

CORBIS

Medizin nach Maß

Biowissenschaften. Lebensgefährliche Medizin: Präparate und Therapien sind oft wirkungslos oder schädlich. Neuartige, auf den Einzelfall zugeschnittene Rezepturen sollen den Kampf gegen Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Depressionen revolutionieren. Von Johanna Awad-Geissler



Ausgerechnet Antidepressiva können zum Auslöser für einen Selbstmord werden. Der Verdacht bestand schon länger, doch nun bestätigte ihn die US-Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA. Die Medizinwächter überprüften 372 Studien – darunter viele, über die Pharmakonzerne den Mantel des Schweigens gebreitet hatten. Das Ergebnis: Medikamente gegen die Schwermut erhöhen bei jungen Menschen unter 25 Jahren die Wahrscheinlichkeit eines Suizids. Bei älteren Menschen scheinen die Mittel dagegen ihren Zweck zu erfüllen.

Oder Tamoxifen, einer der weltweit meistverschriebenen Wirkstoffe gegen Krebs: Bei sieben bis zehn Prozent der damit behandelten Brustkrebspatientinnen kann das Medikament gar nicht wirken. So hoch ist nämlich der Anteil der Frauen, bei denen ein bestimmtes Stoffwechselgen von der Norm abweicht und die Aufnahme des Wirkstoffs durch den Organismus verhindert. Ein Gentest kann klären, ob für eine Patientin in ihrem Kampf gegen den Krebs Tamoxifen wirklich eine Option ist. Der Test wird allerdings nicht routinemäßig einge-

setzt. Aber auch starke Antidepressiva blockieren die Wirkung von Tamoxifen, wie amerikanische Studien jetzt aufzeigen. Dabei nehmen gerade Brustkrebspatientinnen sehr oft – in den USA zu etwa 30 Prozent – Mittel gegen Depressionen ein.

Patienten nicht so wirksam, wie sie sein könnten.“ Das sagt kein eingefleischter Pharmakritiker, sondern der Chef des Baseler Arzneimittelkonzerns Roche, der Tiroler Severin Schwan. Nachzulesen auf der Konzern-Website.

Der Schaden ist beträchtlich. In den USA kommt schätzungsweise jeder fünfte Patient wegen negativer Medikamentenwirkungen ins Spital. Jährlich verpuffen dort Präparate im Wert von 100 Milliarden Euro wirkungslos. In Deutschland treten in einem einzigen Jahr bei 500.000 Menschen schwere Neben- oder Wechselwirkungen auf, 25.000 Patienten sterben daran. Durch zehn dividiert lassen sich die deutschen Zahlen auf Österreich umlegen. Experten schätzen, dass bei einem Viertel bis zur Hälfte dieser Todesfälle genetische Ursachen vorliegen.

Im Rückschluss aber treffen Medikamente durchschnittlich bei der Hälfte der mit ihnen behandelten Patienten ins Schwarze. Das Problem, vor dem sich die Medizin nun sieht, ist, aufzuklären, warum dieselben Substanzen bei den einen Patienten wirken, bei anderen nicht und bei dritten sogar to-

„Medikamente sind bei durchschnittlich fünfzig Prozent der Patienten nicht so wirksam, wie sie sein könnten“ Severin Schwan, Roche



ROCHE

xisch sind. Mit solchen Fragen aus genetischer Sicht befasst sich eine neue Wissenschaft – die aus der Entschlüsselung des menschlichen Genoms geborene Pharmakogenomik (siehe Kasten Seite 93).

Dabei hilft das seit der Entschlüsselung des Genoms rapide ansteigende Wissen auf dem Gebiet genetischer und molekularbiologischer Zusammenhänge. Das Schlüsselwort heißt Polymorphismen („Single Nuc-

leotid Polymorphismen“). In den USA kommt schätzungsweise jeder fünfte Patient wegen negativer Medikamentenwirkungen ins Spital. Jährlich verpuffen dort Präparate im Wert von 100 Milliarden Euro wirkungslos. In Deutschland treten in einem einzigen Jahr bei 500.000 Menschen schwere Neben- oder Wechselwirkungen auf, 25.000 Patienten sterben daran. Durch zehn dividiert lassen sich die deutschen Zahlen auf Österreich umlegen. Experten schätzen, dass bei einem Viertel bis zur Hälfte dieser Todesfälle genetische Ursachen vorliegen.

Die Übersetzer

Ein eigener Forschungszweig – die Translation (Übersetzung) – macht aus wissenschaftlichen Erkenntnissen anwendbare Medizin.

Das Zentrum für Molekulare Medizin der Akademie der Wissenschaften, CeMM (Wien), und OncoTyrol (Innsbruck) überbrücken als so genannte Translationsforschungsinstitute die Kluft zwischen den großen Fortschritten in der Grundlagenforschung und der noch weitgehend traditionell orientierten medizinischen Praxis.

CeMM

Die zurzeit rund 60 Forscher des CeMM arbeiten eng mit verschiedenen Abteilungen des AKH zusammen. 2010 werden sie in einem eigenen Neubau auf dem Gelände des AKH einziehen. Sie suchen – auf der Grundlage von Fragen, die von Ärzten der Klinik an sie herangetragen werden – nach neuen Therapien und Präventionsmaßnahmen. Dabei konzentrieren sie sich auf die molekularen Wechselwirkungen von Immunsystem, Entzündungen und Krebs. Ein Problem, mit dem sich das CeMM befasst, ist zum Beispiel, dass bei der zweithäufigsten Form von Blutkrebs – der chronisch myeloischen Leukämie, an der in Österreich jährlich etwa 150 Menschen neu erkranken – manche Patienten auf das Medikament Glivec (Novartis) eine Resistenz entwickeln. Bisher galt die Annahme, dass Glivec auf ein bestimmtes bei der Erkrankung auftretendes Proteinmolekül abzielt. Doch fanden die Forscher heraus, dass dieses Protein von einem ganzen Eiweißkomplex umgeben ist, der möglicherweise die Wirkung des Medikaments beeinflusst. Dies legt die Annahme nahe, dass Arzneistoffe auch auf Proteinkomplexe abzielen können. Neue Medikamente könnten sich diesen Umstand zunutze machen und die Resistenz überwinden.

OncoTyrol

In unmittelbarer Nähe der Universitätsklinik Innsbruck und des Biozentrums entstand im Vorjahr das Zentrum für personalisierte Krebsforschung OncoTyrol. 50 Partner aus Grundlagenforschung, Klinik und Industrie schlossen sich in diesem Verbundprojekt zusammen. „Inzwischen konnten wir uns auf internationaler Ebene positionieren“, freut sich der wissenschaftliche Leiter, Lukas Huber. So wurde unter dem Schirm von OncoTyrol unter anderem eine revolutionäre Tumorumpfung entwickelt: Dendritische Zellen sind im Organismus dafür zuständig, den T-Zellen – den „Soldaten“ des Immunsystems – Stückchen „feindlichen“ Materials – Antigene – zu präsentieren und sie auf diese Weise gegen den Feind „scharf“ zu machen. Die Innsbrucker Forscher Nikolaus Romani und Martin Thurnher nutzen diese Fähigkeit: Sie entnehmen einem Krebspatienten dendritische Zellen und Tumorzellen. Die dendritischen Zellen beladen sie mit Antigenen aus den Tumorzellen, injizieren sie in den Patienten zurück und lösen damit in dessen Organismus eine Immunantwort gegen den Tumor aus. Diese Impfung gegen Krebs wurde – auch weltweit eine Pionierleistung – bereits an 500 Patienten erprobt. Sie wirkt ebenso gut wie moderne Chemotherapeutika, ist aber mit viel geringeren Nebenwirkungen verbunden.



Infusion mit Herceptin Das Brustkrebsmedikament gilt als Paradefall der personalisierten Medizin

seit der Entdeckung des Penicillins“. Unter dem Schlagwort der „personalisierten Medizin“ sollen Medikamente nur noch bei jenen Patienten zum Einsatz kommen, denen sie auch garantiert helfen. Neue Arzneimittel werden ganz gezielt auf bestimmte Krankheitsauslöser hin designt. Das deklarierte Fernziel: Therapien, die exakt auf die individuellen gesundheitlichen Probleme des einzelnen Menschen zugeschnitten sind – bis hin zu Zell- und Genterapien, Regenerations- und Transplantationsmedizin.

Eifrig geforscht wird an der Entwicklung der Diagnoseinstrumente – Gentests und Biomarker. Biomarker sind messbare Indikatoren für organische Prozesse. Sie geben Aufschluss über den aktuellen organischen Zustand eines Menschen. Dazu gehört auch seine Reaktion auf Medikamente. Beispielsweise auf die anfangs erwähnten Antidepressiva, die „zwar wirken, aber nicht so gut, dass das Problem dieser Krankheitsbehandlung gelöst wäre“, wie Deutschlands bekanntester Psychiater, Florian Holsboer, sagt. Unter seiner Leitung sucht das Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München nach genetischen Ursachen und Biomarkern für das Ansprechen auf Antidepressiva.

Ein Gentest aus dem Labor des Instituts sorgte kürzlich für internationales Aufsehen: Psychopharmaka müssen die Wächtermoleküle der Blut-Hirn-Schranke passieren, um im Gehirn ihre Wirkung zu entfalten.

Die Aktivität dieser Wächtermoleküle wird genetisch bestimmt. Verfügt ein Patient über die Genvariante, die diese Wächter stärkt, dann gelangen Medikamente erschwert ins Gehirn. Ist dieser Umstand aufgrund des Gentests bekannt, dann kann er durch erhöhte Dosierung oder ein anderes Medikament ausgeglichen werden.

Gefahr. In gleicher Weise sollten für das Krebspräparat Tamoxifen Alternativen überlegt werden, wenn der Gentest ergibt, dass das zu seiner Verarbeitung notwendige Enzym fehlt, sagt Johannes Huber, Leiter der Klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie an der Wiener Medizinuniversität. Huber, Autor eines Fachbuchs zum Thema SNIPS, setzt sich seit Jahren für die vermehrte Berücksichtigung genetischer Faktoren in der Gynäkologie ein. Er warnt auch, dass weder die Antibabypille noch die Hormonersatztherapie für alle Frauen geeignet seien. Bei bestimmten Mutationen der Gene für die Blutgerinnungsfaktoren II und V erhöht sich nämlich die Thrombosegefahr. Und sie wird durch die Einnahme von Östrogenpräparaten noch verstärkt. Es wäre sinnvoll, Trägerinnen einer solchen Mutation – die auch für eine Neigung zu Fehl- ▶

leotide Polymorphisms“, kurz „SNIPS“), das sind Abweichungen an einer Stelle der Basensequenz innerhalb einzelner Gene. Sie sorgen dafür, dass ein Mensch sich von anderen genetisch um ungefähr ein halbes Prozent unterscheidet (nach Erkenntnissen, die aus der Entschlüsselung des persönlichen Genoms von Genpionier Craig Venter im Jahr 2007 gewonnen wurden; bislang ging man von 0,1 Prozent aus). Polymorphismen sind die Grundlage unserer Individualität – auch in Bezug auf Krankheiten.

Größte Umwälzung. Die Entdeckung, dass Menschen und ihre Erkrankungen zu unterschiedlich sind, als dass sie sich nach dem Gießkannenprinzip behandeln ließen, führt zu einer kompletten Neuorientierung in der ganzen Art, wie Medizin betrieben wird. Das deutsche Nachrichtenmagazin „Der Spiegel“ spricht von der „größten Umwälzung



„Wir sind weltweit die Einzigen, die herausgefunden haben, wie sich diese Elektroden bei Menschen, die etwa nur die hohen Töne nicht mehr hören, so schonend einsetzen lassen, dass die tiefen Töne weiter auf natürliche Weise hörbar sind“

Wolfgang Gstöttner, Vorstand der Wiener HNO-Universitätsklinik

geburten verantwortlich sein kann – mittels Gentests ausfindig zu machen und sie auf die Gefahr, die für sie von Östrogenpräparaten ausgeht, hinzuweisen.

Ein anderes Beispiel sind die breit eingesetzten Blutgerinnungshemmer von der Substanzklasse der Kumarine – etwa Marcumar oder Warfarin –, die von jedem menschlichen Organismus unterschiedlich verarbeitet werden. Bei manchen Menschen führen Kumarine schon in normaler Dosierung zu lebensbedrohlichen Blutungen. Üblicherweise werden Patienten über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen auf den Wirkstoff eingestellt, bis die Dosis im „therapeutischen Bereich liegt“, sagt Markus Müller, Leiter der Wiener Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie. Ein Test klärt Mutationen in zwei Genen ab, welche die Verstoffwechslung und Wirkung solcher Gerinnungshemmer entscheidend beeinflussen, und kann schneller und gefährloser zur passenden Dosierung führen.

Mit dem neuen genetischen und molekularbiologischen Wissen wächst auch das Verständnis, wie Krankheiten funktionieren.

Notwendigkeit, nach den „sehr unterschiedlich gelagerten Ursachen“ der Krankheit zu suchen, um wirklich gezielte Therapien entwickeln zu können: „Wir werden uns wohl oder übel mit jeder individuellen Krebsart sorgfältig befassen müssen, um sie wirklich verstehen zu können“, sagt der Krebspionier, auf dessen Konto die Entdeckung geht, dass humane Papillomviren Gebärmutterhalskrebs verursachen.

Tatsächlich ist in der Krebsbehandlung die Personalisierung schon am weitesten fortgeschritten. „Von den neu zugelassenen Krebsmedikamenten“, sagt der leitende Mediziner der europäischen Zulassungsbehörde EMEA, der Österreicher Hans-Georg Eichler, „ist bereits mehr als ein Viertel auf bestimmte Patientensubgruppen zielgerichtet.“

Weniger Metastasen. Laut Christian Marth, Vorstand der Innsbrucker Universitätsklinik für Frauenheilkunde, geht die Tendenz in der Krebsdiagnostik dahin, den Eigenschaften eines Tumors mehr Beachtung zu schenken als dem Ort seiner Entstehung. So spricht ein bestimmter schleimbildender Ei-

„Wir werden uns wohl oder übel mit jeder individuellen Krebsart sorgfältig befassen müssen, um sie wirklich verstehen zu können“

Medizin-Nobelpreisträger Harald zur Hausen



AP

Es stellt sich heraus, dass die molekularen Krankheitspfade oft unabhängig von den betroffenen Organen verlaufen. Volksleiden wie rheumatoide Arthritis, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebs fächern sich zu einer Vielfalt von Suberkrankungen auf. Breite Arbeitsfelder tun sich für die Forschung auf.

Bei Krebs etwa sieht der Medizin-Nobelpreisträger 2008, Harald zur Hausen, die

erstockkrebs nicht so gut auf die übliche Chemotherapie an. Deshalb laufen jetzt Studien, um diesen Krebs wie einen ähnlich strukturierten Darmkrebs zu behandeln.

Große Fortschritte gibt es dank zielgerichteter Therapien schon bei der Behandlung nach Brustkrebsoperationen. „Viel weniger Frauen entwickeln heute Metastasen“, berichtet die Onkologin Gabriela Kornek von der Wiener Universitätsklinik für Inne-

Das bionische Ohr

Gehörreparatur mit individuellem Hightech-Design.

Ein wenig beachtetes Gesundheitsproblem sind Hörschäden. Dabei ist das Hörvermögen bei durchschnittlich jedem Sechsten – im Alter von 80 etwa jedem Dritten – stark beeinträchtigt. Zum Glück ist das Ohr – dank maßgeschneiderter technischer Lösungen – nach Schädigungen heute schon sehr gut wiederherzustellen, besser sogar als das Auge. Die früher oft ungeliebten Hörgeräte sind in ein völlig neues Entwicklungsstadium getreten: Mittlerweile ist es möglich, feine Elektroden, nach Art des Hörschadens individuell adaptiert, im Innenohr ganz nah am Hörnerv zu implantieren. „Wir sind weltweit die Einzigen, die herausgefunden haben, wie sich diese Elektroden bei Menschen, die etwa nur die hohen Töne nicht mehr hören, so schonend einsetzen lassen, dass die tiefen Töne weiter auf natürliche Weise hörbar sind“, sagt Wolfgang Gstöttner, Vorstand der Wie-

ner Universitätsklinik für HNO-Krankheiten. Für die Zukunft erhoffen sich die Wiener Otolaryngologen, dass es ihnen gelingen wird, zerstörte Teile des Innenohrs zu regenerieren, indem sie dort Stammzellen des Patienten mithilfe von Nervenwachstumsfaktoren zur Vermehrung anregen.

Mit einem Gentest für das Protein Connexin 26 ermitteln Gstöttner und sein Team, ob Babys, die auf Geräusche nicht reagieren, an einer geistigen Entwicklungsstörung leiden oder taub sind. Fehlt das Connexin, dann ist das Kind zwar taub, aber es kann mit einem Cochlea-(Innenohr)-Implantat in ein völlig normales Leben hineinwachsen. Gstöttner spricht sich für ein landesweites Neugeborenen-Screening aus, um zu verhindern, dass von Geburt an tauben Kindern wichtige frühe Lernphasen entgehen.

re Medizin I. Auch in der Dickdarmkrebsbehandlung, so Kornek, hält die Individualisierung Einzug. Seit Kurzem wird das Tumorgewebe von Patienten auf eine bestimmte Mutation im so genannten KRAS-Gen untersucht. Jene rund 60 Prozent der Dickdarmpatienten, die diese Mutation nicht aufweisen, können mit den modernen Antikörpermedikamenten Vectibix (Amgen) und Erbitux (Merck Serono) behandelt werden.

Die belastenden Strahlen- und Chemotherapien könnten vielleicht bald auf bestimmte Einzelfälle beschränkt werden. So arbeitet die Chemikerin Claudia Preininger am AIT, Austrian Institute of Technology (früher ARC Seibersdorf), im Rahmen eines vom Wissenschaftsfonds FWF geförderten Projekts an einem Proteinbiomarker-Chip, der Melanome näher bestimmen hilft. Dadurch sollen individuellere Behandlungen möglich werden und Strahlentherapie nur noch dann zum Einsatz kommen, wenn sie wirklich notwendig ist.

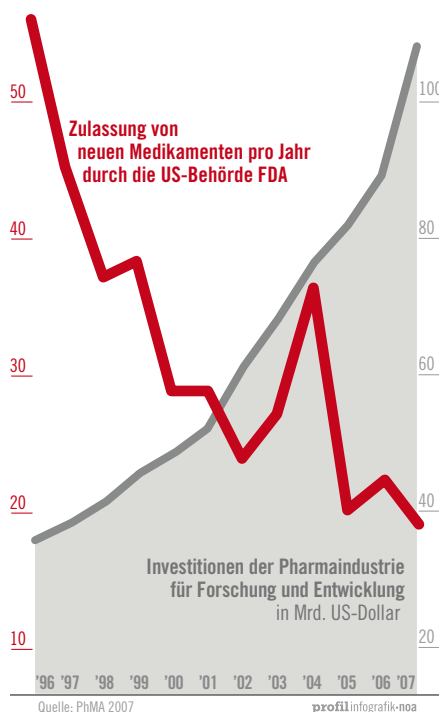
Die Chemotherapie indes ist bei vielen Krebspatienten entweder nicht notwendig oder wirkt nicht. Dass sie dennoch im großen Umfang angewendet wird, liegt daran, dass sich noch nicht mit Sicherheit sagen lässt, wer davon profitiert und wer nicht. Deutsche Forscher könnten die Antwort bald aus den Genen kitzeln: Mittels der neuen Technik der RNA-Interferenz (Nobelpreis 2006, USA) testen sie in so genannten Hochdurchsatzexperimenten, in denen pro Zelle jeweils ein Gen ausgeschaltet wird, tausende Gene auf ihr Ansprechen auf Chemotherapeutika. Die nächste Etappe ist die Entwicklung von Tests, die abklären, ob ein Patient oder eine Patientin genetisch für eine Chemotherapie überhaupt infrage kommt.

Die Beschränkung auf Spezialeinsätze droht in Zukunft vielen heute noch breit verordneten Heilmitteln. Zum Leidwesen der Pharmakonzerne, denn sie sind es gewohnt, mit Massenmedizin die größten Profite zu machen. Entsprechend gründen die meisten großen Firmen ihre Geschäftsstrategie auf die so genannten „Blockbuster“-Medikamente, die nach dem Einheitsprinzip entwickelt wurden.

Das differenziertere Wissen führt jedoch dazu, dass „die Forschungspipelines der

Innovationsnotstand

Trotz steigender Forschungsausgaben der Pharmafirmen sinkt die Zahl der Neuzulassungen dramatisch.



Pharmamultis austrocknen“, wie Uwe Heinrich, Vorsitzender des in Hannover angesiedelten Fraunhofer-Verbunds Life Sciences, sagt. Nur wenige Wirkstoffkandidaten haben nach aktuellem Wissensstand überhaupt noch Aussicht, als Massenmedikamente zu funktionieren. „Wie es der Zufall will, läuft in diesem Jahrzehnt eine Reihe von Patenten für Bestseller-Medikamente aus, was schwere Umsatzeinbrüche zur Folge hat.“ Der Verkauf eines Markenmedikaments geht nämlich nach der Markteinführung eines Generikums schon im ersten Jahr um mindestens 40 Prozent zurück. Mancher Pharmakonzern blickt in eine unruhige Zukunft.

Passende Patienten. In dieser Situation erscheint die Vorstellung, Wirkstoffe für kleinere Patientenpopulationen zu entwickeln, plötzlich auch dem unverdrossenen Blockbuster-Hersteller attraktiv. Noch ein Argument spricht dafür: Ein massentaugliches Präparat auf den Weg zu bringen erfordert enormen Studienaufwand: bis zu 100.000 Patienten und Kosten von bis zu 700 Millionen Euro. Dagegen braucht es für ein Medikament, das auf ein eng gefasstes Krankheitsbild abzielt, nur wenige hundert Probanden, die zuvor durch Tests als genau passend herausgefiltert wurden. Die Studienphase kostet dann nur noch einen Bruchteil an Zeit und Geld. Allerdings sind Entwicklung und Herstellung der modernen Therapeutika oft sehr kostspielig. Es ist vorzusehen, dass diese Kosten Patienten und Kassen künftig, wenn diese Medikamente vermehrt zum Einsatz kommen, beträchtliche Beschwerden verursachen werden. Um das amerikanische Gesundheitssystem zu entlasten, will US-Präsident Barack ▶

Hoffnungsträger Chiptechnik: Auf kleinstem Raum lässt sich eine sehr hohe Zahl von genetischen Anlagen erfassen



Obama den Patentschutz für die teuren Biopharmazeutika von zwanzig auf sieben Jahre herabsetzen, damit billigere Generika eher zum Zug kommen. Ein Senatskomitee stimmte jedoch im Juli für zwölf Jahre. Die endgültige Entscheidung des Repräsentantenhauses steht noch aus.

Im Bereich der einfachsten und vielleicht notwendigsten Form der Differenzierung tut sich allerdings noch recht wenig: Medikamentenstudien werden – sofern es sich nicht um geschlechtsspezifische Krankheitsbilder handelt – aus praktischen Gründen hauptsächlich mit jungen, männlichen und kaukasischen (das heißt: weißen) Probanden durchgeführt. Das führt dazu, dass die Wirkung von Medikamenten bei Frauen, bei Menschen anderer ethnischer Herkunft und in unterschiedlichen Lebensaltern kaum erforscht ist.

„Ob jemand ein Mann oder eine Frau ist, dafür brauche ich keinen Gentest; da müsste man schon viel mehr spezifizieren“, kritisiert Professor Holsboer. „In der Psychiatrie fehlen Studien vollkommen, die Gender-Unterschiede oder auch Unterschiede

Paradefall. Wie sich die personalisierte Medizin zu einem erfolgreichen Geschäftsmodell entwickeln lässt, zeigt Roche, der siebentgrößte Pharmakonzern und zugleich das größte Biotechunternehmen der Welt. Schon 1990 übernahmen die Schweizer die Mehrheitsanteile an dem amerikanischen Spitzenunternehmen Genentech, das sie sich heuer zur Gänze einverleibten. Im Verbund mit Roche baute Genentech sehr erfolgreich seine Linie von Biologika (Biopharmazeutika) aus.

Den Labors von Genentech entstammt unter anderem Herceptin. Das Brustkrebsmittel wird in Europa von Roche vertrieben und gilt als Paradefall der personalisierten Medizin. Als Gießkannenmedikament ist es nicht geeignet, da ein Krebs bestimmte Voraussetzungen erfüllen muss, damit es wirkt. Es handelt sich um eine Immuntherapie mit einem Antikörper, der auf die so genannten HER2-Rezeptoren zielt. Sie dienen in Tumorzellen als Andockstellen für Wachstumsfaktoren. Bei bis zu einem Viertel aller Brustkrebspatientinnen weisen die Tumoren ein Überangebot von HER2-Rezeptoren auf.



„Wie der Apotheker im Mittelalter, der für jeden Patienten spezielle Mixturen zusammenstellte. Diesmal auf wissenschaftlicher Basis“ Giulio Superti-Furga, CeMM

zwischen jüngeren und älteren Menschen berücksichtigen – dabei haben die einen eine ganz andere Biologie als die anderen!“

In manchen Bereichen fangen solche Differenzierungen langsam an. So wird beispielsweise neuerdings darauf Rücksicht genommen, dass kardiovaskuläre Krankheitsprozesse bei Frauen anders verlaufen als bei Männern, sagt Frauenmediziner Christian Marth.

Dies ist eine besonders aggressive Form von Brustkrebs, aber hier laufen die Antikörper im Herceptin zu Höchstform auf. Bisher wurden weltweit 600.000 Frauen mit dem Medikament behandelt. Laufende Langzeitstudien zeigen, dass viele Patientinnen mit früh erkanntem Brustkrebs nach der Therapie nun schon vier Jahre krankheitsfrei leben. Im Metastasenstadium gelingt es mithilfe von Herceptin immerhin, die durch-

Labor auf einem Daumnagel

Die Chiptechnik erlaubt schnelle und umfangreiche Genanalysen.

Seit der Entschlüsselung der rund 30.000 Gene des menschlichen Genoms Anfang des Jahrtausends boomt das Geschäft mit den Gentests. Ermittelt wird, was denkbar ist: von den Anlagen zu mehr als 2500 Krankheiten über Nahrungsmittelpfindlichkeiten bis zu athletischer Begabung. Die Chiptechnik macht es möglich: Sie erlaubt es, eine ganze Testbatterie auf der Fläche eines Daumnagels unterzubringen und in einem Zug eine sehr hohe Zahl von genetischen Anlagen abzuklären. „So lassen sich viele Fragen kostengünstig beantworten“, sagt Human-genetiker Markus Hengstschläger. „Man braucht kein Riesenlabor mehr und kann es relativ leicht – in manchen Fällen vielleicht zu leicht – anwenden.“ Insbesondere vor Gentests, die über das Internet angeboten werden, warnen Experten: Sie bergen ein hohes Risiko folgenschwerer Fehlinformationen, da die Qualitätssicherung nicht überprüfbar ist und

es oft an der nötigen fachkundigen Beratung fehlt. Beispielsweise ergibt sich für Trägerinnen der Gene BRCA1 und BRCA2 nur dann ein massiv erhöhtes Brustkrebsrisiko, wenn dieser Krebs auch bei Familienmitgliedern gehäuft aufgetreten ist. Es soll nach solchen Tests mangels qualifizierter genetischer Beratung schon vorgekommen sein, dass Frauen sich ohne Notwendigkeit vorbeugend die Brüste entfernen ließen.

In allgemeine Reichweite rückt auch das Auslesen eines ganzen menschlichen Genoms mit seinen rund drei Milliarden Basenpaaren. Noch 2007 kostete die Sequenzierung des Genoms von DNA-Pionier James Watson 1,4 Millionen Euro. Inzwischen wird der Service bereits um 70.714 Euro (mit detaillierter Analyse eines Expertenteams) angeboten. Ein kursorischer, aber wenig hilfreicher Genomüberblick für eine Person ist bereits – je nach Detailgrad – um ein paar hundert Euro zu haben.

schnittliche Überlebenszeit von etwa 20 auf 30 Monate zu verlängern. Der mögliche Einsatz von Herceptin bei anderen Krebsarten mit HER2-Überangebot wird untersucht.

Mit einem Jahresumsatz von 3,3 Milliarden Euro (2008) schaffte Herceptin spielend den Sprung in die Liga der Blockbuster-Medikamente, in der ein Medikament mit einem Umsatz ab 700 Millionen Euro mitmisch. Dieser finanzielle Erfolg liegt weniger an den hohen Verkaufszahlen als am Preis des Medikaments: Die in der Regel einjährige Behandlung kostet rund 36.000 Euro.

Den zweiten Platz in der personalisierten Medizin nimmt der ebenfalls in Basel angesiedelte Konzern Novartis ein. Sein Biologika-Renner Glivec wirkt bei einer relativ häufigen Form des Blutkrebses lebensrettend (siehe Kasten Seite 89). Kürzlich wurde Glivec auch zur postoperativen Behandlung eines aggressiven Magen-Darm-Tumors zugelassen, andere Indikationen sind in Erprobung. Mit einem Umsatz von 2,6 Milliarden Euro (2008) steht es an zweiter Stelle der Novartis-Bestseller.

„Biologika sind dann am wirksamsten, wenn sie bei Patienten auf molekularbiologische Angriffspunkte stoßen“, sagt der Globale Leiter für klinische Forschung und Explorative Entwicklung von Roche, Andreas Wallnoefer. Deshalb geht der Trend dahin, neue Biologika nur noch zusammen mit diagnostischen Tests – die diese Angriffspunkte herausfiltern – zu entwickeln. Ganz nebenwirkungsfrei sind übrigens auch die neuen Medikamente noch nicht, denn sie können vereinzelt das Herz angreifen und zu Resistenzen führen.

Krankheiten, die mit dem Älterwerden auftreten, profitieren zurzeit am meisten von

der personalisierten Medizin. In der Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen heute schon in großem Stil hochwirksame Biopharmazeutika zum Einsatz. Ihr Vorteil, so der Rheumatologe und Immunologe Josef Smolen, Vorstand der Wiener Universitätsklinik für Innere Medizin III, nach Top-Publikationen erfolgreichster Forscher der Wiener Medizinuniversität: „Diese Medikamente sind auf Zielstrukturen maßgeschneidert. Das kann ein bestimmtes Molekül sein, aber auch eine ganze Zellpopulation.“ Um für Patienten möglichst schnell den passenden Wirkstoff zu finden, erarbeitet Smolens Team gerade eine Ausleseformel.

Da sich die rheumatoide Arthritis nicht allein auf genetische Ursachen zurückführen lässt, steht die Suche nach Biomarkern, die über Krankheitsart und -status Aufschluss geben, im Vordergrund. Ein solcher Marker ist die Konzentration von Autoantikörpern im Blut. In einem Forschungsprojekt beteiligt sich Smolens Team an Gesundenuntersuchungen in Wien, um zu verfolgen, wie die Krankheit über die Jahre hinweg entsteht. Dabei suchen die Forscher auch nach Mustern bei der Bildung von Autoantikörpern, die für die frühesten Krankheitsphasen typisch sind – zur Früherkennung und um Vorbeugungsmaßnahmen entwickeln zu können.

Prävention. Die Nachricht von einem Durchbruch im Kampf gegen die Osteoporoseepidemie – in Österreich ist fast jeder Zehnte betroffen – ging diesen Sommer um die Welt. Auf Grundlage von früheren Arbeiten des Oberösterreichers Josef Penninger, heute Leiter des Instituts für Molekulare Biotechnologie der Akademie der Wissen-

schaften (IMBA), entwickelte die US-Firma Amgen eine zielgerichtete Antikörpertherapie gegen Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. Das Medikament – Denosumab – könnte in Österreich bald zugelassen sein.

Ob jemand im Alter gesund ist, hängt auch davon ab, wie er sich zuvor ernährt hat. Eine neue Disziplin mit der Bezeichnung „Nutrigenomics“ ermittelt den möglichen Nutzen und Schaden bestimmter Nahrungsmittel im Zusammenhang mit genetischen Anlagen. Dazu sagt Markus Hengstschläger, Professor für Medizinische Genetik an der Meduni Wien: „Man sagt immer, Fisch ist gesund. Aber es gibt definitiv Menschen, für die Fischessen aufgrund ihrer genetischen Anlagen nicht so gesund ist.“ Schon im Kindesalter, meint Hengstschläger, könnte mit dem Wissen über diese genetischen Faktoren eine Ernährung beginnen, die für den Einzelnen gesünder und energiereicher ist. Es ist viel einfacher, Krankheiten zu verhüten, als sie nach dem Ausbruch zu therapieren.

Vielleicht wird es eines Tages auch gelingen, Allergien schon vor ihrem Ausbrechen zu unterbinden. Derzeit aber steht noch die individuelle Behandlung im Vordergrund. Rudolf Valenta, Leiter des Christian-Doppler-Labors für Allergieforschung an der Meduni Wien, arbeitet an gezielten Impfungen, um die nicht unproblematische traditionelle Desensibilisierungstechnik zu verbessern. Dazu verwendet er synthetisch nachgebaute Allergenmoleküle. Wie heute bereits bekannt ist, sind es nämlich nicht die ganzen Milben, Katzenhaare oder Pollen, die bei Allergikern zu mehr oder weniger vehementen Reaktionen führen, sondern es sind bestimmte darin enthaltene Moleküle. Um herauszufinden, welche Moleküle bei ▶



Progeria („Greisenkinder“), Schmetterlingskrankheit oder Mukoviszidose – die meisten seltenen Krankheiten wären ideale Anwendungsgebiete für die junge „personalisierte Medizin“.

einem bestimmten Patienten die Schuldigen sind, erfand Valenta, ein Pionier der Ursachenforschung bei Allergien, zusammen mit Kollegen einen Diagnosetest, der von der Wiener Firma VBC Genomics erzeugt und bereits international erfolgreich eingesetzt wird.

Die personalisierte Medizin wird den praktizierenden Ärzten künftig sehr viel mehr wissenschaftliches Detailwissen abverlangen als heute. Aus- und Weiterbildung müssen daran angepasst werden. Vermutlich wird in fernerer Zukunft jeder Arzt präzise computergestützte Diagnosen stellen können. Ein wenig wird es sein wie früher: „Wie der Apotheker im Mittelalter, der für jeden Patienten speziell abgestimmte Mixturen zusammenstellte. Diesmal eben auf wissenschaftlicher Basis“, wagt Giulio Superti-Furga, wissenschaftlicher Direktor des Forschungszentrums für Molekulare Medizin CeMM in Wien, einen Blick in die Zukunft.

Viele Fragen wirft die neue Entwicklung in der Medizin für den Einzelnen und für die Gesellschaft auf: Welche Veranlagungen sollen überhaupt abgeklärt werden – besonders wenn es dafür noch keine Therapie gibt oder wenn die einzige Überlebenschance in einem lebenslangen Präventionsregime besteht? Wie weit wollen Patienten auf Therapeutika verzichten, die vor allem der Sicherheit dienen? Als Beispiel nennt Erika Jensen-Jarolim, Leiterin des Instituts für Pathophysiologie an der Universitätsklinik Wien, die zum Magenschutz in der Schmerztherapie breit verordneten Säurehemmer (die, wie die Forscherin übrigens zeigen konnte, auch zur Entstehung von Nahrungsmittelallergien beitragen). Von viel größerer Tragweite werden Entscheidungen von der Art sein, ob jemand nach einer Krebs-

operation eine Chemotherapie haben möchte oder nicht.

Und wer wird für die kostspielige Hightech-Medizin aufkommen? Kritiker befürchten, dass die wirksamsten Therapien nur in Reichweite derer sein werden, die dafür bezahlen können. Verfechter der personalisierten Medizin prognostizieren, dass die Mehrkosten durch die Einsparungseffekte ausgeglichen würden, die sich aus kürzeren Krankenhausaufenthalten, kürzeren Krankständen und einer medizinisch besser versorgten Bevölkerung ergeben sollen.

Analysten sind jedenfalls euphorisch: Die Kombination aus biotechnischen Labortests und hochwirksamen Medikamenten werde die Medizin völlig umkrempeln. Laut einer BBC-Untersuchung (Juli 2009) soll der Weltmarkt für personalisierte Medizin von heuer zehn auf 20 Milliarden Euro im Jahr 2014 steigen. Eine Prognose aus dem britischen AstraZeneca-Konzern erwartet bis zum Jahr 2030 einen Umsatz von rund 180 Milliarden Euro beziehungsweise einen Anteil von 25 Prozent am gesamten Pharmamarkt.

Mitarbeit: Doris Piller

Pharmawaisen

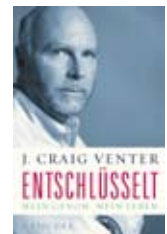
Die Schattenseite der Forschung: Medikamente, die keiner entwickeln will.

„Fünf Prozent der Bevölkerung“ klingt nicht nach viel. Aber „400.000 Menschen“ – das lässt schon aufhorchen. So viele sind es, die allein in Österreich an einer der 6000 bis 8000 so genannten „seltene Erkrankungen“ leiden, wobei auf jede Krankheit nur eine kleine Zahl Betroffener kommt. Europaweit dürften 25 bis 30 Millionen an den fast immer schmerzhaften und oft lebensbedrohlichen oder chronischen Zuständen leiden. Nach EU-Standard gilt eine Krankheit als „selten“, wenn sie bis zu fünfmal pro 10.000 Einwohner vorkommt. Die meisten dieser Krankheiten sind genetisch bedingt und viele auf einen oder wenige Gen- oder Chromosomendefekte zurückzuführen. Progeria („Greisenkinder“), Schmetterlingskrankheit oder Mukoviszidose – die meisten seltenen Krankheiten wären ideale Anwendungsgebiete für die junge „personalisierte Medizin“. Nur: Sie bilden so kleine Absatzmärkte, dass sich die Entwicklung eigener Medikamente wirtschaftlich nicht rechnet, und es gibt so wenige Fälle, dass systematische Studien sehr schwierig durchzuführen sind. Dabei gäbe es genug potenziell wirkungsvolle Substanzen. Entsprechend bildete sich für diese Krankheiten die Kategorie der „Orphan Drugs“ – Waisen-Medikamente – heraus. Das sind Medikamente, die unter normalen Marktbedingungen keinen Entwickler finden. Nachdem in den USA bereits seit 1983 ein Gesetz existiert, das die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten fördert, zog die EU 1999 mit einer Richtlinie zur Vereinfachung der Zulassung nach und bietet Pharmaunternehmen finanzielle Anreize. Seither wurden in der EU 44 Orphan Drugs zugelassen. 40 weitere sollen bis 2011 folgen. Mehrere hundert befinden sich im Erprobungsstadium. Zugleich gibt es Orphan-Indikationen für Arzneimittel, die zwar für häufige Krankheiten entwickelt wurden, aber bei seltenen Krankheiten ebenfalls wirkungsvoll sind. Trotz dieser Fortschritte ist die medizinische Versorgungslage für die betroffenen Menschen insbesondere in Österreich noch lange nicht rosig, und es besteht weiterhin politischer Handlungsbedarf.

Buchtipps



Florian Holsboer: Biologie für die Seele: Mein Weg zur personalisierten Medizin.
C. H. Beck, Februar 2009,
304 Seiten, EUR 20,50



Craig Venter: Entschlüsselt: Mein Genom, mein Leben.
S. Fischer, September 2009,
560 Seiten, EUR 25,70