

Impfen schützt vor Krebs

Vor einigen Krebsarten gibt es im Prinzip den perfekten Schutz: Da diese Tumore von Krankheitserregern verursacht werden, muss man nur die Infektion verhindern.

„Eine zeitlang war ich für einige Kollegen ein Exot. Ich selbst habe mich aber nie so gefühlt.“ Gelassen kommen diese Worte heute über Harald zur Hausens Lippen. Das war nicht immer so. Der Tumorstammiologe und ehemalige Direktor des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg hat 40 Jahre lang eine These verfolgt: Bestimmte Formen von Krebs sind ansteckend. Heute ist sie bewiesen - und im Oktober wurde die erste Impfung in Deutschland zugelassen, die dazu dient, eine bestimmte Krebserkrankung zu verhindern.

Am Anfang stand zur Hausen ziemlich allein da. Ein Kollege spottete, ob er der neuen Gruppe der „spekulativen Virologen“ angehöre. Dabei schien die Beweislage in den Siebzigerjahren gar nicht so schlecht. Zum ersten Mal war nachgewiesen worden, dass ein Virus Krebs hervorruft: In Äquatorialafrika rafft bis heute ein hochaggressiver Lymphknotenkrebs fünf- bis zwölfjährige Kinder in wenigen Monaten dahin. Schon früh wurde eine Infektion hinter der Seuche vermutet, zumal sich die Erkrankungen regional in kurzer Zeit häuften. Tatsächlich hatten die Londoner Forscher Anthony Epstein und Yvonne Barr vom Middlesex Hospital schon 1964 in den Krebszellen neuartige Viren entdeckt, die sie „Epstein-BarrViren“ taufte. Kurz darauf konnte zur Hausen das Erbgut der Viren in Gewebeproben von kranken Kindern nachweisen. Als 1973 Krallen- und Eulenaffen Symptome von Lymphknotenkrebs entwickelten, nachdem sie mit Epstein-BarrViren infiziert wurden, bestand kein Zweifel mehr: Das tödliche Leiden geht auf die Erreger zurück. Das erste menschliche Krebsvirus war damit überführt.

Doch Fachwelt und Weltöffentlichkeit nahmen von der sensationellen Ent-

deckung kaum Notiz. „Denn viele konnten sich schwer vorstellen, dass ein Virus, das in allen Teilen der Weltbevölkerung vorkommt, nur bei manchen Menschen Krebs hervorrufen soll“, sagt zur Hausen. Fast 90 Prozent der Menschen tragen Epstein-Barr-Viren in sich, aber nur sehr wenige bekommen Krebs. Deshalb machte sich kaum ein Wissenschaftler auf die Suche nach den angeblich krebserregenden Viren.

Inzwischen gibt es unentwegt neue Funde von krebserregenden Erregern. So löst das Hepatitis-B-Virus nicht nur eine Leberentzündung aus, sondern erhöht auch das Risiko für Leberkrebs um mehr als das Hundertfache. Hepatitis C und verschiedene Vertreter der Herpesviren stiften ebenfalls zum Krebs an. Und bestimmte Leukämien sowie einige Formen des Gebärmutterhals- und Mundhöhlenkrebses können erst nach einer Infektion ihren Lauf nehmen. Nicht nur Viren, auch Bakterien wurden von den Infektionsforschern auf frischer Tat ertappt. So lässt der Magenbewohner *Helicobacter pylori* Magengeschwüre wuchern. Das Darmbakterium *Streptococcus bovis* könnte nach ersten Indizien die Zellen im Verdauungstrakt entarten lassen. Und bei Haut- und Brustkrebs werden humane Papillomviren verdächtigt, den verhängnisvollen Startschuss zu geben.

„20 Prozent aller Krebserkrankungen weltweit werden durch Infektionen ausgelöst“, betont zur Hausen. In Europa ist die Rate niedriger, in Afrika liegt sie dagegen mit bis zu 40 Prozent deutlich höher. Im Fachjargon spricht man deshalb vom afrikanischen Krebsgürtel. Das geografische Gefälle erklärt sich teilweise aus der unterschiedlichen Verbreitung der Krankheitserreger. Doch mit dem Reiseverkehr überschreiten auch die Killer die Grenzen.

Erst kürzlich meldete sich ein

Au-pair-Mädchen am Nationalen Referenzzentrum für Retroviren in Erlangen. Die junge Frau hatte sich während ihres Aufenthalts in Bukarest mit dem humanen T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) Typ 1 angesteckt. „Sie war äußerst

beunruhigt und wollte wissen, was das für sie bedeutet", berichtet Ralph Grasmann, Virologe am Referenzzentrum.

HTLV-1 ist in Rumänien, genau wie in Afrika, Südamerika und Asien, weit verbreitet. In Deutschland kommt es dagegen nur selten vor. Die Zahl der Infizierten wird hierzulande auf 6000 geschätzt. Viele Patienten merken jahrelang nichts von der Infektion. Manchmal vergehen über 50 Jahre, in denen die Viren vom Immunsystem in Schach gehalten werden. Bricht der Blutkrebs jedoch aus, bringt er oft in wenigen Monaten den Tod. Etwa drei Prozent der Infizierten erkranken an dem schweren Leiden.

Die junge Frau hat also gute Chancen, verschont zu bleiben. Grasmann rät: „Das Wichtigste ist, dass sie ihr Kind nicht stillt und ihr Partner beim Sex Kondome verwendet." Denn das Virus kann beim Geschlechtsverkehr oder mit der Muttermilch übertragen werden.

Der Krebs entsteht unversehens – wie wenn man in einem Atomkraftwerk an den Knöpfen herumspielt

KOMPAKT

- Viren und Bakterien lösen etwa 20 Prozent aller Krebserkrankungen aus.
- Gegen Gebärmutterhalskrebs gibt es ab 2007 eine Schutzimpfung.

Jedes Jahr erfährt Grasmann von einer Handvoll neuer HTLV-Krebskranker in Deutschland. Exotisch findet der Erlanger seine Untersuchungen dennoch nicht, die er am virologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg durchführt: „Wir können aus dieser Leukämie viel über die Entstehung anderer bösartiger Erkrankungen lernen. Denn mit der Infektion steht der Startpunkt des Entartungsprozesses fest." Der Krebs wuchert erst, nachdem

der Erreger in die weißen Blutzellen oder die Lymphzellen eingedrungen ist, also erst nachdem eine Infektion stattgefunden hat. Jede Krebszelle hat die Virus-DNA in ihre eigene Erbinformation übernommen, und zwar stets an derselben Stelle. Das gesamte Tumorgewebe trägt damit den genetischen Fingerabdruck des Anstifters in sich.

„In Zellkultur wachsen T -Zellen unbegrenzt, wenn wir sie mit HTLV infizieren“, hat Grassmann im Labor beobachtet. Die ; Viren setzen einen Eiweißstoff namens Tax frei, der die Wirtszellen dazu anstachelt, sich zu vermehren. Die Zellexplosion kommt den Viren sehr gelegen, da sie sich mit den Zellen automatisch ausbreiten. Der Eiweißstoff Tax unterwandert zudem den natürlichen Krebschutz des Körpers. Er blockiert den programmierten Zelltod, der normalerweise sofort eingeleitet wird, wenn eine Entartung zum Krebs droht.

Bei der erzwungenen Teilung der befallenen Blut- oder Lymphknotenzellen wird außerdem das Erbgut der Zellen nicht mehr sauber kopiert. Mutationen treten auf, die zum aggressiven Zellwachstum führen und gleichzeitig das Immunsystem daran hindern, die Massenvermehrung zu kontrollieren. „Dann läuft alles aus dem Ruder“, sagt Grassmann.

HTLV ist ein Beispiel für ein Virus, das seine krebserzeugenden Gene direkt in die Wirtszelle einschleust. „Genauso gehen auch einige tumorerzeugende Herpesviren und Humane Papillomviren vor“, meint zur Hausen und verallgemeinert: „Infektionen, die zu Krebs führen, benötigen immer das Zusammenspiel mit den Genen.“

Vielfach diktieren die Erreger ihre Wünsche direkt ins Erbgut der gesunden Zellen. Bei ihrem Ränkewerk sind ihnen Umweltfaktoren wie Zigarettenrauch oder krebserzeugende Chemikalien behilflich. „Es ist, als würde man in einem Atomkraftwerk an den Knöpfen herumspielen. Plötzlich kommt es zur Katastrophe“, bringt es Thomas Schulz von der Medizinischen Hochschule Hannover auf den Punkt.

Der Gau im Körper bietet jedoch auch eine große Chance: „Jede Entdeckung eines krebsauslösenden Bakteriums oder Virus legt die Grundlage für einen Impfstoff, der nicht nur vor der Infektion, sondern auch vor Krebs schützt“, betont zur Hausen. Diese Impfung gegen Krebs unterscheidet sich grundsätzlich von Therapien, bei denen bereits entstandene Krebszellen zurückgedrängt werden. Die präventive Methode greift auf eine bewährte Technik zurück: Ausgewählte Eiweißstoffe des Krankheitserregers werden gespritzt, wodurch der Körper Antikörper gegen den Keim bildet.

Da die humane T Zell-Leukämie nur vom HTL-Virus verursacht wird, ließe sich mit einer Impfung gegen den Erreger das Leid ein für allemal beenden. Dennoch rechnet Grassmann nicht mit einem solchen Präparat: „Die Erkrankung ist in den Industrienationen zu selten, als dass im Impfstoff ein lukrativer Markt stecken würde.“ Immerhin gibt es eine Impfung gegen Hepatitis B, die nachweislich auch vor Leberkrebs schützt.

Nun folgt ein Wirkstoff gegen Gebärmutterhalskrebs. Jedes Jahr sterben in Deutschland knapp 2000 Frauen an dieser bösartigen Erkrankung. „Das Präparat Gardasil von der Firma Merck ist nach

Mexiko und den USA nun auch in der EU und in der Schweiz zugelassen“, berichtet Gerd Gross von der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie in Rostock. Glaxo Smith Kline will mit einem Konkurrenzprodukt namens Zervarix nachziehen (siehe Interview oben „Krebsschutz per Spritze“).

Hinter beiden Präparaten steht die Entdeckung eines infektiösen Übeltäters, der die Forscher jahrelang an der Nase herumgeführt hat. Schon 1842 beobachtete ein italienischer Arzt, dass Nonnen seltener an Gebärmutterhalskrebs starben als Prostituierte und wählte eine sexuell übertragbare Krankheit hinter dem Phänomen. So weit, so richtig. Doch die Mediziner waren zunächst auf der falschen Fährte. Sie unterstellten einem

anderen Virus, den Tumor zu verantworten: dem Herpes-Simplex-Virus. Jahrzehntlang lief die Forschung auf Abwegen, bis zur Hausen auf die Humanen Papillomviren stieß. Sie waren bis dahin in erster Linie dadurch aufgefallen, dass sie Warzen an den Geschlechtsorganen sprießen ließen. Doch bei Rindern, Hamstern und Kaninchen offenbart das Virus eine andere, bösartige Seite. Bei diesen Tieren lässt es krebsähnliche Geschwüre wachsen.

Zur Hausen ging der Sache auf den Grund. Anfang der Achtzigerjahre glückte der Durchbruch: Ein Doktorand spürte das Humane Papillomvirus Typ 16 in dem Gewebe von Gebärmutterhalskarzinomen auf. Kurz darauf entdeckte ein weiterer Doktorand das Humane Papillomvirus Typ 18. Beide Virustypen sind für 70 Prozent der Krebserkrankungen verantwortlich. Schnell stellte sich heraus, dass das Virus beim Geschlechtsverkehr übertragen wird. Eine Infektion mit HPV gipfelt allerdings nicht zwingend in Krebs. „Bei den meisten Menschen verschwindet das Virus von selbst wieder. Nur bei einem geschwächten oder kranken Immunsystem, aber auch bei Rauchern, neigen HPV 16 oder 18 dazu, sich im Zellkern und im Erbgut der Zellen in der Gebärmutter Schleimhaut einzurichten“, erläutert Gross. Dort verändern sie über viele Jahre hinweg allmählich das Genom. Nach etwa 20 Jahren ist die Schleimhaut von bösartigen Zellen durchsetzt, die nicht mehr spontan verschwinden.

Als bekannt wurde, dass Gebärmutterhalskrebs von Viren ausgelöst wird, begann der Wettlauf um einen Impfstoff. Zugute kam den Pharmafirmen dabei, dass ein Eiweiß aus der Hülle des Virus ausreicht, um das Immunsystem zu aktivieren. Es produziert sofort Antikörper gegen den Fremdling. Sowohl Merck als auch Glaxo Smith Kline (GSK) stellen das Hüllprotein für ihren Impfstoff gentechnisch her: Merck nutzt Parasiten in Schmetterlingsraupen als Biofabrik, GSK eine modifizierte Hefe. In klinischen Studien erwiesen sich beide Präparate als Schutz gegen Gebärmutterhalskrebs.

Es liegt nahe, auch andere krebs erzeugende Krankheitserreger mit einer solchen Impfung abzuwehren. Derzeit entwickelt Thomas Meyer, Molekularbiologe am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin, ein vorbeugendes Mittel gegen Magenkrebs. Er wird zu 80 bis 90 Prozent von dem Bakterium *Helicobacter pylori* angezettelt. Mit einer Schluckimpfung will Meyer ein Eiweiß des Magenbewohners verabreichen. Salmonellen - natürlich in entschärfter Form - dienen als Vehikel, um den Wirkstoff in die Magenschleimhaut zu transportieren. „In Versuchen an Mäusen war diese Methode erfolgreich“, berichtet der Erfinder. Der Mehrzahl der geimpften Tiere konnte *Helicobacter pylori* nichts anhaben. Doch in einer Studie mit 50 Probanden an der Charite in Berlin entpuppte sich die Schluckimpfung als weit weniger wirksam. Eine dreimalige Gabe reichte nur bei einem Drittel aus, um vor *Helicobacter* zu schützen.

Eine Schwierigkeit besteht darin, den Impfstoff heil durch die Magensäure zu bugsieren und zugleich im Magen Antikörper zu erzeugen. Die Medizin muss quasi in die Höhle des Löwen vordringen, ohne zerfleischt zu werden. Die Hoffnungen konzentrieren sich inzwischen auf eine Art „Umgehungsstraße“: Ein Teil der Antikörper entsteht im Darm und wandert von dort in den befallenen Magen zurück. Wenn genügend Antikörper den Verdauungsapparat emporsteigen, könnte dies reichen, um das Bakterium fern zu halten.

Zugleich soll das Salmonellen-Vehikel künftig noch mehr Eiweiße des *Helicobacter* Huckepack nehmen. „Wir werden unsere Versuche fortsetzen und auf China ausweiten. Dort ist *Helicobacter pylori* ein großes Problem“, kündigt Meyer an. „Aber mit einem Impfstoff kann ich in nächster Zeit noch nicht aufwarten.“

Der krebserregende Keim schlägt den den Forschern durch seine enorme Wandlungsfähigkeit immer wieder ein Schnippchen. „In 40 bis 50 Jahren hat er die Hälfte seines Genoms ausgewechselt. So etwas kennen wir sonst nur

von Viren", klagt Sebastian Suerbaum, Mikrobiologe an der Medizinischen Hochschule Hannover. Die Mutationsfreude des Bakteriums sichert ihm den Zugang in die Mägen der Menschen. Das Immunsystem kann mit dem bakteriellen Chamäleon nicht Schritt halten.

In der Magenschleimhaut injiziert das Bakterium mit einem speziellen Apparat ein Eiweiß in die Zellen. Dieser „CagA“ genannte Stoff ruft eine chronische Entzündung hervor. Die Zellen lösen sich von der Magenwand, die Blutversorgung wird

teilweise durchbrochen, die Zellen taugen nicht mehr als schützende, eng anliegende Auskleidung des Organs. Das legt den Grundstein für bösartige Geschwüre.

„Helicobacter pylori ist ein klassisches Beispiel für einen Krankheitserreger, der nicht direkt krebserregend wirkt“, sagt zur Hausen. Über die Entzündungsreaktion wird vermutlich auf indirektem Weg das Erbgut der Zellen umprogrammiert und dem Krebs der Weg bereitet.

Trotz aller beunruhigenden Erkenntnisse haben die Forscher auch Entwarnendes gefunden: Weder bei einer Infektion mit dem Bakterium noch bei einer anderen Erkrankung mit einem krebserregenden Erreger ist das Leben der Infizierten direkt bedroht. Alle Infektionsforscher sind sich mit zur Hausen einig: „Das Humane Papillomvirus ist der potenteste Krebserreger unter allen Viren. Doch Hysterie ist fehl am Platz.“

Früher wurde einigen HPV-infizierten Frauen vorsorglich die Gebärmutter entfernt. Dieser Eingriff sei rückblickend völlig übertrieben gewesen, da nur bei wenigen Menschen im Laufe des Lebens tatsächlich ein Krebs ausbricht. Erst wenn das Immunsystem versagt, wird die Infektion zur ernststen Bedrohung. „Das ist für viele schwer zu verstehen. Deshalb bin ich vorsichtig geworden, über neue Funde von krebserregenden Viren und Bakterien zu berichten“, sagt der Virologe.

Zur Hausens einst umstrittene These vom ansteckenden Krebs ist heute anerkannt. Ihn selbst hält das Thema weiter in Atem. Trotz Ruhestand hat er

am Krebsforschungszentrum in Heidelberg eine neue Fährte aufgenommen, die gewaltigen Zündstoff birgt, wenn sie nicht in eine Sackgasse führt: Seit Jahren mehren sich in den Industrienationen die kindertypischen Leukämie-Erkrankungen bei Kleinkindern. In den USA hat sich deren Wahrscheinlichkeit, Blutkrebs zu bekommen, in den letzten 30 Jahren von 0,1 auf über 0,2 Promille mehr als verdoppelt. Besonders gefährdet sind Kinder aus sehr reinlichen Familien. Zur Hausen und seine Mitarbeiter vermuten, dass die Kinder sich bereits im Mutterleib infiziert haben. Da sie in einer sehr sauberen Umgebung aufwachsen, kommen sie kaum in Kontakt mit Krankheitserregern. Ihrem Immunsystem fehlt deshalb das notwendige Training - und es kann sich nicht gegen die krebserregenden Viren durchsetzen.

Bislang steht zur Hausen mit dieser These allein da. Und exotisch klingt sie allemal. Sollte er erneut Recht behalten, wäre das für ihn vermutlich noch mehr Ansporn: „Viele Zusammenhänge zwischen Infektionen und Krebs sind erst in den letzten Jahren entdeckt worden. Ich bin ganz sicher, dass wir in Zukunft noch einiges zu erwarten haben.“ ■

Interview

KREBSSCHUTZ PER SPRITZE

Ab dem kommenden Jahr ist erstmals eine Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs möglich. Prof. **GERD GROSS** von der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie in Rostock leitet die Arbeitsgruppe, die Leitlinien für diese neue Krebsprävention erstellt.

bild der wissenschaft:

Herr Prof. Gross, wie funktioniert die neue Impfung?

GROSS: 70 Prozent aller Gebärmutterhalskrebs-Erkrankungen werden durch zwei Viren hervorgerufen: die Humanen Papillomviren HPV 16 und HPV i8. Gegen diese beiden Viren werden nach der Impfung neutralisierende Antikörper gebildet. **bdw:** Schützen diese Antikörper lebenslang vor einer Ansteckung mit HPV- und damit auch vor Gebärmutterhalskrebs?

GROSS: Die Impfung wurde bei mehr als 25 000 Frauen aus 33 Ländern getestet. Keine Frau steckte sich danach mit HPV an, und es wurden keine

Anzeichen eines entstehenden Krebses beobachtet. In der Regel vergehen allerdings etwa 15 Jahre, bis sich nach einer Virusinfektion Krebs entwickelt. So lange liefen die klinischen Studien nicht. Ob tatsächlich ein lebenslanger Schutz besteht, ist also noch nicht ganz klar. Zumindest ist das Risiko für HPV16- und HPV18-bedingten Gebärmutterhalskrebs stark verringert.

bdw: Wer kann sich impfen lassen?

GROSS: Die Impfung ist vor allem für jungen und Mädchen im Alter von 9 bis 15 Jahren vorgesehen.

bdw: Warum nur für junge Menschen?

GROSS: Die Wirksamkeit der Impfung ist besonders groß, wenn das Immunsystem noch nicht mit HP-Viren in Kontakt gekommen ist. Da HPV beim Geschlechtsverkehr übertragen wird, ist es am besten, die Impfung erfolgt vor dem ersten Sex.

bdw: Und weshalb sollen auch jungen geimpft werden?

GROSS: Ob es sinnvoll ist, Männer zu impfen, ist umstritten. Sie sind aber die Überträger der Viren. Daher könnte es sich positiv auswirken, wenn sie vor den beiden krebserregenden HP-Viren geschützt sind.

bdw: Was ist, wenn bereits eine HPV-Infektion besteht?

GROSS: Dann werden zwar Antikörper gegen HPV gebildet, aber sie bekämpfen die Viren nicht effektiv.

bdw: Wie läuft die Impfung genau ab?

GROSS: Es ist eine Mehrfachimpfung. Der Frauenarzt, der Haut- oder der Kinderarzt wird eine Spritze in den Oberarm setzen und jeweils im Abstand von zwei und dann von vier Monaten eine weitere geben.

bdw: Können Nebenwirkungen auftreten?

GROSS: Es sind keine wesentlichen Nebenwirkungen bekannt geworden. Wie bei jeder Impfung kann das Gewebe am Einstich ein paar Tage leicht anschwellen, jucken oder leicht schmerzen. Prinzipiell ist auch eine Allergie möglich. Aber darüber ist bisher nicht berichtet worden.

bdw: Es wird zwei Präparate auf dem Markt geben. Worin unterscheiden sie sich?

GROSS: Der Impfstoff „Gardasil“, den in Europa Sanofi Pasteur MSD vertreiben wird, schützt vor vier HP-Viren: den krebserregenden HPV 16 und 18 sowie vor HPV 6 und 11, die in erster Linie Warzen an den Geschlechtsorganen erzeugen. Das zweite Präparat „Zerovarix“ von Glaxo Smith Kline ist ein Impfstoff nur gegen HPV 16 und 18, ist also als reiner Schutz gegen Gebärmutterhalskrebs gedacht.

bdw: Wird sich durch die Spritze Gebärmutterhalskrebs wirklich zurückdrängen lassen?

GROSS: Grundsätzlich stehen die Chancen dafür gut. Aber leider wissen viele Menschen sehr wenig über HPV. Wenn ich Eltern erkläre: Gebärmutterhalskrebs ist eine sexuell übertragbare Erkrankung, dann ist das Staunen stets groß. Wir brauchen dringend mehr Aufklärung. Außerdem setze ich mich für eine Qualitätskontrolle ein: Nach der Impfung sollte regelmäßig ein HPV-Test gemacht und auch kontrolliert werden, ob

tatsächlich kein Krebs entsteht.

bdw: Werden denn die gesetzlichen Krankenkassen diese Nachsorge oder zumindest die Kosten für die Impfung übernehmen?

GROSS: Das ist unklar. Wenn ich eine Tochter hätte, würde ich sie auf alle Fälle impfen lassen. Jeder Zweite trägt HP-Viren in sich, daher kann die HPV-Infektion jeden treffen. Im Gegensatz zu HIV ist HPV nicht auf Risikogruppen beschränkt. Viele sexuell übertragbare Krankheiten werden unterschätzt, weil die Diskussion von Aids dominiert wird. Wir brauchen dringend einen Paradigmenwechsel bei sexuell übertragbaren Krankheiten - mit dem Ziel, dass sich mehr jugendliche und Erwachsene durch Kondome schützen.