

# Antibiotikaforschung

## Gratwanderung zwischen medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

**Ohne Antibiotika wäre die moderne Medizin nicht denkbar. Seit der Einführung von Penicillin gehören diese Wirkstoffe zu den wichtigsten Waffen gegen bakterielle Infektionen, die, wenn sie unbehandelt bleiben, häufig den Tod des Kranken zur Folge haben. In den letzten Jahren ist die gewohnt erfolgreiche Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten allerdings deutlich schwieriger geworden: In der Human-, aber auch in der Veterinärmedizin wächst die Zahl antibiotikaresistenter Erreger dramatisch, gleichzeitig nimmt die Entwicklung neuer Antibiotika seit mehr als 30 Jahren kontinuierlich ab.**

Es sind heute vorwiegend kleinere Unternehmen, die sich in diesem Forschungsbereich engagieren, Screenings durchführen und neue Zielstrukturen identifizieren, die Resistenzen überwinden und pathogene Keime ausschalten. Mit Dr. Laurenz Kellenberger, CSO des unter anderem auf Antinfektiva spezialisierten Basler Unternehmens Basilea Pharmaceutica, sprachen wir über Probleme und Perspektiven der Antibiotikaforschung.

**doXmedical: Herr Dr. Kellenberger, wo liegen Ihrer Ansicht nach die grössten Schwierigkeiten in der Antibiotikaforschung?**

**Dr. Laurenz Kellenberger (LK):** Es gibt zwei Herausforderungen: Zum einen ist die Entwicklung neuer effektiver Wirkstoffe wissenschaftlich anspruchsvoll, zum anderen sind die kommerziellen Anreize für viele Firmen nicht interessant genug, um in die Antibiotikaforschung zu investieren. Das sind zwei grundverschiedene Aspekte, die viele Firmen dazu bewegt haben, aus der Antibiotikaforschung auszusteigen, was letztlich wiederum dazu führte, dass wir heute kaum noch über neue Antibiotika verfügen. Antibiotika sind sehr wirksame Medikamente, das heisst Patienten werden in der Regel nur 5 bis 10 Tage behandelt und benötigen das Medikament danach nicht mehr. Ein Medikament gegen chronische Krankheiten wie Diabetes oder Arthritis wird dagegen oft jahrelang eingenommen. Nebst der Behandlungsdauer spielen auch die Preise für Antibiotika eine Rolle. Vergleiche mit der Onkologie zeigen, dass zwischen den Preisen der dort ein-



Dr. Laurenz Kellenberger ist seit dem Jahr 2000 bei Basilea Pharmaceutica AG und verantwortet seit 2009 als Mitglied der Geschäftsleitung und Chief Scientific Officer die Forschungstätigkeit der Basilea.

Bevor er zu Basilea kam, war er in den Bereichen Präklinische Forschung und Chemische Technologien bei F. Hoffmann-La Roche, Basel, und an der Universität Cambridge, GB, tätig. Er promovierte in organischer Chemie an der ETH Zürich.

gesetzten Medikamente, die das Leben leider häufig nur um eine begrenzte Zeit verlängern, und den Preisen potenziell lebensrettender Antibiotika Welten liegen. Ausserdem besteht die Tendenz, neue Antibiotika möglichst selten einzusetzen, um Resistenzen möglichst lange zu verhindern. All das hat zu dem beschriebenen Rückzug grosser Pharmafirmen aus der Antibiotikaforschung geführt. Der Grossteil der Entwicklung auf diesem Gebiet wurde in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren von kleineren Firmen wie der Basilea getragen.

**2012 hat die amerikanische Regierung mit dem GAIN-(Generating Antibiotic Incentives Now-)Act einen Anreiz für die Antibiotikaforschung geschaffen, der für ein neu entwickeltes Präparat, neben dem üblichen Patentschutz, eine zusätzliche fünfjährige Marktexklusivität garantiert. Zudem profitieren die Hersteller von einer beschleunigten Zulassung der FDA. Gibt es ähnliche Programme auch in der Schweiz oder der EU?**

**LK:** Es gibt natürlich auch in der Schweiz Diskussionen über die wachsende Zahl resistenter Keime. Ein Ausdruck hiervon ist die Lancierung der nationalen Strategie Antibiotikaresistenzen (StAR, Seite 12 ff.). Derzeit geht es da aber mehr um mögliche Präventionsmassnahmen (z.B. Vermeiden von Infektionskrankheiten durch Hygienemassnahmen) sowie um den sachgerechten Einsatz der Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin.

**Das sind sicherlich wichtige Massnahmen, um die Resistenzentwicklung einzudämmen. Aber wie sieht es mit der Unterstützung für die Forschung und Entwicklung aus?**

**LK:** In der Schweiz gibt es nationale Programme, die die Erforschung neuer Medikamente unterstützen, und auf EU-Ebene zum Beispiel die Innovative Medicines Initiative (IMI), die auch Schweizer Firmen offensteht. Wir als Schweizer Firma sind beispielsweise am «New drugs for bad bugs»-Projekt im Rahmen der IMI beteiligt, das die Entwicklung neuer Antibiotika gegen als besonders gefährlich eingestufte Erreger zum Ziel hat. Basilea engagiert sich dabei mit BAL30072, unserem Monosulfaktam-Antibiotikum gegen multiresistente gramnegative Infektionen, in einem Entwicklungspro-

### Antibiotika – was gibt es Neues?

Nach langen Jahren vergeblichen Wartens auf Neuentwicklungen bei den Antibiotika sind inzwischen wieder verschiedene neue antibakterielle Wirkstoffe zu verzeichnen. Dabei handelt es sich allerdings überwiegend um Modifikationen bestehender Antibiotikaklassen. So beispielsweise bei den  $\beta$ -Laktam-Antibiotika wie den Cephalosporinen mit Wirksamkeit bei MRSA-resistenten *Staphylococcus aureus* (Ceftarolin, Ceftobiprol), zudem gibt es neue Fixkombinationen von  $\beta$ -Laktamen mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren (z.B. Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam). Weiterentwicklungen gibt es auch bei anderen Substanzklassen, etwa bei den Oxazolidinonen, den Makroliden und Ketoliden, den Aminoglykosiden und Chinolonen sowie den Tetracyklinen. In sehr frühen Entwicklungsphasen befinden sich neue Wirkstoffklassen, wie beispielsweise bakterielle Fettsäuresynthese-Hemmer (FabI-Inhibitoren) gegen Staphylokokken, Phagentherapeutika (Endolysine) sowie Peptidomimetika (Defensinanaloge) und Teixobactin.

Quelle: Internist 2015; 56: 1255–1263.

jekt für inhalierbare Antibiotika zur Behandlung chronischer Lungeninfektionen.

#### **Als Mitglied dieses Programms können Sie also finanzielle Unterstützung für solche Forschungsvorhaben erwarten?**

**LK:** Ja, wobei kein Geld direkt an uns als eine der beteiligten Firmen fließt. Aber wir sind Teil eines Forschungsverbunds, der sich mit diesem Problem beschäftigt. Die industriellen Partner wie Basilea tragen rund die Hälfte der Projektkosten, die EU steuert einen ähnlichen Beitrag bei. Die finanzielle Unterstützung der EU geht direkt an die akademischen und weiteren Partner. Wenn jedoch im Rahmen der Zusammenarbeit neue Erkenntnisse gewonnen oder ein neues brauchbares Molekül identifiziert werden sollten, können wir gewisse Rechte daran geltend machen, abhängig von unserem Beitrag zum Projekt. Das kann für die Entwicklung neuer Substanzen hilfreich sein.

#### **Wie sieht es denn mit der Entdeckung neuer Substanzen aus? Es scheint derzeit so, als ob eher die bereits bekannten Substanzen eine Weiterentwicklung erfahren, oder täuscht der Eindruck? Wie handhaben Sie das bei Basilea?**

**LK:** Wir arbeiten in unserem Unternehmen an der Verbesserung bekannter Substanzen, aber auch an neuen Molekülen, wobei sich hier Naturstoffe als guter Ausgangspunkt erweisen können. In der Natur lebende Bakterien und Pilze müssen sich gegen andere Mikroorganismen verteidigen, und dafür haben sie im Lauf der Evolution besonders wirksame antibakterielle Substanzen entwickelt. Darunter finden sich natürlich viele der bereits bekannten Stoffe, aber es gibt doch immer noch Neues zu entdecken.

#### **So wie zum Beispiel das kürzlich entdeckte Teixobactin, ein Hemmer der bakteriellen Zellwandsynthese, aus dem Bodenbakterium *Eleftheria terrae*?**

**LK:** Genau. Dieses neu entdeckte antibakterielle Molekül, über das kürzlich berichtet wurde, wirkt gegen grampositive Keime. Von der Entdeckung bis zu einem vermarkteten Medikament ist es allerdings ein weiter Weg. Wenn man indessen bekannte Moleküle, wie zum Beispiel die Cephalosporine, im Hinblick auf ein erweitertes Spektrum modifiziert, wie wir das mit Ceftobiprol (Zevtera®), unserem MRSA-wirksamen Breitspektrumantibiotikum, gemacht haben, dann hat man bereits eine gute Ausgangslage, und die Substanz ist Teil einer Wirkstoffklasse, die den Ärzten bekannt ist – ein solches Vorgehen hat also gewisse Vorteile, und es erhöht zudem die Chancen, dass man etwas Brauchbares findet. Wenn Sie schauen, was an neuen Medikamenten auf diesem Sektor inzwischen bewilligt wurde, dann gibt es praktisch nur sehr wenige neue Ansätze.

#### **Das Ceftobiprol von Basilea ist ja auch ein $\beta$ -Lactam, nicht?**

**LK:** Ja, es ist ein  $\beta$ -Laktam mit hoher MRSA-Aktivität, das auch gegen bestimmte gramnegative Pathogene (z.B. empfindliche Pseudomonasstämmen) wirkt. Das Antibiotikum ist inzwischen in einer Reihe europäischer Ländern bewilligt – seit Februar 2015 auch von Swissmedic für die Schweiz – und zur Behandlung von ambulant oder im Spital erworbenen Lungenentzündungen bei Erwachsenen zugelassen, mit Ausnahme der beatmungsassoziierten Pneumonie.

#### **Liesse sich dieser Wirkstoff eigentlich auch mit $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren kombinieren, um eine Extended-spectrum- $\beta$ -Laktamase-(ESBL-)Resistenz zu umgehen? Das ist ja bei der Kombination von Ceftolozan/Tazobactam so erfolgreich gelungen.**

**LK:** Im Prinzip schon. Das ist inzwischen eine etablierte Methode, für die Ceftobiprol auch geeignet sein könnte. Noch etwas zu Ceftolozan/Tazobactam, das Sie eben erwähnten. Tazobactam ist ein vor Langem entwickelter  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor und daher wenig geeignet, neue  $\beta$ -Laktamasen, die resistente Bakterien in der Zwischenzeit erworben haben, zu hemmen. Allerdings kommt es in der Kombination zu einem gewissen schützenden Effekt, durch den die Aktivität des Antibiotikums grösstenteils wiederhergestellt wird.

#### **Ich nehme an, Basilea ist nach wie vor aktiv in der Antibiotikaforschung?**

**LK:** Ja, das ist richtig. Wir erforschen neue Medikamente, mit dem Ziel, Resistenzmechanismen direkt und indirekt zu adressieren. Dabei verfolgen wir verschiedene Ansätze. Wir haben allerdings noch ein zweites Standbein: Ausser im Antibiotika- oder besser der Antiinfektivbereich – Zevtera®/Ceftobiprol sowie ein Antimykotikum, Cresemba®/Isa-

vuconzol für schwere invasive und lebensbedrohliche Pilzinfektionen – sind wir auch in der Krebsforschung tätig. Der gemeinsame Nenner und Kern unseres Geschäfts ist der Spitalbereich, da vor allem Spitalpatienten mit einer beispielsweise durch eine Chemotherapie geschwächten Immunabwehr besonders anfällig sind für schwerwiegende Pilz- oder bakterielle Infektionen.

***Können Sie denn die Entwicklung neuer Antibiotika auch dahingehend beeinflussen, dass Resistenzentwicklungen für die Bakterien schwieriger werden?***

**LK:** Wir testen unsere Substanzen schon sehr früh darauf, ob sich bei Bakterien rasch Resistenzen dagegen ausbilden. Dazu setzen wir die Bakterien gezielt dem Wirkstoff aus und beobachten, ob sich beispielsweise spontan Mutationen ausbilden, die zu Resistenzen führen. Das ist natürlich nur ein Laborexperiment, aber wir können das Geschehen doch recht gut simulieren. Für die Vermeidung von Resistenzen gegenüber bereits zugelassenen Medikamenten sind vor allem die korrekte Verschreibung und die sachgerechte Einnahme eines Antibiotikums entscheidend. Aber das ist bei einem ausschliesslich im Spital verabreichten Medikament wie Zevtera/Ceftobiprol in der Regel gewährleistet. Zudem tötet Ceftobiprol Bakterien sehr schnell ab, sodass sich mutierte Bakterien nicht so leicht weiterverbreiten können.

***Bei den antibiotischen Wirkstoffen hängt die Verträglichkeit ja entscheidend vom Wirkmechanismus ab – am besten ist es, wenn bakterienspezifische Strukturen ausgeschaltet werden können. Gilt das auch für solche Substanzen, die wie die in Entwicklung befindlichen neuen Staphylokokkenantibiotika zum Beispiel die bakterielle Fettsäuresynthese hemmen?***

**LK:** Es gibt zwar gewisse Überlappungen zwischen bakteriellen und menschlichen Zellen, aber auch grundlegende Unterschiede, denn Bakterien sind Prokaryonten, menschliche Zellen Eukaryonten. Wenn also in der menschlichen Zelle ein vergleichbares Enzym existiert wie in Bakterien, so weisen diese Moleküle doch meistens gewisse strukturelle Unterschiede auf, sodass eine Spezifität in der Wirkung möglich ist. Zu berücksichtigen ist auch, dass Antibiotika im Vergleich zu anderen Medikamenten oft in hohen Dosen – 0,5 g bis zu 1 bis 2 g pro Tag – eingenommen werden müssen. Und gerade bei den gramnegativen Bakterien sind hohe Dosen erforderlich, da die Substanz durch die Membran diffundieren muss, die eine Art Filtereffekt ausübt, sodass sich die Dosis am Wirkort reduziert. Das kann dann zu Problemen mit der Verträglichkeit aufgrund von mechanismusunabhängigen Effekten führen.

***Lassen Sie uns zum Abschluss noch einen Blick auf neue Ansätze in der Antibiotikaforschung werfen. Dazu gehören offenbar auch Substanzen wie Phagentherapeutika oder antimikrobielle Peptide wie Defensinmimetika und Ähnliches. Wo sehen Sie das grösste Potenzial für neue Antibiotika? Was ist aus Ihrer Sicht Erfolg versprechend?***

**LK:** Zurzeit werden verschiedene neue Behandlungsansätze untersucht. Neben den erwähnten Beispielen wird auch versucht, die Virulenz der bakteriellen Erreger zu beeinflussen. Das sind sicher alles gute Ansätze – das Wichtigste ist jedoch, dass die Substanz letztlich hocheffektive bakterizide Eigenschaften besitzt und die Behandlung rasch anschlägt. Bei einer schweren Lungenentzündung steigt die Sterblichkeit ja mit jeder Stunde Verzögerung in der Therapie. In diesem Zusammenhang hat die Einflussnahme auf die Virulenz der Erreger aus meiner Sicht nur prophylaktischen Charakter. Bei der Phagentherapie handelt es sich im Grunde um einen lange bekannten Ansatz. Aufgrund ihrer sehr spezifischen Wirkung war eine breite Anwendung der Bakteriophagen bisher allerdings schwierig. Es gibt jetzt jedoch neuere, modifizierte Ansätze, die für bestimmte Anwendungen interessante Möglichkeiten bieten könnten.

***Und wie sieht es mit den Defensinmimetika aus? Defensine sind ja ursprünglich endogene antimikrobielle Substanzen – das liesse sich doch ausbauen?***

**LK:** Defensine haben einen relativ unspezifischen Wirkmechanismus, was den Vorteil hat, dass die Resistenzentwicklung schwieriger wird. Gleichzeitig kann diese Unspezifität jedoch zu Problemen mit der Verträglichkeit führen, was verschiedene Untersuchungen dazu bereits gezeigt haben. Eine weitere Herausforderung ist die Stabilität der Peptide, eine Eigenschaft, die für die intravenöse Therapie essenziell ist. Durch die Herstellung von Mimetika versucht man, diese Probleme zu umgehen. Unabhängig von der Wirkstoffklasse kann man aber gar nicht oft genug darauf hinweisen, wie wichtig neue Therapieoptionen sind. Ohne wirksame Antiinfektiva ist moderne Medizin nicht möglich, und angesichts steigender Resistenzraten besteht die Gefahr, dass früher einfach zu behandelnde Infektionen zukünftig zu schweren Erkrankungen oder sogar zum Tod führen. Mit zwei neu auf den Markt gebrachten Antiinfektiva und weiteren in der Pipeline haben wir uns zum Ziel gesetzt, zur Lösung dieses Problems beizutragen.

***Herr Dr. Kellenberger, besten Dank für das informative Gespräch!***

Das Interview führte Dr. Claudia Reinke.