

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Otto Fricke, Christian Dürr, Grigorios Aggelidis, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP – Drucksache 19/9367 –

Die ausgerufen Dekade gegen Krebs, deren Ansatzpunkte und die krebstreibende Wirkung des Epstein-Barr-Virus

Vorbemerkung der Fragesteller

Am 29. Januar 2019 hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und weiteren Partnern die „Nationale Dekade gegen Krebs“ ausgerufen. Vor dem Hintergrund, dass Tumorerkrankungen bundesweit nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache darstellen, sind gemeinsame Ziele formuliert worden. Neben Früherkennung, Diagnostik und innovativen Therapien spielt die Prävention ebenfalls eine Rolle. Zentraler Anspruch der Initiative ist weiterhin, dass gewonnene Forschungserkenntnisse schneller dem Patienten zu Teil werden sollen (www.bmbf.de/de/nationale-dekade-gegen-krebs-7430.html, abgerufen am 25. Februar 2019). Im Allgemeinen sind Therapieformen von bereits vorhandenen Krebskrankheiten jeglicher Art und Weise ein wesentlicher Bestandteil, um die Dekade gegen Krebs positiv gestalten zu können.

Im Zuge der Präventionsforschung wurde festgestellt, dass der auch als „Kissing Disease“ bekannte Epstein-Barr-Virus (EBV) einen wesentlichen Anteil an der Entstehung von etwa 2 Prozent der bösartigen Tumorerkrankungen weltweit hat (www.dkfz.de/de/f100/index.php, abgerufen am 25. Februar 2019). Laut dem Deutschen Krebsforschungszentrum sind ca. 90 Prozent der Weltbevölkerung Träger des EBV und tragen diesen nach der Erstinfektion ein Leben lang in sich (www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2019/dkfz-pm-19-02-Neue-Impf-Strategie-gegen-Epstein-Barr-Viren.php, abgerufen am 25. Februar 2019).

Schon im Jahre 1958 stellte der in Uganda arbeitende Chirurg Dennis Burkitt fest, dass jene EBV als Ursache für die Bildung eines Lymphoms verantwortlich sein können. Er stellte fest, dass bei vielen Jungen, an dem nach ihm benannten Burkitt Lymphom erkrankte Patienten, ein erhöhter Bestand an Antikörpern gegen den EBV festzustellen war. Darüber hinaus wies er EBV ebenfalls in den Zellen von an Malaria und AIDS erkrankten Patienten nach (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC395716/pdf/520307.pdf, abgerufen am 21. März 2019).

Die Forscher einer aktuell laufenden Studie zur infektiösen Mononukleose in München (kurz IMMUC), bestehend aus Forschergruppen der Technischen Universität München, der Ludwig-Maximilians Universität München, dem Helmholtz Zentrum München, dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg und der Medizinischen Hochschule Hannover, sind ebenfalls auf der Suche nach neuen Ansatzpunkten für die Diagnose, Verlaufskontrolle, Therapie und Prävention der von EBV-assoziierten infektiösen Mononukleose und ihrer Folgen. Mit Hilfe umfangreicher Daten von betroffenen Patienten widmen sich die Forscher auch anderen gut- und bösartigen EBV-assoziierten Erkrankungen, wie z. B. dem Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS), sowie der Weiterentwicklung der EBV-spezifischen Zelltherapie und eines schützenden Impfstoffs. Die Frage eines Impfstoffes ist insbesondere durch die Ergebnisse des Deutschen Krebsforschungszentrums und Deutschen Zentrums für Infektionsforschung aufgenommen. Hier zeigten die Forscher erstmals, dass ein bestimmter Proteinbestandteil des EBV die Krebsentstehung antreibt (www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/epstein-barr-virus-von-harmlos-bis-folgenschwer-7238.php, abgerufen am 25. Februar 2019). Aufgrund dieses Zusammenhangs zwischen EBV und Tumorerkrankungen sowie der Möglichkeit der Prävention durch einen Impfstoff, bedarf es aus der Sicht der Fragesteller einer genaueren Beleuchtung der vom Bundesminister für Gesundheit Jens Spahn federführend vorgestellten Nationalen Dekade gegen Krebs. Aber auch auf die bereits vorhandenen und in Zukunft nicht durch einen Impfstoff zu verhindernden Krebserkrankungen gilt es zu schauen und nach helfenden Therapieformen zu suchen.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Mit der Ende Januar 2019 gestarteten Nationalen Dekade gegen Krebs will das federführende Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit und zahlreichen Akteuren und Organisationen aus Wissenschaft, Medizin, Politik, Wirtschaft und Gesellschaft einen deutlich sichtbaren Beitrag zum Kampf gegen den Krebs leisten. Der Strategiekreis unter Leitung von Herrn Parlamentarischen Staatssekretär Thomas Rachel und dem Wissenschaftlichen Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Herrn Prof. Michael Baumann hat eine Gemeinsame Erklärung mit Zielen, Handlungsfeldern für die Dekade und ersten Beiträgen der Partner veröffentlicht und erste Arbeitsgruppen (zu großen ungelösten Fragen der Krebsforschung, zur Generierung von Wissen durch Vernetzung von Forschung und Versorgung sowie zu Prävention) eingerichtet. Ziel der Dekade ist es, dass jede Patientin und jeder Patient schnell und unabhängig vom Wohnort vom medizinischen Fortschritt profitieren können soll, der Anteil früh erkannter, heilbarer Krebserkrankungen soll messbar erhöht und die Prävention gestärkt werden.

1. Welche konkreten Maßnahmen plant die Bundesregierung, um die durch die Forschung gewonnenen Informationen über Prävention, Früherkennung, Diagnostik und innovativen Therapien von Krebs und anderen schwerwiegenden Erkrankungen, die mit dem krebserregenden EBV assoziiert sind, schneller und gezielter in der Patientenversorgung zugänglich zu machen, wie dies im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs als Anspruch formuliert wurde?

Die im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs eingerichteten drei Experten-Arbeitsgruppen haben im Frühjahr erstmalig getagt und sind derzeit dabei, die prioritären Handlungsfelder und Zielsetzungen abzustimmen und auf dieser Grundlage umsetzungsfähige Empfehlungen zur Weiterentwicklung der Krebsforschung und Krebsbekämpfung zu erarbeiten. Basierend auf diesen Ergebnissen wird die Bundesregierung konkrete Maßnahmen einleiten.

2. Wie positioniert sich die Bundesregierung dazu, EBV-assoziierte Erkrankungen in größerem Maße in der Öffentlichkeit zu thematisieren, um das Bewusstsein der Menschen dahingehend zu schärfen, und welche Maßnahmen ergreift sie diesbezüglich bereits?

Gezielte Maßnahmen zur Aufklärung der Öffentlichkeit über Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte Erkrankungen sind seitens der Bundesregierung derzeit nicht geplant.

3. Welche Erkenntnisse liegen der Bundesregierung über die Verbreitung des EBV in Deutschland und weltweit vor, und welche Bevölkerungsgruppen betrifft der EBV nach Kenntnis der Bundesregierung?

Das EBV ist ein Mitglied der Gruppe der weltweit sehr weit verbreiteten Herpesviren. Herpesviren verbleiben lebenslang im Organismus. Einer Studie zufolge beträgt die Seroprävalenz (Vorkommen von Antikörpern im Blut) von EBV in Deutschland bei kleinen Kindern (6 bis 38 Monate) 35 Prozent und 74 Prozent bei älteren Kindern bzw. Jugendlichen (bis 17 Jahre)¹. Weltweit tragen mehr als 90 Prozent der Bevölkerung meist völlig unbemerkt das Epstein-Barr-Virus in sich, und alle Bevölkerungsgruppen sind betroffen.

4. Welche Kenntnisse liegen der Bundesregierung über die Biologie des EBV und die molekularen Pathogenen EBV-assoziiierter Erkrankungen einschließlich Krebs vor?

Gegen EBV wird von gesunden Virusträgern eine intensive Immunantwort ausgebildet, die das Virus in den meisten Fällen dauerhaft unter Kontrolle hält. Bei Personen mit stark geschwächtem Immunsystem (z. B. nach Transplantationen oder bei AIDS-Erkrankung) kann dieser Immunschutz versagen, und es kann zu einer unkontrollierten Vermehrung von EBV-infizierten Zellen kommen. Die durch EBV hervorgerufenen Lymphome (Lymphdrüsentumore) nach einer Organtransplantation sind in ihrer Pathogenese relativ gut verstanden. Hier spielen gut charakterisierte virale Eiweiße und Nukleinsäuren eine bedeutende Rolle^{2,3}. Für die EBV-assoziierten Hals-Nasen-Rachen-Tumore sowie Magentumore ist die Pathogenese weitgehend unverstanden, es ist unklar, wie das Virus in die Tumorzellen gelangt². Des Weiteren ist die Rolle des Virus als Beitrag zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie Multiple Sklerose, gänzlich unbekannt⁴.

¹ Martro E et al.; Comparison of Human Herpesvirus 8 and Epstein-Barr Virus seropositivity among children in areas endemic and non-endemic for Kaposi's sarcoma. *Journal of Medical Virology* 2004; 72:126-131

² Rickinson AB, Kieff E. 2001. Epstein-Barr virus, p 2575-2627. *In* Knipe DM HP, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (ed), *Fields Virology*, vol 1. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

³ Young LS et al. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer*. 2016 Dec;16(12):789-802.

⁴ Ascherio A et al. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390:365-85.

5. Welche Erkenntnisse liegen der Bundesregierung über den prozentualen Anteil der auf EBV zurückzuführenden Tumorerkrankungen in Deutschland und weltweit vor?
6. Wie viele Menschen sterben nach Kenntnis der Bundesregierung jährlich am EBV in absoluten Zahlen und prozentual gesehen auf die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland und weltweit?

Die Fragen 5 und 6 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Die meisten Tumore werden nicht systematisch auf EBV untersucht, daher kann keine exakte Anzahl an EBV-assoziierten Tumoren für Deutschland angegeben werden.

Aus europäischen und amerikanischen Studien ist bekannt, dass etwa 8 bis 10 Prozent der Magenkarzinome, 30 Prozent der Hodgkin-Lymphome, 20 Prozent der Burkitt-Lymphome, 10 Prozent der großzelligen B-Zell-Lymphome, alle altersassoziierten Lymphome, 70 Prozent der HIV-assoziierten Lymphome sowie 70 Prozent der Lymphdrüsentumore nach einer Organtransplantation EBV-assoziiert sind^{2,3,5}. Weltweit werden ca. 1,8 Prozent aller Krebstodesfälle auf eine EBV-Infektion zurückgeführt, jährlich geschätzt 200 000 neue Fälle³.

7. Welche Maßnahmen plant die Bundesregierung zu ergreifen, um zur Verbesserung der Früherkennung von EBV und Krebs beizutragen?

Die Bundesregierung plant derzeit keine Maßnahmen, die speziell auf die Früherkennung von EBV ausgerichtet sind.

Die konkrete Ausgestaltung der Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung wurde vom Gesetzgeber der gemeinsamen Selbstverwaltung übertragen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat unter anderem die Aufgabe, die Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung, die die Versicherten beanspruchen können, in seinen Richtlinien zur Krebsfrüherkennung zu regeln. Hierfür ermittelt der G-BA den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Die Richtlinien des G-BA sind öffentlich auf den Internetseiten des G-BA zugänglich.

8. Welche Forschungsinstitute sind der Bundesregierung bekannt, die den EBV erforschen, und zu welcher Unterart des EBVs sind der Bundesregierung Projekte bekannt?

Die über das EBV forschenden Einrichtungen umfassen das Helmholtz Zentrum München (HMGU), die Technische Universität München (TUM), das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), die Charité Berlin, das Universitätsklinikum Erlangen und das Universitätsklinikum des Saarlandes. Ein Schwerpunkt der Forschung liegt in der Pathogenese EBV-assoziiierter Tumore, der Immunantwort, Therapie und Impfung (DKFZ, HMGU, TUM, DZIF). Im Rahmen der von der TUM koordinierten „IMMUC-Studie“ wird derzeit untersucht, welche EBV-Stämme für die infektiöse Mononukleose verantwortlich sind. Im Rahmen der Kooperation von DKFZ, HMGU und TUM konnte darüber hinaus kürzlich gezeigt werden, dass die genetische EBV-Heterogenität einen wichtigen Einfluss auf die Immunerkennung hat.

⁵ Healy JA et al. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390(Pt 1):315-37

9. In welcher Form fließen bereits Fördermittel der Bundesregierung in die Forschung, um die krebstreibende Wirkung des EBV näher zu erforschen?

Unter anderem werden über das BMBF, das DZIF und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Fördermittel bereitgestellt.

10. In welchem Umfang wird die Forschung zum EBV in Deutschland nach Kenntnissen der Bundesregierung jährlich gefördert?

Welcher Anteil entfällt dabei auf Mittel des Bundes?

Der Umfang der Förderung von Forschung zum EBV in Deutschland insbesondere für DKFZ, HMGU und DZIF beträgt jährlich etwa 4 Mio. Euro. Der Anteil des Bundes hieran beträgt 90 Prozent.

11. In welchem Umfang wird nach Kenntnis der Bundesregierung die IMMUC-Studie zu EBV gefördert?

Welcher Anteil entfällt dabei auf Mittel des Bundes?

Die „IMMUC-Studie“ wird vom DZIF mit insgesamt 1,1 Mio. Euro (2016 bis 2020) gefördert. Das DZIF wiederum wird zu 90 Prozent mit Bundesmitteln gefördert. Die Studie wird an der Kinderklinik der TUM koordiniert. Weitere mit Budget beteiligte Institutionen neben TUM und HMGU sind die MHH in Hannover, das DKFZ in Heidelberg und die Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Kofinanzierungen erfolgen durch die beteiligten Institutionen sowie Stiftungen.

12. Inwieweit plant die Bundesregierung die EBV-Forschung im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs in Zukunft zusätzlich mit öffentlichen Mitteln zu unterstützen?

13. Wie positioniert sich die Bundesregierung zu einer Aufnahme der EBV-Forschung in die Fördertöpfe der Dekade gegen Krebs?

Die Fragen 12 und 13 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs wurden Arbeitsgruppen mit Experten aus Wissenschaft, Versorgung und anderen relevanten Themenfeldern eingerichtet, u. a. um Handlungsempfehlungen als Grundlage für Initiativen und Maßnahmen der Partner der Dekade zu erarbeiten. Dazu wird auch eine verstärkte Förderung der Krebsforschung durch das BMBF im Rahmen offener Ausschreibungen für unterschiedliche Fragestellungen gehören.

14. Welche Kenntnisse hat die Bundesregierung bezüglich der Entwicklung eines Impfstoffes gegen EBV, und wie schätzt die Bundesregierung die daraus entstehende Möglichkeit ein, durch einen solchen Impfstoff Tumorerkrankungen zu vermeiden?

Die Zahl von EBV-Impfstoffkandidaten, die auf Grundlage der präklinischen Untersuchungen für eine klinische Anwendung in Betracht gezogen wurden, ist nach derzeitigem Stand sehr begrenzt. Die klinische Entwicklung eines EBV-Impfstoffs befindet sich somit noch in einem frühen Stadium. Bis ein wirksamer und sicherer Impfstoff zur Verfügung stehen wird, müssen zahlreiche weitere Studien durchgeführt werden. Die klinische Erprobung wird durch die sehr variablen Krankheitsbilder, die als Folge einer EBV-Infektion auftreten können, erschwert.

Eine Bestimmung des Schutzes eines zukünftigen EBV-Impfstoffs vor malignen Erkrankungen erfordert voraussichtlich große Probandenzahlen, die über einen langen Zeitraum nachverfolgt werden müssten.

15. Welche Schätzungen liegen der Bundesregierung über die Kosten eines zu entwickelnden Impfstoffs vor?

Der Bundesregierung liegen hierzu keine Erkenntnisse vor. Im Allgemeinen kann die Entwicklung eines neuartigen, sicheren und wirksamen Impfstoffs nach Kenntnis der Bundesregierung bis zu 20 Jahre dauern und bis zu eine Milliarde Euro kosten.

16. Welche Kenntnisse hat die Bundesregierung über verschiedene Unterarten bzw. Ausprägungen des EBV?

Je nach genetischer Gleichheit, kann auch das EBV in unterschiedliche Stämme eingeteilt werden. Viren, die Tumore im Nasenrachenraum hervorrufen können, bilden eine eigene Gruppe, für die restlichen Stämme kann eine spezifische Assoziation zu einer Erkrankung bisher nicht hergestellt werden.

17. Welche Kenntnisse hat die Bundesregierung zu den verschiedenen Stadien einer EBV-Erkrankung?

Die akute Erstinfektion verläuft in der Regel symptomarm, manchmal in Form eines grippalen Infektes. Wenn die Infektion im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter stattfindet, können stärkere Symptome auftreten, die als Pfeiffersches Drüsenfieber bekannt sind. Die Erkrankung klingt in der Regel nach einigen Wochen ab. Das EBV gehört zur Familie der Herpesviren. Diese verbleiben lebenslang im Organismus.

18. Welche Kenntnisse hat die Bundesregierung zu den langfristigen Folgen des EBV auf die Leistungsfähigkeit der Leber und Milz?

Mehr als 90 Prozent der Weltbevölkerung sind mit EBV infiziert. Bei den meisten dieser infizierten Personen bleibt die EBV-Infektion lebenslang symptomfrei. Im Rahmen des Pfeifferschen Drüsenfiebers kann es zu einer Schwellung der Milz und Leber und zu einer Ruptur des Organs mit entsprechendem Funktionsverlust kommen.

19. Welche Erkenntnisse hat die Bundesregierung über eine chronische Form des EBV?

Eine chronisch aktive EBV-Infektion kann über Monate anhalten und ein schweres Krankheitsgefühl verursachen. Im Rahmen dieser Erkrankung ist eine Transformation von Lymphozyten wie T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen durch EBV möglich, die die Ausbildung eines Lymphoms nach sich ziehen kann. Es können auch Leberentzündungen (Hepatitis) auftreten. Chronisch aktive EBV-Infektionen werden im Rahmen der „IMMUC-Studie“ untersucht.

20. Welche Spätfolgen, die aus einer EBV-Vorerkrankung stammen, sind der Bundesregierung bereits bekannt?
21. Welche Erkenntnisse liegen der Bundesregierung zur möglichen Assoziation von EBV und Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel Multipler Sklerose vor?

Die Fragen 20 und 21 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Verschiedene Studien zeigen, dass EBV-Infektionen ein Risikofaktor für einige Erkrankungen sein können. Hierzu gehören das Hodgkin-Lymphom⁶ und das multiple Myelom im Alter⁷. Auch tragen Individuen, die bereits mit EBV infiziert wurden, ein 16-fach erhöhtes Risiko, an multipler Sklerose zu erkranken. Falls die Vorgeschichte eines Pfeifferschen Drüsenfiebers besteht, steigt das Risiko auf das 30-fache an⁴.

22. Was ist der Bundesregierung zum Verbleib des EBV in den sogenannten B-Gedächtniszellen und B-Lymphozyten bekannt?

Etlliche wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass das EBV sehr effizient B-Lymphozyten infiziert und nach akuter Infektion in B-Zellen verbleibt³. Der Typ von B-Zellen, in denen das Virus verbleibt, wird jedoch diskutiert, wobei die Mehrheit der Studien einen Verbleib in Gedächtnis-B-Zellen beschreibt¹.

23. Welche Erkenntnisse liegen der Bundesregierung zum postinfektiösen CFS nach Pfeifferschem Drüsenfieber vor, und welche Maßnahmen werden getroffen, um diese schwere Erkrankung einerseits in den Fokus der Wissenschaft zu stellen und andererseits den Betroffenen durch angemessene Versorgungsstrukturen zu helfen?

Das EBV zählt zu den häufigsten infektiösen Auslösern des Chronic Fatigue Syndroms (CFS). Die Prävalenz von CFS nach einer EBV-Infektion wird für Deutschland derzeit unter anderem in der laufenden „IMMUC-Studie“ untersucht. Darüber hinaus werden aktuell zahlreiche klinische Daten von CFS-Patienten sowie Proben gesammelt, anhand derer durch die HMGU, die TUM und die LMU u. a. kausale Faktoren und therapeutische Ansatzpunkte der Erkrankung erforscht werden.

⁶ Hjalgrim H et al. N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1324-32. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis.

⁷ Bosseboeuf A et al. Monoclonal IgG in MGUS and multiple myeloma target infectious pathogens. J Clin Invest Insight 2017 Oct 5;2(19).

