

Biopharmazeutika...

Medikamente für jeden Patienten und jederzeit?

Prof. Dr. med. Heinfried H. Radeke

pharmazentrum frankfurt, Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie,
Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt a. M., Deutschland

Aktuell ist es in mehrfacher Hinsicht besonders interessant, den Blick auf Biopharmazeutika zu richten. Nach der Einführung der „modernen Biologika“ Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts, u.a. mit Antikörpern gegen Tumornekrosefaktor (Infliximab, Adalimumab), werden zunehmend günstigere Generika/„biosimilars“ als Ersatz für nicht mehr patentrechtlich geschützte Originalpräparate erwartet [1]. Des Weiteren scheint es gerade in der Krebstherapie mit bispezifischen Antikörpern [2] sowie insbesondere sogenannten „Checkpoint“-Blockern [3] (evtl. mit Kinaseinhibitoren) dramatische Fortschritte zu geben.

Am Beispiel des „effizient tödlichen“ Lungenkarzinoms ist der vielversprechende Einsatz von Biopharmazeutika anschaulich darzulegen: Die geringe Überlebensrate von ungefähr 5 % der Patienten fünf Jahre nach Diagnosestellung resultiert daraus, dass Tumorzellen nicht nur unter den Radarschirm des Immunsystems abtauchen, sondern die Immunabwehr aktiv unterdrücken. Diese Toleranzinduktion gegenüber dem Tumor versucht man durch Liganden für die „Checkpoint“-Moleküle wie z.B. CTLA-4 und PD-1, die Lymphozyten ruhigstellen. Solide Tumore wie das aggressive Bronchialkarzinom (NSCLC) exprimieren zu 20–60 % PD-L1, der als Ligand von PD-1 eine Tumorabwehr unterdrückt. Nivolumab, ein Anti-PD-1-Antikörper, lässt diese Tarnung des Tumors auffliegen. Während bereits das von Merck hergestellte Pembrolizumab, ebenfalls ein Anti-PD-1-Antikörper, bei einem Viertel komplett austerapiert Melanompatienten Erfolge zeigte, führte Nivolumab in ersten Pilotstudien beim Bronchialkarzinom in Einzelfällen zu einer progressionsfreien Zeit von bis zu 36 Monaten und einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 50–70 % [3]. Aufgrund dieser vielversprechenden Daten erlaubte die FDA nach einer verkürzten Zulassungszeit zunächst für Pembrolizumab, dann für Nivolumab, klinische Studien in nicht vorbehandelten Melanom- bzw. Lungenkrebspatienten. Beim NSCLC wird Nivolumab als Basismedikament kombiniert, u.a. mit Cisplatin/Gemcitabin oder

Erlotinib, um schnell die bestmögliche Therapiekombination zu finden. Ein weltweit führender Immunologe, Abdul Abbas (UC San Francisco), begründet den dramatischen Durchbruch der Tumormimmuntherapie mit folgender Analogie: „... die Bremse (der Tumormimmunabwehr) zu lösen, ist bei weitem effektiver als mehr Gas zugeben.“ (pers. comm.; WIRM IX, Davos 2015)

Nach wie vor stellen klassisch-niedermolekulare Pharmazeutika mit 80–85 % den Hauptanteil der verordneten Medikamente, während weniger als 10 % der verschriebenen Arzneimittel Biopharmazeutika sind. Nach eher sporadischen Neuentwicklungen von Proteinpharmaka, anfangs aus biologischen Quellen wie Schweinepankreas, Urin von Frauen in der Menopause oder menschlichen Hirnanhangdrüsen, werden seit den 90er Jahren 25–30 % der Zulassungsanträge für gentechnisch hergestellte, meist aus Antikörpern bestehende Pharmaka gestellt. Die speziellen Probleme der Biopharmazeutika, die u.a. in ihrer Eigenschaft als Fremdeiweiß liegen, werden zu vermindern versucht. Antikörper werden humanisiert, d.h., die Proteinsequenz wird der menschlichen angepasst. Außerdem ist es notwendig, die typisch menschlichen Glykosylierungsmuster nachzuahmen. Dies ist am ehesten in Brutreaktoren mit eukaryoten Zellen wie chinesischen Hamsteroovazellen oder humanen, embryonalen Nierenzellen umsetzbar. Der gentechnische

Fortschritt erlaubt inzwischen die Ausstattung von produzierenden Zellen oder von Mosaikviren in Tabakpflanzen mit humanen Glykosyltransferasen zur Produktion „humanisierter“ Biopharmazeutika in Hefen oder Pflanzen. Trotz einiger Probleme bei der Aufreinigung [4] sind z.B. Cerebrosidasen zur Behandlung angeborener Speicherkrankheiten oder passiv-protektive Ebola-Dreifach-Impfstoffe bereits in Pflanzen hergestellt worden [5].

Die „alltägliche“ Verfügbarkeit für alle Patienten hängt vom Wissensstand der behandelnden Ärzte und den Kosten ab. Eine erhoffte Kostenentlastung wurde nach Ablauf des Patentschutzes durch „biosimilars“ erwartet, deren Produktion es weiteren, auch kleineren Firmen ermöglichte, in den Markt der Biopharmazeutika einzusteigen. Kontrovers wird bezüglich Rheuma, Psoriasis und Darmentzündung diskutiert, ob eine frühe, hocheffektive Therapie mit Biopharmazeutika nicht nur besser für Patienten, sondern prospektiv auch kostensparender ist. Eine Kostensenkung wäre zudem durch Optimierung der industriellen Fertigungssysteme (Hefe, Pflanzen, Milch, virustransduzierte Prokaryonten) möglich.

Um zu verhindern, dass wirtschaftliche Interessen der Pharmaunternehmen eine Kombination von Biopharmazeutika z.B. bei Tumorerkrankungen verhindern, sind Gremien gebildet worden, die evtl. sogar behördlich eine Zusammenarbeit und gemeinsame klinische Studien anweisen.

Schlussendlich sind wir mit der Herstellung von „einfachen“ Biopharmazeutika nicht am Ende. Der Gentransfer in therapeutische Zellen, die dann Biopharmazeutika „on demand“ und direkt an der Stelle des Krankheitsgeschehens im Körper des Patienten herstellen, ist eine aufregend neue (auch im Labor des Autors) im Test befindliche Weiterentwicklung.

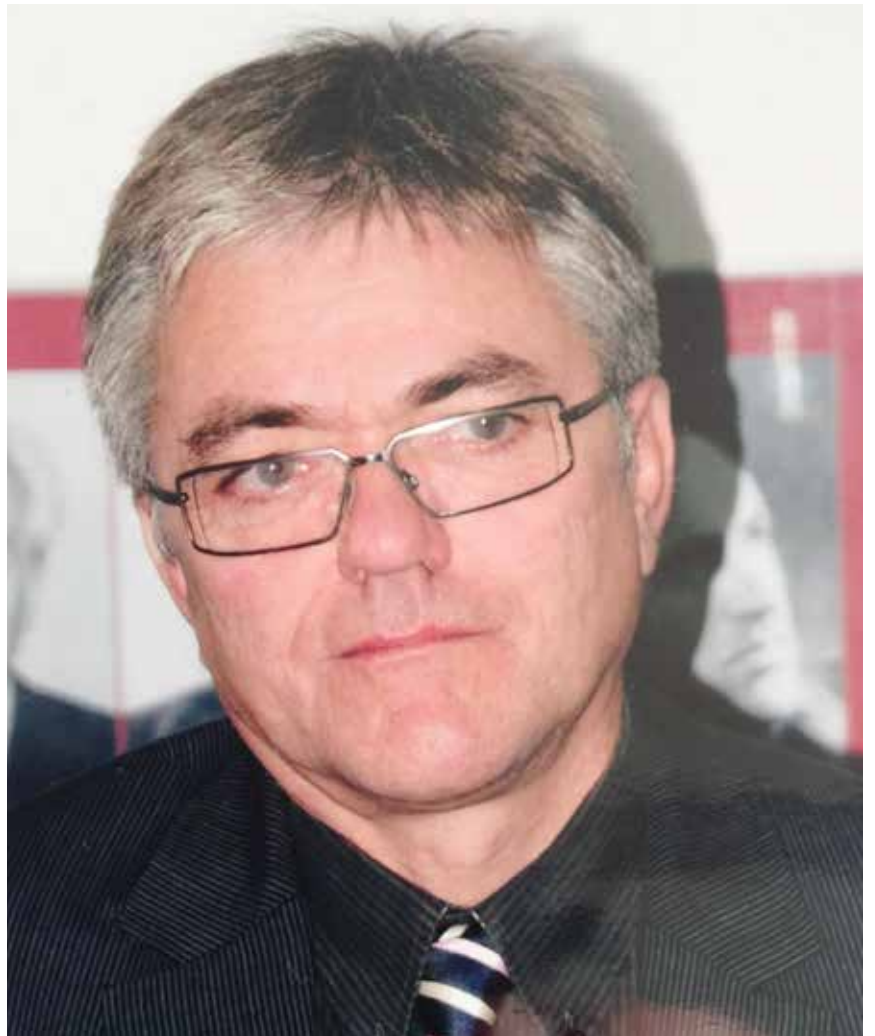
■ radeke@em.uni-frankfurt.de

Literatur

- [1] Dunne, S., et al. (2013) „A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study.“ *BMC Pharmacol Toxicol* 14: 1
- [2] Weidle, U. H., et al. (2014) „Tumor-antigen-binding bispecific antibodies for cancer treatment.“ *Semin Oncol* 41(5): 653–660
- [3] Sundar, R., et al. (2015) „Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential.“ *Ther Adv Med Oncol* 7(2): 85–96
- [4] Fulton, A., et al. (2015) „Purification of monoclonal antibody against Ebola GP1 protein expressed in *Nicotiana benthamiana*.“ *J Chromatogr A* 1389: 128–132
- [5] Rybicki, E. P. (2014) „Plant-based vaccines against viruses.“ *Virology* 11(1): 205

Anmerkung der Redaktion

Der Autor hat uns zu diesem aktuellen Thema umgehend nach Abschluss des diesjährigen World Immune Regulation Meeting (WIRM), das vom 18. bis 21. März 2015 in Davos in der Schweiz stattfand (www.wirm.ch), berichtet und seinen Beitrag übermittelt, wofür wir uns herzlich bedanken.



Heinfried H. Radeke, Jg. 1955, studierte Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH; Approbation 1985) und promovierte mit der wissenschaftlich besten Dissertation des Jahres 1986. Nach zwei Jahren als Assistenzarzt in der Universitätskinderklinik Göttingen begann er 1987 an der MHH mit seinem Forschungsschwerpunkt, den Mechanismen der chronischen Entzündung in der molekularen Pharmakologie. Er habilitierte 1993 mit diesem Thema und erwarb die Anerkennungen als Facharzt für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie und als Fachimmunologe der DGfI, später in Frankfurt auch als FA für Klinische Pharmakologie (2004). Nach einem viermonatigen Forschungsprojekt bei der BASF-Bioresearch in Cambridge/Boston USA in 1992 forschte Heinfried Radeke von 1994 bis Ende 1997, gefördert durch die DFG, in den USA; zunächst ein Jahr an der UC San Francisco (Interleukin-1 alpha und Kanzerogenese), anschließend zwei Jahre an der Case Western Reserve University in Cleveland (Nephritis, Differenzierung von T Lymphozyten). Seit 2001 unterstützte Prof. Dr. Radeke die Ausrichtung des pharmazentrums frankfurt (Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter, Dekan und Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie) in Richtung Immunpharmakologie; von 2001 bis 2008 als Dr.-Hans-Schleussner Stiftungsdozent für Immunpharmakologie. Er ist maßgeblich an der Ausbildung von Medizin- und Zahnmedizinstudenten beteiligt und war u.a. stellvertretender Leiter des größten DFG-Graduiertenkollegs, GRK1172 Biologicals, in dem von 2005 bis 2014 mehr als 100 Dokortitel vergeben wurden.