



*Der Schwerpunkt der Klinik für Infektiologie liegt auf dem interdisziplinären Management von Infektionskrankheiten im Rahmen der Immunsuppression. Die Spezialist*innen für Infektionskrankheiten arbeiten eng mit Mikrobiolog*innen, Virolog*innen, Nephrolog*innen, Hepatolog*innen und Immunolog*innen zusammen, um die optimale Prävention, Diagnose und Behandlung zum Wohle der Patient*innen zu gewährleisten. Diese Bündelung von Kompetenzen ist ein echter Vorteil, da die an der Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten beteiligten Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen interdisziplinär zusammenarbeiten.*

Moderne Infektiologie: Eindringlinge unschädlich machen

Universitäre Infektiologie als fächerübergreifendes
Konzept der stationären Patient*innenversorgung

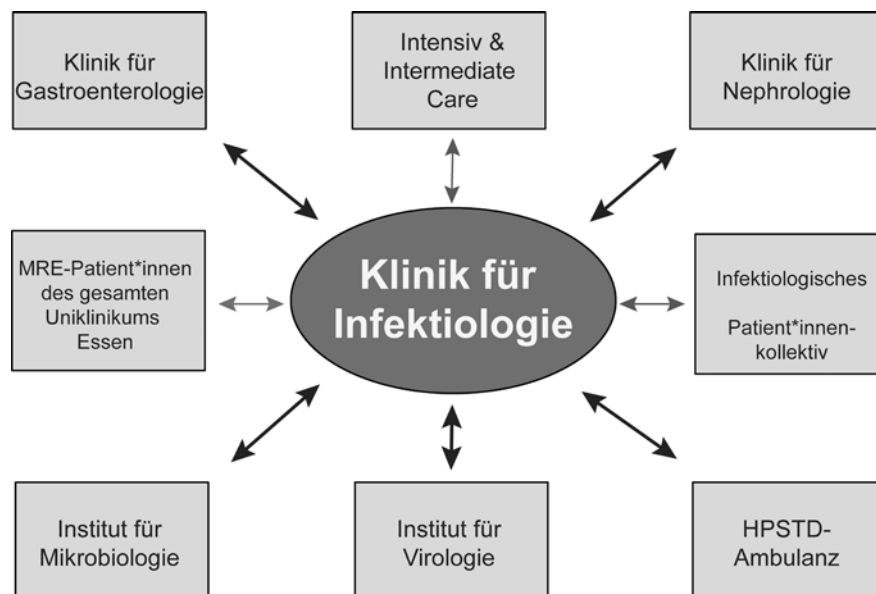
Von Oliver Witzke, Benjamin Wilde &
Adalbert Krawczyk

Was versteht man unter einer Infektion?

Unter einer Infektion (lat. *inficere* „anstecken“, „vergiften“; wörtlich „hineintun“), versteht man das Eindringen und die anschließende Vermehrung von Krankheitserregern wie zum Beispiel Bakterien oder Viren in einem Organismus. Bestimmte Infektionen können

bereits für ansonsten gesunde Menschen eine ernstzunehmende und zum Teil lebensbedrohliche Gefahr darstellen. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellen Infektionen weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar. In den Entwicklungsländern können aufgrund unzureichender medizinischer Versorgung auch vergleichsweise leicht zu behan-

delnde Infektionskrankheiten zum Tode führen. In den Industrieländern stellen insbesondere Infektionen bei Patient*innen mit einem geschwächten Immunsystem eine therapeutische Herausforderung dar. Die körpereigene Abwehr ist bei diesen Patient*innen nicht mehr in der Lage, die Eindringlinge zu bekämpfen und der Organismus wird von den Erregern regelrecht



(1) Schematische Darstellung des deutschlandweit einmaligen, fächerübergreifenden Konzepts der Klinik für Infektiologie, die unter eigenständiger Führung in enger Kooperation mit dem Zentrum für Innere Medizin die infektiologische Patient*innenversorgung übernommen hat.

Quelle: Adalbert Krawczyk

überschwemmt und löst dadurch eine Erkrankung aus. Diese kann für die Betroffenen zu einer akuten Bedrohung werden. Dies ist zum Beispiel nach schweren Tumor- oder Organerkrankungen an Nieren, Leber, Herz oder Lunge sowie nach Transplantationen oft der Fall, da das Immunsystem nicht zuletzt durch die notwendige Gabe von starken Medikamenten beeinträchtigt wird oder bewusst unterdrückt werden muss, um Abstoßungsreaktionen wie im Fall einer erfolgten Transplantation zu vermeiden. Bis heute sehen Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen die Infektiologie als Teilgebiet der Inneren Medizin, da hier viele Patient*innen mit geschwächtem Immunsystem als Folge von Krankheiten oder nach Organtransplantation behandelt werden. Zunehmende Antibiotikaresistenzen erfordern neue Wege im Umgang mit Infektionen – sowohl in der Behandlung, die fachdisziplin- und behandlungsübergreifend erfolgen muss, als auch in der Nachsorge, die gerade bei älteren Menschen immer wichtiger

wird. Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden, wurde am Universitätsklinikum Essen die Klinik für Infektiologie gegründet.

Die Klinik für Infektiologie

Die Gründung der Klinik für Infektiologie unter der Leitung von Prof. Oliver Witzke erfolgte im Jahr 2015 als Teil des Westdeutschen Zentrums für Infektiologie (WZI) am Universitätsklinikum Essen. Der Grundstein dazu wurde bereits im Jahr 2011 mit der Gründung der Sektion Klinische Infektiologie mit dem Schwerpunkt „Infektiologie & Immunologie“ gelegt. Im Juni 2013 folgte die Gründung des Westdeutschen Zentrums für Infektiologie am Universitätsklinikum Essen, das ein zentrales Organ für alle klinischen und wissenschaftlichen Bereiche der Infektionsmedizin darstellt. Im Juli 2013 wurde eine Interdisziplinäre Infektions- und Isolationsstation mit Schleusensystem und Drucklufttrennung sowie zentraler Monitorüberwachung als Kernstück

der Infektionsmedizin eröffnet. Im Herbst 2015 wurde schließlich die Klinik für Infektiologie etabliert, die unter eigenständiger Führung in enger Kooperation mit den anderen Abteilungen im Zentrum für Innere Medizin und darüber hinaus die infektiologische Patient*innenversorgung übernommen hat. Im Jahr 2016 wurde eine zweite interdisziplinäre Infektionsstation eröffnet, so dass aktuell insgesamt 35 infektiologische Krankenhausbetten zur Verfügung stehen, die eine über 90-prozentige Bettenauslastung aufweisen. Das deutschlandweit einzigartige Konzept der Klinik für Infektiologie besteht darin, fächerübergreifend sämtliche klinischen und wissenschaftlichen Bereiche der Infektionsmedizin am Universitätsklinikum Essen zu bündeln und damit nicht nur die klinische Versorgung von Patient*innen, sondern auch Forschung und Lehre nachhaltig zu stärken (Abb. 1).

Gemeinsam mit einem Team aus 15 Ärzt*innen sowie 32 Pflegenden behandelt Prof. Oliver Witzke,

Direktor der Klinik für Infektiologie, in insgesamt 35 Stationsbetten und 12 Intensivstationsbetten Patient*innen mit den verschiedensten Infektionskrankheiten. Zu diesen gehören unter anderem HIV, Infektionen bei transplantierten Patient*innen sowie bei schweren internistischen Begleiterkrankungen. Des Weiteren werden im Isolationsbereich der Stationen M-INF 1 und 2 auch Infektionen mit Tuberkulose (TBC), anderen schwer zu therapierenden Erregern wie beispielsweise Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Tropenerkrankungen behandelt. Für sehr schwer verlaufende Infektionserkrankungen verfügt die Klinik für Infektiologie über Intensivbetten auf der konservativen Intensivstation INTK.

Als Teil des Westdeutschen Zentrums für Infektiologie arbeitet die Klinik für Infektiologie bei der Patient*innenversorgung eng mit Mikrobiolog*innen, Virolog*innen und Immunolog*innen, den organ-spezifischen Internist*innen, Pädi-

ater*innen, Dermatolog*innen und Intensivmediziner*innen zusammen. Diese gebündelten Kapazitäten und das damit verbundene Fachwissen wird von der Infektiologie allen Kliniken des Universitätsklinikums Essen zur Verfügung gestellt, um die optimale Versorgung von Patient*innen mit Infektionen sicherstellen zu können. Damit übernimmt die Klinik für Infektiologie eine eigenständige, übergreifende Rolle und ist damit Vorreiter in Deutschland: An keiner anderen deutschen Universitätsklinik wurde bisher eine vergleichbare Klinik eingerichtet.

Smart Hospital: Klinik für Infektiologie

Das Universitätsklinikum Essen ist bundesweit Vorreiter in Sachen „intelligentes Krankenhaus“. Ebenso gehört die Klinik für Infektiologie zu den modernsten Kliniken ihrer Art. Die digitale Patient*innenakte (EPA) ermöglicht zusammen mit modernster Infrastruktur eine optimale Versorgung der Patient*innen. In der EPA sind beispielsweise Aller-

gien, Unverträglichkeiten, Blutwerte, Röntgenbilder und vorausgegangene Diagnosen und Behandlungen mit deren Vorgeschichte gespeichert.

Auf diese Weise werden Patient*innendaten und Befunde aus den unterschiedlichen Fachrichtungen gebündelt und erleichtern dem behandelnden Ärzt*innenteam die Behandlung der*s Patient*in. Zu der Ausstattung der infektiologischen Station gehören ebenfalls mobile Visitenwagen mit WLAN. Die Vitalparameter der Patient*innen werden an jedem der 32 Betten digital erfasst und können am Monitor in Echtzeit eingesehen werden. Durch flächendeckende Vernetzung werden die Vitalparameter automatisch in die elektronische Patient*innenakte übermittelt und können zentral durch die behandelnden Ärzt*innen eingesehen werden. Die Anordnung der erforderlichen Untersuchungen und Medikamente erfolgt ebenfalls digital über das Programm ID Pharma. Die elektronische Patient*innenakte stellt ein unverzichtbares Medium dar, um gezielt und effizient die bestmögliche Patient*innenversorgung zu gewährleisten.

Schwerpunkt

Ein Schwerpunkt der Klinik für Infektiologie liegt in der Erforschung, Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten bei Patient*innen mit Immunschwäche. Aufgrund stetig verbesserter Behandlungsmethoden und steigender Lebenserwartung nimmt die Anzahl dieser Patient*innen, die aufgrund eines geschwächten Immunsystems durch Infektionskrankheiten besonders gefährdet sind, kontinuierlich zu. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Behandlung von komplexen und schwer zu therapierenden infektiologischen Erkrankungen dar. Ein besonderer Fokus liegt zudem in der Behandlung von Patient*innen mit Infektionen vor und nach Organtransplantation sowie von HIV- und AIDS-Patient*innen. Dadurch übernimmt die Klinik für



(2) Ein moderner Arbeitsplatz in der Klinik für Infektiologie. Durch die digitale Patient*innenakte hat das behandelnde Ärzt*innenteam den besten Überblick über den Gesundheitsstatus der*s Patient*in.

Quelle: UK Essen

| Infektionen bei immunsupprimierten Patient*innen | Allgemeine infektiologische Erkrankungen | Isolationsbereich |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● AIDS-Patient*innen ● Patient*innen nach Transplantation (v.A. Leber, Niere) ● Patient*innen mit Organversagen (Leber, Niere, Lunge) | <ul style="list-style-type: none"> ● Sepsis ● Pneumonie ● Pyelonephritis ● Komplexe Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> ● Tuberkulose ● Krankenhauskeime (MRSA, VRE, MRGN etc.) ● Epidemische Erkrankungen (EHEC, Influenza etc.) ● Tropenerkrankungen (EBOLA, MERS) ● Infektiöse Darmerkrankungen |

(3) Klinische Schwerpunkte der Klinik für Infektiologie.

Quelle: Adalbert Krawczyk

Infektiologie eine zentrale Rolle bei der fächerübergreifenden, medizinischen Versorgung von Patient*innen mit Infektionskrankheiten und stärkt das Universitätsklinikum Essen, das eines der größten Transplantationsprogramme in Europa sowie eine große überregionale HIV-Ambulanz betreibt.

Lehre

Die Klinik für Infektiologie am UK Essen ist die einzige universitäre Klinik mit ausschließlichem Fokus auf das Fach Infektiologie, das die Klammer um sämtliche klinischen und wissenschaftlichen Bereiche der Infektionsmedizin am Universitätsklinikum Essen bildet und damit sowohl die klinische Versorgung von Patient*innen als auch die Forschung und die Lehre umfasst. Dozent*innen der Klinik für Infektiologie bringen Medizinstudierenden die komplexen Themenbereiche der Infektiologie im Rahmen von Vorlesungen und Seminaren nahe. Durch „Bedside Teaching“ im Rahmen von Blockpraktika wird den Studierenden das Fach „Infektiologie“ zudem patient*innennah vermittelt. Im weiteren Verlauf des Studiums können angehende Mediziner*innen im Rahmen des neu eingerichteten PJ-Fachs Infektionsmedizin praxisrelevante Sachverhalte aus den Bereichen Infektiologie, Virologie,

Mikrobiologie sowie Hygiene kennenlernen. Niedergelassene Ärzt*innen und Klinikmitarbeiter*innen können ihr Fachwissen im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen intensivieren. Perspektivisch ist es das Ziel der Klinik für Infektiologie, die Bevölkerung für den Bereich Infektiologie zu sensibilisieren, über Themen wie beispielsweise Infektionen mit multiresistenten Erregern zu informieren und bei Patient*innen mit Immunschwäche eine kompetente Impfberatung anzubieten.

Schnittstelle Infektiologie und Transplantation

Patient*innen nach solider Organtransplantation weisen – bedingt durch die nach Transplantation notwendige immunsuppressive Therapie – ein besonderes Risiko für opportunistische Infektionen auf. Erreger und Infektionen, die bei Patient*innen mit intaktem Immunsystem keine Konsequenzen haben, können nach Organtransplantation von hoher Bedeutung sein und unter Umständen den*die Patient*in vital bedrohen. Ein Beispiel hierfür ist die Infektion mit Zytomegalovirus (CMV). Die Durchseuchung mit CMV liegt für Schwangere und Blutspender*innen in Deutschland bei 47 Prozent¹. Die Erstinfektion bei Gesunden ist in der Regel asymptomatisch. Bei Patient*innen

nach Organtransplantation kann die Erstinfektion mit schweren Verläufen einhergehen¹. Insbesondere können ernste Darm-, Augen- und Lungenentzündungen durch das Virus ausgelöst werden, die sogar tödlich sein können. CMV persistiert lebenslang in hämatopoetischen Stammzellen, Monozyten und Epithelzellen. Die latente Infektion kann unter bestimmten Umständen reaktivieren. Auch die Reaktivierung ist bei Gesunden in der Regel asymptomatisch¹. Patient*innen nach Organtransplantation können, ähnlich wie bei Erstinfektion, schwere Darm-, Lungen- und Augenbeteiligungen entwickeln. Daher besteht beispielsweise für Patient*innen nach Nierentransplantation ein Risiko für Erstinfektionen oder Reaktivierung einer CMV-Infektion². Patient*innen können in Risikogruppen eingeteilt werden, die sich nach Infektionsstatus des*r Transplantatempfängers*in und des*r Transplantatspenders*in richten.² Besteht weder auf Transplantatempfänger*innen- noch auf Spender*innenseite eine Infektion mit CMV, so ist das Risiko einer klinisch bedeutsamen Primärinfektion gering. Sind sowohl Empfänger*in als auch Spender*in zum Zeitpunkt der Transplantation bereits mit CMV infiziert, so besteht ein mittleres Risiko für klinisch bedeutsame Reaktivierungen. Ist der*die Spender*in CMV-positiv und besteht auf Empfänger*innenseite keine Infektion zum Zeitpunkt der Transplantation, so besteht ein hohes Risiko für eine klinisch bedeutsame Primärinfektion beim*bei der Empfänger*in. In den ersten 100 Tagen nach Transplantation liegt die Inzidenz einer klinisch bedeutsamen CMV-Infektion im Falle der mittleren Risiko-Konstellation bei 20 Prozent der Empfänger*innen und im Falle der Hoch-Risiko-Konstellation bei 56 Prozent². Die Primärinfektion oder Reaktivierung nach Transplantation ist ein wichtiger Risikofaktor für Nierentransplantatabstoßung, Transplantatfunktionsverlust und vermindertes Patient*innenüberle-

ben. Die Ursachen hierfür und die Bedingungen, die die Reaktivierung einer latenten Infektion begünstigen, sind nicht ausreichend untersucht. In Zusammenarbeit mit Professor Benjamin Wilde, Experimentelle Nephrologie (Klinik für Nephrologie) untersucht Professor Oliver Witzke die zelluläre CMV-spezifische Immunität bei Patient*innen nach Nierentransplantation unter der Hypothese, dass eine veränderte, ineffektive zelluläre, anti-virale Immunität eine klinisch manifeste CMV-Reaktivierung begünstigt. Witzke und Wilde wiesen nach, dass die Polarisierung von CMV-spezifischen T-Zellen als Th21-Zellen mit einem höheren Risiko für einen Funktionsverlust des Nierentransplantats einhergeht³. Zudem scheinen CMV-spezifische T-Zellen unter der Kontrolle von Ko-Inhibitoren zu stehen; die gezielte Modulation der Ko-Inhibition verbesserte die CMV-spezifische T-Zell-Reaktivität bei Patient*innen⁴. Ein veränderter T-Zell-Metabolismus kann ebenfalls ähnliche Auswirkungen haben.

Eine weitere relevante Infektion bei Patient*innen nach solider Organtransplantation ist die Polyomavirus-Infektion⁵⁻⁷. Die gefährlichste Komplikation ist dabei die Progression in eine BK-Virus-assoziierte Nephropathie (BKVAN), die eine direkte Folge einer BK-Virus-Reaktivierung unter Immunsuppression ist und durch eine progressive Entzündung zu Nieren-Parenchymschäden bis hin zum Organverlust führt⁶. Bei persistierender BKVAN werden bis zu 75 Prozent der betroffenen Transplantate irreversibel geschädigt. Dabei ist die Höhe der BK-Viruslast ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression zur BKVAN, aber auch für den Verlust der Transplantatfunktion⁶. Eine spezifische antivirale Therapie der BK-Infektion gibt es bisher nicht. Die einzige wirkungsvolle Therapiestrategie ist eine konsequente Reduktion der Immunsuppression. Ebenso wie bei der CMV-Infektion ist möglicher-

weise eine unzureichende zelluläre, spezifische antivirale Immunität ein ausschlaggebender Faktor, der eine dauerhafte Kontrolle der Infektion negativ beeinflusst. Daher ist auch die zelluläre BKV-spezifische Immunität ein Forschungsschwerpunkt, der gemeinsam mit Professor Benjamin Wilde bearbeitet wird. Es werden Mechanismen untersucht, die eine eingeschränkte BKV-spezifische zelluläre Immunantwort bedingen können. Hierzu zählen neben der Ko-Inhibition auch virus-spezifische regulatorische B- und T-Zellen.

Patient*innen nach solider Organtransplantation sind anfälliger für komplexe bakterielle Infektionen und Septitiden⁸. Die bakterielle Sepsis zeichnet sich neben dem infektiösen Geschehen auch durch einen zusätzlichen, immunologischen Pathomechanismus aus⁹. Es tritt eine Immundefizienz variabler Dauer auf, die das Risiko des*r Patient*in für Zweitinfektionen erhöht. Die immunologischen Pathomechanismen, die eine Immundefizienz im Rahmen einer Sepsis bedingen, sind Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten der Gruppe um Oliver Witzke. In Zusammenarbeit mit den Professoren Benjamin Wilde und Manfred Schedlowski (Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie) wies er nach, dass die für Pilz-Infektionen essentiellen Immunzellen vom Th17-Typ während und nach einer Endotoxämie anerg sind¹⁰. In weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass diese Anergie nicht durch regulatorische B-Zellen bedingt ist¹¹.

Forschung an der Klinik für Infektiologie

Klinische Forschung

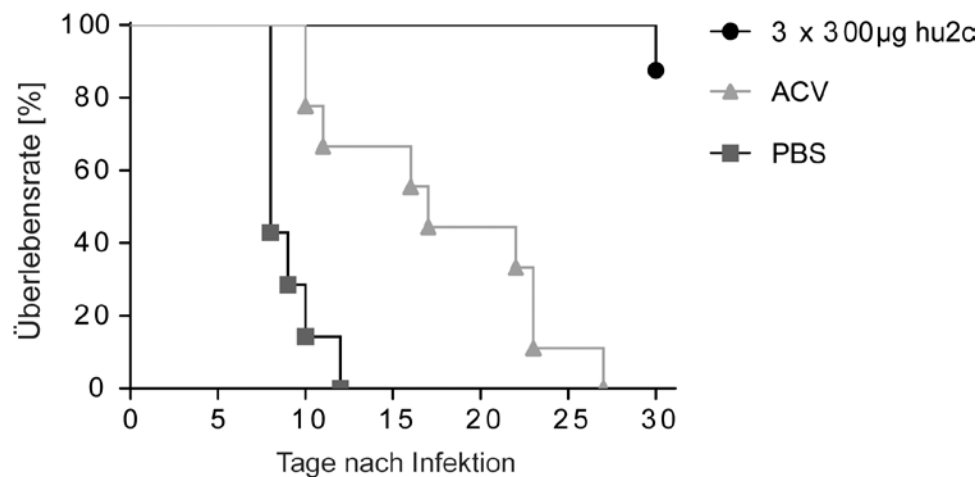
Durch die Berufung von Oliver Witzke auf eine Professur für Infektiologie der Rudolf Ackermann Stiftung im Jahr 2018 wurde der Forschungsbereich der Infektiologie gestärkt. Zur Ausstattung der

Professur gehören neben einem Laborleiter auch ein naturwissenschaftlicher Doktorand und eine technische Assistenz. Durch die Integration eines neugegründeten Forschungslabors für Infektiologie unter der Leitung des Fachvirologen PD Dr. Adalbert Krawczyk können klinische Fragestellungen im Labor untersucht werden. Im Mittelpunkt der Forschung steht das Verständnis von klinisch relevanten Aspekten der Infektiologie sowie die Entwicklung und Erprobung neuartiger Konzepte zur Prävention und Behandlung von Infektionskrankheiten.

Beispielsweise werden an der Klinik für Infektiologie zahlreiche klinische Studien durchgeführt, bei denen die Wirksamkeit von Impfstoffen zur Vorbeugung von Infektionen mit viralen Pathogenen wie zum Beispiel dem Humanen Zytomegalovirus (CMV), dem Varizella-Zoster-Virus (Gürtelrose) und dem Hepatitis-B-Virus untersucht wird^{12,13}. Im Vordergrund stehen hierbei insbesondere ältere Patient*innen und Patient*innen mit einem geschwächten Immunsystem infolge einer Transplantation. Insgesamt werden derzeit 15 klinische Studien an der Klinik für Infektiologie durchgeführt. Die wissenschaftliche Aufarbeitung dieser Studien erfolgt fächerübergreifend in enger Kooperation unter anderem mit den Instituten für Virologie, Mikrobiologie, Gastroenterologie und Transfusionsmedizin.

Translationale Grundlagenforschung

Ein wesentlicher Aspekt der translationalen Grundlagenforschung an der Klinik für Infektiologie liegt in der Entwicklung und Erprobung von neuartigen Medikamenten und Impfstoffen gegen Infektionen mit Viren, die im Rahmen einer Transplantation eine ernstzunehmende Bedrohung für den*die Patient*in darstellen können. Zu diesen gehören beispielsweise Herpes-simplex-Viren, das Humane Zytome-



(4) Antiviraler Antikörper mAk hu2c vermittelt Schutz vor einer Medikamenten-resistenten HSV-Infektion. Hochgradig immundefiziente NOD/SCID-Mäuse wurden mit einer letalen Viruslast eines Aciclovir (ACV)-, Foscarnet (PFA)- und Cidofovir (CDV)-multiresistenten klinischen Isolates infiziert und mit dem antiviralen Antikörper mAk hu2c behandelt. Kontrolltiere erhielten eine hochdosierte ACV-Therapie oder eine PBS-Pufferlösung verabreicht. Die Versuchstiere wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen beobachtet.

Quelle: Abbildung verändert aus Krawczyk A, Arndt MA, Grosse-Hovest L, Weichert W, Giebel B, Dittmer U, Hengel H, Jäger D, Schneeweis KE, Eis-Hubinger AM, Roggendorf M, Krauss J. Overcoming drug-resistant herpes simplex virus (HSV) infection by a humanized antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013; 110:6760–5

galovirus oder das Polyomavirus BKV. Gemeinsam mit Kolleg*innen aus dem In- und Ausland verfolgen wir das Ziel, die Infektionen besser zu verstehen, um auf Grundlage der Ergebnisse neue Wirkstoffe zu entwickeln. Auf diese Weise ist es uns beispielsweise gelungen, einen neuartigen antiviralen Antikörper zur Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit Herpes-simplex-Viren zu entwickeln.

Herpes-simplex-Viren vom Typ 1 (HSV-1) und Typ 2 (HSV-2) gehören mit einer Durchseuchungsrate von bis zu 90 Prozent bei Erwachsenen zu den häufigsten Krankheitserregern beim Menschen. Die Primärinfektion erfolgt zumeist schon im Kindesalter und verläuft in der Regel (in 99 % der Fälle) asymptomatisch. Das Virus verbleibt anschließend lebenslang im Organismus des Wirts und kann in Abhängigkeit von äußeren Umweltfaktoren und dem Immunstatus des* der Patient*in reaktivieren. Rezidive führen häufig zu einer akuten, symptomatischen Infektion. Bei Menschen mit intaktem Immunsystem können

wiederkehrende HSV-Infektionen schmerzhafte Läsionen im Oral-beziehungswise Genitalbereich verursachen. Diese sind jedoch lokal begrenzt und lassen sich in der Regel gut mit den verfügbaren Medikamenten wie beispielsweise Aciclovir behandeln.

Schwerwiegende Komplikationen können bei ansonsten gesunden Menschen auftreten, wenn das Virus das Auge infiziert. Augeninfektionen mit Herpes-simplex-Viren Typ 1 (HSV-1) führen je nach Infektionsweg zu einer Manifestation im Bereich der Netzhaut (Herpes-simplex-Retinitis) oder der Hornhaut (Herpes-simplex-Keratitis). Die damit verbundenen Krankheitsbilder „Akute Retinale Nekrose“ (ARN) beziehungsweise „Herpetische Stromale Keratitis“ (HSK) zählen zu den häufigsten infektionsbedingten Erblindungsursachen in den Industrie-Nationen. Bei Patient*innen mit Immunsuppression können HSV-Reaktivierungen zu generalisierten Infektionen führen, die ohne wirksame Behandlung tödlich sind.

Des Weiteren führt die Übertragung des Virus auf Neugeborene zu lebensbedrohlichen Infektionen. Die Ausbildung von resistenten Virusstämmen erschwert die Behandlung zunehmend.

Im Rahmen unserer Forschung beschäftigen wir uns daher mit der Entwicklung neuartiger Strategien zur Vorbeugung und Behandlung von HSV-Infektionen. Unter anderem konnten wir einen antiviralen Antikörper entwickeln, der wirksam vor gefährlichen HSV-Infektionen schützt. Die besondere Eigenschaft von Herpes-simplex-Viren ist deren Fähigkeit, sich im Zuge einer Reaktivierung im menschlichen Organismus von Zelle zu Zelle (cell-to-cell spread) auszubreiten. Dieser Mechanismus wird von Herpesviren benutzt, um sich ungehindert im Organismus auszubreiten, ohne vom Immunsystem entdeckt zu werden. Die Überwindung dieses viralen Schutzmechanismus scheint also von essenzieller Bedeutung zu sein, um wirksam schwerwiegende HSV-Infektionen behandeln zu können. Nach dem

heutigen Wissensstand können menschliche Antikörper diesen Weg der Virusausbreitung nicht hemmen.

From bed to bedside

Im Verlauf der letzten Jahre konnten wir einen humanisierten monoklonalen Antikörper entwickeln, der die zellassozierte Ausbreitung der Herpes-simplex-Viren wirksam hemmt. In zahlreichen Zellkultursystemen konnten wir zeigen, dass dieser Antikörper (mAk hu2c) humanen Antikörperpräparaten in der antiviralen Wirksamkeit deutlich überlegen ist¹⁴⁻¹⁶. Zur klinischen Nutzbarmachung wurde der Antikörper im Tiermodell präklinisch evaluiert. Um möglichst praxisnahe und klinisch relevante Bedingungen zu schaffen, wurde die Wirksamkeit des Antikörpers im Mausmodell für Immunsuppression (NOD/SCID) untersucht. Zur Infektion der Versuchstiere verwendeten wir ein klinisches Isolat, welches von einem Knochenmark-transplantierten Patienten stammte. Das Virus weist Multiresistenzen gegenüber den gängigsten derzeit klinisch eingesetzten Medikamenten wie Aciclovir, Foscarnet und Cidofovir auf. Die Versuchstiere wurden anschließend zum Zeitpunkt von 24 Stunden nach Infektion mit dem humanisierten Antikörper mAk hu2c behandelt (24h, 40h und 56h nach Infektion). Kontrolltiere wurden mit einer hochdosierten Aciclovir-Therapie zweimal täglich über den gesamten Beobachtungszeitraum von 30 Tagen behandelt.

Durch die Therapie mit dem antiviralen Antikörper mAk hu2c konnten 90 Prozent der behandelten Versuchstiere vor einer tödlichen HSV-Infektion gerettet werden. Die Gabe von Aciclovir führte lediglich zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Infektion und hatte ansonsten keinen Einfluss auf deren tödlichen Ausgang. Die Ergebnisse der Arbeit wurden in der renommierten Fachzeitschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) veröffentlicht¹⁴.

In weiteren Studien wurde die Wirksamkeit dieses Antikörpers gegenüber HSV-Infektionen des Auges getestet. Auch hier zeigte der Antikörper eine bemerkenswerte Wirksamkeit und konnte einen vollständigen Schutz vor schweren Infektionen der Hornhaut und der Netzhaut vermitteln¹⁶⁻¹⁸. Aufgrund seiner einzigartigen Eigenschaften wurde der Antikörper durch die Universität Duisburg-Essen patentiert. Im Jahr 2015 konnte zwischen der Universität Duisburg-Essen und einem Heidelberger Unternehmen ein Kaufvertrag erfolgreich abgeschlossen werden. Die Universität hält Anteile an diesem Unternehmen. Derzeit befindet sich der Antikörper in klinischen Phase-I- und -II-Studien. Perspektivisch hoffen wir, dass der Antikörper den Weg in die Klinik schafft und zur Heilung von schweren HSV-Infektionen beiträgt.

Weitere Forschungsschwerpunkte

Im Rahmen einer durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG) geförderten Machbarkeitsstudie forschen wir an der Herstellung eines potentiellen *Impfstoffes gegen Herpes-simplex-Viren*. Basierend auf den Erkenntnissen unserer Studien mit dem humanisierten Antikörper mAk hu2c suchen wir gezielt nach einem Impfstoff, der in der Lage ist, Antikörper zu induzieren, die die zellassozierte Ausbreitung von HSV wirksam hemmen. In einer ersten Phase konnten wir in Kooperation mit Professor Matthias Epple (Zentrum für Biotechnologie, Universität Duisburg-Essen) einen Nanopartikel-basierten Impfstoff herstellen, der nach Impfung Antikörperantworten mit HSV-cell-to-cell spread inhibierenden Eigenschaften vermittelt. Die hierbei verwendeten Kalziumphosphat-Nanopartikel (CaP) tragen auf der Oberfläche ein HSV-Antigen, das durch den von uns entwickelten Antikörper mAk hu2c erkannt wird. Durch Immunisierung mit solchen Partikeln lassen

sich nach dem Prinzip der *reversen Vakzinierung* Immunantworten mit den Eigenschaften des Antikörpers mAk hu2c induzieren. Die aus Mausseren der mit dem Nanopartikel-Impfstoff geimpften Tiere aufgereinigten Antikörper konnten die zellassozierte Ausbreitung von HSV in Zellkultur tatsächlich wirksam hemmen. Die geimpften Tiere waren ebenso vor einer ansonsten letalen HSV-Infektion geschützt. Die Experimente zeigten, dass der von uns generierte Impfstoff ein vielversprechendes Konzept darstellt, um langfristig einen wirksamen Impfstoff zur Prävention von Herpes-simplex-Virus-Infektionen zu etablieren. Die Ergebnisse der Studie wurden im Jahr 2019 in *Nanomedicine* veröffentlicht¹⁹.

Neben den genannten Beispielen forschen wir an der Klinik für Infektiologie an der Isolierung von wirksamen Antikörpern gegen andere Viren, wie zum Beispiel das Humane Zytomegalovirus und das Polyomavirus BKV. Unsere Forschungsvorhaben werden unter anderem durch die Rudolf Ackermann Stiftung, die Else Kröner-Fresenius-Stiftung und die VolkswagenStiftung unterstützt. Wir freuen uns, durch unsere Arbeiten einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung von neuen Wirkstoffen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten beitragen zu können und hoffen, dass diese den Weg in die Klinik finden und langfristig unseren Patient*innen helfen können.

Summary

The Department of Infectious Diseases under the medical leadership of Professor Oliver Witzke was founded in 2015 as part of the West German Centre for Infectious Diseases (WZI). The major focus of the Department is the interdisciplinary management of infectious diseases in the context of immunosuppres-

sion. Connecting expertise from various medical fields, infectious disease specialists work closely with microbiologists, virologists, nephrologists, hepatologists and immunologists to develop optimal prevention, diagnosis and treatment for the benefit of patients. This pooling of expertise is a real advantage, with doctors and scientists involved in diagnosis and treatment of infectious diseases collaborating closely on an interdisciplinary basis. Together with Professor Benjamin Wilde, professor of experimental nephrology, we combine expertise in the fields of transplantation and infectious diseases to ensure optimal patient care and conduct research on infectious diseases after solid organ transplantation.

In addition to caring for affected patients, research and teaching in the field of infectious diseases take high priority. In 2018, Oliver Witzke was appointed professor of infectious diseases, with funding from the Rudolph Ackermann Foundation. The newly founded research laboratory led by Adalbert Krawczyk is focused on the development of novel drugs against viral infections that are a major health burden, particularly in immunosuppressed patients. These include, e.g., herpes simplex viruses (HSV), the human cytomegalovirus or BK polyomaviruses. Within the past years, the group has developed a humanized monoclonal antibody against HSV, which was patented by the University of Duisburg-Essen and ultimately sold to a pharmaceutical company in Heidelberg. Supported by the German Research Foundation (DFG), we recently developed a novel vaccine candidate against HSV, which effectively protected mice from an otherwise lethal HSV infection.

Anmerkungen/Literatur

- 1) Floss N, Dolff S. [Opportunistic infections by human herpes viruses]. *Internist (Berl)*, 2019; 60:678–683.
- 2.) Hartmann A, Sagedal S, Hjelmeseath J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2006; 82:S15–7.
- 3) Lindemann M, Korth J, Sun M, Xu SL, Struve C, Werner K, Dornieden T, Horn PA, Witzke O, Wilde B. The Cytomegalovirus-Specific IL-21 ELISpot Correlates with Allograft Function of Kidney Transplant Recipients. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018; 19(12). pii: E3945.
- 4) Dornieden T, Wilde B, Korth J, Werner K, Horn PA, Witzke O, Lindemann M. Enhancement of Cytomegalovirus-Specific Cytokine Production after Modulation of the Costimulation in Kidney Transplant Patients. *Journal of Immunology Research*, 2019; doi:10.1155/2019/3926175.
- 5) Korth J, Anastasiou OE, Brasen JH, Brinkhoff A, Lehmann U, Kribben A, Dittmer U, Verheyen J, Wilde B, Ciesek S, Witzke O, Widera M. The detection of BKPyV genotypes II and IV after renal transplantation as a simple tool for risk assessment for PyVAN and transplant outcome already at early stages of BKPyV reactivation. *Journal of Clinical Virology*, 2019; 113:14–19.
- 6) Korth J, Widera M, Dolff S, Guberina H, Bienholz A, Brinkhoff A, Anastasiou OE, Kribben A, Dittmer U, Verheyen J, Wilde B, Witzke O. Impact of low-level BK polyomavirus viremia on intermediate-term renal allograft function. *Transplant Infectious Disease*, 2018; 20. doi: 10.1111/tid.12817.
- 7) Korth J, Anastasiou OE, Verheyen J, Dickow J, Sertznig H, Frericks N, Bleckmann B, Kribben A, Brinkhoff A, Wilde B, Sutter K, Dittmer U, Ciesek S, Witzke O, Widera M. Impact of immune suppressive agents on the BK-Polyomavirus non coding control region. *Antiviral Research*, 2018; 159:68–76.
- 8) Bafi AT, Tomotani DY, de Freitas FG. Sepsis in Solid-Organ Transplant Patients. *Shock*, 2017; 47:12–16.
- 9) Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2013; 13:862–74.
- 10) Brinkhoff A, Sieberichs A, Engler H, Dolff S, Benson S, Korth J, Schedlowski M, Kribben A, Witzke O, Wilde B. Pro-Inflammatory Th1 and Th17 Cells Are Suppressed During Human Experimental Endotoxemia Whereas Anti-Inflammatory IL-10 Producing T-cells Are Unaffected. *Frontiers in Immunology*, 2018; 9:1133. doi: 10.3389/fimmu.2018.01133.
- 11) Brinkhoff A, Zeng Y, Sieberichs A, Dolff S, Shilei X, Sun M, Engler H, Benson S, Korth J, Schedlowski M, Kribben A, Witzke O, Wilde B. B-cell dynamics during experimental endotoxemia in humans. *Biosci Rep*, 2019; 39(5). pii: BSR20182347. doi: 10.1042/BSR20182347.
- 12) Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M, Group VS. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*, 2012; 93:61–8.
- 13) Witzke O, Nitschke M, Bartels M, Wolters H, Wolf G, Reinke P, Hauser IA, Alshuth U, Kliem V. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: Long-term Results After 7 Years of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation*, 2018; 102:876–882.
- 14) Krawczyk A, Arndt MA, Grosse-Hovest L, Weichert W, Giebel B, Dittmer U, Hengel H, Jager D, Schneweis KE, Eis-Hubinger AM, Roggendorf M, Krauss J. Overcoming drug-resistant herpes simplex virus (HSV) infection by a humanized antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013; 110:6760–5.
- 15) Krawczyk A, Krauss J, Eis-Hubinger AM, Daumer MP, Schwarzenbacher R, Dittmer U, Schneweis KE, Jager D, Roggendorf M, Arndt MA. Impact of valency of a glycoprotein B-specific monoclonal antibody on neutralization of herpes simplex virus. *Journal of virology*, 2011; 85:1793–803.
- 16) Krawczyk A, Dirks M, Kasper M, Buch A, Dittmer U, Giebel B, Wildschutz L, Busch M, Goergens A, Schneweis KE, Eis-Hubinger AM, Sodeik B, Heiligenhaus A, Roggendorf M, Bauer D. Prevention of herpes simplex virus induced stromal keratitis by a glycoprotein B-specific monoclonal antibody. *PLoS One*, 2015; 10:e0116800.
- 17) Bauer D, Alt M, Dirks M, Buch A, Heilingloh CS, Dittmer U, Giebel B, Gorgens A, Palapys V, Kasper M, Eis-Hubinger AM, Sodeik B, Heiligenhaus A, Roggendorf M, Krawczyk A. A Therapeutic Antiviral Antibody Inhibits the Anterograde Directed Neuron-to-Cell Spread of Herpes Simplex Virus and Protects against Ocular Disease. *Front Microbiol*, 2017; 8:2115. doi: 10.3389/fmicb.2017.02115.
- 18) Bauer D, Keller J, Alt M, Schubert A, Aufderhorst UW, Palapys V, Kasper M, Heilingloh CS, Dittmer U, Laffer B, Eis-Hubinger AM, Verjans GM, Heiligenhaus A, Roggendorf M, Krawczyk A. Antibody-based immunotherapy of aciclovir resistant ocular herpes simplex virus infections. *Virology*, 2017; 512:194–200.
- 19) Kopp M, Aufderhorst UW, Alt M, Dittmer U, Eis-Hubinger AM, Giebel B, Roggendorf M, Epple M, Krawczyk A. Induction of herpes simplex virus type 1 cell-to-cell spread inhibiting antibodies by a calcium phosphate nanoparticle-based vaccine. *Nanomedicine*, 2018; 16:138–148.

Die Autoren

Oliver Witzke, 1968 in Gelsenkirchen geboren, studierte Medizin an der Universität-GHS Essen und in Pittsburgh (USA). Seit 1995 ist er in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Essen (zunächst: Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Direktor: Prof. Dr. Dr. hc. Th. Philipp) tätig. Nach der Promotion 1996 erfolgte ein zweieinhalbjähriger, DFG-geförderter



Oliver Witzke. Foto: Vladimir Unkovic



Adalbert Krawczyk. Foto: Vladimir Unkovic

Forschungsaufenthalt zum Thema „Toleranzinduktion nach Organtransplantation“ am Nuffield Department of Surgery, Universität Oxford, bei Prof. K.J. Wood und Prof. Sir P. Morris. Nach Erwerb der Facharztbezeichnungen für Innere Medizin und Nephrologie erlangte Oliver Witzke 2005 die Habilitation für das Fach Innere Medizin („Mechanismen der T-Zellimmuntoleranz und T-Zellimmundefizienz“). 2006 folgte die Zusatzweiterbildung Infektiologie, und ab 2007 war er stellvertretender Direktor und leitender Oberarzt der Klinik für Nephrologie (Direktor: Prof. Dr. med. A. Kribben). Wissenschaftlich erfolgte eine zunehmende Fokussierung auf die Themenbereiche „Infektionen bei Immundefizienz“ mit Schwerpunkten bei der Immunreaktion und Therapie verschiedener DNA-Virus-Infektionen sowie der Immunpathogenese der Sepsis. Nachdem er auswärtige Positionen in Bochum und Köln abgelehnt hatte, wurde er 2015 Direktor der neu gegründeten Klinik für Infektiologie am Universitätsklinikum Essen sowie Direktor des Westdeutschen Zentrums für Infektiologie (WZI). Im Bereich der Lehre war er federführend an der Etablierung eines in Deutschland einzigartigen PJ-Wahlfachs im Bereich der Infektionsmedizin beteiligt. 2018 erfolgte die Berufung auf die Stiftungsprofessur für Infektiologie der Rudolf Ackermann Stiftung an der Universität Duisburg-Essen.

Benjamin Wilde, Jahrgang 1982, studierte Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum, der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, der Universität Maastricht und an der Universität Duisburg-Essen. Nach dem Studium und der Promotion mit Auszeichnung war er zunächst ab 2009 als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Experimentelle und Klinische Immunologie an der Universität Maastricht in den Niederlanden tätig. Dort untersuchte er die Pathogenese des immunologisch bedingten akuten Nierenversagens und leitete hierzu schließlich eine eigene Arbeitsgruppe. Die wissenschaftlichen Arbeiten wurden durch die DFG, die niederländische Nierenstiftung und die European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) gefördert. 2013 kehrte er nach vierjährigem Forschungsaufenthalt nach Deutschland zurück und erlangte 2014 die Habilitation. 2015 erfolgte die Berufung auf die Stiftungsprofessur für Experimentelle Nephrologie der Dr. Werner Jackstädt-Stiftung. Renale Inflammation bei Transplantation/Autoimmunität und Infektionsimmunologie bei solider Organtransplantation sind die Schwerpunkte seiner Forschungstätigkeit.

Adalbert Krawczyk, Jahrgang 1978, studierte Biochemie an der Ruhr-Universität Bochum und fertigte seine Diplomarbeit am Institut für Virologie bei Prof. Klaus Überla in Bochum 1999 an. Seine wissenschaftliche Laufbahn begann am Institut für Virologie in Essen bei Prof. Michael Roggendorf, wo er 2010 mit Auszeichnung promovierte. Zwischen den Jahren 2010 und 2018 arbeitete er

am Essener Institut für Virologie als Leiter der Arbeitsgruppe „Antivirale Wirkstoffe“ und betreute als stellvertretender Laborleiter das Labor für serologische Diagnostik. Im Jahr 2018 erlangte er das Zertifikat Fachvirologe der deutschen Gesellschaft für Virologie. Für seine Forschung wurde er mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet, unter anderem mit dem Medizinpreis der Stiftung Universitätsmedizin Essen. Im Jahr 2019 erlangte er die Habilitation im Fach Virologie. Im selben Jahr wechselte er an die Klinik für Infektiologie, wo er das Forschungslabor leitet.

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

DOI: 10.17185/duepublico/71650

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20200421-105425-2

Alle Rechte vorbehalten.