https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/458

Gen-ethischer Informationsdienst

Gentherapie erfolgreich, Patient tot?

AutorIn
Uta Wagenmann

Eine im April vorgestellte Studie macht deutlich, dass gentherapeutische Versuche am Menschen nach wie vor nach dem Trial-and-Error-Prinzip verlaufen, wenn auch auf hohem Niveau. Zudem wirft der Umgang mit dem Tod eines Teilnehmers Licht hinter die Fassade des Helfens und Heilens, mit der sich der von Komplikationen gekennzeichnete Forschungsbereich im Wettbewerb um Mittel und Anerkennung gern in der Öffentlichkeit präsentieren lässt.

Berichte über negative Folgen von Gentherapiestudien würden der Forschung nicht schaden, so der Hannoveraner Professor Christopher Baum auf dem 12. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin Ende April diesen Jahres in Wiesbaden. Sie dürften deshalb auch nicht zurück gehalten werden. Appellierte der Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie damit an seine Kollegen? Oder wollte er mit diesem Credo doch eher die wissenschaftliche und moralische Korrektheit der Zunft demonstrieren? Die Antwort auf diese Fragen ist Spekulation, fest steht aber, dass kurz vor ihm ein Kollege, der Leiter einer vielbeachteten gentherapeutischen Studie am Frankfurter Georg-von-Speyer-Haus Dieter Hölzer, den Tod eines Probanden bekannt gegeben hatte.(1) Und es sprach nicht gerade für Transparenz, dass der Patient bereits zwei Wochen zuvor verstorben war, just zu einem Zeitpunkt, da die Ergebnisse des gentherapeutischen Versuches gerade als bahnbrechender Erfolg auch international gefeiert wurden.

Erfolgreiche gentherapeutische Studie...

Dafür schien es auch allen Grund zu geben allerdings schon im Januar nicht mehr uneingeschränkt. Bis dahin hatten beide erwachsenen Teilnehmer der Anfang 2004 begonnenen Studie ebenso wie das im Frühjahr 2005 in Zürich behandelte Kind hervorragend auf die genetische Intervention reagiert. Alle drei Probanden waren mit der sehr seltenen Septischen Granulomatose auf die Welt gekommen (siehe Kasten). Die beiden 25 und 26 Jahre alten Frankfurter Probanden hatten bereits mehrere lebensgefährliche Infektionen hinter sich; der ältere der beiden litt zum Zeitpunkt des gentherapeutischen Eingriffs an chronischen Leberabszessen infolge Pilzbefall, der damals 25-jährige an einem therapieresistenten Pilzbefall der Lunge und einer allgemeinen Störung der Wundheilung. Für beide Patienten war kein passender Knochenmarksspender gefunden worden. Bei dem gentherapeutischen Versuch im Frühjahr beziehungsweise Herbst 2004 werden den Probanden zunächst Blutstammzellen entnommen. Im Labor verbringen die ForscherInnen dann mit Hilfe eines inaktivierten Retrovirus aus der Maus ein funktionierendes Gen in die Stammzellen; als nach fünf Tagen etwa vierzig Prozent der Blutstammzellen genetisch modifiziert sind, werden sie zurück ins Blut der Patienten übertragen. Kurz vor der Transfusion der genveränderten Zellen werden beide Patienten außerdem mit einer "milden Chemotherapie" behandelt, um die Blutstammzellen mit funktionsgestörtem Gen im

Körper der Patienten zu reduzieren und so den prozentualen Anteil der genveränderten Stammzellen nach Übertragung an der Gesamtzahl der Blutzellen und damit die Wahrscheinlichkeit ihrer Ansiedlung zu erhöhen.(2) Zunächst wird das Versuchsziel erreicht: Die gentechnisch veränderten Stammzellen siedeln sich dauerhaft im Körper der Patienten an, vermehren sich und differenzieren sich zu Phagozyten aus. In den ersten Wochen nach der Rückübertragung liegt der Anteil der mit dem funktionsfähigen Gen ausgestatteten Blutstammzellen bei den beiden Probanden bei 15 bis 35 Prozent.(3) Nach Angaben der Ärzte genügen fünf Prozent für die Wiederherstellung der Immunabwehr.

...geheilte Patienten?

Auch der Zustand der Patienten bessert sich deutlich. Innerhalb weniger Wochen nach der Übertragung klingen die schweren Bakterien- und Pilzinfektionen bei beiden Probanden ganz oder teilweise ab. Die Leberabszesse des 26jährigen sind fünfzig Tage nach der Stammzellübertragung röntgenologisch nicht mehr nachweisbar; die medikamentöse antibakterielle Therapie wird wenig später ganz abgesetzt, ohne dass die Infektionen der Leber wiederkehren. Auch der 25-jährige ist ein Jahr nach seiner Behandlung nahezu beschwerdefrei. Besonders augenfällig ist der therapeutische Erfolg bei dem im Frühjahr 2005 am Universitätsspital Zürich notbehandelten fünfjährigen Kind: Bei ihm war eine durch Pilzbefall bedingte Infektion der Lunge zum Rückenmarkskanal durchgebrochen und hatte eine Querschnittslähmung nach sich gezogen. Wenige Wochen nach der Übertragung der genetisch veränderten Blutstammzellen verschwindet der Pilzbefall ganz und die neurologischen Beschwerden klingen allmählich ab. Begeistert berichten die Zeitungen ein Jahr nach der Behandlung, dass er auf einem Bein stehen und kurzzeitig Fußball spielen kann. Zu diesem Zeitpunkt, im April 2006, steht die Studie im Fokus der medialen Aufmerksamkeit. Sie hat auch international in der so genannten Fachwelt große Beachtung gefunden, nachdem die Ergebnisse am 3. April in der Zeitschrift Nature Medicine Online veröffentlicht wurden. Die Frankfurter Allgemeine spricht von einem "Glanzpunkt in der Gentherapie", die Financial Times Deutschland von einem "Durchbruch".(4) Heilung mit Genen ist doch machbar, das ist die mit den Studienergebnissen in die Öffentlichkeit transportierte Botschaft. Dass diese Botschaft ankommt, ist den Gentherapeuten offensichtlich so wichtig, dass sie den Zustand des Probanden, der als erster in die Studie aufgenommen worden war, nicht erwähnen. Als das Frankfurter Team am 5. April eine Pressekonferenz abhält, um die Erfolge der Studie vorzustellen, als die Wissenschaftler stolz Blutwerte und Heilungserfolge präsentieren, liegt einer der beiden Patienten, um die es geht, bereits mit schweren Infektionen im Krankenhaus.(5) Wenig später erleidet er einen plötzlichen Darmdurchbruch; es kommt zu schweren Infektionen des Bauchraumes, in der Folge zu einem septischen Schock und einem Multiorganversagen. Der Patient verstirbt am 10. April, fünf Tage nach der viel beachteten Pressekonferenz.

Schale Beteuerungen

Der Patient habe zum Zeitpunkt der Pressekonferenz kurz vor seiner Entlassung gestanden, beteuert Christoph von Kalle, Heidelberger Gentherapeut und einer der Leiter der Frankfurter Gentherapiestudie, einige Wochen später gegenüber der Wochenzeitung Die Zeit. Auch Dieter Hölzer weist Vorwürfe zurück. Er sei nicht in erster Linie der Presse verantwortlich, wird Hölzer in dem Artikel zitiert, sondern "den Patienten, den Angehörigen und den Aufsichtsbehörden", die sofort über den plötzlichen Tod informiert worden seien. Der Todesfall sei also nicht vertuscht worden.(6) Unabhängig vom Wahrheitsgehalt der beiden Rechtfertigungen haben sie einen schalen Beigeschmack. Übereinstimmenden Presseberichten zufolge kämpfte der Patient Anfang April, zum Zeitpunkt der Pressekonferenz, bereits seit über vier Monaten mit verschiedenen Infektionen: Im Januar 2006 war bei ihm nach einer Zahnoperation eine Kieferentzündung aufgetreten. Als die Infektion im Abklingen begriffen war, hatte sich die Milz vergrößert und wurde wegen Komplikationen entfernt. Wenig später entzündete sich der Dickdarm, was dann den Darmdurchbruch nach sich zog.(7) Selbst wenn der Proband zum Zeitpunkt der Pressekonferenz aus dem Krankenhaus entlassen werden sollte seine Beschwerden hätten zumindest Erwähnung finden müssen. Auch Dieter Hölzers Entrüstung ist nicht ganz angebracht. Zumindest gelegentlich scheint es ihm recht wichtig zu sein, was

Medien berichten und was nicht. Nach Recherchen der Süddeutschen Zeitung jedenfalls hatte er am 18. April, eine Woche vor Bekanntwerden des Todesfalls, im Vorgespräch für einen Beitrag in der Regionalsendung "17:30 live" des Fernsehsenders SAT1 über den Frankfurter Gentherapie-Versuch den Tod des Patienten erwähnt. "Es sei aber besprochen worden, diese Information aus dem Beitrag auszuklammern", gibt die SZ einen Mitarbeiter des Senders wider, "da die Todesursache unklar war".(8) Besonders fragwürdig ist das Auftreten der Frankfurter Gentherapeuten in der Öffentlichkeit aber, als sie am 28.April den Tod des Probanden in einer Pressemitteilung bekannt geben. "Wir sind zutiefst bestürzt", lässt sich Manuel Grez, einer der Leiter der Studie, siebzehn Tage nach dem Ableben des Patienten zitieren. Er wolle "den Angehörigen des Patienten unsere aufrichtige Anteilnahme aussprechen".(9) Nachdem nicht nur Grez in den Wochen zuvor wiederholt Interviews zum Erfolg des Versuchs gegeben hatte, in denen der Tod des Patienten mit keiner Silbe erwähnt wurde, ist diese Wortwahl wohl nur als zynisch zu bezeichnen.

Unklare Ursachen

Eine Erklärung dafür, dass die Gentherapeuten in der Öffentlichkeit auf so wenig vertrauenerweckende Weise mit dem Tod eines Patienten umgehen, ist sicher der Erfolgsdruck, der auf ihrem Forschungsgebiet lastet. Weil "die Gentherapie", einst Hoffnungsträger einer neuen Medizin und nebenbei Akzeptanzbeschaffer für Genom- und molekularbiologische Forschung, immer wieder Misserfolge zu verzeichnen hat, geht es bei der Vorstellung von Studienergebnissen zwischen den Zeilen immer auch um den grundsätzlichen Beweis, dass der Ansatz sinnvoll ist. Nach wie vor treten aber immer wieder unerwartete Komplikationen auf, obwohl sich Forschungsprojekte längst hauptsächlich auf seltene monogenetische Erkrankungen beschränken (10) [siehe Kasten 1: Zielkrankheiten des gentherapeutischen Ansatzes]. Die schon fast als stümperhaft zu bezeichnende Öffentlichkeitsarbeit der Frankfurter Arbeitsgruppe macht deutlich, dass auch Gentherapeuten trotz sorgfältigster Planung, klinischer Prüfung und Durchführung von Studien jederzeit mit unangenehmen Überraschungen rechnen. Offensichtlich konnte wochenlang niemand auch nur im Ansatz ausschließen, dass die genmodifizierten Zellen die den Tod verursachenden Entwicklungen angestoßen haben. "Woran der Patient gestorben ist, wissen wir inzwischen", so Dieter Hölzer einen Monat nach dem Todesfall. "Jetzt erwarten wir Aufschluss darüber, wie es zu diesem Krankheitsgeschehen kam. Und wir müssen bis zur vollständigen Aufklärung auch in Betracht ziehen, dass sich in den gentherapeutisch veränderten Zellen Vorgänge abgespielt haben könnten, die für den Patienten ungünstig sind."(11)

Grundsätzliches Dilemma

Die vollständige Aufklärung wird, so sie überhaupt gelingt, zumindest noch ein Weilchen dauern. Die zuletzt angenommenen Ursachen der in einer französischen Gentherapiestudie vor nunmehr vier Jahren aufgetretenen Leukämiefälle bei Kleinkindern beispielsweise sind durch kürzlich veröffentlichte Untersuchungen einmal mehr widerlegt worden; die Diskussion ist noch längst nicht beendet [siehe Kasten 2: Auswahl gentherapeutischer Studien]. Das Dilemma des gentherapeutischen Ansatzes liegt in den Defiziten der molekularen Biologie begründet. Während man die Vorgänge in der einzelnen Zelle relativ detailgenau erklären und immer wieder auch punktuell beeinflussen kann, ist das Zusammenwirken der Zellen schon weniger übersichtlich; der lebendige Körper, der Mensch als Ganzes ist nicht einmal mehr ein Rätsel er ist aus dem Blickfeld verschwunden. Gerade deshalb ist der Ausgang gentherapeutischer Studien so ungewiss. Dass bei klinischen Versuchen am Menschen im Wesentlichen immer noch das Trial-and-Error-Prinzip zur Anwendung kommt, zeigt die Frankfurter Studie jedenfalls anschaulich. So berichtete die Arbeitsgruppe davon, dass 150 Tage nach der Stammzellübertragung die Anzahl der funktionsfähigen Zellen plötzlich sprunghaft zunahm. Ihr Anteil lag damals bei sechzig beziehungsweise fünfzig Prozent. Da das Risiko einer Leukämie nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurden keine weiteren Patienten mit der Methode behandelt. Kurz darauf pendelte sich die Anzahl der genmodifizierten Zellen auf ein "stabiles Plateau" ein. Die Frankfurter Arbeitsgruppe erklärte den plötzlichen Anstieg mit der nicht vorhersehbaren Aktivierung von drei Genen, die das Zellwachstum stimulierten, durch das als Fähre genutzte Retrovirus. Die Stabilisierung der Anzahl der Zellen hingegen wurde nicht erklärt, sondern zumindest öffentlich lediglich als positive

Entwicklung hingenommen.(12) Vielleicht liegt hier ein Untersuchungsansatz. Denn als der Proband starb, funktionierten nur noch wenige genveränderte Blutstammzellen. "Die meisten der gentechnisch veränderten weißen Blutzellen haben ihre Funktion teils oder vollständig verloren", so das Frankfurter Forschungs-team in einer Pressemitteilung Ende Mai. "Bedauerlicherweise hat die Anzahl der restlichen funktionsfähigen genkorrigierten weißen Blutzellen nicht mehr ausgereicht, Keime einer Infektion dieser Schwere noch erfolgreich zu bekämpfen."(13)

Fußnoten

Fußnoten

1. Zitiert nach einem Bericht der Süddeutschen Zeitung vom 10.5.06. Christopher Baum ist Spezialist für retrovirale Genfähren und wird von der von Dieter Hölzer repräsentierten Arbeitsgruppe in einer Kurzvorstellung der Frankfurter Gentherapie-Studie als "herausragender Diskussionspartner" hervorgehoben. (Vgl. www.georg-speyer-haus.de/Gentherapie/So matischeGentherapie.pdf, S.7).
2. Vgl. Kurzbericht der Frankfurter Arbeitsgruppe, www.georg-speyer-haus.de/Gentherapie/SomatischeGe…, S.3.
3. Ebda., S.4.
4. FAZ, 3.4.06; FTD, 3.4.06.
5. SZ, 10.5.06.
6. Vgl. Die Zeit, 24.5.06.
7. Vgl. SZ, 10.5.06; Die Zeit, 24.5.06.
8. Vgl. SZ, 10.5.06.
9. Pressemitteilung der Frankfurter Arbeitsgruppe, 28.4.06, www.georg-speyer-haus.de.
10. Zudem wird die Forschung zumindest in der Bundesrepublik zu großen Teilen aus öffentlichen Mitteln finanziert, bei der Frankfurter Gentherapie-Studie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung aufgelegten Programm "Innovative Therapien" im Rahmen des Gesundheitforschungsprogramms. Allein aus diesem Programm erhielten die Frankfurter Gentherapeuten für den Zeitraum 2004 2009 mehr als eine halbe Million Euro. Insgesamt wurden laut Manuel Grez vom Georg-Speyer-Haus für Vorbereitung und Durchführung des Versuchs 1,5 Millionen Euro aufgewändet. Vgl. "Erste Heilung mit Gentherapie", Interview mit Manuel Grez, Financial Times Deutschland, 4.4.06.
11. SZ, 10.5.06.
12. Pressemitteilung des Forschungsteams vom 3.4.06, www.georg-speyer-haus.de.
13. Presseerklärung des Forschungsteams, 23.5.06, www.georg-speyer-haus.de.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 176 vom Juni 2006
Seite 32 - 35