Demnächst in Ihrer **Klinik**

Nach **Anfangsschwierigkeiten** sind die ersten Gentherapien nun verfügbar. Die neuartigen Behandlungen mit Erbgutveränderung bieten große Chancen. Aber sie haben einen hohen Preis.

VON JENS LUBBADEH

In der Medizin vollzieht sich gerade eine Revolution: Wissenschaftler beginnen, mit Gentherapien Erbkrankheiten und Krebs direkt zu behandeln. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat bereits 17 Zulassungen erteilt, 628 Gentherapien befinden sich derzeit in klinischen Studien. In den nächsten fünf Jahren könnten zwölf weitere eine Zulassung erhalten, bis 2030 insgesamt 50. Die Hälfte all dieser Therapien richtet sich gegen Krebs, der Rest gegen Erkrankungen des Auges, des Herz-Kreislauf-Systems, des Blutes oder des Nervensystems. Auf dem heilenden Erbgut ruhen große Hoffnungen, nicht zuletzt seit der Entdeckung der Genschere Crispr.

Gentherapien bieten die Chance auf Heilung für Krankheiten, gegen die Mediziner bislang nichts im Repertoire hatten. Krankheiten, die allein von einem defekten Gen hervorgerufen werden: Sichelzellanämie, Mukoviszidose, Thalassämie, Tay-Sachs-Syndrom, Fragiles-X-Syndrom, aber auch die teuflische Chorea Huntington. Etwa 10 000 Erkrankungen gehen laut WHO auf einen einzigen Gendefekt zurück und machen sie damit zu idealen Kandidaten für die Erbgutreparatur.

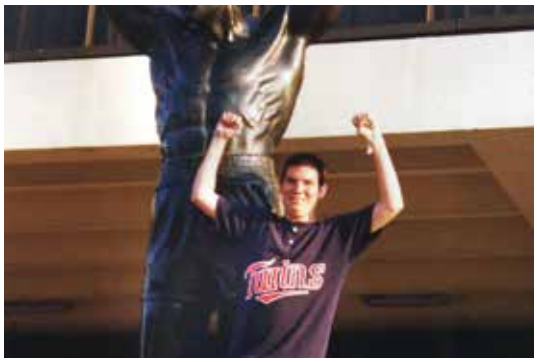
Gefährliche Anfänge

So vielversprechend die Aussichten heute sind, so mühsam waren die Anfänge. Bereits 1990 bekam die vierjährige Ashanti DeSilva als erste Patientin überhaupt eine Gentherapie gegen ihre erblich bedingte Immunschwäche. Dem Mädchen ging es danach besser, und Gentherapie galt als die Medizin der Zukunft. Doch dann gab es furchtbare Rückschläge, einer der bekanntesten ist der Fall Jesse Gelsinger. Der junge Mann konnte aufgrund des Defekts eines einzelnen Gens Ammoniak, das bei der Verdauung von Proteinen anfällt, nicht abbauen. Die Ärzte schleusten ihm eine funktionierende Version des Gens in seine Leberzellen, nachdem sie es in Adenoviren eingebaut hatten. Solche Genfähren nennen die Mediziner Vektoren. Um möglichst viele Zellen zu erreichen und weil der Gentransfer nicht immer klappt, injizierten sie dem Jungen Hunderte Milliarden von Adenoviren-Vektoren. Jesses Immunsystem spielte aufgrund der viel zu hohen Dosis verrückt: Das Blut verklumpte,

MEILENSTEINE DER GENTHERAPIE

1990

Die vierjährige Ashanti DeSilva bekommt als erste Patientin überhaupt eine Gentherapie gegen Immunschwäche.



1999

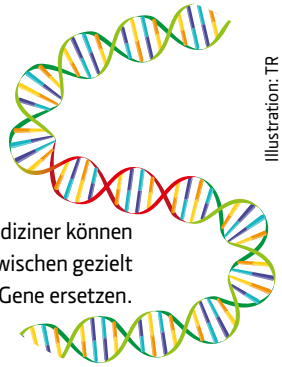
Jesse Gelsinger stirbt an den Folgen einer Behandlung mit Adenoviren als Genfähren.

Foto: Dpa Picture-Alliance

2000

Ein französisches Team therapiert Kinder mit Immunschwäche, die sonst keimfrei aufwachsen müssten. Gut zwei Jahre später erkrankte eines jedoch an Leukämie.

nacheinander versagten Nieren, Leber und Lunge. Vier Tage nach der Injektion war Jesse Gelsinger tot. „Gelsingers Immunsystem entwickelte eine starke Entzündungsreaktion gegen den Virusvektor“, sagt Florian Kreppel, Lehrstuhlinhaber für Biochemie und Molekulare Medizin an der Universität Witten/Herdecke.



Mediziner können inzwischen gezielt Gene ersetzen.

Illustration: TR

Bessere Vehikel für Gene

Mittlerweile habe man aus den Anfangsfehlern gelernt. „Wir können Entzündungsreaktionen nun gezielt unterbinden und haben zudem andere Vektoren, die sicherer sind.“ Dabei handelt es sich um sogenannte Adeno-assoziierte Viren (AAV). Sie sind für den Menschen ungefährlich und können sich nicht eigenständig in der Zelle vermehren.

Inzwischen gibt es in Europa vier zugelassene Gentherapien. Luxturna etwa richtet sich gegen monogenetisch bedingte Blindheit. „Solche Erbkrankheiten behandelt man meist in vivo“, sagt Kreppel, also im betroffenen Organ selbst. Ärzte injizieren den Patienten die AAV-Vektoren mit den Genen direkt ins Auge. „Das Gen produziert das fehlende Protein in dem betroffenen Organ und kompensiert das Defizit.“

Allerdings hat diese Strategie einen Nachteil: Der AAV-Vektor schleust das Gen nur in die Zelle ein, integriert es aber nicht ins Erbgut. Die Behandlung ist also nicht von Dauer, bei der nächsten Zellteilung geht das Gen wieder verloren. „In Geweben, deren Zellen sich nicht mehr oft teilen, wie in der Leber oder im Auge, ist das nicht so wichtig“, sagt Kreppel. Bei Erkrankungen des Blutes und des Immunsystems aber versagt die Methode, weil sich deren Zellen ständig teilen. Deshalb gehen die Ärzte bei der Gentherapie Strimvelis, ursprünglich entwickelt von dem britischen Pharmakonzern GlaxoSmithKline, anders vor. Ihre Patienten sind Kinder, die an der Immunschwäche ADA-SCID leiden. Die Mediziner entnehmen den Betroffenen Knochenmark, isolieren daraus Blutstammzellen und schleusen das benötigte ADA-Gen ein. Die veränderten Zellen geben sie den Patienten über Transfusionen zurück, im Körper entwickeln sich die Stammzellen dann zu B- und T-Lymphozyten und bauen das Immunsystem wieder auf: eine Ex-vivo-Gentherapie, weil das Gen außerhalb des Körpers in die Zellen gelangt.

„Die Stammzellen bleiben viele Jahre im Körper, also müssen wir sichergehen, dass das Gen ins Erbgut integriert und bei jeder Zellteilung weitergegeben wird“, erklärt Toni Cathomen, Professor für Zell- und Gentherapie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Dafür brauchen die Therapeuten Retroviren als Vektor, zum Beispiel das Lentivirus. Damit gehen sie allerdings ein Risiko ein, denn die Viren integrieren das Gen irgendwo im Erbgut. Landet es dort an einer sensiblen Stelle, kann es Krebsgene aktivieren. Genau das ist bei frühen Gentherapie-Versuchen Anfang der 2000er-Jahre passiert: Die Patienten entwickelten Jahre nach der Behandlung Krebs.

Vielversprechende Genschere

Könnten Genscheren wie Crispr die Gentherapie sicherer machen? Damit ließe sich das Erbgut gezielt manipulieren und Krebsgenen aus dem Weg gehen. In drei klinischen Studien erproben Medizinwissenschaftler derzeit solche Gentherapien am Menschen: zum einen bei zwei Ex-vivo-Therapien, der Behandlung von Sichelzellanämie sowie der Beta-Thalassämie. Zum anderen verkündete die Firma Editas Ende Juli 2019, die erste Studie mit einer In-vivo-Gentherapie mit Crispr-Technologie gestartet zu haben. Sie richtet sich gegen die Lebersche kongenitale Amaurose, eine Erbkrankheit, die zur Erblindung führt. Toni Cathomen rechnet damit, dass diese drei Methoden die ersten am Menschen zugelassenen Crispr-Gentherapien sein werden. In fünf Jahren, glaubt er, könnten sie zur Verfügung stehen.

Foto: Emily Whitehead Foundation

2012
Emily Whitehead erhält als erste Patientin eine CAR-T-Zell-Therapie und ist bis heute krebsfrei.

Foto: UniQure

2013
UniQure erhält als erstes Unternehmen der westlichen Welt die Zulassung für eine Gentherapie. Sie wirkt gegen eine erbliche Verdauungsstörung – ist aber zu teuer und wird 2017 wieder vom Markt genommen.

Doch noch wirkt die Genschere in Blutstammzellen nicht sehr effizient. „Wenn man nur Gene an- oder abschalten will, liegt die Ausbeute bei 70 bis 90 Prozent“, sagt Cathomen. „Bei Genkorrekturen fällt sie jedoch dramatisch auf 5 bis 20 Prozent ab.“ Hinzu kommt: Auch eine präzise Genschere schneidet ab und zu daneben. Genau wie die viralen Vektoren birgt sie daher das Risiko, Krebsgene zu aktivieren. Außerdem kann Crispr eine Immunreaktion hervorrufen, wie Forscher der Stanford University und der Berliner Charité kürzlich herausfanden. Die Schere beinhaltet das aus Bakterien stammende Cas9-Protein, mit dem viele Menschen schon einmal Kontakt hatten und daher Antikörper ausgebildet haben. „Das kann sich zu einem Problem entwickeln“, sagt Cathomen. „Die Patienten müssten dann für ein, zwei Tage Immunsuppressiva erhalten.“

Erfolge bei Krebs

Den bislang größten Erfolg feierten die Wissenschaftler mit einer Gentherapie, die sich gegen das schlimmste Leiden der Menschheit richtet: Krebs. Bei der CAR-T-Zell-Therapie entnehmen die Ärzte Krebskranken zunächst T-Zellen. Mithilfe eines Lentivirus schleusen sie dann das Gen für einen bestimmten Antigenrezeptor (CAR) dauerhaft in das Erbgut der Immunzellen und spritzen den Kranken die so präparierten CAR-T-Zellen zurück ins Blut. Der Trick dabei: Wie Bluthunde erkennen die Antigenrezeptoren das sogenannte CD19-Antigen, einen für Krebszellen typischen Tumormarker auf deren Zelloberfläche, und die CAR-T-Zellen töten die bösartigen Zellen.

Der CAR-Rezeptor löst damit ein gängiges Problem bei der Behandlung von Krebs: Die Tumorzellen tarnen sich und werden für das Immunsystem unsichtbar. Mit dem CAR-Rezeptor erkennen die T-Zellen sie jedoch wieder. Idealerweise teilen sich die veränderten T-Zellen im Körper und verhindern dauerhaft eine Rückkehr des Krebses – so wie bei Emily Whitehead, einer der ersten mit CAR-T-Zellen behandelten Patientinnen. Sie ist seit sieben Jahren krebsfrei.

„Die CAR-T-Zell-Therapie ist sehr erfolgreich bei Blutkrebs“, sagt Hinrich Abken, Inhaber des Lehrstuhls für Gen-Immuntherapie am Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI). „Im Idealfall ist nur eine einmalige Behandlung notwendig, und die Patienten sind erst einmal beschwerdefrei.“ Bei der Bekämpfung von B-Zell-Leukämien und akuter lymphoblastischer Leukämie sprachen bis zu 90 Prozent der Patienten zunächst gut auf die neue Therapie an – Patienten, bei denen keine andere Therapie mehr geholfen hatte. Doch bei etwa der Hälfte von ihnen kehrte der Krebs – wie leider oft – trotz der Therapie nach einem Jahr doch zurück. Es läuft also nicht immer so optimal wie bei Emily Whitehead. „Die Therapie wird erst seit zwei, drei Jahren eingesetzt, es fehlen noch Langzeiterfahrungen“, sagt Abken. Dennoch ist er optimistisch: „Es könnte eine dauerhafte Therapie werden.“

Aber auch sie ist nicht ohne Nebenwirkungen. CAR-T-Zellen lösen bei vielen einen sogenannten Zytokinsturm aus, eine Überreaktion des Immunsystems. Die Folgen sind lebensgefährlich: „Die Gefäße können infolge durchlässig werden, und der Körper verliert massenhaft Wasser“, sagt Abken. Diese Nebenwirkung habe bereits Todesopfer gefordert, mittlerweile würden die Ärzte sie aber kennen, die Patienten in der Anfangsphase gut überwachen und bei Bedarf mit Immunsuppressiva gegensteuern. Zum anderen gebe es bereits neue CAR-T-Zellen, die an einer anderen Stelle des CD19-Rezeptors binden und diesen Zytokinsturm nicht mehr so häufig auslösen. Mittlerweile sind bereits zwei CAR-T-Gentherapien in den USA und der EU zugelassen: Kymriah von dem Schweizer Pharmaunternehmen Novartis und Yescarta von Gilead, Kalifornien. Beide Konzerne lassen sie sich allerdings teuer bezahlen (siehe Kasten).

Neue Ziele

So spektakulär die Fortschritte der neuartigen Gentherapie bei der Behandlung von Blutkrebs sind – bei soliden Tumoren sind sie bislang ausgeblieben: „Es ist noch ungeklärt, wie man genü-

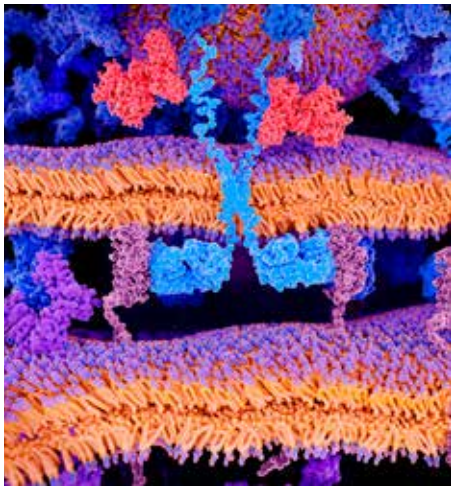


Illustration: Juan Gaertner/ SPL

2018
Zwei CAR-T-Gentherapien werden in den USA und in der EU zugelassen. Das Prinzip: Der Tumormarker (rosa) wird von dem Antigenrezeptor CAR (hellbau) erkannt, die Krebszelle abgetötet.

Foto: VCG/ Getty Images

2018
Der chinesische Forscher He Jiankui verkündet die Geburt der ersten mit Crispr veränderten Babys. Er behauptet, sie resistent gegen HIV gemacht zu haben – und erntet einen Sturm der Entrüstung.

gend T-Zellen in den Tumor bekommt“, sagt Abken. „Und man muss die richtigen Angriffspunkte finden, jeder Tumor hat andere Antigene.“ Nicht nur das: Sie müssen auch spezifisch genug sein, damit sich die veränderten T-Zellen nicht gegen normale Körperzellen richten.

„Die CAR-T-Therapie hat die Krebstherapie vorangebracht und gezeigt, dass sich das Immunsystem auf einen Tumor abrichten lässt“, sagt Abken. Weltweit wird nun daran geforscht, sie weiterzuentwickeln mit dem Ziel, dass sie auch bei soliden Tumoren wirkt: „Es wäre schön, wenn wir das noch erleben.“

Heilung zu einem hohen Preis

Eine Gentherapie ist für den Patienten maßgeschneidert. Der Vorteil: Mit ihr lassen sich seltene Krankheiten behandeln, die bislang zu unwirtschaftlich für die Pharmakonzerne waren. Der Nachteil: Sie ist sehr teuer.

Beispiel Glybera – 2012 die erste in Europa zugelassene Gentherapie. Entwickelt von dem Amsterdamer Biopharma-Unternehmen uniQure, richtete sie sich gegen die sehr seltene Erbkrankheit Lipoprotein-Lipase-Defizienz. Doch aufgrund sehr geringer Patientenzahlen und hoher Entwicklungskosten wurde Glybera 2017 wieder vom Markt genommen – und nur an einer einzigen Patientin angewandt.

„Man stellt ein Medikament für eine einzige Person her – aber unter denselben strengen Regularien, die normalerweise für die Medikamentenproduktion für Abertausende von Patienten gelten“, sagt Hinrich Abken, Inhaber des Lehrstuhls für Gen-Immuntherapie am Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI). Katja Schmidt, Leiterin der Abteilungen Market Access und PR bei Novartis, begründet die immensen Kosten für die CAR-T-Zell-Therapie Kymriah so: „In den Preis eingeflossen sind der hohe Innovationsgrad der Therapie, ihre Effizienz, die Entwicklungskosten und ihre aufwendige Herstellung.“ Den letzten Punkt kann Hinrich Abken nachvollziehen: „CAR-T-Zellen werden in Reinraum-Anlagen hergestellt, was bis zu 19 Tage dauert. Während dieser Zeit kann dort kein anderes Produkt angefertigt werden.“ Kostentreiber sei vor allem die Herstellung des Virus-Vektors. Dennoch sieht Abken allenfalls Preise von 200 000 Euro gerechtfertigt. Das entspricht etwa den Kosten für eine klassische Chemotherapie inklusive Nachsorge.

Der Gesundheitsökonom Irv Arons schätzt, dass die Pharmaunternehmen erst ab einer Patientenzahl von 30 000 die Preise auf 100 000 Dollar pro Behandlung senken könnten. Auf solche Zahlen kommt aber kaum eine Gentherapie. Damit sind Preisdimensionen erreicht, für die neue Finanzierungsmodelle benötigt werden. In den USA bietet die Novartis-Tochter AveXis den Krankenversicherungen ein Ratenmodell zur Finanzierung von Zolgensma an, dem derzeit teuersten Medikament der Welt. Diese Gentherapie richtet sich gegen die erbliche Form spinaler Muskelatrophie, bei der muskelsteuernde Neuronen verkümmern.

Hierzulande verfolgt Novartis eine andere Strategie. Mit der von den von Betriebskrankenkassen gegründeten GWQ ServicePlus AG hat der Konzern einen behandlungsabhängigen Preis vereinbart. Stirbt der Patient trotz Behandlung innerhalb eines definierten Zeitraums an Blutkrebs, gibt es Geld zurück. Wie viel, ist noch unklar. „Wir beobachten zurzeit die behandelten Patienten“, sagt Katja Schmidt, „können aber Details zum Zeitraum und zur Höhe der Rückerstattung noch nicht angeben.“
Schmidt ist zuversichtlich, dass dieses Pay-for-Performance-Finanzierungsmodell Schule machen wird, vor allem bei Therapien mit einem klaren Ergebnis. Antje Haas, Leiterin der Abteilung Arznei- und Heilmittel beim GKV-Spitzenverband, sieht erfolgsabhängige Bezahlungsmodelle aber nicht als „Schema F für alle Fälle“: Bei der gentherapeutischen Behandlung der Blutarmut Beta-Thalassämie etwa, für die Hersteller Bluebird Bio 1,57 Millionen Euro verlangt, gebe es auch nach Monaten einer Behandlung keinen messbaren Endpunkt: Gentherapierte Patienten sind möglicherweise trotzdem noch auf Blutpräparate angewiesen. Hier seien laut Haas eher erfolgsabhängige Ratenzahlungen angemessen.
Die Techniker Krankenkasse schlug kürzlich einen dynamischen Evidenzpreis vor. Bei Marktzutritt soll es eine Preisobergrenze geben, die in den ersten beiden Jahren nicht überschritten werden darf und sich an einem europäischen Durchschnittspreis orientiert. Dann werden die Erstattungspreise auf Basis der in einem Register erfassten Behandlungserfolge festgelegt.

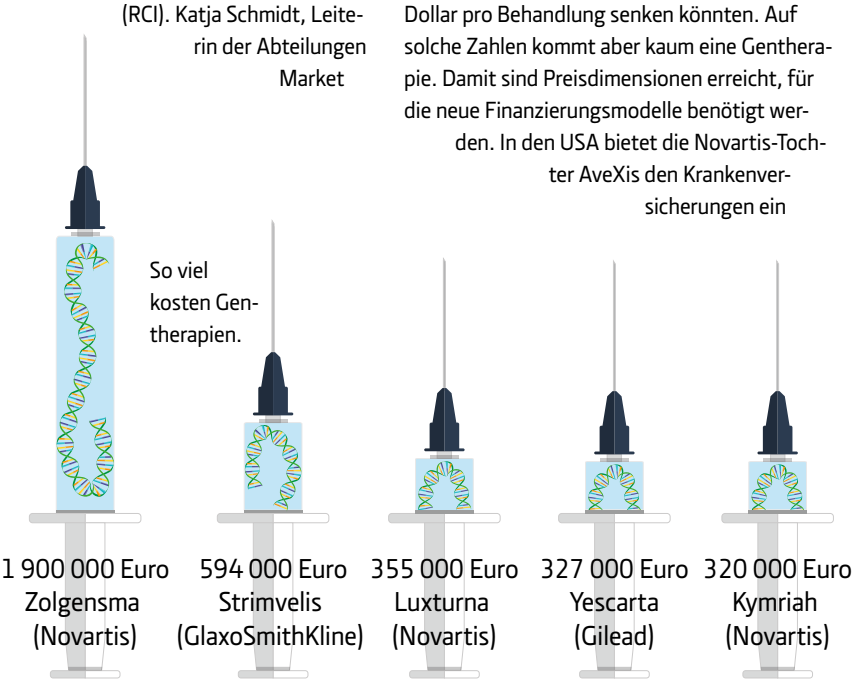


Illustration: Technology Review