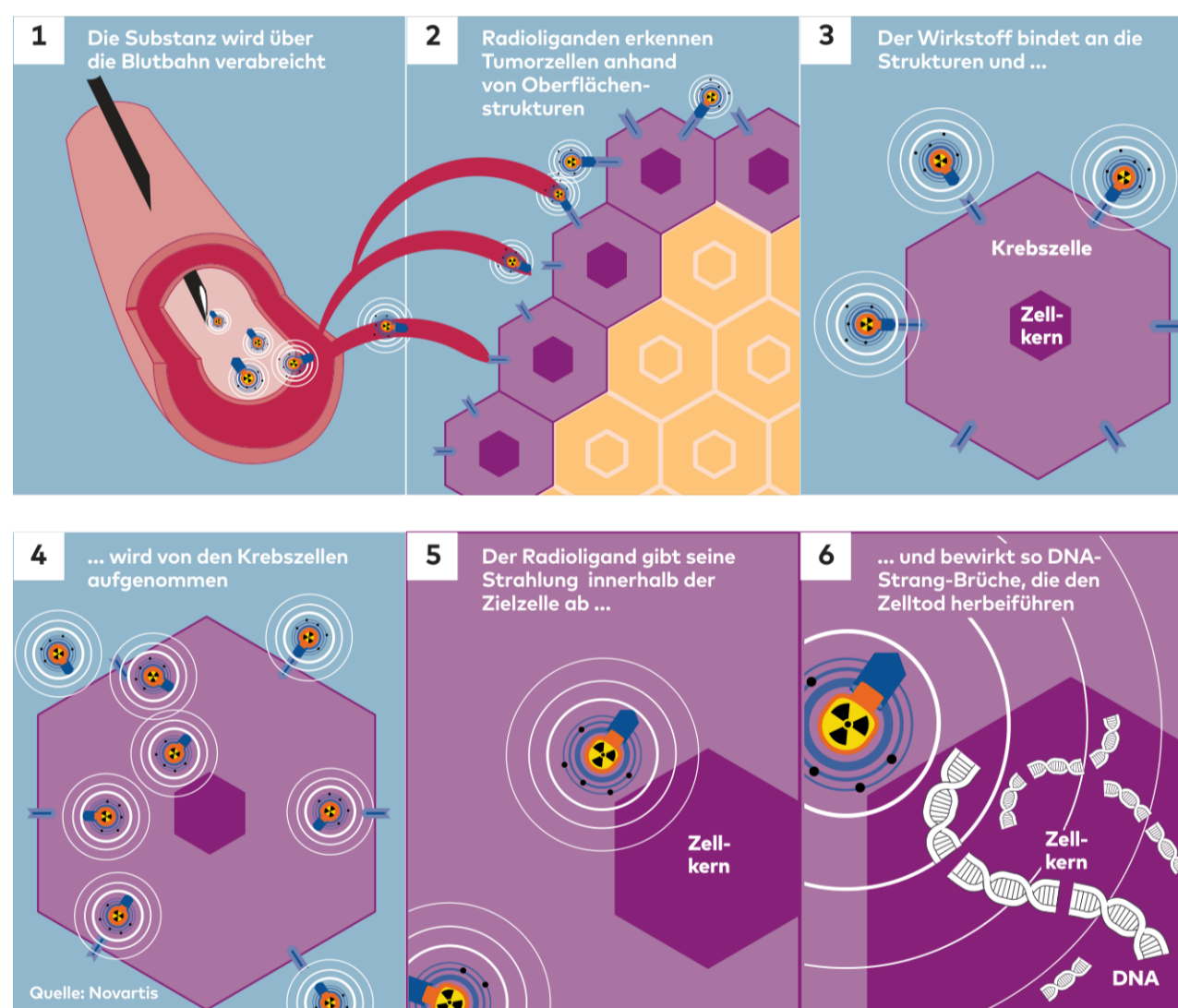
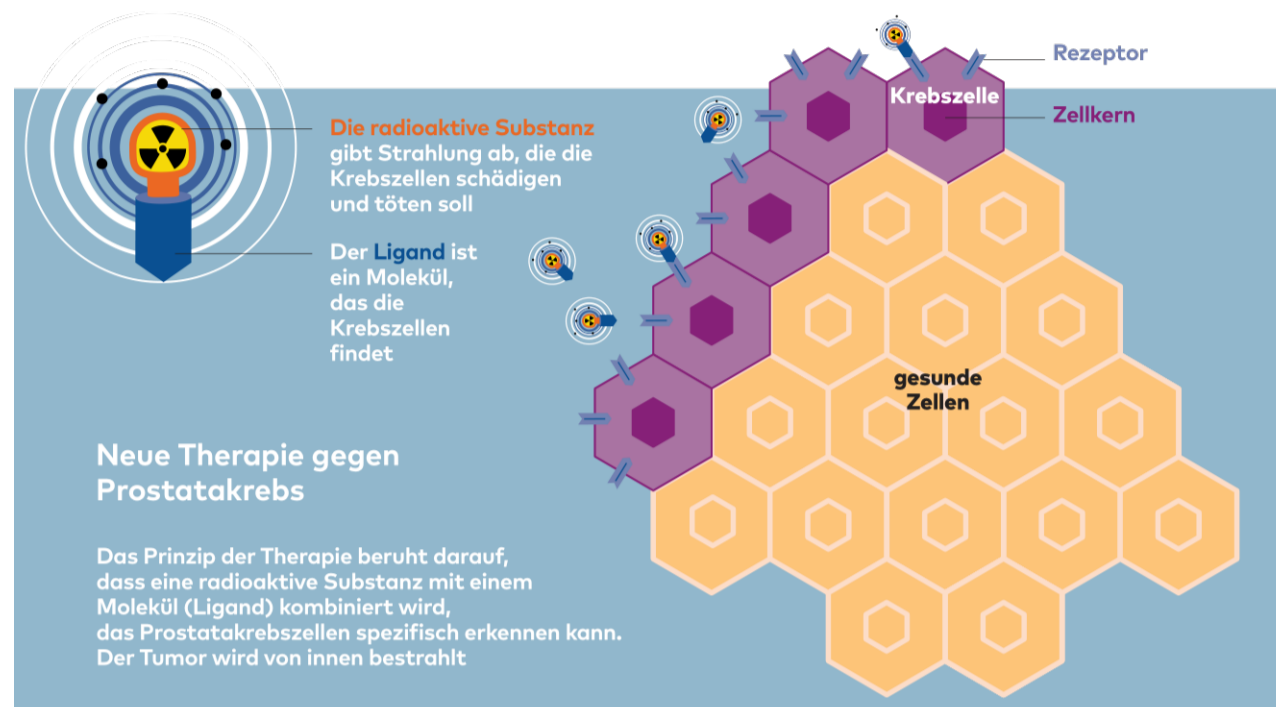


# Der neue Krebs-Killer

Eine in Deutschland entwickelte Therapie bekämpft aggressiven Prostatakrebs bei Männern mithilfe einer radioaktiven Substanz. Nun wurde das Medikament zugelassen



Bereits im März 2018 verabreichte ihm Ezzeddin die Therapie erstmals. Vier Monate später waren keine Metastasen mehr im Körper zu sehen. „Meine Frau und ich haben eine Flasche Sekt aufgemacht und gefeiert.“ Nachdem sein PSA-Wert wieder anstieg, erhielt er im August 2018 eine zweite Infusion mit einer stärkeren Dosis. „Erst als ich erfahren habe, dass mein ursprünglicher Prostatakrebs noch eine geringe Aktivität zeigt und eine Knochenmetastase zurückgekehrt war, entschloss ich mich, doch die Hormontherapie zu starten. Seitdem ist Ruhe.“ Sein PSA-Wert ist seit Jahren normal.

Heute, mehr als fünf Jahre nach seiner Diagnose, lebt Klinger komplett tumorfrei. Er weiß, es gleicht einem Wunder. „Das bedeutet nicht, dass ich geheilt bin“, sagt Klinger. Jedoch ist er optimistisch. „Ich kann die neuartige Therapie ja noch viele Male machen, falls der Krebs zurückkommt. Ich kenne Männer, die sie schon zehn Mal erhalten haben.“

## DER KREBS KANN ENTWISCHEN

Die Therapie hat jedoch auch ihre Grenzen. Eine ist die Verfügbarkeit. Novartis macht dafür die unerwartet hohe Nachfrage verantwortlich. Sie sei ein Beleg für die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie. Doch zur Wahrheit gehört auch, dass es im letzten Jahr zu Produktionsschwierigkeiten in zwei Werken in den USA und Italien kam. Das Mittel konnte schlicht nicht in ausreichendem Maße geliefert werden. „Die Herstellung eines Radioliganden-Wirkstoffs ist sehr anspruchsvoll“, sagt Carolin Nolte, Sprecherin bei Novartis. Das Mittel wirkt nur kurze Zeit. Nach Herstellung muss es innerhalb von fünf Tagen eingesetzt werden. „Das macht eine Vorratsproduktion und Lagerung unmöglich“, so Nolte.

Ein weiteres Problem kann der Krebs selbst verursachen. „Denn ein Tumor kann auch sein spezifisches Erkennungsmerkmal verlieren“, sagt Ken Herrmann, Ärztlicher Direktor der Klinik für Nuklearmedizin am Westdeutschen Tumorzentrum der Uniklinik Essen. Die Folge: Der Wirkstoff findet sein Ziel nicht mehr. Dennoch sei die Strategie so vielversprechend, dass sie bei anderen Tumorarten untersucht werde. Eine frühe Lungenkrebs-Studie läuft etwa in Frankreich und Spanien. Und für den Gehirnkrebs Glioblastom sowie für Hirnhautkrebs werden verschiedene Radiowirkstoffe getestet.

Noch ist unklar, wie Krankenkassen und Kliniken mit der Therapie umgehen, denn sie hat ihren Preis. Eine Infusion soll laut Novartis mehr als 26.000 Euro kosten. Ärzte empfehlen vier bis sechs Gaben. Derzeit verhandeln Krankenkassen und Pharmahersteller den Preis für das Medikament. Nach Einschätzung von Insidern aus den Kliniken dürfte es sich um einen Blockbuster handeln. „Das Feld der Therapie aus der Nuklearmedizin boomt derzeit“, sagt Biotechnologe Matthias Eder. Bei allem Fortschritt und Innovationen sollten Männer aber eines nicht vergessen: Wer einmal im Jahr zur Krebsvorsorge geht, entdeckt den Tumor in einem frühen Stadium, wenn ein Patient noch vollständig geheilt werden kann.

\* Die Namen wurden geändert

Das Karl Maurer\* noch lebt, kann er manchmal selbst nicht glauben. Der 81-Jährige aus Rheinland-Pfalz hat Prostatakrebs – eigentlich im Endstadium. Seine Knochenmetastasen hatten sich im gesamten Kreuzbein ausgebreitet und sorgten nach seinen Worten für „infernalische“ Schmerzen. Die Lebermetastasen wucherten auch nach diversen Therapien weiter. Dann verabreichte ihm sein Arzt eine neue Therapie: Im Abstand von vier Wochen erhielt er drei Infusionen einer radioaktiven Substanz.

VON ULRIKE BARTHOLOMÄUS

Was so martialisch klingt, verursachte einen Wandel. Nach sechs Monaten hatten sich alle seine Tochtergeschwüre zurückgebildet. Maurers PSA-Wert, der wichtigste Parameter für den Krebs in seinem Körper, gleicht dem eines gesunden Mannes. Vor allem spürt er keine Schmerzen mehr. Eine einzige Metastase entdeckten seine Ärzte nach knapp zwei Jahren im linken Becken. Doch diese konnten sie lokal bestrahlen. Bislang benötigt Maurer keine weitere Behandlung.

Prostatakrebs ist die häufigste Krebsart bei Männern. Rund 60.000 meist über 70-Jährige erkranken jedes Jahr in Deutschland an den Geschwüren. In der Regel wachsen die Tumore langsam. Werden sie früh erkannt, sind sie mit Hormon- oder Chemotherapien und Bestrahlungen oftmals heilbar. Anders sieht es aus, wenn der Krebs bereits früh entsteht – und bei Männern zwischen 50 und 60 Jahren still und unbemerkt wuchert. Dann erhält er die Zeit, sich auszubreiten. „Im schlimmsten Fall erstrecken sich die Knochen- und Lymphdrüsenmetastasen über den ganzen Körper“, sagt Samer Ezziddin von der Universität des Saarlandes. Der Krebs ist dann oft nicht mehr zu heilen.

Ezziddin ist Maurers Arzt. Dessen wundersame Genesung sei einer neuen Krebstherapie zu verdanken, erklärt der Mediziner. Erkennungsmoleküle des Prostatakrebses werden auf der Oberfläche von Tumorzellen aufgespiert, sogenannte prostata-spezifische Membran-Antigene, abgekürzt PSMA. Haben die Wirkstoffe sie entdeckt, dringen sie in die Zelle ein. Angehängt trägt das Mittel eine Art Präzisionsbombe: Das sogenannte Lutetium 177 ist eine radioaktive Substanz, die auf einen winzigen Umkreis von rund einem Millimeter ihre Strahlung abgibt – und so die Krebszellen zerstört.

„Der Körper wird punktuell von innen bestrahlt“, sagt Ezziddin. So bleibt das umliegende Gewebe verschont. Der Wirkstoff hat noch einen weiteren Vorteil: „Da er die Krebszellen über ihren Marker aufspürt, gelingt es ihm auch, Metastasen zu eliminieren“, erklärt Ezziddin. Er gilt in Deutschland als einer der erfahrensten Forscher auf diesem Gebiet.

Radioliganden-Therapie heißt diese Form der Behandlung. Vereinzelt haben Mediziner sie bereits bei verschiedenen Drüsenkrebsformen eingesetzt, doch erst die Weiterentwicklung zur Prostatatherapie sorgt für großes Aufse-

hens. Vor vier Monaten erhielt der Schweizer Pharmahersteller Novartis die europäische Zulassung für das neuartige Medikament.

Ursprünglich wurde die Therapie im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg entwickelt, um das Jahr 2014, eine Erfindung „made in Germany“. Der Biotechnologe Matthias Eder ist mit anderen Forschern der Patentinhaber. „Unsere Ursprungsidee war, ein Diagnose-Tool zu entwickeln, mit dem wir bei einer radiologischen Untersuchung die Metastasen im Körper aufspüren können“, sagt Eder. Dies sei eine Besonderheit der Erfindung. „Sie taugt sowohl zur Diagnose als auch zur Therapie.“ Die injizierte Substanz reichert sich innerhalb kürzester Zeit in den Krebszellen an. So ließ sich effektiv festzustellen, ob eine Chemotherapie anschlägt. „Doch dann merkten wir bei unseren Untersuchungen, dass dieses Diagnosemittel auch die Krebsherde verkleinert.“

## WENIGER NEBENWIRKUNGEN ALS BEI CHEMOTHERAPIE

Innerhalb weniger Jahre optimierten die Forscher die Substanz. „Recht schnell merkten wir, dass dieses Diagnostikum, ausgestattet mit dem Atom Lutetium 177, sehr gut für die Therapie funktioniert“, so Eder. Die Wirkung ist enorm. Die Nebenwirkungen, darunter Müdigkeit, Erschöpfung oder ein trockener Mund, seien gering und nicht zu vergleichen mit denen einer Chemotherapie. Einzelfallbeobachtungen zeigen bereits jetzt, dass Betroffene, die keine Option mehr hatten, ganz deutlich und manchmal jahrelang von der Therapie profitieren können. „Das Mittel ist ein Gamechanger, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie“, meint Eder.

Im Sommer 2021 veröffentlichte ein internationales Forscherteam die vielversprechenden Ergebnisse im „New England Journal of Medicine“. Demnach erhielten insgesamt 831 Männer die Therapie. Voraussetzung dafür war, dass ihr Krebs das spezifische Erkennungsmerkmal zeigt. Etwa 80 Prozent aller Prostata-tumore weisen dieses Signal auf. Die Gruppe derjenigen Patienten, die das Mittel erhielten, überlebte durchschnittlich 15,3 Monate, verglichen mit 11,3 Monaten in einer Kontrollgruppe. In der Krebstherapie, in der jede gewonnene Woche zählt, gilt dies als Sensation. Derzeit ist das Mittel – wie bei den meisten neuen Krebsmedikamenten – für solche Patienten vorgesehen, bei denen alle anderen Optionen ausgeschöpft sind.

Wie gut würde das Mittel wirken, wenn es früher eingesetzt würde? Samer Ezziddin hat in individuellen Heilversuchen bereits Männer therapiert, die aus gesundheitlichen Gründen für andere Therapien ausschieden. So erfuhr der 74-jährige Bernd Klinger\* aus Niedersachsen Ende 2017, dass sein Krebs der Vorsteherdrüse bereits in Knochen, Lunge und Lymphknoten gestreut hatte. „Im Scanner strahlte ich wie ein Tannenbaum“, erinnert sich der pensionierte Chemiker. Im Internet las er von der neuen Therapie. „Ich habe in meinem Chemiestudium bereits mit radioaktiven Substanzen zu tun gehabt, daher glaubte ich fest an das Konzept“, erzählt Klinger.

richteter Genschere, in die menschliche Keimbahn eingegriffen – und Frauen diese manipulierten Embryonen anschließend von Ärzten einsetzen lassen; zwei seiner Probandinnen wurden schwanger. Ein Tabubruch, der den Forscher zum Schurken machte und für drei Jahre ins Gefängnis brachte. Unter Kollegen ist er seither als „rogue scientist“ geächtet, denn vor der klinischen Anwendung der sogenannten Keimbahntherapie wird strikt gewarnt.

Wie es heute um die Gesundheit jener Kinder steht, ist ebenso ungewiss wie die Verlässlichkeit aller bekannten wissenschaftlichen Daten. He betreibt inzwischen ein unabhängiges Labor in Peking; ein „Talentsum“ für einen Forschungsaufenthalt in Hongkong wurde ihm jedoch entzogen, er habe falsche Angaben gemacht, berichtete neben anderen Medien der britische „Guardian“ im Februar. Und seine Teilnahme am dritten Summit des aufstrebenden Forschungsgebiets, der Anfang März am Francis-Crick-Institut in London stattfand, sagte He ab. Er fühlte sich noch nicht bereit dazu. Trotzdem prägte er, der als unbekannter Außenseiter das um Selbstregulation, Transparenz und Diskurs bemühte Feld weltweit in Verruf gebracht hatte, diese Konferenz von Anfang bis Ende.

Das Treffen in London sollte nach einer coronabedingten längeren Pause vor allem dazu dienen, den globalen Dialog über Genterapien wieder aufzunehmen. Zum Beispiel wollte man

über die ersten Fallstudien zur Behandlung von Sichelzellanämie sprechen, die auf einem „somatischen“ Therapieansatz beruhen. Dabei werden zwar die Erbinformationen bestimmter Körperzellen verändert, die Keimbahn bleibt jedoch unberührt.

Gleich nach der Begrüßungsrede standen aber die aktuellen Regulierungsmaßnahmen in China auf dem Programm, und vor der letzten Diskussionsrunde trat ein zweites Mal der Stammzellforscher Peng Yaojin ans Rednerpult. Der Direktor des Centre for Ethics of Science and Technology der Chinesischen Akademie der Wissenschaften erklärte, wie entsprechende Schulungen einen Missbrauch der molekularbiologischen Methoden verhindern könnten. Außerdem seien ethische Richtlinien und technische Standards wichtige Voraussetzungen, ebenso der offene Dialog und ein interdisziplinärer Austausch.

Das Vorpreschen von He Jiankui ist sowohl aus ethischen als auch aus wissenschaftlichen Gründen zu verurteilen, daran ließen die Konferenzteilnehmer – vor Ort und per Livestream zugeschaltet – keinen Zweifel: HIV-Infektionen lassen sich auf konventionelle Weise verhindern, und die Designerbabys könnten durch den Eingriff empfänglicher für andere Viren sein. Oder noch ganz andere Schäden davongetragen haben, denn die Crispr-Cas9-Schere ist keineswegs sicher. Im Gespräch mit WELT AM SONNTAG erklärte

Shoukhrat Mitalipov, dass die von He verwendete Methode große Risiken mit sich bringe. Der Direktor des Center for Embryonic Cell and Gene Therapy an der Universität von Oregon gehört zu den Pionieren in diesem Forschungsgebiet. Seinem Team war es 2007 erstmals gelungen, Affenembryonen nach dem „Dolly“-Verfahren zu klonen und Stammzellen zu gewinnen, und er entwickelt Verfahren, die unfruchtbaren Paaren den Wunsch nach einem gesunden Kind erfüllen sollen.

„Die Reparatur von genetischen Defekten hat großes Potenzial, bevor es aber zu einer Schwangerschaft kommt, haben wir noch viel zu tun. Wir stehen erst am Anfang“, sagt Mitalipov. Auf der Konferenz in London stellte er die auf-

”

WIR SIND ERST AM ANFANG. ZU EINER SCHWANGERSCHAFT DARF ES NOCH NICHT KOMMEN

SHOUKHRAT MITALIPOV, Oregon Health & Science University

wendigen Analysen vor, die sein Team nach Crispr-Cas9-Eingriffen an menschlichen Embryonen vorgenommen hatte. Die Details sind im Fachmagazin „Nature Communications“ nachzulesen – und als eine Warnung vor einem übereilten Einsatz zu verstehen.

Einerseits zeigte sich, dass diese Genschere durch sogenannte Doppelstrangbrüche zu stark ins Erbgut eingreift und unerwünschte Veränderungen hervorruft kann, je nach Lage im Chromosom. „Wir sahen, dass in der Folge Tausende Gene betroffen sein können, obwohl nur eines das Ziel war. Verfeinerte Methoden wie etwa das Editieren einzelner Basen scheinen besser geeignet zu sein“, sagt Mitalipov. Andererseits traten ungünstige Mosaiken auf und eine herkömmliche Diagnosemethode hat sich als unzureichend erwiesen: Will man die erwünschten Reparaturen am Material von nur einer einzelnen Zelle überprüfen, wie es im Falle von künstlich befruchteten Embryonen üblich ist, sind der DNA-Sequenzierung hier offensichtlich Grenzen gesetzt.

Mitalipov spricht sich gegen klinische Anwendungen des noch unausgereiften Genome Editing aus, dringt aber darauf, die Methoden an menschlichen Embryonen zu erproben. In Deutschland wäre dies zum Beispiel verboten: „Für eine Schwangerschaft sind die Verfahren nicht sicher genug, ich kann nur davor warnen. Aber deren Effizienz und Sicherheit lassen sich nur verbessern, wenn wir weiter daran forschen.“

Um ihren Kindern schwere Krankheiten zu ersparen, sind leidgeplagte Eltern zu vielen Opfern bereit. Zumal, wenn sie gleichzeitig die Möglichkeit erhalten, sich einen sehnsüchtigen Kinderwunsch zu erfüllen. Dass manche jegliche Vorsicht oder moralische Bedenken beiseiteschieben, zeigt sich allein daran, dass sich acht Paare auf die dubiosen Versprechen des chinesischen Biophysikers He Jiankui eingelassen haben. Dieser wollte auf spezielle Weise ins embryonale Erbgut eingreifen, sodass die mittels künstlicher Befruchtung gezeugten Kinder künftig vor Aids gefeit wären. Für die von He verführten Eltern offenbar ein alles entscheidender Aspekt, weil die Väter mit HIV infiziert und aus diesem Grund gesellschaftlich stigmatisiert waren.

VON SONJA KASTILAN

Den Vollzug gab He im November 2018 bekannt: Auf einer Fachkonferenz in Hongkong berichtete er von der Geburt genetisch-veränderter Zwillinge, ein drittes Designer-Baby sei unterwegs. Die Veranstalter des Second International Summit on Human Genome Editing hatten noch gehofft, ihn von seinem gewagten Vorhaben abbringen zu können, und waren damals nicht minder geschockt als die allgemeine Weltöffentlichkeit.

He hatte laut eigenen Angaben mit der neuen, noch kaum erprobten Crispr-Cas9-Methode, einer Art zielge-

# Eine Zukunft ohne Leiden?

Eingriffe in die menschliche Keimbahn sind ethisch umstritten und technisch heikel. Wie hoch das Risiko ist, zeigen neue Analysen