

Lesen Sie mehr auf [gesunder-koerper.info](https://www.gesunder-koerper.info) & [seltenkrankheiten.de](https://www.seltenkrankheiten.de)



# UNSERE GENE



## NICHT VERPASSEN:

**Genetisch bedingte  
Netzhauterkrankungen**  
Zwei Betroffene im Interview  
**Seite 06 - 07**

**Hämophilie**  
Gentherapie weckt  
Hoffnung auf Heilung  
**Seite 09**

**RNA-Interferenz**  
Vielversprechende  
Behandlungsmöglichkeiten  
**Seite 11**

**VERANTWORTLICH FÜR DEN INHALT IN DIESER AUSGABE**

**Gulaim Steinrötter**  
Sie und ich haben fast die gleiche DNA: Nur ein Prozent unserer Erbinformationen bestimmt u.a. wie wir aussehen und welche Krankheiten wir in uns tragen.



**IN DIESER AUSGABE**



**Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)**  
Die Notwendigkeit einer frühen Diagnose



**Biotechnologie-Standort**  
Deutschland hat die Chance zu einem international führenden Standort zu werden

Industry Development Manager Healthcare: **Gulaim Steinrötter**, Geschäftsführung: **Richard Bäge** (CEO), **Philipp Colaco** (Managing Director), **Alexandra Lassas** (Content and Production Manager), **Henriette Schröder** (Sales Director), Grafik & Design: **Lea Hartmann**  
Mediaplanet-Kontakt: [de.redaktion@mediaplanet.com](mailto:de.redaktion@mediaplanet.com)  
Coverbild: **Lea Hartmann** @ artstudiolh

Alle Artikel, die mit "in Zusammenarbeit mit" gekennzeichnet sind, sind keine neutrale Redaktion der Mediaplanet Verlag Deutschland GmbH.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

[facebook.com/MediaplanetStories](https://facebook.com/MediaplanetStories)

@Mediaplanet\_germany

Please recycle

# „Ein Mensch ist mehr als die Summe seiner Gene“

– eine Aussage, die weder infrage gestellt noch relativiert werden kann. Es steht jedoch außer Zweifel, dass die genetische Ausstattung eines Menschen sein Leben in entscheidendem Maße beeinflussen kann.

FOTO: UK HAMBURG-EPPENDORF



**Prof. Dr. Boris Fehse**  
Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie, Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Präsident e. o. der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (2018–2020)

**W**ährend die einen Unterschiede in der Erbinformation für die Vielfalt der menschlichen Spezies sorgen (von der Augenfarbe bis zum Immunsystem), können andere, zum Teil minimale Änderungen („Mutationen“), krank machen. Zwar sind die meisten genetisch bedingten Erkrankungen sehr selten, doch aufgrund ihrer großen Zahl (circa 10.000) gehen Experten davon aus, dass circa fünf Prozent der Neugeborenen einen genetischen Defekt tragen, der sich früher oder später in einer – manchmal sehr schweren – Erkrankung manifestiert.

Für viele der genetischen Krankheiten sind die Ursachen, die vom Austausch oder Fehlen einzelner Genbausteine (Nukleotide) bis hin zu Fehlern auf der Ebene ganzer Chromosomen reichen können, und die resultierenden pathogenen (krankmachenden) Mechanismen bekannt. Basierend darauf wurden schon vor Jahren Programme für das Neugeborenen-screening eingeführt, um Therapien so früh wie möglich zu initiieren. Mit der Kenntnis des gesamten menschlichen Genoms und der Entwicklung neuer Technologien wie der Hochdurchsatzsequenzierung gibt es inzwischen auch die Möglichkeit, für bestimmte genetische Defekte molekulare Tests an Blutproben der Schwangeren vorzunehmen (Pränataldiagnostik). Doch nicht nur die Diagnostik profitiert – die ersten Gentherapien für die Behandlung monogener (von einem Gen verursachter) Krankheiten sind inzwischen auch in Europa zugelassen.

Neben den sich unmittelbar in Krankheiten manifestierenden Defekten spielt die Summe unserer genetischen Anlagen eine wichtige Rolle für das Risiko der Ent-

stehung verschiedener „Volkskrankheiten“ – von Diabetes über Bluthochdruck bis hin zu Krebs. Als Beleg diene die Tatsache, dass mancher Kettenraucher 100 wird und auch Nichtraucher an Lungenkrebs sterben können. Das Verständnis der Rolle einer Vielzahl zumeist kleiner genetischer Unterschiede bei der Krankheitsentstehung hilft uns nicht nur dabei, die Krankheitsmechanismen besser zu verstehen. Es wird auch dazu beitragen, Therapien genauer auf den einzelnen Patienten zuzuschneiden. Solchen maßgeschneiderten oder personalisierten Therapien gehört zweifellos die Zukunft. Und diese hat schon begonnen. In der Krebsmedizin bestimmt die genetische Diagnostik schon heute in großem Maße über die individuelle Therapie.



**Experten gehen davon aus, dass circa fünf Prozent der Neugeborenen einen genetischen Defekt tragen.**

Während Deutschland mit der Nationalen Strategie für Genommedizin genomDE in den letzten Jahren große Anstrengungen unternommen hat, um den klinischen Einsatz von Genomdiagnostik voranzutreiben, hinkt unser Land, wie der gesamte europäische Raum, bei der Gentherapie deutlich hinter der internationalen Entwicklung zurück. Hier bedarf es sehr schnell großer, gemeinsamer Forschungsanstrengungen und vor allem breit angelegter finanzieller Unterstützung, damit das Motto dieser Kampagne „Unsere Gene – Schlüssel zu neuen Diagnosen und Therapien“ in seiner Gesamtheit auch hier in Europa realisiert werden kann.

**Text**  
Prof. Dr. Boris Fehse



FOTO: SHUTTERSTOCK\_1005896820



# Personalisierte Medizin:

## Der Türöffner im Hintergrund ist die gezielte Labordiagnostik

**Dr. Martin Walger**, Geschäftsführer Verband der Diagnostica-Industrie, im Interview.

Text Charlie Schröder

**P**ersonalisierte Medizin rückt immer stärker in den Fokus der Forschung. Was versteht man unter diesem doch weit gefassten Begriff?

Personalisierte Medizin ist die Medizin der Zukunft. In der Arzneimitteltherapie heißt das: Die Auswahl des richtigen Medikaments basiert auf der präzisen Krankheitsdiagnose und der Bestimmung individueller Merkmale des Patienten, die die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung eines Medikaments beeinflussen. Das Ziel ist die passgenaue Therapie mit möglichst wenig Nebenwirkungen und hoher Aussicht auf Erfolg. Bildlich gesprochen: Wir ersetzen das therapeutische „One size fits all“ durch „Konfektionsgrößen“ und wollen hin zum therapeutischen „Maßanzug“. Dieses Prinzip gilt auch für die personalisierte Früherkennung von Krankheiten, ein Schwerpunkt in der aktuellen Krebsforschung.

**Kernstück der personalisierten Medizin ist die Diagnostik. Was bedeutet das?**

Die Bestimmung individueller Patientenmerkmale meint heute nicht mehr allein Alter, Gewicht und Vorerkrankung. Hinzu kommen genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten des Patienten. Es ist die Errungenschaft der modernen Labordiagnostik, dass auch diese Patienteneigenschaften immer genauer erkennbar und messbar geworden sind. Viele denken zuerst an pharmazeutischen Fortschritt und Arzneimittelinnovationen. Der Türöffner im Hintergrund ist immer die gezielte Labordiagnostik. Sie ermöglicht ein besseres Verständnis von physiologischen und pathologischen Zuständen. Aussagekräftige

Biomarker zu identifizieren und zu validieren, ist wesentlicher Taktgeber für eine stärkere Nutzung der personalisierten Medizin.

„Die Bestimmung individueller Patientenmerkmale meint heute nicht mehr allein Alter, Gewicht und Vorerkrankungen. Hinzu kommen genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten.“

**In welchen Gebieten kommt die personalisierte Medizin zum Einsatz?**

Am weitesten verbreitet ist die personalisierte Medizin derzeit in der Onkologie. Trotz gleicher Krebsart sind die speziellen Eigenschaften des Tumors von Patient zu Patient verschieden. Biomarker geben darüber Auskunft. Prognostische Biomarker liefern Hinweise auf den zu erwartenden individuellen Verlauf der Erkrankung. Prä-

diktive Marker ermitteln die krebsauslösende Mutation und ermöglichen Aussagen über die Wahrscheinlichkeit, mit der eine bestimmte Therapie bei einem Patienten wirksam ist. Wie schnell wird ein Medikament verstoffwechselt? Muss eine Umstellung auf andere Medikamente erfolgen? Welche Rückfallwahrscheinlichkeit bei Krebserkrankungen besteht? Gibt es besondere Risiken bei genetischer Vorbelastung? Auf diese Fragen können Biomarker patientenbezogen Antworten geben.

**Personalisierte Medizin soll zu höherem Therapieerfolg führen. Gibt es Indikationsgruppen, bei denen die personalisierte Medizin besonders zielführend ist?**

Die Onkologie bleibt das wichtigste Einsatzgebiet. Bei chronischen Erkrankungen wie Rheuma oder Diabetes wird der Nutzen zunehmend erkennbar. Auch Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) gehören zur personalisierten Medizin. Sie umfassen Anwendungen, die auf Genen, Geweben oder Zellen beruhen und tatsächlich auf das einzelne Individuum zugeschnitten sind. Auch die Entwicklung und die Anwendung von ATMP in der medizinischen Versorgung erfordern eine spezielle Labortechnologie.

**Was muss auf gesundheitspolitischer und forschungsbasierter Ebene passieren, damit die personalisierte Medizin immer weiter vorangetrieben werden kann?**

Es ist erstens wichtig, das Erstattungssystem weiterzuentwickeln, um die Chancen der personalisierten Medizin für alle zu verankern. Zweitens muss die Digitalisierung des Gesundheitswesens massiv beschleunigt werden. Es liegt auf der Hand, dass die Sammlung, Zusammenführung und Analyse von Daten aus komplexen diagnostischen und medikamentösen Verfahren nicht anders zu bewerkstelligen ist. Und drittens ist zu wünschen, dass industrielle Forschung – selbstverständlich unter Berücksichtigung eines angemessenen Datenschutzes – einen besseren Zugang zu Daten der Gesundheitsversorgung erhält. Mit dem Konzept eines europäischen Gesundheitsdatenraums gibt es hierzu interessante Denkanstöße der EU-Kommission.



**Dr. Martin Walger**  
Geschäftsführer, Verband der Diagnostica-Industrie

 arschbrueste | Pias Instagram-Profil


## Hast du je über eine genetische Veranlagung nachgedacht, als deine Mutter und deine Schwester erkrankten?

Vor circa 20 Jahren, als meine Mutter krank wurde, waren genetische Zusammenhänge noch nicht so bekannt, es gab viel weniger Informationen. Ich dachte damals, in unserer Familie gibt es einfach kein Glück mit Brüsten. Die ganze Linie, Omas und Opas, alle sind an Brustkrebs erkrankt. Meine Schwester war selbst in der Krebsforschung tätig, sie wusste, was es alles gibt. Als sie krank wurde, hat sie sofort einen Gentest gemacht, es war BRCA1. Da realisierte ich zum ersten Mal, dass Gene Krebs auslösen können. Meine

## „Ich will nicht, dass du an demselben Scheiß stirbst“

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, ist in Pias Familie genetisch bedingt. **Pias Schwester Manja ist mit 32 Jahren an Brustkrebs verstorben** und hat ihr vorab das Versprechen abgerungen, sich testen zu lassen. Wie Pias Weg weiterging, erzählt sie im Interview.

Text Miriam Rauh

Schwester sagte mir immer: „Mach diesen Gentest“. Ich habe das Thema aber zunächst verdrängt, ich war Anfang 20 und wollte nichts von Krankheit wissen. Aber meine Mutter war jung erkrankt, meine Schwester war erst 28 ... Mir war klar, dass es nicht nur alte Leute trifft. Als meine Schwester im Sterben lag, sagte sie: „Stirb nicht an demselben Scheiß!“ Ich musste ihr versprechen, dass ich mich auch testen lasse.

**Dein Gentest sagte aus, dass das Risiko, dass du vor deinem 30. Lebensjahr erkrankst, bei 86 Prozent liegt. War dir nach dem Ergebnis sofort klar, was das bedeutet?**

Als ich das Ergebnis bekam, war es, als hätte ich mein Todesurteil bekommen. Ich dachte, wenn meine große Schwester es nicht geschafft hat, die sonst immer alles hinbekommen hat, warum sollte ich es schaffen? Ich hatte Panik. Das Ergebnis hat auch erst mal meine Familienplanung auf Eis gelegt – meine große Tochter war schon auf der Welt, aber ich wollte mehrere Kinder. Das schob ich erst mal ganz weit zur Seite.

**Wie lief der Gentest damals bei dir ab?**

Zunächst wurde eine Familienanamnese gemacht, wer hatte welche Krebserkrankungen? In unserem Fall betraf es die ganze Linie. Dann folgte ein Bluttest. Es dauerte ein paar Wochen bis das Ergebnis kam. Dann hatte ich schwarz auf weiß, bei welchen Krebsarten ein erhöhtes Risiko für mich besteht. Das fühlte sich nicht gut an.

**Danach hast du dich für eine prophylaktische Mastektomie entschieden. Ist dir die Entscheidung schwergefallen?**

Ich hatte wirklich Panik. Ich bekam das Ergebnis, stand da und dachte, ich kann nicht sterben, jedenfalls nicht jetzt und nicht an Krebs. Vor dieser Grundlage fiel es mir relativ leicht, mich von meinen Brüsten zu verabschieden. Zu der Zeit war meine ältere Tochter zehn Monate alt, ich habe dann sehr schnell abgestellt, weil ich keine Zeit verlieren wollte. Meine Schwester hatte selbst gestillt, als sie feststellte, dass etwas nicht in Ordnung ist, es gab viele Parallelen. Zwischen dem Testergebnis und der OP lagen nur wenige Wochen.

**„Mama, stimmt's, du hast Arschbrüste?!“ Das ist der Titel deines Buches. Wie kam es zu dieser Aussage?**

Der Satz kommt von meiner Tochter. Ich hatte verschiedene Operationen hinter mir; das Silikon, das zunächst nach der Mastektomie eingesetzt worden war, hatte ich nicht gut vertragen, mir wurden dann neue Brüste aus eigenem Gewebe aufgebaut. Meine Tochter wusste, dass ein Teil von meinem Po jetzt in meiner Brust ist, wir gehen offen damit um. Als ich sie aus der Kita abholte, rief sie eines Tages quer über den Platz: „Mama, stimmt's, du hast Arschbrüste?!“ Die anderen Eltern starrten mich alle an. So bekam das Buch seinen Titel.



**Darüber zu reden, ist sehr wichtig. Dem Partner die Gefühle mitteilen, damit der andere weiß, was los ist.**

**Was rätst du anderen Betroffenen?**

Etwas, das ich nicht gemacht habe – sich Zeit nehmen für Entscheidungen. Ich kann jeden verstehen, der erst mal panisch reagiert, aber auf einen oder zwei Tage kommt es nicht an. Auch sollte man nicht alleine zum Arztgespräch gehen. Vier Ohren hören mehr als zwei, besonders wenn man eine belastende Nachricht erhält. Es ist auch gut, sich eine Zweitmeinung einzuholen. Und darüber zu reden, ist sehr wichtig. Dem Partner seine Gefühle mitteilen, damit der andere weiß, was los ist.

ANZEIGE

## „Viele Frauen fürchten eine Chemotherapie – wir Ärzte sind froh, dass uns dieser Test bei der Therapieentscheidung hilft“

**EXACT SCIENCES**

Jede achte Frau in Deutschland erkrankt an Brustkrebs. Die Diagnose bleibt ein Schock – aber mittlerweile sieht die Perspektive für die meisten Betroffenen deutlich besser aus als noch vor einigen Jahren. Auch weil Therapien immer individueller auf die jeweilige Patientin und ihre Bedürfnisse zugeschnitten werden können. Prof. Dr. Florian Schütz, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Diakonissen-Krankenhauses Speyer, erklärt, wie sich die Behandlung von Brustkrebs weiterentwickelt hat.

### Herr Prof. Schütz, was empfinden Frauen nach einer Brustkrebsdiagnose?

Direkt nach der Diagnose fühlen sich Frauen oft alleingelassen. Sie sind mit einer Vielzahl von Untersuchungsergebnissen und Entscheidungen konfrontiert, die letzten Endes sie selbst treffen müssen. Zum Beispiel wenn es um die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie geht.

### Was raten Sie Frauen in dieser Situation?

Das wird Sie vielleicht überraschen, aber meine erste Empfehlung lautet oft: Nehmen Sie sich Zeit. Entscheiden Sie in aller Ruhe über die nächsten Schritte.

### Man würde denken, bei Krebs muss möglichst schnell reagiert werden.

Krebs muss vor allem möglichst frühzeitig diagnostiziert werden. Nach der Diagnose gibt es keinen Grund, sich sofort für diese oder jene Therapie zu entscheiden. Frauen sollten alle Optionen kennen, sich einen Arzt suchen, dem sie vertrauen und bei dem sie sich wohl fühlen. An dieser Stelle möchte ich auch betonen, dass die Medizin in den letzten Jahren große Fortschritte bei der Brustkrebsbehandlung gemacht hat. Immer weniger Frauen sterben an dieser Krankheit und es kommt immer seltener zu einer unnötigen Belastung der Patientinnen.

### Wie sieht eine möglichst wenig belastende Therapie aus?

Das ist von Patientin zu Patientin unterschiedlich. Brustkrebs tritt in vielen unterschiedlichen Formen auf, jede davon verlangt nach einer anderen Behandlung. Wenn es zum Beispiel darum geht, eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu treffen, benötigen wir eine möglichst genaue Einschätzung,

ob die Patientin von dieser Therapie profitiert. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs war es schwierig, den Nutzen einer Chemotherapie zusätzlich zur antihormonellen Therapie anhand der verfügbaren Parameter wie zum Beispiel Tumorgroße oder -wachstum zu bestimmen. Mittlerweile helfen uns Multigentests wie der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test dabei.

### Diese Tests werden mittlerweile auch von den Krankenkassen erstattet. Wie funktionieren sie?

Sie ermöglichen es, risikorelevante Gene des Tumors zu analysieren, das individuelle Rückfallrisiko und so den möglichen Nutzen einer Chemotherapie zu bestimmen. Letzteres, die sogenannte Prädiktion, ist besonders wichtig. Der mögliche Nutzen einer Chemotherapie ist nämlich nicht zwangsläufig davon abhängig, wie gut oder schlecht die Diagnose für die Patientin aussieht. Es gibt mehrere dieser Tests. Der Oncotype DX® Test ist der einzige Multigentest, der über prädiktive Eigenschaften verfügt.

### Der Test identifiziert also die Frauen, denen eine Chemotherapie hilft und auch diejenigen, die darauf verzichten können. Für welche Patientinnen kommt er infrage?

Alle Patientinnen, bei denen ein Hormonrezeptor-positives, HER2/neu-negatives und nodal-negatives Mammakarzinom im Frühstadium diagnostiziert wurde und eine Entscheidung für oder gegen Chemotherapie durch das Ergebnis des Tests, zusätzlich zu den konventionellen Faktoren, auf einer validen Basis getroffen werden kann. Wenn ich sehe, dass eine Patientin geeignet ist, schlage ich ihr den Test frühestmöglich vor. Wir sind noch nicht soweit, dass Multigentests in allen Brustzentren eingesetzt werden, deswegen halte ich es für wichtig, dass möglichst viele Patientinnen die Multigentests kennen und ihren Arzt oder ihre Ärztin darauf ansprechen können.



**Prof. Dr. Florian Schütz**  
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Diakonissen-Krankenhauses Speyer

# CTX – Eine frühe Diagnose ist entscheidend

Die **cerebrotendinöse Xanthomatose** (kurz CTX) ist eine **seltene genetisch bedingte Erkrankung**, bei der der Gallensäurestoffwechsel der betroffenen Patienten gestört ist. Eine frühe Diagnose und Therapieeinleitung sind entscheidend, da die Erkrankung bei nicht diagnostizierten Betroffenen unaufhaltsam fortschreitet und hauptsächlich zu schweren neurodegenerativen Einschränkungen und einer deutlichen Einschränkung der Lebenserwartung führen kann.

Text Hanna Sinnecker

## Die Schwierigkeit der Diagnosestellung

CTX wird durch verschiedene Genmutationen im CYP-27A1-Gen verursacht, die einen Mangel an einem wichtigen Enzym bewirken, das für den Cholesterin- und Gallensäurestoffwechsel benötigt wird. Betroffene haben dadurch einen Mangel an primären Gallensäuren, die für die Verarbeitung von Cholesterin benötigt werden. In der Folge lagern sich Fette, wie Cholesterin und Cholestanol, in verschiedenen Organen ab und verursachen fortschreitende Schäden, die irreversibel sind.

Da die CTX erblich bedingt ist, macht sie sich bereits im Säuglings- und Kleinkindalter bemerkbar. Wie bei vielen seltenen Erkrankungen sind aber die Symptome unspezifisch und können auch andere Erkrankungen vermuten lassen, die weit häufiger auftreten. Zu den klassischen frühen Symptomen einer CTX gehören eine Gallenstauung (sog. Cholestase), die mit einer anhaltenden Gelbfärbung der Haut bei Neugeborenen und Säuglingen einhergeht, anhaltende Durchfälle, sowie ein beidseitiger juveniler Katarakt (Linsentrübung). Zudem können frühzeitig neurologische oder psychische Auffälligkeiten, Entwicklungsverzögerungen oder Knochenveränderungen auftreten. Bei chronischen Durchfällen, die keine andere Ursache erkennen

lassen, die zusammen mit einem der zuvor genannten Symptome auftreten, sollte daher auch an eine CTX gedacht werden. Denn auch wenn die Erkrankung selten ist, kann die richtige Diagnose viel Leid verhindern.

Mittlerweile gibt es verschiedene Verfahren zur Diagnose der Erkrankung: Mittels Bluttests kann der Cholestanolwert im Blutplasma bestimmt werden, und mithilfe von Urin- und Bluttests können Gallenalkohole im Plasma festgestellt werden. Zudem gibt es auch die Möglichkeit, einen Trockenbluttest durchzuführen, der gerade bei kleinen Patienten unkompliziert durchführbar ist und erste Hinweise auf eine CTX-Erkrankung geben kann. Ist das der Fall, kann die Diagnose durch eine genetische Untersuchung zweifelsfrei bestätigt werden.

## Die Wichtigkeit einer frühen Diagnose

Je früher die Diagnose gestellt wird, umso schneller kann eine Therapie in die Wege geleitet und die Lebensqualität der Betroffenen positiv beeinflusst werden. Zudem können bei einem frühen Therapiebeginn die Folgeschäden reduziert bzw. vermieden werden, sodass Betroffenen ein nahezu beschwerdefreies Leben ermöglicht werden kann.



FOTO: SHUTTERSTOCK\_2162135319

Dieser Artikel ist in **Zusammenarbeit mit der Leadiant GmbH** entstanden.

## CTX: Trockenbluttest vereinfacht Abklärung

**Cerebrotendinöse Xanthomatose - kurz CTX** - ist **eine seltene, erblich bedingte Erkrankung**, die bei einer frühen Diagnose gut behandelbar ist. So können zum Beispiel neurologische und kardiovaskuläre Komplikationen durch eine frühzeitig beginnende und lebenslange Therapie verhindert werden, wohingegen bereits eingetretene Schädigungen irreversibel sind. Eine möglichst frühe Diagnose ist für die Patienten somit oft entscheidend. Genau aus diesem Grund wurde die Trockenblutkarte entwickelt. **Elena Ivanchenko**, Marketing Director bei der Leadiant GmbH, **erläuterte uns in einem kurzen Gespräch Details** hierzu.

Text Charlie Schröder



**Elena Ivanchenko**  
Marketing Director der  
Leadiant GmbH

**L**iebe Frau Ivanchenko, fangen wir am Anfang an. Wie lange dauerte es bislang, bis eine CTX diagnostiziert wurde?

Laut Studien liegt die Latenz zwischen Erstsymptom und Diagnosesicherung bei durchschnittlich 20 Jahren. Das ist vor allem darin begründet, dass die Symptome der CTX im Säuglings- und Kleinkindalter eher unspezifisch sind. Eine Gelbsucht des Neugeborenen, ein chronischer Durchfall oder auch eine spätere Entwicklungsabweichung treten auch bei vielen anderen, deutlich häufigeren Krankheitsbildern in dem Alter auf.

### Wie sahen die diagnostischen Möglichkeiten bisher aus?

Die Diagnose der CTX basiert hauptsächlich auf klinischen Befunden in Kombination mit biochemischen und molekulargenetischen Tests. Wichtig ist eine sorgfältige Anamnese und ärztliche Untersuchung. Im Kindesalter sollte die Kombination von Durchfall, Katarakt und Entwicklungsabweichung den Verdacht auf CTX lenken. Klinisch fallen häufig die namensgebenden Xanthome auf, die eine erhebliche Größe erreichen können. Diagnoseweisend ist die Bestimmung von Cholestanol im Blutplasma. Cholestanol ist ein Abbauprodukt von Cholesterin und Bestandteil der Gallenflüssigkeit. Bei CTX ist dieser Metabolit im Blut um das 3- bis 15-fache erhöht, während der Cholesterinspiegel niedrig oder normal ist.

Im Urin lassen sich außerdem größere Mengen an glukuronidierten Gallenalkoholen nachweisen. Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch durch den Nachweis einer CYP27A1-Mutation.

### Was zeichnet den neuen Trockenbluttest aus?

Bei dem Test mit Hilfe der Trockenblutkarte werden nur wenige Tropfen Blut benötigt, um die Gallensäurevorstufen im Blut zu bestimmen. Mit derselben Karte lässt sich bei Erhärtung des Verdachts auf eine CTX auch die molekulargenetische Untersuchung durchführen. Damit wird die Abklärung der Verdachtsdiagnose CTX enorm vereinfacht. Gerade in der Pädiatrie ist es von enormem Vorteil, nur einmal Blut aus der Fingerbeere oder bei Neugeborenen aus der Ferse abnehmen zu müssen und nicht zwei Mal aus der Vene.

### Wie wird der Trockenbluttest genau durchgeführt?

Ein Tropfen Blut aus der Fingerkuppe wird in jedes Feld der Trockenblutkarte aufgebracht. Die Testkarte wird dann an der Luft getrocknet. Anschließend kann der Versand an das Labor einfach per Post erfolgen. Das Testergebnis steht in wenigen Tagen zur Verfügung. Der Test basiert auf dem Nachweis der Gallensäurevorstufen Glucuronid und Taurin. Sind diese erhöht, wird aus derselben Trockenblutkarte ein genetischer Test

auf eine für die CTX typische CYP27A1-Mutation durchgeführt. Der Test ist kostenfrei, die Kosten sind über die Krankenkasse abrechenbar. Damit ist ein breiteres Screening bei CTX-Verdachtsfällen einfach möglich.

”

**Bei dem Test mit Hilfe der Trockenblutkarte werden nur wenige Tropfen Blut benötigt. Damit wird die Abklärung der Verdachtsdiagnose CTX enorm vereinfacht.**

### Warum ist es wichtig, an die frühzeitige CTX-Abklärung zu denken?

Wird die Diagnose frühzeitig gestellt, ist die CTX in der Regel sehr gut behandelbar und die Betroffenen können ein nahezu normales Leben führen. Die unbehandelte CTX hat dagegen einen progredienten Verlauf, es entstehen schon im Kindesalter Katarakte und die neurologische Entwicklung kann verzögert sein. Im Erwachsenenalter kommt es unbehandelt zu schweren neurologischen Komplikationen wie Intelligenzminderung, Demenz, Spastik, Ataxie, Morbus Parkinson, epileptischen Anfällen und sensorischen Problemen sowie einer frühen Atherosklerose mit lebensbedrohlichen Folgen wie Herzinfarkten. Mit der neuen Trockenblutkarte sollte sich die Anzahl an unbehandelten CTX-Fällen reduzieren und mehr Patienten eine höhere Lebensqualität ermöglicht werden.



Weitere Informationen finden Sie unter

[www.leadiant.de](https://www.leadiant.de) und unter [www.ctxawareness.com/de](https://www.ctxawareness.com/de)

**Leadiant**  
GmbH

# LHON ist selten – aber niemand ist allein

**Nadine Rokstein ist 16 Jahre alt als sie plötzlich nicht mehr so gut sieht.** Einige Monate später erhält sie die **Diagnose: LHON**, Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, eine seltene Erbkrankheit, die das Sehvermögen beeinträchtigt und bis zur vollständigen Erblindung führen kann.

Text Miriam Rauh



FOTO: JURGEN MERKENS

## Nadine, wie haben sich die ersten Symptome bei dir geäußert?

Als ich schlechter sah, habe ich zunächst einfach den Zoom am Computer etwas höher gestellt. Das empfand ich noch als wenig dramatisch, aber es kamen Kopf- und Augenschmerzen hinzu, die mich stark beeinträchtigten. Mir war zum Teil so schwindelig, dass ich taumelte. Mit den Beschwerden ging ich zu einer Augenärztin, die mich aber nicht ernst nahm.

## Danach begann für dich und deine Eltern eine regelrechte Odyssee ...

Ich wusste, dass mit meinen Augen etwas ganz und gar nicht in Ordnung ist, fühlte mich aber hilflos und alleingelassen, weil diese Ärztin mir nicht glaubte, dass ich Schmerzen habe. Mein Neurologe nahm mich ernst, ich musste aber immer wieder im Wechsel zu der Augenärztin. Wir fühlten uns so unwohl, dass wir dann in ein Klinikzentrum gefahren sind. Der Chefarzt vermutete LHON, es mussten aber zunächst ein Gehirntumor und eine MS ausgeschlossen werden.

## Wann wurde dann die Diagnose LHON mittels Gentest gestellt?

Insgesamt dauerte es fünf Monate bis zur Diagnose. In der Klinik wurde ein spezieller Gentest gemacht, um die Mutation zu bestimmen. Bei mir ist es 11778. Das ist die häufigste Mutation bei LHON, die zu den schwersten Beeinträchtigungen führt, und so kam es bei mir relativ schnell

zur Blindheit. Bei den verschiedenen Mutationen kann es manchmal zu spontanen Verbesserungen kommen – ich sage bewusst "kann", weil nicht sicher ist, dass es passiert. Für die Mutation, die bei mir vorliegt, ist die Wahrscheinlichkeit für eine spontane Verbesserung gering.

## Wie wurde der Gentest bei dir durchgeführt?

Es wurden eine Lumbalpunktion und verschiedene Tests gemacht, aber ich weiß gar nicht so viel über den medizinischen Ablauf aus dieser Zeit. Meine Eltern wollten mich nicht mit allen Verdachtsmomenten konfrontieren, um mich zu schützen, bis die Diagnose sicher war. Erst später haben wir über Vermutungen, die im Raum standen, gesprochen.

## Konnte dir ein Vorschlag zur Therapie gemacht werden?

Ja, ich kam direkt im Anschluss an die Diagnose in eine Studie und habe begonnen, ein Medikament zu nehmen, dreimal täglich je fünf Tabletten. Dieses Medikament soll dafür sorgen, dass der Visus nicht weiter absinkt, einige Patienten berichten auch von Verbesserungen der Sehschärfe. Bei mir hat es leider keine Veränderung gebracht, aber es gibt Studien mit vielversprechenden Daten zu einer Genterapie. Man findet sie, zusammen mit vielen weiteren Informationen, auf der Seite von Pro Retina, einer Selbsthilfevereinigung für Menschen mit Netzhautdegenerationen.

## Wie ist deine Familie und wie sind deine Freunde mit der Erkrankung umgegangen? Was hat dir geholfen?

Ich habe Freunde verloren, viele konnten nicht mit meiner Erkrankung umgehen. Es war, als wäre ich plötzlich ein anderer Mensch. Es wurden auch Witze über mich gemacht, auch von Fremden. Meine Familie hat mich unterstützt, das hat mir sehr geholfen. Uns hat die Situation aber erst mal allen zu schaffen gemacht und ich zog in ein Internat, um zur Ruhe zu kommen und mich selbst zu finden. Nach dem Abitur war es nicht leicht, eine Hochschule zu finden, an der ich Journalismus studieren konnte. Oft hieß es: "Wir sind gar nicht auf Studenten wie Sie eingestellt". Aber schließlich hat es geklappt. Nach ein paar Jahren im Beruf mache ich aktuell ein Zweitstudium an der Freien Journalistenschule in Berlin.

Wichtig für Betroffene ist: Die Erkrankung LHON ist selten. Aber niemand ist damit allein. Bei Pro Retina gibt es den Arbeitskreis LHON, bei dem ich als Leiterin aktiv bin, und Jörg von de Fenn ist stellvertretender Leiter. Betroffene haben die Möglichkeit, sich miteinander auszutauschen, und erhalten viele Informationen zu aktuellen Erkenntnissen.

Lesen Sie mehr von Nadine Rokstein und besuchen Sie ihren Blog unter: [www.stockundstein.blog](http://www.stockundstein.blog)

## #5 Fakten zu LHON

**#1** LHON gehört zu den als selten eingestufteten Erkrankungen.

**#2** LHON tritt bei etwa einem von 30.000 bis 50.000 Menschen auf; jährlich kommen in Deutschland circa 40 Neuerkrankungen hinzu.

**#3** Die LHON-Mutation wird ausschließlich von der Mutter an die Kinder weitergegeben, ein Vater mit LHON kann die Erkrankung nicht an seine Kinder weitergeben.

**#4** Einer LHON liegt fast immer eine entsprechende Genveränderung in den Mitochondrien zugrunde. Dennoch erkrankt bei Weitem nicht jeder mit diesem Defekt zwingend daran.

**#5** Die Erkrankung verläuft schmerzlos. Die Sehprobleme bei LHON treten relativ plötzlich auf und können sich innerhalb weniger Wochen bis hin zu einem bei beiden Augen hochgradigen Sehverlust entwickeln.



Mehr Informationen finden Sie unter [www.pro-retina.de](http://www.pro-retina.de)



ANZEIGE

## GENOMISCHE MEDIZIN BEI SELTENEN NETZHAUTERKRANKUNGEN

GenSight Biologics, ein börsennotiertes Biopharma-Unternehmen aus Frankreich, hat sich auf die Forschungsarbeit an schweren neurodegenerativen Augenerkrankungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems spezialisiert. Unser Ziel bei GenSight ist es, neuartige genterapeutische Behandlungen für Patienten mit schweren neuro-ophthalmischen Erkrankungen zu entdecken, zu entwickeln und verfügbar zu machen.

Hierfür arbeiten wir hart daran, wissenschaftliche Fortschritte in der Genterapie in neuartige Behandlungen für Patienten mit schweren degenerativen Erkrankungen des Auges und des zentralen Nervensystems umzusetzen. Im Idealfall möchten wir

Patientinnen und Patienten hierdurch innovative Therapieoptionen zur Wiederherstellung des Sehvermögens und einer Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen.

Unsere Therapieansätze, die sich aktuell in der Entwicklung befinden und noch nicht als zugelassene Therapien verfügbar sind, fokussieren sich dabei besonders auf Patientinnen und Patienten mit Retinitis pigmentosa und Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON) - einer seltenen, vererbten mitochondrialen Krankheit, die zu einem schnellen und schmerzlosen Verlust des zentralen Sehvermögens in beiden Augen führen kann.



A LEADING GENE THERAPY BIOTECHNOLOGY COMPANY  
GENSIGHT-BIOLOGICS.COM



# Große Hoffnung bei Retinitis pigmentosa: Gentherapie

Durch eine Genmutation hat **Tobias** die **Netzhauterkrankung Retinitis pigmentosa**. Er lebt mit dieser Erkrankung schon seit seiner Geburt. Warum er sich für eine Gentherapie entschieden hat und wie es ihm heute damit geht, erfahren Sie **im Interview**.

Text Miriam Rauh

## Tobias, wie und wann haben sich die Symptome der Retinitis pigmentosa bei dir geäußert?

Als kleines Kind habe ich immer direkt ins Licht gesehen, das fiel den Ärzten früh auf. Die Diagnose „Retinitis pigmentosa“ erhielt ich allerdings erst als ich acht Jahre alt war. An der Augenklinik Essen hatten wir Professoren gefunden, die diese Erkrankung schon lange erforschten und die Diagnose stellten.

## Das heißt, die Retinitis pigmentosa wurde lange nicht bei dir erkannt. Kannst du dir erklären, warum es so lange gedauert hat?

Ich hatte die Erkrankung von Geburt an und kann mich nicht im Detail an die ersten Jahre erinnern. Was ich weiß, ist, dass wir lange gesucht haben und in vielen Kliniken waren, bis wir Augenärzte fanden, die sich mit der Erkrankung auskannten.

## Warum hast du dich für die Gentherapie entschieden?

Es gab keine andere Möglichkeit, ich habe aber erst mal gezögert. Zum Zeitpunkt des Eingriffs war die Gentherapie noch nicht freigegeben. Ich war Teil einer Studiengruppe und kam als Testperson infrage. Verunsichert hat mich die Sorge vor dem Risiko, vor möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen. Gleichzeitig wollte ich die Chance wahrnehmen, die sich aus der neuen Therapiemöglichkeit ergibt, und ich wusste, dass die Therapie umso besser wirkt, je jünger man ist. Ich war hin- und hergerissen. Schließlich entschied ich mich, mit dem Eingriff zu warten, bis ich mein Abitur habe, und ihn im Anschluss machen zu lassen. Mit dem

Abschluss fand ich mein persönliches Risiko, wenn etwas schiefgehen sollte, nicht ganz so hoch. Ein weiterer Vorteil zu warten, war auch, dass ich den Eingriff in Deutschland machen lassen konnte. Vorher hätte ich dafür ins Ausland fliegen müssen.

## Was waren deine größten Bedenken?

Es gab für mich eine Ungewissheit, da der Eingriff so neu ist. Ich hatte vorab einen ganzen Katalog mit möglichen Risiken bekommen und musste mich darauf einstellen, dass etwas schiefgehen kann. Es dauerte bis ich sagen konnte: „Okay, ich stehe mit beiden Beinen fest auf dem Boden, wenn etwas schiefgeht, komme ich damit klar.“ Als der Eingriff vorgenommen wurde, war ich durch den Lockdown ohnehin viel zu Hause, in meinem vertrauten Umfeld. Das hat mich darin bestärkt, es zu probieren – zunächst mit einem Auge. Ich hätte zu Hause Zeit gehabt, mich auf eine Verschlechterung einzustellen. Gleichzeitig merkte ich, dass die Erblindung fortschreitet und dass die Hilfsmittel, die ich zuvor genutzt hatte, nicht mehr so gut funktionieren. Ich wollte handeln.

## Die Gentherapie soll vor allem verhindern, dass die Sehfunktion abnimmt, und somit auch vor Erblindung bewahren. Was hat der Eingriff bei dir bewirkt und was hat sich seither in deinem Alltag verändert?

Durch den Eingriff hat sich bei mir das Sehen verbessert. Ich wachte aus der Narkose auf und stellte fest, dass es auf der Seite, bei dem der Eingriff gemacht wurde, viel heller ist als auf der anderen. Es dauerte eine Weile bis die Beschwerden nach der Behandlung abgeklungen



FOTO: PRIVAT

waren, aber danach konnte ich auf dem Auge schärfer sehen, auch Farben sah ich viel deutlicher. Das war eine große Veränderung zum Positiven. Weil es so gut geklappt hatte, ließ ich kurz darauf auch das andere Auge behandeln.

## Was würdest du anderen Betroffenen raten?

Der Erfolg des Eingriffs scheint altersabhängig zu sein. Wenn man sich dafür entscheidet, sollte man möglichst jung sein, auch sollte die Erkrankung nicht zu weit fortgeschritten sein. Ich würde den Eingriff so früh wie möglich machen lassen. Achten sollte man auch auf Fachkompetenz bei den Operateuren und auf die Möglichkeit zum Austausch. Durch die Studie hatte ich persönliche Ansprechpartner, mit denen ich Fragen klären konnte und die mich auch im Nachgang des Eingriffs begleitet haben. Das war sehr hilfreich.



### Information

Der Selbsthilfeverein PRO RETINA Deutschland e. V. ist mit bundesweit mehr als 6.500 Mitgliedern in rund 60 Regionalgruppen die größte und älteste Patientenvereinigung von und für Menschen mit Netzhauterkrankungen und deren Angehörige. PRO RETINA unterstützt Betroffene und ihre Angehörigen nach dem Leitsatz „Krankheit bewältigen, selbstbestimmt leben“, fungiert als Bindeglied zwischen Patient und Arzt und unterstützt die Forschungsförderung, damit neue Therapien entwickelt werden.  
[www.pro-retina.de](http://www.pro-retina.de)

Dieser Artikel ist in **Zusammenarbeit mit der Augenklinik am Universitätsklinikum Bonn (UKB)** entstanden.

## Gentherapie bei Netzhauterkrankungen: Große Erfolge

**Professor Dr. Frank Holz**, Direktor der Augenklinik am Universitätsklinikum Bonn (UKB), ist **weltweit führender Experte im Bereich Netzhaut- und Makuladegeneration**. Im Interview spricht er über genetische Ursachen von Netzhauterkrankungen und die Chancen neuer Gentherapien.

Text Miriam Rauh

## Herr Professor Holz, was sind mögliche genetische Ursachen bei Netzhauterkrankungen?

Für die erblichen Netzhautdegenerationen, inherited retinal degenerations (IRDs), spielt eine Vielzahl von genetischen Ursachen eine Rolle. Man hat bislang fast 300 Gene identifiziert, bei denen Mutationen zum Funktionsverlust der Netzhaut führen können. Die IRDs ist von der sehr häufigen, altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) zu unterscheiden.

## Welche Rolle spielen Gene bei der altersabhängigen Makuladegeneration?

AMD ist eine multifaktorielle, komplexe Erkrankung, die meist ab dem Alter von 60 Jahren auftritt. Auch hier begünstigen genetische Faktoren den Ausbruch der Erkrankung sowie ihren Verlauf. Im Gegensatz zu einer IRD, die zu vollständiger Erblindung führen kann, bleibt bei einer AMD in der Regel das periphere Sehen erhalten. Ein weiterer Unterschied ist, dass eine IRD bereits im Kindesalter auftreten kann.

## Wie sehen aktuelle und zukünftige Therapieansätze aus?

Lange gab es für die Gruppe der IRDs keine Therapiemöglichkeit. Da ein Fehler des genetischen Codes vorliegt, war es aber naheliegend,

hier anzusetzen. Mit Hilfe eines harmlosen Virus, den man als Transportmittel nutzt, wird eine intakte Nukleinsäure ins Auge eingeschleust. Zellen der Netzhaut bilden dann funktionstüchtige Proteine und verhindern so eine Erblindung. Oft lässt sich sogar eine Verbesserung der Sehkraft erzielen. Diesen Durchbruch verdanken wir dem ersten zugelassenen Therapeutikum, Voretigen Neparvovec, für RPE-65 Mutationen, die bereits im frühen Alter zu Erblindung führen können, und zeigt sehr erfolgreiche Ergebnisse.

## Was bedeutet der mikrochirurgische Eingriff für die Patienten?

Der Eingriff erfolgt über ein hochauflösendes, stereoskopisches Operationsmikroskop über sehr kleine Zugänge 4 mm vom Hornhautrand entfernt. Nach Entfernung des Glaskörpers wird die Lösung mit den viralen Transportvehikeln mit der Nukleinsäure mittels einer hauchdünnen Kanüle unter die Netzhaut injiziert und gelangt so in die Netzhautzellen. Die Operation als solche dauert rund 30 bis 45 Minuten, Patient:innen bleiben für drei Tage in der Klinik. Das zweite Auge wird meist im Anschluss behandelt.

## Was sind die Vorteile der Gentherapie?

Ein anhaltender Effekt lässt sich mit nur einer Behandlung erzielen. Auch gilt das Verfahren als sehr sicher und wird in der Regel sehr gut vertragen.

ukb universitätsklinikumbonn

**Die Augenklinik am Universitätsklinikum Bonn (UKB) ist eines von nur drei Zentren in Deutschland, in denen die einzige und erste zugelassene Gentherapie bei bestimmter Form der Netzhautdegeneration durchgeführt wird. Warum sind es so wenige?**

Die Diagnostik im Vorfeld mit Funktions- und Imaging-untersuchungen, die molekular-genetische Analyse sowie das Handling der Gentherapie ist sehr speziell, deswegen sollte sie in einem Zentrum stattfinden, das über entsprechende Expertise verfügt. In den Augenkliniken Bonn, München und Tübingen ist das der Fall. Wir arbeiten auch sehr eng mit der Patientenorganisation Pro Retina zusammen, die bei uns in Bonn eine eigene Ambulanz betreibt, um Patient:innen zu beraten. Mit dem Universitätsklinikum Bonn ist zudem ein etabliertes Zentrum für seltene Erkrankungen vor Ort.

## Wie sehen Sie die Zukunft der Gentherapie?

Die Augenheilkunde spielt eine Vorreiterrolle, auch weil an dem Organ die Gentherapie so gut durchführbar ist. Aber ich gehe davon aus, dass sie sich in den kommenden Jahren zur Standard-Therapie für viele verschiedene Krankheitsbilder entwickeln wird.

### Kontakt:

**Augenklinik am Universitätsklinikum Bonn (UKB)**  
Ernst-Abbe-Straße 2  
53127 Bonn, Deutschland  
Tel. +49 0228 / 287 - 15505 (Zentrale)  
Fax 0228 / 287 - 14817

Email: [augenklinik@uni-bonn.de](mailto:augenklinik@uni-bonn.de)  
Web: [www.ukbonn.de/augenklinik](http://www.ukbonn.de/augenklinik)



**Prof. Dr. med. Frank G. Holz**  
Direktor der Augenklinik am Universitätsklinikum Bonn



FOTO: SHUTTERSTOCK\_1773065498

# Im Zeitalter der Gentherapien

Text Han Steutel



**Han Steutel**  
Präsident des Verbands der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)

**N**eulich fiel mir ein Zeitschriftenartikel aus den 1980er-Jahren in die Hände. Damals war es gerade gelungen, Insulin für Diabetiker großtechnisch mit Bakterien herzustellen; denn man hatte gelernt, wie man einzelligen Organismen das dafür nötige Gen aus menschlichen Zellen übertragen kann. Seinerzeit war das ein großer Schritt; heute ist es geradezu langweilige Routine. Spannend fand ich aber, dass der Autor seinerzeit schon viel weiter dachte, nämlich daran, wie viele Krankheiten sich womöglich wirksam behandeln ließen, wenn es gelänge, die richtigen Gene auch in die Zellen von Patientinnen und Patienten einzufügen.

Damals war das Zukunftsmusik, heute leben wir in der Zeit, in der das wirklich geht. Schon 13 Gentherapien sind in Deutschland verfügbar. Sechs davon dienen dazu, Erbkrankheiten – also angeborene Gendefekte – zu behandeln. Mit den übrigen lassen sich Immunzellen der Betroffenen fit für das Zerstören bestimmter Tumorzellen machen. Und das ist nur der Anfang: Rund 40 weitere Gentherapien haben weltweit schon das letzte Stadium der Erprobung erreicht. Und oftmals sind sie es, die das Versprechen einlösen, dass die Pharmaforschung auch für Menschen arbeitet, an deren Krankheiten weltweit nur wenige leiden.

Die für die Durchführung von Gentherapien entwickelten Vektorviren und anderen „Genfähren“ werden zu den Medikamenten gerechnet. Doch verläuft eine Therapie mit ihnen ganz anders als man das sonst von Medikamenten gewohnt ist: Geht alles gut, genügt eine einzige Behandlung für eine therapeutische Langzeitwirkung – und das bei chronischen Krankheiten, die man sonst, wenn überhaupt, nur mit einer Dauermedikation behandeln kann. Diese neue Situation haben viele – trotz aller Vordenker seit den 1980er-Jahren – bislang noch nicht verinnerlicht; und auch unser Gesundheitswesen ist erst allmählich bereit, neue Erstattungsmodelle zu erproben, wie es sie für

diese Therapien braucht. Und es wird im kommenden Jahr für Unternehmen nicht einfacher, hierzulande neue Gentherapien anzubieten.

”

**Schon 13 Gentherapien sind in Deutschland verfügbar. Sechs davon dienen dazu, Erbkrankheiten – also angeborene Gendefekte – zu behandeln. Mit den übrigen lassen sich Immunzellen der Betroffenen fit für das Zerstören bestimmter Tumorzellen machen.**

Die Regeln für die Nutzenbewertung und die Preisfindung für neue Medikamente wurden mit dem kürzlich verabschiedeten Spargesetz weiter verschärft – und das gerade auch für solche Mittel, die nicht mit großen Patientenkollektiven erprobt werden können. Es bleibt von daher abzuwarten, wie viele der Gentherapien, die es durch die Zulassung schaffen, künftig auch in Deutschland zur Anwendung kommen können.

Auch wirken deutsche Krankenhäuser bislang wenig an der klinischen Erprobung von Gentherapien mit. Meist ist der Grund, dass es hierzulande außergewöhnlich viel Zeit braucht bis eine Studie wirklich beginnen kann, z. B. wegen langer Vertragsverhandlungen oder der schwierigen Klärung von Datenschutzbelangen etc. Das aber bringt mit sich, dass hierzulande kaum ein Mediziner schon vor der Zulassung lernt, wie die Behandlungen durchzuführen sind.

All das sind keine erfreulichen Entwicklungen für ein Land, das einmal zu den führenden in der Gentherapieentwicklung zählte. Doch ich glaube, dass die Einsicht reifen wird, dass Betroffene zu Recht erwarten können, dass ihnen medizinisch wichtige Therapien weiterhin zugänglich gemacht werden. Und ich glaube sogar daran, dass es Deutschland auch als Entwicklungsstandort für Gentherapien wieder zu Weltgeltung bringen kann. Denn dazu bereite Firmen, Forschungsinstitute und Kliniken gibt es hier; und die zuständige Arzneimittelbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, hat viel Kompetenz aufgebaut, um deren Arbeit konstruktiv zu begleiten. Auch ist endlich politischer Wille erkennbar, den Aufbau von Zentren für die Entwicklung neuer Gen- und Zelltherapien zu fördern, in denen Industrie und akademische Forschung zusammenkommen. Aktuell geht hier das Land Berlin voran. Deutschland könnte also doch noch international zum Mitgestalter der Ära der Gentherapien werden.

# Der Traum von Heilung – Gentherapie der Hämophilie

„Verkrüppeln, verarmen, verbluten“ hieß früher das Los der Bluter. Heute haben die Betroffenen dank moderner Therapiemöglichkeiten eine der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung. Nun weckt die Gentherapie gar Hoffnung auf Heilung.

Text Dr. Anna Griesheimer

Die Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, ist eine Erbkrankheit. Durch eine Veränderung auf dem X-Chromosom wird zu wenig Gerinnungsfaktor gebildet, sodass es unbehandelt zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen kann. Wiederholte Gelenkeinblutungen rufen schwere Schäden am Bewegungsapparat hervor.

Zum Schutz vor Blutungen ist das regelmäßige, von den Patienten in Selbstbehandlung vorgenommene Spritzen von Gerinnungspräparaten Therapiestandard. Neben der venösen Gabe von Gerinnungsfaktoren ist bei Hämophilie A mittlerweile auch die subkutane Gabe eines bispezifischen Antikörpers möglich. Weitere Behandlungsansätze sind in Entwicklung.

Anders als bei manch anderen Erbkrankheiten stehen bei der Hämophilie also wirksame Behandlungsverfahren zur Verfügung, die zwar ein lebenslangliches Spritzen erfordern, den Betroffenen aber einen normalen Alltag mit nur wenigen Einschränkungen ermöglichen. Doch eines vermag allein die Gentherapie: Sie verspricht Heilung. „Während der langen Krankenhausaufenthalte in meiner Kindheit habe ich immer davon geträumt, eines Tages von der Hämophilie geheilt zu werden“, erinnert sich ein älterer Patient. Nun ist aus der kindlichen Träumerei eine realistische Hoffnung geworden.

Im Sommer ist das erste Gentherapiepräparat für erwachsene Hämophilie-A-Patienten in der EU zugelassen worden. Weitere werden voraussichtlich in Kürze folgen (für Hämophilie A wie B).

Das grundsätzliche Prinzip ist, vereinfacht dargestellt, leicht nachvollziehbar: Durch eine einmalige Infusion wird mittels eines Vektors ein Gen in die Leber des Patienten eingebracht. Das eingebrachte Gen sorgt dafür, dass in den Leberzellen der fehlende Gerinnungsfaktor produziert wird. Ist die Gentherapie erfolgreich, benötigt der Patient keine Faktorsubstitution mehr und ist effektiv vor Blutungen geschützt.

Schluss mit dem lästigen Spritzen, Schluss mit der Angst vor Blutungen – das klingt vielversprechend. Doch bei der Entscheidung für eine Gentherapie müssen potenzielle Vorteile gegen potenzielle Risiken und Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden. Nach erfolgter Gentherapie sind persönliche Einschränkungen und engmaschige Kontrollen notwendig. Ärzte weisen darauf hin, dass es häufig zu einer Erhöhung der Leberwerte kommt und vorübergehend die Gabe von Medikamenten wie Cortison erforderlich werden kann. Zu Langzeitnebenwirkungen und dem eventuell erhöhten Risiko von Tumorerkrankungen liegen noch keine belastbaren Daten vor. Wie lange die Gentherapie wirkt, ist aufgrund fehlender

Langzeitstudien ebenfalls unklar. Der Aussicht auf ein blutungsfreies Leben stehen somit verschiedene Risiken und Ungewissheiten gegenüber – zumindest nach heutigem Stand. Die Zukunft muss noch erweisen, ob der Traum von einer dauerhaften, risikoarmen Heilung tatsächlich wahr wird.

„  
Ist die  
Gentherapie  
erfolgreich,  
benötigt der  
Patient keine  
Faktoren-  
substitution  
mehr und ist  
effektiv vor  
Blutungen  
geschützt.“



FOTO: DR. ANNA GRIESHEIMER, DEUTSCHE HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT



## Was ist Hämophilie?

- #1 Hämophilie betrifft vor allem Jungen bzw. Männer.
- #2 Die schwere Hämophilie A kommt mit einer Häufigkeit von 1:5.000 der männlichen Neugeborenen vor und ist etwa fünf- bis sechsmal häufiger als die Hämophilie B.
- #3 In Deutschland leben etwa 6.000 Hämophiliepatienten.
- #4 Für hämophile Kinder steht eine Gentherapie bislang nicht zur Verfügung.
- #5 Die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V. informiert als bundesweite Interessengemeinschaft Betroffene und Angehörige.



Mehr Informationen finden Sie unter [www.dhg.de](http://www.dhg.de)

ANZEIGE

CSL Behring

FRÜHE 1970ER JAHRE

Erste FVIII und FIX-Konzentrate aus Plasma werden verfügbar<sup>1</sup>

1997

Zulassung des ersten rekombinanten FIX-Ersatzpräparates<sup>2</sup>

1999

Erste Gentherapie in der Hämophilie<sup>3</sup>

SEIT 2017

Laufende klinische Zulassungsstudien zur Gentherapie bei Hämophilie<sup>4</sup>

## DIE THERAPIE DER HÄMOPHILIE HAT SICH SCHRITT FÜR SCHRITT WEITERENTWICKELT

Wir arbeiten daran, die Gentherapie für Sie und Ihre Patienten mit Hämophilie Wirklichkeit werden zu lassen.

HaemEvolution



Erfahren Sie mehr über den wissenschaftlichen Fortschritt in der Gentherapie unter [HaemEvolution.de](http://HaemEvolution.de)

\* Meilensteine der wissenschaftlichen Community, die nicht spezifisch für die Hämophilie-Forschungs- und -Entwicklungsprogramme von CSL Behring sind.



FOTO: SHUTTERSTOCK\_1891405807

## Stärken und Zukunft des deutschen Biotechnologie-Standorts

Text Dr. Viola Bronsema



FOTO: CAROLINE PITZKE

**Dr. Viola Bronsema**  
Geschäftsführerin  
des Biotechnologie-  
Branchenverbands  
BIO Deutschland e. V.

**N**icht erst seit dem Ausbruch der Pandemie ist die gesundheitsrelevante, also medizinische Biotechnologie in Deutschland sehr gut aufgestellt. Geforscht und entwickelt wird in erstklassigen Universitäten, beispielsweise der weltweit renommierten Charité oder der Technischen Universität München, und Forschungseinrichtungen, wie den Helmholtz- und Max-Planck-Instituten, und natürlich in Unternehmen. Rund zwei Drittel der deutschen Biotechnologie-Unternehmen haben sich der medizinischen Biotechnologie verschrieben. Sie forschen z. B. an Therapien gegen Krebs, Alzheimer oder Autoimmunerkrankungen wie Rheuma. Ein großer Hoffnungsträger sind die sogenannten Arzneimittel für neuartige Therapien (engl. Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP). Dazu werden Gen- und Zelltherapien gerechnet sowie Gewebeprodukte. Sie haben das Potenzial, bisher nicht oder schwer therapierbare Erkrankungen zu lindern oder sogar zu heilen. Etliche deutsche Unternehmen entwickeln ATMP, beispielsweise zur Bekämpfung von Krebs oder Erbkrankheiten, wie der Bluterkrankheit.

Auch in der Impfstoff- und Diagnostikaentwicklung sind deutsche Unternehmen stark. Das hat die Pandemie gerade sehr eindrücklich gezeigt. Rund ein Viertel unserer Biotechnologie-Unternehmen verdienen ihr Geld

zudem mit Dienstleistungen rund um Forschung und Entwicklung in der Medizin. Als Produktionsstandort für biotechnologische Arzneimittel, sogenannte Biopharmazeutika, war Deutschland sogar lange Zeit nach den USA Nummer zwei in der Welt, wurde aber mittlerweile von Südkorea, Irland und der Schweiz auf Platz fünf verwiesen.

Neben den typischen Biotechnologie-Unternehmen, die häufig als Ausgründungen aus Universitäten beginnen, gibt es in Deutschland außerdem Pharma-Unternehmen, die auch biotechnologisch forschen und produzieren. So ist die Bruttowertschöpfung in der medizinischen Biotechnologie insgesamt in Deutschland 2021 um 12,5 Prozent auf 10,2 Milliarden Euro gestiegen und hat damit ein neues Allzeithoch erreicht. Auch die Entwicklung bei der Zahl der Erwerbstätigen ist positiv. Rund 68.000 Fachkräfte arbeiten in diesem Sektor, was 6,7 Prozent der Arbeitsplätze in der industriellen Gesundheitswirtschaft entspricht.

Der Biotechnologie-Standort Deutschland hat in der Pandemie zweifelsohne gezeigt, was er leisten kann. In Windeseile wurde ein Impfstoff entwickelt und sogar ein Produktionswerk dafür an den Start gebracht. Diese globale Ausnahmesituation hat aber der Gesellschaft auch vor Augen geführt, wie wichtig funktionierende Lieferketten und technologische Souveränität sind. Biotech-Therapien haben das Potenzial, die großen gesundheitlichen Herausforderungen unserer Zeit, wie

Krebs, Demenz, Diabetes und vieles mehr, zu bewältigen. Um einen starken, unabhängigen Biotech-Standort zu erhalten, muss Deutschland allerdings nachbessern. Denn großartige Forschung alleine reicht nicht aus, um die Boombranche der medizinischen Biotechnologie zu fördern, nachhaltig im Land anzusiedeln und zum Wohl der Gesellschaft zu nutzen. Wir müssen auch die Rahmenbedingungen so gestalten, dass Forschungsergebnisse schnell in die Anwendung kommen, Unternehmen wachsen können und am Standort bleiben. Dann hat Deutschland auch die Chance, zu einem international führenden Biotechnologie-Standort zu werden, wie es im Koalitionsvertrag der Ampelregierung zu lesen steht.

”

**Rund ein  
Viertel unserer  
Biotechnologie-  
Unternehmen  
verdienen ihr Geld  
mit Dienstleistungen  
rund um Forschung  
und Entwicklung in  
der Medizin.**

# Das Prinzip der RNA-Interferenz

Die natürliche RNA-Interferenz, auch RNAi genannt, bezeichnet einen Prozess, welcher verhindert, dass eine mRNA in ein Protein übersetzt wird. Dieser seit Urzeiten bestehende, also hochkonservierte Prozess, dient einerseits der Abwehr von Viren und andererseits der Kontrolle der Genexpression. Er tritt bei Lebensformen zutage, deren Zellen einen Zellkern besitzen – Pilze, Pflanzen, Tiere und Menschen.

Text Miriam Rauh

**V**iren erobern eine Zelle, indem sie ihre Erbsubstanz in die Zelle einschleusen und deren Apparate zur Herstellung von mRNA und im Weiteren zu Proteinen nutzen. Die verschiedenen Virusproteine finden dann zusammen und werden als neue Viren freigesetzt.

Die RNA-Interferenz kann während dieses Prozesses die virale einzelsträngige RNA der Viren erkennen und beginnt damit, die virale RNA zu zerstören, da einzelsträngige RNA nur dann in der Zelle vorliegen sollte, wenn sie von ihr selbst produziert wurde.

## Vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten

Diese natürliche Abwehr kann auch künstlich erzeugt werden. Passend zu einer bestimmten mRNA, die für ein Protein kodiert, dessen Produktion man verhindern möchte, werden künstlich erzeugte sehr kurze RNA-Stücke (siRNA) in eine Zelle eingeschleust. Dort läuft daraufhin die RNA-Interferenz ab. Die Translation des Ziel-Proteins wird verhindert, weil die „Bauanleitung“, die mRNA, zerstört wird. Mithilfe dieser Technik lassen sich nicht nur Viren unschädlich machen, es können auch bestimmte potenziell krankmachende Gene ausgeschaltet werden. Darüber hinaus eröffnet das Prinzip der RNA-Interferenz auch vielversprechende neue Möglichkeiten in der Behandlung von Krebs.

## Große Bedeutung für Wissenschaft und Praxis

Etliche Milliarden Euro wurden von der Pharma- und Biotech-Industrie in den letzten Jahren in die vergleichsweise neue Technologie der RNAi investiert. Entsprechend hoch sind die Erwartungen. Seit 1998 hat sich das RNAi-Prinzip weltweit in kurzer Zeit als Hilfsmittel etabliert, um die Genexpression zu unterdrücken. Die große Bedeutung des Themas für die Wissenschaft wird auch durch den Nobelpreis unterstrichen, der den beiden

Entdeckern der RNAi, Andrew Fire und Craig Mello, im Jahr 2006 im Bereich Physiologie oder Medizin verliehen wurde.

Dabei geht es nicht allein um den Nutzen der Technologie für die Forschung. Tatsächlich spiegelt diese nur einen kleinen Teil des gesamten Potenzials wider. Man sieht in dieser Technik die Basis für eine neue Medikamentenklasse, die eine Behandlung vielfältiger Erkrankungen ermöglichen kann. Der große Vorteil des Prinzips der RNA-Interferenz ist, dass sich mit ihr alle Proteine adressieren lassen, was beispielsweise Wirkstoffe aus der Gruppe der kleinen Moleküle so nicht leisten können. Während also eine große Zahl therapeutisch interessanter Proteine für die bisherigen Medikamentengruppen unerreichbar ist, bietet die RNAi die Möglichkeit, theoretisch jedes beliebige Protein still zu legen.

## Krankheiten effektiv bekämpfen

Mit synthetisch hergestellten, kurzen doppelsträngigen RNAs, den siRNAs, wird im Zellinneren ein enzymatischer Mechanismus angestoßen, der zum spezifischen Abbau der gewünschten mRNA führt.

Die RNAi greift also bereits auf der Ebene der mRNA in die Genexpression ein, sodass die Wirkung an der „Quelle des Übels“ erfolgt und so die Ursache behandelt werden kann anstatt zu versuchen, den entstandenen Schaden zu beheben. Krankheitsverursachende Proteine werden also gar nicht erst gebildet – ein weiterer Vorteil der RNAi-Technologie. Hinzu kommt, dass die Zeiträume, die zur Identifizierung des „Lead“-Moleküls benötigt werden, bei der RNAi mit drei bis vier Monaten im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen deutlich kürzer sind. Bei herkömmlichen Medikamenten betragen diese oft mehrere Jahre. Ein großer und beruhigender Vorteil der RNAi-Technologie ist zudem, dass sie im Cytosol stattfindet und nicht im Zellkern. Das Erbgut wird dabei nicht beeinflusst. Man zerstört sozusagen lediglich die Kopien der Baupläne für Proteine.

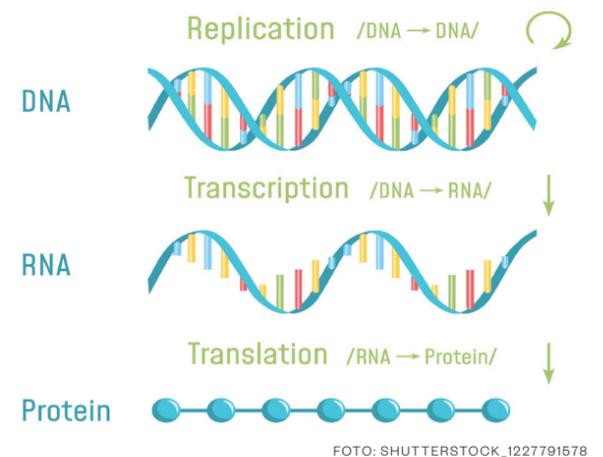


FOTO: SHUTTERSTOCK\_1227791578

## Glossar

<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure (RNS)
<b>mRNA</b>	messenger RNA; einzelsträngige RNA, die genetische Information für den Aufbau eines bestimmten Proteins in einer Zelle überträgt
<b>siRNA</b>	small interfering RNA; kleine doppelsträngige RNA
<b>Cytosol</b>	flüssiges Zellmedium, welches sich außerhalb des Zellkerns befindet

Dieser Artikel ist in **Zusammenarbeit mit der Alnylam Germany GmbH** entstanden.

## Interview mit Dr. Martin Maier

Text Michaela Müller



**Dr. Martin Maier**  
Senior Vice President  
Research, Oncology,  
Alnylam Inc.

### Welche Rolle spielt Alnylam in der Entwicklung der RNAi-Technologie?

Alnylam hat die mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Entdeckung des RNAi-Mechanismus in die Praxis transferiert und eine innovative, völlig neue Medikamentenklasse auf den Markt gebracht. Dabei spielte die Entwicklung geeigneter Transportsysteme eine Schlüsselrolle. Diese ermöglichen es, die sensible siRNA an den Wirkungsort zu bringen. Zusammen mit Kooperationspartnern in Industrie und Forschung gelang es uns, Lipid-Nanopartikel (LNPs) herzustellen, welche die siRNAs einkapseln und sicher im Zellinneren des Zielgewebes abliefern. Die zweite Methode, die von Alnylam entwickelt wurde, um siRNAs in ein Gewebe einzuschleusen, basiert auf der sogenannten Konjugat-Technologie. Dabei werden bestimmte Moleküle, sogenannte Liganden, an die siRNA angehängt. Die Liganden können nach dem „Schloss und Schlüssel“-Prinzip an

einen Rezeptor der Zielzelle binden und damit die siRNA in die Zelle einschleusen. Unter Verwendung von N-Acetylgalactosamin(GalNAc)-Liganden wurde dieses Prinzip zunächst für den gezielten Transport von siRNA in Leberzellen entwickelt. Und mittlerweile sind wir dabei, die Technologie auf andere Zielgewebe auszuweiten und Liganden für das zentrale Nervensystem (ZNS) und das Auge zu entwickeln.

### Welche Mission verfolgt das Unternehmen für die nächsten zehn Jahre und wo sehen Sie die Zukunft der RNAi-Technologie?

Seit der Firmengründung im Jahr 2002 hat Alnylam eine Mission: Wir wollen eine unabhängige biotherapeutische Firma sein, die richtungsändernde Therapiemöglichkeiten für Patienten mit schweren oder ungenügend behandelten Krankheiten entwickelt. Das ist uns mit den ersten Medikamenten für die hereditäre ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie, die akute hepa-

tische Porphyrie (AHP) und die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) bereits erfolgreich gelungen. Dank einer Plattformtechnologie, die im Prinzip für die große Mehrzahl an Erkrankungen mit genetischer Ursache eingesetzt werden kann, wird die Herausforderung der nächsten zehn Jahre sein, diese revolutionäre Technologie für neue, breitere Anwendungsbereiche, wie beispielsweise Stoffwechselerkrankungen sowie zentralnervöse Krankheiten oder Krebserkrankungen, verfügbar zu machen. Dies erfordert unter anderem eine kontinuierliche und intensive Investition in Forschung und Entwicklung, die Entwicklung neuer Systeme für den Transport der Wirkstoffe außerhalb der Leber und die Weiterentwicklung der Prozesse zur Herstellung der komplizierten Moleküle in größerem Maßstab als bisher möglich. Da wir mit der RNAi-Technologie auf die mRNA-Transkripte unseres gesamten Genoms eingreifen können, sehe ich ein enormes Entwicklungspotenzial für die Zukunft.

# DREI GEGEN EINS

**Helfen. Heilen. Forschen.**

Gemeinsam gegen Krebs bei Kindern.

**In der letzten Runde  
habe ich den Kampf  
gegen Krebs  
gewonnen.**

Keke, 9 Jahre.

## **Spendenkonto**

Hilfe für krebskranke Kinder Frankfurt e. V.  
Frankfurter Sparkasse  
IBAN: DE98 5005 0201 0000 6200 50

Stichwort: Keke



**HILFE FÜR  
KREBSKRANKE  
KINDER FRANKFURT**

