

Die Nebenwirkung



Prof. Christoph Klein (links) mit Patient Felix und Mutter Marion Ott (re.). Auch Felix erkrankt nach der Therapie an Krebs – aber Klein und sein Team können ihn retten. Foto: MHH (Archiv)

Um Kinder von einer tödlichen Krankheit zu heilen, führt die MHH mit ihnen eine Gentherapie-Studie durch. Acht von neun Kindern erkranken später an Leukämie, drei sterben. Andere sind heute geheilt. Hätte die Studie stattfinden dürfen? Schwierige Fragen über Leben und Tod.

VON JUTTA RINAS

Das Jahr 2010 ist ein glückliches Jahr für den schwer kranken Felix. Für Jahre ist er damals alt. Seit er dreieinhalb ist, wissen seine Eltern, dass er eine seltene Erbkrankheit hat: das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS). WAS-Patienten leiden unter inneren Blutungen und wiederkehrenden, oft schweren Infektionen, weil ein Gendefekt die Immunzellen schädigt und die Blutgerinnung stört. Ihre Lebenserwartung ist niedrig: Ohne geeignete Therapie werden die Kinder im Schnitt nicht älter als vierzehneinhalb Jahre.

2010 scheint es so, als habe Felix die Krankheit besiegt. Und zwar nicht mithilfe einer Stammzellentransplantation, der zu dieser Zeit gängigsten Methode, um Kindern wie ihm zu helfen. Sondern mit einer neuartigen, experimentellen Gentherapie: Sie wird in Hannover an der Medizinischen Hochschule in einer klinischen Studie des Direktors der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Prof. Christoph Klein, durchgeführt. Felix ist der vierte Wiskott-Aldrich-Patient weltweit, der teilnimmt. 2010 heißt es: Nach dreizehntem Stand sei er geheilt. Viele Zeitungen berichten über den tapferen Jungen, der einen Sieg über die so heimtückische Krankheit errungen hat – auch die Hannoverische Allgemeine.

Nach dreizehntem Stand ist Felix geheilt, sagt sein Vater auch jetzt, sechs Jahre später. Oliver Ott strahlt einen unverwundlichen Optimismus aus, wenn er über sein heute elfjähriges Kind spricht. Das ist umso erstaunlicher, als Felix in der Zwischenzeit an einer schweren Nebenwirkung der Gentherapie erkrankt ist: an Leukämie. Im Herbst 2015 musste der Junge Stammzellentransplantation und Chemotherapie überstehen, um weiter zu leben.

Felix ist nicht das einzige Kind aus der Studie von Klein, das Blutkrebs bekommt. Die Bilanz ist verheerend: Neun Kinder behandelt der heute 51-Jährige, bevor der Krebs erstmals auftritt – und er die Studie abbricht. Bei einem zehnten Jungen, Taha, schlägt die Gentherapie nicht an. Er bekommt in Hannover eine Stammzellentransplantation. Heute geht es ihm gut.

Acht der gentherapeutisch behandelten Patienten aber bekommen Leukämie, drei sterben. Ende Mai dieses Jahres wird Klein in der „Zeit“ mit dem bitteren Satz zitiert: „Im Blick auf die Leukämieentstehung müssen wir leider feststellen, dass es keine andere Gentherapie gibt, die eine vergleichbar hohe Rate an Nebenwirkungen hatte.“

Klein, seit 2011 Leiter des Hauserischen Kinderpitals in München, ist seit einem Artikel im Magazin der „Süddeutschen Zeitung“ dem Vorwurf ausgesetzt, überehzig die Hoffnung auf Forschungserfolge über das Leben seiner Patienten gestellt zu haben. Gegenüber der HAZ will er sich nicht äußern. Stattdessen lässt er seine Anwälte sprechen: Gegen die Berichterstattung in der „SZ“

hat er in einigen Punkten sogar eine einseitige Verfügung beim Landgericht Hamburg erwirkt.

Die an der Studie beteiligten Kliniken haben auf die Vorwürfe mittlerweile reagiert. Das Klinikum der Universität München hat – auch auf Drängen des bayerischen Wissenschaftsministers Ludwig Spaenle – eine Untersuchungskommission beauftragt. Auch die MHH hat jetzt, nach anfänglichem Zögern, eine mit internen und externen Experten besetzte Prüfkommision eingerichtet. Es seien öffentlich Vorwürfe erhoben worden, dass Christoph Klein zu großen Risiken zu Lasten der betroffenen Kinder eingegangen

sei, sagt MHH-Präsident Christopher Baum: „Natürlich sind wir im Interesse der Patienten und der Forscher aufgefordert, intensiv anhand der verfügbaren Daten zu überprüfen, ob alles korrekt verlaufen ist.“

Im Kern geht es um die Frage, ob Klein alle herkömmlichen Möglichkeiten ausgeschöpft hat, um den Kindern zu helfen, bevor er mit seiner neuartigen Therapie begann. Konnte er sicher sein, dass der Nutzen für seine Patienten größer sein würde als das Risiko, wenn sie statt der erprobten Stammzellentransplantation seine Gentherapie wählten? Auch die MHH, deren Ethikkommission

die Studie passierte, muss sich die Frage gefallen lassen, ob sie eine zu riskante klinische Studie genehmigte, genauso wie die zuständige Bundesprüfbehörde: das Paul-Ehrlich-Institut.

Mit einer Gentherapie, bei der man nicht die Stammzellen fremder Spender benutzt, sondern den Patienten eigene entnimmt und sie gentechnisch verändert wieder injiziert, um Immundefekte zu reparieren, hatten vor Klein schon andere Forscher experimentiert. Eine Kritik an Klein ist, dass es schon damals Anzeichen für ein erhöhtes Leukämierisiko, ja sogar Tote gegeben hatte, und Klein dennoch auf seinem Verfahren beharrte.

Der zentrale Unterschied zu anderen Studien aber ist: Wenn es für ein WAS erkrankte Kinder in der Familie keinen passenden Fremdzellenspender gab, suchten andere Ärzte auch nach passenden Stammzellenspendern außerhalb der Familie. Klein suchte solche außerfamiliären Spender mit dem Einverständnis der betroffenen Eltern nicht, sondern behandelte die Kinder sofort gentherapeutisch. Hätte er wissen können oder gar müssen, dass er die Patienten dadurch einem erhöhten Risiko aussetzte? Darum geht der Streit.

Manche Experten wie MHH-Präsident Christopher Baum halten Kleins Verfah-

ren für legitim: Auch die Fremdspendertransplantation habe damals erhebliche Nebenwirkungen gehabt, bis hin zum Risiko eines Tumors. Baum kennt sowohl Klein als auch die Materie gut. Er hat viele Jahre an der MHH mit Christoph Klein zusammengearbeitet, unter anderem als Mitglied einer unabhängigen Arbeitsgruppe in einer von Klein geleiteten Forschergruppe. Es habe damals keinen Konsens über die Größe des Risikos der Fremdspendertransplantation gegeben, sagt er. Das hänge damit zusammen, dass die Erkrankung so selten sei, dass man zu wenig Daten für verbindliche Rückschlüsse gehabt habe.

In einem offenen Brief signalisieren auch andere Wissenschaftler aus aller Welt Unterstützung für Klein. Massive Vorwürfe erhebt dagegen der französische Forscher Alain Fischer, zugleich Doktorvater Kleins, in der „SZ“ und in der „Zeit“. Er hatte schon vor dem Beginn von Kleins Studie ein ähnliches Forschungsprojekt abgebrochen, weil seine „WAS“-Kinder Leukämie bekamen. Er sei überrascht, dass die deutschen Behörden Kleins Studie in dieser Form überhaupt genehmigt hätten, nach dem, „was wir damals über das Risiko einer Geno-Toxizität wussten“.

Auch Dirk Reinhardt, kommissarischer Nachfolger von Klein an der MHH und heute Direktor der Kinderklinik III des Universitätsklinikums Essen, glaubt, dass man spätestens seit den Misserfolgen von Fischer davon ausgehen musste, dass auch Kleins Gentherapie viele Risiken barg. Es habe an der MHH auch Kritiker an der Studie gegeben. Man habe sie nur nicht gehört. Formal-juristisch habe man keine Fehler gemacht. Der Glaube an eine mögliche medizinische Sensation habe aber wichtige Sicherheitsmechanismen außer Kraft gesetzt – nicht nur beim Forscher Klein, sondern auch in der Ethikkommission oder bei den Aufsichtsbehörden.

Reinhardt wundert sich noch heute darüber, wie leicht sich später außerfamiliäre passende Spender finden ließen, manchmal gleich mehrere. Reinhardt ging damals an der MHH in einem dramatischen Moment auf die Suche, als nämlich die ersten Leukämien ausbrachen – und man hoffe, die Kinder mit Stammzellentransplantationen und Chemotherapien zu retten. Es gehört zu den tragschsten Entwicklungen der Studie, dass der überwiegende Teil der erkrankten Kinder am Ende ausgerechnet durch jene Heilmethode gerettet wurde, die Klein mit seiner Gentherapie zu überwinden versuchte.

Eltern wie die von Tom Höke, dem zweiten deutschen Patienten, hatten sich für die Gentherapie entschieden, weil sie ihnen im Gegensatz zur Transplantation mit Stammzellen als der sanftere Weg erschien. „Mit dem Wissen von damals würden wir uns wieder für die Studie entscheiden“, sagt Toms Vater, Hendrik Höke, noch heute. Aber es klingt auch Schmerz in seiner Stimme mit, wenn er von dem vergleichsweise unkomplizierten Verlauf einer Stammzellentransplantation erzählt, die die Familie später bei einem anderen Kind miterlebte. Tom Höke erkrankte infolge der Gentherapie an einer besonders aggressiven Form von Blutkrebs, seine Behandlungen waren entsprechend schwieriger. Er musste gleich zweimal transplantiert werden.

Vom bedingungslosen Vertrauen der Familie Ott in ihren Studienleiter scheinen die Hökes weit entfernt. Sechs Jahre dauerte es, bis auch Felix Blutkrebs bekam. Sechs Jahre, in denen er infolge der Gentherapie ein normales Leben führte. „Er konnte“, sagt Vater Ott dankbar, „dadurch Kraft und Optimismus für sein Leben tanken“. Als immer mehr Kinder aus der Studie Blutkrebs bekommen, werden für Felix prophylaktisch Spender gesucht und gleich fünf passende gefunden.

Dieses Sicherheitsnetz, das Klein um Felix spannte, habe Felix letztlich das Leben gerettet, sagt Ott.

NACHGEFRAGT ...

„Man musste die hohen Risiken beider Verfahren abwägen“

Herr Prof. Baum, Ihr früherer Kollege, Christoph Klein, steht wegen einer Gentherapie-Studie in der Kritik. Wie beurteilen Sie ihn?

Christoph Klein ist ein sehr geschätzter Fachkollege, der seine vielen wissenschaftlichen Auszeichnungen aufgrund hervorragender Beiträge zur Wissenschaft erhalten hat. Das ist objektiv belegt. Er ist sehr forschungsaktiv und hat als Mediziner und klinisch tätiger Pädiater auch immer sehr klar dargestellt, dass die Wissenschaft für ihn der beste Weg ist, die Medizin voranzubringen.

Manche Experten werfen ihm jetzt vor, in jener Studie Forschungserfolge über das Wohl von Patienten gestellt zu haben. Wie reagiert die MHH?

Wir haben eine Prüfkommision eingerichtet, die aus eigenen und externen Experten besteht. Geprüft wird, ob die Patientensicherheit gewährleistet war,



... bei MHH-Präsident Prof. Christopher Baum.

ob alles ethisch korrekt verliefen ist. Diese Fragen werden retrospektiv noch einmal gestellt, obwohl sie schon prospektiv beantwortet wurden. Es war ja ein Antrag an die Ethikkommission ergangen und die Studie war auch bei der zuständigen Bundesbehörde des Paul-Ehrlich-Institutes gemeldet. Gegen die Studie lagen keine Einwände vor, nach Abwägung von möglichen Risiken und Nutzen.

Wann rechnen Sie mit dem Ergebnis?

Das kann bis zu einem halben Jahr dauern.

Es war schon vor Beginn der Studie bekannt, dass es bei vergleichbaren Projekten in Paris und London Leukämiefälle gab. Wieso investierte man überhaupt noch in diese Art der Gentherapie? Das war eine ganz schwierige ethische Abwägung. Man muss dazu wissen, welche hohen Risiken auch die damals ver-

fugbaren Therapien hatten. Bei der Transplantation von Stammzellen eines Geschwisterkindes, das immunologisch passt, ist das Risiko relativ gering. Wenn es so ein Geschwisterkind aber nicht gibt und man auf die Stammzellen eines Fremdspenders angewiesen ist, kann es erhebliche Nebenwirkungen geben.

Welche?

Die gespendeten Zellen können eine Immunreaktion gegen den Körper des Kindes auslösen: die Spender-gegen-Wirt-Reaktion. Auch sie kann verheerend verlaufen. Die Entstehung von Tumoren ist ebenfalls eine mögliche Folge. Man musste die hohen Risiken beider Verfahren abwägen.

Hätte man wissen können, dass die Gentherapie am Ende ein höheres Risiko darstellte als die Stammzellentransplantation?

Es gibt auch bei der Fremdspendertransplantation ein Risiko, dass die Kinder nicht überleben oder eine schwere Erkrankung mit einer nur teilweisen Regeneration des Immunsystems davontra-

gen. Wie viel Prozent der Kinder mit dem WAS ein so schweres Risiko hätten, wird sehr kontrovers diskutiert. Bei einer anderen Immundefekt-Erkrankung gab es eine Gentherapie-Studie in Mailand, bei der keine Leukämiefälle auftraten. Das Verfahren war sehr ähnlich wie bei Kleins WAS-Studie, mittlerweile kam es dort aufgrund der guten Ergebnisse sogar zur Marktzulassung. Auch das hätte das Ergebnis von Kleins Studie sein können.

Werden Sie aufgrund des Falls grundsätzlich etwas an der Struktur Ihrer Ethikkommission ändern?

Meine persönliche Konsequenz, die ich auch der Hochschule vorgeschlagen habe, ist, dass wir in solchen Studien, wo das Risiko nicht genau eingeschätzt werden kann, künftig nicht nur den Prüfarzt entscheiden lassen, wer in die Studie aufgenommen wird, sondern parallel auch immer einen externen Beirat. Diesen Schritt werden wir bald formal vollziehen.

Interview: Jutta Rinas