

## Brandenburg Antiinfektiva GmbH

---

### Durchbruch im Bereich der Wirkstoffentwicklung gegen schwere Infektionskrankheiten wie die bakterielle Sepsis

In den letzten Jahren mehren sich die Artikel/Sendungen in den Medien, die sich mit der zunehmenden Bedrohung durch bakterielle Infektionen befassen: Hier spielt insbesondere die Sepsis eine wichtige Rolle, insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Zahl an Todesopfern. Dieses steht im krassen Gegensatz zum Bewusstsein in der Öffentlichkeit, in der Krebs, Herz/Kreislaufkrankungen und Infektionen wie AIDS und Grippe, aber die in großem Maße letale Sepsis (schwere Sepsis und septischer Schock: 35-60 % Letalität) praktisch kaum existent ist (siehe Abb. 1).

#### Einschätzung von Infektionskrankheiten



**„Infectious diseases are the leading cause of death world-wide and the third leading cause of death in the United States“**

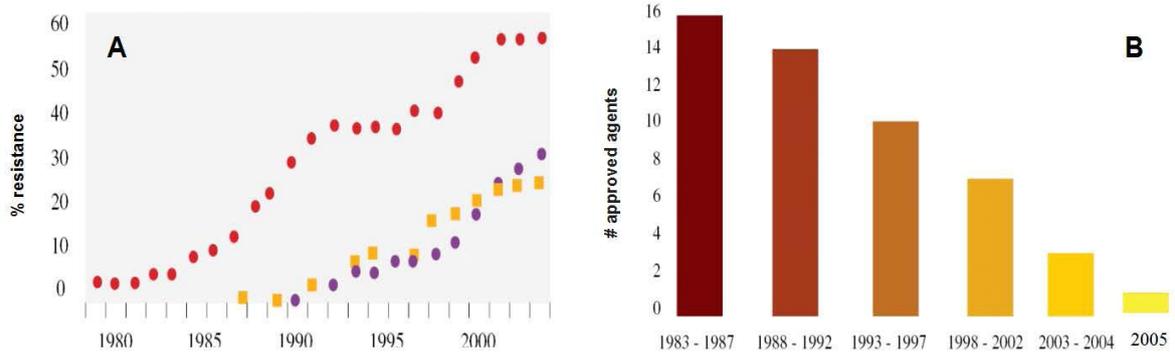
(Feststellung von J.M. Hughes, Director des National Center for Infectious Diseases & Centers for Disease Control and Prevention, 1999)

**Abbildung 1:** Einschätzung von Infektionen im Jahre 1999; die Situation hat sich seitdem verschärft

## **Resistenzentwicklung**

Vor dem Hintergrund der Tatsachen, dass die Pharmaindustrie kaum noch neue Antibiotika produziert und dieses auch in den nächsten Jahrzehnten nicht zu erwarten ist, und der ansteigenden Zahl von multiresistenten Bakterien (siehe Abb. 2A), wird sich die Fallzahl von Menschen mit Blutvergiftung noch deutlich erhöhen, dieses Tendenz ist jetzt schon sichtbar. Gerade die Problematik der Multiresistenz wird durch die weiter massiv anhaltende Antibiotikagabe in der Tierzucht allein in Deutschland im Bereich von Tausende von Tonnen sich immer weiter verschärfen:

So ist bekannt, dass der gesamte Antibiotikaverbrauch in Deutschland bei etwa 250 Tonnen pro Jahr liegt, davon allein 1700 Tonnen nur in der Tierzucht. Das ständige Austreten dieser Medikamente in die Umwelt (aus den Ställen in die Abwasser usw.) trägt in erheblichem Maße dazu bei, dass Umweltbakterien einem permanent anhaltenden Selektionsdruck ausgesetzt sind, der zu den beobachteten Resistenzen führt. So sind die an und für sich harmlosen Gram-positiven Bakterien *Staphylococcus aureus*, die sich auch häufig auf unserer Haut und den Schleimhäuten befinden, bereits zu über 90 % gegen Penicillin resistent, und in erheblichem Maße inzwischen auch gegen das Reserveantibiotikum Methycillin (daher MRSA, Methycillin-resistentes *Staphylococcus aureus*). Bei Befall mit diesem Bakterium gibt es praktisch keine Mittel mehr. Diese gilt in ähnlicher Weise für das Umweltbakterium *Pseudomonas aeruginosa*, das in erheblicher Zahl als MDRPA (Multi-Drug-Resistente *Pseudomonas aeruginosa*) vorliegt, oder auch den relevanten Lungenkeim *Enterococcus faecalis*, von dem es bereits einen sehr gefährlichen resistenten Keim VRE (Vancomycin-resistenter *Enterococcus*, resistent gegen das Reserve-Antibiotikum Vancomycin). Genau in umgekehrtem Sinne wie die Resistenzentwicklung verläuft die Zulassung neuartiger Antibiotika (siehe Abb. 2B). Die klare Tendenz ist eine massive Abnahme der Neuzulassungen, und es ist nicht zu erwarten, dass sich dieses in den nächsten Jahrzehnten ändert.



**Abbildung 2:** A) Isolierung von Bakterien mit Resistenz auf konventionelle Antibiotika in US-intensivstationen (rot, Methicillin-resistente *S. aureus*; violett, Fluorchinolon-resistente *Pseudomonas*; gelb Vancomycin-resistente *Enterococci*; Daten vom Center of Disease Control, Atlanta, USA). B) Zahl der von der FDA zugelassenen Antibiotika in den letzten 3 Dekaden.

### **Infektionsmechanismen bei der Sepsis**

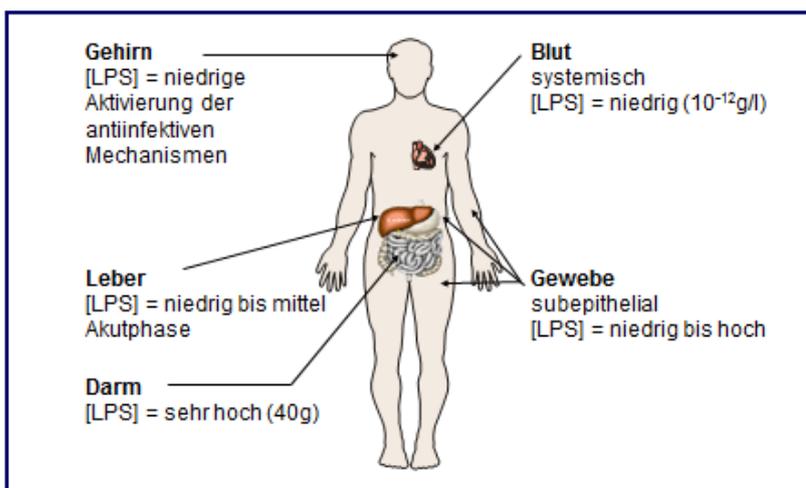
Sepsis kann jederzeit aufgrund unglücklicher Umstände, also nach zunächst harmlos erscheinenden Verletzungen (siehe Abbildung 3), aufgrund von verschiedenen Traumata (Brandverletzungen, nach Operationen, nach Unfällen) oder aufgrund eines geschwächten Immunsystems in jedem Alter auftreten, allerdings mit zunehmendem Alter nimmt die Häufigkeit zu. Dabei sind das Eindringen von körpereigenen Bakterien (Abbildung 4) über zum Beispiel Darmperforationen oder über eine schwere Lungenentzündung in den Blutkreislauf häufige



**Abbildung 3:** Briefmarke der Deutschen Post (Arbeitssicherheit). Eine so hervorgerufene lokale Entzündung (Bagetellverletzung) kann zu einer systemischen Erkrankung -Sepsis- führen.

Folgen. Es gibt kein zugelassenes Medikament gegen die Sepsis (- mehr: bis zum Oktober 2011 gab es noch ein nur für geringe Patientenzahlen, Patienten mit septischem Schock und dem Ausfall mindestens zweier Organe, anwendbaren Wirkstoff ‚aktiviertes Protein C‘ Xigris<sup>®</sup>, der wegen inzwischen erwiesener Wirkungslosigkeit zurückgezogen wurde). Verschlimmernd kommt hinzu, dass die Antibiotikabehandlung, die leider alternativlos ist, in vielen Fällen sogar eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten hervorrufen kann. Dieses liegt daran, dass die die starken Entzündungsreaktionen hervorrufenden bakteriellen Strukturen, z.B. Endotoxine (chemisch Lipopolysaccharide), wenn sie aus den Bakterien durch die Wirkung der Antibiotika aus der Zellwand ausgelöst werden, jetzt erst recht das Immunsystem stimulieren und damit die Entzündungsreaktion ‚hochfahren‘ (siehe Abbildungen 5, 6): Damit existiert ein Riesenproblem in der Sepsisbehandlung, das in vielen Fällen unlösbar erscheint. Für solche Patienten gibt es nur mit erheblichem Aufwand auf Intensivstationen durch Einsatz ‚supportiver‘ und ‚adjunktiver‘ Maßnahmen eine Überlebenschance. Die direkten Kosten der Sepsisbehandlung auf deutschen Intensivstationen liegen nach Schätzungen im Bereich von etwa 2-3 Milliarden € jährlich, das sind 1/3 der

### Homo sapiens oder Homo bacteriensis ? ( $10^{13}$ Körperzellen, $10^{14}$ Bakterien)

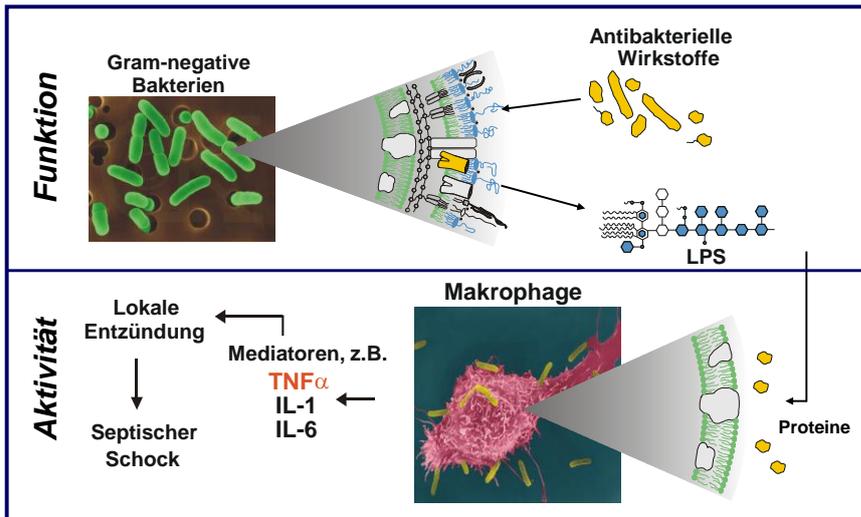


(nach Munford, 2004)

**Abbildung 4:** Konzentration von bakteriellem Endotoxin (Lipopolysaccharid) in verschiedenen Körperregionen. Die Hauptkonzentration des Endotoxins und vergleichbarer Toxine von Gram-positiven Bakterien wie Streptokokken und

Staphylokokken (zumeist Lipoproteine) liegen im Darm (Kolon) vor. Dort wirken diese Bakterien symbiotisch. Sobald sie aber durch irgendwelche Umstände (z.B. Darmperforation) in den Blutkreislauf gelangen, werden sie hochgefährlich. Bereits eine Gesamtmenge von 5 µg (5 Millionstel Gramm) ist tödlich.

## Blutvergiftung (Sepsis)



**Abbildung 5:** Darstellung der Vorgänge, die zur Auslösung von schweren Entzündungsreaktionen durch Bakterien führen, und mögliche Abwehrstrategien. Die vom Immunsystem und/oder von Antibiotika freigesetzten Endotoxine (LPS) oder andere Toxine von Gram-positiven Bakterien reagieren heftig mit den Oberflächenstrukturen von Immunzellen (hier: Makrophagen), so dass diese Botenstoffe (Zytokine) aussenden, die dann –Konzentrations-abhängig – die schweren Folgen herbeiführen. Die Strategie, die hier verfolgt wird, ist 1) das Abfangen der Toxine, so dass diese nicht mehr die Zelloberfläche erreichen (prophylaktischer Ansatz) oder 2) wenn diese bereits an der Zelloberfläche ihre Wirkung entfalten, sie durch Bindung an den Membran-aktiven Wirkstoff Aspidasept zu inaktivieren (therapeutischer Ansatz).

## Sepsis und Antibiotika-induzierte Freisetzung von Endotoxinen



Konsequenzen für die Therapie? (M. Heinemann, M. Trautmann, Ulm)

Die Antibiotika-induzierte Freisetzung von bakteriellen Zellwandbestandteilen kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. In dieser Übersichtsarbeit werden die Daten zur Endotoxin-Freisetzung nach Beginn einer Antibiotika-Therapie und ihre Rolle in der Pathogenese der Sepsis und des septischen Schocks diskutiert. Antibiotika unterscheiden sich in ihrem Potential zur Endotoxin-Freisetzung. Die Therapie mit einigen Beta-Lactam-Antibiotika führt zu deutlich erhöhten Spiegeln an freiem Endotoxin, während die Behandlung mit Carbapenemen und Aminoglykosiden relativ geringe Mengen an Endotoxin produziert. Antibiotika, die die Bildung von langen, aberranten Bakterienzellen induzieren, ehe es zu einer effektiven Abtötung des Mikroorganismus kommt, zeigen den höchsten Grad der Endotoxin-Freisetzung. Es gibt immer mehr Ergebnisse aus Tiermodellen und klinischen Studien, die belegen, dass die Antibiotika-vermittelte Freisetzung von biologisch aktivem LPS zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes von septischen Patienten führt. Paradoxe Weise könnte die antimikrobielle Therapie bei einigen Patienten ein Kreislaufversagen durch Endotoxin-Freisetzung auslösen. Bei der Suche nach der besten Sepsis-Therapie sollte man in Betracht ziehen, dass einige Antibiotika potente Induktoren einer Endotoxin-Freisetzung sind und daher weniger geeignet für die initiale Behandlung von schweren gramnegativen Infektionen erscheinen.

**Schlüsselwörter:** Sepsis, Endotoxin, Antibiotika-Therapie

aus: Chemotherapie Journal 8 (5), 1999

**Abbildung 6:** Einschätzung von Intensivmedizinern: Probleme bei der Antibiotika-Behandlung von Patienten, die oftmals noch zu einer Verschlimmerung des Zustandes des Patienten führt.

Gesamtkosten auf den deutschen Intensivstationen. Damit wäre ein effektives anti-Sepsismedikament nicht nur hochprofitabel für Pharmafirmen, sondern würde auch einen erheblichen Beitrag zur Kostenreduzierung im Gesundheitswesen liefern. In den Abbildungen 5-7 sind noch einige Details zur Auslösung der Sepsis, zur Probleme der Antibiotikabehandlung und zur Begriffsbestimmung der Sepsis und seiner Vorstufen dargestellt. In Abbildung 8 ist darüber hinaus noch eine schematische Darstellung der komplexen Entzündungsreaktionen gegeben.

## Begriffsbestimmung Sepsis



| Begriff   | Definition   |
|---|--|
| Bakteriämie   | Vorkommen lebensfähiger Bakterien im Blut  |
| Systemisches<br>Inflammatorisches<br>Response<br>Syndrom (SIRS) | Generalisierte hyperinflammatorische Reaktion<br>verschiedener Ursachen, Infektion,<br>Verbrennung, Trauma |
| Sepsis  | SIRS hervorgerufen durch eine Infektion  |
| Schwere Sepsis  | Sepsis mit Organdysfunktionen  |
| Septischer Schock   | Sepsis mit Schock  |

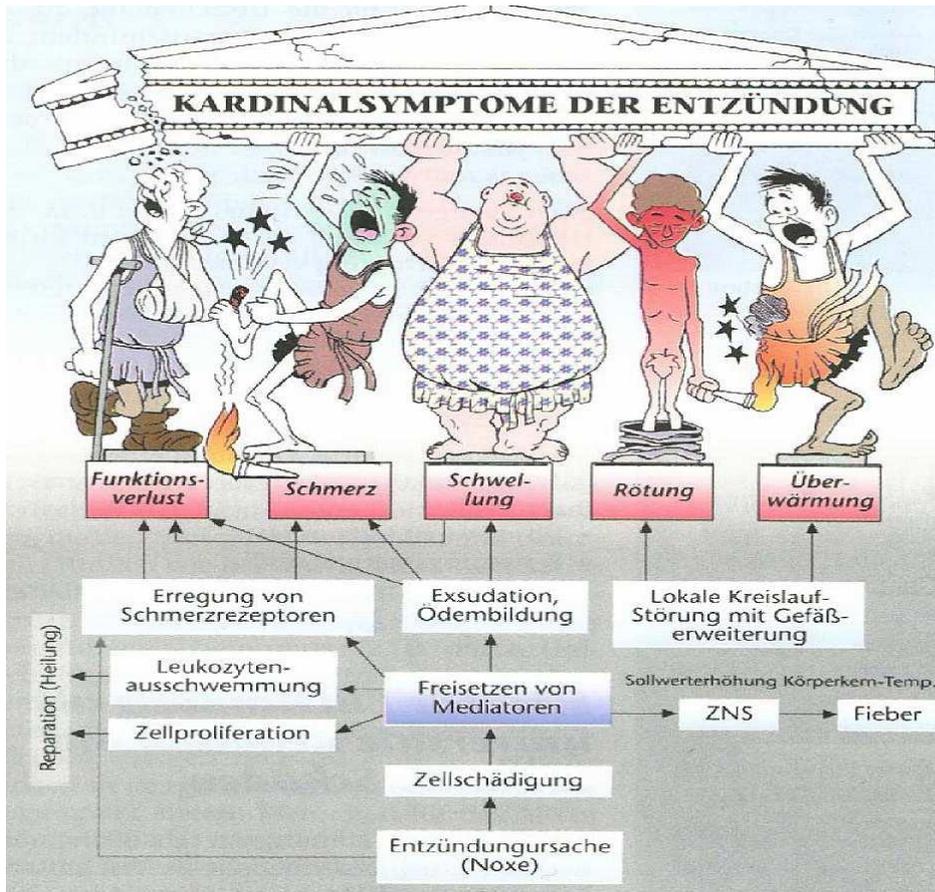
nach Deutsche Sepsis-Gesellschaft

**Abbildung 7:** Begriffsbestimmungen in der Reihenfolge der Schwere der Infektionen

### **Superinfektion**

Ein weiterer Aspekt ist noch das Problem der ‚Superinfektion‘. Dieses bedeutet, dass sich auf eine virale eine bakterielle Infektion aufsetzt, was zu einer Verschärfung der Situation führt. Diese Superinfektion kann vor allem als Folge einer Grippe (Influenza) auftreten: So ist bekannt, dass die durch den Serotyp H1N1 (der ‚normale‘ saisonale Serotyp ist H3N2) ausgelöste ‚Spanische Grippe‘, die eine gewaltige Pandemie (20 – 30 Millionen Todesopfer) auslöste, in der Folge eine schwere bakterielle Infektion hervorrief, die in den meisten Fällen zu einer tödlichen Sepsis führte. Das ‚H‘ in diesem Term steht für das Virus Oberflächenmolekül Hämagglutinin, mit dem sich das Virus in die Zelle einschleust, und das ‚N‘ steht für Neuraminidase, mit dem das Virus sich aus der Zelle wieder ausschleust und so die Infektion verbreitet.

Der Virus-Serotyp H1N1 ( missverständlich ‚Schweinegrippe‘, obwohl es keine Infektion unter den Schweinen gab und gibt) trat in den letzten Jahren vereinzelt auf, hatte aber bei weitem nicht das große Infektionspotential wie der ursprüngliche Serotyp aus den 1920‘er Jahren, es waren nur wenige Todesopfer zu beklagen. Die Ursache für diesen Befund, dass der derselbe Serotyp einmal eine Pandemie auslöst und das andere Mal nur wenig wirksam ist, ist unklar. Klar ist in jedem Fall, dass das bekannte Therapeutikum Tamiflu® wenig geeignet sein wird, solch eine Pandemie zu stoppen.



**Abbildung 8:** Komplexität der Entzündungsreaktion (nach Prof. Faist, Deutsche Anti-Sepsis Stiftung)

### **Entwicklung eines effektiven anti-Sepsis Medikamentes**

Damit stellt sich die Entwicklung von geeigneten Anti-Sepsis Therapeutika als dringende Notwendigkeit dar, da die Pharmaindustrie im Bereich der Entwicklung von Anti-Infektiva praktisch ihre Arbeit eingestellt hat. Dieses wird zumindest teilweise verständlich, wenn man bedenkt, dass verschiedene, extrem teure Phase III-Studien von potentiellen Anti-Sepsis-Medikamenten in den letzten Jahrzehnten gescheitert sind („Geldfriedhof“ der Pharmaindustrie). Außerdem gibt es für die Pharmafirmen die großen Geldverdiener wie Cholesterinsenker, Anti-Rheumatika, Blutdrucksenker, anti-Krebs-Medikamente etc, so dass die Aktionäre auch ohne Neuentwicklung von effektiven Medikamenten zufrieden gestellt sind.

Im Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften ist unter meiner Leitung vor einigen Jahren ein Konsortium ins Leben gerufen worden, das im Rahmen des Programmes „Innovative Therapieverfahren auf

molekularer und zelluläre Ebene' des BMBF von diesem erhebliche Förderung erfahren hat. Der Titel unseres Konsortiums ist ‚Therapie von Infektionskrankheiten mit besonderem Bezug auf bakterielle Sepsis‘, und es besteht neben meiner Gruppe am Forschungszentrum Borstel aus den Gruppen von Prof. M. Hornef (Medizinische Hochschule Hannover, Darmepithelzellen, Colitis) und dem Intensivmediziner Priv.-Doz. T. Schürholz (Universitätsklinikum Aachen, Peritonitis). Wir haben in dieser präklinischen Phase mit Hilfe eines völlig neuen Ansatzes (Polypeptide als Anti-Sepsis-Wirkstoffe) erhebliche Fortschritte gemacht: So konnte die therapeutische Wirkung unserer Peptid-Leitstruktur nicht nur in Laboruntersuchungen an geeigneten Immunzellen (in vitro), sondern auch in verschiedenen Tiermodellen sowie auch an ganzen menschlichen Organen (Lunge) belegt werden. Wir konnten auch in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern vom Heinrich-Pette-Institut für Virologie (am Universitätskrankenhaus Eppendorf) einer gute Wirkung unserer Peptide gegen verschiedene Influenzaerreger belegen, so dass es auch möglich sein sollte, das Problem einer Superinfektion (siehe Diskussion um ‚Schweinegrippe‘, bei der derselbe Serotyp H1N1 wie bei der ‚Spanischen Grippe‘ auftrat) in den Griff zu bekommen.

Für eine Zulassung als Medikament müssen unter anderem auch eine Reihe von international erforderlichen Regularien erfüllt werden (Herstellung des Medikaments unter Bedingungen der Guten Manufakturpraxis, Untersuchung der Toxizität an zwei Tiermodellen unter Bedingungen der Guten Laborpraxis). Ein erheblicher Teil dieser Regularien ist schon erfüllt, so dass wir hoffen, im nächsten Jahr in die klinischen Phasen eintreten zu können.

Wir gehen aufgrund der bisherigen Datenlage davon aus, dass bei Anwendung unseres Wirkstoffes, genannt Aspidasept<sup>®</sup>, die Todesrate von Sepsispatienten erheblich gesenkt werden kann, Schätzungen zufolge aufgrund von Tierversuchen sollte eine Reduzierung um mehr als die Hälfte erreicht werden. Zum Vergleich: Bei früheren Entwicklungen reichten in klinischen Phase II-Studien (kleinere Fallzahlen von Sepsispatienten im Bereich von 100-200) bereits Reduzierungen der Todesraten von 5 bis 8 % aus, um sie dann in großen Phase III-Studien (Fallzahlen im Bereich von mehreren Tausend) genauer zu analysieren. In den letzteren Studien stellte sich dann allerdings heraus, dass bei allen potentiellen anti-Sepsis Wirkstoffkandidaten keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate erreicht wurde. Aus unserer

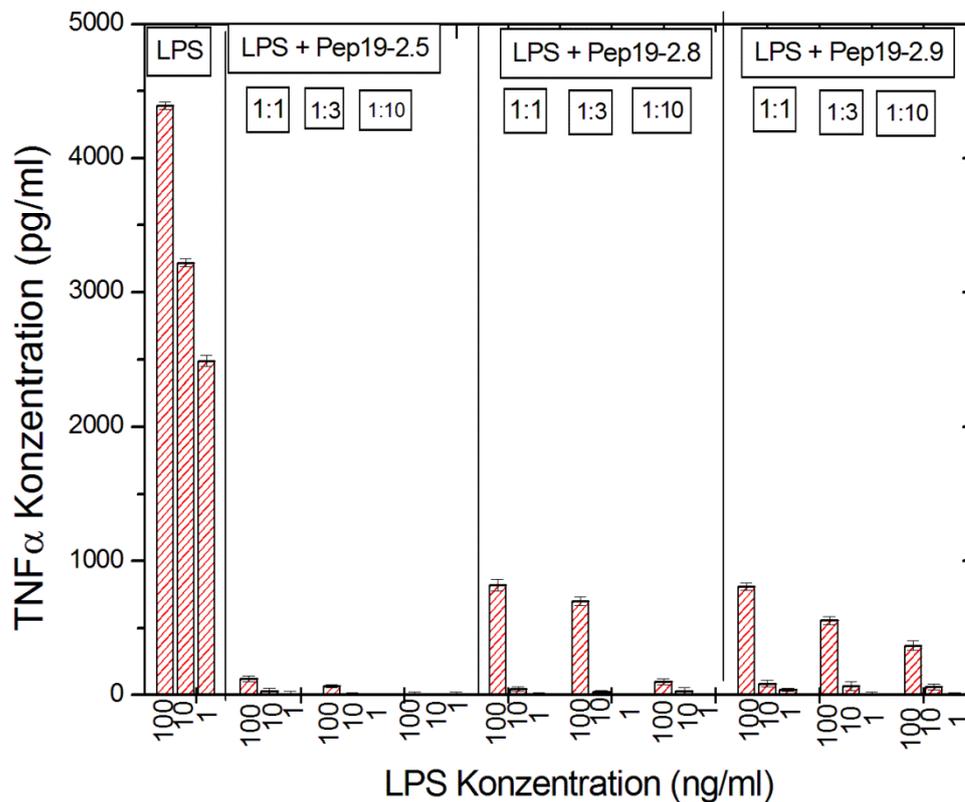
Sicht sind diese Misserfolge verständlich, da alle diese therapeutischen Ansätze die Bekämpfung der Folgeerscheinungen der überbordenden Entzündungsreaktion zum Ziel hatten und nicht die Neutralisierung der die Entzündung auslösenden bakteriellen Substanzen, wie bei unserem therapeutischen Ansatz.

### ***Skizzierung der Wirkung unseres Sepsis-Therapeutikums***

An dieser Stelle möchten wir die wesentlichen Daten zusammenfassen, die uns veranlassen anzunehmen, dass unser Wirkstoff ‚Aspidasept‘ mit großer Wahrscheinlichkeit einen Durchbruch im Bereich der anti-Sepsis Therapie darstellen wird.

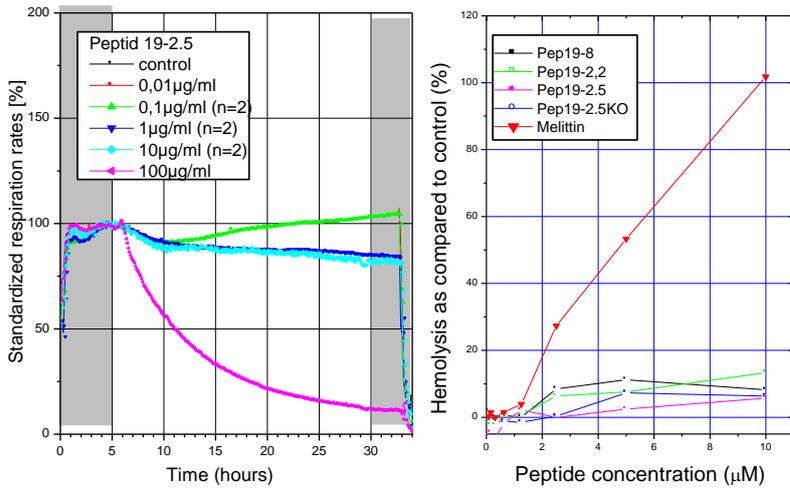
Eine maßgebliche Größe für die Wirkung geeigneter Antiinfektiva gegen Bakterien bzw. gegen die bakteriellen Produkte ist die *Spezifität* des Wirkstoffes. In der Abbildung 9 ist ein in vitro System (‚im Reagenzglas‘, also in einem zellulären System) dargestellt: Relevante Immunzellen (humane mononukleäre Zellen), die mit dem bakteriellen Stimulus LPS stimuliert werden, setzen eine erhebliche Menge an sog. Botenstoffen (Zytokine) wie Tumor-Necrosis-Faktor $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) frei, was im menschlichen Körper eine Entzündungsreaktion hervorrufen würde (wir bekommen unter anderem Fieber). In der Abb. 9 ist nun dargestellt, wie die verschiedenen der in Entwicklung befindlichen Polypeptide auf diese Entzündungsreaktion einwirkt. Wie zu sehen ist, unterbinden die verschiedenen Peptide den Ausstoß von TNF $\alpha$  ganz unterschiedlich. Bei weitem am stärksten wirkt Pep19-2.5, das Aspidasept<sup>®</sup>, während die anderen Proben ähnliche Effekte erst bei höherer Konzentration erreichen. Dabei gibt es zwischen den einzelnen Peptiden große Ähnlichkeit in den Aminosäuresequenzen, es kommt also sehr stark an auf die exakte Zahl, die genaue Art, die genaue Reihenfolge, und die spezielle Positionen der einzelnen Aminosäuren. Diese enorm hohe Spezifität der Bindung und der Unterdrückung der Entzündungsreaktion war die Grundlage der vorliegenden Entwicklung. In der Abbildung 10 sind Daten dargestellt, die den negativen Einfluss der Peptide auf verschiedene Zellen untersuchen, um ein Maß für Nebenwirkungen zu haben. Hier und in vielen anderen Zellsystemen, als auch an ganzen Tieren (Ratten) konnte festgestellt werden, dass Nebeneffekte bei diesen Substanzen etwa bei einem Faktor 500 höher auftreten, als der therapeutischen Dosis entspricht.

Um eine größere Sicherheit für die Eignung als Medikament zu erhalten, sind Tierversuche unumgänglich. Wir haben in Zusammenarbeit mit Prof. G. Martinez (Universidad Navarra) ein Sepsismodell der Maus etabliert, das zuverlässige

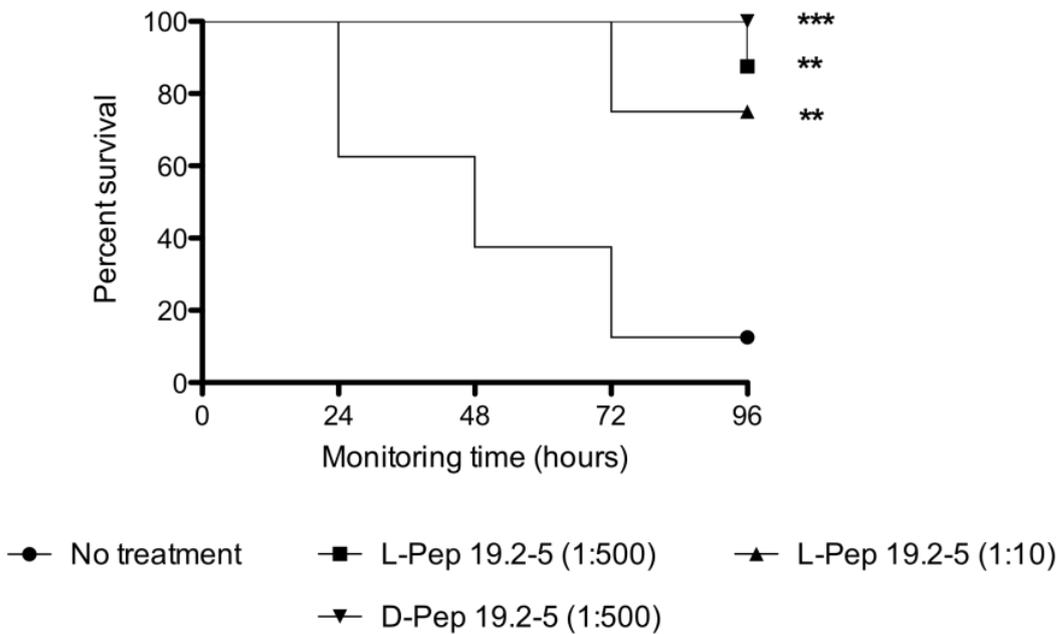


**Abbildung 9:** Unterdrückung der durch verschiedene Peptide hervorgerufenen Entzündungsreaktion. Wie zu sehen ist, hat Pep19-2.5 (Aspidasept) eine herausragende Wirkung, indem die Entzündungs-auslösende Produktion des Botenstoffes Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$  unterbunden wird.

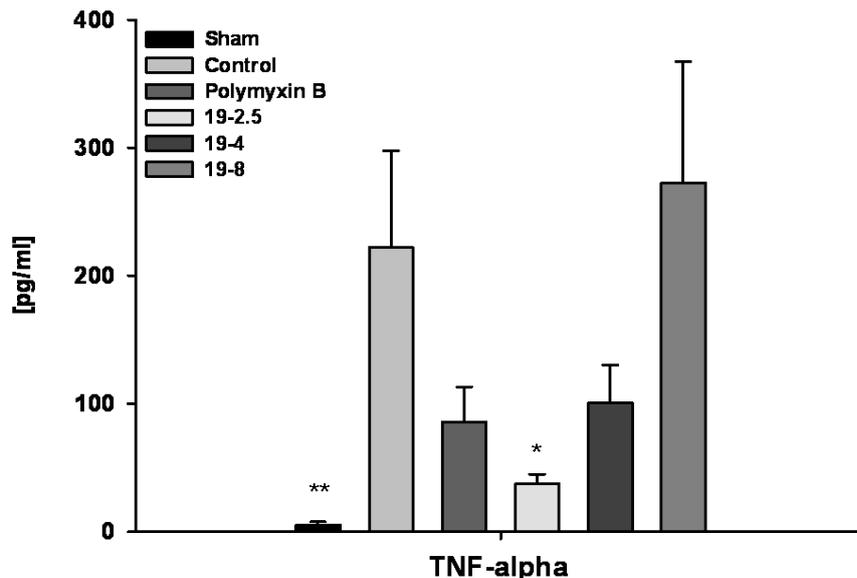
Ergebnisse für die Wirkung von Substanzen in der Form von Verbesserung der Überlebensrate der Tiere und Absenkung der Botenstoffkonzentration im Blut liefert. Wir konnten zeigen (Abb. 11), dass das Aspidasept<sup>®</sup> bei bereits extrem kleinen Konzentrationen eine enorm hohe Schutzwirkung entfaltet. Diese wie auch die anderen hier gezeigten Untersuchungen konnten in wiederholten Experimenten mit hoher statistischer Signifikanz bestätigt werden. Wichtig ist auch, dass eine deutlich verzögerte Zugabe des Aspidasept zu bereits stark vorinfizierten Tieren ebenfalls noch eine Schutzwirkung hervorbrachte, wenn auch geringer. Hier muss auch



**Abbildung 10:** Zellgiftigkeit (Zytotoxizität) von Aspidasept als Maß für zu erwartenden Nebenwirkungen. Dargestellt ist die Atmungsrate einer wichtigen Immunzelle (links) und die Zersetzung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten, rechts) nach Zugabe der Wirkstoffe. Es ist zu erkennen, dass erst weit oberhalb der Konzentration von 10 µg/ml Effekte auftreten. Diese sind Werte, die weit oberhalb (> 500) der Werte liegen, die in der Sepsistherapie angewendet würden.



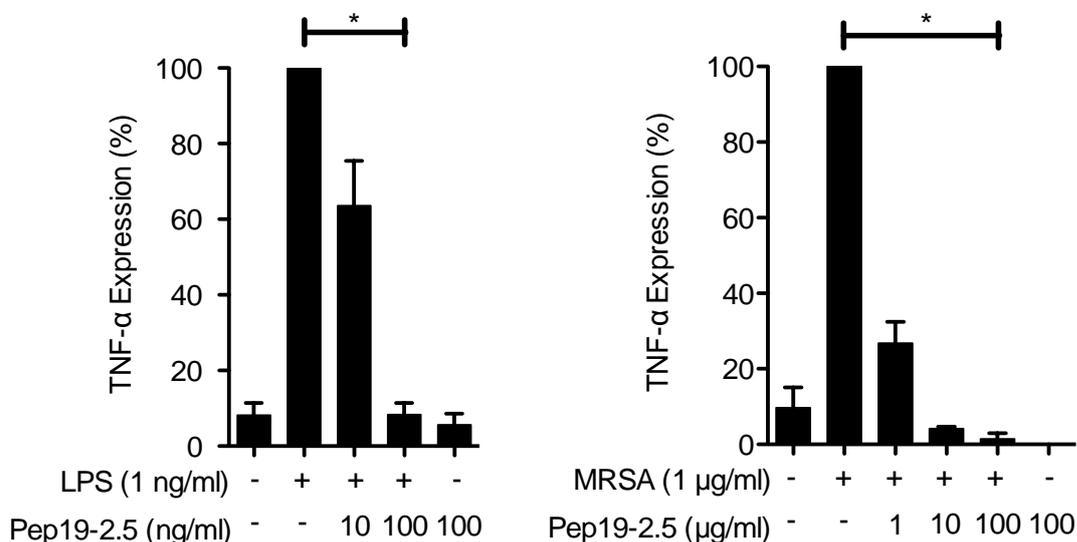
**Abbildung 11:** Sepsismodell der Maus. Bereits bei sehr geringer Konzentration von LPS sterben alle Mäuse. Das Aspidasept® (hier als ‚normale‘ L-Form und als D-Form, das gegen Verdauungsenzyme resistent ist) schützt in hohem Maße gegen die tödliche Wirkung von LPS. Parallel dazu sinkt die Konzentration der Botenstoffe TNF $\alpha$  und Interleukin-6 im Blut in starkem Maß [nach Schürholz et al, DIVI 4, 144152 (2013)]



**Abbildung 12:** Unterdrückung der Entzündungsreaktion in Mäusen, die der zökalen Ligatur und Punction ausgesetzt waren. Dabei wrd eine Peritonitis (Bauchfellentzündung) ausgelöst, die auch bei Menschen lebensgefährlich ist. Die Daten zeigen als Kontrolle behandelte Tiere ohne Wirkstoff, also mit hohen Werten der entzündungsauslösenden Botenstoffe, während Schein-operierte Tiere (Sham) keine Entzündungsreaktion zeigen. Wie die Daten klar zeigen, wirkt das Aspidasept (Pep19-2.5) bei weitem am stärksten entzündungshemmend, auch noch deutlich besser als der ‚Goldstandard‘ Polymyxin B, der aber aufgrund seiner Zellgiftigkeit (neuronal, Niere) in Kliniken nur in Ausnahmefällen eingesetzt wird [nach Schürholz et al, DIVI 4, 144152 (2013)].

angemerkt werden, dass bei den Tierversuchen aus praktischen Gründen die Tiere nur ein- bis maximal zweimal mit dem Wirkstoff injiziert wurden (Bolusgabe). Die spätere therapeutische Anwendung sieht eine Dauerinfusion in den Patienten vor, die dann natürlich viel wirksamer sein wird als einzelne Bolusgaben, da der Wirkstoff im Tier/Mensch durch Verdauungsenzyme zerlegt bzw. durch normalen Abbau über die Milz und Leber ausgeschieden wird.

Ein anderes Modell, ebenfalls mit einer ernsten Infektion beim Menschen vergleichbar, ist die Auslösung einer Peritonitis (Bauchfellentzündung), die häufig tödlich ist. Diese ‚Zökale Ligatur und Punction‘ wurde im Mäusen in operativer Weise erzeugt, und zeigt normalerweise hohe Letalität mit einer durch die in den Bauchraum gespülten Bakterienflora des Darmes hervorgerufenen Entzündungsreaktion. Wir haben gefunden (Abb. 12), dass wir bereits mit dem Peptid Aspibasept® allein eine starke Reduzierung dieser starken Infektion erreichen konnten, und das ohne den Einsatz von Antibiotika.



**Abbildung 13:** Unterdrückung der Entzündungsreaktion in menschlicher Lunge (ex vivo). Die Zugabe von LPS oder von ganzen MRSA-Bakterien (hitzeinaktiviert, damit die die Untersuchungen störenden Parameter ausgeschaltet waren) führte zu einer starken Entzündungsreaktion der noch physiologisch funktionsfähigen Lunge, welches durch Zugabe von Aspibasept unterdrückt wurde [nach Schürholz et al, DIVI 4, 144152 (2013)].

Schließlich haben wir auch noch Experimente an ganzen und noch funktionsfähigen Lungenabschnitten vorgenommen. Sepsis ist häufig mit einer Lungenentzündung verknüpft, und daher kamen diese Untersuchungen besondere Bedeutung zu (Abb. 13). Wie zu erkennen, führt die Zugabe von Aspibasept dazu, dass sowohl die durch LPS als auch die durch ganze, multiresistente Bakterien MRSA hervorgerufene Entzündungsreaktion unterbunden werden kann, sodass wir nicht nur in verschiedenen zellulären Systemen hoher Wirksamkeit haben, sondern auch an ganzen Organen.

**Ausblick**

Wie in Abbildung 14 grob skizziert, ist die Sepsis immer einmal wieder im Fokus der Medien, es gibt allerdings bis heute national und international keinen therapeutischen Ansatz, der eine effektive Behandlung dieser Krankheit erlaubt.



**Abbildung 14:** Skizze von Informationen zur Sepsis aus den Medien

**Entwicklung unseres Projektes**

Unser Projekt hat bislang in der fachlichen Welt Interesse und dies auch in einigen Zeitungen, auf eher populärwissenschaftliche Art und Weise, hervorgerufen, aber inzwischen auch in der allgemeinen Öffentlichkeit (so z.B. Radiointerview Radio1 Berlin/Brandenburg Mai 2010, Hessen 3 Fernsehsendung ‚Alles Wissen‘ Oktober 2010, wiederholt in ‚Arte‘ im Dezember 2011; BMBF in seiner Videoreihe

Biotechnologie.TV Folge 115 vom Oktober 2013, und das Schleswig-Holstein Magazin (NDR 3) am 24. September 2013). Einige dieser Veröffentlichungen sind auf dieser Homepage unter ‚Informationen aus den Medien‘ wiedergegeben.

Diese aber trotzdem noch recht schwache Publizität sollte auch vor dem Hintergrund der Presse-Hype der letzten Jahre (neben dem EHEC-Problem das Auftreten von BSE, von ‚Schweinegrippe‘ und Vogelgrippe‘) gesehen werden, was in Anbetracht der tatsächlichen Fallzahlen außerordentlich unverhältnismäßig erscheint. Eine genaue Darstellung septischer Erscheinungen und des therapeutischen Potentials unserer Entwicklung für eine breitere Öffentlichkeit wäre von großem Interesse, auch im Hinblick auf mögliche Anfragen aus dem Pharmabereich. Wir haben bisher im Rahmen unserer Entwicklungsarbeiten ca. 1,5 Million € aus öffentlichen Mitteln erhalten, benötigen aber für die Weiterführung des Wirkstoffes bis zur Medikamentenzulassung noch erhebliche Mittel. Im Rahmen von Diskussionen mit Risikokapitalgebern bzw. mittelgroßen Pharmaunternehmen haben wir eine enorm große positive Resonanz erfahren, was aber immer noch nicht dazu geführt hat, dass unsere gegenwärtige Finanzierungslücke geschlossen wurde. Diese besteht im Wesentlichen aus noch zu finanzierenden restlichen präklinischen Untersuchungen sowie die klinischen Phasen I (Unbedenklichkeit an gesunden Probanden) und II (Einsatz an Sepsispatienten, klinischer cPOF, ‚clinical Proof of concept‘).