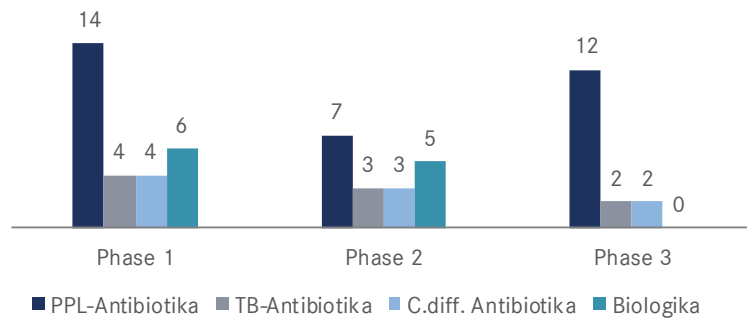
Quelle: WHO

Aufgrund dieser Liste wurde der Status quo der klinischen Forschung der Unternehmen geprüft, inklusive der Suche nach Wirkstoffkandidaten gegen *Mycobacterium tuberculosis* und *Clostridium difficile*.

**Aktuelle Forschung und Entwicklungsprojekte**

Die Untersuchung ergab, dass sich per Mai 2017 insgesamt 51 Antibiotika (auch Kombinationen) und 11 biologische Substanzen in der klinischen Prüfung befanden. Von diesen haben 42 neue Therapieprinzipien (33 Antibiotika und 9 Biologika), welche als Kandidaten gegen die Keime auf der Prioritätenliste eingesetzt werden können. Allein sieben Wirkstoffe werden in der Indikation Tuberkulose und neun in der Indikation Clostridium difficile getestet.

Nachfolgende Grafik zeigt die Wirkstoffe, die aktuell in der klinischen Prüfung Phase I – III sind (Stand Mai 2017; WHO)



PPL = priority pathogen list = Prioritätenliste der Erreger; TB = Tuberkulose; C. diff. = Clostridium difficile;

**Auswahlkriterien der WHO**

Von den 33 Antibiotika gegen die Prioritätenpathogene stuft die WHO nach ihrer Innovationsklassifizierung acht als innovativ ein, d. h. eines von vier Kriterien wurde erfüllt.

- > Es existieren keine Kreuzresistenzen zu existierenden Antibiotika.
- > Es ist eine neue chemische Klasse.
- > Es existiert eine neue Zielstruktur.
- > Es handelt sich um einen neuen Wirkmechanismus.

Nachfolgende Tabelle zeigt die acht Substanzen:

Name	klin. Phase	Antibiotika-Klasse	Applikation	Unternehmen
Vaborbactam + meropenem (Carbavance)	NDA	Boronate BLI* + carbapenem	i.v.	The Medicines Co
Lefamulin	3	Pleuromutilin	i.v. & oral	Nabriva
Gepotidacin	2	NBTI (Triazaacenaphthylene)	i.v. & oral	GSK
Zoliflodacin	2	NBTI (Spiropyrimidenetrione)	oral	Entasis
Murepavidin (POL-7080)	2	Neuer Zellmembran-Angriffspunkt	i.v.	Polyphor)
Brilacidin	2	Neuer Zellmembran-Angriffspunkt	i.v.	Innovation Pharmaceuticals
Afabicin	2	FabI-Inhibitor	i.v. & oral	Debiopharm
VNRX-5133 + unbekanntes Antibiotikum	1	Boronate BLI* + unbekanntes Antibiotikum	i.v.	VenatoRX

\* BLI = Beta Laktamase-Inhibitor

### Düstere Aussichten oder Schimmer am Horizont?

Ohne im Weiteren auf die einzelnen Wirkstoffe bzw. die restlichen Substanzen der WHO-Liste einzugehen, ist die wichtigste Feststellung, dass bei gramnegativen Pathogenen die Situation als sehr schlecht einzustufen ist. Gerade diese Stämme zeigen eine hohe Resistenzlage. Weltweit existieren derzeit fast keine oder keine Antibiotika mehr, die eine ausreichende oder überhaupt eine Wirkung zeigen.

Obwohl in den klinischen Prüfungen Phase I ein verstärkter Fokus auf die gramnegativen Keime gelegt wird, sind alle Wirkstoffe nur Modifikationen von bereits existierenden Antibiotika-Klassen. Zumeist handelt es sich auch nur um Schmalspurantibiotika, d.h. sie wirken nur gegen einzelne spezielle Pathogene oder bestimmte Resistenzen.

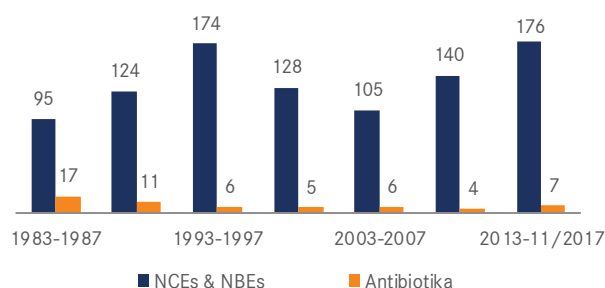
### Düstere Aussichten oder Schimmer am Horizont?

Ausgehend von der aktuellen Situation stellt sich die Frage, ob wir noch Herr der Lage sind oder die multiresistenten gramnegativen (MRGN) Pathogene den Sieg davon tragen werden?

#### Superbugs (multiresistente Pathogene)

Die momentane Situation ist kritisch, da auch die letzten Reserve-Antibiotika zunehmend keine Wirkung mehr zeigen (beispielsweise Vancomycin). Darüber hinaus zeigt auch der „Diebstahl“ des Colistins aus der Tiermedizin, welches beim Menschen nephrotoxisch wirkt, erste Resistenzen. Die Superbugs haben aktuell die Nase vorn.

Die in den vergangenen Jahren zugelassenen Antibiotika sind nicht nur an der Anzahl gering, sondern sind meist Derivate von etablierten Antibiotika-Klassen. Sie zeigen nach kurzer Einführung zumeist Kreuzresistenzen. Nachfolgend die Antibiotikazulassungen im Vergleich zu den Gesamtzulassungen von neuartigen Wirkstoffen:



NCE = new chemical entity = neuartige chemische Substanz  
NBE = new biological entity = neuartige biologische Substanz

Quelle: FDA, medicalprogress today, apobank



Düstere Aussichten oder Schimmer am Horizont?

---

<b>Neue Beta-Lactamase-Inhibitoren</b>	Die einzigen neuzugelassenen wirksamen Produkte waren zwei Beta-Laktamase-Inhibitoren, Avibactam (EMA Zulassung 2016) und Vaborbactam (FDA Zulassung 2017). Beide besitzen keinerlei antibiotische Aktivität und werden als fixe Kombinationen mit etablierten Antibiotika (mit einem Carbapenem bzw. 3. Generationscephalosporin) eingesetzt. Die sekundäre Wirkung besteht in der Nichtinaktivierung der Antibiotika durch bakterielle Beta-Laktamasen.
<b>Screening nach neuen Wirkstoffen</b>	<p>Die Pharmakonzerne haben in den letzten Jahren ein Hochdurchsatzscreening ihrer Naturstoff- und Substanzbibliothek durchgeführt. Die Erfolgsquote war ernüchternd: Nur eine einzige neue Substanz wurde gefunden, und diese wirkt nur selektiv gegen MRSA (methicillin-resistenter Staphylococcus aureus).</p> <p>Ein europäischer Pharmakonzern testete 50.000 Naturstoffextrakte gegen die Erreger Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli und MRSA. Alle gegen gramnegative Bakterien wirkenden Extrakte enthielten bekannte Verbindungen. Ein mehr als enttäuschendes Ergebnis. Anderen Antibiotika-Herstellern erging es ähnlich, lediglich zwei neuartige innovative Substanzen gegen gramnegative Keime wurden entdeckt, weiterentwickelt und befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung.</p>
<b>Siderophoren Cephalosporin</b>	In der Phase I befindet sich ein Siderophoren Cephalosporin (GSK 3342830) von GlaxoSmithKline und in Phase II Murepavidin (Pol-7080) von Polyphor. Letzteres ist nach den Innovationskriterien der WHO, neben Afabicin (einem neuartigen FabI-Inhibitor), die wichtigste Wirkstoffentwicklung gegen gramnegative Pathogene in den letzten Jahrzehnten. Diese neue Strukturklasse könnte das aktuelle Problem der fehlenden Antibiotika gegen bestimmte ESKAPE-Keime – vorerst - lösen.
<b>Topoisomerasen-Inhibitoren</b>	Geptodicain ist ein Topoisomerase II Inhibitor (NBTI), der eine neue Klasse mit einem neuen Wirkmechanismus ohne Kreuzresistenz repräsentiert. Der Angriffspunkt ähnelt dem der Flourchinolone, allerdings mit einem anderen Wirkmechanismus. Zoleflodacin gehört ebenfalls zu den neuen bakteriellen Topoisomerasen-Inhibitoren. Beide werden gegen Neisseria gonorrhoe in klinischen Prüfungen getestet.
<b>Pleuromutilin</b>	Die klinischen Phase III Studien für Levamulin (Pleuromutilin) in der Indikation Pneumonie sind abgeschlossen. Die Zulassungsunterlagen werden derzeit erstellt. Diese neue chemische Klasse ist in der Humanmedizin ein neues Antibiotikum (i.v. und oral verfügbar). Derivate werden seit Jahren bereits in der

### Neue Wege gehen

---

Tiermedizin oder topisch beim Menschen eingesetzt. Sollte eine Zulassung erfolgen, wird sich in den kommenden Jahren zeigen, inwieweit auch hier Kreuzresistenzen ausgebildet werden.

### Neue Wege gehen

Aufgrund der massiven Resistenzbildung der Pathogene und der geringen Neuentwicklungen, gerade im gramnegativen Bereich, sind neue Wege in der Therapie von bakteriellen Infektionen gefragt. Im Vordergrund steht nicht die Vernichtung der Bakterien während ihrer Vermehrung (nur dann wirken Antibiotika), sondern Faktoren, um im Vorfeld die Bakterieninfektion zu verhindern.

#### Virulenzfaktoren

Die neuen Zielansätze sind die so genannten Virulenzfaktoren, dazu gehören beispielsweise die Unterbrechung der Signalwege von Pathogenen untereinander, die Verhinderung der Infektion der Wirtszelle bzw. die Ausschüttung von Bakterientoxinen zu vermeiden. Aufgrund dessen soll die Fähigkeit, eine Infektion im Körper zu etablieren, geschwächt werden. Das Immunsystem soll durch den Zeitgewinn die Keime selbständig vernichten.

#### Quorum sensing

Bei dem Quorum Sensing handelt es sich um eine spezielle Kommunikationsform der Keime untereinander. Unter bestimmten Voraussetzungen werden chemische Signalmoleküle, so genannte Autoinduktoren, ausgesendet, die die Genexpression regulieren. Ist beispielsweise eine Bakterienpopulation groß genug, werden Gene angeschaltet, die eine gemeinsame Abgabe von Toxinen hervorrufen oder Substanzen produzieren, die einen Biofilm bilden – beides zum Schutz der Population.

Antivirulenzmedikamente sorgen dafür, dass eine Ausbildung dieser Fähigkeiten behindert und die Etablierung einer Infektion verhindert wird. Die Vermehrung der Bakterien wird dadurch nicht beeinflusst. Dem Immunsystem wird genug Zeit gegeben, gegen die Pathogene vorzugehen. Vorteile bestehen einerseits durch den fehlenden Selektionsdruck, da die Bakterien nicht vernichtet werden. Andererseits besteht für die Keime keine Notwendigkeit, einen horizontalen Gentransfer durchzuführen, und somit findet kein Austausch von Resistenzen statt.

Weiterhin dürfte das Nebenwirkungspotenzial geringer sein, weil die eigentliche Abwehr durch das körpereigene Immunsystem stattfindet. Des Weiteren

	<p>wird auch das etablierte Mikrobiom des Patienten nicht in Mitleidenschaft gezogen, da den kommensalen Bakterien (beispielsweise den Darmbakterien) diese Virulenzfaktoren fehlen.</p>
<b>Zugelassene monoklonale Antikörper</b>	<p>Einige Medikamente gegen Virulenzfaktoren sind bereits zugelassen worden. Beispielsweise Raxibacumab und Obiltoximab sind zwei monoklonale Antikörper, die gegen das Anthrax-Toxin von <i>Bacillus anthracis</i> gerichtet und in den USA zugelassen sind. In der EU ist Bezlotoxumab im Januar 2017, welches eine hohe Affinität gegen das <i>Chlostridium difficile</i> Toxin-B besitzt und dieses inaktiviert, zugelassen.</p> <p>Jedoch ist die Eindämmung der Virulenzfaktoren alleine keine ausreichende Therapie. Der Einsatz von Antibiotika ist weiterhin notwendig. Durch die Kombination hat das Antibiotikum eine viel bessere Wirkungsweise und führt schneller zur Heilung des Patienten.</p>
<b>Superantigene</b>	<p>Als Superantigene werden Antigene bezeichnet, die eine antigen-unabhängige Aktivierung der T-Lymphozyten verursachen. Dadurch wirken sie als Toxine. Beispielsweise lösen auch Staphylokokken-Enterotoxine (A, B, TSST-1) eine IgE-vermittelte Histamin-Freisetzung und somit Entzündungsreaktionen verstärkt aus. Auch bei <i>Streptococcus pyogenes</i> wurde das Exotoxin A (SEPA) nachgewiesen, bei dem es nicht zu einer Produktion von neutralisierenden Antikörpern durch das Immunsystem kommt. Aufgrund dessen kann es zu einem septischen Schock kommen bzw. zum Tode führen.</p>
<b>AB-103</b>	<p>Eine neuartige Substanz (AB-103) ist ein CD-28 Peptid Antagonist, der die inflammatorische Antwort nicht inhibiert, sondern moduliert. D. h. durch eine Rezeptorbesetzung von CD-28 an den T-Zellen wird die Aktivierung durch Superantigene verhindert. Dieser neuartige Wirkmechanismus wird derzeit bei schwerwiegenden Infektionen getestet. Dieser ist nicht direkt gegen den Erreger gerichtet, sondern unterstützt den Wirt für eine ausreichende Immunantwort. Der Einsatz kann sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Pathogene erfolgen.</p>
<b>Bakteriophagen</b>	<p>Erleben die natürlichen Feinde der Bakterien zukünftig eine Renaissance? Gerade in der aktuellen Situation über multiresistente Erreger lebt die Diskussion neu auf. Es werden Initiativen für einen potenziellen Einsatz gestartet.</p> <p>Die hochspezialisierten Phagen können sich nicht selbstständig vermehren. Sie sind auf ihre Wirte, die Bakterien, angewiesen. Bakteriophagen sind hochspezialisiert, d. h. sie benötigen das eine für sie bestimmte Bakterium, um</p>

### Neue Wege gehen

---

eine Vermehrung durchführen zu können. Nach der Infektion wird die Replizierung so lange durchgeführt, bis das Bakterium „aufplatzt“ und dadurch zerstört wird.

Es gibt zwei verschiedene Arten von Bakteriophagen: Der lytische wie beispielsweise der T4-Phage. Durch seinen aggressiven Vermehrungszyklus wird das Bakterium schnell zerstört. Im Gegensatz dazu integriert sich der lambda-Phage in das Genom des Wirtes. Mit jeder Teilung verbleibt der genetische Code im neu entstandenen Bakterium. Erst unter bestimmten Bedingungen wird dieser Pro-Phage aktiviert und zerstört dann ebenfalls seinen Wirt.

#### Compassionate Use

Innerhalb der EU existiert nur in Polen am Ludwik Hirsfeld Institut die Möglichkeit, sich einer Phagen-Therapie als so genannte „Compassionate Use“ zu unterziehen. Darunter versteht man den Einsatz von (noch) nicht zugelassenen Arzneimitteln an aushospitalisierten Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen.

Ein breiter Einsatz der Phagen-Therapie wird in Georgien und in Russland durchgeführt. Das in Tiflis ansässige Georgiy-Eliava-Institut für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie wurde 1936 gegründet und besitzt weltweit die größte Sammlung an Bakteriophagen.

#### Phagoburn-Studie

Im Jahr 2009 wurde die Non-Profit-Organisation P:H:A:G:E: (Phages for Human Applications Group Europe) in Brüssel gegründet, um eine rechtliche Implementierung der Phagen-Therapie zu ermöglichen. Im Rahmen des Arzneimittelgesetzes ist eine Phagen-Therapie ohne klinische Studien nicht zulassungsfähig. Im Jahr 2013 wurde eine erste randomisierte, multizentrische klinische Studie (Phagoburn) mit dem Ziel, 220 brandverletzten Patienten zu helfen, die mit den häufigsten vorkommenden assoziierten Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa* und *E.coli*) infiziert sind, gestartet. Die Studie wurde mittlerweile abgeschlossen (2017), eine detaillierte Auswertung liegt noch nicht vor.

Viele beschriebene Einzelfälle für eine äußerliche Anwendung von Phagen auf der Haut sind positiv verlaufen. Das Zentrum in Georgien hat nach eigenen Angaben seit 1980 mehr als 1.500 Patienten behandelt und berichtet über eine Erfolgsquote von 80 %. Eine Einführung in Deutschland oder Europa ist derzeit nicht möglich, da es keine Guidelines für den Herstellungsprozess von Phagen-Therapeutika gibt. Außerdem existieren derzeit keine Richtlinien für eine klinische Prüfung oder den Zulassungsprozess als Arzneimittel.

### Phagen-Selektivität

Die vielleicht größte Hürde ist die Behandlung selbst. Da Phagen ausgesprochen wirtsspezifisch sind, muss vor jeder Behandlung der passende Phage gefunden und vermehrt werden. Diese Selektivität entspricht einer personalisierten Medizin. Aufgrund dessen dürfte es schwierig sein, einen Phagen für eine Indikation zu finden.

Eine systemische Anwendung scheitert wahrscheinlich am Immunsystem selbst, da eine therapeutische wirkende Phagen-Menge vom Immunsystem als körperfremd erkannt wird und eine Immunreaktion auslöst. Bei einem lytischen Phagen stellt sich die Frage, wie schnell und wie hoch die Konzentration von freierwerdenden Toxinen der vernichteten Bakterien in den Organismus gelangen und dort Nebenwirkungen auslösen. Viele Fragen, die noch beantwortet werden müssen.

Ein interessanter Aspekt ist jedoch die Freisetzung der neu gebildeten Phagen-Generation im Bakterium, da die Zellwand an- bzw. aufgelöst werden muss. Beispielsweise wurde das Virion-assoziierte Peptidoglykan-Hydrolase Enzym daraufhin entdeckt. Es könnte sich als neuer Therapieansatz gegen multiresistente Erreger herauskristallisieren.

### Arylomycine

In der Forschung wurde gerade ein neues Molekül entdeckt, welches gegen ein breites Spektrum von multiresistenten Pathogenen aktiv ist. Zwar sind die natürlich vorkommenden Arylomycine nicht potent genug für die Bakterienvernichtung, jedoch wurden auf Basis des Moleküls Analoga synthetisiert. Diese zeigen eine ausreichende Aktivität gegen die bakterielle Typ I Signal Peptidase (SPase), welche auf der inneren Zellmembran lokalisiert ist. Bisher wurde der Wirkstoff jedoch nur im Labor und an Mäusen getestet, ein weiter Weg bis zur möglichen Zulassung muss noch beschritten werden.

### Die Zukunft

### Die Zukunft

#### Rückzug aus der Forschung

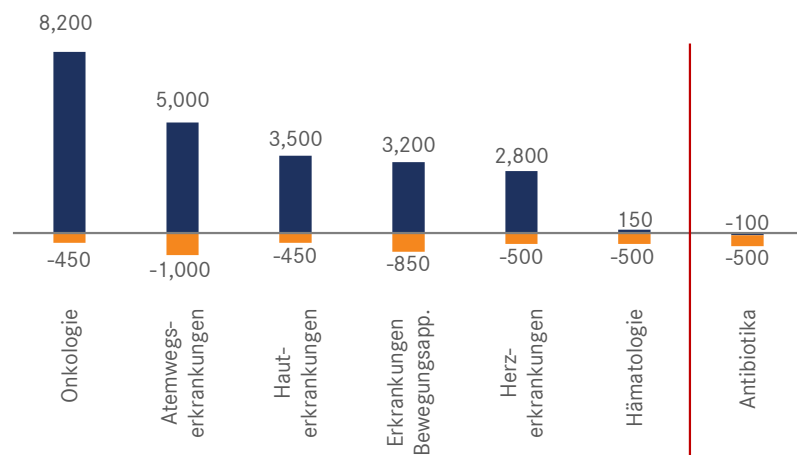
Höhen und Tiefen zeichnen die Forschung und Entwicklung der vergangenen Jahrzehnte im Segment Antibiotika aus. Seit 1984 wurde keine neuartige Antibiotika-Klasse mehr entdeckt, und große europäische Pharmakonzerne wie Novartis oder Sanofi haben sich aus der Antibiotikaforschung zurückgezogen.

#### Reserve-Antibiotika

Es war jedoch nicht nur der ausbleibende Erfolg im Auffinden neuer Substanzen, sondern auch die Wertschöpfungskette, d. h. die geringen Aussichten, mit Antibiotika Gewinne zu realisieren, die zu diesem Schritt geführt hat. Hintergrund in diesem Zusammenhang ist, dass jedes neue Antibiotikum als „Reservesubstanz“ von den Akteuren im Gesundheitswesen eingestuft wird und die Anfangsumsätze eher gering ausfallen. Ein Wettlauf mit der Patentzeit und dem Erwirtschaften der Entwicklungskosten bzw. Gewinnen setzt ein, und manch neues Medikament hat die Investitionen des Unternehmens nicht eingespielt.

Der nachfolgende Vergleich in verschiedenen Indikationsgebieten zeigt das unattraktive finanzielle Risiko-/Renditeprofil von Antibiotika gegenüber anderen Medikamenten (ausgesuchte Ausbietungen von neu zugelassenen Medikamenten zwischen 2014 – 2016):

Erwarteter Net-Present-Value in Millionen US-Dollar



Quelle: Boston Consulting Group, Evaluate Pharma

Die erwarteten Erträge decken die Forschungs- und Entwicklungskosten nicht ab. Ein wichtiger Grund für den Rückzug einiger Pharmakonzerne aus dem Segment Antibiotika.

Allerdings haben viele kleine Biotechnologieunternehmen den Part der Forschung und Entwicklung übernommen. Derzeit sind einige Antibiotika, zumindest Derivate bekannter Antibiotikaklassen, im Prozess der Zulassung bzw. in Vorbereitung der Einreichung der Unterlagen.

Meistens sind es jedoch nur Wirkstoffe gegen grampositive Pathogene, für den gramnegativen Bereich fehlen breit einsetzbare innovative antibiotische Substanzen. Die Pipeline der Unternehmen steht meist noch am Anfang (Phase I).

Für die Bekämpfung der so genannten Superbugs, die Bezeichnung für multi-resistente Pathogene, gegen die es (fast) keine Antibiotika gibt, werden neue Wege beschritten, Stichwort Virulenzfaktoren. Die indirekten Wege, Verhinderung der Etablierung einer Infektion oder die Bildung von Biofilmen, erscheinen aussichtsreicher, als neue Wirkstoffklassen zu suchen.

Die Aufforderungen der Gesundheitsbeauftragten von Ländern und führenden Meinungsbildnern, mit Antibiotika vorsichtiger und gezielter umzugehen bzw. diese einzusetzen, sind ein Weg, aber er kann die Notwendigkeit neuer Medikamente oder therapeutischer Maßnahmen nicht ersetzen.

**Schnellere Diagnostik  
gefordert**

In diesem Zusammenhang könnte eine schnellere Diagnostik (6 – 8 Stunden und nicht 48 – 72 Stunden) helfen, die vorhandenen Antibiotika gezielter einzusetzen, sei es der Einsatz von Schmalspurwirkstoffen gegen ein Pathogen oder nach Feststellung der Resistenzlage breit wirksame Substanzen.

**Colistin-Resistenz**

Dass auch gegen das letzte Reserve-Antibiotikum Colistin Resistenzen aufgetreten sind, zeigt die Gefahr, der wir derzeit ausgesetzt sind. Die Forderung der Pharmaindustrie, dass sich auch staatliche Organisationen an der Forschung und Entwicklung von neuen antibiotischen Wirkstoffen beteiligen sollten oder grundsätzlich eine höhere monetäre Vergütung von neuen Substanzklassen gegen multiresistente Keime erstattet wird, sind grundlegende Diskussionen.

Auch längere Patentlaufzeiten könnten eine Lösung für neue Wirkstoffe sein, damit zumindest die Investitionskosten abgedeckt werden können.

### Die Zukunft

---

Aufgrund der fehlenden Forschungserfolge in der Vergangenheit haben die Pathogene derzeit die Nase vorn, und das Hase/Igel-Spiel, wer die Zukunft gestaltet, ist derzeit offen.

Vielleicht werden die Initiativen der WHO und der Länder zu schnelleren Erfolgen führen, und die MRGN-Pathogene können in Schach gehalten werden. Ein Lichtblick ist derzeit die Einreichung von Zulassungsunterlagen der kleineren Biotechnologieunternehmen, so dass zumindest teilweise, nach erfolgreicher Genehmigung, neue Antibiotika zur Verfügung stehen.

Da viele „me-too“-Produkte bzw. Derivate etablierter Antibiotika-Strukturen in der Pipeline der Unternehmen sind, sollten die wenigen Innovativen die Nase vorn haben. Die Selektion und der Zeitpunkt von Investments bestimmen den Erfolg und sollten den Managern von spezialisierten Branchenfonds überlassen werden, da den meisten Investoren die Zeit für ein aufwendiges Screening des Marktes fehlt.

Studie abgeschlossen am  
5. November 2018

Verfasser:  
Dr. Uwe Färber, Finanzanalyst/CEFA



---

apoFokus – zuletzt erschienen

Mai 2018



**Chronic Care - Eine 10 Mrd. Euro Nische!**

- > Stoma-, Kontinenz- und Wundmanagement – ein Markt?
- > Oligopolistische Strukturen und hohe Margen
- > Intensiver Wettbewerb um Patienten

Dezember 2017



**Wirtschaft und Finanzmärkte im Jahr 2018 – Trotz freier Bahn wachsam bleiben!**

- > Beschleunigtes Wachstum der Weltwirtschaft
- > Kein Ende der Niedrigzinsphase in Sicht
- > Neue Dynamik der globalen Wirtschaftsstruktur
- > Höhere Aktiengewichtung bleibt alternativlos

Oktober 2017



**Orphan Drugs – Gewinntreiber für Spezialisten**

- > Zulassungen von Orphan Drugs steigen
- > Orphan Drugs = Wachstumsmarkt
- > Therapiegebiet ohne Limit?

Mai 2017



**Augen auf – Ophthalmologie am Kapitalmarkt**

- > Das Auge – Unser wichtigstes Sinnesorgan
- > Marktwachstum – Demografie und Fortschritt
- > Märkte rund um das Auge

Januar 2017



**Pharma & Biotechnologie im Jahr 2017**

- > Wachstumstreiber der Gesundheitsindustrie
- > Welche Faktoren bewegen den Sektor?
- > Exzellente Voraussetzungen für das Jahr

Dezember 2016



**Wirtschaft und Finanzmärkte im Jahr 2017**

- > Rückkehr des starken Staates
- > Weltwirtschaft auf unsicheren Pfaden
- > Anlagestrategien für den Epochenwandel

Unsere bisher erschienenen Ausgaben können Sie im Internet unter <http://www.apobank.de/apofokus> abrufen.

# apoFokus

Gesundheitsthemen im Blickpunkt

---



**Deutsche Apotheker- und Ärztebank**

apoResearch

Richard-Oskar-Mattern-Straße 6  
40547 Düsseldorf

Telefon: +49 211 5998 0

Internet: <https://www.apobank.de>

V.i.S.d.P.: Dr. Hanno Kühn

Layout und Produktion: AM Publikationsmanagement

Druck: SD Service-Druck GmbH & Co. KG, Bussardweg 5, 41468 Neuss

