



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 04 481 T2 2004.06.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 152 768 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 04 481.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/00544**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 903 857.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/48615**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **13.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.06.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 35/74**
A61P 31/12

(30) Unionspriorität:

9903539 16.02.1999 GB

(73) Patentinhaber:

Stanford Rook Ltd., London, GB

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**STANFORD, Ann, Cynthia, Marden Kent TN12 9PD,
GB; ROOK, Arthur, Graham, London N1 1PE, GB;
STANFORD, JohnLawson, Kent TN 12 9PD, GB**

(54) Bezeichnung: **BEHANDLUNG VON CHRONISCHER VIRALER INFektion MIT M. VACCAE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von *Mycobacterium vaccae* (*M.vaccae*) bei der Behandlung von viralen Infektionen, insbesondere chronischen viralen Infektionen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die britische Patentanmeldung Nr. 2.156.673 (internationale Patentanmeldung WO 85/-03639) beschreibt immuntherapeutische Mittel, die abgetötete *M.vaccae*-Zellen enthalten. Diese Mittel können in der Immuntherapie mykobakterieller Erkrankungen, insbesondere Tuberkulose und Leprose, nützlich eingesetzt werden. Es wird angegeben, dass die Verwendung dieses Immuntherapeutikums das Abtöten persistenter Bazillen, die für Tuberkulose oder Leprose verantwortlich sind, erleichtert, welche, wie weit hin bekannt ist, durch Chemotherapie alleine nur schwer beseitigt werden können.

[0003] Die internationale Patentanmeldung PCT/GB85/00183 (WO 85/05034) beschreibt Zusammensetzungen für die Linderung der Symptome von sowie für die Behandlung oder Diagnose von arthritischen Erkrankungen, die als aktiven Inhaltsstoff den Gesamtorganismus von *M.vaccae* umfassen. Es wird angegeben, dass die *M.vaccae*-Präparate für die Behandlung zahlreicher Autoimmunerkrankungen und insbesondere arthritischer Leiden, einschließlich primärchronische Polyarthritis, Bechterew-Krankheit oder Reiter-Syndrom, nützlich sind.

[0004] Andere Verwendungsarten von *M.vaccae* sind u.a. in der WO 91/02542 beschrieben, die sich auf Zusammensetzungen bezieht, die aus *M.vaccae* gewonnene, antigene und immunregulierende Stoffe umfasst, die im Allgemeinen in der Behandlung von pathologischen Leiden nützlich eingesetzt werden können, bei denen der Gehalt an α -Galactosyl-IgG (d.h. IgG, bei dem die End-Galactose der N-gekoppelten Oligosaccharide auf den schweren Ketten fehlt) erhöht ist; der W092/08484, die sich auf die Verwendung von *M.vaccae* zur Behandlung von Uveitis bezieht; der WO 94/06466, die die Verwendung von aus *M.vaccae* gewonnenen antigenen und/oder immunregulierenden Stoffen zur Herstellung eines Medikaments vorsieht, das in der AIDS-Behandlung und auch in der Behandlung von asymptomatischen HIV-positiven Patienten nützlich eingesetzt werden kann; und in der südafrikanischen Patentanmeldung 95/2644, die lehrt, dass von der Immuntherapie mit *M.vaccae* zu erwarten ist, dass sie gegen Tumoren mesodermalen, endodermalen oder ektodermalen Ursprungs einschließlich Brust- und Bronchialtumoren wirksam ist.

[0005] Das therapeutische Mittel umfasst einfach, und daher vorzugsweise, tote *M.vaccae*-Zellen, insbesondere Zellen, die durch Autoklavierung abgetö-

tet worden sind, obwohl die WO 92/08488 weiters offenbart, dass die abgetöteten *M.vaccae*-Zellen dazu verwendet werden können, auf positive Art und Weise die Immunreaktion auf Antigene, die nicht *M.vaccae*-endogen sind, zu stimulieren und/oder zu modifizieren.

[0006] Die Internationale Patentanmeldung PCT/GB98/03346 lehrt, dass Kälteschock-behandelte *M.vaccae*-Präparate hergestellt werden können, die durch Kälteschock induzierte Proteine umfassen, und dass diese Zubereitungen eine Vielzahl von Verwendungszwecken besitzen, einschließlich, jedoch nicht ausschließlich, der Behandlung von Erkrankungen wie Raynaud-Krankheit oder Hypothermie.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die Erfinder haben überraschenderweise herausgefunden, dass sich die Behandlung von chronischen viralen Infektionen mit *M.vaccae* positiv auf den Verlauf der Infektion auswirkt, indem die Infektion entweder stabilisiert wird oder teilweise oder vollständige klinische Verbesserungen erzielt werden.

[0008] Die Wirkung von *M.vaccae* gegen virale Erkrankungen beim Menschen oder anderen Tieren ist insofern überraschend, dass die Wirkung dieses bakteriellen Antigens eine Reaktion auf Zellen hervorruft, die an einer entfernten Stelle durch einen Virus infiziert worden sind.

[0009] Die Erfindung stellt die Verwendung eines *M.vaccae*-Präparats, das im Wesentlichen frei von *M.vaccae*-Antigen-Stoffen ist oder aus Nicht-*M.vaccae*-Antigen-Stoffen besteht, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von chronischen viralen Infektionen mit Ausnahme einer HIV-Infektion bereit. Die Wirkung gegen diese chronischen Nicht-HIV-Viren unterscheidet sich von der Wirkung gegen HIV dadurch, dass HIV das Wirtsimmunsystem direkt angreift, von dem angenommen wird, dass es durch die Wirkung von *M.vaccae* moduliert wird.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0010] Gewisse Viren können in bestimmte Zellen eindringen und die Funktion der Zellen so ändern, dass diese virale Proteine erzeugen und Stressproteine exprimieren, ohne diese abzutöten. Diese Viren replizieren sich langsam in den infizierten Wirtszellen, und die Infektionen können zu chronischen oder rezidivierenden Erkrankungen führen sowie auch klinische Läsionen hervorrufen. Mit „chronischer viraler Erkrankung“ ist daher eine Infektion eines Menschen oder eines anderen Tiers mit einem Virus gemeint, der einen Wirt infizieren kann und sich innerhalb der Wirtszellen über einen längeren Zeitraum – normalerweise Wochen, Monate oder Jahre – reproduzieren kann, ohne tödlich zu enden.

[0011] Zu den Viren, die zu chronischen Infektionen führen und die gemäß der vorliegenden Erfindung

behandelt werden können, gehören Human-Papilloma-Viren (HPV), Herpes-Simplex- und andere Herpes-Viren, Hepatitis-B- und -C-Viren sowie andere Hepatitis-Viren und die Masern-Viren, die alle bedeutende klinische Erkrankungen hervorrufen können. Eine längerfristige Infektion kann letztendlich in der Auslösung von Erkrankungen resultieren, die, wie z.B. Leberkrebs im Falle des Hepatitis-C-Virus, für den Patienten tödlich sein können.

[0012] Papilloma-Viren können beim Menschen zu vier verschiedenen Arten von Warzen führen: sporadische Warzen, üblicherweise auf den Händen, Plantarwarzen auf den Füßen, multiple Warzen, bei denen verstreute große Hautbereiche von zusammenfließenden warzigen Wucherungen betroffen sind, und oft ist auch die Schamgegend befallen (venerische Warzen), wobei es zur mit dem Papilloma-Virus verbundenen Dysplasie des Gebärmutterhalses kommt und häufig keine weiteren Läsionen auftreten. Die ersten beiden Warzenarten sind normalerweise eher kleinere, selbstauflösende oder leicht mit topischen Mitteln behandelbare Warzen. Zweitere zwei sind weitaus schwieriger zu behandeln und sind normalerweise das Leben lang in unterschiedlichen Ausmaßen vorhanden. Zervix-Dysplasie ist ein weithin bekanntes prämaligmes Leiden und der Hauptgrund für das Zervix-Abstrichprogramm. Es gibt mindestens 75 unterscheidbare Typen von HPV. Einzelläsionen treten normalerweise bei einem einzelnen Typ auf, multiple Läsionen kommen häufig aufgrund von mehreren, gleichzeitig vorhandenen unterschiedlichen Typen von Viren vor, wobei venerische Warzen und Zervix-Dysplasie häufig mit den Typ 16, 18 oder 31 Viren verbunden sind. Diese Typen sowie andere HPV-Unterarten, z.B. HPV2 und HPV21, können gemäß der vorliegenden Erfindung behandelt werden.

[0013] Der Herpes-simplex-Virus HSV-1 führt zu einem bekannten Leiden, das als „Fieberblasen“ bezeichnet wird, bei dem mehrmals im Jahr kleine erhabene oder ulzerierte Läsionen auftreten, und zwar an der mukokutanen Verbindung zwischen der bukkalen oder nasalen Schleimhaut und der umliegenden Haut. Die Läsionen treten oft dann auf, wenn die Immunität aufgrund akuter Virus-Infektionen geschwächt ist. Die Viren überleben lange in Nervenendfasern. Das HSV-2-Virus kann zudem zu Genitalherpes führen, bei dem im Bereich der mukokutanen Verbindung zwischen Glans penis und Vorhaut oder im Bereich der Vulva umfangreiche Läsionen auftreten. Bei beiden Geschlechtern sind die Genital-Herpes-Läsionen weitreichender und schwerer als Fieberblasen. Zeitlich schwankend ist Genital-Herpes deutlich hartnäckiger als Fieberblasen. Wiederum setzt sich das Virus in kleinen Nerven fest, von denen aus es die Schamgegend immer wieder infiziert. Die vorliegende Erfindung ermöglicht die Behandlung von sowohl HSV-1- als auch HSV-2-Infektionen sowie anderer Herpes-Viren.

[0014] Hepatitis-B- und -C-Viren werden normalerweise, jedoch vielleicht nicht ausschließlich, über

Blutprodukte von Person zu Person übertragen. Beide führen zu akuter Hepatitis, die bei manchen Menschen problemlos wieder verschwindet und bei manchen chronisch wird. Chronische Hepatitis resultiert in langsamer Leberzirrhose, die aufgrund von Leberversagen oder bösartiger Hepatome zum Tod führen kann. Keine der beiden Erkrankungen ist einfach behandelbar.

[0015] In sehr seltenen Fällen kann sich das Masern-Virus chronisch im Gehirn festsetzen und zu einem progressiv fortschreitenden und tödlichen Leiden mit dem Namen subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE, "subcutan sclerosing pan-encephalitis") führen, für das kein Behandlungsverfahren bekannt ist.

[0016] Andere chronische virale Infektionen, die gemäß der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, schließen das Epstein-Barr-Virus und andere Viren ein, wie z.B. Viren, die in Zusammenhang mit Tumoren auftreten, oder im Fall von Tieren verschiedene veterinärische Virenerkrankungen, wie sie z.B. bei Haustieren oder für die Landwirtschaft wichtigen Nutztieren vorkommen.

[0017] Es versteht sich, dass die Behandlung der Infektion die Symptome der Infektion abschwächen, mildern oder entfernen soll, oder den Ausbruch von Nebenerscheinungen wie bösartige Tumoren oder andere morphologische Veränderungen verzögern oder verhindern soll, indem die Schwere der Infektion durch ein Entfernen oder Verringern der Virenmenge oder auf andere Art gelindert wird.

[0018] Das Mycobacterium-vaccae-Präparat kann aus Substanzen bestehen, die tote M.vaccae-Zellen sind oder diese beinhalten. Solche Zellen können z.B. durch Bestrahlung mit ^{60}Co in einer Dosis von 2,5 Mrad, chemisch oder auf beliebige andere Weise abgetötet werden, wobei Autoklavierung, z.B. bei 69 kPa für 10 min bei 115 °C bis 125 °C, bevorzugt wird. Durch Autoklavierung kann ein wirksameres Präparat als durch Bestrahlung erzeugt werden.

[0019] Bevor die M.vaccae-Zellen abgetötet werden, können sie in einem geeigneten festen Medium herangezogen werden. Ein modifiziertes flüssiges Sauton-Medium, verfestigt mit Agar, vorzugsweise 1,3 % Agar, kann bevorzugt werden (Boyden et al.). Nach der aeroben Inkubation – im Allgemeinen bei 32 °C für 10 Tage – kann der Organismus geerntet, dann gewogen und in Lösungsmittel suspendiert werden und ist somit für die Verabreichung bereit. Falls vor der Verwendung eine Lagerung notwendig ist, kann diese bei 4 °C erfolgen.

[0020] Anstatt die Zellen in festem Medium zu züchten, kann auch ein flüssiges Medium, wie z.B. das modifizierte Sauton-Medium (Boyden et al.), beispielsweise in einem Fermenten eingesetzt werden.

[0021] Während des Wachstums können M.vaccae mit Kälteschock oder Hitzeschock behandelt werden, um die Produktion von Kälteschock- oder Hitzeschock-Proteinen anzuregen. Geeignete Hitzeschock-Bedingungen schließen einen Wachstums-

zeitraum bei erhöhten Temperaturen von 10 min bis mehrere Stunden, z.B. 3 oder mehr Stunden, ein. Die Kälteschock-Behandlung kann für ähnlich lange Zeiträume bei niedrigen Temperaturen, z.B. von 10 bis 25 °C, durchgeführt werden.

[0022] Als Lösungsmittel kann ungepufferte, pyrogen-freie Kochsalzlösung verwendet werden. Das Lösungsmittel ist vorzugsweise mit Borat gepuffert und enthält insbesondere ein Tensid, wie z.B. Tween 80®. Ein geeigneter Borat-Puffer ist: $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ – 3,63 g, H_3BO_3 – 5,25 g NaCl – 6,19 g, Tween 80® 0,0005%, destilliertes Wasser auf 1 Liter. Diese Verdünnungsmittel sind pharmazeutisch annehmbar.

[0023] Die oben erwähnten Ergebnisse beim Menschen wurden durch Verabreichung von *M. vaccae* als GMP-Präparat SRL172 erzielt, das für die Verwendung beim Menschen unter mehreren Investigator-INDs ("investigational new drug applications") der FDA (Federal Drug Administration) und CTX ("clinical trials exemption certificate") der britischen Medicines Control Agency erhältlich ist. Die GLP-Prüfung der akuten Toxizität wurde von Huntingdon Research durchgeführt. Phase 1- und Phase 2-Sicherheitsdaten wurden in den USA gesammelt und bei der FDA eingereicht. SRL172 befindet sich in Phase 3-Untersuchungen für die Immunbehandlung von Tuberkulose. SRL172 kann für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung bevorzugt werden.

[0024] SRL172 ist eine *M. vaccae*-Formulierung, die aus dem Stamm mit der Bezeichnung R877R abgeleitet wird und am 13. Februar 1984 unter der Nummer NCTC 11659 gemäß dem Budapester Abkommen bei der NCTC (National Collection of Type Cultures, Central Public Health Laboratory, Colindale Avenue, London, NW9 5HT, UK) eingereicht worden ist. R877R ist ursprünglich aus Schlammproben aus dem Lango District in Zentral-Uganda (Stanford and Paul) isoliert worden.

[0025] Statt SRL172 können andere *M. vaccae*-Stämme verwendet werden. Ein Organismus kann anhand von biochemischen und antigenen Kriterien als zu *M. vaccae* gehörig bestimmt werden (Bonnicke et al.).

[0026] Bei der vorliegenden Erfindung wird das *M. vaccae*-Material frei von oder im Wesentlichen frei von antigenem, immunregulierendem Nicht-*M. vaccae*-Material verabreicht. In anderen Worten, das Medikament oder die Zusammensetzung, die verabreicht wird, kann antigenes und/oder immunregulierendes Material, wie abgetötete Zellen, ein Extrakt oder Derivat davon und ein pharmazeutisch akzeptables Verdünnungsmittel einschließen oder im Wesentlichen daraus bestehen.

[0027] Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise in einer „therapeutisch wirksamen Menge“, d.h. in einer ausreichenden Menge, um bei einem Patienten eine positive Wirkung zu zeigen. Eine solche positive Wirkung kann zumindest eine Verbesserung von zumindest einem Symptom sein. Die tatsächlich verabreichte Menge, Rate und zeitlicher Ablauf der Verab-

reichung hängen von der Natur und der Schwere der zu behandelnden Erkrankung ab. Für Behandlungsanweisungen, z.B. Entscheidungen über Dosierungen etc., sind praktische Ärzte oder andere Doktoren verantwortlich.

[0028] Eine Einzeldosis (bei der abgetötete Zellen verabreicht werden sollen) enthält im Allgemeinen von 10^7 bis 10^{10} abgetötete *M. vaccae*-Mikroorganismen. Patienten kann eine Einzeldosis von 10^8 bis 10^9 abgetötete *M. vaccae*-Zellen verabreicht werden; obwohl die Dosis, falls nötig, z.B. in Intervallen von 2 Wochen oder 6 Monaten wiederholt verabreicht werden kann.

[0029] Eine Zusammensetzung kann alleine oder in Kombination mit anderen Behandlungen entweder gleichzeitig oder nacheinander je nach zu behandelndem Leiden verabreicht werden.

[0030] Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung sowie zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung können zusätzlich zum aktiven Inhaltsstoff ein pharmazeutisch annehmbares Vehikel, Träger, Puffer, Stabilisator oder andere, Fachleuten auf dem Gebiet gut bekannte Materialien beinhalten. Solche Materialien sollten nicht-toxisch sein und die Wirksamkeit des aktiven Inhaltsstoffs nicht beeinträchtigen. Welcher Träger oder anderes Material genau verwendet wird, hängt von der Verabreichungsart ab, die eine für Fachleute auf dem Gebiet beliebige Art sein kann, jedoch durch Injektion, z.B. kutan, subkutan oder intradermal, erfolgt.

[0031] Für die Injektion liegt der aktive Inhaltsstoff in Form einer parenteral annehmbaren wässrigen Lösung vor, die Pyrogen-frei ist und einen geeigneten pH, Isotonie und Stabilität aufweist. Geeignete Verdünnungsmittel, die pharmazeutisch annehmbar sind und bevorzugt eingesetzt werden können, wurden obenstehend bereits erläutert.

[0032] Bei der Verwendung von oraler Verabreichung kann die pharmazeutische Zusammensetzung die Form einer Tablette, einer Kapsel, eines Pulvers oder einer Flüssigkeit aufweisen. Eine Tablette kann einen festen Träger wie Gelatine oder ein Adjuvans umfassen. Flüssige pharmazeutische Zusammensetzungen schließen im Allgemeinen einen flüssigen Träger wie Wasser, Petroleum, tierische oder pflanzliche Öle, Mineralöl oder synthetisches Öl ein. Physiologische Kochsalzlösungen, Dextrose- oder andere Saccharidlösungen oder Glykole wie Ethylenglykol, Propylenglykol oder Polyethylenglykol können enthalten sein.

[0033] *M. vaccae* kann durch ein Aerosol mittels einer geeigneten Formulierung, z.B. durch Einschluss von Teilchen in einer Größe, die zu bestimmten Teilen der Atemwege vordringen, in die Atemwege verabreicht werden. Dies kann eher durch ein getrocknetes Pulver als durch eine wässrige Lösung erfolgen.

[0034] Anstatt abgetöteter Zellen kann auch aus *M. vaccae* gewonnenes Material verwendet werden, insbesondere ein Extrakt oder ein synthetisches Mo-

lekül, das die notwendige Aktivität aufweist.

[0035] Die Erfindung wird durch die folgenden, nicht einschränkend zu verstehenden Beispiele veranschaulicht, die Fallstudien an Patienten darlegen, die eine oder mehrere Standarddosen von M.vaccae ($10^8 - 10^9$) erhalten haben.

Beispiel 1

[0036] Zwei Einzelpersonen, die mit abgetöteten M.vaccae-Zellen gegen andere Anzeichen immuntherapiert wurden, hatten langjährige Einzelwarzen auf ihren Händen, von denen angenommen wurde, dass sie viralen Ursprungs waren. Während der Behandlung verschwanden die Warzen komplett.

Beispiel 2

[0037] Drei Patienten mit extensiven, multiplen Warzen, die durch unterschiedliche HPV-Subtypen hervorgerufen worden waren, erhielten eine Reihe von Injektionen mit abgetöteten M.vaccae.

[0038] Der erste der Patienten war ein 15jähriger Junge, der als Folge einer im Alter von 5 Monaten erfolgten Knochenmark-Rekonstitution von einem Elternteil aufgrund von schwerer rekombinierter Immundefizienz (SCID, "severe combined immunodeficiency"), eine Immunschwäche hatte. Er war mit HPV2a und 21 infiziert und hatte 8 Jahre davor schwere harträckige Warzen entwickelt. Im Laufe des vergangenen Jahres erhielt er 7 M.vaccae-Injektionen, nach denen es bei manchen zu Steigerungen der IL-2-Produktion und der zytotoxischen CD8-Zellen kam. Diese wurden jedoch nicht aufrechterhalten. Der Fortschritt bei den klinischen Läsionen hält an und wird auf Verbesserungen überwacht.

[0039] Der zweite Fall war eine Frau im Alter von 29 Jahren, die mit 9 Jahren zuerst eine Fingerwarze entwickelt hatte und bei der im Alter von 15 Jahren ein weitreichender Befall der Hände und Füße eingetreten und sich mit 19 Genitalwarzen gebildet hatten. Zervix-Zytologie, die bei ihr zum ersten Mal im Alter von 20 Jahren durchgeführt worden war, zeigte seither, dass ein Grenzfall zu moderater Dyskanose bestand, für welche sie mehrere lokale Diathermie- und Kaltkaustikbehandlungen erhielt. Der Patientin wurden zweimal jeweils drei Dosen an M.vaccae, zuerst zwischen März und Mai 1998 in monatlichen Intervallen und zum zweiten Mal vor kurzem in zweiwöchigen Intervallen, verabreicht. Sie wird derzeit auf Anzeichen klinischer Verbesserung untersucht.

[0040] Der dritte Fall ist eine 54jährige Frau, die dreimonatliche Dosen an M.vaccae erhalten hat, und derzeit auf ihre Reaktion überwacht wird.

Beispiel 3

[0041] Bei einer 38jährigen Frau haben die alle 6 Monate durchgeführten Zervixabstriche in den vergangenen 20 Jahren Dysplasie aufgezeigt. In diesem

Zeitraum hatte die Frau 3 Kinder zur Welt gebracht und lokale Laserbehandlung erhalten. Einer Einzelinjektion von abgetöteten M.vaccae 1995 folgend waren die nächsten beiden Zervixuntersuchungen zum ersten Mal in 22 Jahren normal. In der Folge erhielt sie 4 weitere jährliche Injektionen von abgetöteten M.vaccae, und es wurden Zervixuntersuchungen durchgeführt, die letzte am 19. Mai 1999. Seit Beginn der Behandlung sind sämtliche Abstriche klar.

Beispiel 4

[0042] Eine Frau mit 34 Jahren, in deren Krankengeschichte es drei Monate zuvor zur Ausbildung von Genitalherpes gekommen war, erhielt zweimonatige Injektionen von abgetöteten M.vaccae und eine dritte drei Monate später. Die Patientin wurde 15 Monate nach der ersten Injektion untersucht, und sie berichtete, dass sie seit Beginn der Behandlung frei von Symptomen gewesen war. Nach diesem Behandlungszeitraum sollte sie, trotz kontinuierlicher Behandlung durch antivirale Chemotherapie, 2 oder 3 wiederkehrende Krankheitsschübe erfahren.

Beispiel 5

[0043] Ein 9 Jahre altes Mädchen, dessen Krankengeschichte angeborene Toxoplasmose aufwies, zeigte nach einer Masernimpfung vor einem Jahr fortschreitende SSPE. Da es keine alternative Behandlungsmethode gab, wurde im Oktober 1997 ein Immuntherapieversuch mit abgetöteten M.vaccae gestartet. Über die ersten 15 Behandlungsmonate erhielt sie wiederholt Injektionen mit M.vaccae, und die Krankheit schritt nur geringfügig, wenn überhaupt, voran, d.h. ihr Zustand verschlechterte sich nicht signifikant. Die folgenden 12 Monate wurden ihr zweimal pro Woche Injektionen verabreicht, und es konnten deutliche Verbesserungen beobachtet werden. Die Patientin erlangte die Fähigkeit wieder, selbst sitzen zu können. Es wurde über große Bewegungen mit Augen, Kopf, Nacken, Armen und Beinen berichtet, und es wurde beobachtet, dass sie bewußt spielte. Die Analyse der Rückenmarksflüssigkeit-Antikörper zeigte, dass es zu einer Veränderung von polyklonalen Antikörper gegen Masernviren (die zusammen mit fortschreitender Erkrankung auftreten) zu oligoklonalen Antikörpern (verbunden mit der Erholung von der Virusinfektion) gekommen war.

[0044] Obwohl die vorhergehende Erfindung anhand von Veranschaulichungen und Beispielen zum Zweck der Klarheit und Verständlichkeit detailliert erläutert worden ist, wird es für Fachleute auf dem Gebiet offensichtlich sein, dass Veränderungen und Modifikationen vorgenommen werden können, ohne dass dadurch der Schutzzumfang der beigelegten Ansprüche überschritten wird.

Literaturverweise

Bonicke et al., Zentr. abtl. Bakteriolog. Parasitenkd. Infektion skr. Hyg. Abt. 1, Orig. 192, 133 (1964).
Boyden et al., J. Immunol. 75, 133 (1955).
Stanford and Paul, Ann. Soc. Belge Med. Trop. 53, 141-389 (1973).

Patentansprüche

1. Verwendung eines Mycobacterium vaccae- (M.vaccae-) Präparats, wobei das Präparat im Wesentlichen frei von antigenem Nicht-M.vaccae-Material ist, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer chronischen viralen Infektion mit Ausnahme einer HIV-Infektion.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin die chronische virale Infektion eine HPV-Infektion ist.

3. Verwendung nach Anspruch 2, worin die HPV-Infektion mit Zervix-Dysplasie verbunden ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, worin die chronische virale Infektion eine Herpes-Virus-Infektion ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4, worin die Herpesvirus-Infektion eine Herpes-Simplex-Virus-Infektion ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, worin die chronische virale Infektion eine subakute sklerosierende Panenzephalitis ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, worin die chronische virale Infektion eine Hepatitis-Virus-Infektion ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen