

Die Medizinische Biotechnologie

umfasst die Entwicklung therapeutischer und diagnostischer Verfahren – von Biochips zur medizinischen Diagnostik über die personalisierte Medizin bis hin zur Arzneimittelherstellung und Gentherapie.



Foto: Sartorius AG

MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE

Virenfänger und Bakterienkiller

Bereits heute stammt jedes fünfte neu zugelassene Medikament aus der Biotechnologie. An die Branche werden hohe Erwartungen geknüpft – auch im Kampf gegen Infektionskrankheiten.

Gegen Bakterien und Viren müssen neue Waffen erfunden werden, auch um die Gefährdung durch Antibiotikaresistenzen zu verringern. Bei den Deutschen Biotechnologie-Tagen 2017, die Anfang April in Hannover stattfanden, ging es unter anderem um Neuentwicklungen von Antiinfektiva gegen Tuberkulose, multiresistente Bakterien und pathogene Keime in der Tierhaltung.

Der einzige derzeit zugelassene Tuberkulose-Impfstoff Bacille Calmette-Guérin (BCG) wurde 1921 entwickelt und bislang mehr als 5 Milliarden Mal appliziert – er schützt zwar Kinder vor frühen Formen der Tuberkulose, bietet Jugendlichen und Erwachsenen aber keinen Schutz vor Lungentuberkulose. Außerdem wird die Vakzine, die abgeschwächte Bakterien des Typs *Mycobacterium bovis* enthält, insbesondere von immungeschwächten und/oder HIV-infizier-

ten Menschen nicht immer gut getragen. Seit Langem wird deshalb nach einem Impfstoff gesucht, der eine stärkere Immunantwort unter Aktivierung weiterer immunkompetenter Zellen (Cd4+- und CD8+-Zellen) sowie multifunktionaler T-Zellen auslöst.

Zweifach genmodifizierter BCG-Impfstoff

Ein vielversprechender Impfstoffkandidat ist VPM1002, der vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin in Zusammenarbeit mit der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM) in Hannover entwickelt worden ist. Hierbei handelt es sich um einen zweifach genmodifizierten BCG-Impfstoff. In das Genom von BCG wurde ein Gen von *Listeria monocytogenes* integriert, der für das Protein Listeriolysin kodiert. Der zugrundeliegende Mechanismus dieses Impfstoffs ist die membranperforierende Aktivität von

Listeriolysin, das infizierte Wirtszellen in den Zelltod (Apoptose) treibt. Außerdem wurde das BCG-Gen für Urease C inaktiviert. Dieses Enzym neutralisiert das umgebende Milieu; sein Fehlen erlaubt daher eine Ansäuerung, die für die Aktivität von Listeriolysin optimal ist.

VPM1002 wurde mittlerweile zum Serum Institute of India, dem volumenmäßig größten Impfstoffhersteller der Welt, auslizenziert. Das Unternehmen sponsert die Entwicklung von Impfstoffkandidaten in Südafrika – mit Unterstützung der VPM, deren Geschäftsführer Dr. Bernd Eisele das laufende Studienprogramm vorstellte. In den präklinischen Modellen und der frühen klinischen Entwicklung hatte sich VPM1002 als sicher und hoch immunogen erwiesen. Er wurde dann im Rahmen einer Phase-IIa-Studie zunächst an 48 gesunden Babys getestet. 36 von ihnen erhielten den neuen, die 12 anderen zum Ver-

gleich den konventionellen BCG-Impfstoff. Darin bestätigte sich die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Vakzine, die unter anderem das Risiko für Impfabzesse verringerte (42 % versus 11 %).

„Eine Phase-IIb-Studie unter Einbeziehung von 416 HIV-exponierten neugeborenen Kindern in Südafrika ist bereits abgeschlossen“, so Eisele. Die Ergebnisse werden noch dieses Jahr erwartet. Sie wird derzeit ausgebaut zu einer Phase-III-Studie, die auch nicht HIV-exponierte Kinder einschließt und VPM1002 mit BCG vergleicht. Außerdem wird der postexpositionelle Einsatz von VPM1002 bei erwachsenen Patienten mit erfolgreich behandelter Tuberkulose zum Schutz vor Rückfällen geprüft. Diese in Indien lokalisierte Studie nimmt jeweils 1 000 Patienten in den Verum- und Placeboarm auf. VPM1002 ist damit der am weitesten fortgeschrittene neue Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose, der im Übrigen auch als BCG-Alternative bei der Behandlung von Patienten mit nichtinvasivem Blasenkrebs untersucht wird.

Mit Letermovir hat die AiCuris GmbH aus Wuppertal einen antiviralen Wirkstoff zur Prävention von Cytomegalovirus (CMV)-Infektionen seropositiver Patienten mit allogener Stammzelltransplantation entwickelt und später an MSD auslizenzieren. Wie Dr. Holger Zimmermann, CEO der AiCuris GmbH, erläuterte, hemmt Letermovir das virale Terminase-Protein. Der Wirkstoff hat in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie den primären Endpunkt – eine signifikante Reduktion der CVM-Infektionsrate in Woche 14 nach Transplantation – erreicht und auch die Gesamt mortalität reduziert. Außerdem sei die Substanz im Vergleich zu Glykosiden verträglicher, so Zimmermann. Letermovir hat von der europäischen EMA und der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA den Orphan-Drug-Status zur Prävention von CMV-Infektionen und -Erkrankungen in Risikopatienten erhalten.

Als Wirkstoff mit Blockbuster-Potenzial schätzt AiCuris den Kandidaten AIC499 ein. Es handelt sich um ein innovatives Beta-Laktam-

Antibiotikum, das den dringenden medizinischen Bedarf von Krankenhausinfektionen mit gram-negativen Bakterien adressiert. In Kombination mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor zeigt AIC499 eine starke antibakterielle Wirkung gegen gram-negative Pathogene, einschließlich multiresistenter Stämme von Pseudomonas- und Acinetobacter-Spezies.

Natürliche, selbstlimitierende Immunreaktion auslösen

Ein weiterer Hoffnungsträger ist der Immunmodulator AIC649, ein inaktiviertes Parapoxvirus, das eine natürliche, selbstlimitierende Immunreaktion auslöst. Tierexperimentelle Untersuchungen lassen vermuten, dass damit eine kurative Therapie von Patienten mit einer Hepatitis-B-(HBV)-Infektion möglich ist. AiCuris testet AIC649 derzeit in einer Phase-I-Studie in chronisch infizierten HBV-Patienten. Ergebnisse über die optimale Dosierung und das Behandlungsschema von AIC649 sowohl in Kombination mit derzeitigen Therapiestandards als auch als Erhaltungstherapie stehen noch aus.

Resistenzen gegenüber Antibiotika mit Wirkung gegen gram-negative Stäbchenbakterien haben in den letzten Jahren stark zugenommen. Dies gilt insbesondere für *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae*, die zunehmend resistent gegen Cephalosporine werden. Die Allegra Therapeutics GmbH aus Weil/Rhein, auf den Biotechnologie-Tagen vertreten durch Nicolas Benedict, entwickelt Strategien zur Überwindung von Multidrug-Resistenzen gram-negativer Erreger und prüft unter anderem einen Beta-Laktamase-Inhibitor mit erweitertem Wirkspektrum.

Der Kandidat AAI101 zeigte in präklinischen Studien eine stärkere und breitere Wirksamkeit gegen resistente Erreger als Tazobactam. Auch gegen ESBL-(Extended-Spectrum Beta-Lactamasen-)bildende Bakterien scheint AAI101 gut wirksam zu sein, so Benedict. Derzeit wird die Kombination Cefepim/AAI101 in einer Phase-II-Studie zur Behandlung von komplizierten intra-abdominellen Infektio-

nen (cIAI), komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) und im Krankenhaus erworbenen Pneumonien (HAP) geprüft.

Die Kombination ist aktiv gegen *Klebsiella pneumoniae*, auch wenn diese resistent sind gegen Piperacillin/Tazobactam. Die FDA hat für Cefepim/AAI101 ein beschleunigtes US-Zulassungsverfahren in Aussicht gestellt. Bereits abgeschlossen ist eine Phase-I-Studie mit einer Kombination aus Piperacillin und AAI101 als mögliche Therapieoption gegen schwere, im Krankenhaus erworbene Infektionen.

Große Tierbestände bilden inzwischen ein bedeutendes Reservoir für resistente Bakterien, die auch für Menschen eine ernsthafte Bedrohung darstellen. Dr. Hansjörg Lehnerr, Mikrobiologe und Chef der PTC-Phage Technology Center GmbH in Bönen, arbeitet an einer Alternative zu Antibiotika zur Anwendung gegen humanpathogene Erreger in Tierställen wie *E. coli*, Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* inklusive seiner multiresistenten Varianten (MRSA), *Campylobacter* und *Salmonella*. Er setzt dabei auf Bakteriophagen, die ihre spezifischen Wirtsbakterien zerstören, ohne die gesunde Darmflora anzugreifen.

Phagen-Cocktails zur Dekontamination

Das funktioniert nach Angaben von Lehnerr zum Beispiel zur Prävention von Eintagsküken gegen Salmonellen durch Zugabe von Bakteriophagen zum Tränkewasser. Auch in der Fleischverarbeitung lassen sich Phagen-Cocktails, die derzeit in einer Menge von etwa 400 Liter pro Woche hergestellt werden können, zur Dekontamination von Salmonellen einsetzen. Eine solche Behandlung von Lebensmitteln in Schlachthöfen ist derzeit aber EU-rechtlich (noch) nicht erlaubt. Derzeit sind weitere Anwendungen in Erprobung: etwa ein Phagenprodukt zur Eliminierung von ESBL-*E. coli* in der Geflügelmast, von MRSA in der Schweinemast und von EHEC in der Fleischverarbeitung. ■

Dr. med. vet. Beate Grübler