

POLYVALENTE MEDIKAMENTE

Am Universitätsspital Zürich wird in Zusammenarbeit mit der Industrie die Wirkung von Medikamenten getestet. Gelegentlich mit erstaunlichen Ergebnissen, wie etwa bei der Behandlung von Zystennieren. Von Katja Rauch

Bekanntere Medikamente können unerwartete Wirkungen entfalten. Das gilt beispielsweise für ein Produkt, das als Immunsuppressivum schon seit vielen Jahren auf dem Markt ist. Wie Forscher des Zürcher Universitätsspitals herausgefunden haben, könnte es auch ein wirksames Mittel gegen Zystennieren sein. Zystennieren sind heute nicht heilbar. Die Erbkrankheit führt zur Bildung von Zysten in den Nieren, in denen sich Flüssigkeit ansammelt. Mit der Zeit werden die Nieren so zu riesigen, nutzlosen Blasenkörpern. Den Patientinnen und Patienten bleibt nur noch die Nierentransplantation oder aber der regelmässige und aufreibende Gang zur Dialyse: Dreimal pro Woche müssen sie während etwa vier Stunden ihr Blut von Giftstoffen reinigen lassen.

Die Zystennieren gehören zu den häufigsten Erbkrankheiten: 10 000 Menschen in der Schweiz und 4,5 Millionen weltweit leiden darunter. Männer wie Frauen können gleichermaßen daran erkranken, und die Wahrscheinlichkeit, sie zu vererben, beträgt 50 Pro-

zent am Universitätsspital. Wie Versuche mit Ratten bestätigen, bremst das Medikament ein Molekül in den Zellen, das sogenannte mTOR, das normalerweise das Zellwachstum fördert. Deshalb werden solche Medikamente auch als mTOR-Hemmer bezeichnet.

KOSTSPIELIGE FORSCHUNG

Vom Tierversuch bis zur gesicherten Anwendung für den Menschen ist es allerdings ein weiter Weg. Und ein äusserst kostspieliger dazu. Denn bevor das Medikament im grossen Stil eingesetzt werden kann, muss die Wirkung in klinischen Studien an Patienten getestet werden. Im Fall von Sirolimus kostet allein das Medikament im Jahr 3000 bis 4000 Franken pro Patient. Bei etwa 120 Versuchspersonen und einer Behandlungsdauer von eineinhalb Jahren gehen alleine diese Kosten ins dicke Tuch. Hinzu kommen unzählige Magnet-Resonanz-Untersuchungen und rund 300 000 Nieren-Umrisse, die von Auge am Computer nachgezeichnet werden müs-

sent werden und sucht dazu die Zusammenarbeit mit den Spitälern. In der Regel handelt es sich dabei um grosse Multi-Center-Studien, die gleichzeitig an verschiedenen Spitälern in ganz Europa stattfinden. Die Klinik für Nephrologie des Universitätsspitals testet auf diese Weise gegenwärtig ein neues Epo-Medikament, eine weitere Anwendung des Grippe-medikaments Tamiflu von Roche sowie ein neues Immunsuppressivum von Novartis. Bei solchen Multi-Center-Studien gibt die Industrie die Spielregeln vor. Falls die Zusammenarbeit in einer frühen Phase der Medikamentenprüfung zustande kommt, können die Ärzte möglicherweise noch ein Wort mitreden. Doch in der Regel bestimmen die Firmen den Ablauf vom Studiendesign bis zur Kontrolle.

Bei ihrer Forschung mit dem Medikament Sirolimus hingegen wollten die Nephrologen des Universitätsspitals selber den Studienablauf festlegen. «Das beeinflusst auch die Ergebnisse», hält Studienleiter Andreas Serra fest, «wir wollten auf jeden Fall unabhängig bleiben.» Für die Verhandlungen mit der Industrie nicht unbedingt eine einfache Ausgangslage. Novartis erteilte den Zürcher Forschern denn auch eine Absage. Allerdings nur, um kurz darauf eine eigene Studie in Freiburg im Breisgau zu beginnen. «Für uns eine neue Situation, einen Grosskonzern als Konkurrenten zu haben», meint Andreas Serra. Doch der Oberarzt versucht auch die positive Seite zu sehen. Einer einzigen Studie allein würde noch niemand trauen. Und er fügt augenzwinkernd hinzu, das «Sportliche» der Konkurrenzsituation mache die Sache spannender.

Bei Wyeth hatten die Nephrologen mehr Glück. Der Schweizer Zweig der amerikanischen Pharmafirma war bereit, dem Universitätsspital die nötigen Medikamente für die Studie zur Verfügung zu stellen. «Wir versuchen als Firma, solche Wünsche der Medizin zu erfüllen», sagt Carmen Haldner von Wyeth Schweiz. Was die Firma davon konkret profitieren würde, war am Anfang noch nicht

«Wir brauchen auch für Medikamentenstudien öffentliche Forschungsgelder.» Andreas Serra, Mediziner

zent. Wenn endlich ein Medikament dagegen helfen könnte, würde dies für die betroffenen Familien eine immense Hoffnung bedeuten. Nephrologen des Zürcher Universitätsspitals haben entdeckt, dass das Medikament Sirolimus nicht nur als Immunsuppressivum wirkt, sondern auch gegen die Bildung von Zysten in der Niere. «Wir wissen immer besser, wie Zellen funktionieren. Deshalb kamen wir auf die Idee, dass Sirolimus auch gegen überschüssiges Zellwachstum helfen könnte», erklärt Andreas Serra, Oberarzt an der Klinik für Nephrologie

sen. Rechnet man alles zusammen, läppert sich ein Forschungsbudget von ein bis zwei Millionen Franken zusammen. «Viel zu viel für uns allein», sagt Andrea Serra.

Deshalb gingen die Nierenspezialisten des Universitätsspitals mit ihrer Idee zur Industrie. Die entsprechenden mTOR-Hemmer werden von zwei Firmen hergestellt: Novartis und Wyeth. Dass Forschende mit einem solchen Projekt zur Pharmaindustrie gehen, ist eher ungewöhnlich. Normalerweise läuft es umgekehrt: Die Industrie will ein neues Medika-

absehbar – ausser einer guten Beziehung zu den Ärzten und einem Gewinn fürs Firmenimage natürlich. Es war eine «Anschubfinanzierung für ein Risikoprojekt», wie Professor Rudolf P. Wüthrich, Direktor der Klinik für Nephrologie, sagt.

Da die Pharmafirma zu diesem Projekt kam wie die Jungfrau zum Kind, gab es noch keine Strategie, was mit den Ergebnissen passieren sollte. Jetzt, wo die guten Resultate absehbar sind, wird sich Wyeth das allerdings überlegen müssen. Die Firma muss nun eruieren, wie viel Geld sie allenfalls selber noch in die weitere Forschung investieren will. Sollten sich die guten Resultate der Zürcher Studie tatsächlich erhärten und das Wyeth-Medikament für die Behandlung von Zystennieren in die Grundversicherung aufgenommen werden, würde es für die Firma finanziell interessant. Doch die Studie des Universitätsspitals wurde nicht als Zulassungsstudie geplant. Deshalb sei völlig ungewiss, was die Arzneimittelbe-

Doeh die Geldsuche ist schwierig. «Wir stehen in Konkurrenz zur Grundlagenforschung oder zu den klinischen Observationsstudien ohne medikamentöse Intervention», erklärt Andreas Serra. «Ich habe oft zu hören bekommen, andere Studien hätten das Geld nötiger, weil sie nicht von einer Firma gesponsert werden können.» Aber genau das sei ja der Punkt: «Wir wollen nicht so umfassend gesponsert werden, sonst sind wir nicht mehr unabhängig.» Wichtige Untersuchungen, wie die erstmalige klinische Prüfung von neuen Therapieformen für bisher unheilbare Krankheiten, sollten nicht allein in von der pharmazeutischen Industrie bezahlten Studien untersucht werden, betont Serra. Doch manchmal sei das sehr schwer verständlich zu machen.

TRANSPLANTIERTE NIEREN UND GRIPPEVIREN

Dabei besitzen von Firmen finanzierte Studien in der Öffentlichkeit keinen besonders guten Ruf. Wenn eine Studie nicht die gewünschten

mafirma Roche, ob Tamiflu auch bei nieren-transplantierten Patienten wirkt. Diese sind wesentlich anfälliger für Grippeinfektionen, weil sie starke Immunsuppressiva einnehmen müssen. Für die Studie braucht es rund 200 Patienten. Sie wird gleichzeitig an 50 verschiedenen Spitälern in ganz Europa durchgeführt – an einer einzelnen Klinik gäbe es zu wenige Versuchspersonen: Erstens gibt es nicht viele transplantierte Personen, und im ersten halben Jahr nach der Transplantation kommen sie erst noch nicht in Frage, weil dann die Dosis der Immunsuppressiva noch zu hoch ist. Zweitens wird von den nierentransplantierten Patienten mit Grippe-symptomen nur der kleinste Teil wirklich an einer «echten» Grippe leiden und nicht an einer anderen Infektion. Und drittens müssen diese «echten» Grippepatienten in den ersten 48 Stunden ihrer Krankheit erfasst werden, damit Tamiflu überhaupt wirken kann. «Wenn wir es auf fünf geeignete Personen bringen, bin ich schon glücklich», sagt deshalb Thomas Fehr, Oberarzt an der Klinik für Nephrologie.

Weshalb nimmt das Universitätsspital an solchen Studien teil? Schliesslich bedeutet dies für die entsprechende Klinik immer einen erheblichen Mehraufwand. «Der wichtigste Punkt ist, ob uns die Fragestellung wissenschaftlich interessiert», erklärt Oberarzt Fehr. Aus ärztlicher Sicht kann es durchaus interessant sein, Erfahrungen mit einem Medikament zu sammeln, das noch nicht auf dem Markt ist. Daneben gebe es aber auch finanzielle Vorteile: Meist richten die Firmen pro teilnehmenden Patienten eine finanzielle Entschädigung aus. Bei fünf Grippe-Patienten macht dies nicht viel aus. Doch mit allen anderen Studien zusammengenommen ist es genug, um zwei Studien-Koordinatorinnen zu finanzieren, die alle nötigen Visiten planen sowie die komplizierte Medikamentenverwaltung übernehmen. «Und in der Regel bleibt darüber hinaus immer noch etwas Geld übrig», sagt Thomas Fehr. «Dieses kommt dann unserem Forschungslabor zugute oder wird in die Weiterbildung investiert.»

KONTAKT Dr. Andreas Serra, andreas.serra@usz.ch; PD Dr. Thomas Fehr, thomas.fehr@usz.ch

«Das Immunsuppressivum Sirolimus kann auch gegen überschüssiges Zellwachstum helfen.» Andreas Serra, Mediziner

hörde Swissmedic noch für Auflagen machen werde, meint Wyeth-Managerin Carmen Haldner. Je nachdem würden noch weitere teure Studien nötig.

Als absehbar wurde, wie viel versprechend die Zürcher Zystennieren-Studie wird, beteiligte sich Wyeth auch finanziell. Angesichts des grossen Forschungsbudgets reicht dies allerdings noch lange nicht. Etwa die Hälfte seiner Forschungszeit arbeitet Studienleiter Andreas Serra nicht als Forscher, sondern ist auf Geldsuche: «Auch bei einer solchen Medikamentenstudie braucht es öffentliche Forschungskredite.» Die Grundlagenforschung, die am Anfang des Projekts stand, wurde zum grössten Teil mit öffentlichen Geldern finanziert. Auch das spitalinterne «Sponsoring» für die gegenwärtige klinische Studie funktioniert gut: Das Institut für klinische Chemie macht kostenlos Laboranalysen und die Radiologie führt die MRI-Untersuchungen der Nieren zu einem Spezialpreis durch.

Ergebnisse zeitige, werde sie von der Firma einfach unterschlagen, wird oft gemunkelt. Da gibt der Leiter der Klinik für Nephrologie Rudolf Wüthrich allerdings Entwarnung: «Heute müssen solche Studien publiziert werden. Das ist seit einigen Jahren wissenschaftlicher Standard.» Umgekehrt müssen sich die Pharmafirmen darauf verlassen können, dass die mit ihnen zusammenarbeitenden Kliniken zuverlässige Resultate liefern. Die Grosskonzerne überprüfen das in der Regel nicht selbst, sondern beauftragen damit so genannte Clinical Research Organisations. Diese führen die ganzen administrativen Organisationsarbeiten durch und überprüfen auch stichprobenartig, ob die Patientendaten der Kliniken mit den entsprechenden Laborwerten übereinstimmen.

Wie kompliziert solche Medikamentenstudien organisiert sein können, lässt sich gut am Beispiel von Tamiflu zeigen. Gegenwärtig prüft das Universitätsspital für die Phar-