



Bei Rückenmarksverletzungen gibt es ausser der Physiotherapie und dem Lauftraining keine Therapie. SIMON BRUTY / GETTY

Mittwoch, 8. August

«Für Hirnerkrankungen sind keine Blockbuster in Sicht»

Zwei Hirnforscher aus Zürich kritisieren den Rückzug der Pharmafirmen aus den Neurowissenschaften

In den letzten Jahren gab es kaum medizinische Durchbrüche in den Neurowissenschaften. Hirnforscher befürchten nun, dass sich die Entwicklung neuer Therapien verlangsamt, weil die Pharmafirmen in erfolgsversprechendere Gebiete investieren.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen sind schwere Schicksalsschläge. Teilweise ereilen sie die Patienten schon im jungen Alter wie etwa Schizophrenie, multiple Sklerose oder unfallbedingte Hirn- und Rückenmarksverletzungen. Sie verursachen nicht nur grosses Leid, sondern auch hohe Kosten. Ihr Anteil an den gesamten durch Krankheiten verursachten Kosten beträgt etwa ein Viertel (siehe

Tabelle). Trotz dem hohen Bedarf an neuen Medikamenten beklagen Neurowissenschaftler seit einiger Zeit aber einen Rückzug der Pharmafirmen aus diesem Forschungsgebiet. Mehrere Firmen haben Forschungsabteilungen geschlossen (siehe Kasten). Da in Europa mehr als die Hälfte des Budgets für Forschung und Entwicklung in den Neurowissenschaften von der Industrie bestritten wird, befürchten Hirnforscher, dass die Schliessung von Forschungsabteilungen die Entwicklung neuer Therapien für psychiatrische und neurologische Erkrankungen noch mehr verlangsamt. Im März dieses Jahres gaben Martin Schwab und Anita Buchli vom Institut für Hirnforschung der Universität Zürich dieser Sorge in einem Kommentar in der Wissenschaftszeitschrift «Nature» Ausdruck und machten Vorschläge, wie die akademische Forschung die Lücke füllen könnte. Im Gespräch mit der NZZ erläutern sie die wichtigsten Punkte.

Warum ziehen sich die Pharmafirmen Ihrer Meinung nach aus der neurowissenschaftlichen Forschung zurück?

Martin Schwab: Der Fortschritt bei der Entwicklung von Medikamenten war in diesem Bereich in den letzten 20 bis 30 Jahren sehr langsam. Grosse Durchbrüche im Sinne von wichtigen Therapien für neurologische oder psychiatrische Krankheiten hat es nur wenige gegeben. Die Pharmafirmen haben lange Zeit viel investiert und dabei viel verloren – Beträge in Milliardenhöhe.

Mehr als in anderen Bereichen?

M. S.: Ich denke schon.

Warum?

M. S.: Das Gehirn ist mit Abstand das komplexeste Gebilde auf dem Erdkreis. Und obwohl die Neurowissenschaften zu den grössten Forschungsgebieten gehören, wissen wir immer noch sehr wenig über das Gehirn und seine Krankheiten. Es fängt häufig schon damit an, dass die Diagnostik sehr schwierig ist. Man weiss zum Beispiel nicht, ob Schizophrenie eine Krankheit ist oder fünf verschiedene. Je schwieriger die Diagnostik, desto schwächer ist das Gebiet – unabhängig davon, wie schwerwiegend die Krankheit ist. Am anderen Ende stehen die «read-outs» also die messbaren funktionellen Verbesserungen, die man erwartet, wenn man ein potenzielles Medikament verabreicht. Die sind sehr schwer zu definieren. In der Krebsforschung ist das viel einfacher. Man schaut nur, ob ein Tumor wächst oder ob ein Patient nach zwei Jahren noch lebt. Anita Buchli: Für die Zulassung eines

Medikaments reicht es dann schon, wenn es die Überlebenszeit der Patienten um drei Monate verlängert. Dafür zahlen die Krankenkassen, und deshalb versprechen sich die Pharmafirmen eher Erfolge in diesem Bereich. M. S.: Und jetzt, da viele Patente für Blockbuster ablaufen und das Geld knapp wird, suchen alle nach neuen Blockbustern. Nicht der Schweregrad der Erkrankung zählt, sondern die Aussicht auf Erfolg. In den Neurowissenschaften ist die grosse Euphorie vorüber. Es herrscht eher das Gefühl vor, dass es noch Jahre gehen wird, bis man einen grossen Durchbruch sehen wird. Die Manager der Firmen sagen sich wohl, dass sie lieber die akademische Forschung und die kleinen Spin-off- und Biotechfirmen beobachten und die Bude kaufen, die einen Durchbruch macht.

Wie viel Geld geht dadurch diesem Forschungszweig verloren?

M. S.: Das ist schwer zu sagen, die Firmen legen die Zahlen nicht im Detail offen.

Was bedeutet der Rückzug für das Forschungsgebiet?

M. S.: Die späte Phase der Evaluation von Medikamenten wird weitergehen. Da versuchen die Firmen am Ball zu bleiben. Was gestrichen wurde, sind die Abteilungen für die präklinische Forschung und die frühen klinischen Studien. Es kommt daher zu einer Verschiebung der Forschungstätigkeit. Die Pharmafirmen springen erst ein, wenn die Vorarbeit geleistet ist: wenn das Proof of Concept gemacht ist, keine Nebenwirkungen auftreten und die Dosierung bekannt ist. Doch die akademischen Einrichtungen sind für diese Art von Forschung nicht ausgestattet, weder mit Geld noch mit Wissen. Deshalb wird eine grosse Lücke entstehen.

Wurde das bisher nicht gemacht an den Universitäten?

M. S.: Nein. Die dafür notwendigen Strukturen gibt es hier kaum oder gar nicht.

Was schlagen Sie also vor?

M. S.: Studenten müssten vermehrt im Bereich der translationalen Forschung geschult werden, also darin, wie man Erkenntnisse klinisch nutzbar macht. Dafür braucht es Leute, die sich in der Grundlagen- und der klinischen Forschung auskennen; die beurteilen können, ob ein Resultat, das mit einer Fliege oder mit einer Ratte gewonnen wurde, relevant für den Menschen ist. Dabei ist auch zentral,

dass Grundlagenforscher und Ärzte von Anfang an besser zusammenarbeiten, damit sie zum Beispiel gemeinsam Kriterien erarbeiten können, um eine bestimmte Therapie in Tieren und Menschen zu evaluieren und schliesslich auch um klinische Studien zu planen. Gerade Letzteres kann unvorhergesehen Probleme stellen.

Sie haben bei der Entwicklung eines Antikörpers, der das Nervenwachstum nach einer Rückenmarksverletzung anregen soll, diesbezüglich einige Erfahrung gemacht. Können Sie ein Beispiel nennen, mit was für Schwierigkeiten Sie zu kämpfen hatten?

M. S.: Es beginnt schon mit der Frage, welche Patienten man in einen klinischen Test aufnimmt. Wir mussten leider feststellen, dass die Diagnosen bei Rückenmarksverletzungen in den Kliniken praktisch unbrauchbar waren: viel zu unpräzise.

Was haben Sie gemacht?

M. S.: In Zusammenarbeit mit den Kollegen vom Paraplegiezentrum der Uniklinik Balgrist haben wir ein internationales Netzwerk gegründet, führende Paraplegiekliniken sind daran beteiligt. Damals war Novartis noch nicht in die Entwicklung des Antikörpers involviert. Wir haben es mit privaten Stiftungsgeldern finanziert. Als Erstes sind wir Fragen nachgegangen, wie man die Diagnostik- und Outcome-Kriterien vereinheitlichen kann. Die gewonnenen Kriterien haben wir dann den Ärzten und Physiotherapeuten vermittelt. A. B.: Mit dem Netzwerk haben wir auch eine Patientendatenbank aufgebaut. Das gab es vorher nicht. Daraus haben wir Musterverläufe erarbeitet, wie sich die Krankheit typischerweise entwickelt, etwa bei Patienten mit einer Verletzung des Rückenmarks im Lenden- oder Halsbereich.

Und das brauchen Sie nun, um die Wirksamkeit des Antikörpers zu überprüfen?

A. B.: Genau. Bei Rückenmarkverletzungen gibt es keinen Goldstandard, also kein Medikament, mit dem man das neue vergleichen kann. Da muss man sich anders behelfen. M. S.: Erst vor kurzem haben unsere Kollegen in der Klinik einen Algorithmus erarbeitet, mit dem man anhand der Diagnosekriterien zehn Tage bis drei Wochen nach dem Unfall voraussagen kann, wie ein Patient sich in einem Jahr entwickeln wird. Damit können wir die Wirksamkeit des Antikörpers überprüfen. Es braucht also eine enorme Vorarbeit. So etwas kann ein Arzt oder Forscher nicht

einfach am Freitagnachmittag machen. Wir brauchen Leute, die speziell dafür ausgebildet sind.

Und das gab es bis anhin nicht?

M. S.: Es gibt die MD-PhD-Programme, in denen Studenten als Ärzte und als Forscher ausgebildet werden. Aber das sind wenige Stellen. Das amerikanische Gesundheitsinstitut NIH hat vor kurzem ein Zentrum für translationale Medizin gegründet. Dieses ist darauf ausgerichtet, eine Brücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu bilden. A. B.: Das Problem ist auch, dass Kliniker und Grundlagenforscher verschiedene Sprachen sprechen und verschiedene Ziele verfolgen. Dies kann die Zusammenarbeit behindern. Leute, die in beidem ausgebildet sind, sind sehr gesucht auf dem Markt. An der ETH Zürich wird seit kurzem ein Studiengang angeboten, in dem Leute dafür ausgebildet werden, an der Grenze zwischen Grundlagenforschung und der Translation zu klinischen Applikationen zu arbeiten. Es bewegt sich also schon etwas. M. S.: Zudem gibt es bei der EU Überlegungen, Geld für frühe Phasen der klinischen Forschung zur Verfügung zu stellen.

Sie haben ausserdem vorgeschlagen, die Suche nach neuen Wirkstoffen effizienter zu gestalten, indem man in kleinere Studien mit verschiedenen Kandidaten investiert, anstatt viel Geld in einen einzigen Kandidaten. Was steckt dahinter?

M. S.: Die Idee ist, kleinräumiger vorzugehen und an Universitäten mit ein bisschen Geld und Leuten, die speziell dafür ausgebildet sind, Proof-of-Concept-Studien durchzuführen und nur die erfolgversprechenden weiterzuziehen. Die Finanzierung ist aber ein grosses Problem. Es gibt keine Institution in der Schweiz, die Summen im Millionenbereich freisetzen würde. So viel kosten solche Studien aber. Eine neue Kostenträgerstruktur müsste also entstehen.

Sie haben deshalb angeregt, mit Versicherungen zusammenzuarbeiten. Wie kamen Sie darauf?

A. B.: Es hat uns immer erstaunt, dass sich die Versicherungen und Rückversicherungen nicht dafür interessieren, in die Forschung zu investieren, um ihre Kosten damit langfristig zu reduzieren. Die medizinische Versorgung eines Patienten mit einer schweren Rückenmarksverletzung kostet auf ein Leben gesehen zwischen 2 und 2,5 Millionen Franken. In der Schweiz haben wir pro Jahr vielleicht 150 oder 170 solche Fälle. Das sind enorme Kosten, die anfallen. M. S.: Unsere

Forschung zielt nicht darauf ab, Rückenmarksverletzungen zu heilen, so dass einer aus dem Rollstuhl aufsteht und davonläuft. Das wäre illusorisch. Aber eine Verbesserung der Funktionen, so dass sich jemand allein aufrichten und ein paar Schritte machen kann, das ist in puncto Lebensqualität und Selbständigkeit ein riesiger Unterschied. Aber es hat auch eine ganze Reihe von somatischen Wirkungen, zum Beispiel bleibt die Muskulatur besser erhalten und die Gelenke verknöchern weniger, es hat auch Auswirkungen auf die Herz-Kreislauf- und die Blasenfunktion. Damit kann man viele klinische Probleme verbessern und Kosten sparen.

haben Sie Ihre Idee mit Versicherungen besprochen?

A. B.: Nein, wir haben sie nur in dem «Nature»-Artikel als Idee formuliert. Wir sind aber schon von Rückversicherungen angefragt worden, interne Weiterbildungen zum Thema Rückenmarksverletzungen und ihre Folgen zu leiten. M. S.: Die Stiftung, die unsere Forschung mitfinanziert hat, hat eine Zeitlang Unterstützung von der Suva erhalten. Im kleinen Rahmen gibt es so etwas immer wieder. Um einen Forschungsfonds zu gründen, müsste man das allerdings viel grösser aufziehen.

Interview: Lena Stallmach

Position der Interpharma

Isl. In einem Kommentar in der Wissenschaftszeitschrift «Nature» schreiben Martin Schwab und Anita Buchli vom Institut für Hirnforschung der Universität Zürich, dass sich die Pharmafirmen speziell aus den Neurowissenschaften zurückziehen. Als Beispiel nennen sie Novartis, die im vergangenen Jahr ihr Basler Zentrum für präklinische Forschung im Bereich der Neurowissenschaften geschlossen hat, und weitere grosse Unternehmen wie Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Merck-Serono und Sanofi.

Roland Schlumpf, Pressesprecher von Interpharma, dem Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz, kann dies nicht bestätigen. Zwar gebe es keine genauen Zahlen; was die Schweizer Firmen betreffe, wisse er aber nichts von Reduktionen des Forschungsbudgets in den Neurowissenschaften. Immer wieder gebe es allerdings Verlagerungen in der Forschung. So richte Novartis ihre neurowissenschaftliche Forschung derzeit neu aus. Das Unternehmen befasse sich künftig mit der Genetik psychiatrischer

und neurologischer Erkrankungen und werde dafür seinen Standort voraussichtlich in die Nähe namhafter Forschungsinstitute in den USA verlegen.

□ 2012 · NEUE ZÜRCHER ZEITUNG AG, ZÜRICH