

Neue umweltfreundliche Rodentizide auf Basis neuer Gerinnungshemmstoffe

Warum sind neue Rodentizide jetzt wichtig?

Rattenplagen stellen ein weltweitungelöstes Problem dar. So werden nach WHO-Schätzungen weltweit zwischen **10 und 25 % der jährlichen Ernten durch Ratten vernichtet**. Dabei steht nicht der allein der direkte Schaden durch Fraß im Vordergrund, ein noch größeres Problem ist die Kontaminierung durch Rattenkot welche mit der Kontaminierung mit einer **Vielzahl von Krankheitserreger** einhergeht. Ratten fungieren darüber hinaus als Überträger einer Vielzahl schwerer und tödlicher Seuchen –unter anderen- Hantaviren, Tollwut, eosinophile Meningitis-Erreger, Tuberkulose und Salmonellen aber auch Würmern wie Nematoden und Bandwürmern. Derzeit steht besonders Ebola im Fokus der Öffentlichkeit welches von Rattenflöhen übertragen werden kann. Aufgrund ihres protektiven Sozialverhaltens (Ratten verbinden die Giftaufnahme mit deren tödlicher Wirkung worauf unmittelbar ein Vermeidungsverhalten einsetzt) sind klassische, direkte Gifte wie E605, Zyanide etc. nur zur Kontrolle einzelner Ratten geeignet. Zur Kontrolle ganzer Rattenpopulation eignen sich diese Gifte hingegen nicht. Obwohl der Kontrolle der Ratten ein enormes ernährungs- und gesundheitspolitisches Gewicht zukommt, bleibt die Frage ubiquitär einsetzbarer wirksamer und umweltverträglicher Rodentizide heute ein ungelöstes Problem.

Antikoagulantien (Vitamin K-Antagonisten) haben sich lange Zeit als Rodentizide außerordentlich bewährt. Nach ihrer Aufnahme (mittels Ködern) setzt deren Giftwirkung erst mit Verzögerung ein, woraufhin die Ratten nach tagelanger Latenz innerlich verbluten. Die Kausalität zwischen der Aufnahme des Köders und der Giftwirkung kann so von den Ratten nicht mehr hergestellt werden. Aufgrund dieser Latenz zwischen Giftaufnahme und Tiertot können Rattenpopulation kein Vermeidungsverhalten gegen die antikoagulantienhaltigen Köder entwickeln und fressen die gifthaltigen Köder weiter, bis auch die letzte Ratte der Population gestorben ist.

Nach mehreren Dekaden des erfolgreichen Einsatzes der Vitamin K-Antagonisten basierenden Rodentizide haben die Ratten aufgrund spezifischer genetisch fixierter Selektionsmechanismen in wesentlichen Metropol-Regionen und weiten Landstrichen zivilisierten, hoch industrialisierter Länder **in bis zu 98% aller Ratten-Populationen** gegen die **Rodentizide der 1. Generation** (Blutverdünner vom Coumarin-Typ) **eine komplette Resistenz entwickelt** (z.B. in Südengland und in Metropolregionen wie dem Ruhrgebiet, jüngst auch Berlin, Paris, New York etc.). **Rodentizide der 2. Generation** (2. Generationsrodentizide vom Coumarin- und Indandion-Typ) weisen eine höhere Aktivität sowie stark verlängerte Wirksamkeitsdauern auf. Aufgrund ihrer **hohen Persistenz und Umwelttoxizität** sind sie jedoch nur sehr begrenzt und **ausschließlich für den Einsatz in geschlossenen Räumen geeignet**. Ihre Zulassung als Rodentizide wurde daher von den Zulassungsbehörden zeitlich und örtlich strikt begrenzt, **ihre Zulassungsstatus wird von den Behörden tournusmäßig überprüft und kann von diesen, sobald günstigere Rodentizide verfügbar werden, jederzeit und relativ kurzfristig widerrufen werden.**

Wie sollten die Rodentizide der dritten Generation beschaffen sein?

Sobald wirksame und umweltverträgliche Rodentizide der dritten Generation dem Markt zur Verfügung stehen werden ist daher mit dem kurzfristigen Widerruf der Zulassung der Rodentizide der 2. Generation zu rechnen. Es besteht somit ein dringender Bedarf an einer dritten Generation von Rodentiziden mit den folgenden Eigenschaften für das sogenannte **Target Product Profile (TPP)**:

1. Gute orale Verfügbarkeit
2. Möglichst mittellange oder lange Halbwertszeiten im Blut nach Ingestion
3. möglichst progressive Akkumulation nach Mehrfachingestion in den Bereich der LD 100 (LD 100 ist die letale Dosis, bei der 100% der Tiere sterben)
4. LD 100 mit normalen Futtermengen der Ratte erreichbar
5. Nicht erschöpflicher intestinaler Resorptionsmechanismus

6. Geringe Umweltpersistenz (biologischer Abbau in der Umwelt)
7. Keine Akkumulation in der Erde und/oder im Trinkwasser
8. Mit schmackhaftem Rattenköder (35% Fett, 55% Kohlehydrate) ohne Geschmacksbeeinträchtigung mischbar
9. Erhöhte Speziesselektivität für Schad-Nager (Ratten, Mäuse etc.)
10. Chronische Toxizitäten (chronische Organschäden, Störungen der Gestation und fetale Schäden) welche durch die Substanz evtl. verursacht werden könnten sind bei der Substanzselektion irrelevant

Bioroxx Ansatz für die neue Generation der Rodentizide

In den letzten Jahren sind neue Gerinnungshemmer für die Humanmedizin entwickelt worden [neue orale Antikoagulantien (Thrombin- und FXa-Antagonisten) und Plättchenhemmer (ADP-Antagonisten, Thrombinrezeptor-Antagonisten)]. Die klassischen Antikoagulantien und Antiaggregantien werden in der Humanmedizin aktuell zunehmend durch diese neuen oralen Gerinnungshemmer (NOAKs) und Antiaggregantien ersetzt. Die NOAKs verfügen im Gegensatz zu den klassischen Vitamin K-Antagonisten über einen monoselektiven Wirk-Mechanismus (Wirkung durch Hemmung einzelner Gerinnungsenzyme statt Synthesehemmung einer ganzen Enzymkaskade) über welchen sie die Blutgerinnung und hemmen- oder unterbrechen die Blutgerinnung bei Überdosierung. Die neuen Antiaggregantien weisen im Vergleich zu den klassischen Antiaggregantien (ASS oder Clopidogrel) eine deutlich gesteigerte Hemmwirkung auf. Diese neuen Substanzen wurden bisher ausschließlich für den therapeutischen Einsatz in der Humanmedizin eingesetzt und sind ausschließlich auf dem Gebiet der Humanmedizin patentrechtlich geschützt.

Das System der Blutgerinnung ist bei Mensch und Tieren in hohem Maße konserviert. Dies impliziert, dass diese neuen Gerinnungshemmer auch bei vielen Tierspezies, darunter Nager, ebenfalls zur Unterbrechung der Blutgerinnung eingesetzt werden können z. B. zur gezielten aber verzögerten Auslösung einer Rodentizidwirkung. Kompetitive Mechanismen („Escape-Mechanismen“ wie bspw. im Falle der Vitamin K-Antagonisten alternative, nicht Vitamin K-abhängige Synthesewege der Gerinnungsfaktoren) zur Umgehung dieser direkten Antikoagulantienwirkungen sind nicht bekannt und auch kaum vorstellbar. Eine sekundäre Selektion und Resistenzentwicklung gegen diese Substanzen ist daher nicht zu befürchten. Die Substanzen werden in der Leber metabolisiert (abgebaut) und hepatisch und/oder renal ausgeschieden. Als zum Einsatz in der Humanmedizin geeignete Substanzen sind diese bereits auf ihre Biokompatibilität hin getestet (Bestandteil des Zulassungsverfahrens). Aufgrund ihres monoselektiven Hemmmechanismus ist eine spätere Resistenzentwicklung (wie oben ausgeführt) unwahrscheinlich.

Verminderte Kreuz-Toxizität (gegenüber anderen Tierspezies z.B. Hunde, Katzen etc.) sowie erhöhte Umweltverträglichkeit wird mit den Rodentiziden der neuen Generation dadurch erreicht, dass **verschiedene Komponenten** gemeinsam in einem Köder eingesetzt werden, jede Einzelkomponente, in weit subletaler Dosierung zusammen (als sogenannter **Compound**). Die Komposition des Köders ist dabei derart, dass sich die verschiedenen Komponenten nach Aufnahme durch die Ratte in deren Organismus gegenseitig, im Sinne einer **Synergie**, in der Wirkung überproportional und massiv verstärken. Die **Einzelkomponenten wirken** ebenso wie deren Ausscheidungsprodukte (metabolisiert oder unmetabolisiert) **nicht tödlich**. Die Konzentrationen der Einzelkomponenten des Rattengifts verändern sich durch den Metabolismus im Körper der Tiere ebenfalls derart, dass das deren Körper für Beutetiere ebensowenig wie deren Kadaver für Aasfresser toxisch sind.

Fünf Familien gerinnungshemmender Substanzen wurden für den Einsatz als Rodentizide beim Deutschen Patentamt (10 2014 108 210.9) angemeldet und in der Nachfolge beim Europäischen Patentamt. Durch systematische Variation der infrage kommenden Komponenten (Compounds) und durch systematische Veränderung des Köders können die Eigenschaften der Rodentizide der neuen Generation modifiziert und optimiert werden. Weitere Entwicklungsmöglichkeiten sind systematische Substanzmodifikationen (z.B. zur Veränderung der Substanzeigenschaften und Halbwertszeiten) z.B. mit dem Verfahren des „Rational Drug Design“ in Kombination mit „High Throughput“ Substanzselektion. Mit diesem Verfahren ist bei zukünftigen Weiterentwicklungen ggf. auch eine wesentliche weitere Erhöhung der Speziesselektivität darstellbar. Die Weiterentwicklung der Rodentizide und damit verbundene Folgepatente sind damit schon jetzt absehbar.

Entwicklungsprogramm --- Meilensteine:

Das Konzept der Rodentizide der neuen Generation wurden von den bekannten neuen Antithrombotika abgeleitet. Diese sind nicht nur in ihren Wirkungen bekannt und gut definiert, sie sind darüber hinaus frei- oder in Kürze (nach Ablauf der Substanzpatente in 2021/2022 zur Kommerzialisierung in der Humanmedizin frei verfügbar. Ferner besteht kein „Compound of Matter“ Patent weshalb der Einsatz dieser Substanzen in einem Rodentizid neuer Generation von heute von den noch bestehenden Patenten nicht berührt ist. Darüber hinaus werden dem Compound zusätzliche Substanzen zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit ebenso wie zur Verbesserung deren Penetration über Biomembranen (z.B. Blut-Hirn-Schranke) beigefügt. Solche Kombinationen werden bereits heute typischerweise in der Tumorerkrankung und in der HIV-Therapie eingesetzt.

In der „*Proof of Concept*“-Studie wurde zunächst ein Compound bestehend aus gerinnungshemmenden-hemmenden Substanzen (in deutlich subletaler Dosierung) mit einer Standard-Rattenkost vermischt gemeinsam verabreicht. Als weitere Komponente wurde der Ratten-Nahrung eine Substanz zugemischt, welche die Bioverfügbarkeit des Compound-Rodentizids erhöht. Das Ergebnis der „Proof of Concept“-Studie hat den Therapieansatz voll bestätigt.

In der „*Proof of Concept*“-Studie wurde die Nahrung im Sinne eines „no-choice“-Nahrungsangebot verabreicht. Hierbei wurde offenbar, dass die Tiere die Beimischung der Substanzen bemerkt haben und damit nach Veränderung der Tiernahrung jeweils zunächst ein vorübergehend vermindertes Fressverhalten gezeigt haben. Im ersten Entwicklungsschritt soll daher zunächst der Köder derart verändert werden, dass die Ratten den Substanz-haltigen Köder nicht mehr als störend empfinden. Im zweiten Schritt werden wir verschiedene Optimierungsmöglichkeiten der Compound-Zusammensetzung des Rodentizids untersuchen sowie nach Etablierung des optimalen „Composit“ Versuche durchführen, die dem Zweck dienen, die minimale Konzentration der Komponenten des Köders, insbesondere des Gerinnungshemmers (bisher teuerste Komponente) dienen. Sobald das optimale Composit festgelegt ist. In der dritten Phase werden wir – nach Abstimmung mit den Zulassungsbehörden [Bundesamt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Gelsenkirchen und UBA, Berlin] in die Feldversuche (Choice-Verfahren beim Nahrungsangebot] eintreten. Parallel hierzu werden wir die von den Zulassungsbehörden angeforderten Untersuchung Umwelttoxizität und Umweltpersistenz, soweit diese noch nicht aus den Zulassungsunterlagen der Einzelkomponenten für die Humanmedizin hervorgehen, nach Anforderung durch die Zulassungsbehörden durchführen (Erde/Wasser/UV-Licht).

Im ersten Schritt wird ein Budget von etwa 2 Millionen Euro benötigt, um die für die Zulassung wichtigen Feldstudien (nach Zulassungsbehördlicher Vorgabe und den Umwelttoxizitätsstudien) abzuschließen. Hier wurde schon große Unterstützung vom Umweltbundesamt in Berlin und Dessau bekundet, die uns, aufgrund des „pressing need“ umweltfreundlicher Rodentizide für diese Studien ihre Unterstützung zugesagt haben. Die Dauer für den Abschluss dieser ersten Entwicklungsphase wird auf 2 Jahre geschätzt. Für den anschließenden Weg zur behördlichen Zulassung eines neuen nagerspezifischen Rodentizids, Etablierung der Produktion, Vermarktungskonzept und Vermarktung sowie im „life-cycle-management“ werden weitere 10 Mill Euro benötigt. Für diesen zweiten Abschnitt sind 4 Jahre geplant. Bei vollständiger Finanzierung können Teile der Entwicklung im Schritt 2 des Entwicklungsplan des nagerspezifischen Rodentizids parallel zum Abschnitt 1 durchgeführt werden.

Marktchancen:

- Rattenplagen sind ein weltweites Problem, somit zielt das Endprodukt auf einen globalen Markt
- Der weltweite Primärmarkt für Rodentizide wird derzeit auf 1 Mrd € geschätzt
- Ohne begünstigende Faktoren (wie Widerruf der Zulassung der Rodentizide der 2. Generation) sind 20% Anteil am Weltmarkt (200 Mill €) realistisch. Begünstigende Faktoren wie der Widerruf der Zulassung der Rodentizide der zweiten Generation durch die Zulassungsbehörde erhöhen die Marktchancen beträchtlich.
- Durch Weiterentwicklung der primären Rodentizide zu im Privatmarkt einsetzbaren Endprodukten (fertige Köder, Fallen etc) ist eine Erweiterung der Marktfelder und eine Verbreiterung der Marktfelder möglich.
- Anders als im humanen Arzneimittelmarkt unterliegen die Preise bei Pestiziden keiner behördlichen Regulation.