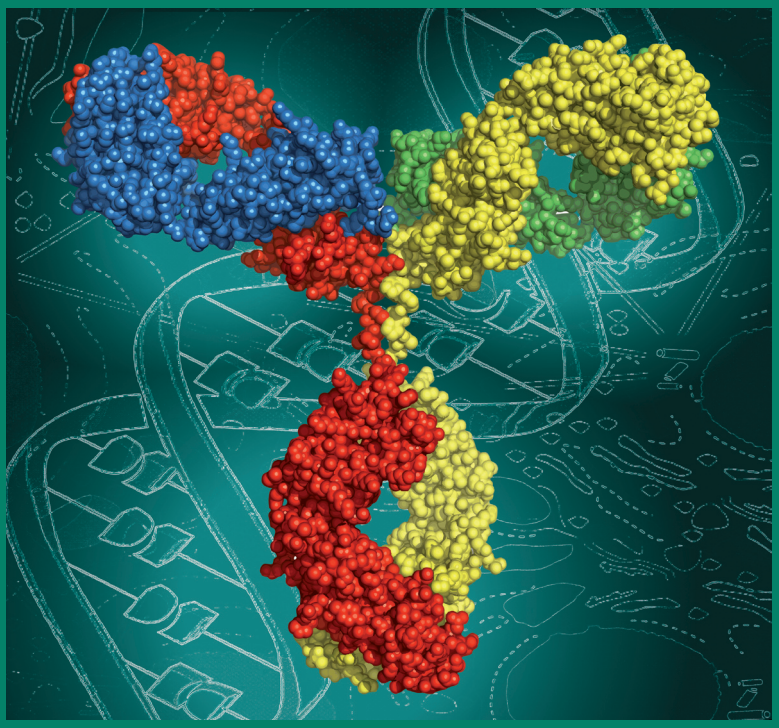
vfa bio Die forschenden Pharma-Unternehmen

BCG Report

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2009

Wirtschaftsdaten von Biopharmazeutika und Therapiefortschritt durch Antikörper



The Boston Consulting Group

The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit des Unternehmens zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 66 Standorten in 38 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2009

Wirtschaftsdaten von Biopharmazeutika und Therapiefortschritt durch Antikörper

Doris Michl

Axel Heinemann

Juni 2009

bcg.com

© 2009 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:

The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München

Fax: 089 2317-4718
E-Mail: marketing.de@bcg.com

Inhalt

1 Zusammenfassung 6

2 Ziel dieser Studie 8

3 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland 9

3.1 Die medizinische Biotechnologie erweist sich bislang als krisenfest 9

3.2 In Deutschland sind derzeit 175 Biopharmazeutika zugelassen 11

3.3 Die Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika wächst kontinuierlich 11

3.4 Deutschland ist in Europa weiterhin unangefochten die Nummer eins bei der Produktion von Biopharmazeutika 14

3.5 Zahl der Mitarbeiter auch in einem schwierigen wirtschaftlichen Umfeld bisher stabil 14

4 Antikörper als Motor medizinischer Innovationen 18

4.1 Was sind Antikörper? 19

4.2 Wie werden therapeutische Antikörper hergestellt? 23

4.3 Wie wirken therapeutische Antikörper? 25

4.3.1 Die B-Zelle als wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt 25

4.3.2 Monoklonale Antikörper bieten innovative Therapieoptionen gegen solide Tumore 26

4.4 Therapeutischer Nutzen von Antikörpern in der Krebstherapie 28

4.4.1 Non-Hodgkin-Lymphom 28

4.4.2 Kolorektalkarzinom (Darmkrebs) 31

4.4.3 Melanom (schwarzer Hautkrebs) 32

4.5 Therapeutischer Nutzen von Antikörpern bei seltenen Krankheiten 33

4.5.1 Hypereosinophiles Syndrom (HES) 33

4.6 Therapeutischer Nutzen von Antikörpern bei weiteren Erkrankungen 34

4.6.1 Asthma 34

4.6.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration (AMD) 36

4.6.3 Atemwegsinfektion durch Respiratorisches Syncytialvirus (RSV) 37

5 Ausblick 39

6 Fazit 42

Abbildungsverzeichnis und Quellen 43

Geleitwort vfa bio

Die medizinische Biotechnologie in Deutschland hat sich bislang als krisenfest erwiesen. Diesen Schluss kann jeder Leser aus den Daten und Analysen der vorliegenden Studie ziehen, die The Boston Consulting Group für vfa bio – die Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen – erstellt hat. Die Umsätze mit Biopharmazeutika sind 2008 mit 9 % doppelt so stark gewachsen wie der Gesamtpharmamarkt in Deutschland. Etwa jeder sechste Euro wurde mit Biopharmazeutika, also gentechnisch hergestellten Präparaten, erzielt: insgesamt 4,4 Milliarden Euro. Auch die Zukunft der medizinischen Biotechnologie ist weiterhin vielversprechend: Die Zahl neuer Präparate in der klinischen Erprobung wuchs auch im vergangenen Jahr wieder deutlich an. Während 2007 besonders viele Präparate nach guten Phase-II-Resultaten in die dritte und letzte Erprobungsphase vor der Zulassung überführt werden konnten, wurde 2008 die Pipeline gewissermaßen von unten wieder „nachgeladen".

Ein weiteres positives Zeichen ist, dass in der medizinischen Biotechnologie praktisch unverändert rund 34.000 meist hochqualifizierte Mitarbeiter tätig sind, die einen wichtigen Beitrag für den Wirtschafts- und Forschungsstandort Deutschland leisten. Darüber hinaus konnte Deutschland unangefochten Platz 1 in Europa bei der gentechnischen Produktion von Arzneimitteln behaupten und ist weltweit nach den USA weiterhin auf Position 2.

Die therapeutischen Antikörper, denen der zweite Teil der Studie gewidmet ist, zeigen den hohen Innovationsgrad der medizinischen Biotechnologie. Monoklonale Antikörper sind das Ergebnis jahrelanger intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeit und fungieren als Motor medizinischer Innovationen. Sie eröffnen neue Therapiemöglichkeiten für früher kaum behandelbare Krankheiten, darunter viele Entzündungskrankheiten und Krebsarten. Mit monoklonalen Antikörpern verbindet sich daher gleichermaßen eine Erfolgsgeschichte für die Patienten und für die Unternehmen.

Wir können uns allerdings auf den guten Zahlen von 2008 nicht ausruhen, die Unternehmen nicht und auch nicht die Politik. Biotech-Unternehmen sind in starkem Maße auf Kapital von außen angewiesen und dieses ist bekanntermaßen derzeit sehr knapp. Zudem müssen forschungsintensive Firmen, wie es biopharmazeutisch tätige Unternehmen par excellence sind, immer wieder Standortentscheidungen überprüfen, wobei die politischen und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen eines Landes eine zentrale Rolle spielen.

Was braucht unsere Branche von der Politik? Um die medizinische Biotechnologie in Deutschland zu halten und vor allem gesund zu halten, sollte auch in unserem Land eine steuerliche Forschungsförderung eingeführt werden – wie in fast allen wichtigen Mitbewerberländern längst geschehen. Darüber hinaus sollten die Rahmenbedingungen für Investitionen dringend verbessert werden. Die medizinische Biotechnologie braucht keinen Rettungsschirm vom Staat wie derzeit viele andere Branchen, wohl aber Regelungen, die es ihr ermöglichen, produktiv zu sein. Produktiv für Patienten, denen durch Biopharmazeutika geholfen werden kann, und produktiv für unsere Volkswirtschaft.

Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio

Vorwort
The Boston Consulting Group

„Wie gewonnen, so zerronnen“ – so lautet ein im Glücksspiel häufig zitiertes Sprichwort, mit dem man ebenso die jahrelangen Aktivitäten privater Anleger auf dem Kapitalmarkt resümieren könnte. Auch angesichts der oftmals vergeblichen Anstrengungen von Forschern in Wissenszentren und der Industrie über Jahre hinweg mag man sich an die genannte Spruchweisheit erinnert fühlen. Allerdings gibt es einen gewaltigen Unterschied: So unbarmherzig das Glück auch tüchtigen einzelnen Personen, Wissenszentren oder Unternehmen fernbleibt – kollektiv für eine gesamte Branche haben sich zahlreiche glückliche Momente in Form von verfügbaren gentechnisch gewonnenen Medikamenten eingestellt, mit denen sich die Beschwerden und das Leid zahlreicher Betroffener abstellen oder zumindest lindern lassen. Und dieses Glück ist dauerhaft und stellt damit einen nachhaltig bleibenden Wert dar.

Wie schal wirken im Rückblick die Fragen nach der Wertschaffung und der Kapitalrendite einzelner Branchen! Mit der aktuellen Finanz- und Wirtschaftskrise sollte sich die kritische Frage über generell einzusetzende Mittel für die medizinische Biotechnologie erübrigt haben. Ohne Zweifel wird die Diskussion über den exakten Einsatz und die konkrete Höhe weitergehen, denn dies sind auch in der medizinischen Biotechnologie wesentliche Treiber für die Förderung von Leistung und wünschenswertem Wettbewerb.

Auch wenn die medizinische Biotechnologie bereits große, nachhaltige Werte geschaffen hat, droht ihr im Gefolge der gegenwärtigen Krise nicht zu unterschätzendes Ungemach: So benötigen zahlreiche aufstrebende Unternehmen in nächster Zeit Finanzmittel, die sie sich über die Börse, Banken oder private Investments nicht oder nur zu inakzeptablen Konditionen beschaffen können – zudem erschwert durch eine substanzielle Verschlechterung in der deutschen Steuergesetzgebung. Gleichzeitig hat sich das staatliche Augenmerk stärker auf öffentlichkeitswirksamere Themen wie Umweltschutztechnologien – einschließlich der elektrischen Mobilität – verlagert. Eine vollständige Aufnahme und Konsolidierung der vielen aufstrebenden, meist noch überschaubaren Unternehmen durch die finanzstarke pharmazeutische Industrie scheint zwar nahezu unabwendbar, kann jedoch nicht die eigentliche Problemlösung sein: Vielmehr hat sich für die medizinische Biotechnologie die symbiotische Koexistenz von Wissenszentren – Small Biotech – Big Pharma/Big Biotech als Erfolgsmodell etabliert. Eine Konsolidierung würde unweigerlich zu einer geringeren Kreativität und Produktivität in den frühen Phasen der Forschung führen.

Mit diesem Report möchten wir die erreichten medizinischen Erfolge der Biotechnologie und ihre mittlerweile bemerkenswerte wirtschaftliche Bedeutung in Deutschland würdigen. Noch wichtiger aber ist uns der Hinweis auf das in ihr schlummernde künftige Potenzial, welches nachhaltigen Nutzen für die Menschheit verspricht und nicht in Zeiten der Krise unbemerkt versiegen darf – hier ist dringend Handeln geboten!

Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing Director
BCG Düsseldorf

1 Zusammenfassung

Die Bedeutung von Biopharmazeutika hat 2008 in Deutschland weiter zugenommen und die medizinische Biotechnologie erweist sich bislang als krisenfest. Dazu haben 108 kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften bedeutender internationaler Pharma- und Biotech-Firmen beigetragen, die Produkte bereits vermarkten und/oder eine eigene innovative Produktpipeline besitzen.

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika konnte 2008 im Vergleich zum Vorjahr um 9 % auf knapp € 4,4 Mrd. gesteigert werden und umfasst jetzt 16 % des Gesamtpharmamarktes in Deutschland. Der Gesamtpharmamarkt wuchs im gleichen Jahr nur um 4,5 %.

- Der Umsatz mit monoklonalen Antikörpern hat sich seit 2004 fast verfünffacht und betrug 2008 € 1,2 Mrd. Sie machen damit mittlerweile 28 % des Umsatzes mit Biopharmazeutika aus. Bis Ende 2008 waren 19 monoklonale Antikörper in Deutschland zugelassen.

- 419 Biopharmazeutika befinden sich in der klinischen Entwicklung; monoklonale Antikörper bilden dabei mit 162 Projekten den Schwerpunkt. Gegenüber 2007 ist die Pipeline um 18 % gewachsen, vor allem in den frühen Phasen I und II.

- Deutschland ist in Europa weiterhin unangefochten die Nummer eins bei der gentechnischen Produktion von Biopharmazeutika (675.000 Liter Fermenterkapazität) und steht nach den USA auf Platz zwei weltweit.

- Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie blieb 2008 auch in einem schwierigen wirtschaftlichen Umfeld praktisch stabil (+1 % im Vergleich zum Vorjahr).

Monoklonale Antikörper besitzen innerhalb der Biopharmazeutika eine herausragende Bedeutung. Mit ihnen wurde bei vielen Krankheiten, die vorher gar nicht oder kaum zu behandeln waren, therapeutisches Neuland betreten. Ihre hohe Spezifität ermöglicht eine große Zielgenauigkeit des Eingriffs in pathologische Prozesse. Ein monoklonaler Antikörper kann zudem mitunter auch Patienten mit verschiedenen Krankheiten helfen, wenn diese nämlich auf eine ähnliche molekulare Ursache zurückzuführen sind.

Die vorliegende Studie beschreibt die Anwendung monoklonaler Antikörper in der Krebstherapie (Non-Hodgkin-Lymphom, Darmkrebs, Melanom), bei seltenen Erkrankungen (Hypereosinophiles Syndrom) und bei weiteren Erkrankungen (Asthma, altersabhängige Makuladegeneration, Infektion mit dem Respiratorischen Syncytialvirus). Sie zeigt auch, durch welche Modifikationen Antikörper für künftige Medikamente in den Pharmalabors noch weiter therapeutisch optimiert werden.

1 Executive Summary

In 2008, the importance of biopharmaceuticals continued to increase in Germany, and medical biotechnology has up to now proven immune to the economic crisis. A total of 108 small and medium-sized biotech companies, medium-sized and large drug manufacturers, and German affiliates of important international pharmaceutical and biotechnology firms, which market products and/or have their own innovative product pipelines, have all contributed to this positive picture.

- Sales of biopharmaceuticals in 2008 grew by 9% in comparison to the previous year to about €4.4 billion and now make up 16% of the total German pharmaceutical market. In the same year, the total pharmaceutical market grew by only 4.5%.

- Sales of monoclonal antibodies have grown by a factor of almost 5 since 2004 to €1.2 billion in 2008. This means that they currently represent 28% of biopharmaceutical sales. End of 2008 there were 19 monoclonal antibodies approved for the German market.

- 419 biopharmaceuticals are currently in clinical development; monoclonal antibodies being the main focus with 162 projects. The pipeline has grown by 18% in comparison to 2007, particularly in early phases I and II.

- Germany continues to be the unchallenged leader in Europe in the production of genetically engineered biopharmaceuticals (675,000-liter fermenter capacity) and is in second place worldwide behind the United States.

- The number of people employed in medical biotechnology remained virtually unchanged in 2008 despite the difficult economic climate (+1% in comparison to the previous year).

Monoclonal antibodies are an extremely important subset of biopharmaceuticals. Many diseases which had previously not or barely been treatable can now be treated with these products. This represents a therapeutic breakthrough. The high specificity of monoclonal antibodies makes it possible to target pathological processes with precision. A single monoclonal antibody may also help patients suffering from a variety of diseases if these diseases can be traced back to a similar molecular cause.

The present study describes the use of monoclonal antibodies in cancer therapy (non-Hodgkin lymphoma, colorectal cancer, melanoma), in orphan diseases (hypereosinophilic syndrome), and in other diseases (asthma, age-related macular degeneration, infection with respiratory syncytial virus). It also demonstrates the modifications by which antibodies may be therapeutically optimized in the laboratory to produce future drugs.

2 Ziel dieser Studie

Die vorliegende Studie ist die vierte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Studienreihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Sie befasst sich – wie auch schon die Studien in den Jahren zuvor – mit den Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen. Die Bestandsaufnahme umfasst das Jahr 2008 im Vergleich zum Vorjahr und bezieht sich auf die biotechnologischen Aktivitäten dreier Firmengruppen in Deutschland: kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften bedeutender internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Im Anschluss an die wirtschaftlichen Daten zur Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland greift die diesjährige Studie monoklonale Antikörper als eine besondere Gruppe innerhalb der Biopharmazeutika heraus. Neben einer allgemeinen Einführung über Antikörper wird vor allem auf deren therapeutischen Nutzen eingegangen. Schwerpunkte der Betrachtung sind dabei Krebserkrankungen, eine seltene Krankheit sowie weitere Erkrankungen, die sich durch einen hohen „unmet medical need“ auszeichnen – Krankheiten also, bei denen ein großer Bedarf an neuen, innovativen Therapien besteht.

Die Beispiele zur Innovationskraft kommender Biopharmazeutika enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die in Kapitel 4 und 5 erwähnten Entwicklungskandidaten wird in dieser Studie kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben.

3 Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland

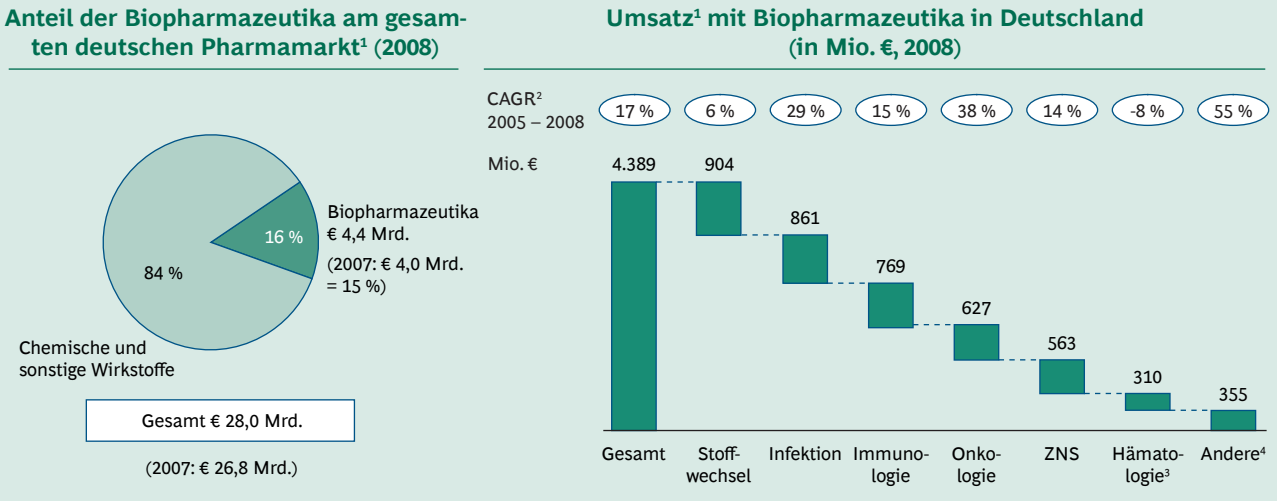
Im Mittelpunkt dieser Studie steht – wie bei den drei vorangegangenen Studien – die medizinische Biotechnologie, die sich mit der Erforschung und Entwicklung biotechnologischer Therapieansätze beschäftigt. Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff Biopharmazeutika in dieser Studie Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Diagnostika wurden nicht berücksichtigt.

Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 375 Unternehmen einbezogen. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften bedeutender internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

3.1 Die medizinische Biotechnologie erweist sich bislang als krisenfest

Im Jahr 2008 wurde mit Biopharmazeutika in Deutschland ein Umsatz von € 4,4 Mrd. erwirtschaftet. Das ist eine Steigerung von 9 % gegenüber dem Vorjahr. Der gesamte Pharmamarkt ist dagegen nur um 4,5 % im Vergleich zu 2007 gewachsen. Der Anteil der Biopharmazeutika am Gesamtpharmamarkt hat sich daher 2008 auf 16 % erhöht (Abb. 1).

Abb. 1: Bedeutung von Biopharmazeutika nimmt weiter zu



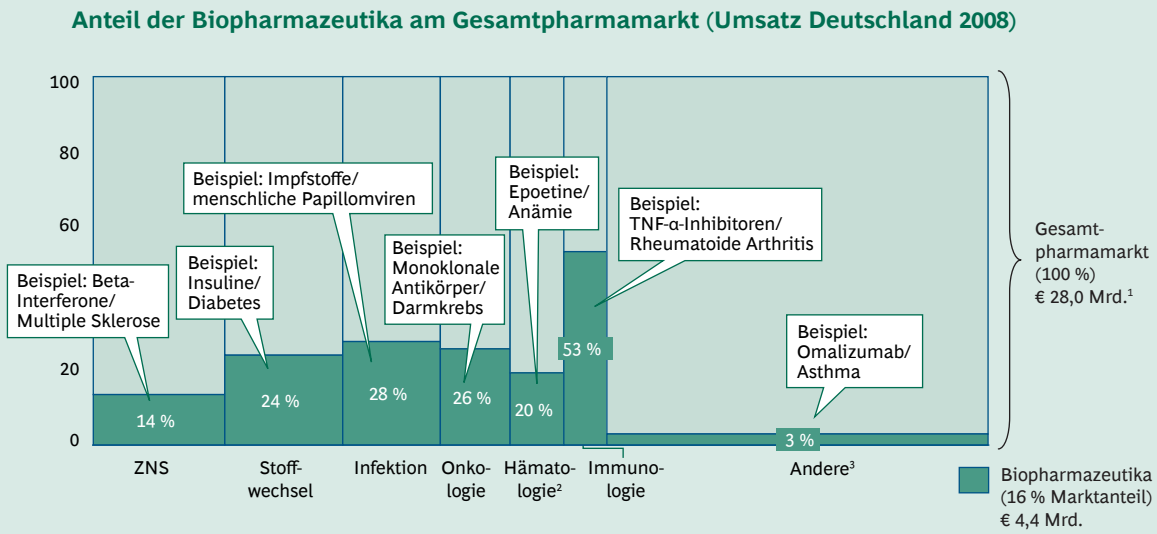
[1] Umsatz in Krankenhaus und Apotheke zu Herstellerabgabepreisen [2] Compound Annual Growth Rate [3] Exklusive hämatologische Onkologie
[4] U. a. Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie etc.
Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mit Hilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden
Quelle: vfa-Mitgliedsunternehmen; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Das Wachstum wurde in diesem Jahr vor allem durch ZNS-Präparate (Medikamente zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems), Krebsmittel und Immunologiemedikamente getrieben. Diese Bereiche steigerten ihren Umsatz im Vergleich zum Vorjahr um 25 %, 20 % bzw. 17 %. Zum Wachstum beigetragen haben dabei insbesondere Präparate zur Behandlung von Multipler Sklerose (ZNS), Antikörper, die bei Darmkrebs, Brustkrebs und Non-Hodgkin-Lymphomen zum Einsatz kommen (Krebsmittel), und TNF-α-Inhibitoren zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis und Psoriasis (Immunologie).

Den Schwerpunkt des Marktes bildeten im Jahr 2008 erneut die Stoffwechselpräparate (wie z. B. Insuline gegen Diabetes), die mit € 904 Mio. fast 21 % des Umsatzes mit Biopharmazeutika ausmachen. Auf Platz zwei finden sich die Antiinfektiva (Medikamente zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionskrankheiten), die im Vergleich zum Vorjahr aber 6 % ihres Umsatzes eingebüßt haben. Dies ist vor allem auf einen Rückgang der Impfstoffe zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs durch menschliche Papillomviren (HPV) und von Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) durch Zeckenbisse zurückzuführen. Nach der erstmaligen Verfügbarkeit der HPV-Impfstoffe im Oktober 2006 und der Impfempfehlung für 12- bis 17-jährige Mädchen durch die Ständige Impfkommission im März 2007 hatte ein hoher Initialbedarf bestanden. Es überrascht nicht, dass sich dieser Bedarf nach einiger Zeit auf ein niedrigeres Niveau einpendelt, nachdem eine hohe Durchimpfungsrate in der oben genannten Zielgruppe erreicht wurde und statt fünf Jahrgängen nur noch jeweils ein Jahrgang zur Impfung ansteht. Immunologiemedikamente erreichen den dritten Platz mit einem Marktanteil von fast 18 %, gefolgt von Krebsmitteln und ZNS-Präparaten (14 % bzw. 13 % Marktanteil). Hämatologische Präparate weisen seit einigen Jahren einen Umsatzrückgang auf, der durch strengere Anwendungsrichtlinien und durch den Markteintritt von Biosimilars verursacht wurde (Abb. 1).

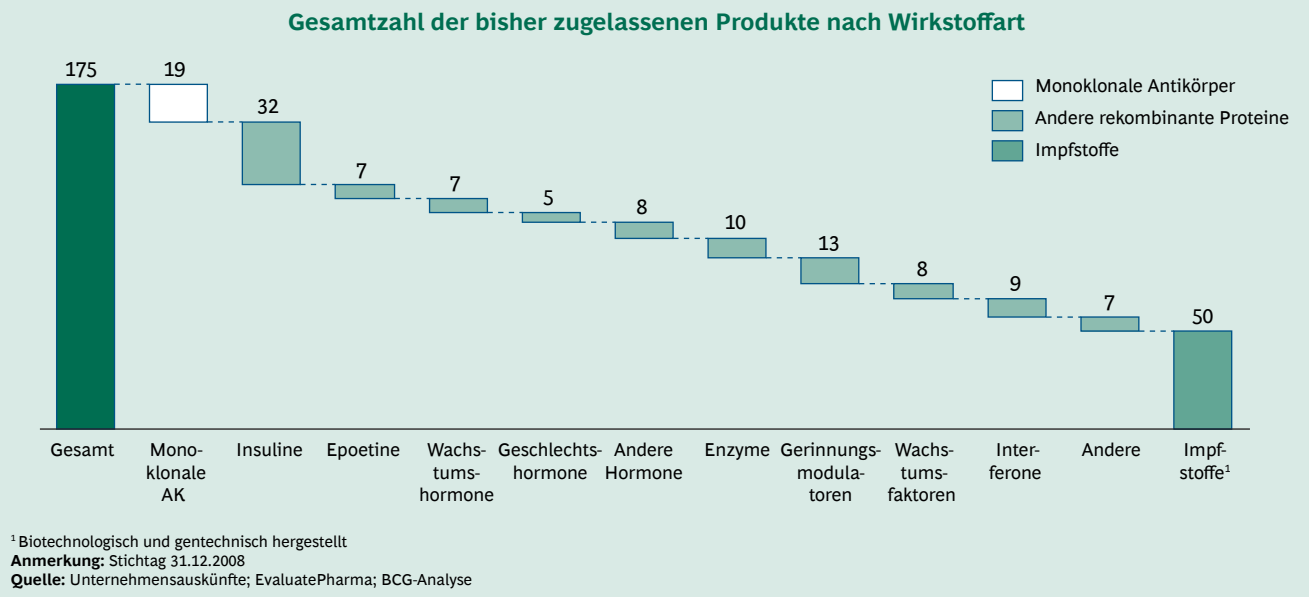
Im Jahr 2008 machte der Umsatz mit Biopharmazeutika 16 % des Gesamtpharmamarktes in Deutschland aus. In einzelnen Indikationsgebieten erreichen Biopharmazeutika teilweise deutlich größere Anteile, so z. B. in der Immunologie – hier wird bereits mehr als die Hälfte des Umsatzes (53 %) mit gentechnisch hergestellten Medikamenten erwirtschaftet – sowie bei der Vorbeugung und Behandlung von Infektionskrankheiten (28 %), bei der Therapie von Krebserkrankungen (26 %) oder von Stoffwechselerkrankungen (24 %) (Abb. 2). Diese hohen Anteile von Biopharmazeutika spiegeln den Bedarf an innovativen Therapeutika wider, gerade in solchen Indikationsgebieten, die durch bisher unzureichende Therapiemöglichkeiten und damit einen besonders hohen „unmet medical need“ geprägt sind.

Abb. 2: Biopharmazeutika bestimmen wesentliche Therapiebereiche



[1] Umsatz in Krankenhaus und Apotheke zu Herstellerabgabepreisen [2] Exklusive hämatologische Onkologie [3] U. a. Gastroenterologie, Dermatologie, Urologie etc.
Quelle: vfa-Mitgliedsunternehmen; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Abb. 3: Viele Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen



[1] Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt
Anmerkung: Stichtag 31.12.2008
Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

3.2 In Deutschland sind derzeit 175 Biopharmazeutika zugelassen

Der Umsatz wurde 2008 mit insgesamt 175 zugelassenen Biopharmazeutika erwirtschaftet (inkl. biotechnologisch hergestellter Impfstoffe). Unterschieden nach der Wirkstoffart, stellt die Gruppe der „anderen rekombinanten Proteine“ mit 106 Produkten den größten Anteil. Sie umfasst diverse Hormone (Insuline, Epoetine, Wachstums- und Geschlechtshormone), aber auch Enzyme, Gerinnungsmodulatoren und Interferone. Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe (insgesamt 50) gegen verschiedene Infektionskrankheiten runden zusammen mit 19 monoklonalen Antikörpern das breite Spektrum der biopharmazeutischen Wirkstoffe ab (Abb. 3).

Im Jahr 2008 gab es nur eine Neuzulassung für ein Biopharmazeutikum, ein Filgrastim-Biosimilar (Abb. 4). Dies zeigt, dass auch bei den Biopharmazeutika hohe Risiken bei Forschung und Entwicklung bestehen, die Erfolge nicht planbar machen und mitunter zu Verzögerungen in der Entwicklung führen. Bessere Aussichten gibt es allerdings für 2009, denn in den ersten vier Monaten sind bereits fünf Biopharmazeutika zugelassen worden, was den erforderlichen langen Atem sowie die notwendigen kontinuierlichen Investitionen im Entwicklungsprozess von Biopharmazeutika veranschaulicht.

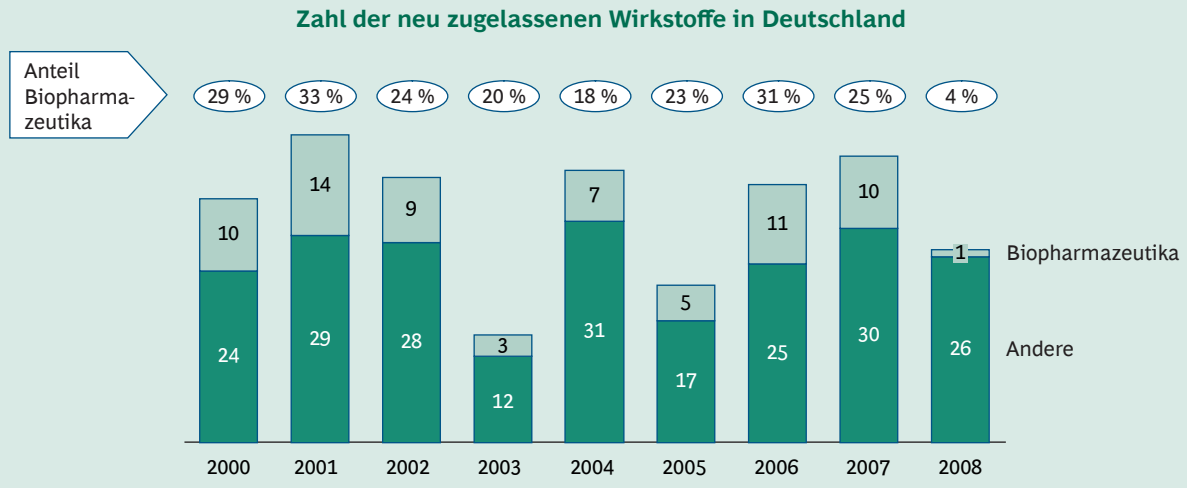
3.3 Die Entwicklungspipeline für Biopharmazeutika wächst kontinuierlich

Ein weiterer positiver Indikator dafür, dass in den nächsten Jahren wieder mehr Biopharmazeutika eine Zulassung erlangen könnten, ist die kontinuierlich steigende Anzahl von Kandidaten in der klinischen Entwicklung. Im Vergleich zum Vorjahr ist die Pipeline 2008 um 18 % auf insgesamt 419 gewachsen. Während im Vorjahr besonders viele Präparate in die dritte und letzte Erprobungsphase vor der Zulassung eingetreten waren, sind im Jahr 2008 vor allem Zuwächse in Phase I (+28 % gegenüber 2007) und Phase II (+22 % gegenüber 2007) zu verzeichnen (Abb. 5).

Betrachtet man die Pipeline nach Wirkstoffarten, zeigt sich, dass – wie schon im Vorjahr – das stärkste Wachstum im Bereich der monoklonalen Antikörper stattfand. Deren Anzahl erhöhte sich in der klinischen Entwicklung um 28 % von 127 (2007) auf 162 (2008). Die Zunahme erfolgte auch hier vor allem in den Phasen I und II der Entwicklung. Auch bei den anderen rekombinanten Proteinen und den Impfstoffen hat sich die Anzahl der Entwicklungskandidaten um 17 % bzw. 20 % erhöht.

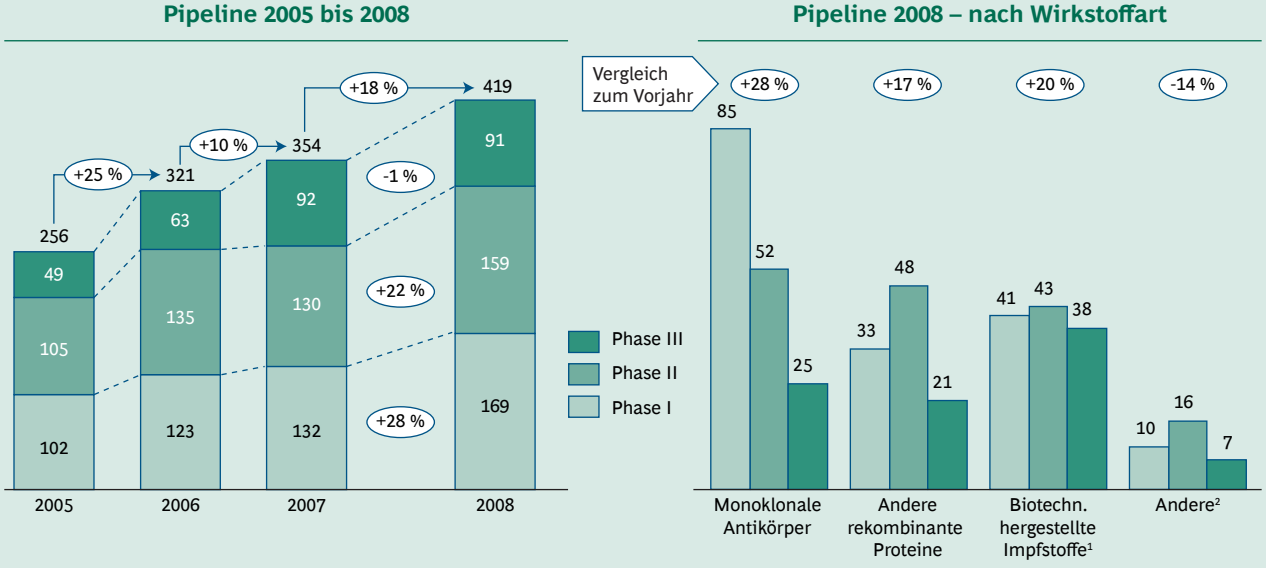
Im Hinblick auf die Indikationen ergibt sich, dass Infektionskrankheiten und Krebserkrankungen – wie auch in den Vorjahren – weiterhin die Entwicklungsschwerpunk-

Abb. 4: Nur eine Zulassung für ein Biopharmazeutikum 2008, aber bereits fünf weitere in den ersten vier Monaten von 2009[1]



[1] Ustekinumab, Tocilizumab, Romiplostim, Filgrastim (zwei Produkte), Catumaxomab
Quelle: EMEA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

Abb. 5: Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline



[1] Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt [2] U. a. Zelltherapie, Gentherapie
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen
Quelle: EvaluatePharma; vfa; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

Die Bedeutung der medizinischen Biotechnologie aus wirtschaftspolitischer Sicht

Hartmut Schauerte,
Parlamentarischer Staatssekretär beim Bundesminister für Wirtschaft und Technologie und Mittelstandsbeauftragter der Bundesregierung

---

In Zeiten der Globalisierung gilt es international wettbewerbsfähig zu sein. Dazu braucht Deutschland als wissensbasierte Industrienation technologische Innovationen. Innovative Schlüsseltechnologien wie die Biotechnologie tragen mit marktreifen Produkten bereits heute entscheidend dazu bei, wirtschaftliches Wachstum, Arbeitsplätze und gesellschaftlichen Wohlstand zu sichern.

Die medizinische Biotechnologie ist ein Motor für Innovationen auf dem Gesundheitsmarkt. Mit ihrer Hilfe werden insbesondere vielversprechende neue Therapieansätze und Arzneimittel entwickelt. Der medizinische Bedarf dafür ist groß: Viele Krankheiten lassen sich heute nicht oder nur unzureichend behandeln. Gleichzeitig ist vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung mit einer Zunahme chronischer Erkrankungen zu rechnen. Beides stellt auch eine volkswirtschaftliche Herausforderung dar. Verbesserte Behandlungsmöglichkeiten können Produktivitätsausfälle durch eingeschränkte Arbeitsfähigkeit sowie hohe Kosten für Behandlung und Pflege verringern. Mit innovativen, wirksameren und gezielteren Therapieansätzen leistet die Biotechnologie dazu einen entscheidenden Beitrag.

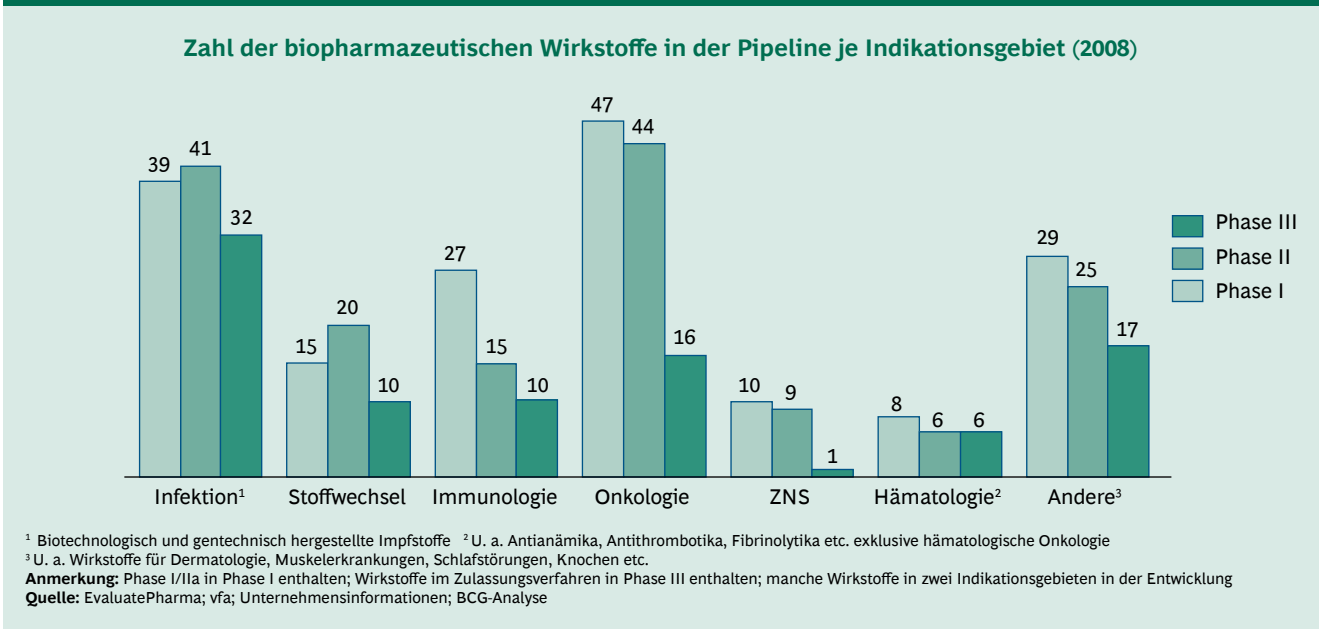
Die Daten dieses Berichts belegen eindrucksvoll die Bedeutung der medizinischen Biotechnologie für den Wirtschaftsstandort Deutschland. Auch in der aktuellen Wirtschaftskrise sind Unternehmens- und Mitarbeiterzahlen der Branche stabil. Mehr noch – die Branche ist weiterhin auf Wachstumskurs. Die Umsätze mit Biopharmazeutika sind im letzten Jahr doppelt so stark gewachsen wie der Gesamtpharmamarkt, was den Erfolg von biotechnologischen Innovationen im Arzneimittelwettbewerb zeigt. Auch die Zahl der Kandidaten in der klinischen Entwicklungspipeline ist weiter gestiegen. Dies lässt erwarten, dass in den nächsten Jahren weitere Produkte Marktreife erzielen werden. Und ebenso erfolgreich: In Europa ist Deutschland bereits der größte Produktionsstandort für Biopharmazeutika, weltweit liegen wir an zweiter Stelle.

Damit Deutschland im starken internationalen Wettbewerb weiterhin einen Spitzenplatz belegen kann, gilt es eine Reihe von Herausforderungen zu meistern. Besonders wichtig erscheint mir der Finanzierungsbereich: Neu gegründete sowie kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) der deutschen Biotech-Branche haben vielfach Schwierigkeiten, die notwendigen Investoren für die zeit- und kostenintensive Produktentwicklung zu gewinnen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der globalen Finanz- und Wirtschaftskrise, die auch den Risikokapitalmarkt stark in Mitleidenschaft gezogen hat. Daneben besteht meines Erachtens weiteres Potenzial beim Technologietransfer zwischen Wissenschaft und Wirtschaft, mit dem Ziel einer weiteren Verbesserung der Umsetzung von Forschungsergebnissen in innovative Produkte und Dienstleistungen.

Das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) fördert zum einen den Technologietransfer durch Unternehmensgründungen aus der Wissenschaft (EXIST-Programm). Zum anderen unterstützen wir junge Technologie-Unternehmen durch die Bereitstellung von Wagniskapital (High-Tech Gründerfonds, ERP-Startfonds, ERP-EIF-Dachfonds) und fördern innovative KMU – bis 2010 sogar Unternehmen mit bis zu 1.000 Mitarbeitern (Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand – ZIM). Darüber hinaus wird sich das BMWi weiterhin für eine innovations- und mittelstandsfreundliche Ausgestaltung des deutschen Steuersystems einsetzen.

Ich bin überzeugt davon, dass wir in Deutschland auch in Zukunft auf Erfolge in der medizinischen Biotechnologie setzen können.

Abb. 6: Impfstoffe und Krebspräparate bleiben Schwerpunkte in der Entwicklung



[1] Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe [2] U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika etc. exklusive hämatologische Onkologie
[3] U. a. Wirkstoffe für Dermatologie, Muskelerkrankungen, Schlafstörungen, Knochen etc.
Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; manche Wirkstoffe in zwei Indikationsgebieten in der Entwicklung
Quelle: EvaluatePharma; vfa; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

te darstellen. Mit 112 (Infektionen) bzw. 107 (Krebs) Entwicklungskandidaten haben sie einen Anteil von je einem Viertel der Gesamtpipeline (Abb. 6). Danach folgen 52 Entwicklungskandidaten in der Immunologie und 45 im Bereich der Stoffwechselerkrankungen. Ein hohes Wachstum verzeichnet die Rubrik „Andere". Hier ist die Zahl der Entwicklungskandidaten um 48 % von 48 auf 71 gestiegen, was vor allem auf eine Zunahme im Bereich der Muskelerkrankungen und Atemwegserkrankungen zurückzuführen ist.

3.4 Deutschland ist in Europa weiterhin unangefochten die Nummer eins bei der Produktion von Biopharmazeutika

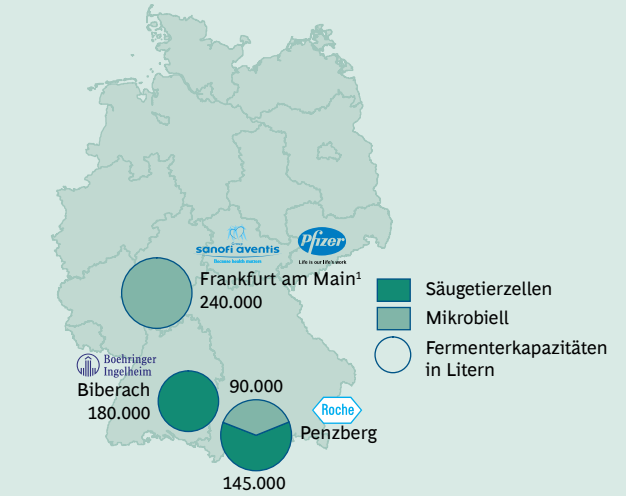
Die Produktion von Biopharmazeutika konzentriert sich bei den einzelnen Unternehmen meist auf einen oder wenige Standorte. Das rührt daher, dass die Herstellung von Biopharmazeutika komplex ist und in großtechnischen Bioreaktoren abläuft, die hohe Investitionen erfordern. Die überwiegende Mehrheit (60 – 70 %) der Biopharmazeutika wird in Säugetierzellen produziert, die anderen in Mikroben (Bakterien oder Hefen). Bei den Fermenterkapazitäten zur Auftragsproduktion und Herstellung von Biopharmazeutika nimmt Deutschland in Europa weiterhin unangefochten den ersten Platz ein mit einem Volumen von insgesamt 675.000 Litern. Weltweit haben nur die USA mit insgesamt knapp 1,2 Mio. Litern mehr Produktionskapazitäten. 97 % der Kapazitäten in Deutschland konzentrieren sich dabei auf drei Standorte: Roche in Penzberg, Sanofi-Aventis und Pfizer in Frankfurt-Höchst (die Anlage von Pfizer wurde Anfang 2009 an die US-Firma MannKind Corp. verkauft) sowie Boehringer Ingelheim in Biberach. Weit abgeschlagen folgen die Länder Indien und Japan mit 130.000 bzw. 105.000 Litern (Abb. 7). Gegenüber 2005 hat es mit 24 % einen erheblichen Kapazitätsausbau in den USA gegeben, während in Indien (+8 %) und in Deutschland (+5 %) keine großen Veränderungen stattfanden.

3.5 Zahl der Mitarbeiter auch in einem schwierigen wirtschaftlichen Umfeld bisher stabil

In Deutschland waren 2008 insgesamt 375 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig; sie erwirtschafteten einen Gesamtumsatz von € 5,3 Mrd. Der größte Teil dieses Umsatzes (€ 4,8 Mrd.) wird von jenen 108 Unternehmen erarbeitet, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits Biopharmazeutika vermarkten. Der Umsatz dieser Unternehmen hat sich im Vergleich zum Vorjahr um 10 % erhöht. Neben den Produktumsätzen

Abb. 7: Deutschland weiterhin auf Platz eins in Europa bei gentechnischen Fermenterkapazitäten – Platz zwei weltweit

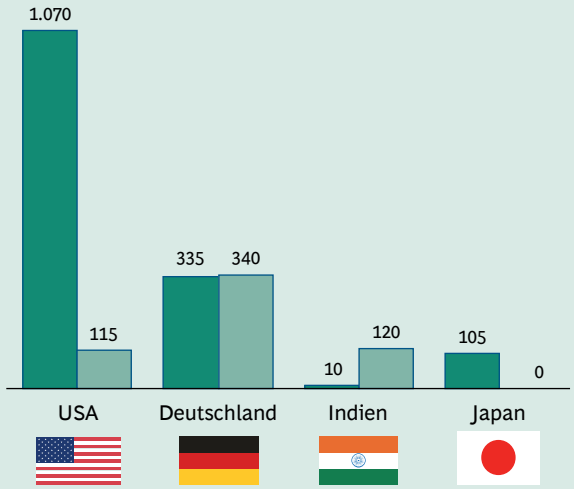
97 % der Fermenterkapazitäten in Deutschland konzentrieren sich auf drei Standorte (2008)



[1] Ab 2009 Pfizer-Anlage in Besitz von MannKind Corp., USA

Quelle: Unternehmensauskünfte; Presse; Internet; BCG-Analyse

Säugetierzellen und mikrobielle Produktion (Fermenterkapazitäten in Tsd. Litern, 2008)

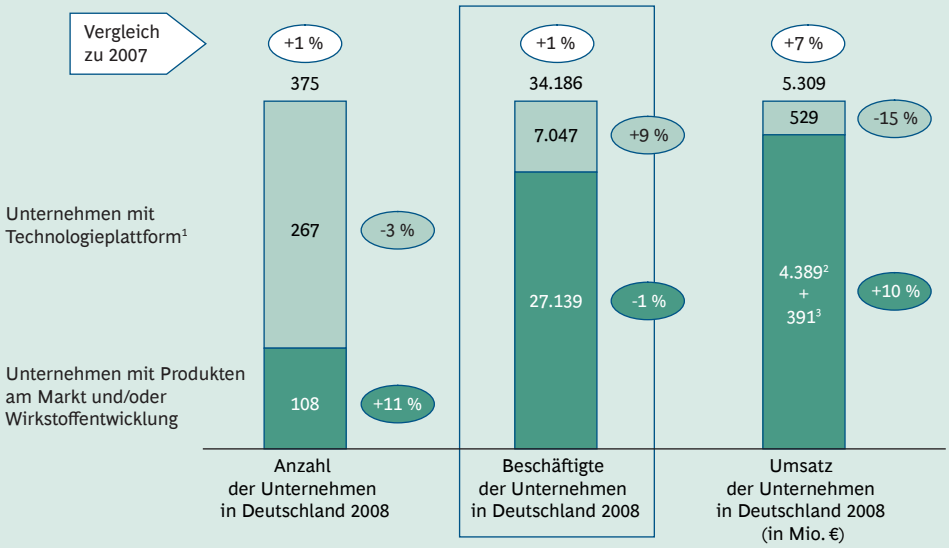


(€ 4,4 Mrd.) generieren gerade kleinere Biotech-Unternehmen Umsätze in Form von Meilensteinzahlungen und Lizenzgebühren aus Kooperationsverträgen. Der Umsatz der Unternehmen mit Technologieplattformen hat sich dagegen um 15 % verringert. Die Anzahl der Arbeitsplätze blieb mit ca. 34.000 im Vergleich zum Vorjahr praktisch stabil (+1 %) (Abb. 8). Die Anzahl der Firmen mit Technologieplattformen hat erneut um 3 % abgenommen. Insolvenzen sind nur ein Grund für diesen Rückgang; Fusionen untereinander oder mit Firmen, die bereits Produkte entwickeln, sowie die Aufnahme eigener Entwicklungsaktivitäten führen dazu, dass diese Firmen jetzt ebenfalls zu den Unternehmen mit Produkten am Markt oder in der Entwicklung gezählt werden. So baute z. B. das Plattformunternehmen JPK Instruments AG (Berlin) seine Beteiligung bei einem anderen, der nAmbition GmbH (Dresden), auf 100 % aus, und die Capsulution NanoScience AG (Berlin) als Plattformunternehmen fusionierte mit der NanoDel Technologies GmbH (Magdeburg), einem Unternehmen mit Wirkstoffentwicklung, zur Capsulution Pharma AG.

Die in Deutschland tätigen Biotechnologie-Unternehmen sind aber auch in anderer Weise miteinander vernetzt und profitieren voneinander. Eine Netzwerkanalyse der im Jahr 2008 neu geschlossenen Kooperationen von in Deutschland tätigen Unternehmen zeigt eindrucksvoll, wie die Zusammenarbeit zwischen großen, internationalen Biotech-/Pharmaunternehmen und kleinen und mittelgroßen Biotech-Firmen weiterhin sehr intensiv vorangetrieben wird. 2008 wurde sowohl die Anzahl der Kooperationen (um 18 % von 115 auf 136) als auch die Anzahl der teilnehmenden Kooperationspartner (von 135 auf 152) erhöht. Neben den großen Arzneimittelherstellern (z. B. Bayer Schering Pharma mit elf, Merck Serono mit zehn, Boehringer Ingelheim mit neun und Sanofi Aventis mit sieben Kooperationen) übernehmen auch kleine und mittlere Biotech-Unternehmen eine wichtige Mittlerrolle (z. B. MorphoSys mit 15 und Evotec mit fünf Kooperationen, Abb. 9).

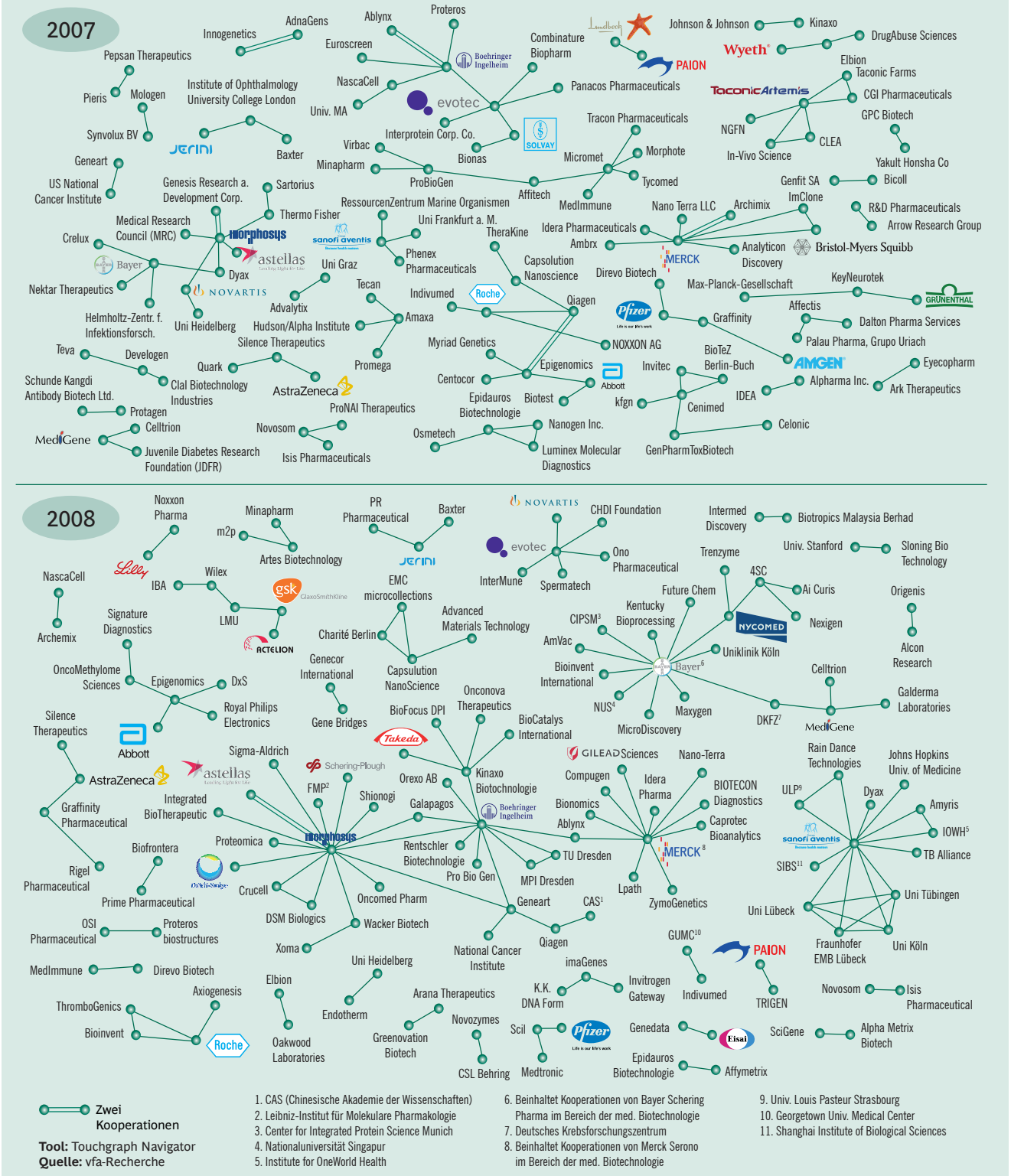
Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich die derzeitige Finanz- und Wirtschaftskrise im Jahr 2009 auch auf die medizinische Biotechnologie auswirkt. Für kleinere Biotech-Firmen besteht die Gefahr, dass nur noch wenig frisches Kapital von Risikokapitalgebern und Investmentfirmen zur Verfügung gestellt wird oder sogar ganz ausbleibt. Die Bedeutung von Kooperationen und strategischen Partnerschaften mit großen Pharma- und Biotech-Unternehmen dürfte demzufolge noch größer werden.

Abb. 8: Zahl der Mitarbeiter auch in einem schwierigen wirtschaftlichen Umfeld bislang stabil



¹ Aber ohne eigene Wirkstoffentwicklung ² Umsatz mit Biopharmazeutika (Krankenhäuser und Apotheken)
³ Umsatz mit Lizenzen, Meilensteinzahlungen, Serviceleistungen etc. von aufstrebenden Unternehmen mit eigener Wirkstoffpipeline; BCG-Schätzung
Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; Ernst & Young 2008; BCG-Analyse

Abb. 9: Zahlreiche neue Kooperationen von in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen



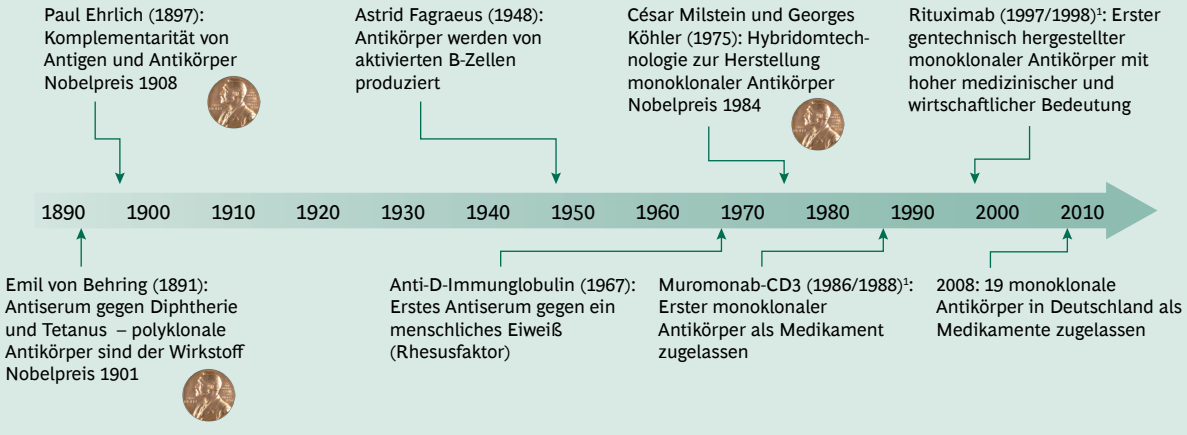
4 Antikörper als Motor medizinischer Innovationen

Monoklonale Antikörper (mAbs) sind eine wichtige Grundlage für die Entwicklung innovativer Therapien von Krankheiten, die mit herkömmlichen Mitteln nur schlecht oder gar nicht zu behandeln sind. Emil von Behring entdeckte schon 1891, dass man Diphtheriekranken mit einem aus dem Blutserum von Schafen gewonnenen Präparat das Leben retten kann. Für diese Entdeckung wurde von Behring 1901 mit dem ersten Medizin-Nobelpreis der Geschichte geehrt. Heute weiß man: Dieses Präparat enthielt Antikörper gegen das Diphtherie-Toxin. Die weitere Arbeit vieler Forscher erweiterte das Verständnis über Wirkungsweise und Entstehung der Antikörper, die im Verlauf der Zeit auch medizinisch in Antiseren gegen verschiedene Erreger vielfach genutzt wurden. Dafür mussten sie allerdings aus menschlichen oder tierischen Blutseren gewonnen werden und waren stets nur als Gemische (sogenannte polyklonale Antikörper) verfügbar, weil sie von vielen verschiedenen Zellen (B-Lymphozyten) erzeugt wurden.

In den 1970er Jahren entwickelten César Milstein und Georges Köhler die Hybridomtechnologie (Verschmelzung von B-Lymphozyten und Myelomzellen), mit der man monoklonale Antikörper herstellen kann – also Antikörper eines einzigen Zellklons mit einheitlicher Molekülstruktur und Spezifität (Medizin-Nobelpreis 1984). Vom Zeitpunkt dieser Entdeckung vergingen weitere 22 Jahre mit intensiven Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten auf diesem Gebiet, bis mit der Zulassung von Rituximab der medizinische und wirtschaftliche Durchbruch gelang (Abb. 10). Dieser monoklonale Antikörper

Abb. 10: Meilensteine der Antikörpertherapie

Mehr als 20 Jahre Technologieentwicklung bis zum medizinischen und wirtschaftlichen Durchbruch



[1] Zulassungsjahr in USA/Deutschland

war gegen eine vergleichsweise häufige Krebsart – Non-Hodgkin-Lymphom (NHL, siehe auch Kapitel 4.4.1) – gerichtet.

Dank des Engagements der forschenden Biotech- und Pharmaunternehmen waren Ende 2008 bereits 19 therapeutische Antikörper gegen verschiedenste Zielstrukturen zur Behandlung schwerer Krankheiten in Deutschland zugelassen (Tabelle S. 22), und viele weitere werden in klinischen Studien getestet.

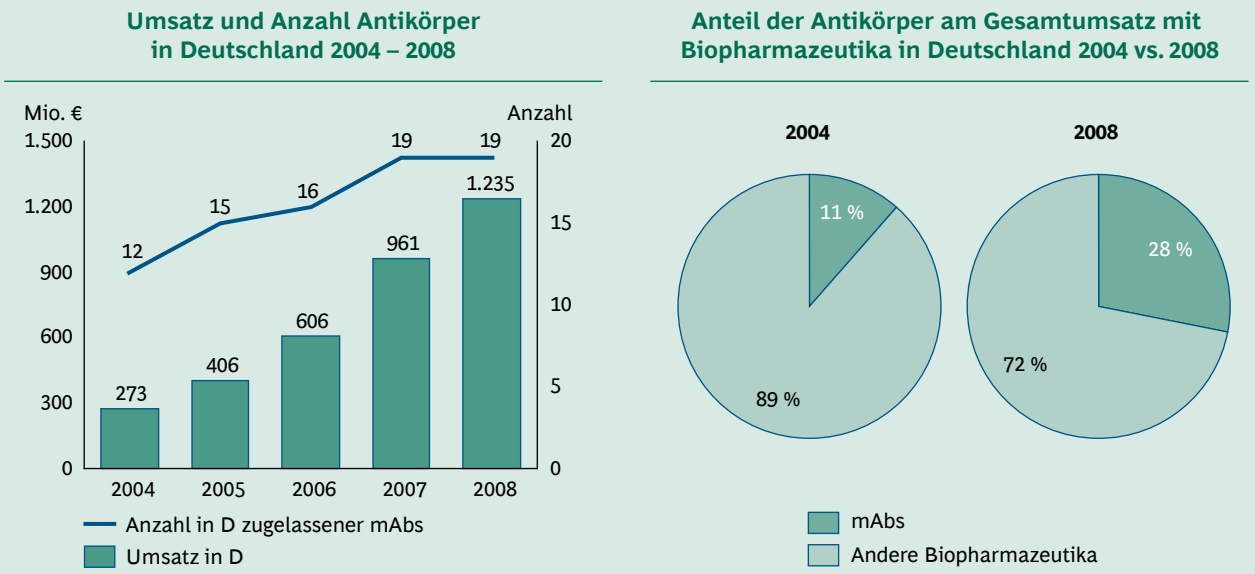
Die wirtschaftliche Bedeutung der Antikörper ist klar ersichtlich. Obwohl nur knapp 11 % (19 von 175) aller zugelassenen Biopharmazeutika (inklusive biotechnologisch hergestellter Impfstoffe) in Deutschland monoklonale Antikörper als Wirkstoff enthalten, erzielen diese bereits 28 % des Biopharmazeutika-Umsatzes. Seit 2004 hat sich ihr Anteil am gesamten Biopharmazeutika-Markt mehr als verdoppelt. Mit einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate von fast 50 % hat sich der Markt für monoklonale Antikörper in Deutschland seit 2004 fast verfünffacht und 2008 eine Größe von € 1,2 Mrd. erreicht (Abb. 11). Zum Vergleich: Dies ist doppelt so groß wie der deutsche Markt für MP3-Player (ca. € 580 Mio.).

4.1 Was sind Antikörper?

Antikörper sind eine der mächtigsten Waffen, die der Körper gegen Krankheitserreger einsetzen kann. Sie sind sehr komplexe Moleküle mit mehreren funktionalen Bereichen (Abb. 12). Antikörper des Typs IgG (der häufigste Typ, von dem auch alle therapeutischen Antikörper abgeleitet sind) ähneln vereinfacht dargestellt dem Buchstaben „Y“. Die zwei „Armspitzen“ des „Y“ sind bei jedem Antikörper untereinander identisch. Sie sind imstande, komplementär gebaute Molekularstrukturen zu binden. Eine Struktur, an die ein Antikörper binden kann, heißt auch sein Antigen. Ein Antikörper bindet spezifisch sein Antigen und damit z. B. „seinen“ Krankheitserreger, wie ein Schlüssel nur in das für ihn bestimmte Schloss passt.

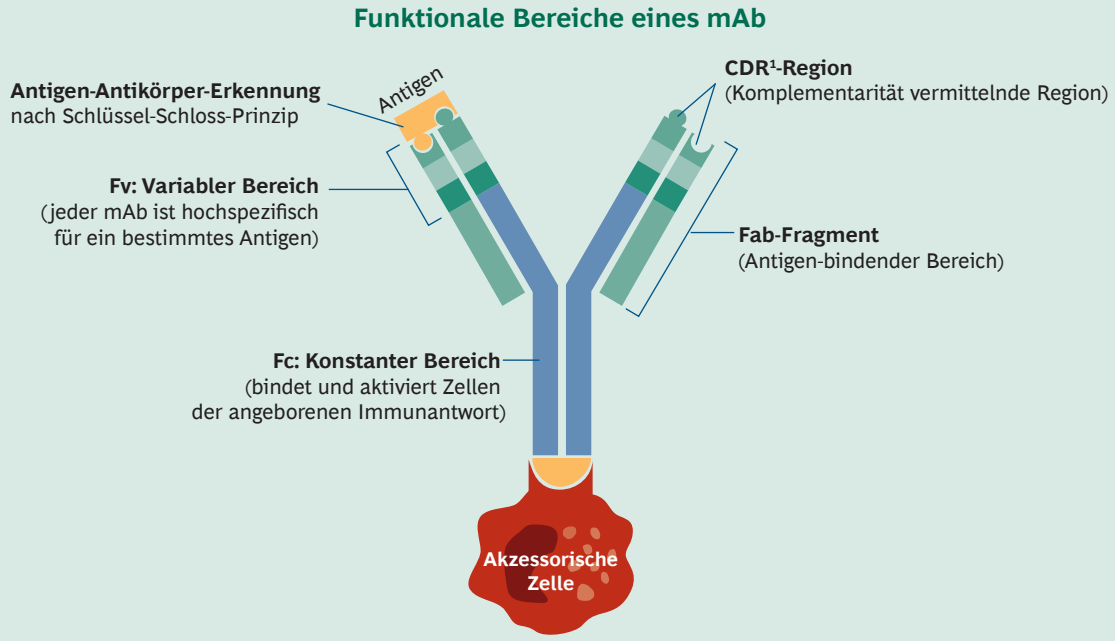
Das menschliche Immunsystem wehrt Krankheitserreger (Bakterien, Viren, Pilze) über zwei Grundmechanismen ab: **die angeborene und die erworbene Immunantwort**. An der angeborenen Immunantwort sind verschiedene Zelltypen (Makrophagen, dentrische Zellen, eosinophile Granulozyten u. a.) beteiligt, die Fremdkörper entweder „verspeisen“ (phagozytieren) oder mit Zellgiften zerstören können, sowie beispielsweise im Blut gelöste Plasmaproteine, die über ihre Funktion ebenfalls

Abb. 11: Umsatz mit monoklonalen Antikörpern hat sich seit 2004 fast verfünffacht



Quelle: vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

Abb. 12: Antikörper sind komplexe Moleküle



¹CDR = complementarity-determining region, jene Abschnitte, die für eine spezifische Bindung mit dem jeweiligen Antigen entscheidend sind
Quelle: Janeway, Immunobiology (2005)

Infektionserreger abtöten (Komplementsystem). Die angeborene Immunantwort ist, wie der Name andeutet, von Geburt an aktiv; sie erkennt die Antigene aber nur relativ unspezifisch.

Die erworbene Immunantwort entwickelt sich dagegen spezifisch erst bei einer Infektion. Sie wird geleistet durch **Immunzellen** (**zelluläre Immunantwort**), die infizierte Körperzellen erkennen und zerstören, und durch **Antikörper** (**humorale Immunantwort**), die im Blut und in anderen Körperflüssigkeiten direkt zur Beseitigung des Fremdmaterials führen. Das Immunsystem „sucht" zur Bekämpfung von potenziellen Krankheitserregern oder Fremdkörpern aus der Vielzahl der im Körper vorhandenen Antikörper denjenigen heraus, der die Antigene am besten erkennt. Dieser Antikörper wird dann vom Immunsystem in großen Mengen hergestellt.

Die Immunzellen im menschlichen Organismus haben nicht nur die Aufgabe, körperfremden Eindringlingen den Zutritt zum Organismus zu verwehren. Sie müssen auch den menschlichen Körper selbst überwachen und z. B. alternde oder entartete Zellen erkennen und beseitigen. Zum Selbstschutz muss daher die Aktivierung der Immunantwort strikt reguliert sein. Deshalb erhält eine B-Zelle (auch B-Lymphozyt genannt) nur dann die „Freigabe" zur Produktion großer Mengen eines bestimmten Antikörpers, wenn sie selbst ein passendes Antigen erkannt hat und wenn gleichzeitig auch eine andere Form von Immunzellen – die T-Helfer-Zellen – die „Fremdartigkeit" des Fremdkörpers bestätigt.

Es kann jedoch auch vorkommen, dass das Immunsystem irrtümlicherweise gesunde körpereigene Strukturen für entartete Zellen oder Krankheitserreger hält und Abwehrmaßnahmen wie beispielsweise die Produktion von Antikörpern gegen körpereigene Strukturen – sogenannte Autoantikörper – einleitet. Auf diese Weise entstehen Autoimmunerkrankungen, die zu Schädigungen einzelner Organe oder sogar des ganzen Körpers führen können.

Monoklonale Antikörper – eine bemerkenswerte Erfolgsgeschichte

Prof. Theo Dingermann,
Institut für Pharmazeutische Biologie,
Biozentrum, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Was für eine Entwicklung: Innerhalb von 30 Jahren haben sich monoklonale Antikörper quasi aus dem Nichts ganz oben – im Zentrum der ersten Liga unseres Arzneimittelschatzes – einen prominenten Platz gesichert. Wie war das möglich? Natürlich spielen hier mehrere Faktoren eine Rolle.

- Zum einen ist dies der konsequente „Lohn" einer unglaublich erfolgreichen Grundlagenforschung. Eines der *Highlights* ist sicherlich auf die Entdeckungen von Susumu Tonegawa sowie von Klaus Rajewsky zurückzuführen, die zeigen konnten, dass innerhalb der Immunglobulin-Gene ein „Rearrangement" stattfindet, in dessen Verlauf je eines von mehreren Genen für bestimmte Regionen des Antikörpers ausgewählt und zu einem kompletten, funktionsfähigen Immunglobulin-Gen zusammengefügt wird.

- Zum anderen ist es das auf genau diesem Prinzip beruhende strukturelle Adaptationspotenzial, nach dem sich aus einer Anzahl von nur rund 170 Genen etwa drei Millionen unterschiedliche Antigenbindungsstellen generieren lassen, die durch weitere Molekülmodifikationen letzten Endes etwa 10^{11} unterschiedliche Spezifitäten zulassen. Somit lässt sich praktisch gegen jede denkbare molekulare Oberfläche ein Antikörper generieren.

- Und schließlich ist es der konsequente Schritt vom zellbiologischen Ansatz der Erfinder der monoklonalen Antikörper, Köhler und Milstein, hin zur gentechnischen Adaptation der in der Regel in der Maus generierten „Roh-Antikörper" an ein humanisiertes bzw. humanes molekulares Bauprinzip, um die als Therapeutika eingesetzten Moleküle aus dem Fadenkreuz des stets wachsamen Immunsystems zu nehmen.

Diese Antikörper induzierten einen *Shift* von der hohen Kunst des Wirkstoffdesigns hin zu der neuen Herausforderung, valide, therapierelevante Zielstrukturen zu identifizieren. Denn im Gegensatz zum versierten medizinischen Chemiker, der sich damit abquält, chemische Moleküle exakt einer molekularen Oberfläche anzupassen, erledigt diese Aufgabe im Falle der Antikörper das murine Immunsystem – vorausgesetzt, man bietet ihm eine entsprechende, therapierelevante Struktur an. Alternativ wurden Strategien entwickelt, die es erlauben, dieses evolutionäre Maturierungsprinzip durch molekulare Baukastensysteme komplett ins Reagenzglas zu verlagern und damit noch mehr Varianten zu generieren, aus denen man die besten für einen therapeutischen Einsatz auswählen kann.

So überrascht es nicht, dass therapeutische Antikörper und Antikörperderivate die derzeit am schnellsten wachsende Gruppe innovativer Arzneimittel darstellen. Und da der Phantasie hier kaum Grenzen gesetzt sind, werden wir uns auf weitere interessante neue Konzepte einstellen können. Neben den vielen Spielarten von Antikörperfragmenten, der Armierung von Antikörpern durch toxische Prinzipien und der Fusionierung von Antikörperteilen mit Rezeptordomänen, sind es bi- und trifunktionale Antikörper, die derzeit gerade zugelassen wurden bzw. sich in der klinischen Entwicklung befinden. Mit diesen neuen Entwicklungen erobern die therapeutischen Antikörper neue Anwendungsgebiete, indem sie nicht mehr „nur" in hohen „stöchiometrischen" Konzentrationen als Inhibitoren fungieren, sondern indem sie in geringsten Konzentrationen als funktionelle Amplifikatoren wirken und somit völlig neue Therapieoptionen eröffnen.

Therapeutische Antikörper und Antikörpervarianten sind ein Paradebeispiel für eine erfolgreiche Translation von der Grundlagenforschung hin zu therapeutischen Prinzipien – *from bench to bedside*. Dies ist es, was die Gesellschaft fordert, die die Wissenschaft mit hohen Fördergeldern unterstützt. Allerdings kann es – wie im Falle der therapeutischen Antikörper und ihrer Varianten – 30 Jahre dauern, bis der Erfolg einer neuen Therapie deutlich wird. Ein zu nervöses Rufen nach „zählbarem *Output*" ist also nicht unbedingt hilfreich und angemessen, denn die Förderung von Spitzenforschung wird sich auf längere Sicht mit Sicherheit auszahlen.

In Deutschland zugelassene Antikörperpräparate und Fusionsproteine

	Substanz	Zugelassene Indikationen (Erstzulassung[1])	Firma (Zulassungsinhaber)
Antikörperpräparate	Abciximab	Perkutane Koronarintervention (Mai 95), Instabile Angina pectoris	Centocor
	Adalimumab	Rheumatoide Arthritis (Sept. 03), Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Psoriasis	Abbott
	Alemtuzumab	Chronische lymphatische Leukämie (Juli 01)	Genzyme
	Basiliximab	Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung (Okt. 98)[2]	Novartis
	Bevacizumab	Kolorektalkarzinom (Jan. 05), Mammakarzinom, Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom	Roche
	Cetuximab	Kolorektalkarzinom (Juni 04), Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich	Merck KGaA
	Daclizumab[3]	Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung (Febr. 99)	Roche
	Eculizumab	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Juni 07)	Alexion
	Efalizumab[4]	Psoriasis (Sept. 04)	Serono
	Ibritumomab-Tiuxetan	Non-Hodgkin-Lymphom (Jan. 04)	Bayer Schering
	Infliximab	Morbus Crohn (Aug. 99)[2], Rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Colitis Ulcerosa	Centocor
	Muromonab-CD3[5]	Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung (Juli 88)	Janssen-Cilag
	Natalizumab	Multiple Sklerose (Juni 06)	Elan Pharma[6]
	Omalizumab	Asthma (Okt. 05)[7]	Novartis
	Palivizumab	Prävention der Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion (Aug. 99)[8]	Abbott
	Panitumumab	Kolorektalkarzinom (Dez. 07)	Amgen
	Ranibizumab[9]	Altersabhängige Makuladegeneration (Jan. 07)	Novartis
	Rituximab	Non-Hodgkin-Lymphom (Juni 98), Rheumatoide Arthritis	Roche
	Trastuzumab	Mammakarzinom (Aug. 00)	Roche
Fusionsproteine[10]	Abatacept[11]	Rheumatoide Arthritis (Mai 07)	Bristol-Myers Squibb
	Etanercept[12]	Rheumatoide Arthritis (Febr. 00), Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew, Plaque-Psoriasis[13]	Wyeth

[1] Jahresangabe bezieht sich auf die zuerst zugelassene Indikation in der EU – Folgeindikationen ohne Jahresangabe [2] Bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen
[3] Seit Januar 2009 nicht mehr auf dem Markt [4] Zulassung von der EMEA im Februar 2009 ausgesetzt [5] Ohne Gentechnik hergestelltes Präparat [6] Vertriebspartner Biogen Idec
[7] Bei Erwachsenen und Jugendlichen [8] Bei Hochrisikokindern [9] Fab-Fragment, humanisiert, bindet alle VEGF-A-Isoformen [10] Fusionsprotein aus Fc-Teil eines Antikörpers und einer zweiten Domäne [11] Fc-Teil plus extrazelluläre Domäne von CTLA-4, die an B7 von T-Zellen bindet [12] Fc-Teil plus Ligandenbindungsstelle des TNFR1 zur Bindung von TNFα
[13] Seit Anfang 2009 auch zugelassen zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 8 Jahren
Anmerkung: Stand 31.12.2008
Quelle: vfa-Gentechliste; EMEA; Paul-Ehrlich-Institut

Es gibt hauptsächlich drei Mechanismen, wie Antikörper Krankheitserreger neutralisieren können:

- Antikörper haften mit ihren „Armspitzen“ an den Antigenen auf der Oberfläche der Krankheitserreger und stören deren Funktion. Sie können dadurch beispielsweise verhindern, dass ein Virus eine Körperzelle befällt.

- Der „Stiel“ des „Y“-förmigen Antikörpers bindet und aktiviert Zellen der angeborenen Immunantwort, die bevorzugt Partikel und Zellen phagozytieren, welche mit Antikörpern „markiert“ sind.

- Im Blut enthaltene Plasmaproteine des Komplementsystems lagern sich am „Stiel“ des „Y“ an und führen zur Beseitigung der an den „Spitzen“ des „Y“ gebundenen Fremdkörper.

Antikörper bilden also eine Brücke zwischen den Antigenen auf einem Krankheitserreger und den Immunzellen

oder Zytokinen (Botenstoffen), die den Krankheitserreger zerstören.

4.2 Wie werden therapeutische Antikörper hergestellt?

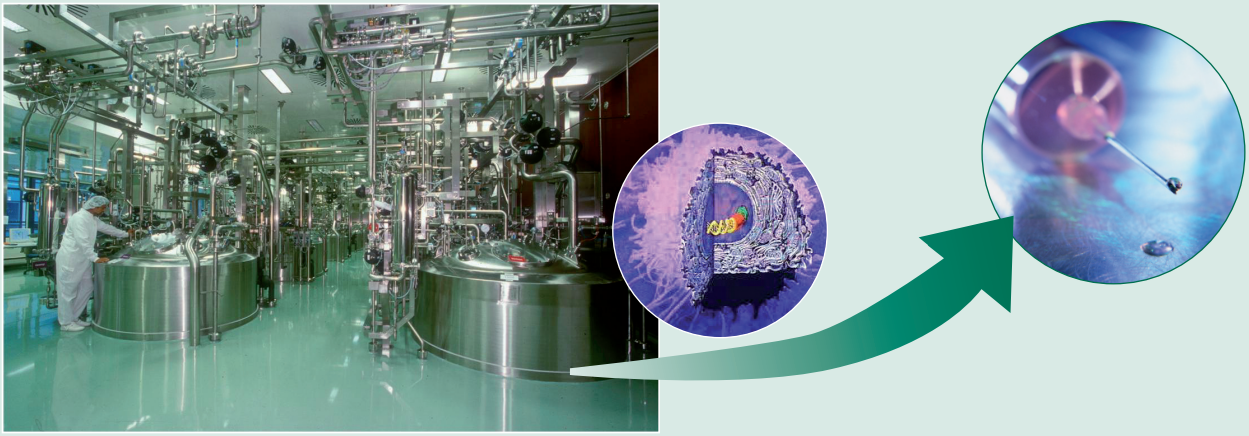
Bei einer typischen Immunantwort des Körpers werden mehrere B-Zellen zur Produktion von Antikörpern gegen unterschiedliche Antigene auf der Oberfläche des Krankheitserregers angeregt. Deshalb finden sich bei einer Infektion mehrere verschiedene Antikörperspezies (**polyklonale Antikörper**) mit unterschiedlicher Spezifität und damit Wirksamkeit im Blutplasma.

Die Hybridomtechnologie setzte 1975 einen Meilenstein für die therapeutische Anwendung von Antikörpern, da es mit ihr möglich war, Antikörper-produzierende Hybridomzellen einzeln zu kultivieren und zu vermehren. Das erlaubte es, große Mengen von Antikörpern einer einzigen Art (und damit einer einzigen Spezifität) aus Zellen zu produzieren, die alle Abkömmlinge und genetische Duplikate (einen „Klon“) derselben Ursprungs-B-Zelle darstellen (**monoklonale Antikörper**, abgekürzt auch **mAbs**). Die Zelllinie, die den wirksamsten mAb gegen ein bestimmtes Antigen bildet, kann selektiert und anschließend vermehrt werden. Heute sind die Gene bekannt, die die Antikörper kodieren. Vor allem durch die Arbeiten des japanischen Immunologen Susumu Tonegawa sowie des deutschen Immungenetikers Klaus Rajewsky weiß man, dass verschiedene Abschnitte des Antikörper-Moleküls ihre genetische Grundlage auf unterschiedlichen Chromosomen haben und von B-Lymphozyten in einer großen Vielfalt zusammengeschnitten werden können (sogenanntes „Rearrangement“). Basierend auf dieser Kenntnis können monoklonale Antikörper mit Hilfe moderner gentechnischer Methoden im Labor nachgebaut werden.

Therapeutische monoklonale Antikörper besitzen ebenfalls untereinander dieselbe Spezifität gegen ein bestimmtes Antigen. Mit einem Molekulargewicht von ca. 150 kDa sind Antikörper bis zu 1.000-mal größer als viele chemische Wirkstoffe, wie beispielsweise die Acetylsalicylsäure. Die Notwendigkeit relativ hoher Dosierungen bei der Verabreichung bringt einen Herstellungsbedarf von jährlich mehreren hundert Kilogramm eines therapeutischen Antikörpers mit sich. Dazu sind großtechnische Bioreaktoren (Fermenter) erforderlich, in denen sie in der Regel mit gentechnisch veränderten Säugetierzellen hergestellt werden (Abb. 13 links).

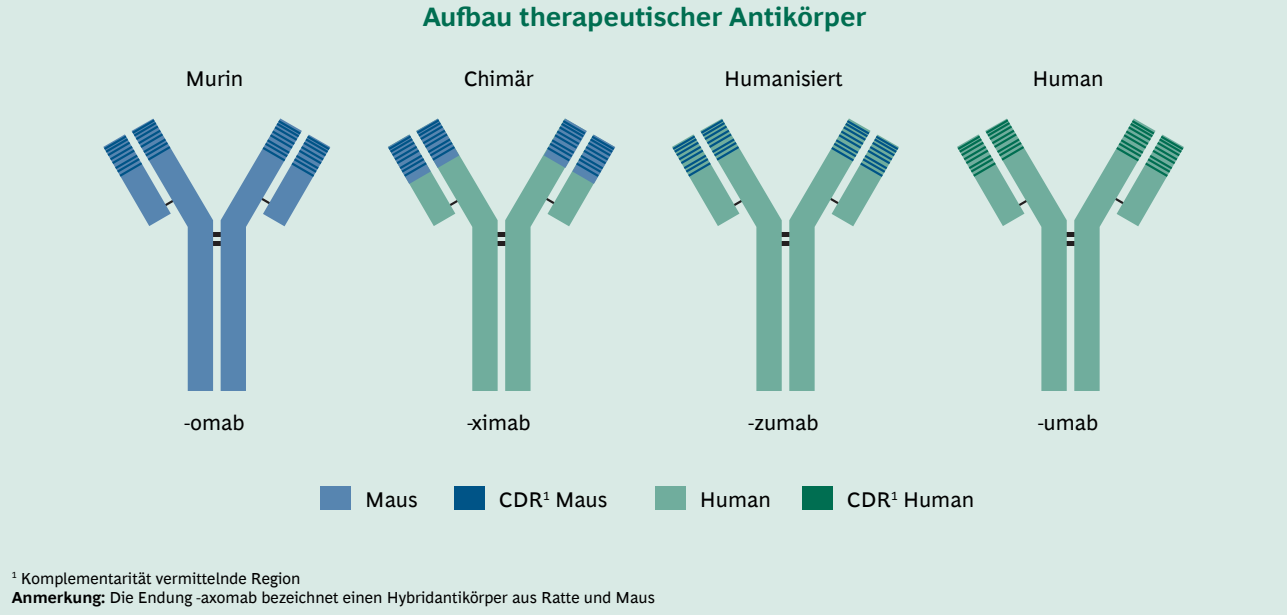
Als Wirtszellen fungieren dabei solche Zelllinien, die an die Bedingungen im Reagenzglas (bzw. im Fermenter) angepasst wurden (Abb. 13 Mitte). Mit Hilfe gentechnischer Ansätze werden die Baupläne (Gene), die den gewünschten Antikörper (das gewünschte Protein) kodieren, sowie

Abb. 13: Von der großtechnischen Anlage zum fertigen Medikament



Quelle: Boehringer Ingelheim, Großtechnische Anlage zur Herstellung von Biopharmazeutika in Zellkulturverfahren; vfa

Abb. 14: Heutige Nomenklatur therapeutischer monoklonaler Antikörper



¹ Komplementarität vermittelnde Region
Anmerkung: Die Endung -axomab bezeichnet einen Hybridantikörper aus Ratte und Maus

Kontrollelemente und Faktoren, die eine Selektion geeigneter Zellklone erlauben, in das Genom einer Wirtszelle eingebaut. Die eingebauten Antikörper-Gene können dabei von murinen (Maus) oder menschlichen B-Zellen stammen oder eine Kombination von beiden darstellen. Abbildung 14 zeigt, wie heute eingesetzte therapeutische Antikörper aus unterschiedlichen Maus- und humanen Anteilen bestehen. Um die Abwehrreaktionen des Patienten gegen murine Anteile der Antikörper zu reduzieren, wurden die Mausanteile im Zuge der Fortentwicklung monoklonaler Antikörper zunehmend durch humane Anteile rekombinant ersetzt. Durch intensive Forschungsaktivitäten konnten in jüngster Zeit auch vollständig menschliche Antikörper entwickelt werden (s. auch Kapitel 5, (Voll-)Humane Antikörper). Die Antikörper werden dabei nach einem System benannt, bei dem die Endung (-omab, -ximab, -zumab oder -umab) Aufschluss über die Herkunft von Maus oder Mensch gibt (Abb. 14).

Die eingeschleusten Gene kodieren die Spezifität und damit den Therapiezielort für den Antikörper. Für die Wirtschaftlichkeit des Herstellprozesses ist essenziell, dass die ausgewählte Produktionszelllinie sehr hohe Zelldichten erreichen und große Mengen an Antikörpern produzieren kann. Gute Produktionszelllinien besitzen eine Produktivität von > 30 pg Antikörper pro Zelle pro Tag und können bei mehr als 2 g Antikörperprodukt pro Liter Zellkultur im Produktionsfermenter mehr als 20 kg Antikörper pro Ansatz in einem zweiwöchigen Herstellungsgang produzieren.

Ein limitierender Faktor für den Produktdurchsatz von Herstellanlagen ist in vielen Fällen der nachgeschaltete Prozess zur Reinigung der Antikörper. Automatisierte Screeningverfahren zur Entwicklung effizienter chromatografischer Reinigungsverfahren, neue Trennprinzipien und neuartige Verfahren werden eingesetzt, um die Engpässe bei der Reinigung der Antikörper in Hochdurchsatz-Herstellverfahren zu beseitigen.

Antikörper werden häufig hochdosiert eingesetzt (bis zu 0,5 g pro Anwendung). Ein automatisiertes Screening von Formulierungshilfsstoffen mit proteinstabilisierender Wirkung und die Auswahl geeigneter Umgebungsbedingungen (Puffer) ermöglichen stabile Darreichungsformen für Antikörper, die gekühlt (+2 °C bis +8 °C) länger als zwei Jahre stabil bleiben. Hochkonzentrierte Antikörperlösungen können flüssig in patientenfreundlicher Applikationsform mittels Fertigspritze als Injektion zur Therapie verabreicht werden. Andere Applikationsformen, wie z. B. die nadelfreie Injektion von Antikörpern oder die

Anwendung über die Lunge, befinden sich derzeit in der Entwicklung.

4.3 Wie wirken therapeutische Antikörper?

Ein Antikörper bindet spezifisch über die beiden „Armspitzen“ des „Y“ ein Antigen, das wie das Schloss zu seinem Schlüssel passt. Für therapeutische monoklonale Antikörper gibt es eine ganze Reihe von Ansatzpunkten:

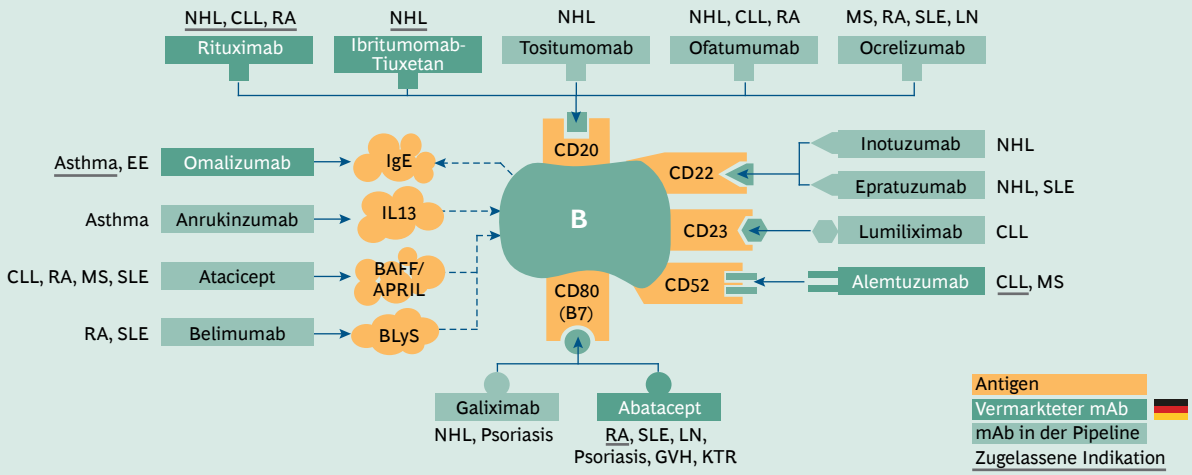
- Sie können sich an Boten- oder Entzündungsstoffe binden und deren Wirkung dadurch neutralisieren.
- Sie können an Strukturen (z. B. Rezeptoren) auf Zelloberflächen binden, diese dadurch blockieren und so das Auswandern von Entzündungszellen aus dem Blut ins Gewebe verhindern.
- Sie können an Strukturen binden, die anschließend den Zelltod (Apoptose) auslösen.
- Sie können an Infektionserreger binden und diese damit für das Immunsystem markieren, so dass die Erreger infolgedessen vom Immunsystem zerstört werden.

4.3.1 Die B-Zelle als wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt

Dem B-Lymphozyt kommt in seiner dualen Rolle als potenzieller Produzent von Antikörpern sowie als T-Zell-aktivierende, Antigen-präsentierende Zelle eine bedeutende Funktion im menschlichen Immunsystem zu. Wie in Kapitel 4.1 schon erwähnt, treten aber auch bei B-Zellen manchmal Fehlfunktionen auf. So können fehlgesteuerte B-Zellen sowohl für bestimmte Leukämieformen (krankhafte Vermehrung der B-Zellen) als auch über die Ausschüttung von Antikörpern gegen körpereigene Strukturen (Autoantikörper) für Autoimmunerkrankungen verantwortlich sein. Aus diesem Grund ist die B-Zelle selbst ein wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt geworden.

Die meisten B-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche das Markermolekül CD20. Gegen diese Struktur wurde der therapeutische mAb **Rituximab** entwickelt, welcher die B-Zellen in ihrer Entwicklung stoppt und großteils auch eliminiert. Dadurch werden sowohl entartete B-Zellen als auch Autoantikörper-produzierende B-Zellen ausgeschaltet. Rituximab hat so bei verschiedenen hämatologischen Krebsformen, die von B-Zellen ausgehen (z. B. Non-Hodgkin-Lymphom), ebenso Wirksamkeit gezeigt wie bei der Autoimmunerkrankung Rheumatoide Arthritis. Wie in Abbildung 15 ersichtlich, gibt es noch eine Reihe weiterer

Abb. 15: Die B-Zelle selbst ist wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt



Abkürzungen: CLL – Chronische Lymphatische Leukämie; EE – Eosinophile Ösophagitis; GvH – Graft-vs.-Host-Reaktion; KTR – Nierentransplantatabstoßung; LN – Lupus Nephritis; MS – Multiple Sklerose; NHL – Non-Hodgkin-Lymphom; RA – Rheumatoide Arthritis; SLE – Systemischer Lupus Erythematosus
Anmerkung: Indikationen in Entwicklung stellen eine Auswahl dar
Quelle: www.clinicaltrials.gov; BCG-Analyse

mAbs, die CD20 als Antigen erkennen, darunter das humanisierte **Ocrelizumab** (getestet in fortgeschrittenen klinischen Studien gegen Rheumatoide Arthritis, Systemischen Lupus Erythematosus, Lupus Nephritis, Multiple Sklerose) sowie das humane **Ofatumumab** (Leukämie, Rheumatoide Arthritis). Eine andere therapeutische Strategie verfolgen die beiden in murinen Zellen entwickelten mAbs **Ibritumomab-Tiuxetan** und **Tositumomab**. Sie „transportieren" ein an sie gebundenes radioaktives Molekül zu von B-Zellen stammenden Lymphomen und ermöglichen damit eine zielgenaue „Bestrahlung vor Ort". Ibritumomab-Tiuxetan ist gegen Non-Hodgkin-Lymphom bereits in Europa und den USA zugelassen, Tositumomab bisher erst in den USA.

B-Zellen tragen nur für eine gewisse Zeit ihrer Entwicklung den CD20-Marker auf der Oberfläche. Die eigentlichen Autoantikörper-Produzenten (ausdifferenzierte B-Plasmazellen) weisen ihn nicht mehr auf und können daher von mAbs, die an CD20 binden, nicht eliminiert werden. Innovative Ansätze sollen diese therapeutische Lücke schließen helfen. Ein Ansatz an der B-Zelle, der zu berechtigter Hoffnung Anlass gibt, ist die Beeinflussung von Signalwegen, über die pathologische B-Zellen aktiviert und am Leben gehalten werden. Die Blockade der entsprechenden Signalrezeptoren bzw. von deren Liganden stellt eine wichtige therapeutische Option dar. Innovative Arzneimittelkandidaten mit dieser Wirkung sind **Atacicept** (Fusionsprotein aus TACI – einem B-Zellen-Rezeptor für Aktivierungsfaktoren – und dem Fc-Teil von IgG zum „Abfangen" der B-Zellen-aktivierenden Faktoren APRIL und BAFF) und der mAb **Belimumab**. Die Kandidaten werden derzeit in Phase-II/III-Studien bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (z. B. Rheumatoide Arthritis und Systemischer Lupus Erythematosus) und CLL (Atacicept) geprüft.

Gegen ein weiteres Oberflächenantigen (CD22), das typischerweise auf B-Zellen vorkommt, richtet sich der Antikörper **Epratuzumab**, der sich in ersten Studien bei Leukämien und bei Systemischem Lupus Erythematosus erfolgreich gezeigt hat. **Inotuzumab-Ozogamicin** ist ein in Entwicklung befindlicher mAb, an den ein Zellgift (Calicheamicin) gekoppelt ist, das nach Bindung des Antikörpers an CD22 den programmierten Zelltod (Apoptose) auslöst und dadurch die Zelle zerstört.

Ein Übertragungsweg der Kommunikation zwischen B- und T-Zellen wird durch das Fusionsprotein Abatacept (Fusionsprotein aus dem Oberflächenprotein CTLA4 auf T-Zellen und dem Fc-Teil von IgG) und den monoklonalen Antikörper Galiximab gehemmt. **Abatacept** ist in den USA und Europa für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen, **Galiximab** befindet sich in klinischen Studien zur Behandlung von NHL und Psoriasis.

Das therapeutische Wirkprinzip von **Alemtuzumab** ist die Beseitigung von Immunzellen über die Bindung an CD52, das auf T- und B-Zellen lokalisiert ist. Nach der Zulassung für die Leukämietherapie wird es jetzt auch in klinischen Studien gegen Multiple Sklerose erprobt.

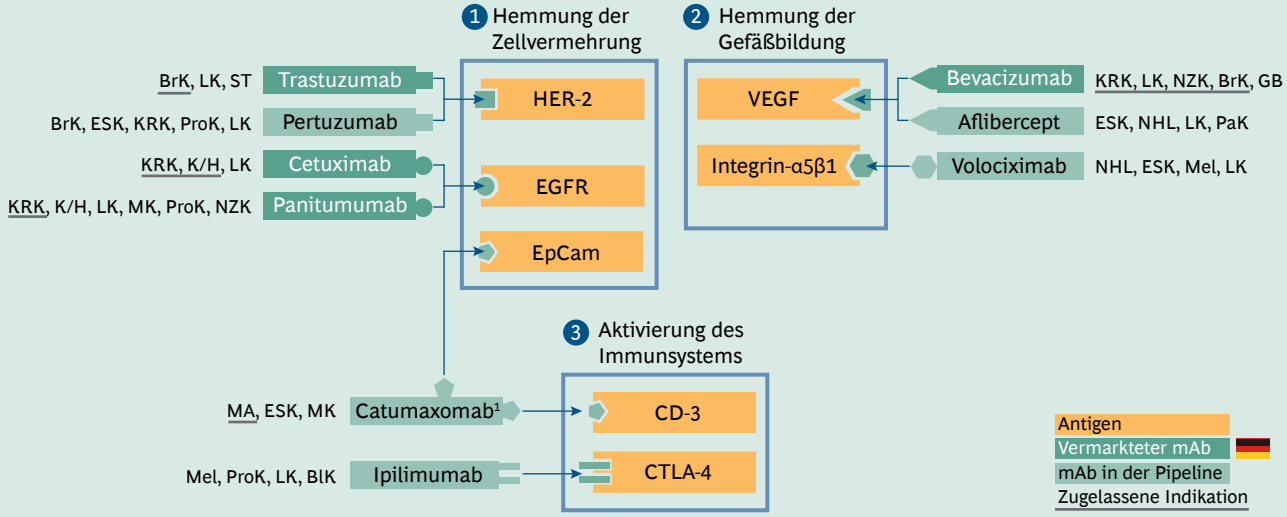
Ein weiteres Oberflächenprotein reifer B-Zellen und Leukämiezellen (bei chronischen Leukämien) ist CD23. Der mAb **Lumiliximab** hat eine hohe Affinität zu diesem Antigen und befindet sich in einer kombinierten Phase-II/III-Studie gegen CLL (Chronische Lymphatische Leukämie).

Die Entwicklung mehrerer innovativer monoklonaler Antikörper gegen ein und dieselbe Zielstruktur ist aus verschiedenen Gründen sinnvoll und nutzt den Patienten. So unterscheiden sich die Antikörper hinsichtlich ihrer Spezifität und Affinität (Bindungsstärke). Sollten Resistenzen auftreten, hat der Arzt Ausweichmöglichkeiten. Darüber hinaus sind parallele Entwicklungsaktivitäten mit Blick auf die langen Entwicklungszeiten und das hohe Entwicklungsrisiko sinnvoll, da hierdurch die Wahrscheinlichkeit steigt, dass es ein oder mehrere Antikörper bis zur Zulassung schaffen.

4.3.2 Monoklonale Antikörper bieten innovative Therapieoptionen gegen solide Tumore

Solide Tumore sind feste und zunächst örtlich begrenzte Tumore, die von verschiedenen Organen oder Organsystemen ausgehen und gut- oder bösartig sein können. Die bösartigen soliden Tumore durchbrechen die Gewebsgrenzen, bilden Metastasen und gehören zu den Krebserkrankungen, für die monoklonale Antikörper mittlerweile auch innovative Therapieansätze darstellen. Die Bekämpfung der Tumore erfolgt auf unterschiedliche Arten, wie Abbildung 16 zeigt. Eine Gruppe von Antikörpern blockiert Rezeptoren (ErbB-Rezeptor-Familie), an die normalerweise Wachstumsfaktoren binden und die viele Tumorzellen auf ihrer Oberfläche tragen. Die mAbs hemmen durch ihre Bindung an den Rezeptor die Zellvermehrung im Haupttumor und in den Metastasen. **Trastuzumab** (siehe „Medizinische Biotechnologie in

Abb. 16: Verschiedene Wirkmechanismen bei der Tumorbekämpfung



[1] Seit April 2009 in Europa zur Behandlung von Malignem Aszites zugelassen
Abkürzungen: BlK – Blasenkrebs; BrK – Brustkrebs; ESK – Eierstockkrebs; GB – Glioblastom; KRK – Kolorektalkarzinom; K/H – Kopf/Hals-Tumore; LK – Lungenkrebs; MA – Maligner Aszites; Mel – Melanom; MK – Magenkrebs; NZK – Nierenzellkarzinom; NHL – Non-Hodgkin-Lymphom; PaK – Pankreaskarzinom; ProK – Prostatakrebs; ST – solide Tumore allgemein
HER-2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EpCam = Epithelial Cell Adhesion Molecule; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor; CTLA-4 = Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
Anmerkung: Indikationen in Entwicklung stellen eine Auswahl dar
Quelle: www.clinicaltrials.gov; BCG-Analyse

Deutschland 2007"), ein mAb, der bereits erfolgreich gegen Brustkrebs angewandt wird, sowie **Pertuzumab**, der sich noch in der klinischen Entwicklung befindet, binden beide an ErbB-2 (auch HER-2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – genannt), während **Cetuximab** (zugelassen zur Behandlung von Kolorektalkarzinom und Krebs im Kopf- und Halsbereich) und **Panitumumab** (zugelassen zur Behandlung von Kolorektalkarzinom) an ErbB-1 (auch HER-1 oder EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor – genannt) binden.

Ein weiterer Ansatzpunkt der Tumorbekämpfung besteht im Blockieren der Blutgefäßbildung. Tumore brauchen ab einem Durchmesser von ca. 1 mm eine eigene Blut- und damit Sauerstoffversorgung, um weiter wachsen zu können. Das Wachstum der Blutgefäße wird dabei von dem Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) induziert. Der mAb **Bevacizumab** neutralisiert diesen Wachstumsfaktor. Bevacizumab wird bereits bei der Behandlung von Kolorektalkarzinom und anderen Krebsarten eingesetzt. **Aflibercept** ist ein neuartiges Antikörper-Derivat; es handelt sich um ein Fusionsmolekül aus drei Proteinen. Ein Teil besteht aus zwei körpereigenen VEGF-Rezeptoren (R1 und R2), die den Wachstumsfaktor VEGF binden und somit neutralisieren. Der andere Teil stammt von einem Antikörper und vermittelt eine lange Halbwertszeit im Blut.[1] Durch dieses Fusionsprotein wird ebenfalls die Bildung der Blutgefäße und damit die Sauerstoffversorgung des Tumors blockiert. Erste positive Ergebnisse konnten in klinischen Phase-II-Studien gegen Kolorektalkarzinom[2] und Glioblastom[3] gezeigt werden. In vier Phase-III-Studien wird derzeit die Wirksamkeit von Aflibercept bei verschiedenen Krebserkrankungen überprüft.

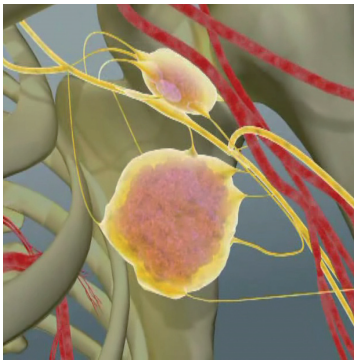
Ein weiterer Antikörper hemmt über einen anderen Signalweg ebenfalls die Blutgefäßbildung: **Volociximab** bindet an einen für die Gefäßbildung essenziellen Rezeptor – den $\alpha 5\beta 1$-Integrin-Rezeptor – und blockiert diesen dadurch.[4] Somit können Blutgefäße nicht wachsen und der Tumor verkümmert, da er nicht mit Sauerstoff versorgt wird. Positive Ergebnisse in Phase-II-Studien sind bei Nierenzellkarzinom[5] und Magenkrebs[6] publiziert. Zudem befindet sich der Antikörper auch für Lungenkrebs in der klinischen Entwicklung. An Lungenkrebs erkranken in Deutschland jährlich ca. 50.000 Menschen neu; die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre zu überleben, liegt bei lediglich 5 %.

Ipilimumab folgt einem noch anderen Ansatz, indem es T-Helfer-Zellen aktiviert. Durch seine Bindung an CTLA-4 (CD152), ein Oberflächenantigen auf T-Zellen, kann das Immunsystem den Tumor erkennen und bekämpfen.

Mit **Denosumab** wird ein weiterer innovativer Wirkmechanismus verfolgt: Dieser vollhumane monoklonale Antikörper bindet und blockiert RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), ein Protein auf der Zelloberfläche von Osteoklasten. Dadurch werden sowohl die Aktivierung als auch die Differenzierung der Osteoklasten, die für den Abbau des Knochens verantwortlich sind, gehemmt. Denosumab befindet sich derzeit im Zulassungsprozess zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sowie zur Behandlung und Prävention des Knochenverlusts infolge von Hormonsuppressionstherapie bei Prostata- oder Brustkrebs.

4.4 Therapeutischer Nutzen von Antikörpern in der Krebstherapie

4.4.1 Non-Hodgkin-Lymphom



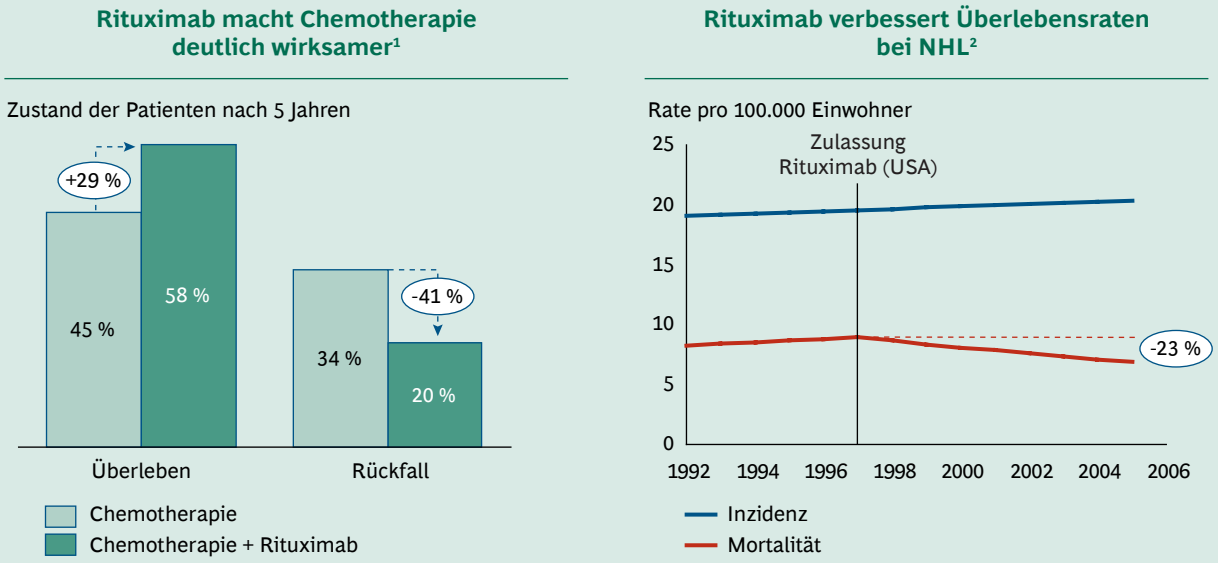
Unter dem Sammelbegriff Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) werden alle malignen Lymphome (Lymphdrüsenkrebse) zusammengefasst, die nicht die Diagnosekriterien des Hodgkin-Lymphoms erfüllen. Sie umfassen damit eine sehr heterogene Gruppe von Krankheiten. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass sich dabei Lymphozyten (weiße Blutkörperchen) unkontrolliert vermehren und sich in den Lymphknoten oder anderen Geweben sammeln. Man unterscheidet indolente (niedrigmaligne) Formen, die sich schleichend über viele Jahre entwickeln, und aggressive Formen, die bereits nach Wochen bis Monaten zum Tod führen können. Beide Typen können sowohl B- als auch T-Zellen betreffen (Wahrscheinlichkeit 80 % bzw. 20 %).[7] Die Symptome sind oft mild und reichen von schmerzlosen Lymphknotenvergrößerungen bis zu Beschwerden wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme. Die geringe Spezifität der Symptome erschwert die Diagnose, die gesichert erst nach einer Biopsie der Lymphknoten gestellt werden kann. Ursachen für die NHL-Erkrankung sind häufig genetische Mutationen oder ein geschwächtes Immunsystem, virale/bakterielle Infektionen oder bestimmte Chemikalien sowie UV-Strahlung.

Im Jahr 2004 betrug die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland 13.000. 60 % der Patienten sind männlich. In Deutschland wie auch international nimmt die Inzidenz seit über 15 Jahren kontinuierlich um ca. 0,5 % pro Jahr zu. Die Wahrscheinlichkeit, an NHL zu erkranken, steigt zudem mit dem Alter. Ein Drittel der Patienten erkrankt vor dem 60. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 bis 70 Jahren. Jährlich sterben in Deutschland etwa 5.400 Patienten an NHL. Vor allem bei den aggressiven Verlaufsformen ist eine schnelle und effiziente Behandlung geboten, da die Krankheit rasch fortschreitet.[8]

Bei niedrigmalignem NHL für asymptomatische Patienten ohne Behandlungsindikation wird als klassische Therapie „watch and wait“ angewandt – Abwarten unter aufmerksamer Beobachtung ist hier besser als eine Strahlen- oder Chemotherapie. Eine Strahlentherapie zeigt gute Ansprechraten bei follikulären Lymphomen in Anfangsstadien (lokalisierten Stadien). Die Chemotherapie dagegen ist am wirksamsten bei aggressivem NHL, da durch sie gerade schnell wachsende Tumorzellen am meisten geschädigt werden. Hier beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Spätstadien 60 %. Trotz dieser Behandlung bei aggressivem NHL kann aber die Tumorprogression nicht immer gestoppt werden, so dass als Zweitlinientherapie Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von Eigenstammzelltransplantation, eingesetzt wird.

Seit 1998 ist **Rituximab**, ein monoklonaler Antikörper, zur Therapie bei indolenten und aggressiven B-Zell-NHLs sowie CLL in Deutschland zugelassen. Der Antikörper erkennt spezifisch den Oberflächenmarker CD20 auf B-Zellen und markiert diese für das Immunsystem. Die so markierten B-Zellen werden durch das Immunsystem zerstört oder es wird deren Apoptose (programmierter Zelltod oder Selbstzerstörung) ausgelöst. Zur Erstlinientherapie wird der Antikörper in Kombination mit Chemotherapie angewendet, in der Zweit- und Drittlinie auch als Monotherapie. Dadurch kann bei indolentem NHL das Überleben signifikant verlängert[9], bei aggressivem NHL sogar die Chance auf Heilung erhöht werden. Abbildung 17 (links) zeigt, dass eine Kombination von Rituximab mit Chemotherapie deutlich wirksamer ist als Chemotherapie allein. Bei 60- bis 80-jährigen Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom

Abb. 17: Verringerung der Mortalität bei NHL seit Einführung von Rituximab



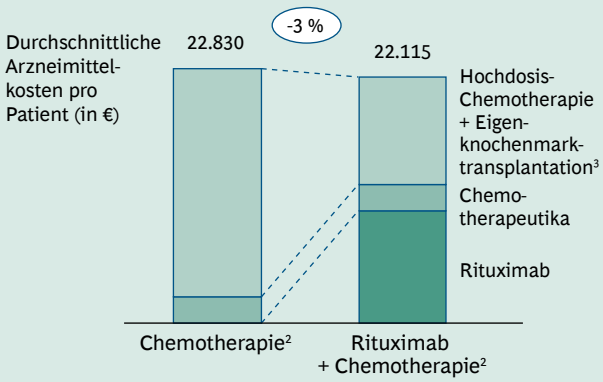
[1] Feugier, P. et al., J. Clin. Oncol. 2005; 60- bis 80-jährige Patienten mit vorher unbehandeltem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom
[2] Molina, A., Annu. Rev. Med. 2008; USA National Cancer Institute; altersadjustiert gemäß der US-Standardpopulation im Jahr 2000

(aggressive NHLs) erhöht sich die Überlebensrate nach fünf Jahren um 29 % und die Rückfallquote sinkt um 41 %.[10] Aktuellere Daten zeigen für einen 7-Jahres-Zeitraum sogar eine Erhöhung der Überlebensrate um 47 %.[11]

Der Nutzen für die Patienten wird ersichtlich, wenn man die Auswirkungen der Verfügbarkeit von Rituximab (seit 1997 in den USA, seit 1998 in Deutschland) auf 100.000 Einwohner betrachtet. Abbildung 17 (rechts) zeigt, dass trotz stetig steigender NHL-Erkrankungen die Mortalität seit der Einführung von Rituximab um 23 % abgenommen hat.[12] Für Rituximab konnte zudem belegt werden, dass der Einsatz des Antikörpers vergleichsweise kosteneffektiv ist.[13] Zum einen sind teure Folgetherapien (hochdosierte Chemotherapien und Eigenknochenmarktransplantationen) dank der hohen Wirksamkeit des Antikörpers seltener notwendig. Für die 18- bis 60-Jährigen mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom wurde nachgewiesen, dass durch die Kombinationstherapie (Chemotherapie plus Rituximab) keine Zusatzkosten im Vergleich zur reinen Chemotherapie entstehen. Die direkten Kosten pro Patient liegen aufgrund geringerer Folgekosten (weil weniger Folgetherapien benötigt werden) sogar etwas niedriger (Abb. 18).[14]

Zusätzlich werden indirekte Kosten eingespart, die ca. 40 – 50 % der Gesamtkosten ausmachen.[15] Durch eine niedrigere Mortalität bzw. bessere Heilungschancen wer-

Abb. 18: Therapiekombination mit Rituximab verursacht keine Zusatzkosten



[1] Für 18- bis 60-jährige Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom berechnet
[2] CHOP [3] Wenn Erstlinientherapie nicht anschlägt, wird meist als „Rettungstherapie" eine hochdosierte Chemotherapie in Kombination mit autologer Knochenmarktransplantation notwendig
Quelle: Ferrara, F. und Ravasio, R., Clin. Drug Investig. 2008

Monoklonale Antikörper – Hoffnung für Patientinnen mit Brustkrebs

Hilde Schulte,
Bundesvorsitzende der Frauenselbsthilfe nach Krebs Bundesverband e. V.

Eine Krebserkrankung ist nach wie vor trotz aller Fortschritte in der Medizin eine lebensbedrohliche Erkrankung, deren Behandlung mit einschneidenden Maßnahmen verbunden ist. Waren lange Zeit Operation, Chemotherapie und Bestrahlung die einzige Antwort der Medizin, so sind im Bereich Brustkrebs in den vergangenen Jahren neue Substanzen auf den Markt gekommen, die für betroffene Frauen die Chancen auf Heilung erhöhen, das Risiko auf ein erneutes Auftreten der Erkrankung verringern und den Zeitraum des krankheitsfreien Überlebens verlängern.

Zunächst haben sich die Antiöstrogene einen Platz in der Therapie des Mammakarzinoms erobert. Seit Anfang der 1990er Jahre wurden sie sehr häufig von Ärzten verordnet und konnten bei hormonsensiblem Brustkrebs die Rückfallquote senken und die Lebensdauer erhöhen. Die Aromatasehemmer erweiterten das therapeutische Arsenal bei der Behandlung von Frauen mit Brustkrebs. Sie stellen für Frauen nach den Wechseljahren mit hormonempfindlichem Brustkrebs eine vielversprechende Option dar. In zahlreichen Studien wurde untersucht, ob bzw. wann ein Wechsel von einem Antiöstrogen zu einem Aromatasehemmer sinnvoll ist. Hierzu gibt es Empfehlungen in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms und bei den Fachgesellschaften. Dennoch sind viele Fragen offen, die sich erst in einigen Jahren werden beantworten lassen.

Ein Durchbruch in der Therapie bestimmter Brustkrebspatientinnen war die Einführung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab im Jahr 2000. Etwa 20 – 30 % der Patientinnen profitieren von der Therapie mit diesem Antikörper, da sie HER2-positive Tumore aufweisen, die als besonders aggressiv und schnellwachsend gelten. In der Regel wird der Antikörper bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit einem Chemotherapeutikum verabreicht und verstärkt die tumorhemmende, Metastasen-verkleinernde Wirkung. Im Jahre 2006 wurde Trastuzumab auch für die adjuvante Therapie bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium zugelassen.

Monoklonale Antikörper ermöglichen zielgerichtete Therapien und sind vielversprechende Entdeckungen, die auf die Zukunft hoffen lassen. Es gilt herauszufinden, welche Therapie bei welcher Patientin anspricht und auf welche Therapie verzichtet werden kann, wenn diese das Tumorgeschehen nicht beeinflusst. Mit dieser Kenntnis würden immense Kosten eingespart, aber vor allen Dingen Frauen viel Leid erspart bleiben. Trastuzumab ist hier ein gutes Beispiel, da es einen Test gibt, mit dem die Patientinnen, die von dem monoklonalen Antikörper profitieren können, vor der Therapie herausgefiltert werden.

Es liegt auf der Hand, dass Medikamente, die stark in körpereigene Vorgänge eingreifen und Brustkrebs bekämpfen sollen, auch unerwünschte Wirkungen auslösen können. Diesen Nebenwirkungen sollte mehr Beachtung geschenkt, die Frauen sollten besser über die Nebenwirkungen aufgeklärt werden und medizinische Unterstützung und Hilfe, die für diese Situation zur Verfügung stehen, erfahren.

Bei aller Anerkennung und Wertschätzung gegenüber den Leistungen der pharmazeutischen Industrie wünschen sich viele Patientinnen und Patienten verstärkte Forschung und Weiterentwicklung des medizinischen Verständnisses, um nicht nur krankheitsbezogen zu agieren, sondern die Ganzheitlichkeit des Menschen im Blick zu haben. Dabei sollten auch neue Medikamente und Therapien gegen Brustkrebs entwickelt werden, die signifikant besser wirksam gegenüber der bisherigen Standardtherapie sind und ein verbessertes Nebenwirkungsspektrum aufweisen.

Und zu guter Letzt: Weder die Machbarkeit in der Medizin noch die Finanzierbarkeit dürfen sich negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen auswirken.

den gerade bei jüngeren NHL-Patienten Produktivitätsausfälle verhindert. Diese Kosteneffektivität von Rituximab wurde für die häufigsten Subtypen von B-Zell-NHLs bestätigt.[16]

Ein weiterer für NHL zugelassener Antikörper ist **Ibritumomab-Tiuxetan**, ebenfalls ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, der über ein molekulares Verbindungsstück mit radioaktivem Yttrium-90 gekoppelt ist. Er kommt bei Lymphompatienten zum Einsatz, bei denen nach der ersten Stufe der chemotherapeutischen Behandlung eine Remission (Verringerung der Zahl der Krebszellen) eingetreten ist; der Antikörper wird als Konsolidierungstherapie zur Verbesserung der Remission verabreicht. Er wird auch verwendet bei Patienten, bei denen Rituximab nicht mehr wirkt oder die Krankheit nach einer Rituximab-Behandlung wieder aufgetreten ist.

Zudem befindet sich mit **Epratuzumab** ein weiterer mAb in Phase II der Entwicklung, der einen anderen Oberflächenmarker auf den B-Zellen erkennt, in diesem Fall CD22. In ersten Studien weist er eine starke Wirkung bei Rückfällen (Rezidiven) nach Chemotherapie auf und ist auch in Kombination mit Rituximab bei wiederkehrendem (rezidiviertem) NHL wirksam und gut verträglich.[17,18] Das lässt hoffen, in Zukunft noch weitere innovative Therapieansätze für die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome zur Verfügung zu haben.

Die dargestellten Antikörper sind prädestiniert für Indikationserweiterungen über ihre jeweilige Erstindikation hinaus. So können durch die Erkennung von CD20 bzw. CD22 auf den B-Zell-Oberflächen noch andere Krankheiten mit derselben molekularen Ursache therapiert werden. Rituximab beispielsweise wurde 2006 auch zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen.

4.4.2 Kolorektalkarzinom (Darmkrebs)

Darmkrebs kann den Dickdarm (Kolon) oder den Enddarm (Rektum) befallen – daher der Name Kolorektalkarzinom. Der Krebs kann sich über Vorstufen aus gutartigen Schleimhautwucherungen (Polypen) entwickeln. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Die natürliche Wachstumskontrolle der Zellen kann z. B. durch genetische Mutationen, aber auch durch Umwelteinflüsse wie Rauchen, Alkohol, falsche Ernährung (viel Fett, wenig Ballaststoffe) gestört werden.

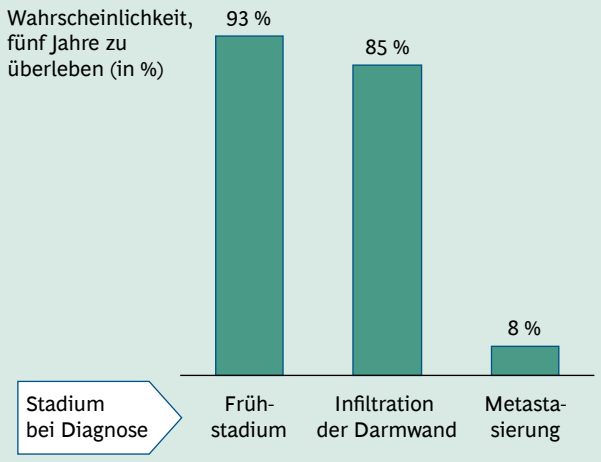
Das Kolorektalkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland.[8] Jährlich gibt es 73.000 Neuerkrankungen und 28.000 Todesfälle. Dabei steigt die Inzidenz mit dem Alter. Bei den 45- bis 49-Jährigen treten 27 neue Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr auf, bei den über 75-Jährigen bereits 1.400. Durch den demografischen Wandel wird sich also die Zahl der Neuerkrankungen in Zukunft noch weiter erhöhen. Insgesamt erkranken 5 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs.[19]

Eine frühe Diagnose ist durch Vorsorgeuntersuchungen möglich. Ab 55 Jahren werden von den Krankenkassen entweder zwei Darmspiegelungen innerhalb von zehn Jahren oder ein Test auf Blut im Stuhl alle zwei Jahre erstattet. Früherkennung erhöht die Heilungschancen. So beträgt die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre zu überleben, im Frühstadium 93 %, bei Metastasierung lediglich noch 8 % (Abb. 19).[20]

Wenn der Tumor symptomatisch Organfunktionen beeinträchtigt, muss er operativ entfernt werden, wobei evtl. ein künstlicher Darmausgang gelegt werden muss. Dieser Eingriff kann zur Heilung führen, wenn sich noch keine Metastasen gebildet haben. Die Strahlentherapie kann nur bei Enddarmkarzinomen angewandt werden. Zur Chemotherapie greift man, wenn das Karzinom bereits Metastasen gebildet hat und nicht operativ entfernt werden kann. Durch ihre starken Nebenwirkungen ist diese Therapieform aber für die Patienten sehr belastend. Alle drei Therapien sind meist nicht ausreichend, um das Tumorwachstum zu stoppen.

Patienten mit Darmkrebs stehen darüber hinaus mittlerweile drei verschiedene monoklonale Antikörper zur Verfügung, die in Kombination mit Chemotherapie zum Einsatz kommen. Die Antikörper steigern den Effekt der Chemotherapie bei wenig zusätzlichen Nebenwirkungen.

Abb. 19: Früherkennung bei Darmkrebs erhöht die Heilungschancen



Quelle: Bracht, K., Pharmazeutische Zeitung 08/2008

Der monoklonale Antikörper **Bevacizumab** neutralisiert den gefäßbildenden Wachstumsfaktor VEGF. Dadurch wird das Wachstum der Blutgefäße gehemmt, die ansonsten den Tumor mit Blut versorgen. Dies führt zur Kontrolle des Tumors und der Metastasen. Die Wirksamkeit des Antikörpers ist unabhängig vom Status des Biomarkers KRAS.[21] Durch die Behandlung mit Bevacizumab als Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie wird eine signifikante Verlängerung der Zeitspanne bis zur Wiederkehr des Karzinoms (Progressionsfreiheit) und des Überlebens erreicht.[22]

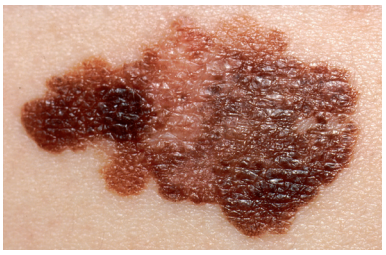
Zwei weitere mAbs blockieren den Rezeptor für den Wachstumsfaktor EGF auf den Tumorzellen.[23] Sie wirken spezifisch bei Patienten mit nicht-mutiertem KRAS-Gen (dem sogenannten „Wildtyp“) und hemmen direkt das Wachstum des Tumors und der Metastasen. Der Status des Biomarkers KRAS kann dabei durch einen Gentest bestimmt werden. Der Antikörper **Cetuximab** führt hier als Monotherapie nach Versagen der Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Progressionsfreiheit und des Überlebens, aber auch als Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Progressionsfreiheit.[24] **Panitumumab** bewirkt ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Progressionsfreiheit als Monotherapie nach Versagen der Chemotherapie.[25]

Gerade bei Darmkrebs ist der medizinische Bedarf für innovative Therapien sehr hoch. Die auf dem Markt befindlichen Antikörper unterscheiden sich durch ihre verschiedenen Wirkweisen zur Hemmung des Tumorwachstums: Der Anti-VEGF-mAb hemmt die Blutgefäßbildung, die Anti-EGFR-mAbs hemmen die Zellvermehrung. Alle greifen dabei gezielt in die Krankheitsentwicklung ein. Die Identifizierung von geeigneten Biomarkern kann helfen, gezielt solche Patienten auszuwählen, bei denen die jeweiligen mAbs am besten wirken.

Da mehrere Tumorarten auf die Hemmung der EGFR-abhängigen Zellvermehrung oder der Bildung von Blutgefäßen ansprechen, wurden die entsprechenden Antikörper teilweise bereits für die Therapie anderer Krebskrankheiten zugelassen (z. B. Bevacizumab für Brust-, Lungen- sowie Nierenzellkrebs und Cetuximab für Kopf-Hals-Tumore) bzw. befinden sich in der klinischen Entwicklung dafür (z. B. für Eierstockkrebs, Magenkarzinom, Glioblastom und Gebärmutterhalskrebs).

Hierbei spricht man auch vom „Multi-Tumor-Konzept“, weil die Zielstrukturen auf verschiedenen Tumoren gleich sein können und damit von ein und demselben Antikörper erkannt werden.

4.4.3 Melanom (schwarzer Hautkrebs)



Das Melanom ist ein bösartiger (maligner) Hauttumor und entsteht aus den Pigmentzellen (Melanozyten) der Haut. Es wird auch schwarzer Hautkrebs genannt, weil er häufig wie ein sehr dunkler Leberfleck aussieht, im Unterschied zu den viel häufigeren hellen Hautkrebsformen wie Basaliom und Spinaliom (Plattenepithelkarzinome).

Das Melanom entwickelt sich bevorzugt auf Hautbereichen, die der Sonne ausgesetzt sind. Intensive Sonnenexposition mit resultierenden Sonnenbränden, insbesondere in der Kindheit, oder Exposition gegenüber künstlicher UV-Strahlung sind Risikofaktoren und potenzielle Auslöser.[26,27] Die meisten Melanome entwickeln sich dabei aus Leberflecken (Muttermale), die oft über Jahre völlig unauffällig waren. Für den Laien ist das Identifizieren von

Hautkrebs sehr schwierig, weshalb eine Vorsorgeuntersuchung durch den Hautarzt anzuraten ist.

In Deutschland gibt es jährlich ca. 15.000 Neuerkrankungen und ca. 2.300 Todesfälle. Die Inzidenz ist stark ansteigend; seit den 1980er Jahren hat sie sich verdreifacht. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren.[8] Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt durchschnittlich bei 86 %, bei Metastasierung jedoch nur bei 10 %.[28]

Die wichtigste Therapieform ist die chirurgische Entfernung des Primärtumors, bei Bedarf mit umgebendem Gewebe und Lymphknoten. Eine zusätzliche Chemotherapie kann eventuell nach der Operation verbliebene oder bereits gestreute Tumorzellen abtöten. Durch Bestrahlung können zudem, je nach Tumorstadium, eventuell verbliebene Resttumorzellen abgetötet werden. Durch Immuntherapie mit dem körpereigenen Molekül Interferon alfa (IFN-α2b) wird das Immunsystem unspezifisch zur Bekämpfung des Tumors angeregt.[27] In späteren Stadien, wenn der Tumor bereits Metastasen in Haut, Lymphknoten und inneren Organen gebildet hat, ist die Chance auf eine Heilung gering. Die verwendeten Therapien führen in der Regel nur eine zeitweilige Besserung herbei. Seit 2001 wurden keine neuen therapeutischen Ansätze zugelassen.[29]

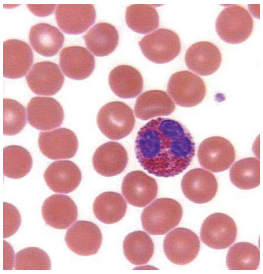
Seit kurzem liegen aber erste vielversprechende Daten für eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper **Ipilimumab** vor. Dieser humane Antikörper bindet an das Oberflächenprotein CTLA-4 auf den T-Helferzellen.[30] Da Tumore aus körpereigenen Zellen bestehen, werden sie nur durch wenige T-Zellen als „entartet“ erkannt. Dies ist für eine ausreichende Immunantwort zu wenig. Ipilimumab verhindert durch die Bindung an CTLA-4, dass diese T-Zellen inaktiviert werden, und ermöglicht somit, dass sie die Tumorzellen erkennen und abtöten können. Ipilimumab befindet sich als Monotherapie und in Kombination mit Chemo- oder Immuntherapie in Phase II/III der klinischen Entwicklung.[30]

Prinzipiell ist darüber hinaus denkbar, dass der Wirkmechanismus von Ipilimumab auch bei weiteren Tumorarten funktionieren kann („Multi-Tumor-Konzept“).[31] So wird der Antikörper derzeit für die Therapie weiterer Krebsarten, wie z. B. Prostata-, Lungen- und Blasenkrebs, klinisch getestet.

4.5 Therapeutischer Nutzen von Antikörpern bei seltenen Krankheiten

In Europa wird jede schwere Krankheit, von der maximal fünf von 10.000 Einwohnern betroffen sind, als seltene Krankheit definiert. Etwa 30 Millionen Menschen in Europa leiden an einer von rund 6.000 seltenen Krankheiten; ca. 4 Millionen von ihnen leben in Deutschland.

4.5.1 Hypereosinophiles Syndrom (HES)



Eine dieser seltenen Krankheiten ist das Hypereosinophile Syndrom (HES). Es gehört nach der WHO-Klassifikation zur Gruppe der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN, chronische Bluterkrankungen der myeloischen Reihe). HES definiert sich über ein verändertes Blutbild mit einer lang anhaltenden erhöhten Anzahl an eosinophilen Granulozyten (länger als sechs Monate > 1.500 pro μl Blut) und auftretende Organschäden oder -dysfunktion, ohne dass eine andere Ursache ersichtlich ist.[32] Die erhöhte Anzahl an Eosinophilen kann dabei verschiedene Ursachen haben, weshalb man bestimmte Subtypen unterscheidet.[33] M-HES (Myeloproliferatives HES) kann durch genetische Veränderungen in den Stammzellen entstehen (z. B. Entstehung eines Fusionsgens F/P$^+$ aus den zwei Genen FIP1L1 und PDGFRA). Bei L-HES (Lymphozytäres HES) wird die Überproduktion an Eosinophilen durch ausgeschüttetes IL-5 der T-Lymphozyten induziert. Idiopathisches HES hat andere, bislang unbekannte Ursachen.

Die auftretenden Symptome können je nach Ausprägung der Krankheit in verschiedenen Organen auftreten[34]: an der Haut (als Entzündungen, juckende Läsionen, Ekzeme, Geschwüre), im Nerven- oder Herz-Kreislauf-System (Herzversagen, Schäden an den Herzklappen), in der Lunge (Atemnot), im Magen-Darm-Trakt (Entzündungen) oder im Blut (Blutarmut, Gerinnungsstörungen).

Es existieren keine Studien zur Prävalenz und Inzidenz für alle HES-Subtypen. Aufgrund der Seltenheit und des heterogenen Krankheitsbilds wird HES wahrscheinlich vielfach nicht erkannt. So lassen sich nur für bestimmte Erscheinungsformen von HES Zahlen ableiten. Umgerechnet von für die USA publizierten Zahlen sind in Deutschland ca. 750 Menschen von Hypereosinophiler

Ösophagitis (Entzündung der Speiseröhre) betroffen[35], ca. 390 Menschen von durch HES ausgelöster Chronischer Eosinophiler Leukämie[32] und ca. 500 von anderen diagnostizierten HES-Erscheinungsformen. Die gesamte Prävalenz ist unbekannt. HES betrifft zu 70 – 90 % männliche Patienten.[34]

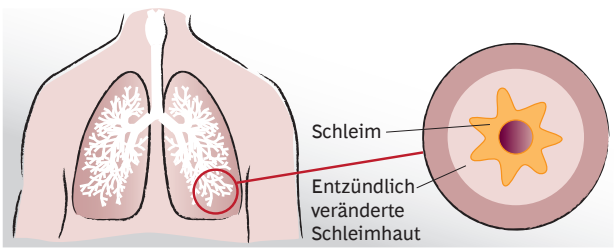
Als Basistherapie werden bei allen HES-Subtypen Kortikoide eingesetzt. Diese haben aber bei dauerhafter, hochdosierter Anwendung starke Nebenwirkungen. Oft ist ein zweites Therapeutikum notwendig, um die Kortikoiddosis so gering wie möglich zu halten oder falls die Kortikoide nicht ansprechen. Verwendet wird beispielsweise Interferon alfa (IFN-α), das die Anzahl der Eosinophilen reduzieren kann, oder – bei der Subgruppe M-HES (F/P$^+$, Fusionsgen-positiv) – der Tyrosinkinasehemmer Imatinib.[34]

Mepolizumab, ein monoklonaler Antikörper, der hochspezifisch auf Eosinophile wirkt, befindet sich bereits in der Zulassungsphase. Er wurde vor allem bei den F/P$^-$-Formen (Fusionsgen-negativ) von HES erprobt und ist somit komplementär zu Imatinib. Der Antikörper neutralisiert Interleukin 5 (IL-5), das als Aktivator und spezifischer Wachstumsfaktor für die Eosinophilen dient.[36, 37, 38] Dadurch wird die Anzahl an Eosinophilen im Blut und in den Organen effektiv reduziert, was in einigen Fällen zu anhaltender Symptomreduktion führt (bis zu 17 Monate nach letztmaliger Infusion).

Omalizumab – ein Antikörper, der bereits bei schweren Asthmaerkrankungen zum Einsatz gelangt (siehe Abschnitt 4.6.1) – befindet sich für die HES-Form Eosinophile Ösophagitis in klinischen Phase-II-Studien.[39]

4.6 Therapeutischer Nutzen von Antikörpern bei weiteren Erkrankungen

4.6.1 Asthma

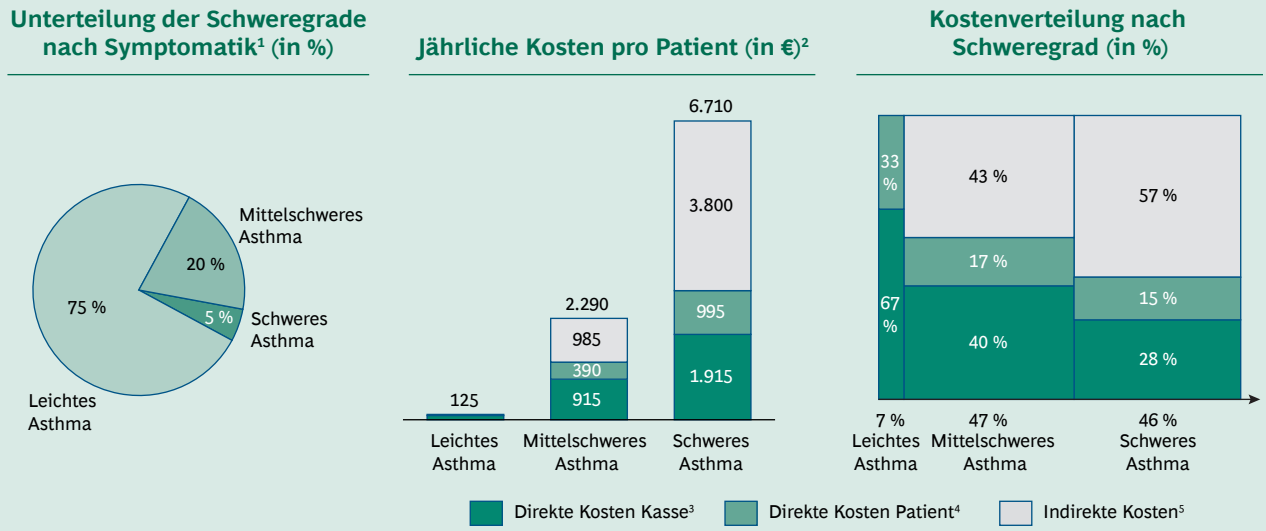


Asthma bronchiale ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege mit dauerhaft bestehender Überempfindlichkeit. Ausgelöst wird sie durch eine gesteigerte Immunreaktion in den Bronchien (unteren Atemwegen), die die Luftröhre mit der Lunge verbinden. Man unterscheidet zwischen allergischem (extrinsischem) Asthma und nicht-allergischem (intrinsischem) Asthma. In Reinform kommen diese Erkrankungen jedoch nur bei etwa 10 % der Asthmapatienten vor; bei der Mehrheit werden Mischformen beobachtet.[40] Beim allergischen Asthma wird bei entsprechender genetischer Veranlagung eine Atopie (krankhaft erhöhte Bildung von IgE-Antikörpern) durch äußere Reize (Allergene) ausgelöst. Das nicht-allergische Asthma kann hingegen durch andere Reize verursacht werden: Infektionen, meist der Atemwege, Medikamentenunverträglichkeiten, Einwirkung von giftigen (toxischen) oder irritierenden Stoffen (z. B. Lösungsmittel, Weichmacher) und besondere körperliche Anstrengung sind mögliche Ursachen. Manche Zusammenhänge und weitere Ursachen sind zurzeit noch nicht geklärt.

In Deutschland sind etwa 9 – 14 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen von Asthma betroffen. Das sind ca. 4 Millionen Patienten insgesamt, wobei ca. 3 Millionen (75 %) leichtes Asthma haben, ca. 800.000 mittelschweres (20 %) und ca. 200.000 Patienten (5 %) an der besonders schweren und gleichzeitig schwer zu therapierenden Form leiden (Abb. 20 links). Die Unterteilung der Schweregrade erfolgt nach der Häufigkeit des Auftretens asthmatischer Anfälle. Die Symptome reichen von Überempfindlichkeit der Atemwege, Abnahme der Lungenfunktion, akut auftretender Atemnot bis hin zu Erstickungsnot, wenn keine Behandlung stattfindet. Die Bronchialschleimhaut ist entzündet, hyperreaktiv, schwillt an und produziert zähen Schleim, zudem verkrampft die Muskulatur der Bronchialwand, was dazu führt, dass die Patienten an Atemnot leiden. Bei Asthma besteht auch eine hohe Wahrscheinlichkeit für Folge- und Begleitkrankheiten. So erkranken ca. 40 % der Asthmatiker im Laufe ihres Lebens an Depressionen, leiden an Allergien oder bekommen bleibende Lungenschäden.

Bei der klassischen Behandlung von Asthma ist eine Kombinationstherapie notwendig. Zum einen werden bei akuten Anfällen sogenannte Bedarfsreliever eingesetzt. Das sind vor allem inhalative, kurzfristig wirkende β2-Mimetika, welche die verkrampfte Bronchialmuskulatur lösen, deren Wirkung aber nur Stunden anhält. Um Asthmaanfällen vorzubeugen, werden unterschiedliche langwirksame Medikamente eingesetzt, insbesondere inha-

Abb. 20: Bei Asthma verursacht ein kleiner Teil der Patienten rund 50 % der Kosten



[1] Leichtes Asthma: weniger als ein Anfall pro Tag, nachts < 1 pro Woche; mittelschweres Asthma: ca. ein Anfall pro Tag, nachts > 1 pro Woche; schweres Asthma: Anfälle häufig tagsüber und nachts [2] Inkl. Folge- und Zusatzerkrankungen [3] Inkl. Medikamenten, med. Behandlung, Rehabilitation [4] V. a. notwendige Anpassungen im Wohnumfeld/Haushalt [5] U. a. Krankheitstage, Frühverrentung, Produktivitätsausfall pflegender Eltern

Quelle: Fabel, H. und Konietzko, N., et al., Weißbuch Lunge 2005; Adcock, I. M. et al., Lancet 1998; Schramm, B. et al., Eur. Resp. J. 2003

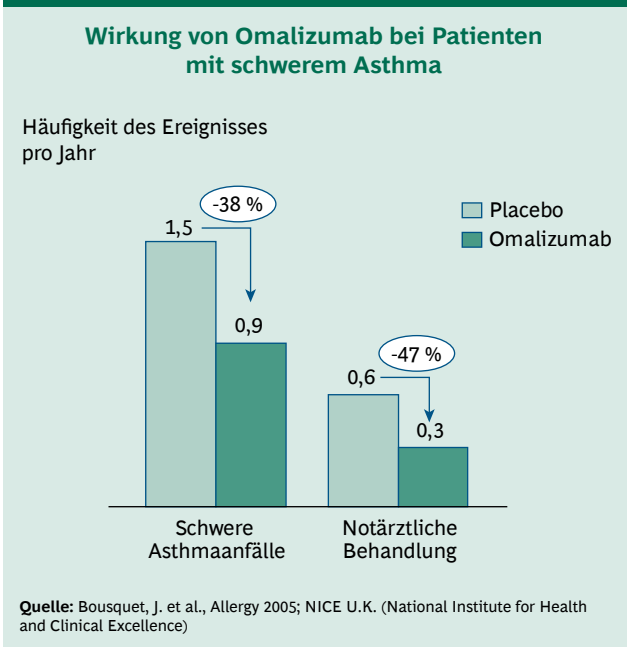
lierbare Kortikoide, die Entzündungen der Atemwege verringern; langwirkende inhalative β2-Mimetika, die einer Verkrampfung der Bronchialmuskulatur vorbeugen; Leukotrienrezeptor-Antagonisten, die sowohl die Entzündungsneigung der Atemwege reduzieren als auch das Verkrampfen der Bronchialmuskulatur verhindern. Mit dem Einsatz von Kortikoiden hat die Mortalität um ein Drittel abgenommen; allerdings können Asthmaanfälle noch immer nicht bei allen Patienten ausreichend kontrolliert werden.[41, 42]

Gerade bei der schweren Form schlägt die klassische Asthmamedikation nur unzureichend an. Die durchschnittlichen Kosten für einen Asthmapatienten liegen bei € 2.200 pro Jahr für Kinder und € 2.700 für Erwachsene. Je nach Schweregrad sind die jährlichen Kosten für Asthma inkl. Folge- und Begleiterkrankungen aber sehr unterschiedlich.[43] Die schwere Form, an der ca. 5 % der Patienten leiden, verursacht die meisten Kosten (Abb. 20 Mitte). Neben den direkten Kosten für Medikamente, medizinische Behandlung im Krankenhaus und Rehabilitation, die von den Krankenkassen erstattet werden, tragen die Patienten selbst einen erheblichen Eigenanteil, vor allem durch notwendige Anpassungen im Wohnumfeld/Haushalt (z. B. antiallergische Fußbodenbeläge). Indirekte Kosten, die durch Krankheitstage und Frühverrentungen der Patienten selbst, aber auch durch den Produktivitätsausfall pflegender Eltern entstehen, machen bis zu 57 % der Gesamtkosten aus (Abb. 20 rechts).[42, 43]

Seit 2005 ist **Omalizumab**, ein monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, gegen IgE-vermitteltes allergisches Asthma zugelassen. Omalizumab neutralisiert die körpereigenen IgE-Antikörper, die wesentlich an der Entzündungsreaktion beteiligt sind. Es wird für schwere Asthmaanfälle komplementär zur klassischen Langzeittherapie eingesetzt, wobei alle zwei bis vier Wochen eine Injektion erfolgt.[39] Bei einer Studie an Patienten mit schwerem allergischen Asthma über 28 Wochen reduzierte Omalizumab die Häufigkeit schwerer Anfälle um 38 % und die notärztlichen Behandlungen um 47 % (Abb. 21). Bei einem Großteil der Patienten verbesserte sich die Lebensqualität signifikant.[44] Zudem zeigt Omalizumab eine vergleichsweise gute Kosteneffektivität.[45]

Anrukinzumab ist ein weiterer monoklonaler Antikörper, der an das entzündungsauslösende Interleukin 13 (IL-13) bindet und dieses neutralisiert. IL-13 ist an allen typischen Symptomen von allergischem Asthma beteiligt.[46] Anrukinzumab befindet sich derzeit in Phase II der

Abb. 21: Schwere Asthmatiker profitieren am meisten von Antikörpertherapie

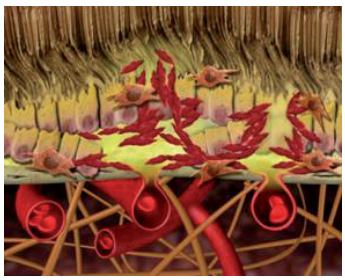


Quelle: Bousquet, J. et al., Allergy 2005; NICE U.K. (National Institute for Health and Clinical Excellence)

klinischen Entwicklung und wird gegen viele Asthmaformen getestet.[47]

Die genannten Antikörper ermöglichen komplementäre Therapien bei Asthma (Wirkung gegen IgE bzw. IL-13) mit unterschiedlicher Wirkweise und Zielgruppe und erweitern damit das verfügbare Arsenal an innovativen Therapien gegen Asthma.

4.6.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration (AMD)



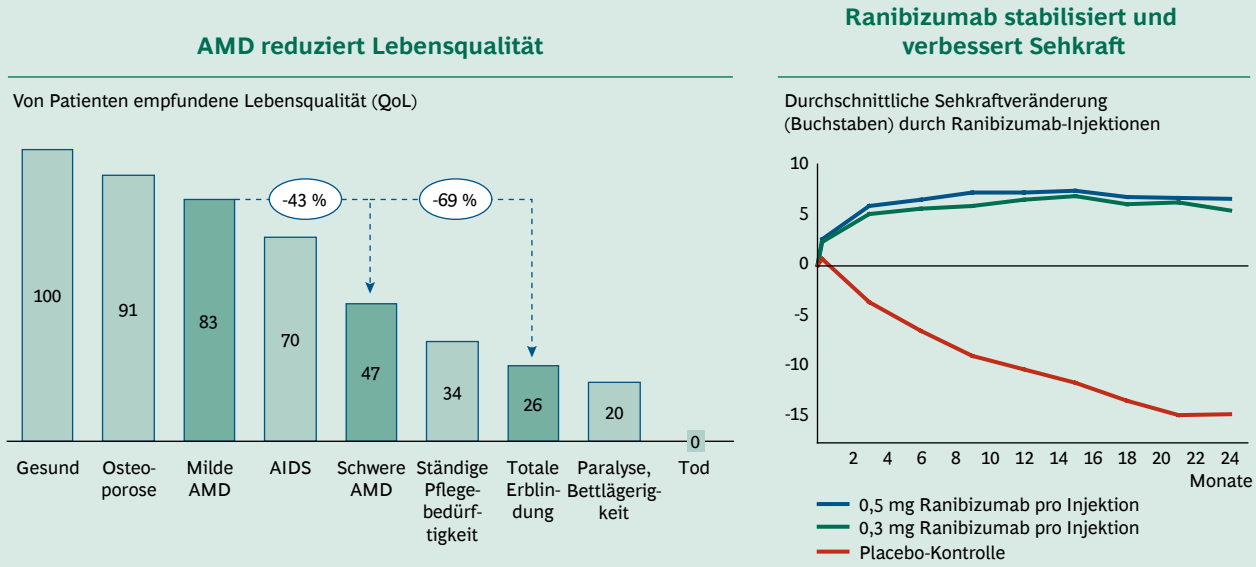
Die AMD ist eine Erkrankung der zentralen Netzhaut des Auges. Man unterscheidet die trockene AMD (85 – 90 % der Patienten) und die feuchte (neovaskuläre) AMD (10 – 15 % der Patienten).[48] Bei der trockenen AMD bilden sich Ablagerungen (Drusen) unter der Netzhaut aus, was zu einem flächigen Absterben der Netzhaut über den Drusen führen kann. Bei der feuchten AMD kommt es zur Neubildung von Blutgefäßen unter der Netzhaut. Der Austritt von Flüssigkeit aus diesen neugebildeten Gefäßen schädigt die Netzhaut. Die feuchte AMD entwickelt sich fast immer aus der trockenen AMD. Als mögliche Ursachen gelten eine genetische Disposition, Rauchen, Fettleibigkeit, Bluthochdruck und eine unausgewogene Ernährung. Auch das Alter ist ein Risikofaktor.

In Deutschland leiden 4,5 Millionen Menschen an mindestens einer Form von AMD. Die Prävalenz und die Inzidenz steigen ab dem 50. Lebensjahr exponentiell an. Jährlich erkranken 50.000 Menschen neu an der feuchten AMD. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird eine 50%ige Zunahme der Patienten im Spätstadium bis zum Jahr 2020 erwartet.[48]

Typische Symptome der feuchten AMD entwickeln sich progressiv im Alter (55+ Jahre). So kommt es zum Verlust der Sehschärfe, zur Verzerrung des zentralen Sichtfelds bis hin zum Verlust des zentralen Sichtfelds. Erblindung führt bei den Betroffenen zu einer deutlich verringerten Lebensqualität. Die Patienten werden z. T. pflegebedürftig, haben ein erhöhtes Sturz- und Unfallrisiko und können Sozial- und Freizeitaktivitäten nicht mehr wie gewohnt nachgehen. AMD im Spätstadium löst zudem bei 30 % der Patienten Depressionen aus.[49] Eine Studie, welche die von Patienten empfundene Lebensqualität (QoL = Quality of Life) bei verschiedenen Erkrankungen untersucht, kommt zu dem Ergebnis, dass bei einer milden AMD die empfundene Lebensqualität bereits um 17 % sinkt, bei einer schweren AMD sogar um 53 % (Abb. 22 links). Die Lebensqualität von Patienten mit schwerer AMD liegt damit zwischen der von an AIDS Erkrankten (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und Patienten mit ständiger Pflegebedürftigkeit.[50]

Durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Antioxidantien (Lutein + Zeaxanthin und Omega-3-Fettsäuren) konnte die Progression der AMD gebremst werden.[48] Zudem gibt es die photodynamische Therapie. Dabei wird eine lichtsensitive Substanz (Verteporfin) in die Blutbahn injiziert und anschließend durch einen Laserstrahl im Auge aktiviert. Durch eine chemotoxische Reaktion werden dabei die neuen, krankheitsbedingt entstandenen Gefäße in der Makula verschlossen. Die Leckage und das Fortschreiten der feuchten AMD werden dadurch unter Schonung des gesunden Gewebes reduziert; allerdings können unerwünschte Narben in der Netzhaut entstehen. Eine weitere Therapieoption ist die Behandlung mit Pegaptanib, einem Aptamer (einzelsträngige Nukleinsäure), das spezifisch an VEGF-A165, einen Wachs-

Abb. 22: mAb-Therapie mit Ranibizumab verbessert Sehkraft und Lebensqualität



Quelle: Brown, M.M. et al., Ophthalmology 2008; Brown, M.M. et al., Can. J. Ophthalm. 2005; MARINA-Studie: Lebensqualität der Patienten wurde durchschnittlich um 16 % verbessert; Rosenfeld, P. J. et al., New Engl. J. Med. 2006; Ranibizumab wurde in 0,5-mg- oder 0,3-mg-Dosen monatlich intravitreal verabreicht

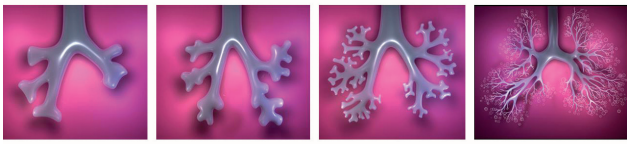
tumsfaktor zur Bildung neuer Blutgefäße, bindet. Die Blutgefäßbildung im Auge wird dadurch gehemmt, die Krankheitsprogression verlangsamt. Alle bisherigen Therapien können den Krankheitsverlauf jedoch lediglich verlangsamen, aber nicht stoppen.

Seit 2007 ist in Deutschland das monoklonale Antikörperfragment **Ranibizumab** zugelassen, das alle Isoformen von VEGF-A neutralisiert. Das Medikament wird wie Pegaptanib intravitreal (in den Augapfel) injiziert. Eine Studie zeigt, dass sich bei 9 von 10 Patienten mit feuchter AMD das Sehvermögen stabilisierte und sich bei einem Drittel der Patienten bei guter Verträglichkeit langfristig sogar verbesserte (Abb. 22 rechts). Zudem stieg die Lebensqualität der Patienten um durchschnittlich 16 %.[48, 51]

In einer sozioökonomischen Studie wurden die gesundheitsökonomischen Kosten von Patienten mit feuchter AMD mit denen von Menschen gleichen Alters ohne AMD verglichen.[52] Wenn man davon ausgeht, dass sich bei einem Großteil der Patienten die AMD-Progression durch den Einsatz von Ranibizumab stoppen lässt, könnten dadurch die Kosten für Pflege- und Sozialleistungen, die bis zu 60 % der Krankheitskosten ausmachen, gesenkt werden.

Zur Behandlung von AMD befinden sich derzeit einige neue Ansätze in der klinischen Entwicklung, darunter **Aflibercept** – ein Fusionsmolekül aus VEGF-Rezeptoren und Antikörperanteil (siehe Kapitel 4.3.2) – in Phase III.

4.6.3 Atemwegsinfektion durch Respiratorisches Syncytialvirus (RSV)



Das Respiratorische Syncytialvirus (RSV) kann bei Kleinkindern schwere Atemwegserkrankungen verursachen. Es ist weit verbreitet und die häufigste Ursache für Bronchiolitis (Entzündung der unteren Atemwege) und Lungenentzündung.[53] Circa 70 % der Neugeborenen infizieren sich bereits im ersten Lebensjahr mit dem Virus, bis zum zweiten Lebensjahr sind es nahezu 100 %. Die Übertragung erfolgt durch den Kontakt mit Infizierten über Tröpfcheninfektion. Eine Untersuchung zur RSV-Epidemiologie bei Kindern zeigt, dass sowohl Beginn (zwischen Ende September und Januar) als auch Ende der RSV-Saison (zwischen März und Juli) über Jahre hinweg ausge-

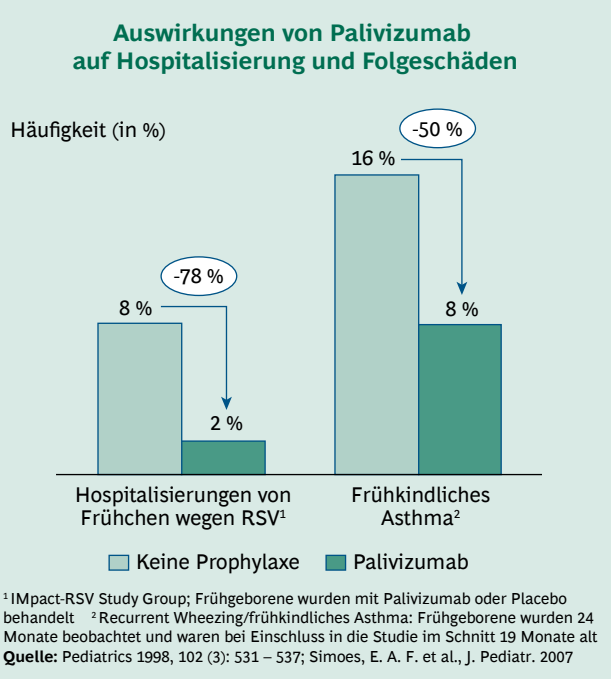
sprochen variabel waren.[54] Ein besonders hohes Ansteckungsrisiko herrscht in Krankenhäusern und Kinderkrippen. Zudem ist eine Zweitinfektion möglich, da es verschiedene RSV-Varianten gibt (Subtypen A und B), was eine vollständige Immunität nach Erstinfektion verhindert.

Die Symptome reichen von Schnupfen, Husten, Appetitlosigkeit über Fieber und Kurzatmigkeit/Keuchen bis hin zu Atemstillstand. Bei leichtem Verlauf erfolgt eine Heilung spontan nach vier bis sieben Tagen; bei schwerem Verlauf ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig. In Deutschland erfolgen ca. 100.000 Hospitalisierungen pro Jahr aufgrund einer schweren RSV-Infektion, darunter knapp 7.000 Frühgeborene und ca. 22.000 Kinder unter vier Jahren; die übrigen ca. 70.000 Patienten sind ältere Personen (> 65 Jahre).[55] Da bei Frühgeborenen die Alveolen in der Lunge noch nicht vollständig ausgebildet sind, wirken sich RSV-Infektionen bei ihnen besonders gravierend aus und können schwere und lang anhaltende Schäden verursachen. So erhöht eine RSV-Bronchiolitis in früher Kindheit die Wahrscheinlichkeit, später an Asthma zu erkranken, von 8 % auf 43 %.[56] Die Mortalität durch RSV-Infektionen ist mit 1,2 % der hospitalisierten Kinder relativ gering.[57]

Die symptomatische Therapie einer RSV-Infektion erfolgt bei Erwachsenen durch die Gabe von „Surfactants". Dies sind Aerosole zum Einatmen, die den Funktionsverlust der Lunge vermindern. Zudem kann man Sauerstoff-Helium-Gemische zuführen oder einen Nasenkatheter legen, um die Symptome zu lindern. Darüber hinaus kann eine antivirale Therapie mit Ribavirin durchgeführt werden. Diese verhindert die RSV-Vermehrung, hat aber häufig starke Nebenwirkungen und verursacht zudem hohe Kosten, da die Anwendung als Aerosol über 12 – 20 Stunden pro Tag erfolgt. Für Kinder sind diese Therapien allerdings ungeeignet.[58]

Seit 1999 ist ein monoklonaler Antikörper – **Palivizumab** – verfügbar, der Hochrisikokindern (Frühgeborene, Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder schweren angeborenen Herzfehlern) durch intramuskuläre Injektionen während der RSV-Saison verabreicht wird.

Abb. 23: Palivizumab verringert Hospitalisierung und Folgeschäden durch RSV



[1] IMpact-RSV Study Group; Frühgeborene wurden mit Palivizumab oder Placebo behandelt [2] Recurrent Wheezing/frühkindliches Asthma: Frühgeborene wurden 24 Monate beobachtet und waren bei Einschluss in die Studie im Schnitt 19 Monate alt
Quelle: Pediatrics 1998, 102 (3): 531 – 537; Simoes, E. A. F. et al., J. Pediatr. 2007

Palivizumab verhindert über eine passive Immunisierung die Virusvermehrung und das Eindringen des Virus in Körperzellen. Er ist wirksam gegen die Mehrzahl der bekannten RSV-A- und RSV-B-Klassen sowie deren Subtypen.[53] Die Behandlung mit Palivizumab reduziert die Hospitalisierungsrate von Frühgeborenen ohne bronchopulmonale Dysplasie bei RSV-Infektion um fast 80 %.[59] Zudem vermindert sich die Wahrscheinlichkeit von frühkindlichem Asthma um 50 % (Abb. 23).[60]

Ein weiterer Antikörper, **Motavizumab**, befindet sich in Phase III der klinischen Entwicklung. Hierbei handelt es sich um einen Antikörper der zweiten Generation, eine Weiterentwicklung von Palivizumab. Seine Wirkungsweise ist ähnlich der von Palivizumab, allerdings bindet der Antikörper RSV bis zu 70-fach stärker und hemmt zudem die Virusvermehrung bereits in den oberen Atemwegen.[61, 62] So besteht die Hoffnung, dass in Zukunft Kinder noch besser vor einer RSV-Infektion geschützt werden können.

5 Ausblick

Monoklonale Antikörper, wie sie derzeit für therapeutische Zwecke eingesetzt werden, sind das Ergebnis jahrelanger intensiver Forschung und haben in vielen Bereichen die Therapiemöglichkeiten von schweren oder lebensbedrohlichen Krankheiten nachhaltig verbessert. Sie fungieren in dreierlei Hinsicht als Motor medizinischer Innovationen:

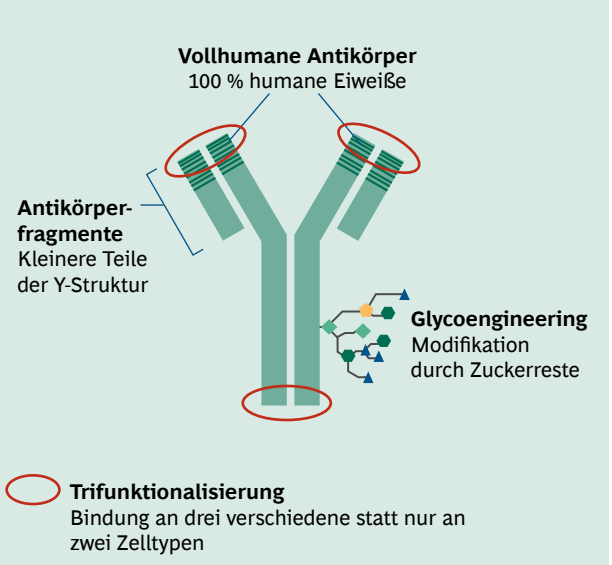
- Erstens wird bei vielen Krankheiten durch den Einsatz von mAbs therapeutisches Neuland betreten. Einige mAbs können bei Krankheiten eingesetzt werden, die vorher gar nicht oder nur schlecht zu therapieren waren. Für diese Krankheiten waren zum Teil jahrzehntelang keine neuen Wirkstoffe zugelassen worden.

- Zweitens ermöglicht die hohe Spezifität eines mAb für ein bestimmtes Antigen, mit großer Zielgenauigkeit in pathologische Prozesse einzugreifen. In manchen Fällen ist es sogar möglich, diejenigen Patienten, die am besten auf einen bestimmten Antikörper ansprechen, durch den Test auf einen bestimmten Biomarker zu definieren. Das erhöht bei den Patienten die Chance auf Heilung und erspart gleichzeitig anderen Patientengruppen eine Therapie, die ihnen nicht geholfen hätte.

- Drittens kann ein Antikörper mitunter Krankheiten mit gemeinsamer molekularer Ursache angehen. Durch eine entsprechende Erweiterung der Zulassung können somit weitere Patientengruppen von dem mAb profitieren.

Darüber hinaus gibt es eine Fülle von Forschungsanstrengungen, weitere mAbs zu entwickeln, aber auch völlig neue Antikörperderivate herzustellen und zu prüfen (Abb. 24).

Abb. 24: „Molekulare Ingenieurskunst“ kann den therapeutischen Nutzen der Antikörper weiter verbessern



Quelle: vfa-Mitgliedsunternehmen; BCG-Analyse

(Voll-)Humane Antikörper

Zunächst wurden therapeutische Maus-Antikörper entwickelt, weil dies technisch am einfachsten war. Sie werden im menschlichen Körper jedoch als „fremd“ erkannt und lösen eine Immunreaktion aus, so dass eine mehrmalige Verabreichung im Allgemeinen nicht möglich ist. Infolgedessen ging man dazu über, Antikörper zu entwickeln, die menschlichen Antikörpern immer mehr ähneln – bis

hin zur Herstellung vollhumaner Antikörper. Die ersten solcher vollhumanen Antikörper – **Adalimumab** und **Panitumumab** – sind bereits zugelassen und in Deutschland verfügbar. Ein deutsches Biotech-Unternehmen hat eine Technologieplattform aufgebaut, die darauf ausgerichtet ist, vollhumane Antikörper in vitro herzustellen. Genetische Informationen für Antikörperfragmente werden dazu in Bakteriophagen eingeschleust, die dann diese Fragmente auf ihrer Oberfläche präsentieren. Über ein spezielles Screening- und Selektionsverfahren werden aus einem Pool von 10^{10} verschiedenen Antikörpern die passenden gegen ein zuvor definiertes Antigen (z. B. CD20) ausgewählt und charakterisiert. Über weitere Optimierungen im Bereich der Antigen-bindenden Region (Abb. 12) wird die Affinität zum Antigen im Anschluss noch weiter erhöht. Zur großtechnischen Herstellung des Antikörpers erfolgt eine Transfektion des Gens in Säugetierzellen, die die produzierten Antikörper dann ins Medium sezernieren. Auf diese Weise hergestellte vollhumane Antikörper befinden sich bereits in klinischen Studien: Einer zur Behandlung von Alzheimer (**Gantenerumab**), ein zweiter gegen Knochenabbau, der durch Multiples Myelom induziert wird (**BHQ880**).

Glycoengineering

„Verzuckerte" – also mit Zuckerketten ausgestattete – Proteine bezeichnet man auch als Glykoproteine oder glykosylierte Proteine. Mittlerweile ist etwa jedes dritte zugelassene Biopharmazeutikum ein Glykoprotein, das zusätzlich zu seinem Proteingerüst über eine ganz spezifische Zuckerstruktur verfügt. Unter „Glykodesign", auch „Glycoengineering" genannt, versteht man die gezielte Beeinflussung der Glykosylierung von Proteinen. Für die gentechnische Herstellung von Biopharmazeutika werden häufig Säugerzellen verwendet, weil diese über die Fähigkeit verfügen, ein Protein nach dessen Synthese zusätzlich noch mit Zuckerketten auszustatten. Heute sind bereits rund 200 Enzyme bekannt, mit denen Säugerzellen Glykosylierungen durchführen. Die Glykodesigner setzen diese Maschinerie gezielt ein, um neuartige Glykovarianten von Arzneimitteln und auch Antikörpern zu erzeugen. Ziel ist eine bessere Wirksamkeit, indem beispielsweise die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) monoklonaler Antikörper erhöht und damit deren Aktivität gegenüber Tumorzellen gesteigert wird.

Bei dem Entwicklungskandidaten GA101 (**Afutuzumab**) wurde durch Glycoengineering der Anteil an Fucosylierungen verringert; dadurch soll die ADCC verstärkt und damit die Wirksamkeit bei NHL (Phase I der klinischen Entwicklung) erhöht werden. Zudem erkennt der Antikörper ein Typ-II-Epitop bei CD20, was zu einer verstärkten Einleitung des Zelltods führt.

Trifunktionalisierung

„Normale" Antikörper haben zwei Sorten von Bindungsstellen: die beiden identischen Antigenbindungsstellen in den variablen Regionen in den „Armspitzen" und eine weitere Bindungsstelle für Zellen der angeborenen Immunantwort (Fc, Abb. 12). Ein weiterer Kunstgriff besteht darin, Antikörper herzustellen, die Bindungsstellen sogar für drei unterschiedliche Zelltypen haben und diese zu einem Komplex zusammenführen. Die beiden Bindungsstellen in den variablen Regionen sind hier unterschiedlich, wobei eine spezifisch z. B. an ein Krebsantigen bindet, die zweite an körpereigene T-Zellen (z. B. durch Bindung an CD3) und der konstante Teil an Zellen der angeborenen Immunantwort. Die Zerstörung der Tumorzellen erfolgt somit durch zwei verschiedene Mechanismen: Die gebundenen T-Zellen leiten eine Lyse der Tumorzellen ein, und die Immunzellen der angeborenen Immunarbeit vernichten die Krebszellen über Phagozytose und Nekrose. Dabei entstehen Zellbruchstücke, die dem Immunsystem präsentiert werden: Es entsteht eine langfristige Immunität. Ein erster mAb dieser Art (**Catumaxomab** zur Behandlung von Bauchwassersucht [Malignem Aszites]) wurde im April 2009 von der Europäischen Kommission zugelassen; ein weiterer (**Ertumaxomab** zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs) befindet sich in Phase II.

Verkürzte Antikörper

Da vollständige Antikörper sehr große Moleküle sind (ca. 150 kDa), werden große Anstrengungen unternommen, um kleinere Derivate herzustellen, die nicht glykosyliert sind und kostengünstiger in einfacheren Produktionssystemen (z. B. Bakterien oder Hefen) als mAbs herzustellen sind.

Small Modular Immunopharmaceuticals bestehen nur aus den Antigen-bindenden variablen Bereichen der Fab-Region und den für die Immunzellaktivierung nötigen Bereichen der Fc-Region, die über Linker zu einer einzigen Polypeptidkette verknüpft sind. Ein Beispiel dafür ist **TRU-015**. Es bindet an CD20 auf B-Zellen und induziert deren Lyse. Der Wirkstoff befindet sich derzeit in Phase II der Entwicklung für Rheumatoide Arthritis.

Bei **Fab-Fragmenten** wird gentechnisch der gesamte Fc-Teil entfernt. Beispiele dafür sind das schon zugelassene **Ranibizumab** zur Behandlung von AMD (s. Kapitel 4.6.2) und der TNF-α-Hemmer **Certolizumab Pegol**, der sich zur Anwendung bei Rheumatoider Arthritis im europäischen Zulassungsverfahren befindet.

Diabodies bestehen nur noch aus zwei identischen Paaren der variablen Domänen des Fab-Fragments; Triabodies aus drei solcher Paare. Die rund 55 KDa großen **Bispecific T-Cell Engager** (BiTE-Antikörper) ähneln den Diabodies, bestehen jedoch aus zwei verschiedenen Paaren variabler Domänen. **Nanobodies** sind mit 15 kDa Größe noch kleiner. Es handelt sich um eine einzelne modifizierte variable Domäne einer nur aus schweren Ketten bestehenden Sonderform von Antikörpern aus Kamelen. Nanobodies sollen auch an Epitope in Vertiefungen ihrer Zielmoleküle binden können. Die ca. 13 kDa großen **Domain Antibodies** stellen Derivate einzelner variabler Domänen von schweren oder leichten Ketten menschlicher Antikörper dar. Einige dieser verkürzten Antikörper werden bereits in Phase II geprüft. Vielleicht kommt für sie außer der intravenösen auch die orale oder pulmonale Anwendung in Betracht.

Der „molekularen Ingenieurskunst“ sind also, was das Design von Antikörpern angeht, keine Grenzen gesetzt. Es gibt viele „Stellschrauben“, an denen gedreht werden kann und an denen derzeit auch schon gearbeitet wird (Abb. 24). Die zu erwartenden Therapiefortschritte bestehen vor allem in neuen therapeutischen Optionen für die betroffenen Patienten und darüber hinaus in einer einfacheren Herstellung, in stabileren Molekülen, einer weiter erhöhten Spezifität und damit in einer noch besseren Wirksamkeit bei geringerer Dosierung und noch weniger Nebenwirkungen für die Patienten.

6 Fazit

In einem turbulenten Jahr 2008, in dem die Finanz- und die damit verbundene Wirtschaftskrise auch in Deutschland viele Industrien empfindlich getroffen hat und weiterhin trifft, hat sich die medizinische Biotechnologie bislang als krisenfest erwiesen. Dies ist sicherlich auf den hohen Stellenwert der Gesundheit in der Gesellschaft zurückzuführen. Die Umsätze sind gestiegen und auch die Anzahl der Arbeitsplätze ist 2008 praktisch stabil geblieben. Das ist aber kein Grund, sorglos in die Zukunft zu blicken. Denn forschungsintensive Firmen – wie es biopharmazeutisch tätige Unternehmen par excellence sind – müssen immer wieder Standortentscheidungen überprüfen, und dabei spielen die politischen und wirtschaftlichen Rahmenbedingungen eines Landes eine zentrale Rolle.

Gerade die Unternehmen der medizinischen Biotechnologie sind aufgrund der langen Entwicklungszeiten für ihre Produkte, der hohen Kosten und hohen Ausfallquoten in einem risikoreichen Geschäftsfeld tätig, das viel Kapital benötigt. Um auch weiterhin Arbeitsplätze und Umsätze der Branche sowie vor allem den Nachschub an Innovationen zum Nutzen für die Patienten zu sichern, ist eine weitere Anpassung der Rahmenbedingungen erforderlich. Neben der Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung in Form von „Tax Credits“ sollte das Umfeld für Investoren verbessert werden, da es andernfalls zu großen Problemen bei den für die kleinen Biotech-Unternehmen essenziellen Anschlussfinanzierungen kommen wird. Hier gilt es vor allem, die starken Einschränkungen beim Verlustvortrag zurückzunehmen sowie die Wesentlichkeitsgrenze anzupassen. Diese beiden Regelungen schrecken private Kapitalgeber und Risikokapitalgeber ab, sich an der Neugründung oder Weiterfinanzierung eines Biotech-Unternehmens in Deutschland zu beteiligen, und sind auch nicht förderlich bei Übernahme beispielsweise durch große Pharmaunternehmen. Gerade im Hinblick auf die aktuelle Finanz- und Wirtschaftskrise sollte außerdem die degressive Abschreibung dauerhaft wieder eingeführt sowie die Zinsschranke aufgehoben werden.

Die in diesem Bericht ausführlich dargestellten therapeutischen Antikörper machen deutlich, wie hochinnovativ die medizinische Biotechnologie ist. Monoklonale Antikörper sind das Ergebnis jahrelanger intensiver Forschung und fungieren in vielerlei Hinsicht als Motor medizinischer Innovationen. In vielen Indikationen bieten die monoklonalen Antikörper erstmalige oder bessere Behandlungsoptionen für die Patienten, wie anhand verschiedener Krebserkrankungen, einer seltenen Krankheit und weiterer Erkrankungen wie Asthma, feuchte altersabhängige Makuladegeneration sowie Atemwegsinfektionen gezeigt werden konnte. Besonders erfreulich ist, dass im April 2009 der erste von einer Biotech-Firma in Deutschland erforschte Antikörper für den europäischen Raum zugelassen wurde; dieser wird bei einer schweren Begleiterkrankung von Krebspatienten eingesetzt, wenn die bisherige Standardbehandlung nicht oder nicht mehr anwendbar ist. Es gilt nun, alles daranzusetzen, das innovative Potenzial der medizinischen Biotechnologie bestmöglich zu nutzen – sowohl im Hinblick auf den Standort Deutschland als auch im Hinblick auf den Nutzen für die Patienten.

Abbildungsverzeichnis

1	Bedeutung von Biopharmazeutika nimmt weiter zu	9
2	Biopharmazeutika bestimmen wesentliche Therapiebereiche	10
3	Viele Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen	11
4	Nur eine Zulassung für ein Biopharmazeutikum 2008, aber bereits fünf weitere in den ersten vier Monaten von 2009	12
5	Kontinuierliches Wachstum der Biopharmazeutika-Pipeline	12
6	Impfstoffe und Krebspräparate bleiben Schwerpunkte in der Entwicklung	14
7	Deutschland weiterhin auf Platz eins in Europa bei gentechnischen Fermenterkapazitäten – Platz zwei weltweit	15
8	Zahl der Mitarbeiter auch in einem schwierigen wirtschaftlichen Umfeld bislang stabil	16
9	Zahlreiche neue Kooperationen von in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen	17
10	Meilensteine der Antikörpertherapie	18
11	Umsatz mit monoklonalen Antikörpern hat sich seit 2004 fast verfünffacht	19
12	Antikörper sind komplexe Moleküle	20
13	Von der großtechnischen Anlage zum fertigen Medikament	23
14	Heutige Nomenklatur therapeutischer monoklonaler Antikörper	24
15	Die B-Zelle selbst ist wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt	25
16	Verschiedene Wirkmechanismen bei der Tumorbekämpfung	27
17	Verringerung der Mortalität bei NHL seit Einführung von Rituximab	29
18	Therapiekombination mit Rituximab verursacht keine Zusatzkosten	29
19	Früherkennung bei Darmkrebs erhöht die Heilungschancen	32
20	Bei Asthma verursacht ein kleiner Teil der Patienten rund 50 % der Kosten	35
21	Schwere Asthmatiker profitieren am meisten von Antikörpertherapie	36
22	mAb-Therapie mit Ranibizumab verbessert Sehkraft und Lebensqualität	37
23	Palivizumab verringert Hospitalisierung und Folgeschäden durch RSV	38
24	„Molekulare Ingenieurskunst“ kann den therapeutischen Nutzen der Antikörper weiter verbessern	39

Quellen

Verwendete Bilder

Für die Erlaubnis zum Abdruck der in der Studie und auf der Titelseite verwendeten Bilder bedanken sich die Verfasser der Studie bei folgenden Unternehmen und Personen:

Titelbild: © vfa/R. Hillig (Gestaltung Ellen Treml, The Boston Consulting Group)

NHL: Ansicht des Körpers mit Knochen (grau), Blutgefäßen (rot) und lymphatischen Gefäßen (gelb); maligne B- oder T-Zellen bei Lymphomen sammeln sich in Lymphknoten (Roche)

Darmkrebs: Polyp (Ellen Treml, The Boston Consulting Group)

Melanom: National Cancer Institute, unknown photographer/artist

HES: Eosinophiler Granulozyt inmitten roter Blutkörperchen (Dr. Gwen V. Childs, Department of Neurobiology and Developmental Sciences, University of Arkansas for Medical Sciences, 4301 W Markham, Little Rock, AR 72205)

Asthma: Asthmatischer Bronchus (Schema: Novartis)

AMD: Blut und Flüssigkeit schädigen die Netzhaut im Auge (Novartis)

RSV: Stadien der Lungenreifung bei Ungeborenen; bei Frühgeborenen sind die Alveolen in den Lungen noch nicht vollständig ausgebildet (Abbott)

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMEA

Evaluate plc, EvaluatePharma

Pharmaprojects, Informa

U. S. National Library of Medicine, Publikationsdatenbank MEDLINE

Literatur

1. Aflibercept: http://www.cancer.gov/Templates/drugdictionary.aspx?CdrID=38652. *National Cancer Institute, Drug Dictionary.*
2. Tang, P. et al., Phase II trial of aflibercept (VEGF Trap) in previously treated patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): A PMH phase II consortium trial. *ASCO Annual Meeting* (2008).
3. De Groot, J. F. et al., Phase II single arm trial of aflibercept in patients with recurrent temozolomide-resistant glioblastoma: NABTC 0601. *ASCO Annual Meeting* (2008).
4. Volociximab: http://www.cancer.gov/Templates/drugdictionary.aspx?CdrID=415313. *National Cancer Institute, Drug Dictionary.*
5. Yazji, S. et al., Final results from phase II study of volociximab, an $\alpha 5\beta 1$ anti-integrin antibody, in refractory or relapsed metastatic clear cell renal cell carcinoma (mCCRCC). *ASCO Annual Meeting* (2007).

6. Evans, T. et al., Final results from cohort 1 of a phase II study of volociximab, an anti-5β1 integrin antibody, in combination with gemcitabine (GEM) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (MPC). *ASCO Annual Meeting* (2008).

7. Rummel. M. J. (Hg.), Follikuläre Lymphome, Bremen: Uni-Med Verlag 2008.

8. Robert-Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Hg.), Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage, Berlin 2008.

9. Niittyla, F. et al., Temporal analysis of sucrose-induced phosphorylation changes in plasma membrane proteins of Arabidopsis. *Mol Cell Proteomics* 6, 1711–1726 (2007).

10. Feugier, P. et al., Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 23, 4117–4126 (2005).

11. Coiffier, B. et al., Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *J Clin Oncol* 25; Abstract 8009 (2007).

12. Molina, A., A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 59, 237–250 (2008).

13. NICE: Rituximab for the treatment of follicular lymphoma. www.nice.org.uk/TA110 (2006).

14. Ferrara, F. & Ravasio, R., Cost-effectiveness analysis of the addition of rituximab to CHOP in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *Clin Drug Investig* 28, 55–65 (2008).

15. Reis, A. et al., Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *Eur J Cancer Care* (Engl) 15, 379–385 (2006).

16. Knight, C. & Maciver, F., The cost–effectiveness of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 7, 319–326 (2007).

17. Leonard, J. P. et al., Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 21, 3051–3059 (2003).

18. Leonard, J. P. et al., Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23, 5044–5051 (2005).

19. Jansman, F. G. et al., Cost considerations in the treatment of colorectal cancer. *Pharmacoeconomics* 25, 537–562 (2007).

20. Bracht, K., Kolorektalkarzinom: Neue Waffen im Kampf gegen den Krebs. *Pharmazeutische Zeitung* 8, 14–25 (2008)

21. Ince, W. L. et al., Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 97, 981–989 (2005).

22. Hurwitz, H. et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350, 2335–2342 (2004).

23. Peeters, M. et al., Anti-epidermal growth factor receptor monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: where are we today? *Oncologist* 14, 29–39 (2009).

24. Jonker, D. J. et al., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357, 2040–2048 (2007).

25. Amado, R. G. et al., Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26, 1626–1634 (2008).

26. DKFZ: http://www.krebsinformation.de/tumorarten/weitere-tumorarten/hautkrebs.php. *Hautkrebs*.

27. National Cancer Institute: http://www.cancer.gov/cancertopics/types/melanoma. *Melanoma*.

28. Böni, R. et al., Epidemiology of skin cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 23 Suppl 2, 48–51 (2002).

29. EvaluatePharma & CenterWatch.

30. Weber, J., Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist* 13 Suppl 4, 16–25 (2008).

31. Kirkwood, J. M. et al., Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 26, 3445–3455 (2008).

32. Wilkins, H. J. et al., Hypereosinophilic syndrome: an update. *Am J Hematol* 80, 148–157 (2005). (Umgerechnet für Deutschland.)

33. Klion, A. D. et al., Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 117, 1292–1302 (2006).

34. Roufosse, F. E. et al., Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2, 37 (2007).

35. Noel, R. J. et al., Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 351, 940–941 (2004). (Umgerechnet für Deutschland.)

36. Plötz, S. G. et al., Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med* 349, 2334–2339 (2003).

37. Garrett, J. K. et al., Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 113, 115–119 (2004).

38. Rothenberg, M. E. et al., Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 358, 1215–1228 (2008).

39. Pelaia, G. et al., Omalizumab in the treatment of severe asthma: efficacy and current problems. *Ther Adv Respir Dis* 2, 409–421 (2008).

40. Fabel, H. & Konietzko, N., Weißbuch Lunge, 3. neu bearbeitete Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag 2005.

41. Suissa, & Ernst, P., Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 107, 937–944 (2001).

42. Adcock, I. M. et al., New targets for drug development in asthma. *Lancet* 372, 1073–1087 (2008).

43. Schramm, B. et al., Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 21, 116–122 (2003).

44. Bousquet, J. et al., The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 60, 302–308 (2005).

45. NICE Appraisal of omalizumab for severe persistent allergic asthma. www.nice.org.uk/TA133 (2007).

46. Wills-Karp, M. et al., Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 282, 2258–2261 (1998).

47. NIH: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=IMA-638.

48. Jager, R. D. et al., Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 358, 2606–2617 (2008).

49. Brown, M. M. et al., Age-related macular degeneration: economic burden and value-based medicine analysis. *Can J Ophthalmol* 40, 277–287 (2005).

50. Brown, M. M. et al., A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 115, 1039–1045 (2008).

51. Rosenfeld, P. J. et al., Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1419–1431 (2006).

52. Pauleikhoff, D. et al., Neovascular age-related macular degeneration in Germany: Encroachment on the quality of life and the financial implications. *Ophthalmologe* 106, 242–251 (2009).

53. Nokes, J. D. & Cane, P. A., New strategies for control of respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 21, 639–643 (2008).

54. Weigl, J. A. et al., Incidence of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20, 452–459 (2001).

55. Datamonitor.

56. Sigurs, N. et al., Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 137–141 (2005).

57. Roeckl-Wiedmann, I. et al., Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 162, 237–244 (2003).

58. Van Woensel, J. B. et al., Respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus in children. Diagnosis and treatment. *Minerva Pediatr* 53, 99–106 (2001).

59. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics* 102, 531–537 (1998).

60. Simoes, E. A. et al., Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 151, 34–42 (2007).

61. Wu, H. et al., Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J Mol Biol* 368, 652–665 (2007).

62. Wu, H. et al., Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IGIV to palivizumab and motavizumab. *Curr Top Microbiol Immunol* 317, 103–123 (2008).

vfa bio gehören derzeit 29 Unternehmen an:

Abbott, Actelion, Amgen, Axxonis, Basilea Pharmaceutica, Bayer HealthCare – Bayer Schering Pharma, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cytolon, Evotec, Genzyme, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jerini, Lilly, MediGene, Merck Serono, Merz, MorphoSys, Novartis, PAION, Roche, Sanofi-Aventis, TaconicArtemis, Trion Pharma, UCB, Wyeth

Autoren

Dr. Axel Heinemann
Senior Partner und Managing Director im Düsseldorfer Büro der Boston Consulting Group
Leiter der deutschen Praxisgruppe Health Care

Dr. Doris Michl
Topic Specialist in der Praxisgruppe Health Care
Projektleitung der Publikationsreihe Medizinische Biotechnologie in Deutschland

Unser besonderer Dank gilt:

Dem Projektteam Dr. Frank Bressau, Topic Specialist in der Praxisgruppe Health Care und Dr. Lorenzo Corsini, Consultant

Den Vertretern von vfa bio Frau Dr. S. Sydow und Herrn Dr. S. Throm für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation auf diesem innovativen Themengebiet

Herrn Gerd Meyer und Frau Ellen Treml für die redaktionelle und grafische Aufbereitung des Manuskripts

Für weitere Informationen zu dieser Studie kontaktieren Sie bitte:
Dr. Axel Heinemann, heinemann.axel@bcg.com
Dr. Doris Michl, michl.doris@bcg.com

Eine vollständige Liste von BCG-Publikationen und Hinweise zur Anforderung von Broschüren finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.com/publications und www.bcg.de.

6/09

BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

Abu Dhabi
Amsterdam
Athens
Atlanta
Auckland
Bangkok
Barcelona
Beijing
Berlin
Boston
Brussels
Budapest
Buenos Aires
Chicago
Cologne
Copenhagen
Dallas
Detroit
Dubai
Düsseldorf
Frankfurt
Hamburg
Helsinki
Hong Kong
Houston
Jakarta
Kiev
Kuala Lumpur
Lisbon
London
Los Angeles
Madrid
Melbourne
Mexico City
Miami
Milan
Minneapolis
Monterrey
Moscow
Mumbai
Munich
Nagoya
New Delhi
New Jersey
New York
Oslo
Paris
Philadelphia
Prague
Rome
San Francisco
Santiago
São Paulo
Seoul
Shanghai
Singapore
Stockholm
Stuttgart
Sydney
Taipei
Tokyo
Toronto
Vienna
Warsaw
Washington
Zurich

bcg.com