

Es war der Medizinnobelpreisträger Paul Ehrlich, der die Chemotherapie begründet hat und damit auch das Konzept der *magic bullets* – wirksamer Medikamente – gegen Krebs. Rund 100 Jahre ist dieses Konzept nunmehr alt, und regelmäßig war es mit großen Hoffnungen und Versprechungen verbunden: 1971 etwa, als unter US-Präsident Richard Nixon der »War on Cancer« – der Krieg gegen den Krebs – angestoßen wurde. Bereits 1975, so die damalige Ankündigung, werde man ein Heilmittel entwickelt haben. Doch eine magische Kugel, um den Krebs den Garaus zu machen, ist noch immer nicht in Sicht. Experten wie Samuel Epstein haben sogar berechnet, dass seither in Industrieländern wie den USA die Zahl derer, die an Krebsarten, die nicht mit dem Rauchen in Verbindung gebracht werden (non-smoking cancers) sogar gestiegen ist – auch wenn man berücksichtigt, dass die Menschen älter geworden sind. In Deutschland sterben Jahr für Jahr schätzungsweise 210.000 Menschen an den Folgen dieser Krankheit. Daran konnten auch Hunderte Milliarden Dollar – ein erheblicher Teil davon Steuergelder – nichts ändern, die bis dato in die Krebsbekämpfung geflossen sind.

Eliminierung der Krebsstammzellen

Der große Optimismus unter Krebswissenschaftlern ist unterdessen nicht verflogen. Die neuesten Hoffnungen richten sich auf das Konzept der so genannten Krebsstammzellen (Cancer Stem Cells, kurz CSCs). Danach soll es im Tumorgewebe eine kleine Gruppe von Zellen geben – Krebsstammzellen –, die dort monate- oder gar jahrelang schlummern und dann irgendwann den bereits besiegt geglaubten Krebs in unter Umständen noch aggressiverer Form wieder aufflammen lassen – ob nun an gleicher oder an anderer Stelle des Körpers in Form von Metastasen. Als Grund für derartige Rückfälle wird genannt, dass gängige Antitumor-Substanzen auf die große Masse der Tumorzellen abzielen, den Krebsstammzellen aber nichts anhaben können. Ziel ist es nun, Medikamente zu entwickeln, die diese CSCs gezielt vernichten. Die Euphorie ist bisweilen so groß, dass kritische Einwände unterzugehen drohen.

Nach Robert Weinberg, Krebsforscher am Whitehead Institute for Biomedical Research, wäre der Krebs besiegt, wenn es gelänge, die Krebsstammzellen zu eliminieren – womit die *magic bullets* endlich da wären. »Das Konzept haut einen um«, so Weinberg. »Die Wissenschaft muss sich auf diese Krebsstammzellen hin ausrichten.« Auch Max Wicha, Direktor des Comprehensive Cancer Center an der University of Michigan, ist »enthusiastisch«. Nach seiner Prognose werden die Krebszentren schon bald die CSCs fast jeder Krebsart ins Visier nehmen. Die Pharmaindustrie ist schon dabei. GlaxoSmithKline etwa investierte vor einigen Monaten 1,4 Milliarden Dollar in eine Allianz mit dem kalifornischen Unternehmen OncoMed Pharmaceuticals, das 2004 eigens zur Erforschung von Medikamenten gegen Krebsstammzellen gegründet worden war. Laut *Nature Biotechnology* ist die Zahl

Torsten Engelbrecht

Von Mäusen und Menschen

KREBSFORSCHUNG ■ Wissenschaftler setzen neuerdings darauf, Krebsstammzellen gezielt auszuschalten. Ein bestechendes Konzept – doch es werden auch Zweifel laut



der Firmen, die sich diesem Forschungsfeld widmen, zwischen April 2007 und April 2008 von 17 auf 40 gestiegen. Emsig wird nun daran gearbeitet, Antikörper zu entwickeln gegen Proteine, die sich auf der Oberfläche von Krebszellen befinden und die für Krebsstammzellen spezifisch sein sollen.

Die Euphorie wird genährt von Ergebnissen aus der Forschung. Als entscheidender Schritt von der Theorie hin zu einer möglichen Therapie wurde etwa eine Studie gefeiert, die Anfang des Jahres im Magazin *Nature* abgedruckt wurde. Wie das Forscherteam um Markus Frank von der Harvard Medical School berichtete, wurden Zellen von Hautkrebspatienten untersucht. Um diese im Krebsgewebe ausfindig zu machen, visierten sie ein ganz bestimmtes Protein an, genannt ABCB5, das für Krebsstammzellen charakteristisch sein soll. Im nächsten Schritt verwendeten sie spezifische Antikörper gegen dieses Protein – und es gelang ihnen, ABCB5 auszuschalten. Außerdem nahmen Frank und seine Kollegen eine Xenotransplantation vor, das heißt, sie verpflanzten die menschlichen Hautkrebszellen in Mäuse und traktierten diese mit dem entsprechenden Antikörper. Ergebnis: Das Tumorstadium wurde »signifikant gebremst«, wie die Forscher berichten. Nur drei von elf Mäusen entwickelten Tumore – dagegen alle 28 Mäuse, die unbehandelt blieben.

Die Krux mit den Antikörpern

Doch was bedeutet dies für die Praxis? Frank selber räumt ein, dass es – selbst wenn weitere Experimente vielversprechende Resultate zeigen würden – wohl mindestens zwei bis drei Jahre dauert, bis die Krebsstammzellstrategie an Menschen mit Melanomen getestet werden kann. Ein kritischer Punkt, wie der australische Genomforscher George L. Gabor Miklos meint. »Denn einen menschlichen Tumor in einer Labormaus, die kein funktionierendes Immunsystem hat, zum Wachsen zu bringen und darauf einen Antikörper anzusetzen, ist etwas komplett anderes, als diesen Antikörper einem Menschen mit normalem Immunsystem einzubringen«, sagt Miklos. »Bei der Maus findet der menschliche Antikörper sein Ziel, nämlich den in der Maus wachsenden menschlichen Krebs, und tangiert voraussichtlich kein normales Mausgewebe. Im Menschen hingegen wird der Antikörper nicht nur die Krebszellen finden, sondern wahrscheinlich

auch jedes andere Gewebe, das das Protein ABCB5 trägt, attackieren – was zum Tode führen kann. Der Antikörper-Ansatz wurde viele Male bei Menschen angewendet, ohne dass sich ein einziger Erfolg eingestellt hätte.«

Ein zentraler Punkt ist, dass die Proteine auf den Zelloberflächen, anhand derer Forscher Krebsstammzellen zu identifizieren glauben, offenbar gar nicht so spezifisch sind für CSCs wie angenommen. Das wohl berühmteste Protein ist CD133, von dem man lange Zeit glaubte, man könne an ihm – genauer: mit Hilfe von CD133-Antikörpern – bestimmte Krebsstammzellen ausfindig machen. Doch zwei Arbeiten, jüngst veröffentlicht im *Journal of Clinical Investigation*, legen nahe, dass dieses »Dogma« nicht zu halten ist. Shahin Rafii entdeckte mit seinen Kollegen, dass CD133 auf der Oberfläche der meisten gesunden Darmzellen zu finden ist, und zwar nicht nur von Stammzellen, sondern auch von bereits differenzierten Körperzellen. »Im Lichte der neuen Forschungsergebnisse muss wohl die populäre Vorstellung, wonach CD133 ein Marker für Dickdarmkrebsstammzellen ist, revidiert werden«, so das Fazit von Mark LaBarge, Co-Autor der zweiten Studie und Forscher am Lawrence Berkeley National Laboratory in Kalifornien.

Auch David Tarin ist »sehr skeptisch«, dass man mit den »wenigen Antikörpern, die derzeit zur Verfügung stehen, Krebszellen definieren kann, die dann als Krebsstammzellen akzeptiert werden können.« Wie der ehemalige Direktor des Krebszentrums der University of California San Diego meint, »haben wir schlicht zu wenig Beweise, um solche Schlüsse zu ziehen.« Der Begriff Krebsstammzelle sei, so Tarin, »in der Biomedizin-forschung leider so in Mode gekommen, dass wahllos von ihm Gebrauch gemacht werde. Dabei seien dessen exakte Bedeutung und Implikationen verdeckt worden.«

Beweisschuld

Scott Kern, Onkologieprofessor an der John Hopkins University, meint sogar, die Theorie von den Krebsstammzellen ähnele eher einer Religion als solider Wissenschaft. Dafür führt er mehrere Argumente ins Feld. So sei »die wichtigste Methode, die benutzt wird, um die Anwesenheit von Krebsstammzellen« zu verifizieren – die Xenotransplantation auf Mäuse – von einer Reihe von Faktoren be-

einträchtig, so dass die Resultate unter Umständen etwas widerspiegeln können, was nichts mit Stammzeleigenschaften zu tun hat. Darunter auch die Fähigkeit, sich Schädigungen zu entziehen«. Und grundsätzlich würden in den Forschungsarbeiten alternative Hypothesen nicht ernsthaft diskutiert und werde nicht versucht, diese zu widerlegen. »Dazu zählt die Möglichkeit«, so Kern, »dass die meisten Zellen eines Krebsgewebes schlecht sind – und Variablen jenseits der Stammzeleigenschaften verantwortlich sind für die Abläufe in den Versuchen, die dann als erfolgreich gefeiert werden.«

Um zu beweisen, dass Krebsstammzellen existieren, wäre es notwendig zu zeigen, wie diese aus einer gesunden Stammzelle hervorgegangen, kanzerös geworden sind und den primären Tumor zum Wachsen gebracht haben. Doch dieser Beweis steht noch aus. »Um Krebs zu erklären, bedarf es wohl gemerkt gar keiner Krebsstammzelltheorie«, so Miklos. »Wer die Fachliteratur genau studiert, kann erkennen, dass es die Heterogenität der Krebszellen ist, die das Phänomen exakt beschreibt.« Am Beginn des Prozesses steht, dass eine Zelle aneuploid wird, das heißt sie wird auf Chromosomenebene geschädigt. Alle Abkömmlinge dieser Zelle werden immer instabiler. So entsteht eine Vielzahl instabiler Zellen, von denen eine kleine Anzahl die richtigen Eigenschaften besitzt, um in andere Körperregionen auszustreuen. Wiederum nur eine kleine Anzahl dieser kanzerösen Zellen wird die Eigenschaften haben, sich in anderen Körperregionen festzusetzen und Metastasen zu bilden – die fast immer das Todesurteil bedeuten.

Dass sich diese Krebszellen auf so unterschiedliche Weise von den gesunden Zellen unterscheiden, bedeutet auch, dass sie mit sehr unterschiedlichen Fähigkeiten ausgestattet sind, um auf Notsituationen reagieren zu können. »Eine solche Notsituation stellt auch die Chemotherapie dar – und bedingt durch die enorme Vielfalt innerhalb der Krebszellpopulation wird es praktisch immer Krebszellen geben, die so flexibel reagieren können, auch diesem Angriff standzuhalten«, so Miklos. Man braucht also gar keine CSCs, um zu erklären, warum sich Krebse gegen bestimmte Therapien resistent zeigen.

Forscher wie Wicha und Weinberg verneinen unterdessen nicht, dass es viele unbeantwortete Fragen gibt. »Was wir noch nicht wissen – aber bald wissen werden – ist, wie formbar Krebsstammzellen sind, das heißt, wie leicht sie innerhalb eines Tumors in Nicht-Stammzellen konvertieren können – und umgekehrt«, so Weinberg. ■

Ulrike Baureithel

Spreu und Weizen

KREBSTHERAPIEN ■ Sozial Schwache künftig ausgeschlossen?

Aufgeschreckt reagierte die Öffentlichkeit vergangene Woche auf eine Meldung der Deutschen Krankenhausgesellschaft: Wegweisende Krebstherapien, so warnte sie, könnten künftig nicht mehr von der Krankenkasse übernommen werden, wenn ihr Nutzen in einem ungünstigen Verhältnis zum Preis stehe. Bislang entschied der Gemeinsame Bundesausschuss, der verantwortlich dafür ist, was die gesetzlichen Kassen übernehmen und was nicht, ausschließlich danach, was Patienten nützt. Ein Krebsmedikament zum Beispiel, das zwar ähnliche Wirkungen hat wie eine Alternativtherapie, von manchen Patienten aber besser vertragen wird, wurde in der Regel erstattet. Bei der ab 2009 anstehenden Kosten-Nutzen-Analyse geht es aber in erster Linie um den objektiven Nutzen von Wirkstoffen. Steht also ein Krebsmedikament zur Verfügung, das eine ähnliche Wirkung hat wie ein anderes, aber teureres, das keinen signifikant höheren Nutzen bringt, wird die Kasse künftig nur noch einen Höchstbetrag erstatten. Alles, was darüber liegt, muss von den Patienten selbst übernommen werden.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dem die undankbare Aufgabe obliegt, medizinische Spreu vom Weizen zu trennen und die Effizienz von Arzneimitteln zu bewerten, ist zur Zeit damit befasst, transparente Verfahren zu entwickeln, nach dem Kosten und Nutzen verglichen werden (Effizienzgrenzenutzen). Daraus soll sich der erstattungsfähige Höchstbetrag ableiten. Das ist sehr kompliziert und wird – das ist abzusehen – der breiten Öffentlichkeit kaum zu vermitteln sein. Da bislang jedoch ein Arzneimittel sofort nach seiner Zulassung von den Kassen in voller Höhe erstattet wird, Patienten also in seinen Genuss kommen, obwohl es möglicherweise gar nicht wirksamer ist als das eventuell billigere Alternativpräparat, haben diese nicht zu Unrecht das Gefühl, es würde ihnen etwas weggenommen.

Das wirkt besonders bei lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Krebs alarmierend, weshalb sich Gesundheitsministerin Ulla Schmidt sofort zu einem Dementi entschloss: Die Patienten würden auch weiterhin nach den neuesten Erkenntnissen der Forschung versorgt werden, und die Kassenversicherer hätten weiterhin Zugang zu innovativen Arzneimitteln. Die Pharmaindustrie solle durch die Festsetzung von Höchstpreisen aber dazu gebracht werden, dass Therapien »zu fairen Preisen« zugänglich blieben. Und auf der Homepage des Ministeriums ist zu lesen, dass nicht erst die Kosten-Nutzen-Analyse abgewartet werden müsse. Nach gegenwärtiger Rechtslage sei ein Arzneimittel sofort zu erstatten, zumindest so lange keine Alternativtherapie verfügbar ist. Der Zusatz, dass »dies in Europa übrigens ausschließlich in Deutschland« so gehandhabt würde, lässt allerdings aufhorchen: Was, wenn die europäische Praxis demnächst auch auf Deutschland durchschlägt und Medikamente erst bezahlt werden, wenn das IQWiG grünes Licht gibt?

Streit um Nutzenbewertung dessen hatte es schon in der Vergangenheit gegeben, etwa als es um die Insulinanaloga *Glargin* und *Detemir* oder um die Transplantation von Blutstammzellen ging. Bislang war dem Kölner Institut aber nur aufgegeben, den Nutzen von Therapien zu bewerten – unabhängig von den Kosten. Umstritten ist, wie letztere in ein vernünftiges Verhältnis zu Gesundheit und möglicherweise Lebensverlängerung zu stellen sind.

Dass künftig trotz aller Beruhigungsspielen dennoch Patientengruppen von bestimmten Therapien ausgeschlossen werden könnten, ist einer Äußerung von IQWiG-Chef Peter Sawicki zu entnehmen: Es sei schon möglich, sagte er in einem Interview, dass einkommensschwachen Patienten ein bestimmtes Medikament nicht mehr verordnet wird, soweit es Alternativen gibt – schlicht deshalb, weil sozial Schwache die Zuzahlung nicht werden leisten können. ■

**PROBE
ABO
Freitag**

Ja, ich bestelle ein

Probeabo (EUR 25 für 13 Wochen)

Name

Straße

PLZ Ort

Zahlung nach Rechnungserhalt oder per Lastschrift:

Bank BLZ

Kontonummer

Datum/Unterschrift
Diese Bestellung kann innerhalb von 10 Tagen ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Ausfüllen und einschicken an Zeitungsverlag
Freitag, Potsdamer Straße 89, 10785 Berlin