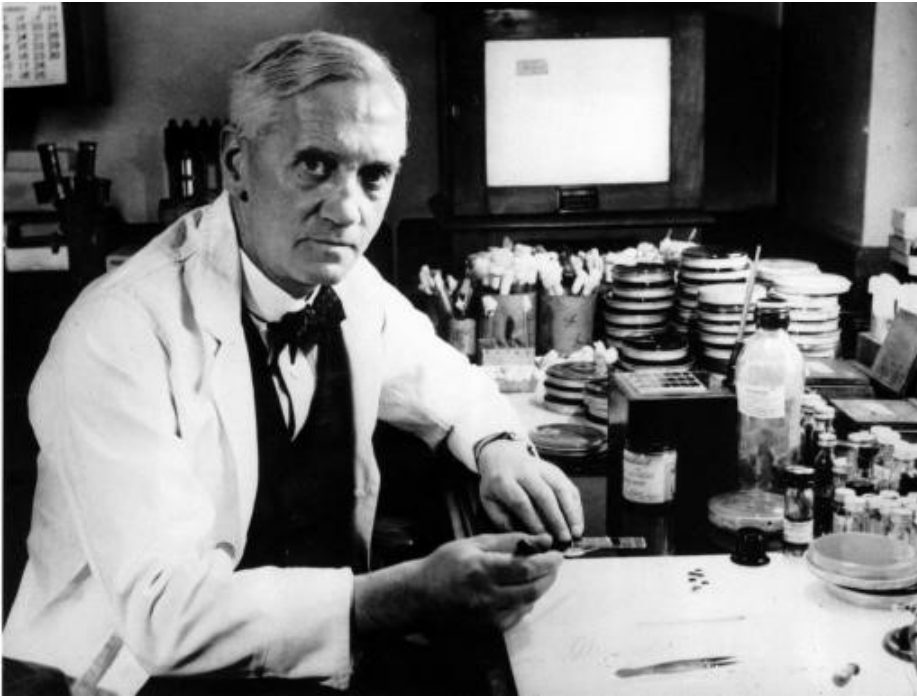


# Antibiotikaresistenz – Entwicklung und Alternativen zu Antibiotika

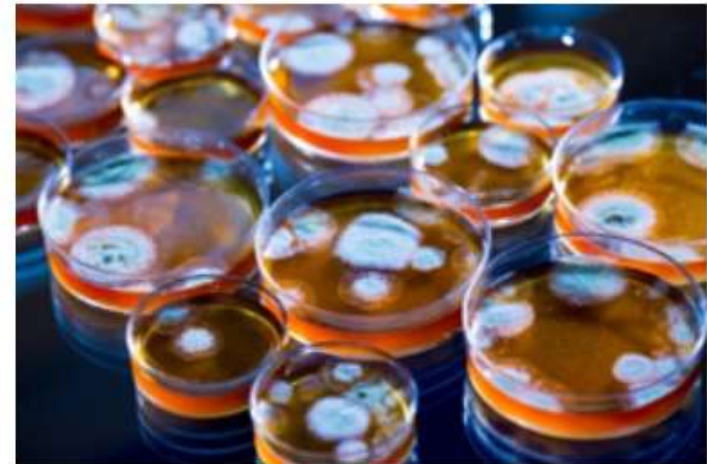
PD Dr. med. Anna Conen, MSc  
Chefarzt-Stv., Leitende Ärztin  
Infektiologie und Infektionsprävention  
Kantonsspital Aarau

# Entdeckung einer neuen Arznei



**1928**

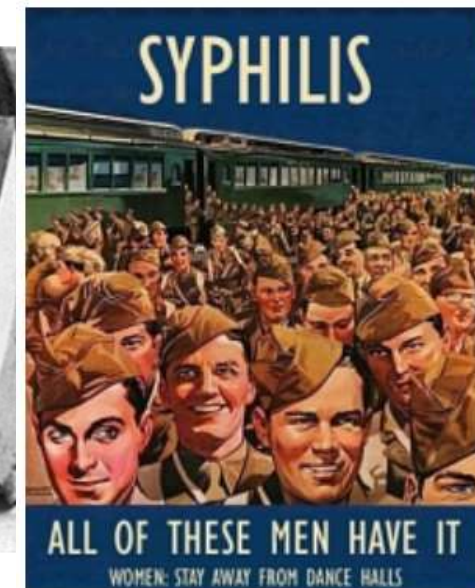
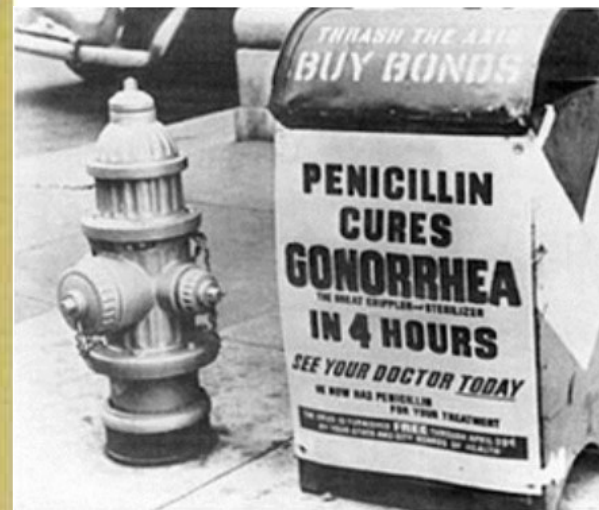
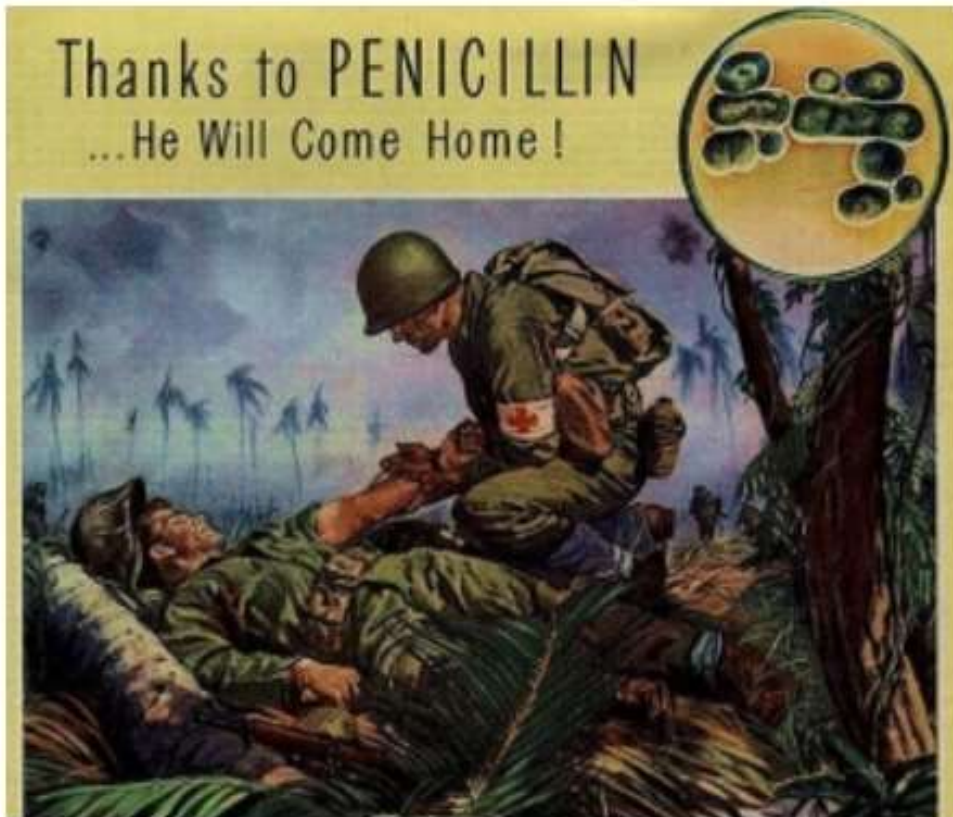
**Entdeckung von Penicillin  
Alexander Fleming**



## **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!

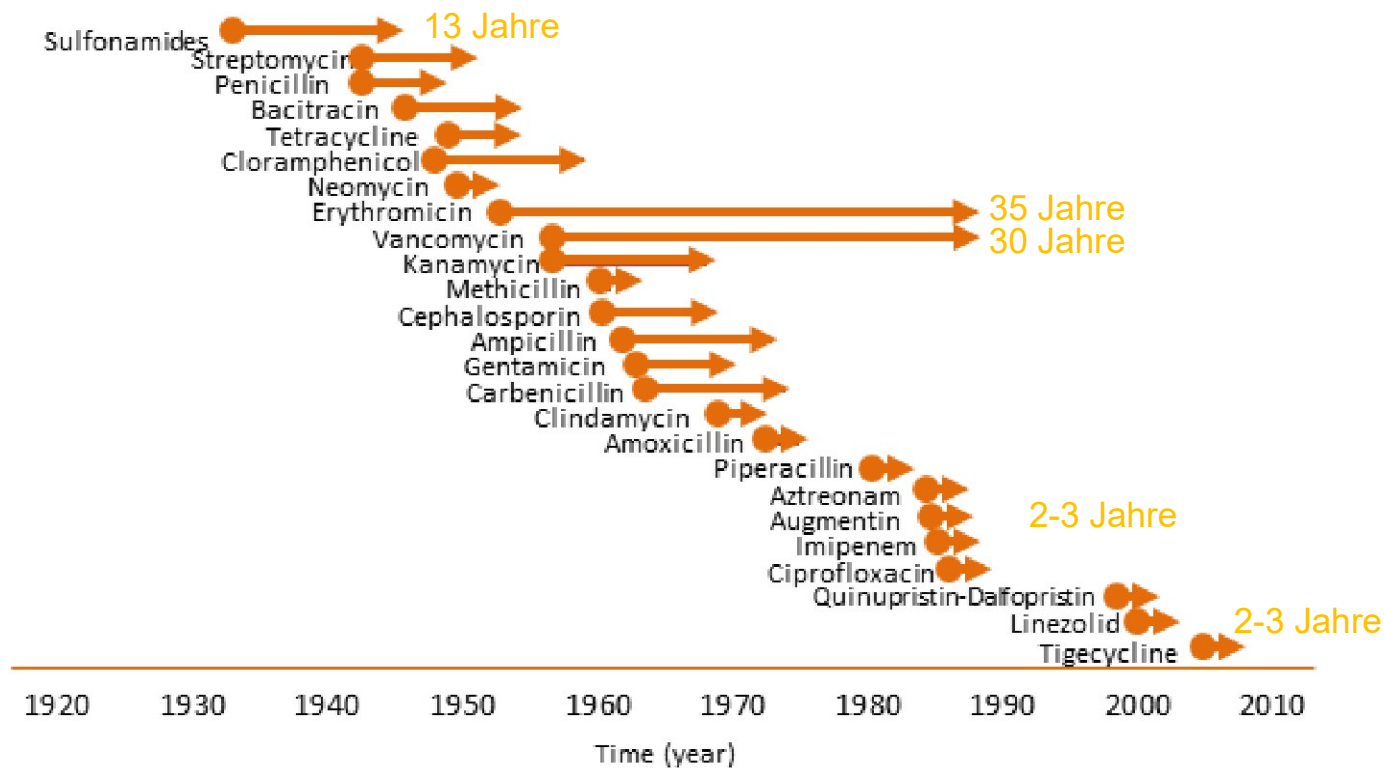
## Reduzierte Sterberate bei bakteriellen Infektionen

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





# 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

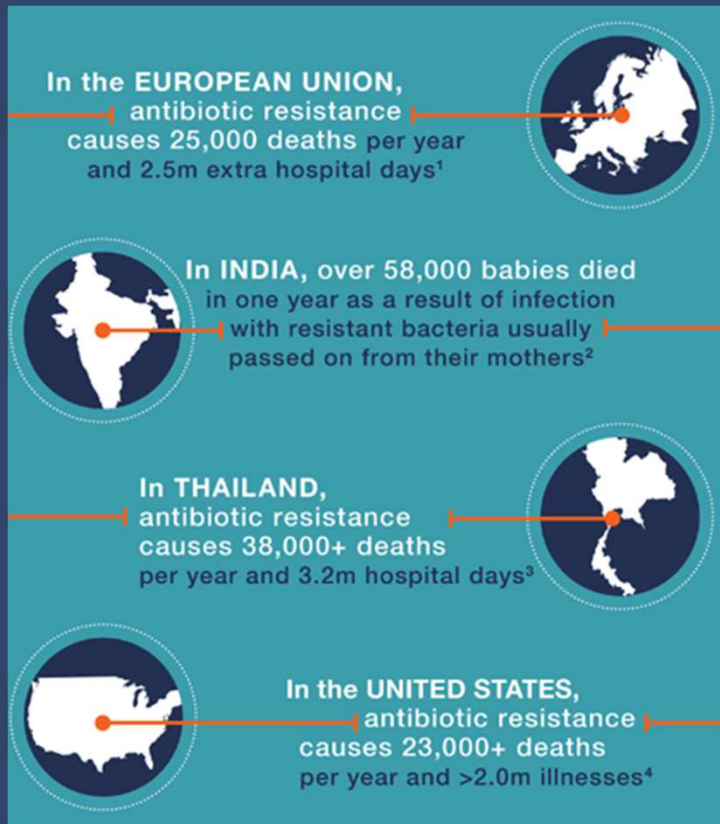
von Fee Riebeling - Erstmals wurde ein gegen alle Antibiotika resistentes Bakterium entdeckt. Der Anfang einer neuen Ära? Forscher versuchen, das zu verhindern.

## Gefährliche Keime aus dem Stall

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

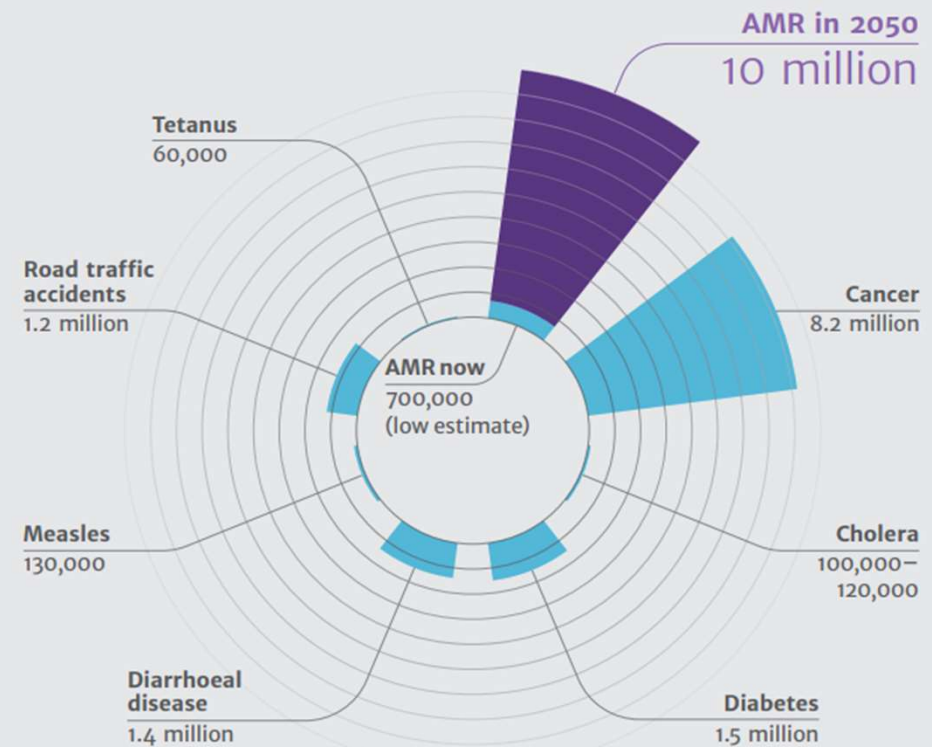
## Wenn Antibiotika nicht mehr wirken

# ANTIBIOTIC RESISTANCE THE GLOBAL THREAT



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

AMR: antimicrobial resistance

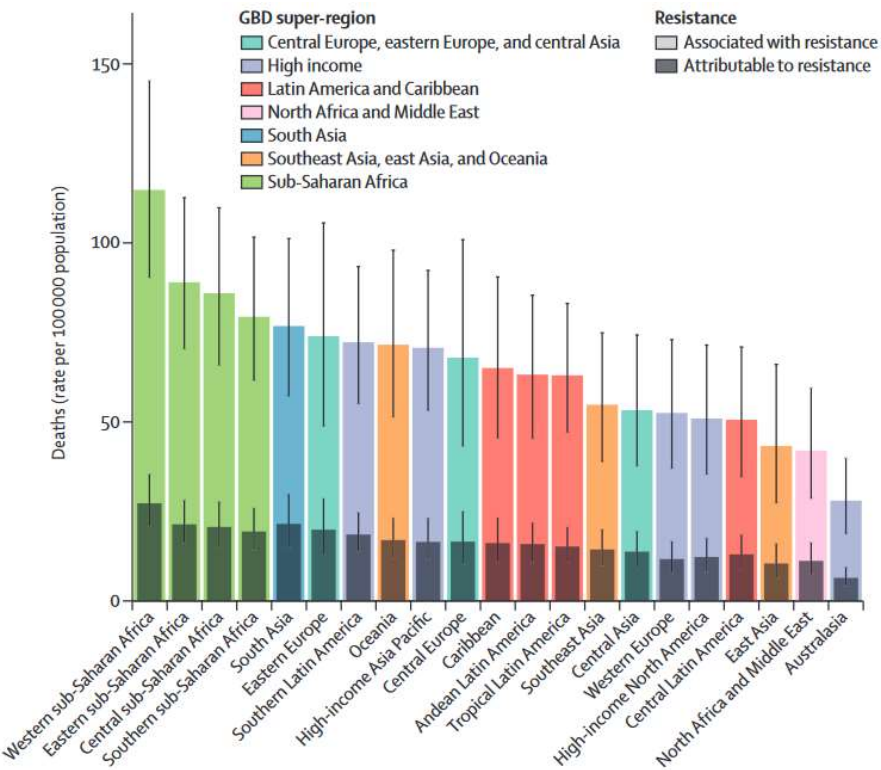


[https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic-resistance/antibiotic\\_resistance\\_global\\_threat.htm](https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic-resistance/antibiotic_resistance_global_threat.htm)

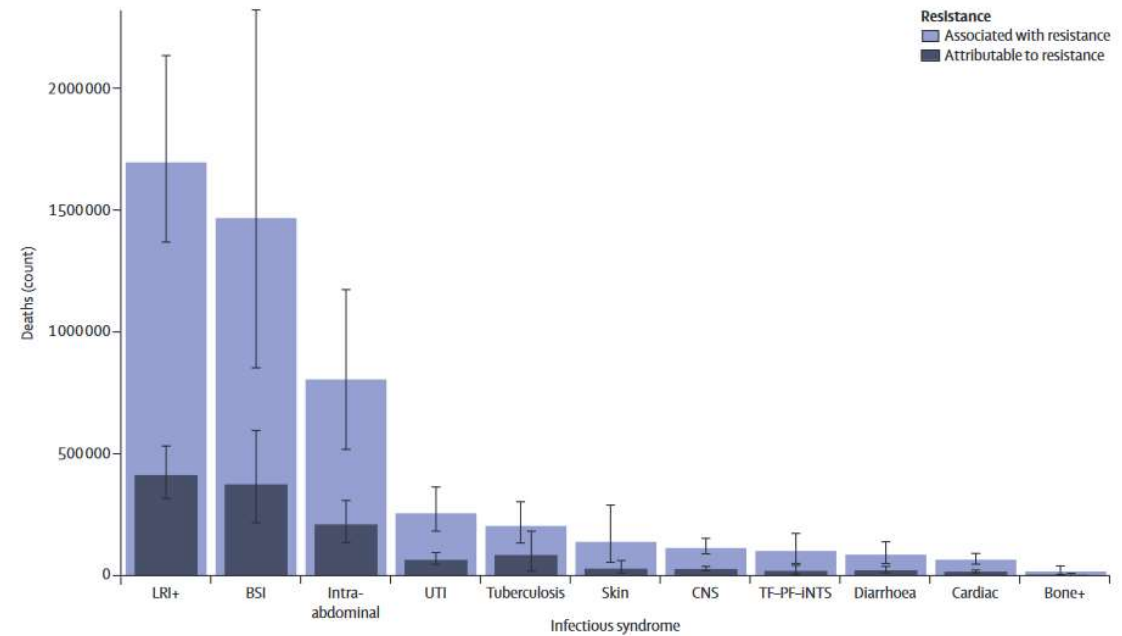
O'Neill et al. Antimicrobial resistance, Report, 2014

# Global burden Antibiotikaresistenz 2019

## Todesfälle nach Region



## Todesfälle nach Infektionskrankheit



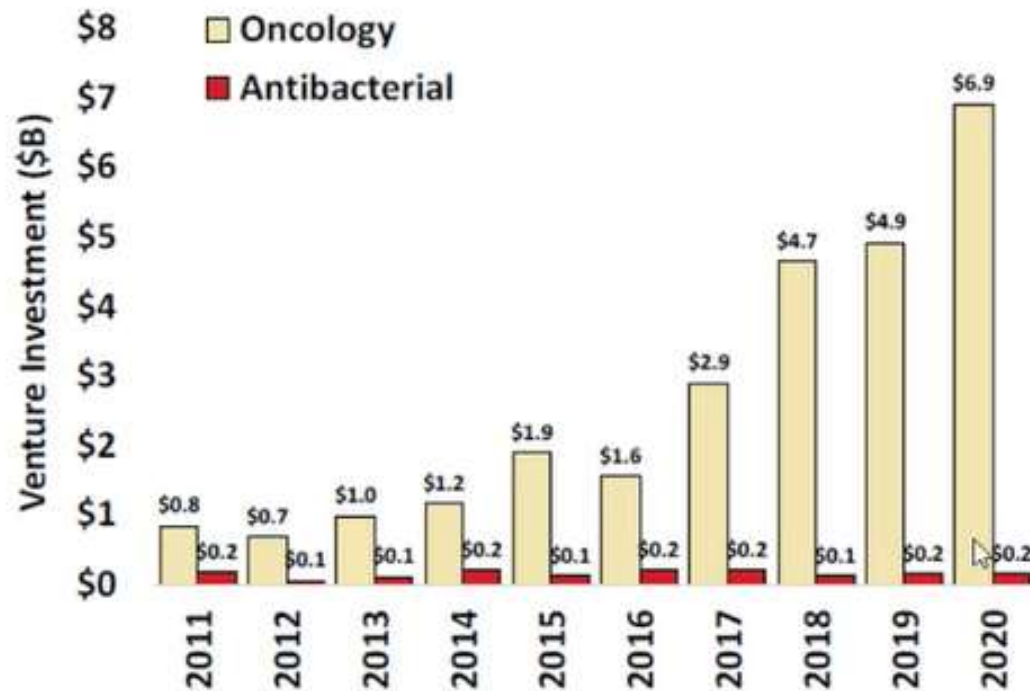
LRI: Unterer Atemwegsinfekt; BSI: Bakteriämien, UTI: Harnwegsinfektionen; CNS: Infektionen im Zentrannervensystem



# Wieso werden keine neuen Antibiotika entwickelt?

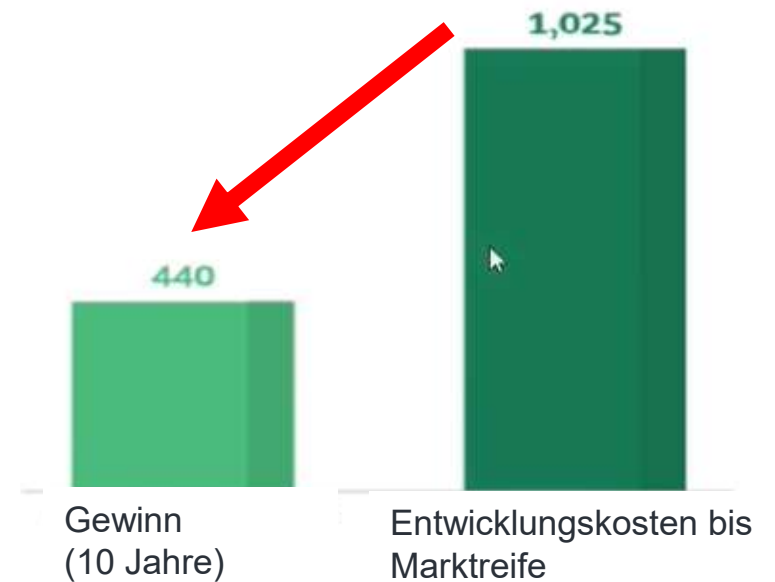
- Antibiotika sind **kurative** Medikamente, die nur über kurze Zeit eingesetzt werden (nicht lukrativ)
- Neue Antibiotika sind oft Reserveantibiotika (**antibiotic stewardship**)
- **Entwicklungskosten** für neue Antibiotika liegen im Milliardenbereich
- Entwicklung bis zur Marktreife dauert **8-10 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:

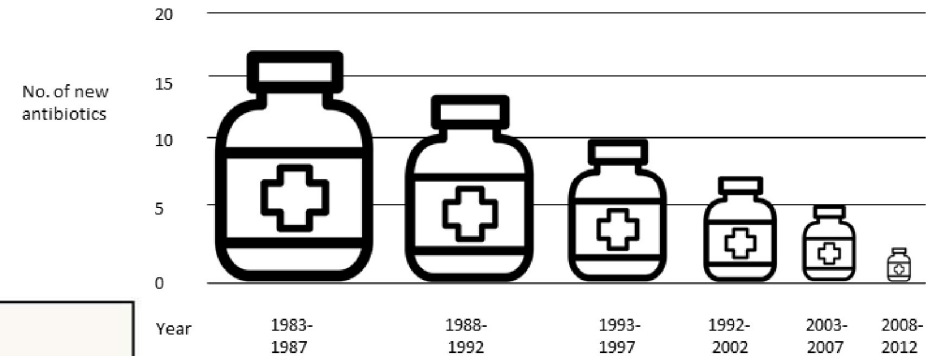
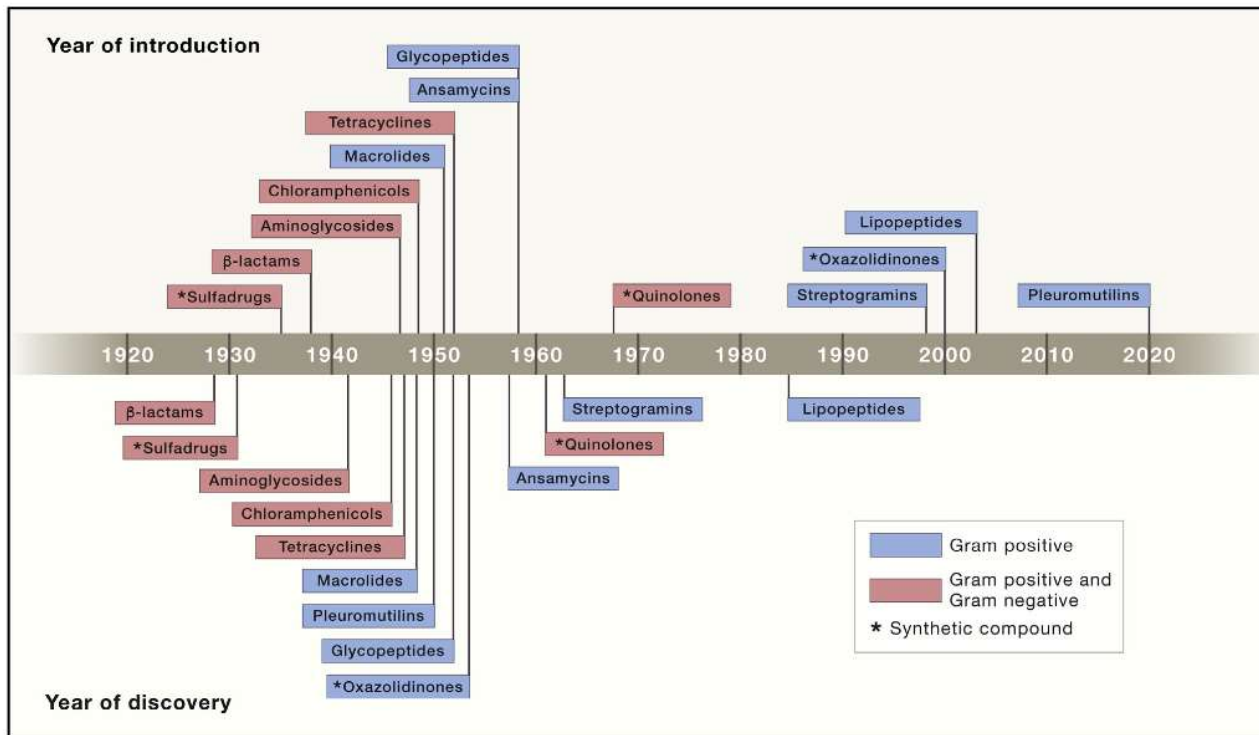
- Nur **12 neue Antibiotika** sind zwischen 2017 – 2021 auf den Markt gekommen
- Nur **27 neue Antibiotika** werden aktuell in **klinischen Studien** gegen Pathogene, die gemäss WHO als kritisch eingestuft werden (*Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*) geprüft
- Von diesen 27 neuen Antibiotika 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:

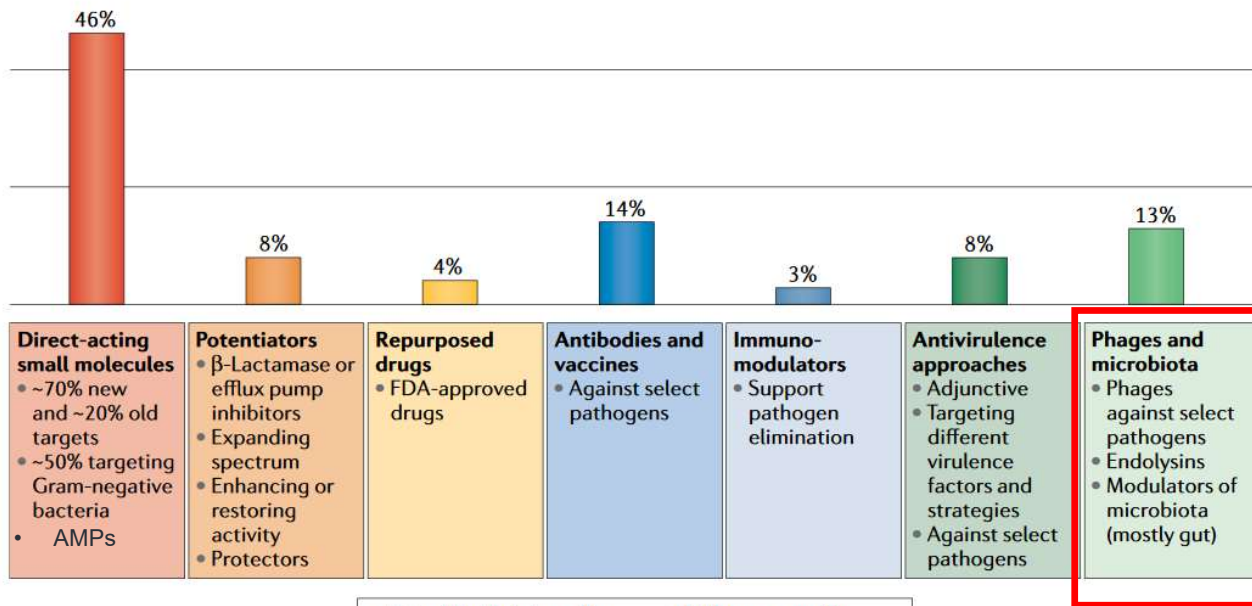
Ceftolozan-Tazobactam  
Ceftazidim-Avibactam  
Meropenem-Vaborbactam  
Imipenem-Cilastatin-Relebactam  
Eravacyclin

*Cefiderocol*



# Präklinische antimikrobielle Pipeline

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



**Direct-acting small molecules**

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

**Potentiators**

- $\beta$ -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

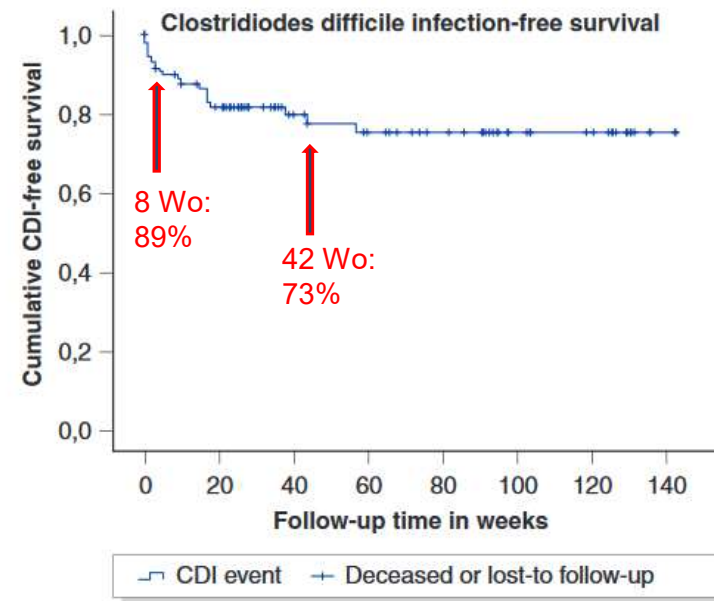
Theuretzbacher et al. Nature reviews microbiology 2020

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, > 10<sup>7</sup> 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:

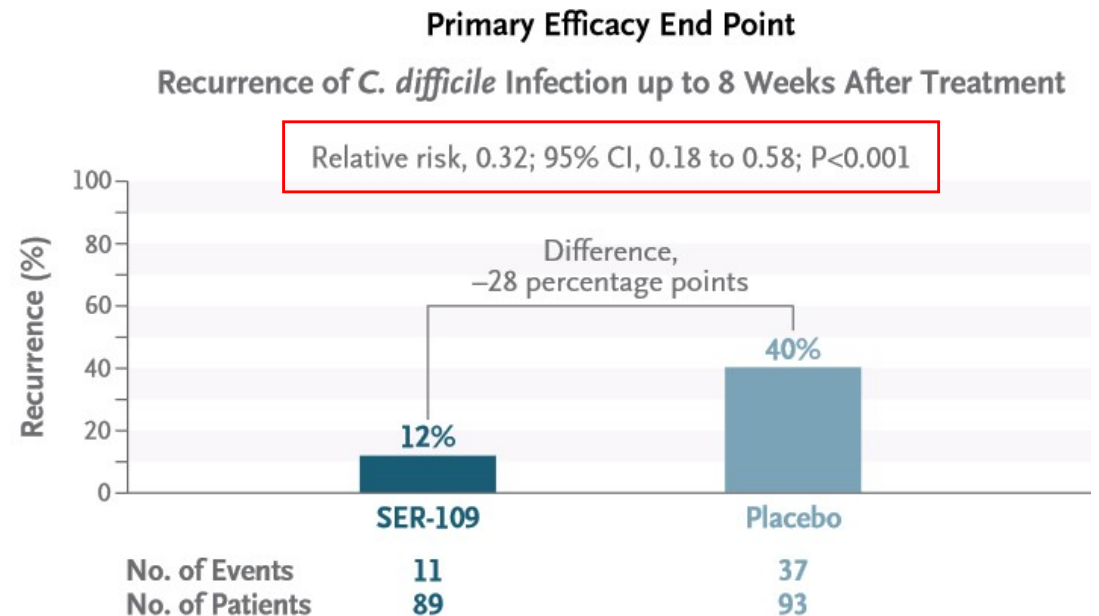
Time (weeks)	0	3	8	20	40	60	80	100	120	140
Patients (number)	129	119	105	70	37	31	23	14	11	1

ORIGINAL ARTICLE

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

- Einschluss:  $\geq 3$  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:

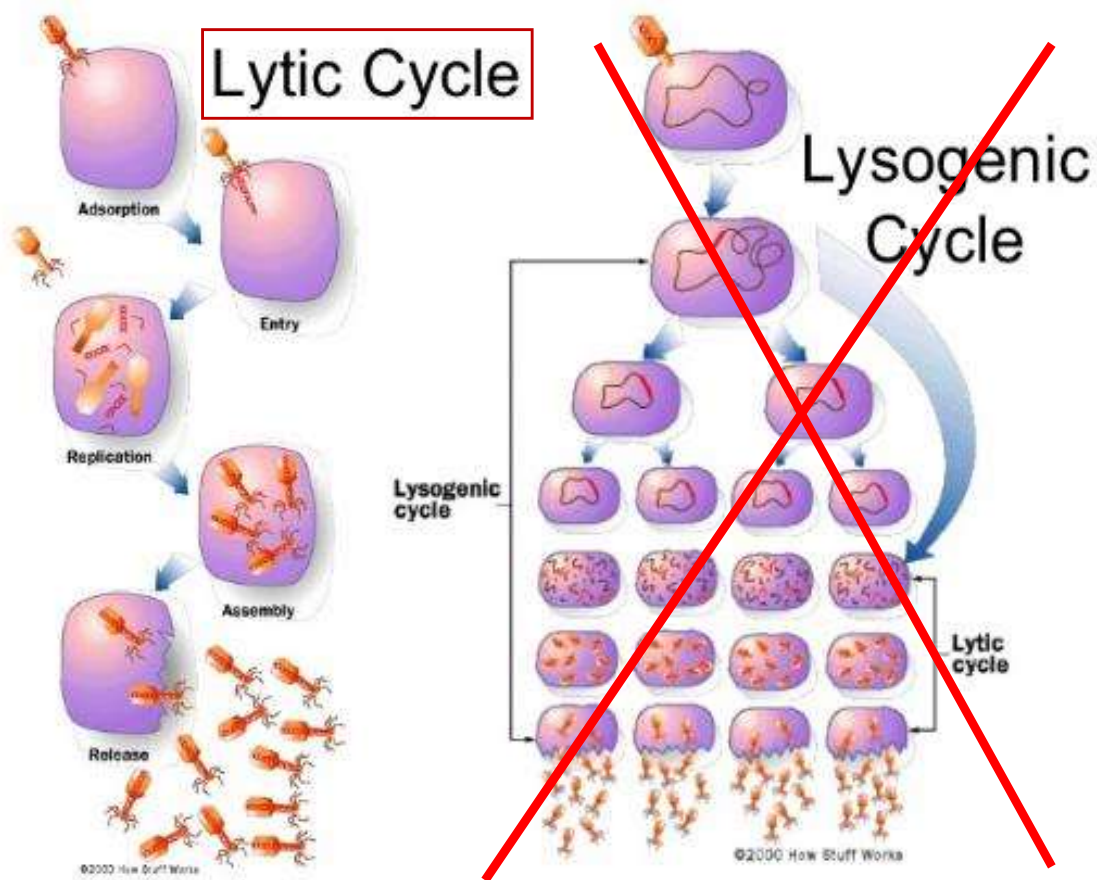
- Virus, das ausschliesslich Bakterien befällt und zerstört
- Kommt ubiquitär in der Umwelt und im Menschen vor

ELIAVA Institut in Tiflis, Georgien  
1923 gegründet von George Eliava

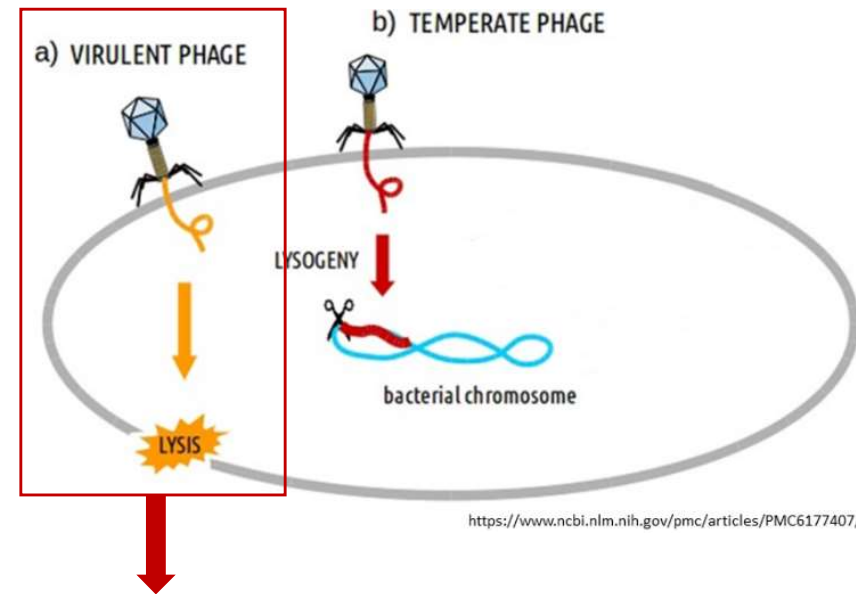
Während Sowjetzeit Einsatz von Bakteriophagen gegen Anthrax, Röteln, Tuberkulose, Brucellose, Salmonellose und Dysenterie



# Virulente Phagen



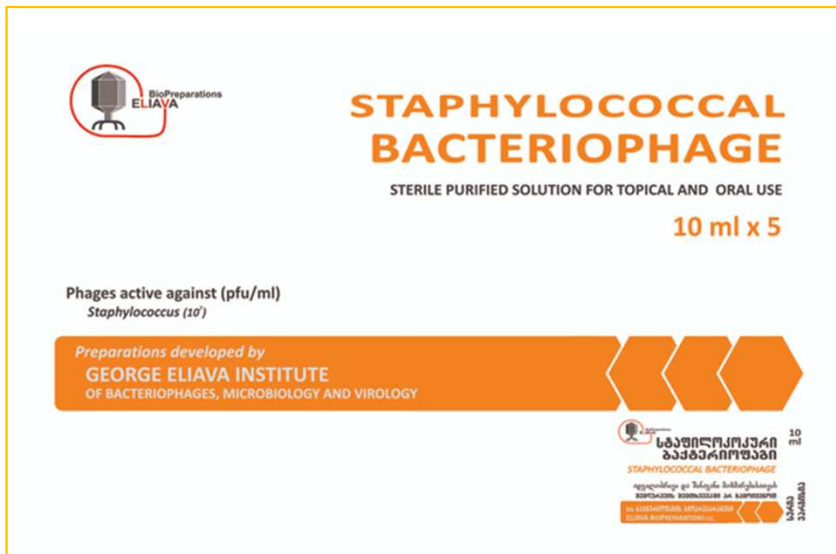
## Lytische Phagen



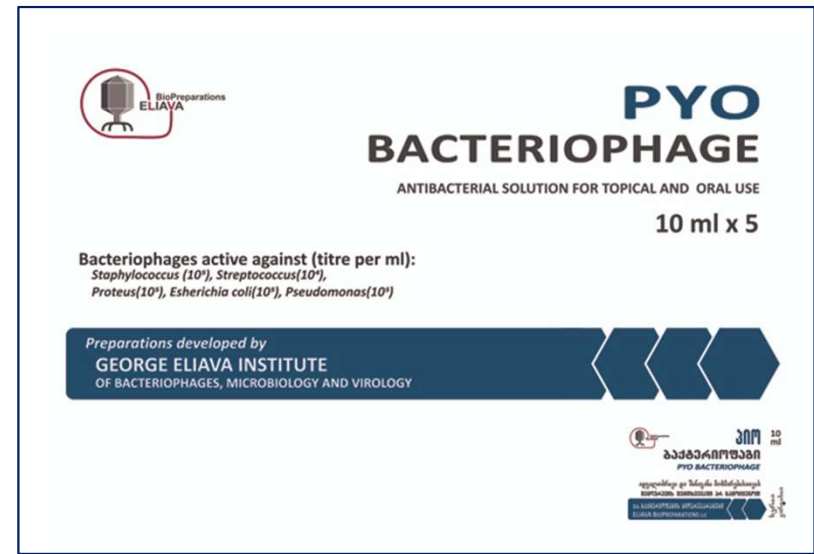
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177407/>

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



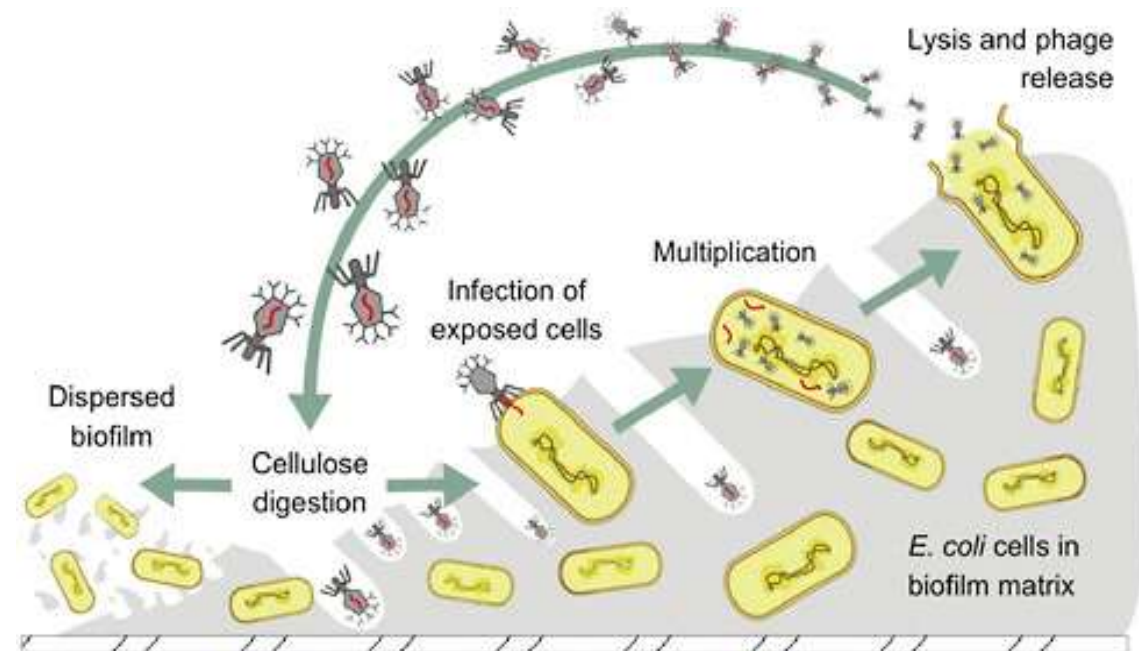
Evaluation der **Empfindlichkeit klinischer Isolate** gegenüber den neu isolierten Phagen (Plaque-Assay)



# 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

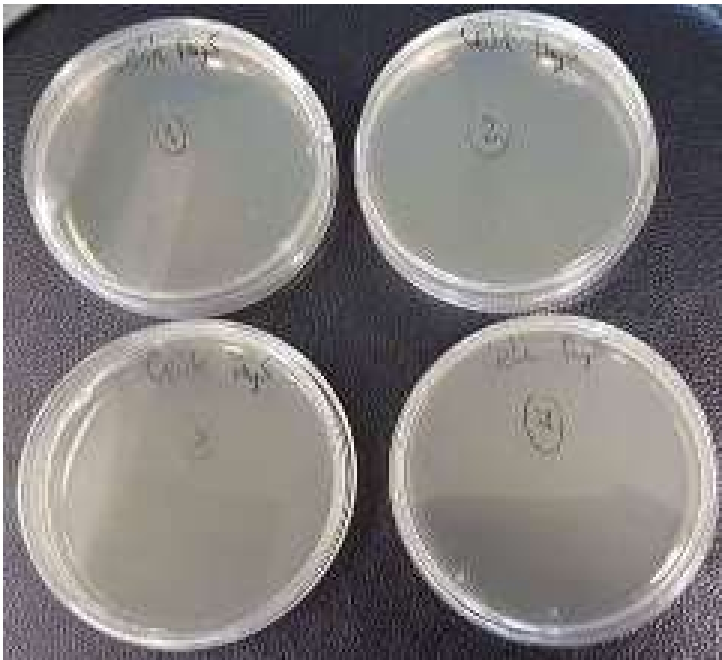
### Phagenapplikation

- 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

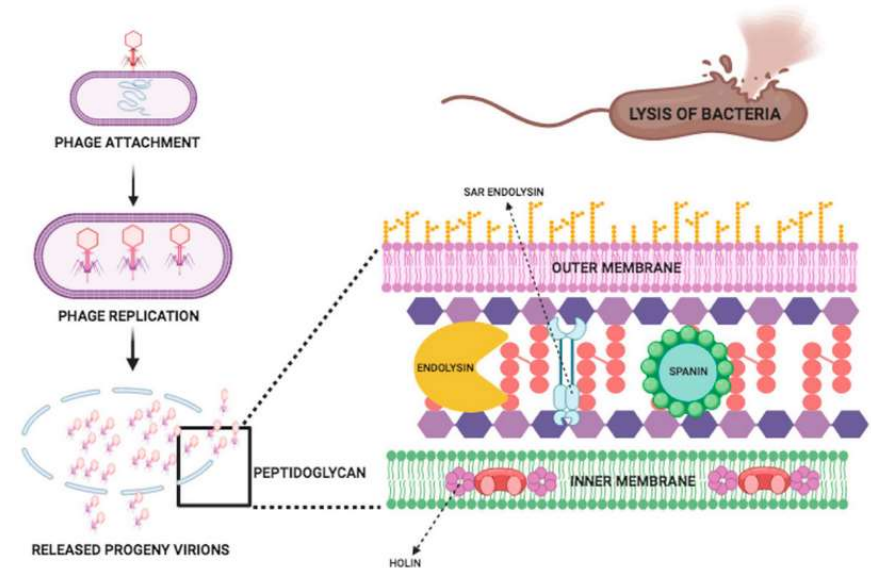


Kein Wachstum mehr von  
*Pseudomonas aeruginosa*

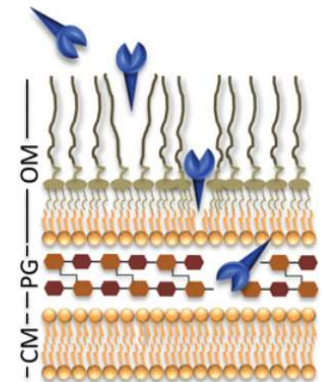
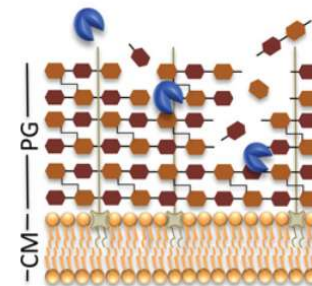


# Lysine

- 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



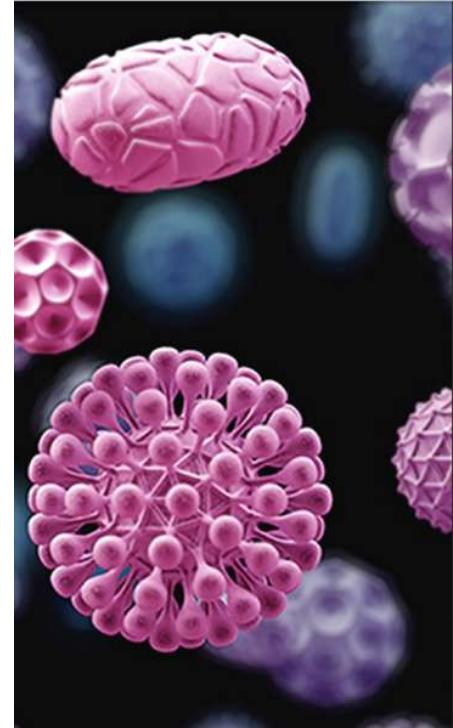
CM: cytoplasmic membrane  
 PG: peptidoglycan  
 OM: outer membrane  
 AG: arabinogalactan  
 MA: mycolic acids





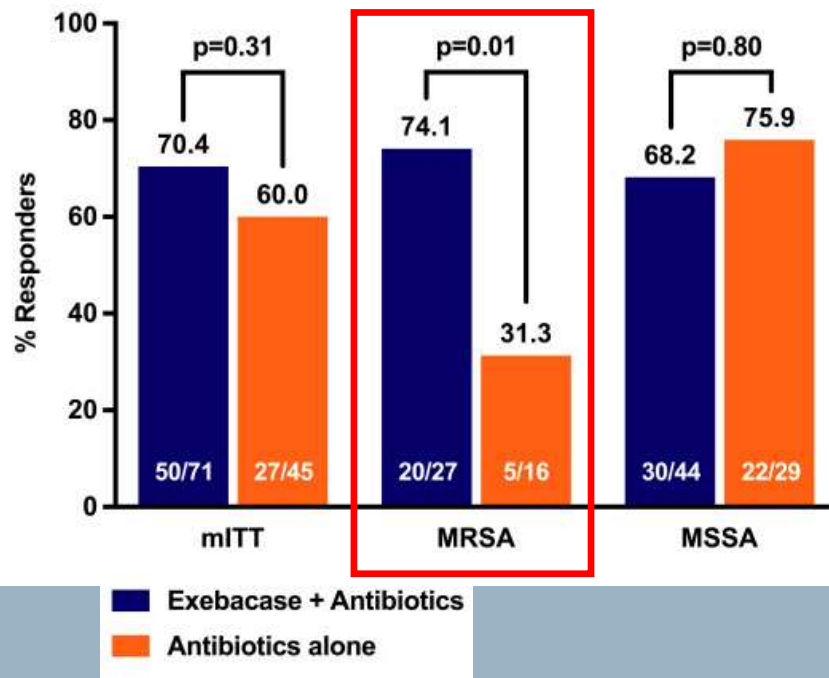
# Exebacase (Lysin CF-301)

- 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)



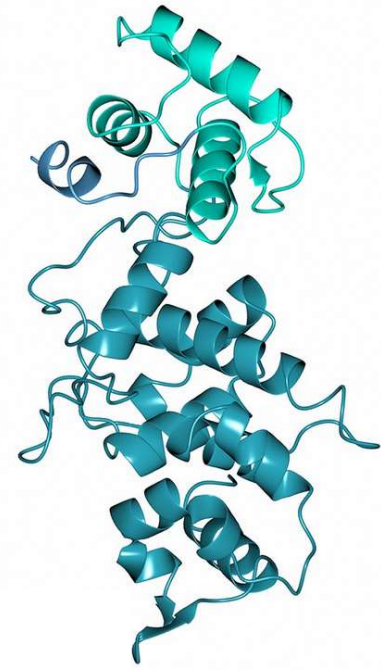
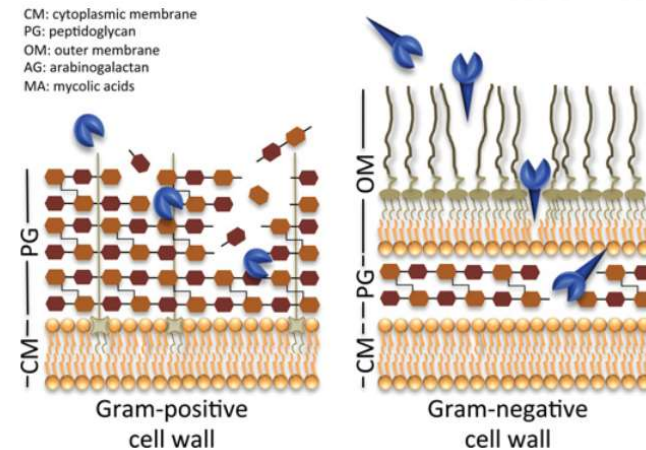
	All US Patients		MRSA <sup>a</sup>		MSSA <sup>a</sup>	
	Exebacase + Antibiotics (N = 57) n (%)	Antibiotics Alone (N = 37) n (%)	Exebacase + Antibiotics (N = 26) n (%)	Antibiotics Alone (N = 15) n (%)	Exebacase + Antibiotics (N = 31) n (%)	Antibiotics Alone (N = 23) n (%)
In-hospital mortality	3 (5.3)	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	3 (5.6)	2 (5.7)	2 (8.0)	2 (15.4)	1 (3.4)	0

<sup>a</sup>One patient in the antibiotics alone group had both MRSA and MSSA and was counted in both subgroups. <sup>b</sup>Denominator is number of patients discharged alive.

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

# Artilysin®

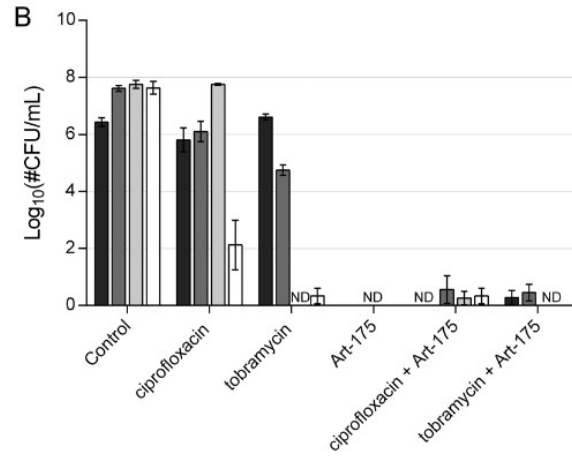
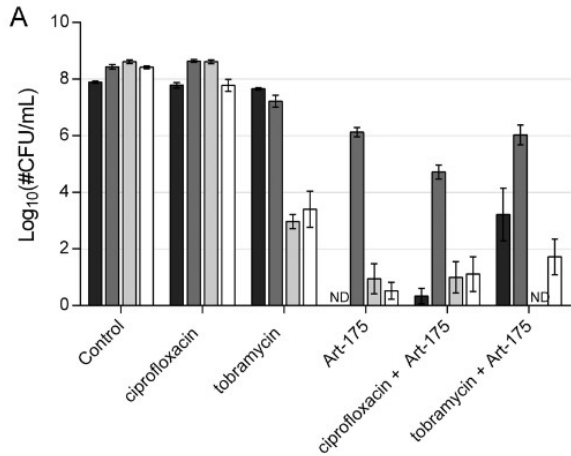
- Synthetisch hergestellte antibakterielle Proteine (**artifizielle Designerproteine**)
- Wirkmechanismus **beruht auf Lysin**, ist aber durch Bioengineering verbessert und erweitert
- **Auch wirksam gegen gramnegative Bakterien**, da durch zusätzlichen Peptidanteil auch äussere Membran gramnegativer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





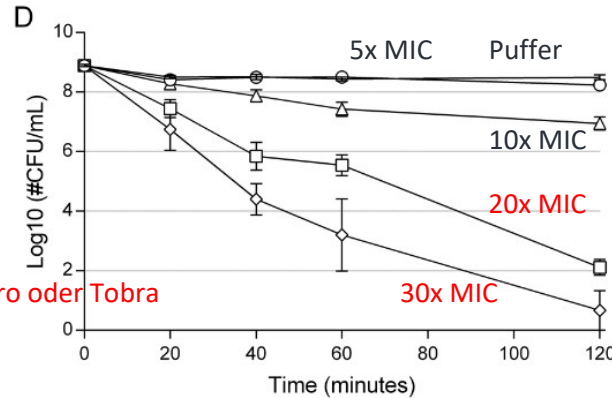
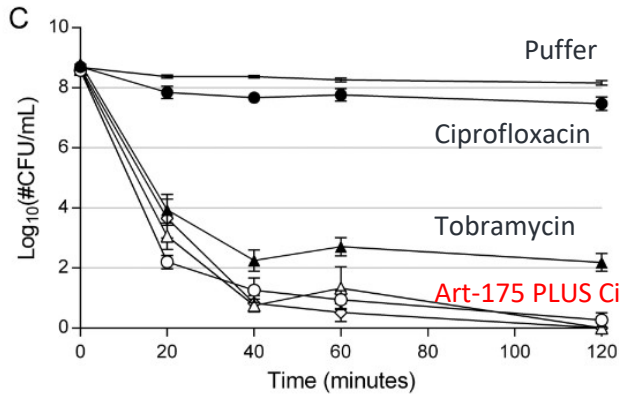
Antibacterial effects of Art-175 and combinations of conventional antibiotics with Art-175 on different *A. baumannii* reference strains

### 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

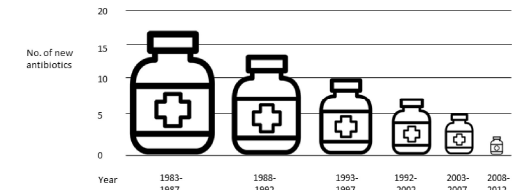
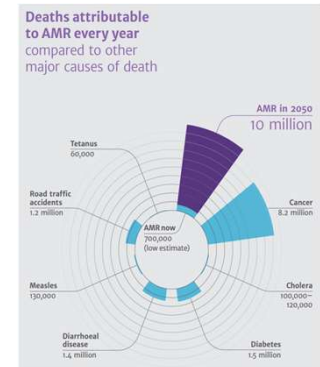


C: Time-kill Kurve für RUH134, stationäre Wachstumsphase, unterschiedlich lange behandelt

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

