

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:595–605  
<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2725-z>  
 Online publiziert: 29. März 2018  
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018



Florian Kloß · Sina Gerbach

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut, Jena, Deutschland

# Hürden und Aussichten neuer antimikrobieller Konzepte in Forschung und Entwicklung

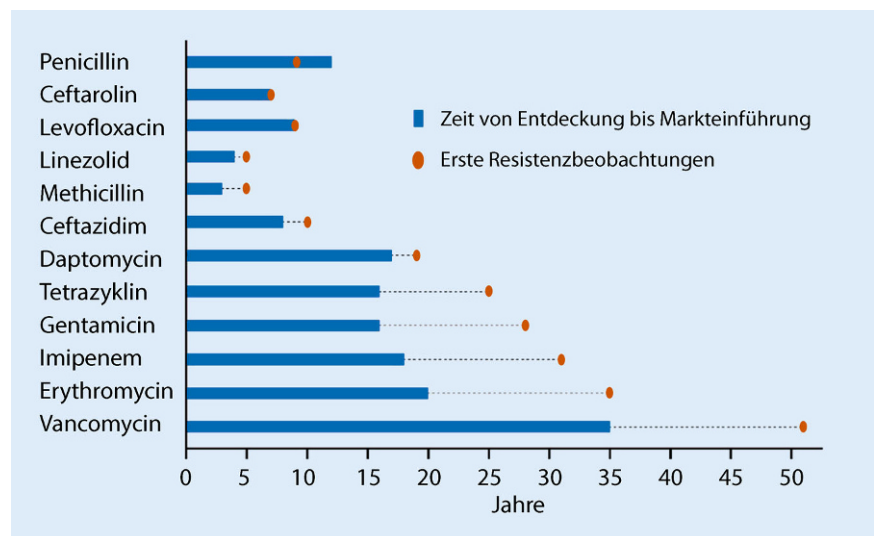
Resistenzen von Bakterien gegen Antibiotika sind kein neues Problem. Stets wurden nach Markteinführung eines Antibiotikums innerhalb weniger Jahre klinisch relevante Resistenzen beobachtet (siehe **Abb. 1**; [1]). Dies erwies sich als weitgehend unkritisch, solange genügend Ausweichpräparate zur Verfügung standen. Diese letzten Reserven sind nun immer seltener verfügbar, insbesondere da es seit Jahrzehnten kaum Neuentwicklungen von Antibiotikaklassen gibt. Seit den 1990er-Jahren wurden nur zwei neuartige Substanzen mit breiter Wirksamkeit gegen vornehmlich grampositive Erreger zur Marktreife gebracht (Linezolid und Daptomycin). Gegen Tuberkulose gab es bis zur Zulassung von Bedaquilin (2012) über 40 Jahre keine neuen Antibiotika. Bei Infektionen mit gramnegativen Erregern ist die Situation besonders bedrohlich, da hierfür keine grundlegend neuen Wirkstoffklassen zugelassen wurden.

Nach Einschätzung der Weltbank werden die zu erwartenden AMR-assozierten wirtschaftlichen Verluste zukünftig zu einem immensen Rückgang des globalen Bruttoinlandsprodukts führen. Optimistische Annahmen rechnen mit mindestens 1,1 Billionen US Dollar (USD) jährlich ab 2030, im Extremfall sogar mit 3,4 Billionen USD. Allein die Zusatzkosten für die Gesundheitssysteme der Welt werden um das Jahr 2050 auf jährlich 0,4–1,2 Billionen USD geschätzt. Die Auswirkungen wären also drastischer als die der Weltwirtschaftskrise 2008. Eine weiterhin steigende Tendenz ist zu erwarten, sollte sich bei der derzeitigen Situation keine Trendwende einstellen [2].

Von politischer Seite wurde diese Gefahr erkannt; so verabschiedete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2015 einen globalen Aktionsplan gegen AMR [3]. Zur Generalversammlung der Vereinten Nationen 2016 wurde eine Resolution zu AMR verabschiedet, in deren Folge die internationale Allianz CARA (Conscience of Antimicrobial Resistance Accountability) gebildet wurde [4]. Deutschland sieht sich bei der Bekämpfung von AMR in besonderer Verantwortung; so haben das Bundesministerium für Gesundheit, das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung 2015 als nationalen Aktionsplan die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie „DART 2020“ erarbeitet [5, 6]. Die Erforschung und Entwicklung neuer

Therapeutika repräsentiert einen von sechs thematischen Schwerpunkten, neben einem verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika, dem Monitoring von Resistenzentwicklungen, der gründlichen Anamnese und Diagnostik von Patienten sowie der Reduktion der Erregerübertragung und der Aufklärung der Öffentlichkeit.

Das Problem der AMR stellte nicht zuletzt ein Kernthema beim G20-Gipfel Anfang Juli 2017 in Hamburg dar und erst kürzlich veröffentlichte die WHO eine Liste von Pathogenen, gegen die mit besonders hoher Dringlichkeit Medikamente entwickelt werden müssen (**Tab. 1**; [7]).



**Abb. 1** ▲ Zeiträume bis zur ersten klinischen Resistenzbeobachtung auf dem Markt befindlicher Antibiotika (Nach [1])

**Tab. 1** Aktuelle Prioritätsempfehlung der WHO [7]

Erreger	Antibiotikaresistenz
<b>Höchste Priorität</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem
Enterobacteriaceae	Carbapenem, Cephalosporine der 3. Generation
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>a</sup>	MDR/XDR
<b>Hohe Priorität</b>	
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin, Vancomycin
<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycin
<i>Campylobacter</i> sp.	Fluorchinolone
<i>Salmonella</i> sp.	Fluorchinolone
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation
<b>Mittlere Priorität</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin
<i>Shigella</i> sp.	Fluorchinolone

<sup>a</sup>*Mycobacterium tuberculosis* hat nach Angabe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen Sonderstatus, MDR „multi drug resistant“, XDR „extensively drug resistant“

## Woher kommt der Mangel?

Ein maßgeblicher Grund für die geringe Zahl neuer Antibiotika auf dem Markt ist der Rückzug der großen pharmazeutischen Unternehmen, die ihre Schwerpunkte während der 1990er-Jahre zunehmend in Richtung ökonomisch attraktiverer Indikationen verlagerten [8]. Die Verbreitung von Target-basierten Hochdurchsatzscreenings senkte außerdem die Trefferquote bei antibiotischen Substanzen aufgrund eines zu geringen Umfangs chemischer Vielfalt (hauptsächlich synthetische Substanzen) in den großen industriellen Substanzbibliotheken. Außerdem wurde essenziellen physikochemischen Eigenschaften von Molekülen, die für die Penetration von bakteriellen Zellwänden – vor allem bei gramnegativen Erregern – erforderlich sind, zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt [9, 10].

Die einzigen Akteure mit größeren Antibiotikaforschungsprojekten innerhalb der „Big Pharma“ sind derzeit Merck, Sanofi, Roche, Novartis und GSK. Für Unternehmen der freien Wirtschaft sind die Hemmnisse und Risiken, die Antibiotikaentwicklungsprogramme mit sich bringen, schlicht zu hoch,

um Marktprodukte mit einem erwarteten Spitzenumsatzpotenzial von oft deutlich unter 0,5 Mrd. € pro Jahr zu generieren [11], zudem, da deren Patentschutz selten länger als 10 Jahre über die Markteinführung hinaus reicht. Der Kapitalwert eines neuen Antibiotikums liegt im Durchschnitt unterhalb der Gesamtinvestitionssumme, die unter Berücksichtigung der geringen Erfolgsquoten einzelner Entwicklungsprogramme (Abb. 2) im Bereich zwischen 500 Mio. € und 1,1 Mrd. € anzusetzen ist [12, 13].

Für die Entwicklung eines Antibiotikums bedarf es zudem spezieller Expertisen, die selten geworden sind. Laut einer Schätzung der Boston Consulting Group sind derzeit nur noch etwa 500 Wissenschaftler (Doktoranden nicht mitgerechnet) auf diesem Gebiet aktiv, also international weniger als allein in Deutschland im Bereich Krebsforschung tätig sind [12].

Die wesentlichen Hemmnisse bei der Antibiotikaentwicklung sind damit:

- Expertenmangel,
- Mangel an Leitstrukturen,
- schlechte Gewinnaussichten,
- hohes Ausfallrisiko.

## Anreize schaffen

Zur Überwindung dieser Hürden werden verschiedene Modelle vorgeschlagen, die in erster Linie auf Anreize für die Industrie ausgerichtet sind. Ein aktuelles Gutachten der Boston Consulting Group benennt zehn Hebel, mit denen die Wertschöpfungskette bei der Antibiotikaentwicklung „repariert“ werden könnte. Ein solcher Beitrag wäre die Implementation einer weltweiten Prämie/Versicherung (Global Launch Reward, GLR) von bis zu 1 Mrd. USD, die für ein dringend benötigtes („high need“) Antibiotikum bei erfolgreicher Zulassung über die ersten acht Jahre der Vermarktung ausgezahlt werden kann. Gewinnstarke Produkte zahlen im Gegenzug Anteile ihrer Bruttogewinne an den GLR zurück [13]. Die Skalierung der Ausschüttungshöhe sollte hierbei nach Innovationsgrad und Eigenschaften erfolgen, um keine minimalistischen Ansätze zu belohnen [14].

Ein weiterer Hebel ist die Schaffung eines globalen Forschungsfonds über 200 Mio. USD jährlich zum Aufbau von Forschungsinfrastrukturen und zur Steigerung der Expertenzahl um 50 % im Vergleich zur derzeitigen Situation durch Aus- und Weiterbildungsprogramme. Ein zusätzlicher Entwicklungsfonds in gleicher Höhe soll zur Finanzierung aussichtsreicher klinischer Projekte zur Verfügung stehen [13].

Weiterhin diskutiert werden Möglichkeiten zur Verlängerung des Patentschutzes, Exklusivvereinbarungen nach Markteintritt oder beschleunigte Zulassungsverfahren für Antibiotika.

Um der derzeitigen Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, müsste jedes Jahr ein neues Antibiotikum gegen einen prioritären Erreger auf den Markt kommen. Aufgrund der hohen Ausfallquoten bei der Wirkstoffentwicklung (Abb. 2) ist hierfür ein nachhaltiges Reservoir an innovativen Wirkstoffen in allen Entwicklungsstufen notwendig. Die Erreichung dieser Ziele ist nur mit umfangreichen finanziellen Zuwendungen, einer ausgereiften Infrastruktur und intensiver Zusammenarbeit der Spezialisten zu leisten.

## Derzeit in der Pipeline

In **Tab. 2** sind die in der klinischen Entwicklung befindlichen neuen Antibiotika (nur kleine Moleküle, keine Biologicals) aufgeführt, die neue chemische Strukturklassen repräsentieren und/oder neuen Wirkmechanismen folgen.

Derzeit gibt es mindestens 18 neue Substanzklassen und 18 Substanzen mit neuen Wirkmechanismen in der klinischen Entwicklung [35, 36]. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Ausfallquoten werden von diesen Substanzen voraussichtlich etwa sechs in den nächsten Jahren eine Zulassung erhalten.

Betrachtet man nur die prioritären Pathogene, fällt auf, dass sechs Substanzen gegen Tuberkulose, zwei gegen Gonorrhö und zwei gegen staphylokokkenassoziierte Infektionen wirksam sind. Fast alle Wirkstoffe sind für eine geringe Indikationsbreite vorgesehen (z. B. Hautinfektionen durch Staphylokokken). Zwar sind sieben Substanzen gegen gramnegative Erreger wirksam, nur zwei davon sind jedoch oral verabreichbar (Gepotidacin und Zoliflodacin). Beide Substanzen sind Gyraseinhibitoren und zeigen eine unterschiedliche molekulare Wechselwirkung im Vergleich zu Fluorchinolonen. Bei Einbezug der Indikationsgebiete ist offensichtlich, dass in den Folgejahren wohl keine gänzlich neuartigen Breitspektrumantibiotika zu erwarten sind, vor allem nicht gegen gramnegative Erreger.

Bemerkenswert sind jedoch die Entwicklungen auf dem Gebiet der  $\beta$ -Lactamaseinhibitoren, mit denen Resistenzen gegen  $\beta$ -Lactame begegnet werden kann. Mit Vaborbactam konnte ein neuartiger  $\beta$ -Lactamaseinhibitor (ein zyklisches Boronat) die klinische Entwicklung durchlaufen und wurde im August 2017 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Es sei hier bemerkt, dass die jüngsten Vertreter zyklischer Boronate neben ihren inhibitorischen Eigenschaften gegenüber Serin- $\beta$ -Lactamasen auch Wirksamkeit gegenüber Metallo- $\beta$ -Lactamasen bei geringer Off-Target-Wechselwirkung mit humanen Serinproteasen besitzen [37].

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:595–605 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2725-z>  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

F. Kloß · S. Gerbach

## Hürden und Aussichten neuer antimikrobieller Konzepte in Forschung und Entwicklung

### Zusammenfassung

Antimikrobielle Resistenzen (AMR) entwickeln sich weltweit zum ersten Problem für das Gesundheitswesen. Über Jahrzehnte hinweg wurde nur unzureichend an der Erforschung grundlegend neuer Antibiotika gearbeitet, folglich erreichten nur wenige Präparate den Markt. Der Druck ist seither enorm gewachsen, neue wirksame Konzepte zur Reduktion von Infektionen durch Problemerreger zu implementieren. Von politischer Seite wurde diese Dringlichkeit erkannt und umfangreiche Förderprogramme wurden sowohl national als auch international ins Leben gerufen. Eine tragende Säule vieler öffentlich finanzierter Maßnahmen ist die Erforschung und Entwicklung von Therapeutika, deren Wirkungen auf neuen Mechanismen beruhen und/oder die Bildung von Resistenzen minimieren. Neben der aktuellen klinischen Entwicklungspipeline

werden in diesem Artikel ausgewählte Beispiele aus der Forschung und frühen Entwicklung aufgeführt. Der Fokus liegt hierbei auf Antibiotika, aber auch Alternativen wie Antivirulenz- und Phagentherapie sowie Immunmodulatoren werden in Ansätzen diskutiert. AMR ist längst kein rein gesundheitspolitisches Problem mehr, sondern von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Es ist daher dringend geboten, Forschungsinfrastrukturen und öffentlich-private Partnerschaften zu stärken, regulatorische Hürden abzubauen und Innovationen für die antimikrobielle Therapie mit Hochdruck voranzutreiben.

### Schlüsselwörter

Bakterielle Infektionen · ESKAPE · Prioritätserreger · Wirkmechanismus · Klinische Pipeline · Antibiotika

## Obstacles and perspectives of new antimicrobial concepts within research and development

### Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) has developed into a serious problem for the healthcare sector worldwide. Research on fundamentally novel antibiotics has been insufficient for decades and only a few new compounds have reached the market. Thus, the pressure to implement novel and effective concepts for the reduction of infections through problematic pathogens has dramatically increased. This demand has been recognized by politicians and comprehensive national and international funding programs have been launched. A major role of many funding lines is the investigation and development of therapeutics exerting a novel mechanism of action and/or minimizing the frequency of resistance. In addition to the actual clinical pipeline, this article

lists selected examples from research and early development with a special focus on antibiotics. Moreover, alternative approaches like antivirulence and phage therapy as well as immunomodulation are summarized. AMR is no longer solely a healthcare policy, but is of societal significance as a whole. A consolidation of infrastructures and public-private partnerships, a reduction of regulatory obstacles and a continuous pursuit of innovations for antimicrobial therapy are urgently needed.

### Keywords

Bacterial infections · ESKAPE · Priority pathogens · Mechanism of action · Antimicrobial pipeline · Antibiotics

Alle anderen neuen Substanzen, die sich gegenwärtig in der klinischen Prüfung befinden und weder einer neuen Substanzklasse noch einem neuartigen Wirkmechanismus folgen (nicht in **Tab. 2** aufgeführt), leiten sich von Tetrazyklinen,  $\beta$ -Lactamen, Fluorchinolonen oder Aminoglykosiden ab [35]. Dass

weitere chemisch modifizierte Generationen dieser bislang sehr erfolgreichen Breitspektrumantibiotikaklassen Resistenzen auch künftig umgehen können, bleibt zu hoffen, wird jedoch zunehmend unwahrscheinlich. Es bedarf daher dringend grundsätzlich neuer Entwicklungen.

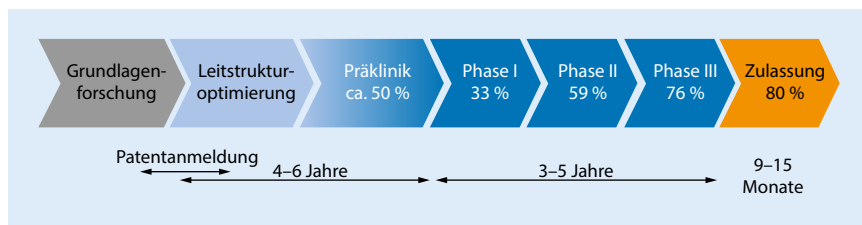


Abb. 2 ▲ Antibiotikaentwicklungsphasen mit durchschnittlichen Dauern und Erfolgsquoten (%)

## Quellen neuer Antibiotika

Es gibt mehrere Wege, neue Leitstrukturen für Antibiotika zu identifizieren (▣ Abb. 3; [38]).

I. Unter den kleinen Molekülen (Small Molecules) stammen derzeit 73 % der auf dem Markt befindlichen Antibiotika von Naturstoffen ab [39]. Die Naturstoffforschung hat in den vergangenen Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht, die die Suche nach neuen Substanzen vereinfachen. Dazu zählen hypothesengestützte *In-silico*-Methoden wie Genome Mining, d. h. die Suche nach genetischem Potenzial von Mikroorganismen für die Produktion von Naturstoffen. Bioinformatische Sequenzanalysen können ebenfalls Auskunft darüber geben, ob die betreffenden Gene für eine antibiotische Substanz codieren [40]. Viele dieser Mikroorganismen lassen sich aber bislang nicht im Labor kultivieren oder produzieren dort längst nicht alle antibiotischen Stoffe, die sie genetisch verschlüsseln [41]. Zum Anzapfen dieser Reserven sind oft Tricks notwendig, wie die Nachahmung möglichst natürlicher Bedingungen [42]. Teixobactin, ein neues Lipid-II-bindendes Antibiotikum mit äußerst geringer Resistenzbildung, wurde auf diese Weise gefunden [43]. Weitere Methoden schließen die Untersuchung der Interaktionen von Mikroorganismen und deren chemische Grundlage ein (z. B. Konsortien/Mikrobiome; [44]) sowie die Suche nach Stoffen in bisher unterschätzten Mikroorganismen [45].

Viele dieser „natürlichen“ Antibiotika gehorchen aber keinen allgemeingültigen Regeln für oral bioverfügbare Wirkstoffe. Die chemisch-strukturelle Komplexität dieser Moleküle erlaubt zudem oft keine erschöpfende pharmakologische Optimierung von Leitstrukturen durch chemische Diversifizierung. Hinzu kommt,

dass toxikologisch und sicherheitspharmakologisch relevante Eigenschaften neuer, chemisch komplexer Substanzklassen nur unzureichend abschätzbar sind. Im Allgemeinen scheuen daher Wirtschaftsunternehmen die kosten- und zeitaufwendige sowie risikobehaftete Verfolgung von frühen Innovationen auf diesem Sektor.

II. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Identifizierung antibiotischer Eigenschaften unter bereits existierenden chemischen Substanzen. Vor allem in akademischen Laboren existieren Millionen von Stoffen diverser Zweckbestimmungen, die nie auf antibiotische Aktivitäten hin untersucht wurden. Werden Forscher überzeugt, ihre Substanzarchive für Screeningkampagnen zur Verfügung zu stellen, würden höchstwahrscheinlich neue Wirkstoffe und Wirkprinzipien offenbart. Für die Umsetzung dieses Konzepts gibt es oft keine Anreize, denn meist können Universitäten durch Weitergabe ihrer Substanzen nicht über die im Rahmen von Screenings generierten Schutzrechte verfügen. Hier setzt das australische Programm „Community for Open Antimicrobial Drug Discovery“ (CO-ADD) an: Stiftungsfinanziert führt die Universität Queensland Substanztestungen gebührenfrei in einem schmalen antimikrobiellen Assay durch. Jeder Forscher kann mit den erhaltenen Daten frei umgehen, ohne Einschränkungen des geistigen Eigentums befürchten zu müssen. Dieses Projekt ist damit richtungsweisend und könnte dazu beitragen, eine vielversprechende Ressource neuer Antibiotikaleitstrukturen zu erschließen [46].

III. Die medizinalchemische Diversifizierung von bekannten Antibiotikaklassen ist nach wie vor eine erfolgreiche Vorgehensweise bei  $\beta$ -Lactamen, Tetrazyklonen, Aminoglykosiden und Fluorchino-

lonen. Bei strukturell komplexen Antibiotika (z. B. Makroliden) waren umfangreiche strukturelle Optimierungen bislang eine große Herausforderung. Mithilfe moderner Synthesemethoden gelingt es zunehmend, neue Dimensionen chemischer Vielfalt zu erschließen. Bereits heute können beispielsweise natürliche und nicht-natürliche Tetrazyklone und Makrolide effizient vollsynthetisch hergestellt und im Hochdurchsatz modifiziert werden [47, 48]. So erschließen sich zwar keine gänzlich neuen Wirkstoffklassen, die Perspektive einer langen Erfolgsgeschichte von etablierten Klassen könnte aber dadurch garantiert werden. Auf ähnliche Weise gingen aus Cephalosporinen und Fluorchinolonen selbst nach Jahrzehnten noch neue erfolgreiche Wirkstoffgenerationen hervor.

IV. Einige früh entdeckte Antibiotika wurden durch den Überfluss an Leitstrukturen nicht entwickelt. Es ist wahrscheinlich, dass beispielsweise die Archive großer Pharmaunternehmen eine Vielzahl potenter Substanzen verbergen, die heute zu Produkten entwickelt werden könnten oder neue Wirkmechanismen offenbaren würden. Ein Beispiel ist Griselimycin, das bei Rhône-Poulenc bereits in den 1960er-Jahren entdeckt und kürzlich erneut aufgegriffen wurde. Vertiefte Untersuchungen führten mit der DNA-Klammer (DnaN) zu einem bisher nicht adressierten Antibiotika-Target [49].

V. Für einige bereits therapeutisch genutzte Substanzen können in Einzelfällen bisher übersehene oder nicht beachtete antibiotische Eigenschaften gefunden werden. Der Vorteil dieses Ansatzes ist, dass die betreffenden Substanzklassen bereits hinreichend pharmakologisch untersucht sind, das Entwicklungsrisiko kalkulierbar und die Entwicklungszeit gegenüber neuen Substanzen erheblich kürzer ist. Beispielsweise wurde Niclosamid lange als Anthelminthikum eingesetzt, bis 2011 seine gute Aktivität gegen *S. aureus* und einige andere grampositive Erreger erneut Interesse an der Substanz weckte (ATx201, AntibioTx; [50]).

VI. Target-basiertes Screening hat bisher nur wenige Erfolge bei der Identifizierung tragfähiger Entwicklungskandidaten für Antibiotika hervorgebracht [10],

**Tab. 2** Neue Antibiotikawirkstoffklassen (nur kleine Moleküle) in klinischen Entwicklungsstufen. (Quellen [15] sowie Homepages der jeweiligen Unternehmen)

Bezeichnung	Phase	Entwickler/Sponsor	Substanzklasse	Target	Erreger/Indikation	NCE	MoA
Varborbactam (+ Meropenem = Carbavance®)	Zul.	The Medicines Company (Rempex Pharmaceuticals Inc.)	Zyklisches Boronat	β-Lactamasen	Komplizierte Harnwegsinfektionen; Carbapenem-resistente <i>Enterobacteriaceae</i>	x	x
Lefamulin (BC3781)	III	Nabriva Therapeutics AG [16]	Pleuromutilin	Ribosomale 50-S-Untereinheit	Ambulant erworbene Pneumonie	(x)	–
Zoliflodacin (AZD/ETX0914)	II	Entasis Therapeutics Inc. [17]	Spiropyrimidintrion	Typ II Topoisomerase (Gyrase, GyrB-Untereinheit)	Unkomplizierte Gonorrhö	x	x
Ridinilazole (SMT 19969)	II	Summit Therapeutics Inc. [18]	Bis-benzimidazol	Unbekannt	<i>Clostridium difficile</i>	x	?
SQ 109	II	Sequella/Infactex [19]	Diamin	MmpL3 (Mykolsäuretransport)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MDR/XDR)	(x)	x
Ramoplanin <sup>c</sup>	II	Nanotherapeutics Inc.	Glycolipodepsipeptid	Lipid I/II (Zellwand)	Wiederkehrende <i>C. difficile</i>	x	–
Murepavadin (POL7080)	II	Polyphor Ltd. [20]	Antimikrobielles Peptidmimetikum	LptD (Lipopolysaccharidtransport)	Beatmungsassoziierte Pneumonie (nur <i>Pseudomonas. aeruginosa</i> )	x	x
Gepotidacin (GSK2140944)	II	GlaxoSmithKline [21]	Triazaacenaphthylen	Typ II Topoisomerase (Gyrase, GyrA-Untereinheit, neue Bindestelle)	Unkomplizierte, Gonorrhö, Hautinfektionen durch Grampositive	x	x
Afabicin (Debio 1450)	II	Debiopharm International SA [22]	Naphthyridinyl-benzofuran	FabI (Fettsäuresynthese)	Akute Hautinfektionen und Osteomyelitis (nur <i>Staphylococcus aureus</i> )	x	x
CG400549	II	CrystalGenomics Inc. [23]	Benzylpyridinon	FabI (Fettsäuresynthese)	Akute Hautinfektionen und Osteomyelitis (nur <i>S. aureus</i> )	x	x
Brilacidin (PMX-30063)	II	Cellceutix Corp./Innovation Pharmaceuticals [24]	Defensinmimetikum	Zellmembran	Haut- und Schleimhautinfektionen, ulzerative Darmerkrankungen (Gram –/+)	x	x
XF-73 (Exeaporfiniumchlorid)	II	Destiny Pharma [25]	Kationisches Porphyrin	Zellmembran	MRSA Dekontamination (als präventives Nasengel)	x	x
MGB-BP-3	II	MGB Biopharma Ltd. [26]	Distamycin	Kleine DNA-Furche	<i>C. difficile</i>	x	x
SPR741	I	Spero Therapeutics [27]	Polymyxin (Wirkverstärker)	Zellmembran	Allgemein Gramnegative	–	x
GSK3036656 (GSK070)	I	GlaxoSmithKline [28]	Oxaborol	Leucyl-tRNA-Synthetase	<i>M. tuberculosis</i> (MDR/XDR)	x	x
Q 203	I	Qurient/Infactex [29]	Imidazopyridinamid	Cytochrome-b-Untereinheit (QcrB)	<i>M. tuberculosis</i> (MDR/XDR)	x	x
Macozinonon (PBTZ169)	I/II <sup>a</sup>	Innovative Medicines for Tuberculosis Foundation/Nearmedic Plus LLC [30]	Benzothiazinon	DprE1 (Arabinan)	<i>M. tuberculosis</i> (MDR/XDR)	x	x
OPC-167832	I	Otsuka [31]	3,4-Dihydro-2-chinolon	DprE1 (Arabinan)	<i>M. tuberculosis</i> (MDR/XDR)	x	x
TBA7371	I	TB-Alliance [32]	Azaindol	DprE1 (Arabinan)	<i>M. tuberculosis</i> (MDR/XDR)	x	x

Tab. 2 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Phase	Entwickler/Sponsor	Substanzklasse	Target	Erreger/Indikation	NCE	MoA
CRS3123	I	Crestone Inc. [33]	Diaryldiamin	Methionyl-tRNA Synthetase	<i>C. difficile</i>	x	x
VNRX-5133	I	VenatoRX Pharmaceuticals [34]	Zyklisches Boronat <sup>b</sup>	β-Lactamasen	Carbapenemresistente Gramnegative	x	x

**NCE** New Chemical Entity (neue Substanzklasse), **MoA** Mechanism of Action (neuer Wirkmechanismus), **x** zutreffend, (**x**) teilweise zutreffend (z. B. für eine Komponente), – nicht zutreffend, **Zul.** Zulassung kürzlich erfolgt, **MDR/XDR** „multi drug resistant“/„extensively drug resistant“, **MRSA** Methicillin-resistenter *S. aureus*, **MmpL3** „mycobacterial membrane protein Large 3“, **LptD** „lipopolysaccharide transport protein D“, **DprE1** Decaprenylphosphoryl-β-D-ribose 2'-epimerase

<sup>a</sup>Phase IIa-Studie in Russland

<sup>b</sup>Struktur nicht veröffentlicht

<sup>c</sup>Keine aktuellen Informationen verfügbar

oft wegen schlechter Penetration bakterieller Zellwände oder aufgrund zu hoher Resistenzbildungsraten. Mit dem zunehmenden Verständnis über die physikochemischen Erfordernisse für Antibiotika [51] sowie der Entwicklung robuster Testmethoden könnte dieser Ansatz jedoch langfristig höhere Erfolgsquoten erzielen. Vielversprechende Targets für neue Antibiotika und Adjuvantien gegen gramnegative sind u. a.: a) LpxC, ein Enzym, das an der Biosynthese der Endotoxinkomponente Lipid A beteiligt ist; b) LptD und Analoga, die am Transport von Lipid A beteiligt sind; c) Elongationsfaktor G, der die Bewegung von mRNA und tRNA bei der bakteriellen Proteinsynthese koordiniert; d) Effluxpumpen [52]; e) die Protease ClpP [53, 54].

VII. Konjugate von Wirkstoffen oder von Wirkstoffen mit „zielsuchenden“ Gruppen können Synergien entfalten und die Selektivität verbessern. Ein entsprechendes Konjugat in klinischer Erprobung ist DSTA4637S (Genentech Inc.). Es erreicht durch Konjugation eines Rifampicinderivats mit einem Antikörper auch intrazelluläre Erreger (*Staphylococcus aureus*), die normalerweise einer klassischen Antibiotikatherapie (β-Lactame, Vancomycin, Daptomycin) entgehen können [55].

Eine Möglichkeit, Antibiotika durch Zellwände von Problemkeimen zu befördern, ist die Nutzung aktiver Aufnahmesysteme der Pathogene. Seit einiger Zeit werden hierzu verschiedene Konjugationsansätze nach dem Schema der „Trojanischen-Pferd-Strategie“ verfolgt, z. B. durch Konjugation von Antibiotika mit Siderophoren (natürliche Eisenaufnahmesysteme der Bakterien; [56]). Ein Bei-

spiel hierfür ist Cefiderocol, ein Konjugat aus einem Cephalosporin und Brenzcatechinsiderophor (Phase III, geplante Zulassung 2018).

Die Konjugation zweier Antibiotikamoleküle zur Ausnutzung von Synergieeffekten ist ebenso vielversprechend. Ein Beispiel in der späten klinischen Entwicklung ist TD-1792/Cefilavancin (Theravance Biopharma), ein Vancomycin-Cephalosporin-Konjugat in Phase III, das bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen verwendet werden soll. Hybride aus Oxazolidinonen und Fluorchinolonen sind ebenfalls erfolgreich in die klinische Entwicklung gekommen (z. B. MCB3837 und MCB3681).

## Alternative Konzepte

Als alternative Konzepte sind im hier vorgestellten Kontext Ansätze zu verstehen, die Infektionen mit kritischen Erregern ohne klassische Antibiotikatherapie verhindern oder beseitigen. Hierzu zählen Vakzine, Probiotika und Mikrobiomtransplantationen [57]. Als Paradebeispiel seien die Erfolge der Fäkaltransplantation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Assoziation mit *C. difficile* (neuerdings *Clostridioides difficile*) angeführt [58].

In den folgenden Abschnitten werden vornehmlich Phagentherapie, Immunmodulatoren und Antivirulenzstrategien als weitere Alternativen vorgestellt.

## Phagentherapie

Als Alternative oder Ergänzung zur klassischen Antibiotikatherapie wird häufig die Phagentherapie diskutiert.

Die selektive Wirksamkeit von Phagen gegen bakterielle Erreger ist unbestritten. Seit den 1930er-Jahren werden Phagen in Georgien klinisch mit guten Erfolgen eingesetzt. Für westliche Zulassungsstandards sind die Hürden aber hoch gesetzt und die Voraussetzungen für die Patentierbarkeit (v. a. Neuheit) dieser „Wirkstoffe“ ungünstig, sodass die Entwicklung von Phagenpräparaten wirtschaftlich kaum attraktiv ist [59]. Hinzu kommt, dass die Phagentherapie auch ein Imageproblem hat, denn Viren therapeutisch einzusetzen impliziert Verunsicherung.

Phagen sind hochspezifisch für bestimmte Bakterienstämme und beeinträchtigen die Normalflora oder körpereigene Gewebe nicht. Zudem sind sie sogar in Biofilmen wirksam. Auch mit einer Resistenzentwicklung von Bakterien halten Phagen weitgehend Schritt [60]. Nachteilig ist jedoch die hohe Spezifität, wenn eine entsprechende Diagnose nicht vorliegt [61]. Um den Therapieerfolg zu sichern, können definierte Mixturen verschiedener Phagen genutzt werden. Hierdurch erhöht sich jedoch der regulatorisch geforderte Aufwand zur Herstellung dieser Präparate erheblich, da jeder Phage als eigener Wirkstoff gilt. Die klinische Entwicklung und Zulassung von Phagenpräparaten sind weitgehend Neuland. Die Organisation „Phages for Human Application Group Europe“ (P.H.A.G.E.) ist innerhalb der EU bemüht, die regulatorischen Rahmenbedingungen für die Phagentherapie nach westlichen Standards zu schaffen.

Das Präparat TP102 (Technophage) für chronisch infizierte Ulzera (an Füßen) befindet sich in Phase I; PP0121

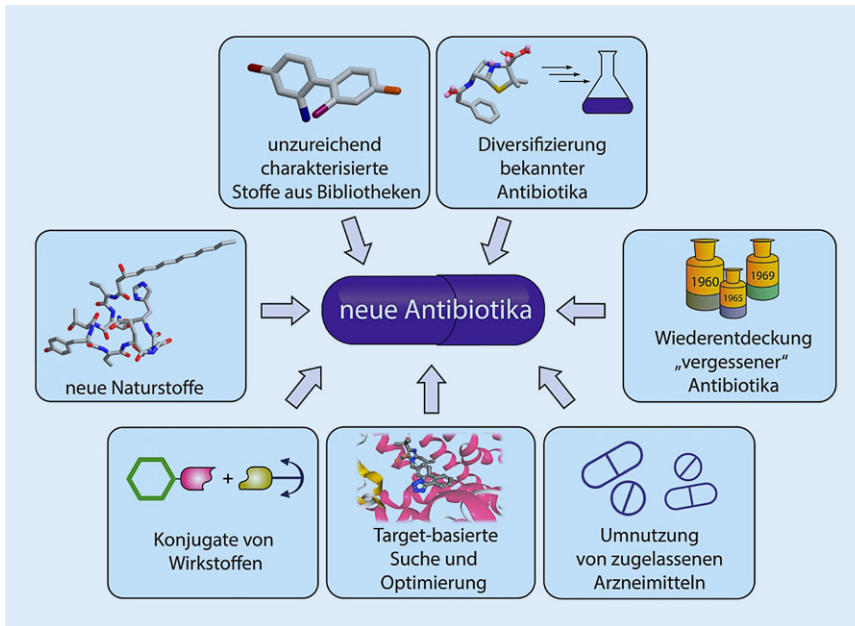


Abb. 3 ▲ Quellen zur Inspiration neuer Antibiotika

(Pherecydes), ein Cocktail aus 13 Phagen gegen *E. coli* und PP1131 mit 12 Phagen gegen *P. aeruginosa* werden derzeit in einer klinischen Phase-I/II-Prüfung an infizierten Brandwunden im Rahmen des Projekts „Phagoburn“ (7. Forschungsrahmenprogramm der EU) erprobt. Die Verfahren zur Herstellung der Präparate nach Good Manufacturing Practice (GMP) konnten hierzu erfolgreich etabliert werden.

Wiederum eine Alternative zu Phagen sind Phagenlysine, d. h. Enzyme, die durch Phagen genetisch codiert sind und eine selektive Lyse des Zielorganismus herbeiführen. Gegen *S. aureus* können z. B. N-Rephasin (Intron Biotechnology, Phase IIa) oder CF301 (ContraFect Corp.) genutzt werden, die als Biologicals einen standardisierten Zulassungsweg nehmen können. Als deutsche Entwicklung ist das rekombinante Endolysin HY-133 (HYpharm GmbH) zu nennen, das sich derzeit in der präklinischen Entwicklung zur nasalen Dekolonisierung von Staphylokokken befindet.

### Antimikrobielle Peptide und Immunmodulatoren

Als Element der angeborenen Immunantwort bilden viele Organismen Peptide mit antibiotischen Eigenschaften, darun-

ter auch der Mensch. Einige dieser zu meist kationischen Peptide haben auch den Eintritt in die klinischen Phasen beschränkt [62, 63]. Anwendungsgebiete sind vor allem topische Applikationen wie bei chronischen Ulzera und bakterieller Mittelohrentzündung. Teilweise wirken antimikrobielle Peptide auch gegen gramnegative Bakterien. Für systemische Anwendungen sind natürliche antimikrobielle Peptide jedoch oft wegen zu geringer Stabilität gegenüber Proteasen oder zu hoher Toxizität ungeeignet. Analoga und Mimetika mit verbesserten metabolischen Eigenschaften lassen sich jedoch chemisch erzeugen [63].

Manche antimikrobiellen Peptide weisen immunmodulatorische Eigenschaften auf, d. h., sie induzieren die Immunantwort körpereigener Zellen. Dieser Effekt kann ausgeprägter sein als deren eigentliche antibiotische Aktivität. Die induzierte Immunantwort ist sehr komplex und bisher nur in Ansätzen verstanden. Beispielsweise beeinflusst das humane Peptid Cathelicidin LL-37 allein die Expression von ca. 900 Genen [64]. Es gibt Hinweise, dass die immunmodulatorischen Eigenschaften dieser Peptide teilweise auch das humane Mikrobiom beeinflussen [64]. Dies zeigt sehr eindrucksvoll, dass antimikrobielle Therapien, sei es durch Antibiotika oder Immunmodu-

latoren, stets mit einer Vielfalt von Aktivitäten des Immunsystems einhergehen, die in hinreichender Tiefe bislang nicht verstanden sind. Dieses Verständnis ist aber erforderlich, um neue nachhaltige Therapieformen auf einer soliden rationalen Basis entwickeln zu können.

### Antivirulenzstrategien/ Pathoblocker

Ein weiterer Ansatzpunkt der antimikrobiellen Therapie ist die Verwendung von Antikörpern, die gegen bakterielle Toxine gerichtet sind. So durchlief Bezlotoxumab 2015 erfolgreich die klinische Phase III und erhielt 2016 die Marktzulassung durch die FDA zur Behandlung von Infektionen mit *C. difficile*. In der klinischen Entwicklung befinden sich auch Antikörper gegen *Staphylococcus-aureus*-Toxine (z. B. MEDI4893 und ASN100, beide in Phase II) und Sekretionssysteme von *P. aeruginosa* (MEDI3902, Phase I/II; [65]).

Ein enormer Vorteil dieser Antivirulenzansätze ist deren hohe Selektivität, die Wechselwirkungen mit dem humanen Mikrobiom nahezu ausschließt. Zudem ist eine Resistenzentwicklung unwahrscheinlich, da nicht der Erreger, sondern dessen Virulenzfaktor neutralisiert wird. Dies führt nicht wie beim Einsatz von Antibiotika zur Selektion von resistenten Individuen.

Ungeklärt bleibt jedoch die Frage, ob dieses Konzept einen hinreichenden Anteil zukünftiger Infektionen zu verhindern vermag. Besonders bei unklaren Befunden, Mischinfektionen oder komplizierten Infektionen, die weiterhin den Griff zum Breitbandantibiotikum erfordern, stellt das Konzept wohl kaum eine Alternative dar. Da die Erreger nicht getötet werden, ist außerdem eine Wiederkehr der Infektion nach Therapieende wahrscheinlich, wenn die Bakterien nicht vorher durch körpereigene Mechanismen oder Komedikation vollständig eliminiert wurden.

Neben Antikörpern können auch kleine Moleküle auf Virulenzfaktoren Einfluss nehmen, indem diese beispielsweise Quorum-sensing-Rezeptoren oder -Regulatoren inhibieren, z. B. der AgrA-Inhibitor Savirin bei *S. aureus* [52] oder

Inhibitoren von LasR bei *P. aeruginosa*. „Quorum sensing“ ist ein Kommunikations- und Regulationssystem von Mikroorganismen, das bestimmte Aktivitäten in Abhängigkeit von der Populationsdichte steuert. Mehrere Inhibitoren mit ähnlichen Wirkprinzipien, die gramnegative und grampositive Bakterien adressieren, befinden sich in präklinischen Studien, jedoch bisher keine in der klinischen Erprobung [65].

Ein weiterer Ansatz ist die Unterdrückung der Bildung von Biofilmen. In Biofilmen kann die Wirksamkeit klassischer Antibiotika um mehrere Größenordnungen reduziert sein. Einige antimikrobielle Peptide und deren synthetische Analoga zeigen beispielsweise Synergien mit bestimmten Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin), indem sie die Akkumulation eines Stresssignals ((p)ppGpp) unterdrücken, das mit Biofilmbildung in Verbindung gebracht wird. Diese Biofilminhibitoren könnten daher künftig eine Rolle als Wirkverstärker in der Behandlung von Patienten spielen [66].

Die hohe Spezifität der Antivirulenzwirkstoffe könnte sich als enormer Vorteil bei der Therapie chronischer, wiederkehrender oder langsam fortschreitender Infektionen erweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass heute zahlreiche therapeutische Ansätze sowohl in der klassischen Antibiotikatherapie als auch bei alternativen Konzepten existieren. Die Grundlagenforschung ist nun ebenso wie die translationale Forschung und die präklinische und klinische Entwicklung auf eine maßgeschneiderte Förderlandschaft angewiesen, die innerhalb der letzten Jahre schrittweise ausgebaut wurde, international wie national.

## Begünstigung von Forschung und Entwicklung

### Internationale und EU-Initiativen und Förderprogramme

Antibiotikaresistenzen sind ein globales Problem, das konzertierte internationale Anstrengungen geradezu herausfordert. In den letzten Jahren wurden in Deutschland und den meisten anderen Industrienationen und Staatenverbänden um-

fangreiche öffentlich und privat finanzierte Programme zur Finanzierung und Beseitigung von Hemmnissen aussichtsreicher Konzepte auf den Weg gebracht.

Das EU-Programm „Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance“ (JPI-AMR), erstrebt die Rationalisierung und Koordination von Aktivitäten im Bereich AMR zwischen derzeit 26 Mitgliedsstaaten, darunter Deutschland (vertreten durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF). JPI-AMR fördert Grundlagenforschung und präklinische Entwicklungsvorhaben und fordert zur Sammlung von Daten in öffentlichen Datenbanken auf, um Dopplungen von Forschungsprojekten zu verhindern. Seit 2014 hat JPI-AMR Vorhaben mit insgesamt 59 Mio. € unterstützt.

Die „European and Developing Countries Clinical Trial Partnership“ (EDCTP) ist eine Partnerschaft aus 15 europäischen und 30 afrikanischen Ländern zur Entwicklung von Therapien armutsassoziiert Infektionskrankheiten mit Fokus auf den klinischen Entwicklungsphasen II und III sowie dem Ausbau klinischer Forschungseinrichtungen. Neben HIV und Malaria werden Aktivitäten im Bereich Tuberkulose, Durchfallerkrankungen und vernachlässigter Infektionskrankheiten gefördert. Seit 2014 hat EDCTP 240 Mio. € investiert, bis 2024 wird eine Investitionssumme von 683 Mio. € angestrebt [67]. Zwischen 2014 und 2016 hat EDCTP beispielsweise 11 Tuberkuloseprojekte mit 28 Mio. € gefördert.

Die „Global Union for Antibiotics Research and Development“ (GUARD) ist ein Abkommen der G7-Gesundheitsminister, das anlässlich der Konferenz in Berlin 2015 verabschiedet wurde. GUARD soll Forschungs- und Entwicklungsprojekte stimulieren, priorisieren und koordinieren sowie Anreize für die Industrie schaffen.

Das durch die WHO und die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) gegründete „Global Antibiotic Research and Development Partnership“ (GARDP) fördert neue Therapeutika im Bereich neonatale Sepsis, resistente Gonorrhö und Antibiotika für Kinder. Bis 2023 soll mindestens ein grundlegend neu-

es Antibiotikum die präklinische oder klinische Entwicklung erreichen. Bisher bezog GARDP Anschubfinanzierungen in Höhe von 6,5 Mio. € von europäischen Ländern, darunter Deutschland. Die Einwerbung weiterer 270 Mio. € wird angestrebt [68].

Die Europäische Union fördert(e) in den Forschungsrahmenprogrammen FRP 6, FRP 7 und „Horizon 2020“ eine Vielzahl von Projekten mit direktem Bezug zu antimikrobieller Resistenz. „Horizon 2020“ hat zwischen 2014 und 2016 bereits 145 AMR-Projekte mit insgesamt 316 Mio. € unterstützt [36]. Die innovative Medicines Initiative (IMI, gegründet 2008) bezieht darüber hinaus Mittel aus diesen Rahmenprogrammen. IMI ist eine öffentlich-private Partnerschaft zwischen der EU und der „European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations“ (EFPIA). Für den Zeitraum 2008–2024 steht der IMI ein Budget von etwa 5 Mrd. € zur Verfügung, von dem die Hälfte aus EU-Mitteln stammt. Das Programm „New Drugs for Bad Bugs“ (ND4BB) der IMI fördert seit 2012 verschiedene F&E-Großprojekte im Bereich AMR, z. B. Grundlagenforschung zu Penetration und Efflux („TRANSLOCATION“), neue Antibiotika gegen gramnegative Bakterien („ENABLE“) sowie klinische Entwicklung (drei „COMBACTE“-Programme und „iABC“). ENABLE involviert derzeit 32 Partner (davon 11 kleine und mittlere Unternehmen, KMU), um mit einem Budget von ca. 89 Mio. € (2014–2020) frühe innovative Projekte bis in die klinische Erprobung zu bringen. Ein separates Programm („PreDiCT-TB“) wurde zur Vorhersage der klinischen Wirksamkeit resistenzbrechender Antituberkulotika durch Tiermodelle (Präklinik) gestartet.

Relevante Förderprogramme in den USA haben vergleichsweise große Finanzvolumina. Die National Institutes of Health (NIH) investieren jährlich ca. 350 Mio. USD im Bereich AMR. Das durch die Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) 2010 begonnene Programm „Broad Spectrum Antimicrobials“ (BSA) wurde allein 2016 mit 182 Mio. USD gefördert. Aus diesem sind bisher vier Antibiotika hervorgegangen, die es bis



in Phase III oder zur Neuanmeldung gebracht haben. 2016 wurde zusätzlich der „Combating Antibiotic Resistant Bacteria Accelerator“ (CARB-X) eingerichtet, der frühe Innovationen effizient in die klinische Entwicklung bringen soll. CARB-X betreibt derzeit 25 Projekte (von Hit-to-Lead- bis zu Phase-I-Programmen), die über 5 Jahre mit 455 Mio. USD unterstützt werden [69].

Initiativen wie GUARD und IMI zeigen, dass Politik und Wirtschaft an der globalen Herausforderung AMR zusammenarbeiten müssen.

## Aktivitäten der Industrie

Auch seitens der Industrie wurde der Handlungsbedarf erkannt. So haben sich seit 2015 40 KMU aus Europa mit Kern-Expertisen in sämtlichen Bereichen der antiinfektiven Therapie in der „Biotech Companies in Europe Combating Anti-Microbial Resistance“ (BEAM)-Alliance organisiert, darunter die vier deutschen Unternehmen AiCuris, Allegra Therapeutics, HyPharm und Evotec. Ein wesentlicher Teil der Innovationen, die innerhalb Europas klinische Prüfungen erreicht haben, wird durch diese KMU vorangetrieben.

Laut dem Verband forschender Pharmaunternehmen (vfa) arbeiten derzeit weltweit mehrere große und über 50 kleine und mittlere Unternehmen an neuen Antibiotika und anderen antibakteriell wirksamen Medikamenten. Im Jahr 2016 haben darüber hinaus 183 Pharma-, Biotech- und Diagnostikaunternehmen sowie 20 Industrieverbände aus 21 Nationen eine Deklaration zur Bekämpfung von AMR unterzeichnet, in der ein verantwortungsvoller Umgang mit den vorhandenen Antibiotika sowie der vermehrte Einsatz von Erregerdiagnostik zur optimalen Verordnung von Antibiotika gefordert werden. Dabei wird betont, dass Unternehmen, Wissenschaft, Politik, Ärzte und Kostenträger gemeinsam handeln müssen, um den verantwortungsvollen Gebrauch der Antibiotika zu fördern und zugleich den Antibiotikamarkt für Unternehmen attraktiver zu gestalten. Dies könne z. B. durch Entkopplung der mit Antibiotika erzielten Einnahmen von ihrem

Verordnungsvolumen geschehen. Die Deklaration wurde im selben Jahr durch eine Industrie-Roadmap konkretisiert. Das 2017 von der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) gegründete Branchenbündnis AMR Industry Alliance soll beide Erklärungen vereinen, Interessenvertreter verknüpfen und den Fortschritt der Umsetzung der selbst gesetzten Verpflichtungen dokumentieren. Beim Weltwirtschaftsforum 2018 in Davos wurde der erste Fortschrittsbericht vorgestellt und eine Konkretisierung der Deklaration erstrebt.

## Regulatorisches

Haben neue Präparate ihre ersten Hürden genommen, spielt die European Medicines Agency (EMA) als Zulassungsbehörde eine tragende Rolle in Europa für den weiteren Entwicklungsweg – denn im Falle besonders dringend benötigter Therapeutika sind neue Zulassungswege (z. B. bei Phagentherapie) oder beschleunigte Zulassungsverfahren zu realisieren. In den USA wurde eine ähnliche Kompromissbereitschaft seitens der FDA im Rahmen des GAIN Act bekundet. Ein weiteres positives Signal setzte die FDA im August 2017 durch Verabschiedung einer Leitlinie zur Straffung klinischer Programme für lebensbedrohliche bakterielle Infektionen. Entgegen klassischen indikationsbezogenen Designs werden seither auch erregerspezifische Studien vorgeschlagen (z. B. mit definierter Resistenzsituation). Grundsätzlich ließen sich hierbei die Stärken neuer Antibiotika schneller und mit kleineren Kohorten demonstrieren. In der Praxis stellt dies aber neue Herausforderungen an die Erregerdiagnostik und Logistik, denn geeignete Patienten sind selten. Sie müssen schnell identifiziert und der entsprechenden Studie zugeführt werden. Dies erfordert die Etablierung umfangreicher klinischer Studiennetzwerke.

## Initiativen in Deutschland

Der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen wird auch auf nationaler Ebene höchste Priorität beigemessen. Die

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften legte 2013 gemeinsam mit der Akademie der Wissenschaften in Hamburg die Stellungnahme „Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven“ vor und verfolgte die Entwicklung kontinuierlich in Form von drei runden Tischen. Ergebnisse der Workshops gingen in die Überarbeitung der 2015 vorgelegten DART 2020 ein.

Mit der „Nationalen Wirkstoffinitiative“ hat sich die Bundesregierung zum Ziel gesetzt, die Forschung an Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten zu stärken und die Entwicklung entsprechender Präparate zu fördern.

Seit 2010 wurden von der öffentlichen Hand erhebliche Mittel mobilisiert, um die Entwicklung von Antibiotika voranzutreiben. Das BMBF trägt zu dieser Strategie durch verschiedene Fördermaßnahmen bei:

Seit 2012 bündelt das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) die Expertisen von Infektions- und Wirkstoffforschern aus 35 Forschungszentren in Deutschland. Die Suche nach neuen Antiinfektiva stellt ein zentrales Thema dar ebenso wie die Herstellung eines effizienten Transfers zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung.

Seit 2015 fördert das BMBF im Rahmen der „Initiative Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“ das Konsortium InfectControl 2020, das mit ca. 80 akademischen und Industriepartnern neue antiinfektive Strategien im Sinne des ganzheitlichen, interdisziplinären One-Health-Ansatzes entwickelt.

Kürzlich veröffentlichte Förderrichtlinien des BMBF zielen auf alternative Konzepte, die Entwicklung naturstoffbasierter Antiinfektiva und die Aufklärung neuer Targets ab. Mit der „Richtlinie zur Förderung von Diagnostika und neuartigen Therapien zur Behandlung bakterieller Infektionen“ unterstützt das BMBF explizit Vorhaben im Bereich Antivirulenz, Phagentherapie, immunstimulierende Methoden und Probiotika sowie weitere Alternativen zu Antibiotika. Entsprechend der Richtlinie „Targetvalidierung für die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung“ fördert das BMBF Konzepte zur Nutzbarmachung

neuer molekularer Targets nach industriellen Anforderungen. Die Verringerung der Resistenzbildung sowie der Ausschluss von Kreuzresistenzen stehen hierbei im Vordergrund. Die Richtlinie „Wirkstoffentwicklung auf Basis von Naturstoffen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten“ soll innovativen Naturstoffen Chancen für translationale Entwicklungsvorhaben ermöglichen.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert derzeit verschiedene Vorhaben mit direktem und indirektem Bezug zu antibiotischen Konzepten, z. B. die Forschergruppe 854 „Post-genomische Strategien für neue antibiotische Wirkstoffe und Zielstrukturen“, den SFB 1127 „ChemBioSys – Chemische Mediatoren in komplexen Biosystemen“ sowie den SFB 766 „Die bakterielle Zellhülle: Struktur, Funktion und Schnittstelle bei der Infektion“.

An außeruniversitären Forschungseinrichtungen, beispielsweise dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) als dauerhafter Partner des DZIF, dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI-IB) sowie dem Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI), werden neben der Suche nach neuen Antibiotika auch Wirkmechanismen untersucht und Zusammenhänge zur Infektionsbiologie hergestellt. Sowohl das HZI als auch das HKI haben derzeit mehrere neue antibiotische Substanzen in unterschiedlichen Entwicklungsstufen in Bearbeitung, von der Grundlagenforschung über Leitstrukturoptimierung bis hin zur späten präklinischen Prüfung.

Das Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (IME) gründete 2014 gemeinsam mit Sanofi das „Natural Product Center of Excellence“. Die Bündelung der Expertisen beider Partner soll die Schlagzahl bei der Auffindung neuer Antibiotika erhöhen.

Im „Pharmadialog“ der Bundesregierung wurde eine Unterarbeitsgruppe „Antibiotika“ eingerichtet, die Wege und Anreize für einen erfolgreichen Ausbau der Antibiotikaforschung erarbeiten soll. Bisher wurden z. B. Erleichterungen der

klinischen Forschung und die Vereinfachung von regulatorischen Rahmenbedingungen vereinbart. So soll z. B. die spezifische Resistenzsituation bei der Nutzenbewertung von neuen Produkten durch den Gemeinsamen Bundesausschuss besser berücksichtigt werden. Des Weiteren werden Anstrengungen zur Durchsetzung längerer Schutzfristen für Antibiotika unternommen [70].

## Ausblick

Neue Antibiotika werden dringender benötigt denn je, doch die Entwicklungspipelines sind längst nicht hinreichend gefüllt. Obwohl sich die Situation bezüglich der Anzahl neuer Kandidaten in den vergangenen Jahren etwas verbessert hat, kann von Entspannung kaum die Rede sein. Dies gilt besonders für die gramnegativen Erreger, für die noch immer keine grundlegende Innovation in Sicht ist.

Ogleich der politische Wille zur Förderung der Antibiotikaforschung in den letzten Jahren stark gewachsen ist, mangelt es noch an dem öffentlichen Bewusstsein, dass ohne wirksame Antibiotika heute übliche, selbst einfache medizinische Eingriffe kaum verantwortbar wären. Antibiotika sind somit eine tragende Säule des Gesundheitssystems.

Die Rahmenbedingungen, wie die nötige finanzielle und politische Unterstützung, um neue Antibiotika in die frühe Entwicklung zu bringen, sind vorhanden. Es braucht jedoch mehr Experten, national und international koordinierte Forschungsinfrastrukturen und neue Rationalen, um die Schlagzahl zur effizienten Füllung der Pipelines zu erhöhen. Für die erfolgreiche Entwicklung zu Marktpunkten bedarf es zudem fairer Anreize für Wirtschaftsunternehmen sowie einer gesunden Kompromissbereitschaft und mehr Pragmatismus von Seiten der Zulassungsbehörden, um die beschädigte Wertschöpfungskette der Antibiotikawicklung zu sanieren.

Es ist notwendig, auf der Suche nach neuen Therapeutika Wege zu beschreiben, die jenseits des Idealbilds: „eine Erkrankung – ein Medikament“, liegen. Die derzeitige Resistenzsituation erzeugt jedoch einen so enormen Druck auf alle Akteure, welcher nicht allein die Verfol-

gung völlig neuer Ansätze erlaubt, sondern auch die effektive Nutzung bereits erschlossener Ressourcen im Licht des modernen Methodenspektrums fordert. Denn bislang sind wirkliche Alternativen zu klassischen Antibiotika weder greifbar noch in Sichtweite.

## Korrespondenzadresse

**Dr. rer. nat. F. Klob**

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut  
Beutenbergstr. 11 a, 07745 Jena, Deutschland  
florian.kloss@leibniz-hki.de

**Danksagung.** Wir danken dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Konsortien InfectControl 2020 und dem Leibniz Research Cluster Bio/synthetische multifunktionale Mikroproduktionseinheiten – Neue Wege der Wirkstoff-Entwicklung sowie dem Freistaat Thüringen für finanzielle Unterstützung.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Klob und S. Gerbach geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Kupferschmidt K (2017) Resistance fighters. *Science* 352:758–761
2. World Bank (2016) Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future (Discussion Draft). Washington, DC
3. WHO (2015) Global action plan on antimicrobial resistance. WHO, Geneva
4. CARA (2016) An Alliance to Support the U.N. resolution on antimicrobial resistance: CARA: the conscience of antimicrobial resistance accountability
5. The Federal Government (2015) DART 2020 Fighting antibiotic resistance for the good of both humans and animals. The Federal Government, Berlin
6. Bundesministerium für Gesundheit (2017) DART 2020, 2. Zwischenbericht. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin
7. WHO (2017) Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. WHO, Geneva
8. Cooper MA, Shlaes D (2011) Fix the antibiotics pipeline. *Nature* 472:32–32
9. O'Shea R, Moser HE (2008) Physicochemical properties of antibacterial compounds: implications for drug discovery. *J Med Chem* 51:2871–2878
10. Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, Manchester JI, Miller AA (2015) ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov* 14:529–542

11. Fernandes P, Martens E (2017) Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol* 133:152–163
12. Global Union for Antibiotics Research and Development (GUARD) Initiative Commissioned by the German Federal Ministry of Health (2015) Breaking through the wall. German Federal Ministry of Health, Berlin
13. Boston Consulting Group, Federal Ministry of Health (2017) Follow-up report for the German GUARD initiative: "Breaking through the wall". Federal Ministry of Health, Berlin
14. Rex JH, Outterson K (2016) Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis* 16:500–505
15. <https://clinicaltrials.gov>. Zugegriffen: 01.01.2018
16. <https://www.nabriva.com/pipeline-research>. Zugegriffen: 21.03.2018
17. <http://www.entasistx.com/pipeline>. Zugegriffen: 21.03.2018
18. <https://www.summitplc.com/programmes/c-dif-ficile-infections>. Zugegriffen: 21.03.2018
19. <http://www.sequella.com/pipeline>. Zugegriffen: 21.03.2018
20. <https://www.polyphor.com/pol7080>. Zugegriffen: 21.03.2018
21. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/compounds/gepotidacin/all/1>. Zugegriffen: 21.03.2018
22. <https://www.debiopharm.com/our-business/pipeline/item/3392>. Zugegriffen: 21.03.2018
23. <http://www.crystalgenomics.com/en/clinical/antibiotic.html>. Zugegriffen: 21.03.2018
24. <http://www.ipharminc.com/brilacidin-1>. Zugegriffen: 21.03.2018
25. <https://www.destinypharma.com/platform/xf-73-exeporfinium-chloride>. Zugegriffen: 21.03.2018
26. <http://www.mgb-biopharma.com/programs-overview-2>. Zugegriffen: 21.03.2018
27. <https://sperotherapeutics.com/pipeline>. Zugegriffen: 21.03.2018
28. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/compounds/gsk3036656/all>. Zugegriffen: 21.03.2018
29. [http://www.qurient.com/?page\\_id=36238&lang=en](http://www.qurient.com/?page_id=36238&lang=en). Zugegriffen: 21.03.2018
30. <http://www.newtdrugs.org/pipeline/compound/macoazonone-mcz-pbtz-169>. Zugegriffen: 21.03.2018
31. [http://www.cprinitiative.org/wp-content/uploads/2017/05/Jeffrey\\_Hafkin\\_CPTR2017\\_JH.pdf](http://www.cprinitiative.org/wp-content/uploads/2017/05/Jeffrey_Hafkin_CPTR2017_JH.pdf). Zugegriffen: 21.03.2018
32. <https://www.tballiance.org/portfolio/compound/tba-7371-dpre1-inhibitor>. Zugegriffen: 21.03.2018
33. <http://www.crestonepharma.com/index.php/cdi>. Zugegriffen: 21.03.2018
34. <https://www.venatorx.com>. Zugegriffen: 21.03.2018
35. The PEW Charitable Trusts (2017) Antibiotics currently in clinical development
36. European Observatory on Health Systems and Policies (2016) Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development. European Observatory on Health Systems and Policies, London
37. Cahill ST, Cain R, Wang DY et al (2017) Cyclic boronates inhibit all classes of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e2260–e2216
38. Blaskovich MA, Butler MS, Cooper MA (2017) Polishing the tarnished silver bullet: the quest for new antibiotics. *Essays Biochem* 61:103–114
39. Newman DJ, Cragg GM (2016) Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 79:629–661
40. Tang X, Li J, Millan-Aguinaga N et al (2015) Identification of thiotretonic acid antibiotic biosynthetic pathways by target-directed genome mining. *ACS Chem Biol* 10:2841–2849
41. Wohlleben W, Mast Y, Stegmann E, Ziemert N (2016) Antibiotic drug discovery. *Microb Biotechnol* 9:541–548
42. Scherlach K, Hertweck C (2009) Triggering cryptic natural product biosynthesis in microorganisms. *Org Biomol Chem* 7:1753–1760
43. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ et al (2015) A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 517:455–459
44. Guo CJ, Chang FY, Wyche TP et al (2017) Discovery of reactive microbiota-derived metabolites that inhibit host proteases. *Cell* 168:517–526
45. Pidot SJ, Coyne S, Kloss F, Hertweck C (2014) Antibiotics from neglected bacterial sources. *Int J Med Microbiol* 304:14–22
46. Cooper MA (2015) A community-based approach to new antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov* 14:587–588
47. Seiple IB, Zhang Z, Jakubec P et al (2016) A platform for the discovery of new macrolide antibiotics. *Nature* 533:338–345
48. Wright PM, Seiple IB, Myers AG (2014) The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. *Angew Chem Int Ed Engl* 53:8840–8869
49. Kling A, Lukat P, Almeida DV et al (2015) Targeting DnaN for tuberculosis therapy using novel griselimycins. *Science* 348:1106–1112
50. Rajamuthiah R, Fuchs BB, Conery AL et al (2015) Repurposing salicylanilide anthelmintic drugs to combat drug resistant staphylococcus aureus. *PLoS ONE* 10:e124595
51. Richter MF, Drown BS, Riley AP et al (2017) Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic. *Nature* 545:299–304
52. Wagner S, Sommer R, Hinsberger S et al (2016) Novel strategies for the treatment of pseudomonas aeruginosa infections. *J Med Chem* 59:5929–5969
53. Sass P, Josten M, Famulla K et al (2011) Antibiotic acyldepsipeptides activate ClpP peptidase to degrade the cell division protein FtsZ. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:17474–17479
54. Gersch M, Famulla K, Dahmen M et al (2015) AAA+ chaperones and acyldepsipeptides activate the ClpP protease via conformational control. *Nat Commun* 6:6320–6331
55. Lehar SM, Pillow T, Xu M et al (2015) Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*. *Nature* 527:323–328
56. Klahn P, Bronstrup M (2017) Bifunctional antimicrobial conjugates and hybrid antimicrobials. *Nat Prod Rep* 34:832–885
57. Czaplewski L, Bax R, Clokie M et al (2016) Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 16:239–251
58. Drew L (2016) Microbiota: reseeding the gut. *Nature* 540:5109–5112
59. Reardon S (2014) Phage therapy gets revitalized. *Nature* 510:15–16
60. Pirisi A (2000) Phage therapy – advantages over antibiotics? *Lancet* 356:1418
61. Kutateladze M, Adamia R (2010) Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol* 28:591–595
62. Fox JL (2013) Antimicrobial peptides stage a comeback. *Nat Biotechnol* 5:379–382
63. Fjell CD, Hiss JA, Hancock RE, Schneider G (2011) Designing antimicrobial peptides: form follows function. *Nat Rev Drug Discov* 11:37–51
64. Hancock RE, Haney EF, Gill EE (2016) The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nat Rev Immunol* 16:321–334
65. Dickey SW, Cheung GYC, Otto M (2017) Different drugs for bad bugs: antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nat Rev Drug Discov* 16:457–471
66. De La Fuente-Nunez C, Reffuveille F, Mansour SC et al (2015) D-enantiomeric peptides that eradicate wild-type and multidrug-resistant biofilms and protect against lethal pseudomonas aeruginosa infections. *Chem Biol* 22:196–205
67. EDCTP (2017) Annual report 2016. EDCTP, The Hague
68. Global Antibiotic Research & Development Partnership (2016) Business plan 2017–2023. GARDP, Geneva
69. Mullard A (2017) Preclinical antibiotic pipeline gets a pick-me-up. *Nat Rev Drug Discov* 16:741–742
70. Bundesministerium für Gesundheit (2016) Bericht zu den Ergebnissen des Pharmadialogs. Bundesministerium für Gesundheit, Berlin