

**Antwort
der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Ursula Fischer und der Gruppe
der PDS/Linke Liste
— Drucksache 12/4478 —**

Gentherapie-Versuche in Deutschland

Nachdem in den USA, Italien und Frankreich bereits verschiedene Versuche der (somatischen) Gentherapie angelaufen sind, bereiten sich nun auch deutsche Institute und der Pharmakonzern Boehringer/Ingelheim auf ihre ersten Versuche am Menschen vor.

Das deutsche Gentechnikgesetz regelt gentherapeutische Eingriffe am Menschen bisher nicht. Aus dem „Bericht über den Regelungsbedarf auf den Gebieten der Genomanalyse im Gesundheitsbereich und der Gentherapie“ geht hervor, daß die Bundesregierung für Letztere noch „Gesetzgebungsbedarf“ sieht.

1. Ist der Bundesregierung bekannt, wie viele Institute oder Chemieunternehmen derzeit eine Gentherapie vorbereiten?
Wenn ja, welche?

Der Bundesregierung ist bekannt, daß im Laufe des Jahres 1993 eine klinische, somatische Gentherapie-Studie (Phase I-Studie) am Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg durchgeführt werden soll. Des weiteren sind am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, an der Universität Bonn, der Universität München sowie am Max-Delbrück-Centrum in Berlin-Buch somatische Gentherapie-Verfahren für den mittelfristigen Einsatz in der Klinik in Vorbereitung. Auch die Pharmazeutische Industrie arbeitet an Projekten, die für den klinischen Einsatz der somatischen Gentherapie Verwendung finden können.

2. Hält die Bundesregierung das Gentechnikgesetz als Gesetzesrahmen für Gentherapie-Versuche mittlerweile für ausreichend?

- a) Wenn ja, womit begründet die Bundesregierung diesen Auffassungswandel?
- b) Wenn nein, wann will sie die zusätzlichen rechtlichen Regelungen schaffen?

Bei der Durchführung somatischer Gentherapie-Vorhaben ist zwischen den gentechnischen Arbeiten, die im Labor durchgeführt werden (z. B. Erzeugung in-vitro neu kombinierter Vektoren oder gentechnisch veränderter Zellen) und der unmittelbaren Anwendung der somatischen Gentherapie am Menschen zu unterscheiden.

Die gentechnischen Arbeiten im Labor werden durch das Genetikgesetz und seine Verordnungen erfaßt. Dagegen unterliegt die unmittelbare Anwendung der somatischen Gentherapie am Menschen neben den Regeln des ärztlichen Heileingriffs den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gentherapie von 1989 sowie – sofern sie den Zweck verfolgt, über den einzelnen Anwendungsfall hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen oder diagnostischen Wert einer Behandlung zu gewinnen – den Kriterien für die klinische Prüfung. Vor jeder Behandlung ist die Zustimmung einer Ethikkommission einzuholen.

Gegenwärtig sieht die Bundesregierung keinen akuten Handlungsbedarf für die Schaffung zusätzlicher Regelungen. Der Bundesminister für Gesundheit hat für Mai dieses Jahres die Bundesländer-Arbeitsgruppe „Gentherapie“ zu ihrer konstituierenden Sitzung einberufen, die u. a. auch den mittelfristigen Handlungsbedarf dieser Frage überprüft.

- 3. Sollten nach Auffassung der Bundesregierung die Gentherapie-Versuche unterbleiben, solange keine gesetzliche Regelung besteht?

Wenn ja, wie will die Bundesregierung dies erreichen?

Wie in der Antwort zu Frage 2 bereits ausgeführt, greifen die bestehenden Regelungen. Es besteht kein Anlaß, die Erprobung der somatischen Gentherapie an deutschen Kliniken zu unterbinden.

- 4. Liegen der Bundesregierung Erkenntnisse oder Erfahrungsberichte über den Verlauf und Erfolg von Gentherapie-Versuchen im Ausland vor?
 - a) Wenn ja, welche Erfolge wurden erzielt?
 - b) Wenn nein, gibt es solche Berichte?

Ergebnisse der im Ausland durchgeföhrten somatischen Gentherapie-Studien wurden bisher vereinzelt in der medizinischen und zellbiologischen/molekularbiologischen Fachliteratur veröffentlicht und diskutiert sowie auf Fachtagungen vorgetragen. Dabei wurden u. a. Erfolge bei der Behandlung der erblichen Immunschwäche (ADA-Defizienz) berichtet. Eine abschließende Beurteilung der somatischen Gentherapie ist – wie bei jeder neuen medizinischen Behandlungsmethode – erst im Verlauf möglich.

5. Hält die Bundesregierung es nicht für sinnvoll – angesichts der Tragweite von Versuchen an Menschen – die Ergebnisse der Versuche im Ausland abzuwarten, bevor solche in Deutschland begonnen werden?

Die Bundesregierung hält eine solche Frage für nicht sinnvoll, da es nach ihrer Auffassung keinen Unterschied zwischen Patienten in Deutschland und anderswo auf der Welt gibt.

Gerade aufgrund unserer hochentwickelten Technologie und des sehr hohen medizinischen Standards in Deutschland haben auch wir einen Beitrag zur sicheren Fortentwicklung dieser neuen Behandlungsmethode zu leisten. Anderen die alleinige Verantwortung aufzubürden, wäre der falsche Schritt. Außerdem darf auch den schwerkranken Patienten in Deutschland, die nach konventionellen Methoden der Medizin erfolglos behandelt wurden, eine möglicherweise erfolgversprechende experimentelle Heilmethode – wie die somatische Gentherapie – nicht vorenthalten werden.

In der Öffentlichkeit wird häufig (auch vom Bundesministerium für Gesundheit) der Krankheitsverlauf eines Kindes mit „ADA-Defekt“ aus den USA genannt, wenn es darum geht, einen angeblich positiv verlaufenden Versuch der Gentherapie zu dokumentieren.

6. Ist der Bundesregierung bekannt, daß dieses betreffende Kind parallel zu der Gentherapie mit tierischen Präparaten behandelt wurde, insofern also eine gesicherte Aussage über den Grund der Verbesserung des Gesundheitszustandes nicht gemacht werden kann?

Die Literatur berichtet von zwei in den USA mittels somatischer Gentherapie erfolgreich behandelten ADA-Patienten. Beiden Kindern wurden bereits vor Beginn der Studie wöchentlich das häufig für die Behandlung der ADA-Defizienz eingesetzte Präparat PEG-ADA injiziert (Enzym-Substitutionstherapie). Die Patienten zeigten jedoch daraufhin, trotz anfänglichen Teilerfolgs, leider eine nur unvollständige Immunrekonstitution.

Sie erhielten deswegen eine somatische Gentherapie, d. h. in diesem Falle Injektionen ihrer eigenen, in-vitro durch Einführen des ADA-Gens gentechnisch veränderten, reifen T-Lymphozyten. Gleichzeitig wurde die Gabe von PEG-ADA zunächst fortgesetzt, da zu Beginn der Behandlung mit somatischer Gentherapie der Prozentsatz ADA-produzierender T-Lymphozyten naturgemäß erst gering ist. Der Prozentsatz steigt später jedoch auf ein ausreichendes Maß an, so daß auf das Medikament ganz verzichtet werden kann.

Beide mit somatischer Gentherapie behandelten Kinder zeigen eine bis heute anhaltende signifikante Verbesserung ihres Immunzustandes.

7. Ist der Bundesregierung bekannt, daß die Gentherapie bei diesem Kind ständig wiederholt werden muß, da es nicht gelang, die Therapie an Stammzellen durchzuführen?

In der angesprochenen Studie ist das ADA-Gen bewußt in die reifen T-Lymphozyten der Patienten eingeführt worden. T-Lymphozyten besitzen eine begrenzte Lebensdauer. Dies trifft auch für die in die Patienten eingeführten ADA-produzierenden T-Zellen zu. Die Injektion muß daher nach gegenwärtiger Einschätzung in knapp halbjährigen Abständen wiederholt werden.

Die Aussage, daß es nicht gelang, das Gen in Blut-Stammzellen einzuführen, ist unzutreffend, da Stammzelltherapie im angesprochenen Protokoll nicht vorgesehen war. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß Studien, bei denen das ADA-Gen in Stammzellen eingebracht werden soll, bereits begonnen haben.

8. Ist der Bundesregierung bekannt, daß dieser ADA-Mangel statistisch auf der Welt nur höchstens 100mal vorkommt, ein eventuell positiver Verlauf dieser Gentherapie kaum eine Aussage über die Chancen der Gentherapie generell zuläßt?

Es trifft zu, daß die ADA-Defizienz eine seltene Erkrankung ist. Auch Patienten mit seltenen Erkrankungen muß die Medizin Hilfe zukommen lassen. Die somatische Gentherapie hat einen Weg zur effektiven Behandlung der ADA-Defizienz aufgezeigt.

Grundlegende Erkenntnisse über das Potential einer Behandlungsmethode – wie der somatischen Gentherapie – lassen sich auch anhand weniger Fallbeispiele bei selteneren Erkrankungen gewinnen. Während der erwähnten ADA-Gentherapie-Studien sind Methoden zur Anwendung gekommen und auf ihre Qualität und Effektivität überprüft worden, die auch bei anderen somatischen Gentherapie-Vorhaben eingesetzt werden. Daher können die im Verlauf der ADA-Studien erhaltenen Ergebnisse durchaus eine Voraussage über die Wirksamkeit dieser Methoden bei anderen Therapie-Vorhaben zulassen.

9. Ist in Anbetracht dieser Tatsachen die Rückenmarktransplantation für einen ADA-Mangel nicht die viel gefahrlosere und erfolgversprechendere Behandlungsmethode?

Da eine Rückenmarktransplantation medizinisch keinen Sinn macht, abgesehen davon, daß sie technisch nicht durchführbar ist, geht die Bundesregierung davon aus, daß hier die Knochenmarktransplantation gemeint ist.

Die derzeitige Methode der Wahl zur Therapie der ADA-Defizienz ist die sog. allogene Knochenmarktransplantation. Sie kann jedoch nur bei einem Drittel der unter ADA-Defizienz leidenden Patienten durchgeführt werden, da keine passenden Spender zur Verfügung stehen. Und selbst dann zeigt sie nur eine Heilungsrate von etwa 70 %. Voraussetzung für eine Transplantation ist eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem System der Gewebsantigene (HLA-System) des Spenders und des Empfängers. Ist diese nicht in ausreichendem Maße gegeben, so vermitteln die übertragenen Zellen im Organismus des Empfängers

Immunreaktionen und bilden spezifische, gegen den Wirt gerichtete Antikörper (graft versus host reaction) oder der Wirt, d. h. der Körper des Patienten entwickelt eine Immunantwort gegen das Transplantat (host versus graft reaction) mit ähnlichen schwerwiegenden Folgen der Transplantatabstoßung.

10. Hält es die Bundesregierung für vertretbar, daß die Vorbereitungen (einschl. der Vorprüfung am „Mäusemodell“) z.B. des Gentherapieversuches in Freiburg in Sicherheitsstufe 1 – d. h. rechtlich definiert „ohne Risiko“ – stattfinden, und daß darüber hinaus die eigentliche Injektion nicht einmal dem Gentechnikgesetz unterliegt?

Nach dem Gentechnikgesetz und seinen Verordnungen entsprechen die in der Frage angesprochenen Arbeiten der Sicherheitsstufe 1. Da von ihnen kein Risiko für Mensch und Umwelt ausgeht, ist für ihre Durchführung die Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 1 völlig ausreichend.

Die unmittelbare Anwendung somatischer Gentherapie-Verfahren am Menschen unterliegt nicht dem Gentechnikgesetz. Für die Injektion DNA-transplantiert Zellen in den menschlichen Körper gelten die in der Antwort zu Frage 2 angegebenen Regelungen. Damit ist derzeit ein ausreichender Rahmen für die somatische Gentherapie gegeben.

Druck: Thenée Druck, 5300 Bonn 1, Telefon 917810

Alleinvertrieb: Verlag Dr. Hans Heger, Postfach 201363, Herderstraße 56, 5300 Bonn 2, Telefon (0228) 363551, Telefax (0228) 361275
ISSN 0722-8333