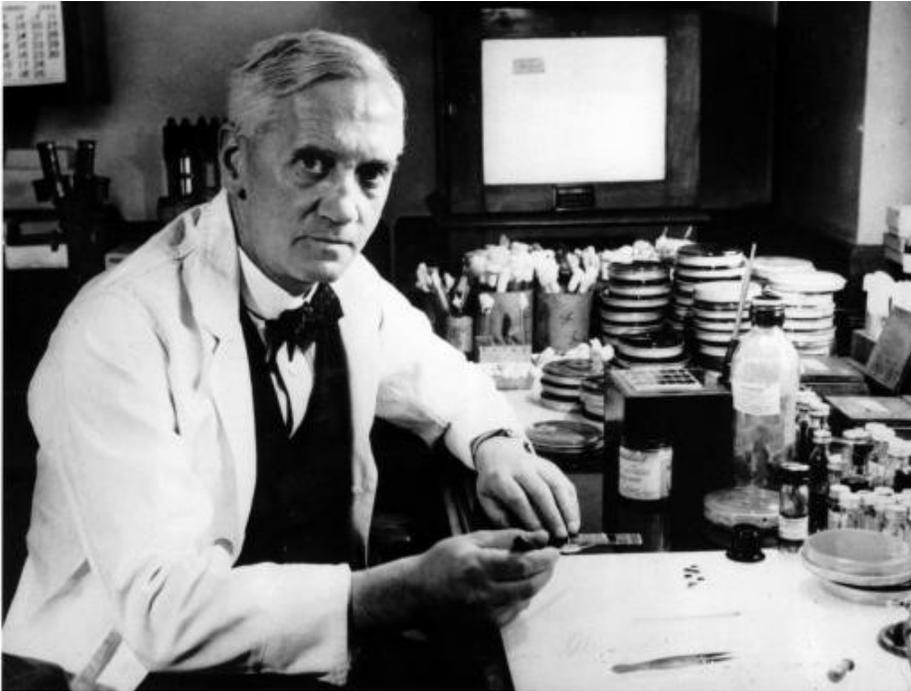


Antibiotikaresistenz – Entwicklung und Alternativen zu Antibiotika

PD Dr. med. Anna Conen, MSc
Chefarzt-Stv., Leitende Ärztin
Infektiologie und Infektionsprävention
Kantonsspital Aarau

Entdeckung einer neuen Arznei



1928

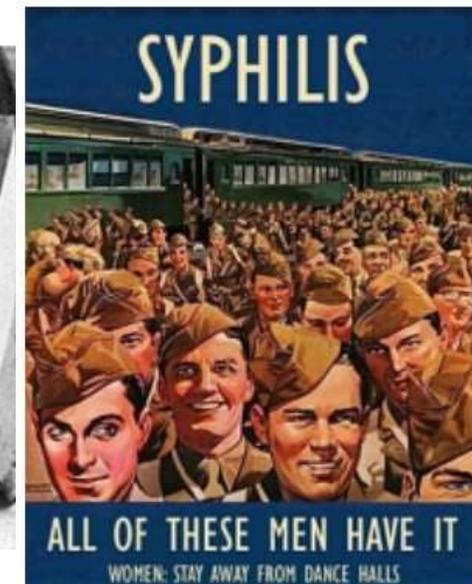
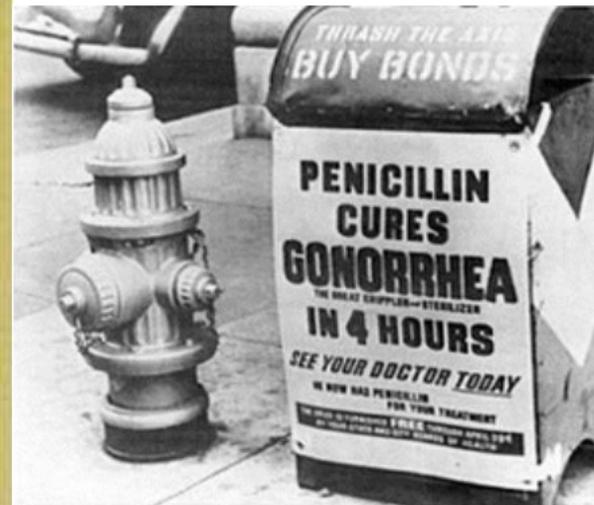
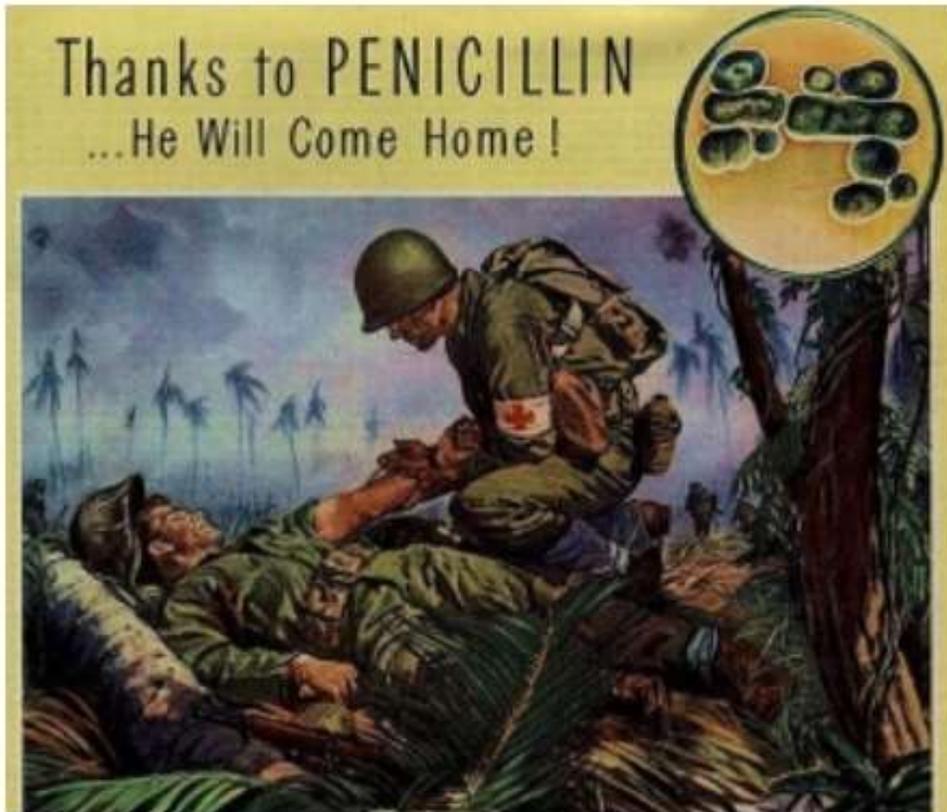
**Entdeckung von Penicillin
Alexander Fleming**



Antibiotikum – Antibiotika

- Natürlich gebildete, niedermolekulare Stoffwechselprodukte von Pilzen oder Bakterien
- Hemmen schon in geringer Konzentration Wachstum von Bakterien oder töten diese ab

Penicillin im 2. Weltkrieg



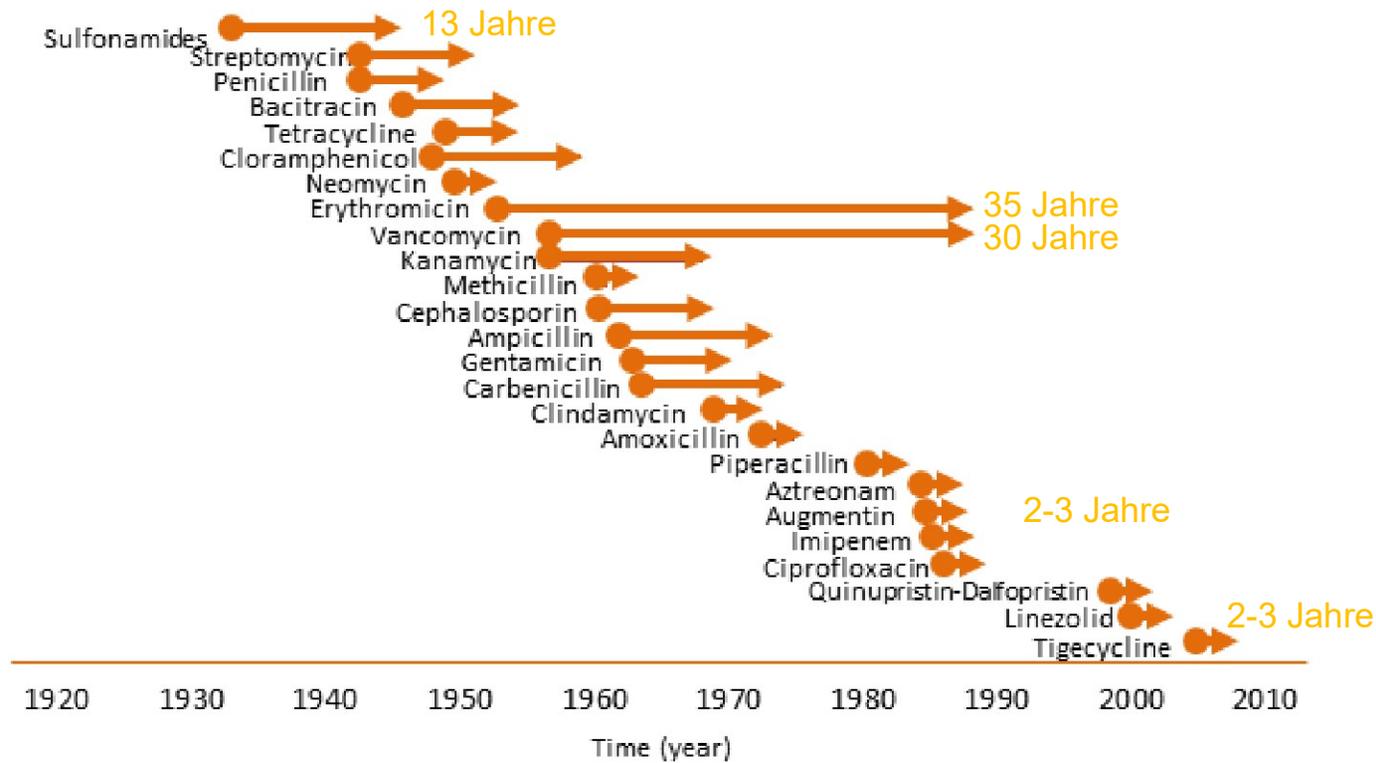
Antibiotika retten Leben!

Reduzierte Sterberate bei bakteriellen Infektionen

Erkrankung	Mortalität prä-Antibiotika	Mortalität mit Antibiotika	Reduktion Mortalität
Lungenentzündung	~ 23%	~ 7%	-16%
Herzklappenentzündung	~ 100%	~ 25%	-75%
Hirnhautentzündung	> 80%	< 20%	-60%
Hautinfektionen	~ 11%	< 0.5%	-10%



Zeit von Entwicklung des Antibiotikums bis zur ersten Resistenzdetektion



Gefürchtete Bakterien

Landtag debattiert über multiresistente Keime und Antibiotika-Einsatz

DIE ZEIT



Beobachter



Angriff der Killer-Keime

Wie Bakterien Antibiotika ausser Gefecht setzen
Seite 20

ANTIBIOTIC APOCALYPSE

WHO global priority pathogens list of antibiotic-resistant bacteria

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Der Kampf gegen die Killer-Bakterien

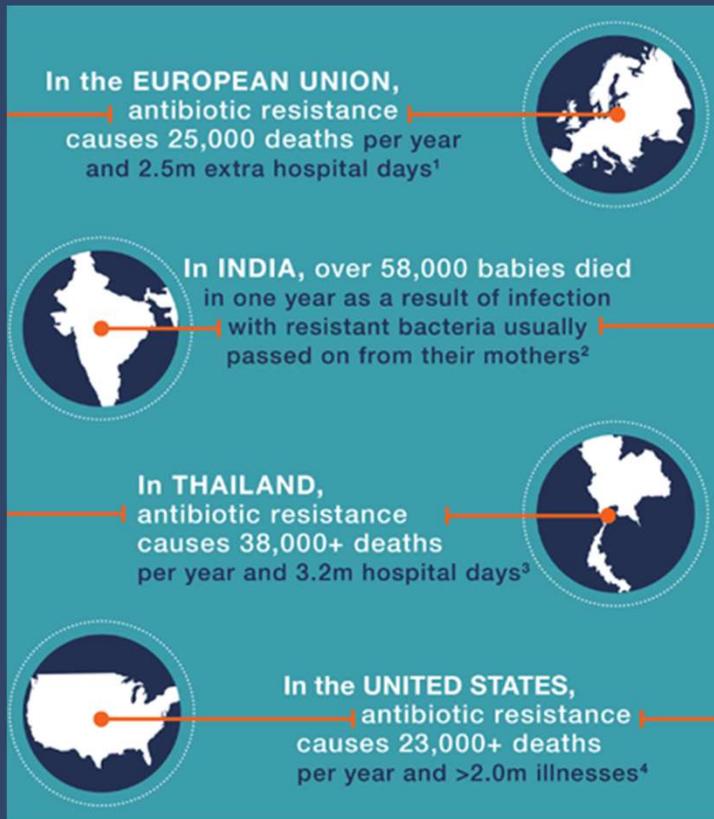
von Fee Riebeling - Erstmals wurde ein gegen alle Antibiotika resistentes Bakterium entdeckt. Der Anfang einer neuen Ära? Forscher versuchen, das zu verhindern.

Gefährliche Keime aus dem Stall

Der Missbrauch von Antibiotika in der Massentierhaltung bedroht die Gesundheit von Verbrauchern

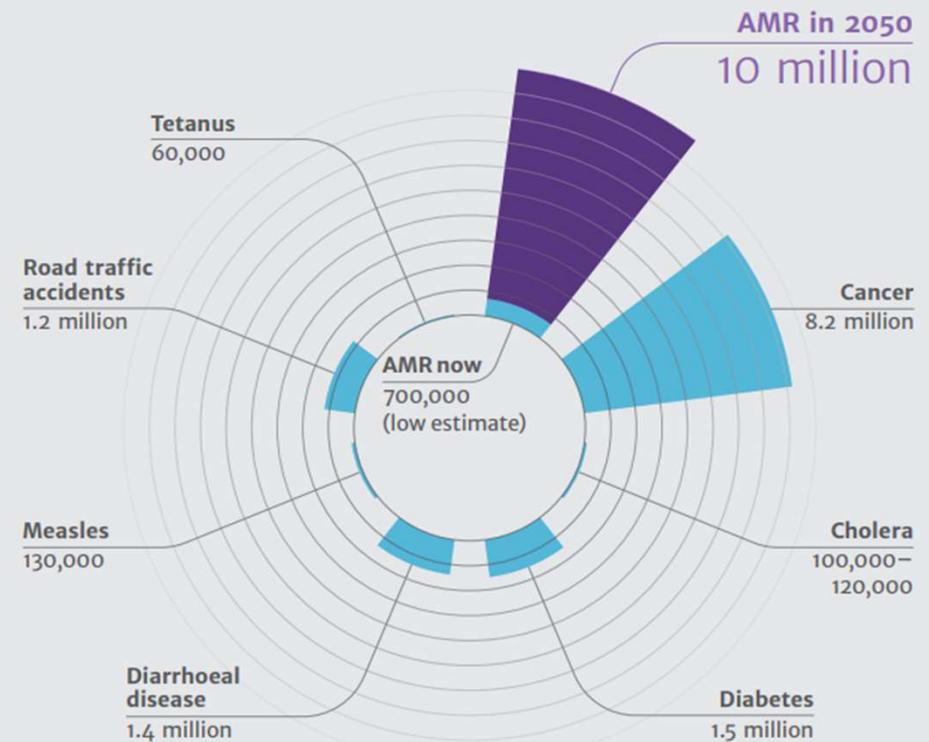
Wenn Antibiotika nicht mehr wirken

ANTIBIOTIC RESISTANCE THE GLOBAL THREAT



Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death

AMR: antimicrobial resistance

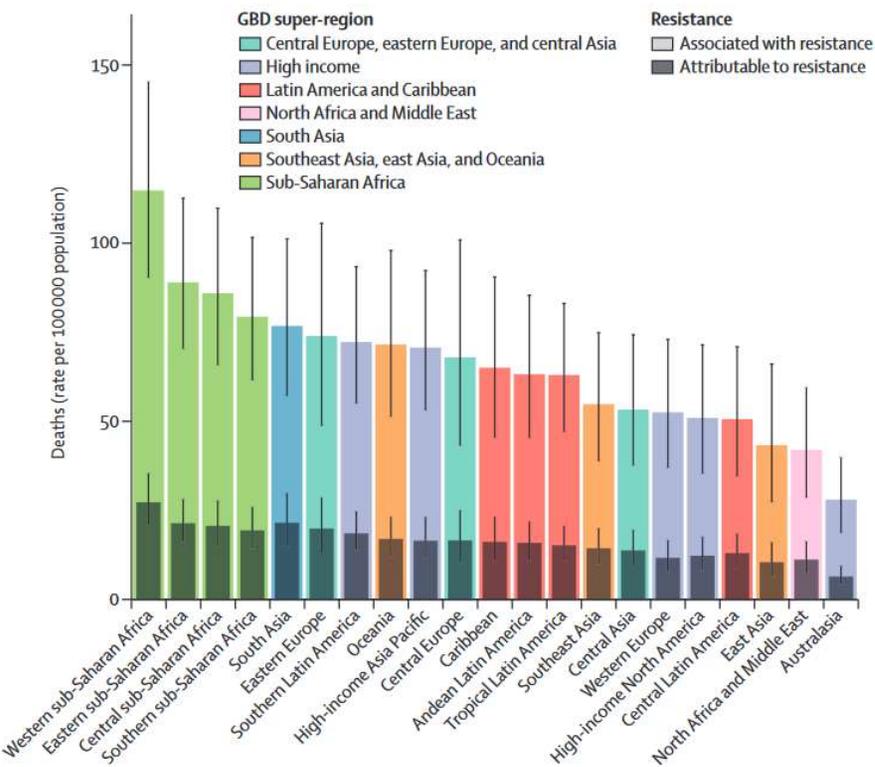


https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic-resistance/antibiotic_resistance_global_threat.htm

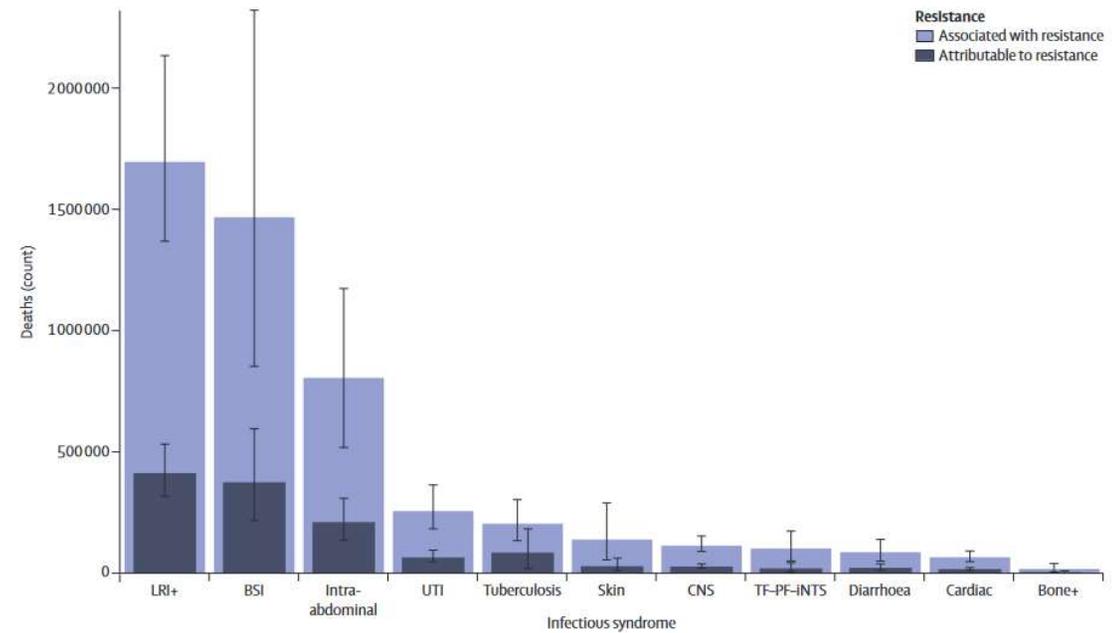
O'Neill et al. Antimicrobial resistance, Report, 2014

Global burden Antibiotikaresistenz 2019

Todesfälle nach Region



Todesfälle nach Infektionskrankheit

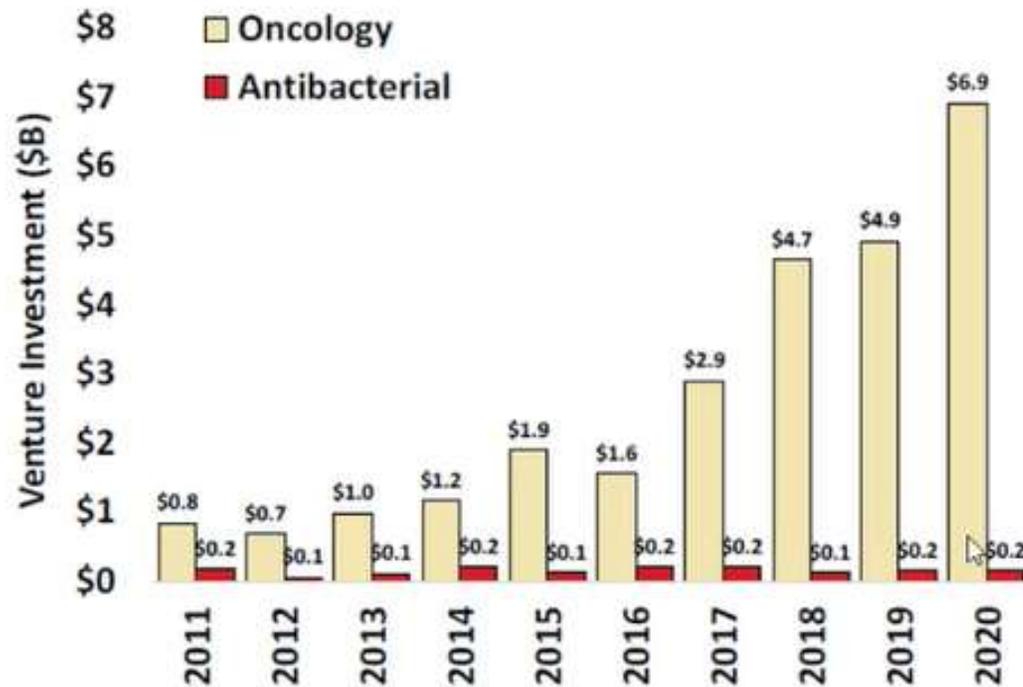


LRI: Unterer Atemwegsinfekt; BSI: Bakteriämien, UTI: Harnwegsinfektionen; CNS: Infektionen im Zentrannervensystem

Wieso werden keine neuen Antibiotika entwickelt?

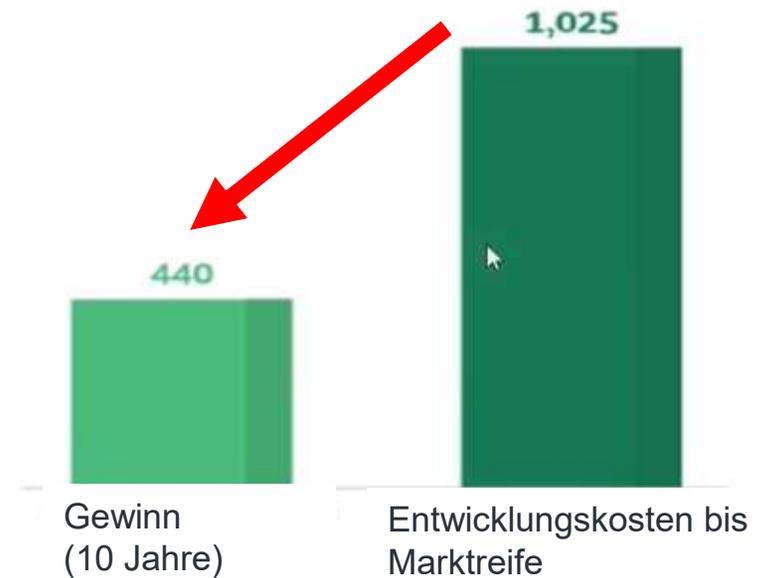
- Antibiotika sind **kurative** Medikamente, die nur über kurze Zeit eingesetzt werden (nicht lukrativ)
- Neue Antibiotika sind oft Reserveantibiotika (**antibiotic stewardship**)
- **Entwicklungskosten** für neue Antibiotika liegen im Milliardenbereich
- Entwicklung bis zur Marktreife dauert **8-10 Jahre**
- **Generika**: Patentschutz muss vor den ersten Studien am Menschen beantragt werden, so dass nur ca. 10 Jahre für Gewinneinholen bleiben
- Zulassungsbehörden steigern **Anforderungen** an Neuzulassungen, so dass Hürden immer höher werden

Antibiotikageschäft nicht lukrativ



Insufficient antibiotic revenues to cover required investment

Cumulative expected revenues vs. costs for novel antibiotic (\$millions)



🕒 MARCH 16, 2023

Not enough new antibiotics in the pipeline, WHO review concludes

by European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



Review der WHO über die Anzahl neuer Antibiotika in der Pipeline:

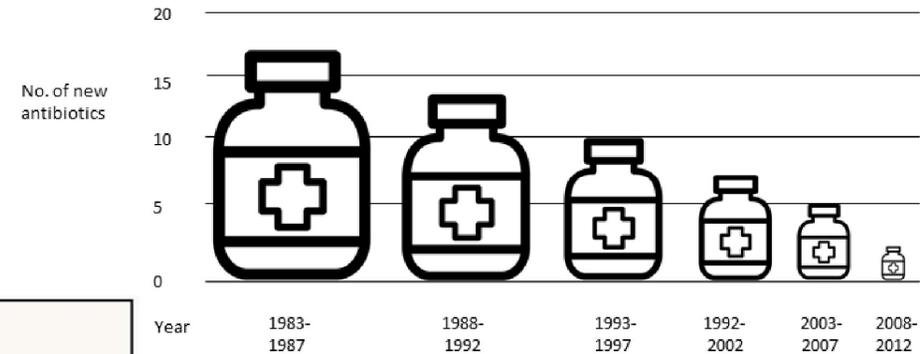
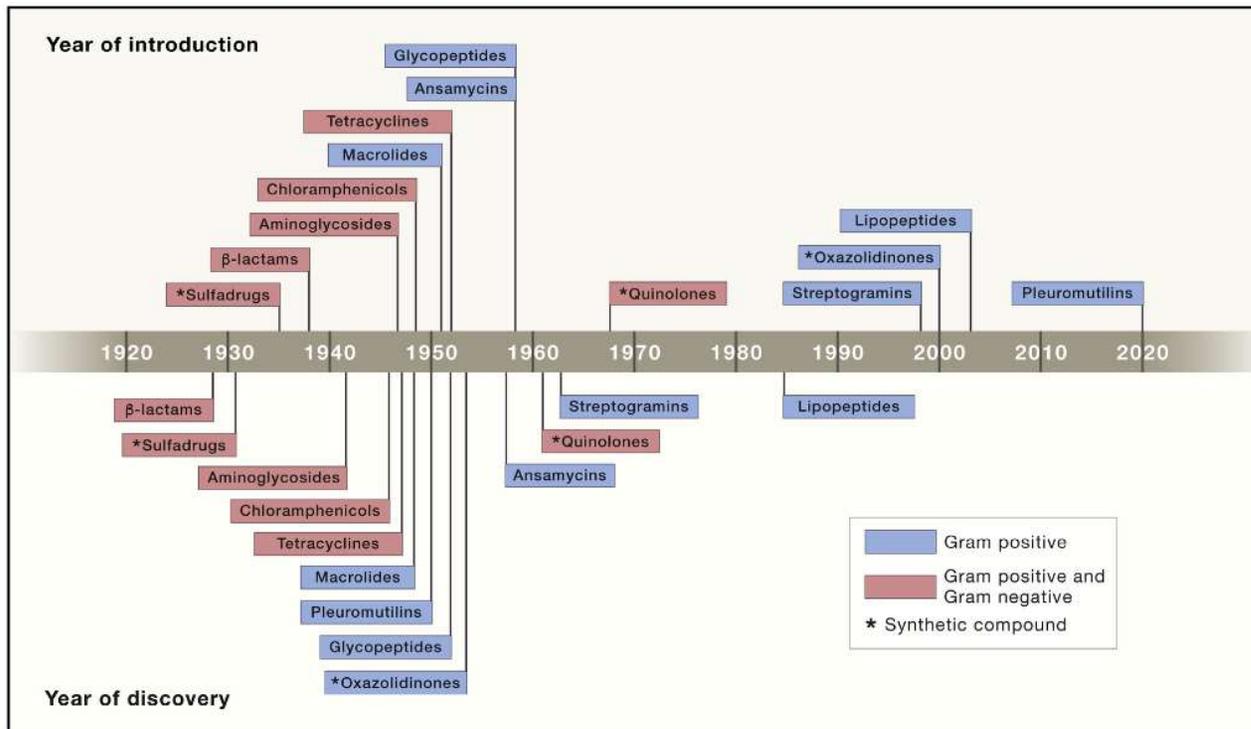
- Nur **12 neue Antibiotika** sind zwischen 2017 – 2021 auf den Markt gekommen
- Nur **27 neue Antibiotika** werden aktuell in **klinischen Studien** gegen Pathogene, die gemäss WHO als kritisch eingestuft werden (*Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*) geprüft
- Von diesen 27 neuen Antibiotika werden **nur 6** als **'innovativ' genug** angesehen, um die Antibiotikaresistenzproblematik zu beeinflussen, nur 2 dieser 6 Antibiotika zielen auf hochresistente Erreger ab

<https://medicalxpress.com/news/2023-03-antibiotics-pipeline.html>

KSA

Antibiotika Pipeline

Meiste neue Antibiotika sind verbesserte Abwandlungen alter bekannter...



Grampositiv:

Dalbavancin
 Oritavancin
 Delafloxacin
 Eravacyclin

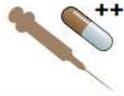
Gramnegativ:

Ceftolozan-Tazobactam
 Ceftazidim-Avibactam
 Meropenem-Vaborbactam
 Imipenem-Cilastatin-Relebactam
 Eravacyclin

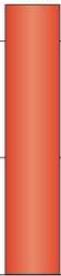
Cefiderocol

Präklinische antimikrobielle Pipeline

407 preclinical antibiotic projects from 314 institutions (81% small and medium-sized enterprises)



46%



8%



4%



14%



3%



13%



Direct-acting small molecules

- ~70% new and ~20% old targets
- ~50% targeting Gram-negative bacteria
- AMPs

Potentiators

- β -Lactamase or efflux pump inhibitors
- Expanding spectrum
- Enhancing or restoring activity
- Protectors

Repurposed drugs

- FDA-approved drugs

Antibodies and vaccines

- Against select pathogens

Immunomodulators

- Support pathogen elimination

Antivirulence approaches

- Adjunctive
- Targeting different virulence factors and strategies
- Against select pathogens

Phages and microbiota

- Phages against select pathogens
- Endolysins
- Modulators of microbiota (mostly gut)

- Scientifically interesting
- Research intensive
- Translational challenges
- Focused on resistance

- Pathogen specific
- Adjunctive
- Long timelines
- Dependent on funding



Alternativen zu Antibiotika

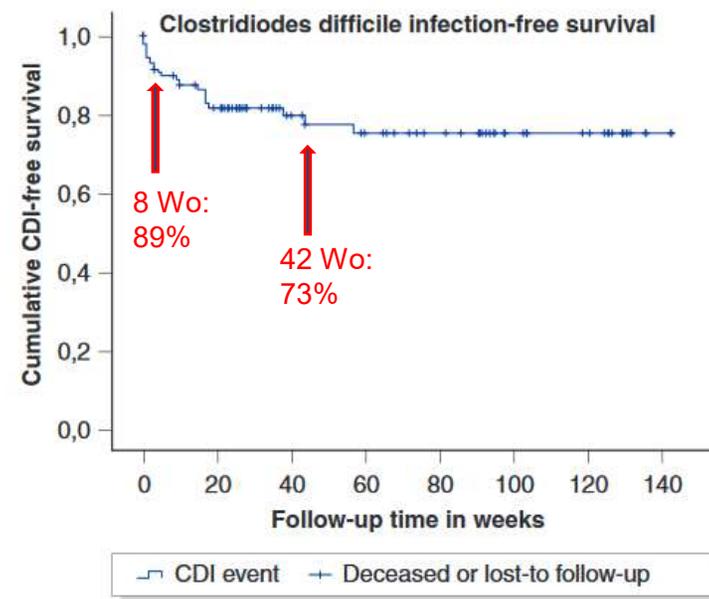
Theuretzbacher et al. Nature reviews microbiology 2020

KSA

Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection: Four years' experience of the Netherlands Donor Feces Bank

- Von 871 freiwilligen Spendern 16 (2%) aktive Spender
- Einschluss: 129 Patienten mit rezidivierender *C. difficile* Infektion
- Intervention: Rektale Applikation des Stuhltransplantats: 150 ml, > 10⁷ Mikroorganismen/ml, einschliesslich *Bacteroides* und Firmicuten
- RF für Versagen:
 - Antibiotika < 3 Wochen nach Transplantation
 - Schwere Immunsuppression

Neue Therapieansätze bei *Clostridioides difficile*



Number of patients at risk for CDI after FMT:

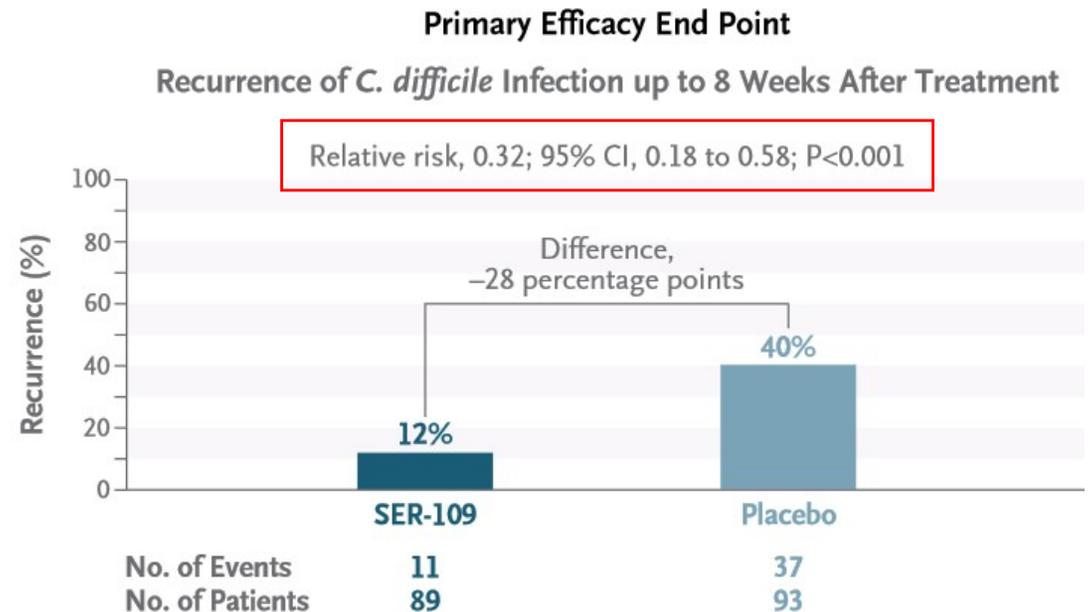
Time (weeks)	0	3	8	20	40	60	80	100	120	140
Patients (number)	129	119	105	70	37	31	23	14	11	1

ORIGINAL ARTICLE

SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection

- Einschluss: ≥ 3 Episoden *C. difficile* (n=182 Patienten)
- Randomisierung: SER-109 oder Placebo (4 Kapseln/d für 3 Tage), nach Standardtherapie für *C. difficile* Episode
SER-109: Mikrobiom Therapeutikum aus gereinigten Sporen von Firmicuten
- Follow-up: 8 Wochen

Neue Therapieansätze bei *Clostridioides difficile*



Bakteriophagen



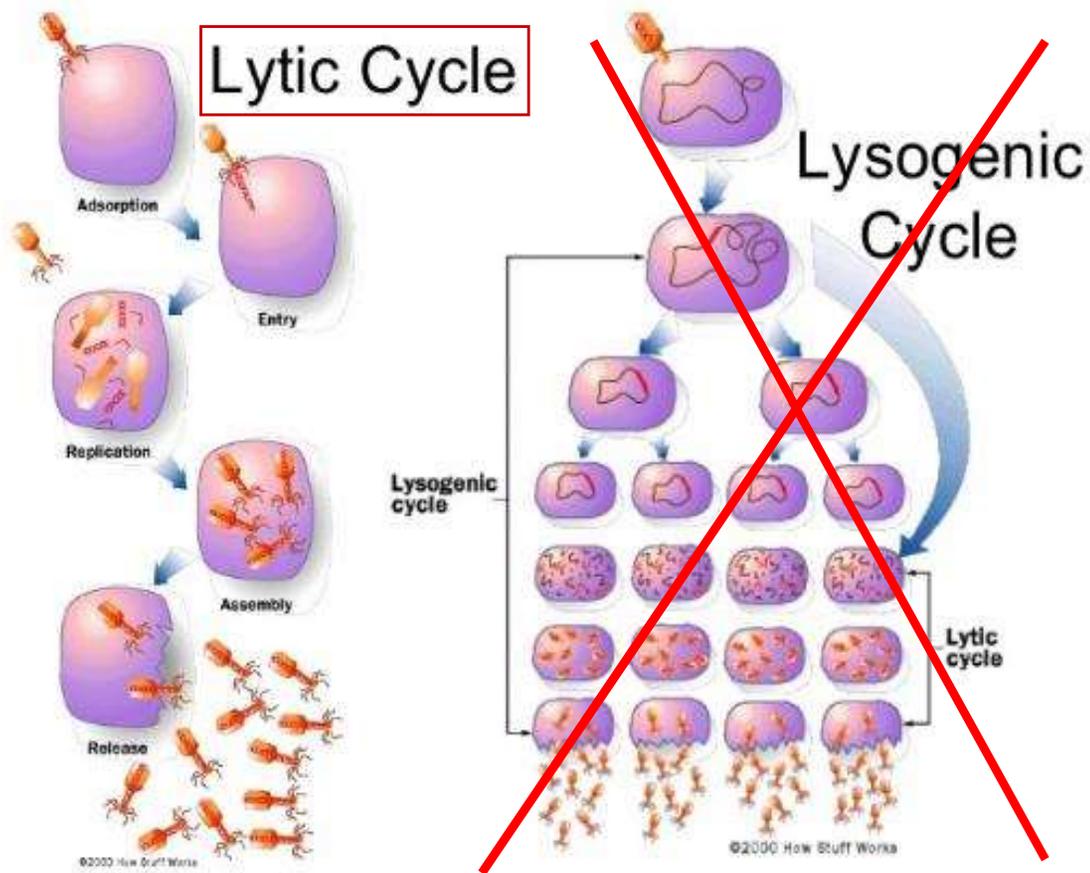
Bakteriophage:

- Virus, das ausschliesslich Bakterien befällt und zerstört
- Kommt ubiquitär in der Umwelt und im Menschen vor

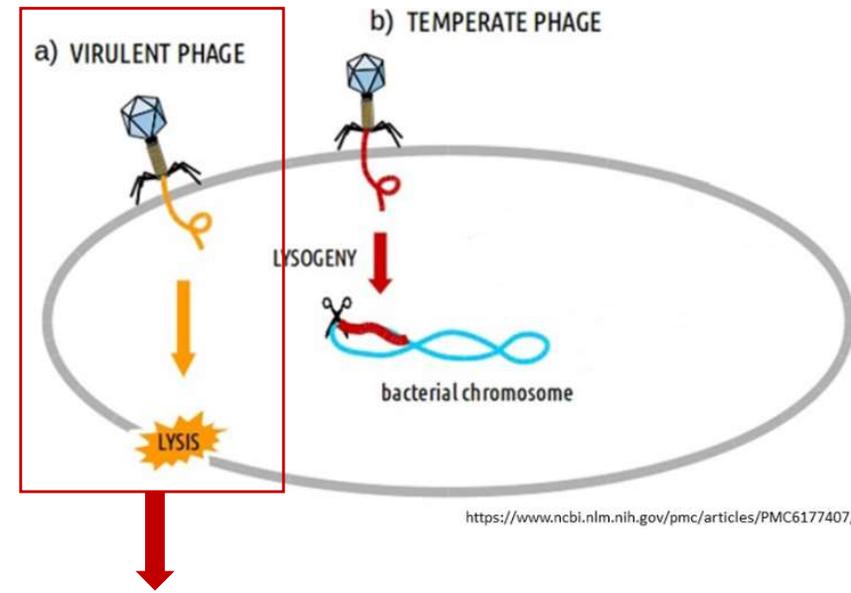
ELIAVA Institut in Tiflis, Georgien
1923 gegründet von George Eliava

Während Sowjetzeit Einsatz von Bakteriophagen gegen Anthrax, Röteln, Tuberkulose, Brucellose, Salmonellose und Dysenterie

Virulente Phagen

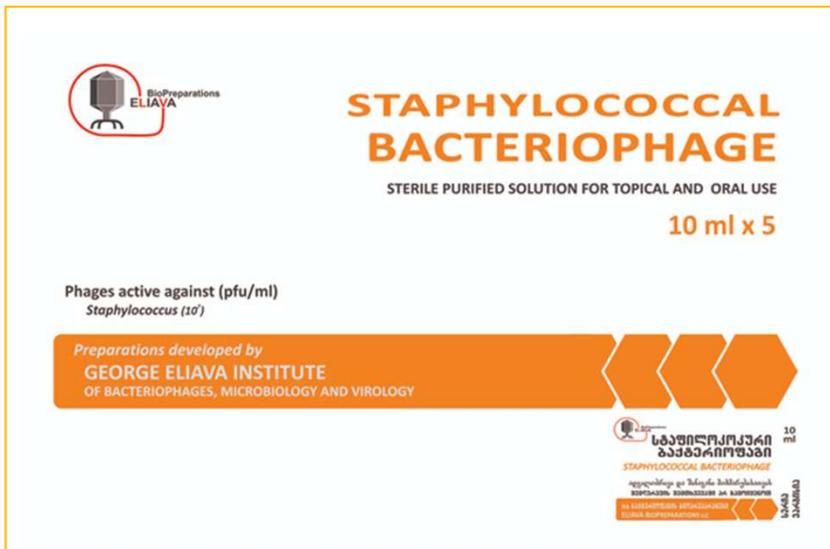


Lytische Phagen

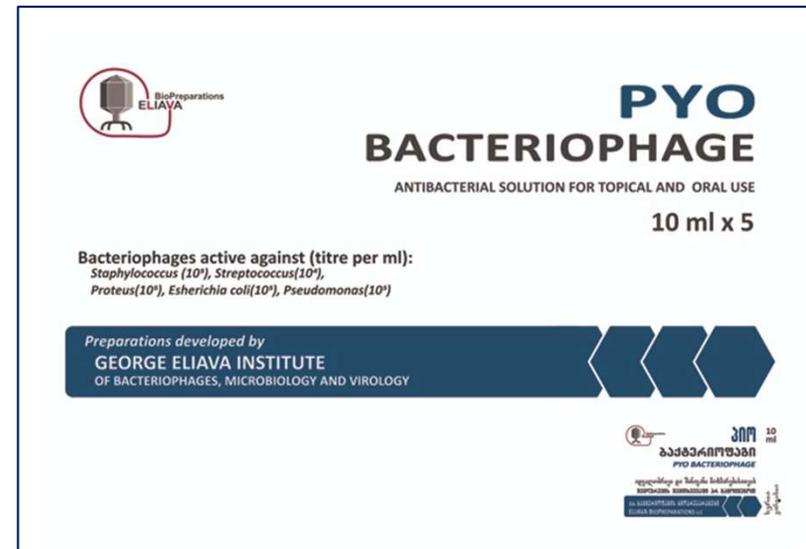


Nur **virulente** Bakteriophagen können für die Phagentherapie eingesetzt werden

Kommerziell erhältliche Phagen



Staphylococcus aureus spezifisch



Gegen *Staphylococcus aureus*,
Streptococcus spp., *Proteus* spp.,
E. coli, *Pseudomonas aeruginosa*

Isolation von Phagen aus der Umwelt

Quelle: Speichel, Abwasser, Flusswasser

Klinische Bakterienstämme von Patienten als Wirt: *S. aureus*, *S. epidermidis* und *E. coli* von Patienten mit Protheseninfektionen



Isolation von Bakteriophagen die auf Agarplatten **lytische antibakterielle Aktivität** aufweisen



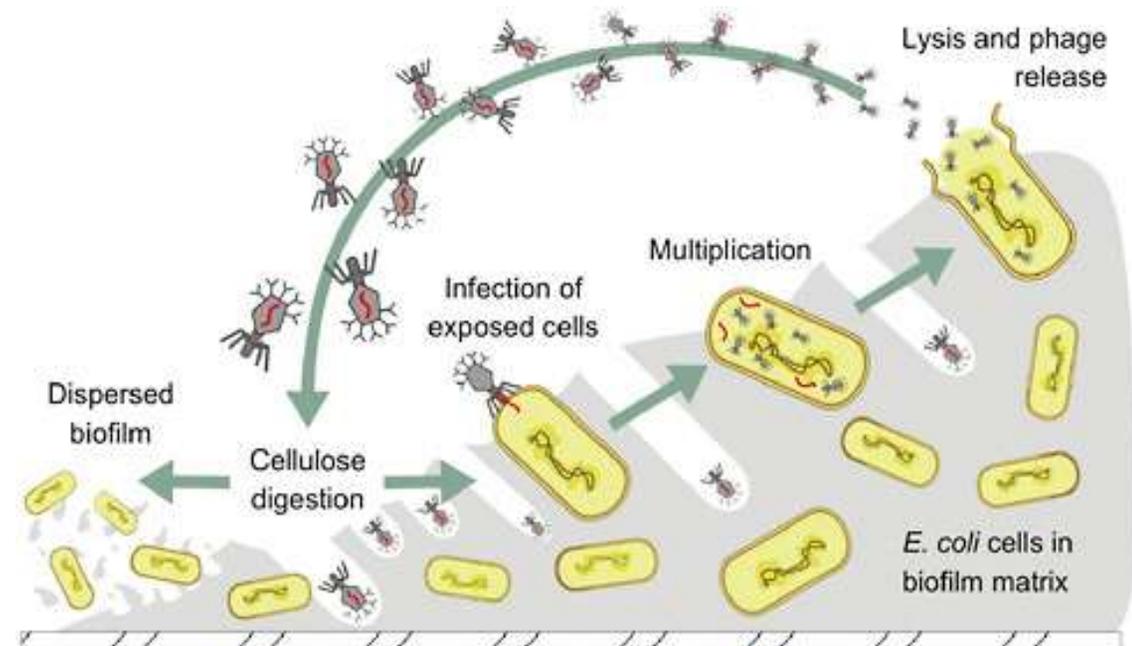
Evaluation der **Empfindlichkeit klinischer Isolate** gegenüber den neu isolierten Phagen (Plaque-Assay)



Lytische Phagen als antibakterielle Therapie, z.B. zur Therapie von Biofilm-assoziierten Infektionen

Vorteile von Bakteriophagen:

- I. **Bakterizide** Wirkung
- II. **Spezifische** Aktivität
- III. **Auto-Dosierung**
- IV. Wirkung gegen **Biofilm**
- V. **Matrix-degradierende Enzyme**



**! Resistenzbildung möglich
Phagen-Biobanken indiziert**

80-jährige Patientin an der Charité, Berlin

Protheseninfektion (PJI) und chronische Osteomyelitis Knie rechts
Nachweis von **2 verschiedenen MDR *Pseudomonas aeruginosa***



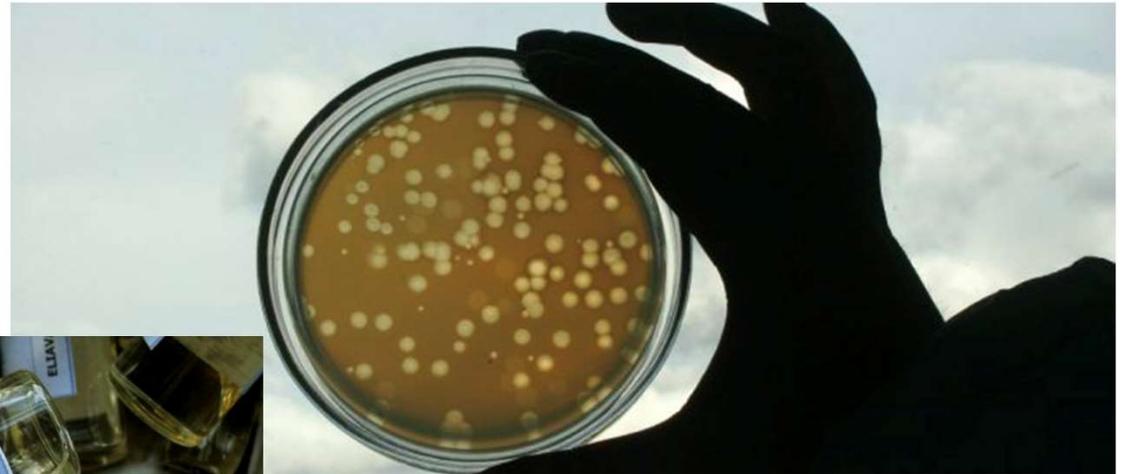
Vorgängiges Therapieversagen nach zweizeitigem Prothesenwechsel
und systemischer Antibiotikatherapie



Spezifische Phagenisolation



Klinische Isolate ans ELIAVA Institut in Tiflis, Georgien,
geschickt zur Isolation spezifischer Phagen (Dauer: 3 Wochen)



Behandlung der Patientin: Zweizeitiger Prothesenwechsel



Prothesenausbau

Lokale Therapie

- **Spezifisch isolierte Phagen**
- Antibiotikahaltiger Zementspacer (1g Gentamicin, 1g Clindamycin pro 40g Zement)

Systemische Antibiotikatherapie (i.v.)

- Colistin
- Ceftazidime
- Meropenem

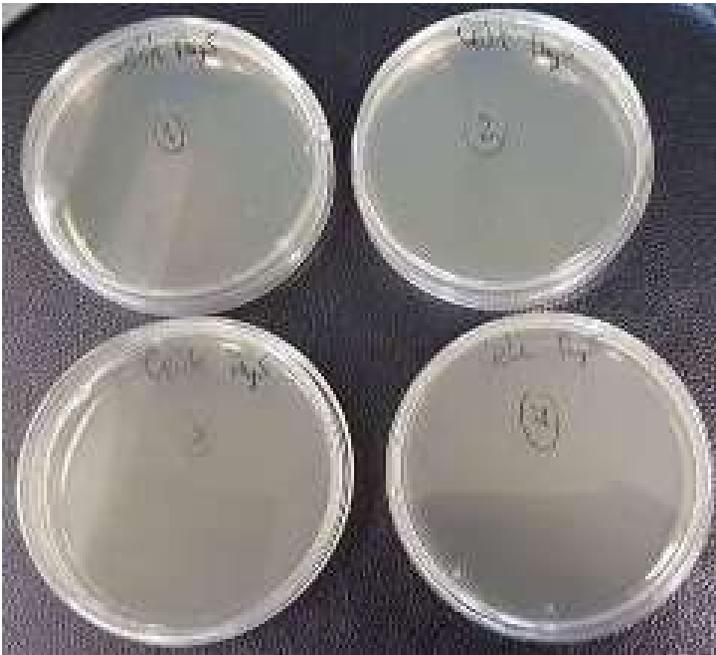
Phagenapplikation

- Reinigung chirurgischer Situs mit 2-3% Natriumbicarbonat Lösung
 - **Keine Antiseptika**
- Erste Ladedosis Phagen (100 ml) während Operation verabreicht
- 4 intraoperative Drainagen für 5 Tage
 - Alle 8h 5 ml Phagen (10^8 plaque-forming unit (PFU)) während 5 Tagen appliziert



Postoperatives Follow-up

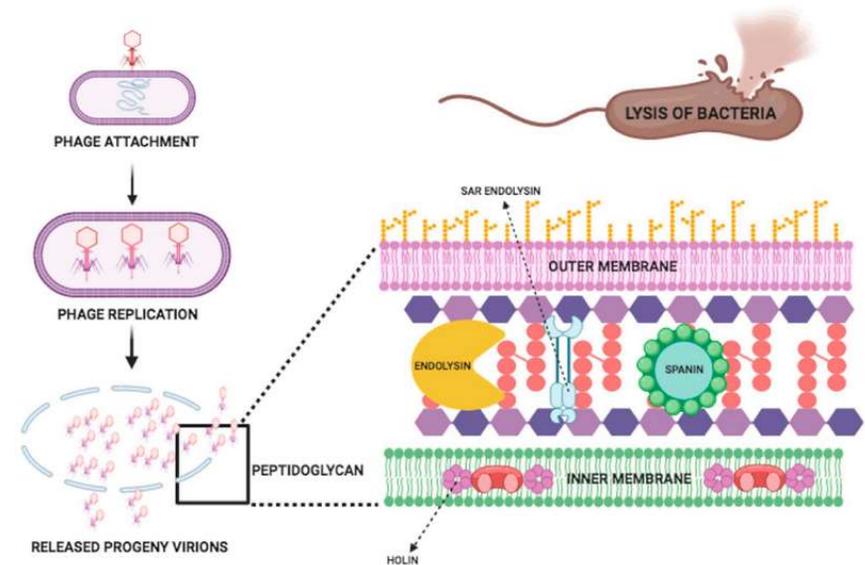
→ Kultur der **Drainageflüssigkeit** nach 3, 4 und 5 Tagen Phagentherapie



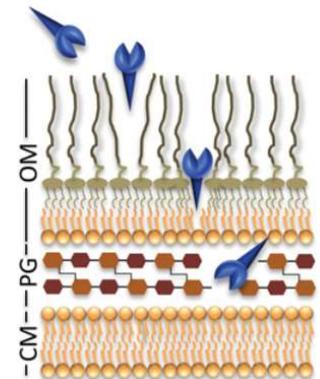
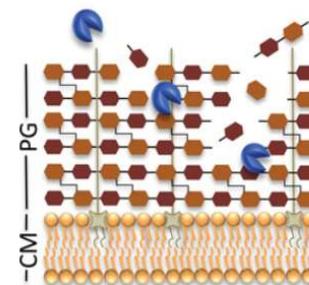
Kein Wachstum mehr von
Pseudomonas aeruginosa

Lysine

- Enzyme, **von Phagen produziert**
- Zerstören bakterielle Zellhülle von innen, was zur **Lyse des Bakteriums** führt
- Biotechnologisch hergestellte Lysine können Bakterien auch von aussen angreifen
- Besonders effektiv bei **grampositiven Bakterien** wie *Staphylococcus aureus* oder *Enterococcus* spp.
- Gramnegative Bakterien besitzen zusätzliche äussere Membran, die die Zellwand abschirmt

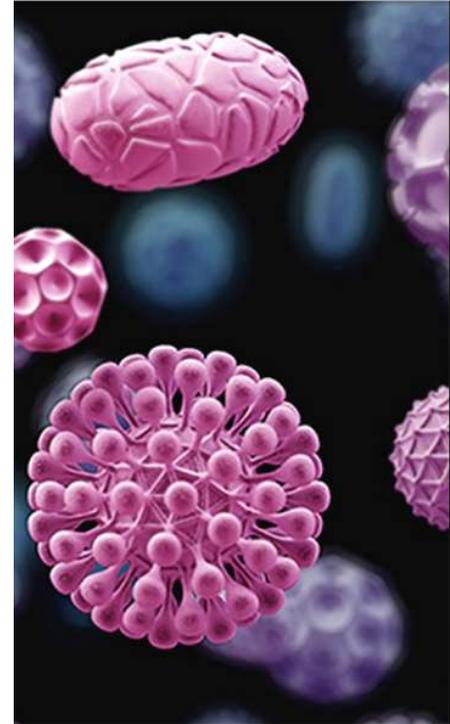


CM: cytoplasmic membrane
 PG: peptidoglycan
 OM: outer membrane
 AG: arabinogalactan
 MA: mycolic acids



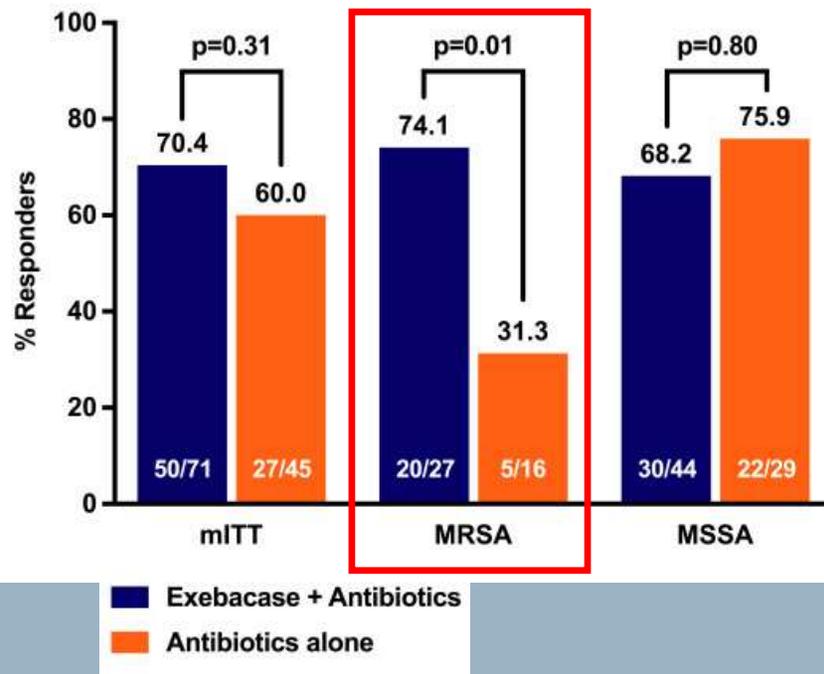
Exebacase (Lysin CF-301)

- Rasche bakteriolytische Aktivität gegenüber *S. aureus*
- Spezifische Wirkung
- Niedrige Resistenzrate, Angriff hoch konservierte Zellstruktur
- Eradikation von Biofilmen
- Synergistische Wirkung mit Antibiotika
- Time-kill Studien: 1000-fache *S. aureus* Reduktion in ½ Stunde (Antibiotika: 6–12 h)



Exebacase for patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis

- Randomized, double-blind, placebo-controlled, superiority-design, first-in-patient, proof-of-concept study (Standardtherapie +/- Exebacase)
- N=121 (MRSA und MSSA)



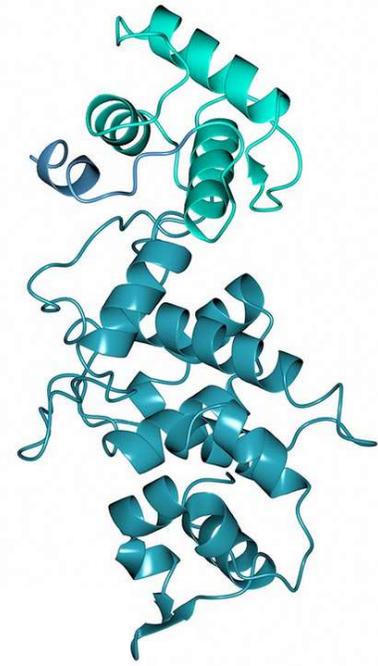
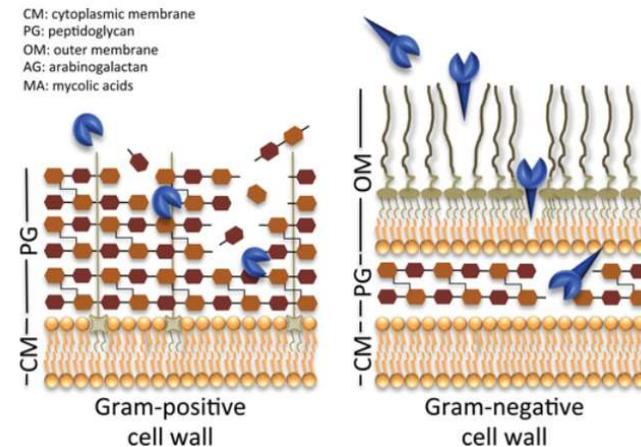
	All US Patients		MRSA ^a		MSSA ^a	
	Exebacase + Antibiotics (N = 57) n (%)	Antibiotics Alone (N = 37) n (%)	Exebacase + Antibiotics (N = 26) n (%)	Antibiotics Alone (N = 15) n (%)	Exebacase + Antibiotics (N = 31) n (%)	Antibiotics Alone (N = 23) n (%)
In-hospital mortality	3 (5.3)	2 (5.4)	1 (3.9)	2 (13.3)	2 (6.5)	0
Patients discharged alive	54	35	25	13	29	23
Number of hospital days from dose of study drug to hospital discharge						
n	54	34	25	13	29	22
Median	7.0	7.0	6.0	10.0	8.0	7.0
Minimum, maximum	2, 69	2, 51	2, 69	5, 51	3, 66	2, 46
30-day all-cause readmission ^b	12 (22.2)	13 (37.1)	4 (16.0)	4 (30.8)	8 (27.6)	10 (43.5)
30-day <i>S. aureus</i> readmission ^b	3 (5.6)	2 (5.7)	2 (8.0)	2 (15.4)	1 (3.4)	0

^aOne patient in the antibiotics alone group had both MRSA and MSSA and was counted in both subgroups. ^bDenominator is number of patients discharged alive.

- Gleiche Rate Nebenwirkungen
- Keine Hypersensitivität bei vorbestehenden Antikörpern, Antikörperentwicklung unter Therapie möglich

Artilysin®

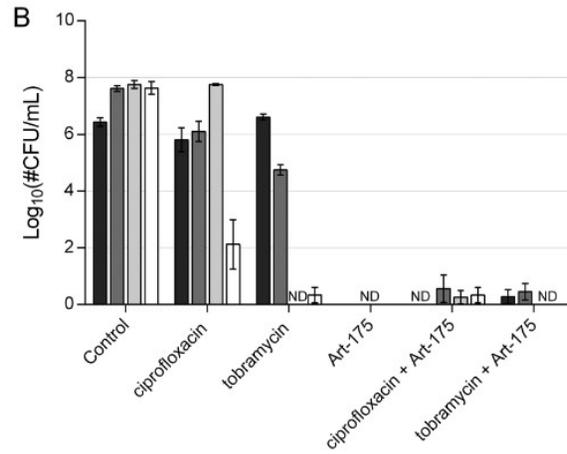
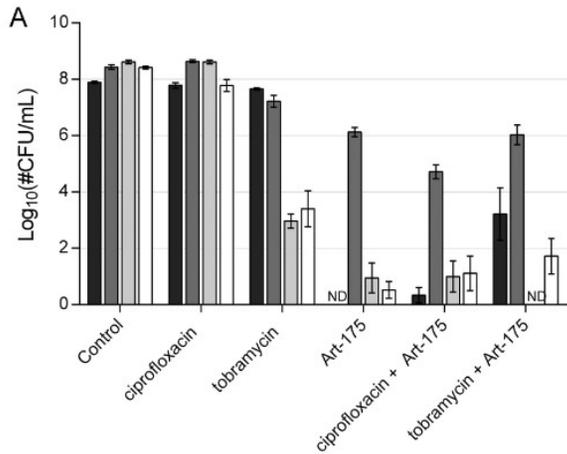
- Synthetisch hergestellte antibakterielle Proteine (**artifizielle Designerproteine**)
- Wirkmechanismus **beruht auf Lysin**, ist aber durch Bioengineering verbessert und erweitert
- **Auch wirksam gegen gramnegative Bakterien**, da durch zusätzlichen Peptidanteil auch äussere Membran gramnegativer Bakterien passiert und dann Zellwand erreicht werden kann
- Destabilisierung der Zellwand mit anschliessender **Lyse der Bakterien**





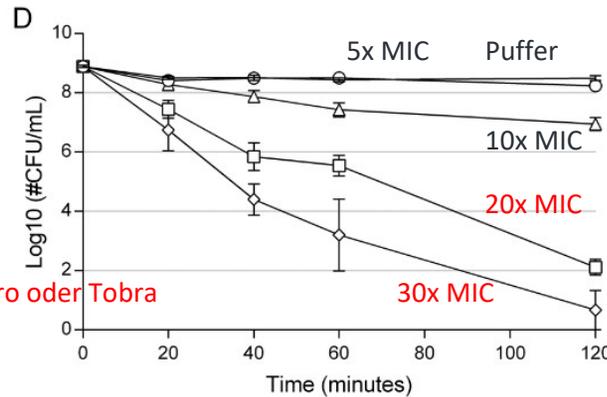
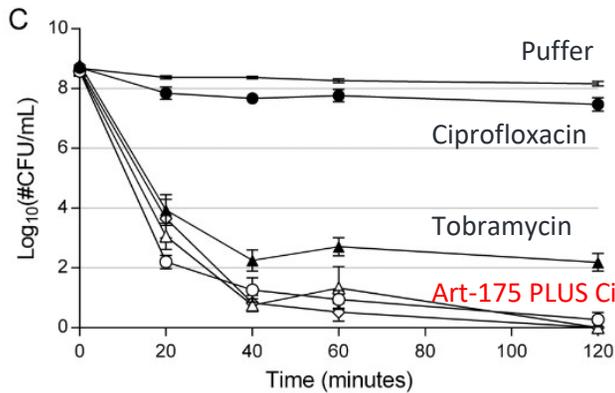
Antibacterial effects of Art-175 and combinations of conventional antibiotics with Art-175 on different *A. baumannii* reference strains

Efficacy of Artilysin Art-175 against Resistant and Persistent *Acinetobacter baumannii*



A: Stationäre Wachstumsphase, verschiedene *A. baumannii* Referenzstämme, Therapie 1h

B: Stationäre Wachstumsphase, verschiedene *A. baumannii* Referenzstämme, Therapie 24h

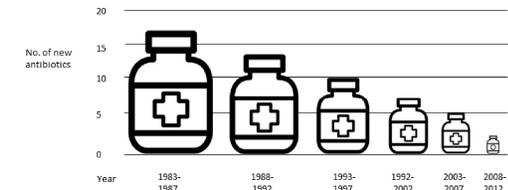
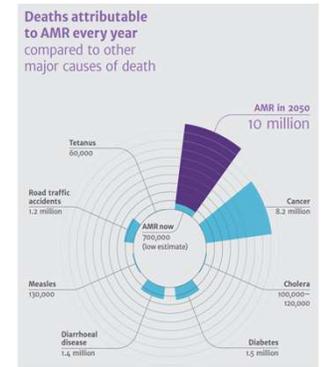


C: Time-kill Kurve für RUH134, stationäre Wachstumsphase, unterschiedlich lange behandelt

D: Time-kill Kurve für RUH134, stationäre Wachstumsphase, unterschiedlich lange behandelt mit verschiedenen Konzentrationen Art-175

Konklusionen

- Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika rasch zunehmend
 - Bis 2050: Infektionen durch multiresistente Erreger Killer Nummer 1
 - Globale, koordinierte Zusammenarbeit notwendig (WHO), StAR
- Entwicklung neuer Antibiotika nicht lukrativ, leere Pipeline
 - Wenige neue Substanzklassen, Modifizierung alter Antibiotika, Kombination mit neuen Betalaktamasehemmern
 - Politik muss hier intervenieren
- Postantibiotische Ära: Alternative und innovative Therapiestrategien



- Stuhltransplantation, Mikrobiotika
- Bakteriophagen
- Lysine, Artelysine

