

Seltene Krankheiten und personalisierte Medizin

Immer effizientere Optionen in Diagnose und Therapie

Derzeit sind weltweit rund 30 000 Krankheiten bekannt, zwischen 6000 und 8000 davon zählen zu den seltenen Krankheiten, den «Orphan diseases». Etwa 80 Prozent hiervon sind genetisch bedingt – und damit nicht heilbar, die Symptome oft schwerwiegend, aber exakt passende Therapien nur unzureichend vorhanden. Doch die Forschung an Orphan Drugs und die personalisierte Medizin eröffnen neue Wege.

Eine Krankheit gilt dann als selten, wenn höchstens einer von 2000 Menschen an ihr leidet. Zum Vergleich: Ungefähr 300 000 Schweizer werden wegen Diabetes behandelt. Die meisten dieser seltenen Krankheiten sind auf genetische Defekte zurückzuführen. Umwelteinflüsse während der Schwangerschaft oder in späteren Lebensjahren, oft in Kombination mit genetisch bedingter Anfälligkeit, können die Ursache sein. Der Status «selten» kann sich mit der Zeit oder auch regional ändern. Bei AIDS hat es sich anfänglich um eine sehr seltene Krankheit gehandelt. Im Verlauf der Zeit hat sich dies leider geändert und AIDS wurde in vielen Bevölkerungen eine zunehmend häufige Krankheit. Es gibt aber auch regional grosse Unterschiede bezüglich der Seltenheit einer Krankheit. So ist Lepra in Europa selten, aber häufig in Zentralafrika. Thalassämie ist selten in Nordeuropa, aber in den Mittelmeerländern häufig. Einige der Krankheiten sind seltene oder besonders schlimme Formen allgemein verbreiteter Krankheiten.

Obwohl Anzeichen für eine Erkrankung durchaus bereits bei der Geburt oder in der frühen Kindheit entdeckt werden können, treten über 50% der seltenen Krankheiten erst im Erwachsenenalter auf. Sie sind häufig lebensbedrohlich und führen zu chronischer Invali-

dität. Für die meisten dieser Krankheiten gibt es in der Regel keine wirksamen Therapiemöglichkeiten. Früherkennung, Vorsorgeuntersuchungen und eine angemessene Pflege können aber zur Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung der betroffenen Patienten wesentlich beitragen.

In der EU sind zwischen 27 und 36 Millionen Menschen von seltenen Krankheiten betroffen. Als selten eingestuft werden 6000 bis 8000 Erkrankungen; eine Auswahl ist in Tabelle 1 wiedergegeben.



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Forschungs-Förderung fruchtet

Arzneimittel gegen seltene Krankheiten zu entwickeln, ist in der Regel für die pharmazeutische Industrie wenig interessant, denn Pharmaunternehmen haben auf Grund der geringen Patientenzahlen kaum Chancen, die für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels notwendigen hohen Forschungs- und Zulassungskosten auch nur annähernd wieder einzuspielen. Pharmazeutische Unternehmen, die zur Behandlung seltener Krankheiten neue Medikamente entwickeln, erhalten deshalb Erleichterungen für deren Zulassung und Vermarktung. Seit Inkrafttreten der europäischen Verordnung zu Orphan Diseases im Jahr 2000 sind bereits relativ viele Medika-

TAB. 1 Beispiele seltener Krankheiten

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Aicardi-Syndrom ▶ Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ▶ CADASIL ▶ CIPA-Syndrom ▶ Chiari-Malformation/Dubowitz-Syndrom ▶ Epidermolysis bullosa ▶ Erdheim-Chester-Erkrankung ▶ Erythropoetische Protoporphyrurie ▶ Fibrodysplasia ossificans progressiva ▶ Glutarazidurie ▶ Hereditäres Angioödem (HAE) ▶ Hypophosphatasie ▶ Idiopathische pulmonararterielle Hypertonie (früher primär pulmonale Hypertonie genannt) ▶ Kongenitale Ichthyose | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kongenitales QT-Syndrom ▶ Marfan-Syndrom ▶ Morbus Fabry ▶ Morbus Gaucher ▶ Morbus Pompe ▶ Mukoviszidose ▶ Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit) ▶ Pallister-Killian-Syndrom ▶ Peters-Plus-Syndrom ▶ Progerie ▶ Silver-Russell-Syndrom ▶ Thanatophore Dysplasie ▶ Syringomyelie ▶ Kartagener-Syndrom |
|---|---|



Brustkrebs:
Der Nachweis von HER2 identifiziert die Patientinnen für eine Trastuzumab-Therapie.

mente zugelassen worden, die in die Kategorie Orphan Drugs fallen – mit nach wie vor steigender Tendenz. So wurden beispielsweise im Jahr nach Inkrafttreten der europäischen Verordnung (2001) drei Orphan Drugs zugelassen, im Jahr 2004 waren es bereits sechs. Und 2007 wurde mit 13 Zulassungen ein Rekord erzielt. Mit diesen zugelassenen Orphan Drugs können nun erstmals vor allem seltene Krebsarten, Stoffwechselstörungen sowie Lungenhochdruck behandelt werden. Bemerkenswert ist, dass viele Medikamente gegen seltene Krankheiten Kindern zu Gute kommen.

Bis 2011 voraussichtlich 40 weitere Zulassungen

Ende Juni 2010 waren 60 Orphan-Arzneimittel in Europa zugelassen. An mehreren hundert weiteren wird derzeit intensiv geforscht. Für viele Patienten mit einer seltenen Erkrankung fehlen allerdings noch entsprechende Therapiemöglichkeiten. Der Handlungsbedarf bei seltenen Krankheiten ist nach wie vor sehr gross, denn schon die Diagnose der Krankheiten gestaltet sich auf Grund ihrer Seltenheit als sehr schwierig. Die zunehmende Entwicklung von Orphan Drugs bringt aber all den Patienten eine Aussicht auf Behandlungsmöglichkeiten, die bislang gar nicht oder nur unzureichend therapiert werden konnten. Die forschenden Arzneimittelhersteller und hier auch insbesondere viele Biotech-Firmen engagieren sich auf diesem Gebiet, indem sie seltene Krankheiten erforschen und Arzneimittel für die wenigen betroffenen Patienten entwickeln. So ist bis 2011 mit weiteren 40 Zulassungen solcher Medikamente zu rechnen.

Sensibilisierung für Orphan Diseases notwendig

Oft vergeht viel Zeit, bis eine seltene Erkrankung überhaupt richtig erkannt wird. Eine verstärkte Sensibilisierung für diese Thematik stellt sich aber zunehmend ein. Im November des letzten Jahres fand in Genf der erste World Congress on Orphan Diseases statt. Ende 2011 wird wiederum in Genf der zweite Weltkongress abgehalten.

Am 28. Februar 2011 wird der 4. Internationale Rare Disease Day stattfinden, organisiert von Rare-Disease-Vereinigungen aus 25 Ländern. An diesem Tag werden Hunderte von Patientenorganisationen aus mehr als 40 Ländern Aktionen unter dem Slogan «Rare but Equal» durchführen.

Personalisierte Medizin – ein Spezialgebiet der Orphan Drugs

Personalisierte Arzneimitteltherapie beschreibt die Einbeziehung von Erkenntnissen über die genetischen, molekularen oder zellulären Grundlagen einer Erkrankung, deren Ausprägung und die unterschiedlichen Merkmale von einzelnen Patienten in deren spezifischer Arzneimitteltherapie. Dies ermöglicht eine spezifisch auf individuelle Krankheitsbilder und Patienten angepasste Therapie. Basierend auf neuen Erkenntnissen über die molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung werden effizientere diagnostische Mittel und gezielt wirkende Medikamente eingesetzt. Beispiele dafür sind:

- ▶ Der Nachweis eines Wachstumsfaktors (HER2) bei Brustkrebs mit spezifischen Tests (Roche Diagnostics) erlaubt es, Patienten zu identifizieren, die voraussichtlich auf eine Therapie mit (Trastuzumab Herceptin®) ansprechen – einem Medikament, das gezielt an diesem Wachstumsfaktor wirkt.
- ▶ Der KRAS-Mutationstest identifiziert eine tumorspezifische Mutation, die bei Patienten mit Dickdarmkrebs einen Hinweis auf die Krankheitsprognose geben. Gewisse Medikamente zur Behandlung von Darmkrebs sowie anderer Krebskrankheiten sind nur für Patienten indiziert, bei denen keine entsprechenden Mutationen vorliegen, z.B. Cetuximab (Erbitux®) bei KRAS Wildtyp. Somit erlaubt der Test die Identifizierung von Patienten, die aufgrund ihres Mutationsstatus von einer spezifischen Therapie profitieren können.
- ▶ Gefitinib (Iressa®) ist ein spezifischer Hemmer der Tyrosinkinase EGFR (epidermal growth factor receptor), welche in 40–80% der NSCLC-Tumoren überexprimiert ist. Trotz dieser Spezifität sprachen in frühen Studien nur wenige Tumoren auf Gefitinib an, und die Gabe von Gefitinib zu herkömmlicher Chemotherapie brachte keinen zusätzlichen Nutzen. Auch in anderen Tumoren, wo EGFR eine wichtige Rolle spielt, versagte Gefitinib. Die Zulassung erhielt Gefitinib aufgrund bemerkenswerter Resultate in einer Subgruppe von NSCLC-Patienten mit einer mutanten EGFR-Aktivität. Gleichzeitig wurden weitere spezifische EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren entwickelt, unter anderem Erlotinib (Tarceva®). Heute ist die komplette Ansprechrate sowie die 1-Jahresüberlebensrate von NSCLC-Patienten mit EGFR-TK-Mutation bei rund 70% – praktisch eine Verdoppelung früherer Ansprechraten.
- ▶ Eine weitere Entwicklung ist der anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Inhibitor Crizotinib®, welcher in NSCLC-Patienten mit der EML4-ALK-Mutation ebenfalls Ansprechraten von 70% hervorbringt. Die EML4-ALK-Mutation ist eine Inversion auf dem Chromosom 2p, die zu einem Fusionsprotein zwischen EML4 und der Kinase ALK führt. Diese Mutation mit hohem onkogenem Potential kommt nur in ca. 5–7% der NSCL-Tumoren vor. Der ALK-Inhibitor wird derzeit in verschiedenen klinischen Studien getestet.

Eine Entwicklung in Richtung einer „personalisierten Medizin“ ist bei anderen Krebserkrankungen, aber auch bei Stoffwechselerkrankungen denkbar. Die Herausforderung wird allerdings auch darin bestehen, die enormen Forschungsaufwendungen zu finanzieren – zumal die Therapien meist nur bei einer kleinen Anzahl Patienten zum Einsatz kommen werden.

▶ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen