

Erste Auflage 2009
Alle Rechte vorbehalten
Copyright © 2009 by rüffer & rub Sachbuchverlag, Zürich
info@ruefferundrub.ch | www.ruefferundrub.ch

Photo Umschlag: www.dreamstime.com

Druck und Bindung: CPI – Ebner & Spiegel, Ulm
Papier: Schleipen Werkdruck, bläulichweiß, 80 g/m², 1.75

ISBN 978-3-907625-49-1

Ein übles Spiel

Unter den zahlreichen Quellen, die für dieses Buch konsultiert wurden, befindet sich auch ein Manuskript des Basler Mediziners und Pharmakologen Hartmann Stähelin aus dem Jahr 2006. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Kontroverse um die Entdeckungsgeschichte von Sandimmun® – eines der wichtigsten Medikamente des 20. Jahrhunderts – schon ein Vierteljahrhundert andauert. In seinem Text schildert Stähelin die Hintergründe der Geschichte von Sandimmun® mit großer Detailtreue. Die Lektüre dieses Manuskripts stellte für mich den Anstoß dar, diesem »Sandimmun-Krimi« auf den Grund zu gehen.

Durch meine Recherchen kam ich schließlich zu der Erkenntnis, dass der Basler Forscher auf perfide Art und Weise um die Anerkennung seiner wissenschaftlichen Leistung betrogen wurde. Es ist wohl richtig, dass bei der Entdeckung der immunsuppressiven Substanz Cyclosporin A, die bis heute Hunderttausenden von Menschen das Leben gerettet hat, eine ganze Reihe von Wissenschaftlern Anteil hatte. Das Hauptverdienst kommt aber ohne Zweifel Stähelin zu. Wenn denn für Sandimmun® der Nobelpreis verliehen worden wäre, hätte er Stähelin gebührt. Und diese Entdeckung hatte in der Tat das Potential für die Verleihung der höchsten wissenschaftlichen Auszeichnung, steht sie

doch in ihrer Bedeutung beinahe auf der Stufe von Penicillin, deren drei Entdecker 1945 mit dem Nobelpreis geehrt wurden.

Wie kam es dazu, dass Stähelin um die gerechte Würdigung seiner Leistung gebracht wurde? Es ist eine ganze Reihe von Faktoren, die im Zusammenspiel zu einer falschen Darstellung der Entwicklungsgeschichte von Sandimmun[®], später Neoral[®] genannt, führten. Die zwei wichtigsten seien hier hervorgehoben. Mit Jean-François Borel, der gemeinhin als Entdecker gefeiert wird, betrat ein Mann die Bühne, der ein feines Gespür für die kommunikativen Mittel besaß, mit denen er sich ins Zentrum der Ereignisse um Cyclosporin zu rücken wusste. Zielstrebig profilierte er sich als »Mister Cyclosporin« und machte mit dieser Handlungsweise alle anderen, die ebenfalls eine Rolle spielten – vor allem aber Stähelin –, zu bloßen Statisten.

Dies gelang ihm nur – und das ist der zweite Punkt –, weil er von der Unternehmensleitung der Pharmafirma Sandoz, und später jener von Novartis, in seinem unzulässigen Streben unterstützt und gefördert wurde. Den leitenden Köpfen dieser Firmen passte Borel als Galionsfigur von Sandimmun[®] besser ins Marketingkonzept. Borel konnte blendend repräsentieren, gut reden und durch seine offene, zupackende Art bei der Vermarktung des Medikaments die wichtigen Personen und Institutionen für sich gewinnen. Es ging hier für die Firma nicht um Millionen, sondern um Milliarden! Der ruhige, bescheidene Stähelin schien dem Management für diese PR-Aufgabe ungeeignet. Aus unternehmerischer Sicht ist diese Vorgehensweise verständlich. Aus ethischer und moralischer ist sie es nicht.

In den vielen Jahren, in denen Stähelin für die korrekte Darstellung der Entwicklungsgeschichte von Sandimmun[®] kämpfte, erhielt er von den leitenden Managern keinerlei Unterstützung. Was in der Firmenleitung fehlte, war die ordnende Hand, die gewillt war, die Dinge richtigzustellen. Als schließlich zwei angeblich unabhängige Wissenschaftler von Novartis-Chef Daniel Vasella beauftragt wurden, die Cyclosporin-Story wahrheitsge-

treu darzustellen, war das Resultat für Stähelin eine herbe Enttäuschung: Weil über Borel noch immer der schützende Schild der Firmenleitung schwebte, blieb die Untersuchung unbefriedigendes und unzulängliches Stückwerk.

Die spannende Entwicklungsgeschichte dieses segensreichen Medikaments kennt viele Akteure, viele Höhepunkte und Niederlagen – und viele Ungereimtheiten. Am Ende aber wird klar, dass mit Stähelin ein übles Spiel getrieben wurde. Bis heute ist diese Episode der Medizingeschichte nicht aufgearbeitet worden. Es ist Zeit, dass die tatsächlichen Ereignisse ans Licht gebracht werden. Um das zu erreichen, wurde dieses Buch geschrieben.

Stephan Bosch

Zürich, im Juli 2009

1. Das Wunder Cyclosporin

Kurz vor vier Uhr nachmittags am 2. Dezember 1967 – es war ein sonniger, heißer Tag – verließen Denise Ann Darvall und ihre Mutter Myrtle die Bäckerei Joseph Coppenberg, in der sie die in ganz Kapstadt beliebten Donuts gekauft hatten. Als sie aus dem Geschäft auf die Straße traten, näherte sich ihnen in hohem Tempo ein Auto. Hinter dem Steuer saß der angetrunkene Handelsreisende und Polizeireservist Frederick Andrew Prins. Der Wagen erfasste Denise und Myrtle mit voller Wucht. Myrtle war auf der Stelle tot, Denise Darvall bewegte sich noch, obwohl ihr Schädel mehrfach gebrochen war. Fünf Minuten nach dem Zusammenstoß trafen Krankenwagen des nahen Grooten Schuur Hospitals am Unfallort ein. Eine gewisse Ann Washkansky beobachtete, wie die Unfallopfer auf Bahren geschnallt und in die Ambulanzfahrzeuge geschoben wurden. Im Spital konnte auch bei Denise nur noch der Tod festgestellt werden, einzig Bluttransfusionen und ein Beatmungsgerät hielten sie weiterhin »am Leben«.

Ann Washkansky, zufällige Zeugin des Unfalls, war die Ehefrau von Louis Washkansky, der mit einem sterbenden Herzen im Grooten Schuur nur noch auf den Tod warten konnte. Be-

vor sie die Unfallstelle passierte, hatte sie gerade ihren Mann im Krankenhaus besucht. Louis' Bauch und Beine waren stark geschwollen, sein Gesicht blau angelaufen, das Atmen fiel ihm zunehmend schwer. Das Einzige, was den Lebensmittelhändler und ehemaligen Amateurboxer noch retten konnte, war ein neues Herz. Es war das Herz der 24-jährigen Denise, das der südafrikanische Chirurg Christiaan Barnard seinem Patienten Louis Washkansky einen Tag nach dem Unfall einpflanzte.

Diese erste Herztransplantation von 1967 stellte eine Welt-sensation dar; kaum eine Zeitung, die das Bild des lächelnden Washkansky, zwei Finger der rechten Hand zum Victory-Zeichen ausgestreckt, nicht abdruckte. Doch der erste Herzempfänger der Erde lebte mit dem neuen Organ nur 18 Tage. Medikamente, die die Abstoßungsreaktion seines Körpers gegen das fremde Herz verhindern sollten, hatten das gesamte Abwehrsystem derart geschwächt, dass sein Körper den Infektionen nichts mehr entgegenzusetzen konnte. Louis Washkansky starb an einer doppelseitigen Lungenentzündung.

Den Wissenschaftskreisen, die sich damals schon mit Transplantationen beschäftigt hatten, war Barnards Pioniertat ein Stachel im Fleisch. Denn als die eigentlichen Triebfedern der Herztransplantationschirurgie galten die Amerikaner Norman E. Shumway und Richard Lower. Sie hatten bereits Ende der 1950er Jahre mit Tieren experimentiert und bis Mitte der 1960er Jahre 500 Hundeherzen verpflanzt. Sie brannten darauf, ihre Erfahrungen am Menschen einzusetzen. Nun war ihnen Barnard – zu ihrem Entsetzen – in diesem prestigereichen Wettlauf zuvorgekommen. Erst einige Monate später transplantierte Shumway an der amerikanischen Stanford University ein Herz; der Patient, ein 54-jähriger Stahlarbeiter, überlebte nur 14 Tage. Zuvor hatte Adrian Kantrowitz am Maimonides Medical Center in Brooklyn, New York, dem kleinen Jamie ein Kinderherz eingepflanzt, doch der Junge überlebte die Operation nur sieben Stunden. Rund fünf Monate nach Barnards erster Herztrans-

plantation waren die ersten Spenderherz-Empfänger alle innerhalb weniger Wochen, wenn nicht gar Stunden, gestorben.

Trotz dieser Rückschläge gaben die Chirurgen nicht auf: 1968 verpflanzte Christian Cabrol in Paris das erste Herz in Europa. In der ganzen Welt wagte man sich an die Transplantation von Herzen, Lungen, Lebern, Nieren und Knochenmark. Doch die Langzeit-Überlebensrate der Organempfänger ließ die Mediziner verzweifeln: Die Operationstechnik war mittlerweile bekannt, das Problem aber blieb die Organabstoßung. Im Normalfall erkennt das Immunsystem das transplantierte Organ als einen Fremdkörper und greift es mit den Immunzellen an, was zur Abstoßung des Organs führt. Eine schier ausweglose Situation: Die natürliche Immunabwehr des Körpers konnte zwar mit verschiedenen Methoden unterdrückt werden, aber dies führte regelmäßig dazu, dass der Körper für Infektionskrankheiten hoch anfällig wurde. Gefragt waren nun die Forscher, die sich mit Immunologie, mit den Immunitätsreaktionen im Organismus, befassten.

Röntgenstrahlen waren das erste Mittel, das Mediziner einsetzten, um die Immunreaktion der Lymphozyten zu unterdrücken. Lymphozyten, eine Unterart der weißen Blutkörperchen, sind die spezifischen Abwehrzellen des menschlichen Körpers und reagieren sensibel auf Bestrahlung. Das wurde bereits 1908, 12 Jahre nach der bahnbrechenden Entdeckung der nach Wilhelm Conrad Röntgen benannten Strahlen, in Versuchen mit Hasen erkannt. In Kauf nehmen muss man, dass sie den gesamten Organismus schädigen können. Arzneien wie Corticosteroide, Azathioprin und verschiedene Krebsmedikamente wurden, häufig in Kombination, zum Einsatz gebracht, doch sie können allgemein zellschädigend wirken. Die Wissenschaftler wussten: Sollte die Transplantationsmedizin eine Zukunft haben, benötigten sie eine Substanz, die einerseits die Abstoßungsreaktion eines Organs gezielt unterdrückt und deren Toxizität andererseits beherrschbar war.

Auch die Chirurgen waren gefordert: Voraussetzung für das Auswechseln von Organen war die Beherrschung der Gefäßchirurgie. Der Franzose Alexis Carrel war der Erste, dem es 1902 gelang, mit feiner Seide Blutgefäße durch eine fortlaufende Naht miteinander zu verbinden. Im selben Jahr ereignete sich in Wien die erste technisch gelungene Nierentransplantation – an einem Hund. Sechs Jahre nach dem erzielten Fortschritt in der Gefäßchirurgie schloss Carrel ein Hundeherz an die Halsgefäße eines anderen Tieres an. Damit wollte er die Belastbarkeit seiner Gefäßnähte beweisen. Carrel bekam 1912 für dieses Experiment den Nobelpreis.

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts äußerten Mediziner die Vermutung, dass es sich bei dem Abstoßungsphänomen um einen Immunprozess handeln könnte: Fremde Eiweißstoffe provozieren im Körper die Bildung von Antikörpern, Abwehrstoffen, die nicht nur als Schutzfunktion gegen Bakterien und Viren wirken, sondern ebenso gegen eingepflanzte Fremdorgane. Der britische Zoologe Peter Brian Medawar beschrieb in den 1940er Jahren die immunologischen Grundlagen der Abstoßung fremden Gewebes. 1960 bekam er für die Entdeckung erworbener immunologischer Toleranz zusammen mit Frank M. Burnet den Nobelpreis.

1954 konnte der nächste Erfolg gemeldet werden: Joseph Edward Murray gelang in Boston die erste erfolgreiche Nierentransplantation; der Organempfänger lebte mit der neuen Niere noch acht Jahre. Er starb nicht an Nierenversagen, sondern an einem Herzinfarkt. Murray und seine Kollegen machten sich indessen keine falschen Hoffnungen: Die Organverpflanzung hatte zwischen eineiigen Zwillingen stattgefunden, nur darum war es nicht zu der sonst üblichen Immunreaktion gekommen. Es dauerte noch weitere fünf Jahre, bis 1959 sowohl in Boston als auch in Paris die Transplantation einer Niere zwischen zweieiigen, also genetisch unterschiedlichen Zwillingen gelang. Die Abstoßung konnte mit Bestrahlung unterdrückt werden; der amerika-

nische Organempfänger lebte noch über 20 Jahre lang mit der eingepflanzten Niere, der französische 26 Jahre.

Diese ersten Erfolge konnten aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass es bis zur erfolgreichen Transplantation mit realistischen Langzeit-Überlebenschancen noch ein weiter Weg war – und dieser war zum Teil mit bizarren Experimenten gesäumt. Nach dem Zweiten Weltkrieg operierte ein Russe den Oberkörper eines Welpen auf einen anderen Hund. Die beiden Tiere überlebten noch eine Weile. Auch Barnard, der das erste Menschenherz transplantiert hatte, ließ sich auf einen ähnlichen Versuch ein: Er verpflanzte einen Welpenkopf an den Hals eines anderen Hundes. Die Augen des Welpenkopfs hätten sich aufmerksam umgeschaut, die beiden Hunde tranken gleichzeitig Wasser aus zwei verschiedenen Näpfen, überlebten aber nicht lange.

Als Menschenversuch mit tödlichem Ausgang ist der Fall des lungenkrebskranken Amerikaners John Russell zu bewerten. Russell war 1963 im US-Bundesstaat Mississippi wegen Mordes zum Tod verurteilt worden. Sein Todesurteil wurde, wie das Gericht festhielt, »als Beitrag in Sachen Menschlichkeit« aufgehoben. Unter einer Bedingung: Er musste sich mit einer an ihm vorgenommenen Operation auf Leben und Tod einverstanden erklären. Damit war der Weg frei für den Chirurgen James D. Hardy, der Russell eine Lunge einpflanzte. Russell überlebte lediglich 18 Tage. Ein Jahr später transplantierte Hardy ein Schimpansenherz auf den taubstummen, todkranken Boyd Rush. Das neue Herz schlug gerade mal eine Stunde.

Ende der 1960er Jahre waren weltweit bereits Hunderte von Organen – darunter allein fast 700 Nieren – transplantiert worden. Nieren führen die Liste auch heute noch deshalb an, weil es Lebendspender gibt: Man kann mit nur einer Niere gut leben. Die Lebenszeiten der Organempfänger blieben jedoch nach wie vor kurz. Als der amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl 1963 in Denver nach über 200 Tierexperimenten die ersten Lebertransplantationen an Menschen durchführte, starb der erste Pa-

tient noch während der Operation, der zweite nach sieben, der dritte nach 22 Tagen. Lebertransplantationen galten unter anderem als besonders problematisch, weil die Leber weniger lange als Niere und Herz nach der Trennung von der Blutversorgung des Spenders funktionsfähig bleibt. Von über 100 Lebertransplantationen in der zweiten Hälfte der 1960er Jahre überlebten nur acht Patienten, die längste Überlebensdauer betrug 26 Monate.

Nicht viel besser sah es bei den Herztransplantationen aus: Nach Barnards Pioniertat von 1967 lebten 1970 von 153 Herzempfängern nur noch 21; die längste Überlebenszeit erreichte der zweite von Barnard transplantierte Patient, der südafrikanische Zahnarzt Philip Blaiberg – 18 Monate. Nur 20 Prozent aller Herztransplantierten hatten zu diesem Zeitpunkt länger als ein Jahr mit dem fremden Organ überlebt. Die Krux lag noch immer im Fehlen geeigneter Immunsuppressiva und im Finden passender Spender. Zwischen Spender und Empfänger muss, um die Abstoßungsreaktion zu minimieren, eine möglichst große Ähnlichkeit des Gewebes und der Blutgruppe bestehen. Auch sollten Größe und Gewicht von Spender und Empfänger nicht allzu unterschiedlich sein.

Die Hinzugabe von Steroiden zum immunsuppressiven Mittel Azathioprin verbesserte die Resultate, was die Abstoßungsreaktion betrifft. Auch sah man davon ab, Organe zwischen Personen zu transplantieren, deren Gewebetypisierung zu unterschiedlich war: Zu gering waren die Erfolgchancen, die Organabstoßung zu unterbinden. Hier mussten grundlegende neue Erkenntnisse gewonnen werden – und zwar auf dem Gebiet der Immunologie.

In der Geschichte der Immunologie waren im Lauf der Jahrzehnte große Fortschritte erzielt worden, der Versuch, die Widerstandskraft des Körpers gegen Infektionskrankheiten zu stärken, hatte bahnbrechende Resultate gezeitigt. Der immunologischen Forschung war es gelungen, Mittel gegen Pocken,

Diphtherie, Tuberkulose oder Gelbfieber zu entwickeln. Im Bereich der Transplantationswissenschaft aber fehlte noch immer eine Substanz, die gezielt die Abstoßung eines übertragenen Organs verhinderte. Dann – fünf Jahre nach Barnards erster Herztransplantation – gelang der Durchbruch.

Es war der 31. Januar im Jahr 1972, als in Basel im Labor des Mediziners Hartmann Stähelin ein Extrakt des Schlauchpilzes *Tolyopocladium inflatum* auf immunsuppressive Wirkung untersucht wurde. Dies geschah in einem großangelegten »Allgemeinen Screening Programm« (ASP), in dem Abertausende – vor allem synthetische – Stoffe beim Basler Pharmaunternehmen Sandoz geprüft wurden. In dem Pilzpräparat fand sich ein zyklisches Peptid, bestehend aus elf Aminosäuren, das den Namen Cyclosporin bekam.* Niemand ahnte zu diesem Zeitpunkt, dass dieser Stoff mit dem unspektakulären Namen Abertausenden von Patienten einmal das Leben retten sollte.

Cyclosporin war die Substanz, die die Transplantationsmedizin revolutionieren, einem Basler Pharmakonzern Milliarden in die Kassen spülen und Hundertausenden von Patienten das Leben retten sollte. Nur seinem Entdecker, Hartmann Stähelin, brachte Cyclosporin kein Glück. Er wurde um seine Verdienste – vielleicht sogar um den Nobelpreis – geprellt. Der Ruhm, Cyclosporin entdeckt zu haben, fiel einem anderen Mann in den Schoß, der diese Ehre nicht verdient: Jean-François Borel.¹

* Ein Peptid ist eine organische chemische Verbindung aus Aminosäuren.