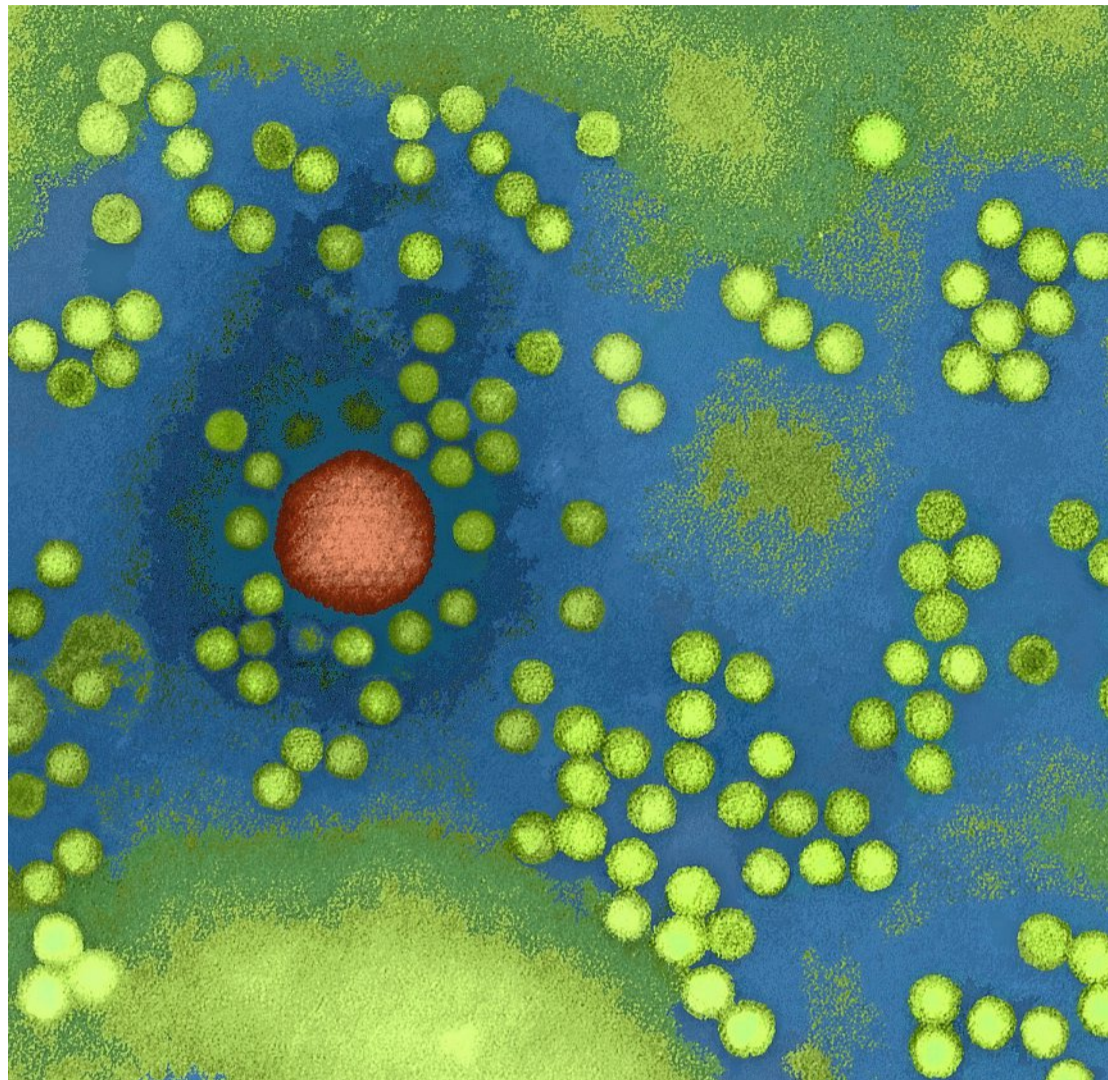
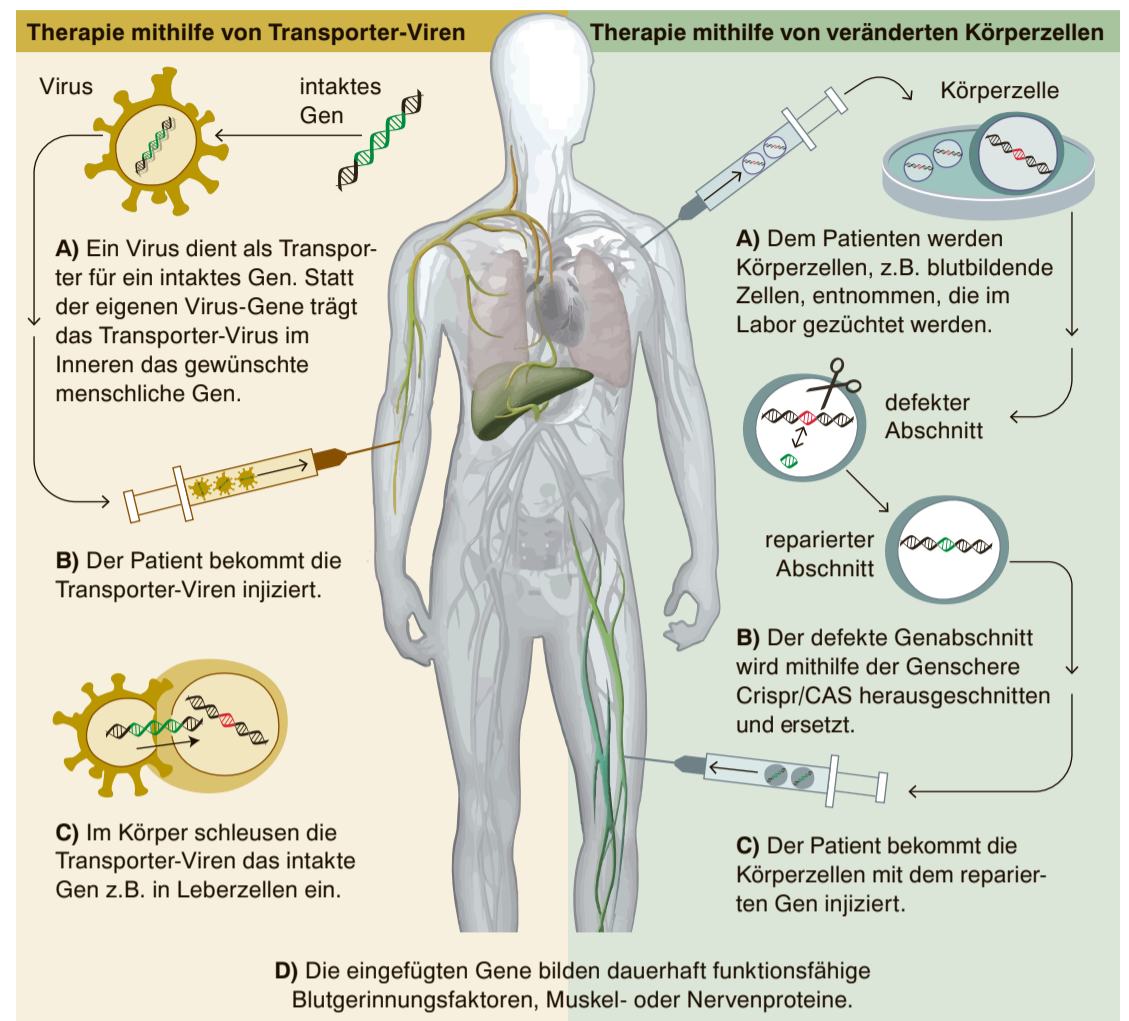


Wissen



Potente Helfer bei der Gentherapie: Adeno-assozierte Viren. Foto: SPL, Keystone

Wie zwei Arten von Gentherapien funktionieren



Grafik: san, mt/Quelle: Bayer

Gentherapie macht grosse Fortschritte

Medizin Dank neuartigen Therapien wollen Pharmafirmen Patienten mit tödlichen Gendefekten heilen. Sie sind auf gutem Weg dahin. Das Problem ist: Noch sind die Behandlungen extrem teuer.

Anke Fossgreen

Kürzlich hat Novartis in den USA die Zulassung für eine Gentherapie mit Namen Zolgensma erhalten. Die Behandlung wird wegen des Preises – über zwei Millionen Dollar für die einmalige Anwendung – heftig diskutiert. Zolgensma soll Kindern unter zwei Jahren mit einem seltenen Gendefekt helfen, der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Bei der schwersten Form der Krankheit verkümmern die Muskeln. Die Kinder können sich nicht bewegen, nicht atmen und sterben innerhalb der ersten zwei Lebensjahre.

«Die neue Gentherapie ist attraktiv, weil sie nur einmal über eine Infusion verabreicht werden muss und dann über Jahre wirkt», sagt Janbernd Kirschner vom Universitätsklinikum Bonn. Der deutsche Mediziner behandelt SMA-Patienten.

Defekte Gene werden ersetzt

Er war an Studien beteiligt, die ein anderes Medikament für die kranken Kleinkinder testeten: Spinraza. Die Substanz von der Firma Biogen, die seit zwei Jahren auch in der Schweiz zugelassen ist, hat einen anderen Wirkmechanismus als die Gentherapie. Die Behandlung mit Spinraza muss lebenslang angewendet werden.

Mit der neuen Gentherapie Zolgensma von Novartis hat Kirschner zwar noch keine Patienten behandelt. Er findet die Studienergebnisse der Kollegen aber «sehr überzeugend». Die Gentherapie soll das bei SMA defekte Gen ersetzen, also die Ursache der Erkrankung dauerhaft beheben. Entscheidend für den Erfolg aller SMA-Therapien sei jedoch der Zeitpunkt der Anwendung. «Je eher wir im Krankheitsver-

lauf eingreifen, umso deutlicher sind die Effekte», sagt Kirschner. Deshalb sei es jetzt besonders wichtig, die Krankheit so früh wie möglich zu diagnostizieren.

Die Idee, defekte Gene durch intakte Kopien zu ersetzen, ist bald fünfzig Jahre alt. Der Weg vom theoretischen Konzept hin zu ersten klinischen Anwendungen dauerte lange. Heute jedoch gelten Gentherapien als neue Behandlungsoptionen in den unterschiedlichsten Bereichen der Medizin. In den letzten zehn Jahren hätten die wissenschaftlichen Fortschritte und die zunehmende Sicherheit der Gentherapie dazu geführt, dass die ersten Anwendungen bereits zugelassen seien. Das schrieb ein Team um Cynthia Dunbar von den Nationalen Gesundheits-

instituten der USA (NIH) in Bethesda im letzten Jahr in einem Übersichtsartikel in der Fachzeitschrift «Science». Zudem gelten mehr als ein Dutzend weitere Gentherapien bei den US-Behörden und anderen Zulassungsstellen weltweit als «Durchbruchbehandlung». Das heisst, diese Therapien werden schneller auf den Markt kommen als herkömmliche Medikamente.

In der Schweiz stehen noch keine solchen Therapien für angeborene Gendefekte zur Verfügung. Diskutiert wird derzeit jedoch die Zulassung von Luxturna, einer Gentherapie, die eine seltene Form von vererbter Erblindung aufhalten soll. Das Ziel ist, ein defektes Gen im Auge zu reparieren. Es war das erste gentherapeutische Produkt, das von

der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA 2017 zugelassen wurde – Kosten: 850 000 Dollar. Entwickelt hat die Therapie die US-Firma Spark Therapeutics, die kürzlich von Roche übernommen wurde.

Das Know-how, das sich Roche erkauf hat, fliesst auch in Gentherapien der Bluterkrankheit Hämophilie ein. Betroffenen fehlen wegen Gendefekten bestimmte Blutgerinnungsfaktoren. In schweren Fällen können die Blutungen zu Gelenkerkrankungen und anderen Behinderungen führen. Unbehandelt sterben die Patienten im Kindes- oder Jugendalter. In diesem Jahr soll eine grössere Studie mit Hämophiliepatienten starten.

Den weit fortgeschrittenen oder bereits zugelassenen Gen-

therapien ist gemein, dass sie einen ähnlichen Mechanismus verwenden, um die gesunden Gene in die Körperzellen zu bringen. Dafür setzen die Forscher gentechnisch veränderte Viren als Transporter ein. Im Inneren der Virushülle befindet sich das intakte Gen. Die Viren lotsen es in die gewünschten Körperzellen. «Am besten bewährt haben sich bisher die sogenannten Adeno-assozierten Viren (AAV)», sagt Cornel Fraefel vom Virologischen Institut der Universität Zürich. Diese kleinen Viren verursachen laut Fraefel, soweit bekannt, keine Krankheiten beim Menschen und sind gut erforscht.

Tödliche Rückschläge

Wie entscheidend die richtigen Transporter bei der Gentherapie sind, hatten die anfänglichen Rückschläge in den 1990er- und 2000er-Jahren gezeigt. Damals waren andere Transporterviren für Todesfälle verantwortlich. So starb in den USA ein Patient, nachdem sein Immunsystem auf die Viren, die das intakte Gen liefern sollten, dramatisch überreagiert hatte. Und in Frankreich erkrankten vier von elf behandelten Kindern an Blutkrebs. Das Reparaturgen baute sich so ins Erbgut der Körperzellen ein, dass sie begannen, sich unkontrolliert zu teilen. Ein Kind starb.

«Die Wahrscheinlichkeit solcher schweren Nebenwirkungen ist heute viel geringer», sagt der Zürcher Virologe Fraefel. «Die Transportviren sind stark verbessert worden.» Sind jedoch besonders grosse Gene defekt, wie das bei der Duchenne-Muskeldystrophie der Fall ist, dann sind die Molekularbiologen speziell gefordert. Bei den Patienten verkümmern die Muskeln, weil ein wichtiges Muskelprotein, das Dystrophin, nicht funktionstüch-

tig ist. Die Betroffenen sterben, sobald Atem- oder Herzmuskeln schwinden.

Das grosse Dystrophin passt nicht in das kleine AA-Virus. «Muss es aber auch nicht», sagt Fraefel, es reiche, wenn die defekten Teile korrigiert werden. An einer entsprechenden Gentherapie der Duchenne-Muskeldystrophie arbeitet unter anderem die Firma Pfizer. Sie verwendet ein sogenanntes Micro-Gen, das in den AAV-Transporter passt und die intakten Sequenzen liefert, um das funktionstüchtige Muskelprotein zu bilden.

Toni Cathomen, Gentherapie-Experte am Universitätsklinikum im deutschen Freiburg, betont, welche rasanten Fortschritte die Gentherapie in den letzten fünf Jahren gemacht hat. Der Molekularbiologe entwickelt mit seiner Arbeitsgruppe neue Verfahren, mit denen Gentherapien noch gezielter eingesetzt werden können – etwa mithilfe der Genschere Crispr/CAS.

Gezielte Reparatur im Gen

Daran tüfteln beispielsweise auch Forscher der Firma Bayer in Kooperation mit dem Schweizer Unternehmen Crispr Therapeutics. Das Ziel ist, etwa bei der Hämophilie die defekte Stelle im kranken Gen des Gerinnungsfaktors auszuschneiden und durch eine intakte Sequenz zu ersetzen. So muss nicht mehr das gesamte gesunde Gen eingefügt werden.

«Das ist ein eleganter Ansatz», sagt Cathomen. Auf dem Gebiet laufen bereits um die hundert klinische Studien. «Da sind einige weitere neue Therapien zu erwarten, und zwar in ganz verschiedenen Bereichen, sei es bei angeborenen Gendefekten, Infektionskrankheiten oder beim Krebs.»

Millionenteure Therapien sorgen für Diskussionen

Die Kosten für die Gentherapie von Novartis, Zolgensma, in Höhe von über zwei Millionen Dollar für die einmalige Anwendung hat Toni Cathomen «überrascht». Dabei ist der Gentherapieexperte vom Universitätsklinikum Freiburg mit hohen Preisen vertraut. So kostete 2012 die Behandlung mit Glybera, einer Gentherapie für eine sehr seltene erbliche Fettstoffwechselerkrankung, knapp eine Million Franken.

Die Herstellerfirma Uniqure erhielt diesen Betrag nur für die Therapie einer einzigen Patientin und nahm die Anwendung 2017 vom Markt. Das Beispiel zeigt das Dilemma. Da meist nur sehr wenige Patienten von den Krankheiten betroffen sind, veranschlagen die Hersteller hohe Preise. Bisher werden Gentherapien für seltene Erkrankungen

entwickelt. Das heisst: Weniger als 5 von 10 000 Menschen erkranken daran.

Zehn Jahre ohne Konkurrenz

Die Spinalen Muskelatrophie mit etwa hundert Betroffenen in der Schweiz gehört ebenso dazu wie die Bluterkrankheit Hämophilie oder die Duchenne-Muskeldystrophie. Um Therapien für seltene Erkrankungen zu fördern, haben die USA 1983 und die EU im Jahr 2000 Pharmafirmen Anreize gegeben. Dazu gehören ein einfacheres Zulassungsverfahren und ein zehnjähriges Marktinstitutivrecht. Das heisst, in der Zeit wird kein ähnliches Arzneimittel eines Konkurrenten zugelassen.

Cathomen erwartet, dass die Kosten für die Gentherapien in Zukunft sinken werden. Es wird mehr Anbieter geben, die ande-

re Ansätze verfolgen, und zudem kann das Gesundheitssystem nicht für die exorbitanten Kosten aufkommen. Schon jetzt gibt es Preisabsprachen zwischen den Herstellern und Krankenkassen oder Invalidenversicherungen oder Modelle, wo die Behandlungskosten in Raten gezahlt werden. Und manch eine teure Therapie wird nur bei Erfolg vergütet.

Andererseits müsse man die Kosten gegenrechnen, sagt der Gentherapieexperte Cathomen. Auch eine herkömmliche Therapie etwa für eine seltene Stoffwechselerkrankung beläuft sich über mehrere Jahre gerechnet auf einige Hunderttausend Franken pro Patient. Demnach wäre ein ähnlicher Preis für eine einmalige Gentherapie, die zu einer Heilung führt, gerechtfertigt – nur nicht zwei Millionen. (af)