



VERSLAG: EERSTE GERAPPORTEERDE STERFGEVAL TEN GEVOLGE VAN GENTHERAPIE

J.C. Dumon, M. Sneyers et W. Moens

INHOUD

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hoofdstuk I: Klinisch geval..... | 2 |
| Inleiding..... | 2 |
| Gedeeltelijk gebrek aan ornithine transcarbamylase..... | 2 |
| Klinisch protocol..... | 2 |
| Klinisch geval..... | 3 |
| Reglementair aspect..... | 4 |
| Besluit..... | 4 |
| Referenties..... | 5 |
| Informatie over het sterfgeval..... | 5 |
| « News » op het internet..... | 5 |
| Berichten en publicaties van het RAC/de FDA..... | 5 |
| Ingesloten literatuur..... | 7 |
| Hoofdstuk II: Implicaties..... | 8 |
| Inleiding..... | 8 |
| Voorgeschiedenis van de klinische proef..... | 8 |
| Reacties van onderzoekers en leden van het RAC op het persbericht over het sterfgeval..... | 9 |
| Acties van de FDA en van het RAC..... | 10 |
| Oprichting van het « Public Health Subcommittee » in de Amerikaanse Senaat..... | 12 |
| Spontane stopzetting van klinische proeven van gentherapie..... | 13 |
| Ethische evaluatie van de gentherapie..... | 13 |
| Gevolgen in de VS..... | 14 |
| Referenties..... | 15 |
| Referenties op Internet..... | 15 |
| Referenties op papier..... | 15 |

Hoofdstuk I: Klinisch geval

Inleiding

In de loop van de maand december hebben wij in de literatuur (3-5) en via het internet (1-2) vernomen dat een patiënt is overleden aan de gevolgen van de inspuiting van een adenovirale vector. Dit gebeurde in het kader van een klinische proef van gentherapie die werd uitgevoerd aan de universiteit van Pennsylvania. *De Dienst Bioveiligheid en Biotechnologie (SBB) en de Bioveiligheidsraad zijn verplicht advies te geven voor de toelating van nieuwe protocollen of amendementen van klinische protocollen van gentherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van dit vectortype. De SBB heeft daarom een brief verstuurd naar het Amerikaanse « Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) » waarin meer informatie over het sterfgeval werd gevraagd. Hoewel het RAC de brief niet beantwoordde, de tussenkomst van de Amerikaanse ambassade te Brussel ten spijt, heeft de SBB de beschikbare informatie kunnen inwinnen. Onderhavig verslag biedt een synthese van deze informatie.*

Gedeeltelijk gebrek aan ornithine transcarbamylase

Met deze proef werd de pathologie getest die is gekenmerkt door een gedeeltelijk gebrek aan ornithine transcarbamylase (OCT), een enzym van de mitochondriale matrix die tijdens de ureumcyclus optreedt. Deze genetische pathologie vloeit voort uit een genmutatie van OCT die bij de hemizygoten de hepatische productie van OCT 80 à 90% vermindert. Deze leverdeficiëntie ontwikkelt zich in de prille kinderjaren en leidt tot een opeenstapeling van ammoniak in het bloed en in de hersenen, wat uitmondt in een fatale hyper-ammoniakale encefalopathie, indien niet wordt ingegrepen. De pathologie gaat ook gepaard met een opeenstapeling van glutamine in het bloed en met een abnormaal hoge urinaire uitscheiding van orootzuur. De klassieke behandeling voor deze pathologie is de toediening van L-Citrulline en een streng eiwitdieet. In bepaalde gevallen kan levertransplantatie worden overwogen (27). Er moet worden opgemerkt dat deze patiënten bijzonder gevoelig zijn voor om het even welke infectie (17). Gentherapie is sinds kort een therapeutische aanpak geworden voor de beschreven pathologie.

Klinisch protocol

De klinische proef waarvan sprake was een proef van fase I die werd uitgevoerd in het ziekenhuis van de universiteit van Pennsylvania (General Clinical Research Center) en in het Children's National Medical Center, met als hoofdonderzoeker Dr. Mark L. Batshaw en mede-onderzoekers Dr. James M. Wilson en Dr. Steven Raper. Op 04/12/1995 keurde het

Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) de proef goed onder referentie ORDA 9512-139 (28) en ID UPSM-FDR001529. Voor de klinische proef werd gebruik gemaakt van een adenovirale vector defectief voor gen E1 van het adenovirus (transcriptiefactor die nodig is voor de replicatie van het adenovirus), en met een temperatuursgevoelige mutatie van gen E2. Deze vector brengt het menselijke gen van OCT tot expressie. Dosissen van 1×10^8 tot 3×10^9 eenheden infectieuze deeltjes/kg (2×10^{10} tot 6×10^{11} virale deeltjes/kg) werden via een catheter in één van de vertakkingen van de leverslagader ingespoten. De bijzondere "inclusion criteria" van de patiënten in het experiment bepaalden dat de pathologie ten minste één maand stabiel moet zijn, dat de concentratie ammoniak in het bloed lager moet zijn dan $70 \mu\text{M}$ en dat het gehalte aan anti-adenovirusneutraliserende antilichamen lager moet liggen dan 1280. Er moet worden opgemerkt dat in de "exclusion criteria" werd aanbevolen om patiënten met virale hepatitis, aids of actieve tuberculose niet in aanmerking te nemen voor de klinische proef (28).

Klinisch geval

Jesse Gelsing, een patiënt van 18 jaar, was de achttiende patiënt die vrijwillig aan deze klinische proef (14) onder referentie OCT.019 deelnam (10). Op 13 september 1999 werden 3.8×10^{13} virale deeltjes in de patiënt ingespoten (3×10^9 eenheden van infectieuze deeltjes/kg) (4). Na de inspuiting ontwikkelde de patiënt al gauw koorts tot 40°C (13) die gepaard ging met tachycardie, misselijkheid, braken en spierpijn (13). Er is ook snel een leveraandoening opgetreden (10) die gepaard ging met een verspreide intravasculaire stolling. Binnen de 48 uur was de patiënt aan de beterhand (11), maar na twee dagen viel hij alsnog in coma (9) en ontwikkelde hij respiratoire benauwdheid (ARDS) waarvoor kunstmatige ademhaling nodig was (13). De ernst van het klinisch beeld en de aantasting van de hersenen zetten de medici ertoe aan om de kunstmatige ademhaling te onderbreken (18). Vier dagen na de inspuiting werd de dood vastgesteld. Bij de autopsie werd infiltratie en ontsteking van de longen (18), evenals nier- en hersen-anoxie met aantasting van milt en lever waargenomen (16). Ter hoogte van het beenmerg werd tevens afwezigheid van precursorcellijnen van erythrocyten vastgesteld, alsook een afwijking wat betreft de rijping van de precursorlijnen van leukocyten (10). Dit kan in verband worden gebracht met een virale infectie door een parvovirus van type B19 (17). Uit het postmortem onderzoek dat de onderzoekers uitvoerden, is gebleken dat er geen menselijke fout is gemaakt (8) en de specifieke analyse van de batch van de vector die aan deze patiënt werd toegediend, heeft geen enkele bijzondere anomalie aan het licht gebracht (10). Tot besluit en volgens Dr. James Wilson is de patiënt overleden aan de gevolgen van de inspuiting van de vector (8). De inspuiting leidde tot een heftige immunoreactie (7) en tot een overdreven ontstekingsreactie (11) die talloze organen aantastte en de dood veroorzaakte (5).

Reglementair aspect

Zoals bepaald in bijlage M-VII-C van de « Guidelines for research involving recombinant DNA molecules : May 1999 » (24), uitgegeven door het « National Institute of Health (NIH) » van de Verenigde Staten van Amerika, rapporteerden de onderzoekers van deze klinische proef het sterfgeval aan de « Local Institutional Review Board », het « Institutional Biosafety Committee », het NIH Office of Recombinant DNA Activities (ORDA) en aan de « Food and Drug Administration » (FDA). Ten gevolge van het sterfgeval besliste de FDA op 10 oktober 1999 om twee klinische proeven op te schorten die waren aangevat door de onderneming Shering-Plough en waarbij voor de behandeling van kanker adenovirale vectoren werden gebruikt die gen P53 tot expressie brengen en die hetzij rechtstreeks in de lever, hetzij in een tak van de leverslagader werden ingespoten (6). Op 5 november 1999 herinnerde het « Department of Health & Human Services » van het RAC de sponsors en de hoofdonderzoekers van klinische proeven van genterapie aan hun plicht om het « Center for Biologics Evaluation Research (CBER) » van de FDA, evenals het ORDA van het NIH op de hoogte te brengen van alle ernstige neveneffecten die tijdens klinische proeven opgetreden waren (24). Het RAC organiseerde tevens een symposium waarop de veiligheidsproblemen, die verband houden met het gebruik van adenovirale vectoren, werden geëvalueerd (8 december 1999) (26). Na dit symposium¹ preciseerde het RAC dat elk ernstig neveneffect binnen de veertien dagen moest worden gerapporteerd, ongeacht het feit dat deze neveneffecten al dan niet het gevolg waren van de behandelde pathologie (19, 23). Het « Department of Health & Human Services » van het RAC eiste in een brief de dato 13 december 1999 en ter attentie van de verschillende inrichtingen die klinische proeven van genterapie uitvoeren, de opsomming van de neveneffecten die betrokken waren bij om het even welke klinische proef van genterapie (25). Wat uitermate omstreden blijft, zijn de uiteenlopende zienswijzen van enerzijds het RAC om de informatie over deze neveneffecten te verspreiden, en anderzijds de houding van de biotechnologische industrie die in naam van het concurrentiebeginsel meent dat deze wens om informatie onnodig en ongepast is (20, 21).

Besluit

Vanuit klinisch standpunt kan men praten over de opportuniteit om op zo'n zware manier (catheterisatie in de leverslagader) gebruik te maken van een recombinante adenovirale vector met transitorische expressie (2 tot 4 weken) voor de correctie van een congenitale enzymdeficiëntie. Het gebruik van dit type vector, waarvan de felle ontstekingsreactie bekend is,

¹ Waarvan de minuten helaas nog niet beschikbaar zijn.

lijkt ons meer gepast in het kader van een lokale behandeling tegen kanker. Wanneer de immuunreactie op dit type vector bovendien fataal kan zijn, is het belangrijk om alleen de patiënten te behandelen die een immuunsysteem hebben dat in staat is om een ontsteking tegen te werken of te minimaliseren. Als het schadelijke effect van de vector bovendien, zoals Dr. Wilson dacht, wordt versterkt door een virale co-infectie, dient de virale status van de patiënt te worden nagekeken alvorens een vector wordt gebruikt en indien dat het geval is, moeten isolatiemaatregelen worden getroffen om de patiënt te beschermen tegen infecties tijdens de therapie. Tot slot dient elk sterfgeval na klinische proeven van gentherapie naar ons gevoel dringend opnieuw te worden bekeken en moet in het bijzonder worden nagegaan of nog andere patiënten een klinisch beeld hebben ontwikkeld dat lijkt op dat van Jesse Gelsinger.

Tot slot lijkt het ons vanuit reglementair standpunt ten overstaan van het mondialisme en de toename van het aantal protocollen voor gentherapie en de traagheid van het publicatieprocédé belangrijk dat de verspreiding van de informatie over de ernstige neveneffecten van klinische proeven van gentherapie in real time wordt georganiseerd ten behoeve van de adviesorganen inzake veiligheid en ethiek.

Referenties

Informatie over het sterfgeval

1. Response to death in gene therapy trial
Cindy Le Mons and Mindy Rosen
National urea cycle disorders foundation
September 29, 1999
<http://www.nucdf.org/response.html>
2. First gene therapy related death
<http://www.hemophilia.org/research/news/gtxdeath.html>
3. Virus treatment questioned after gene therapy death. Sally Lehrman
Nature vol 401 7 October 1999, 517-518.
4. Thérapie génique : faut-il arrêter après le premier décès d'un patient traité ?
J. Mirenowicz, Médecine & Hygiène 57E année, 3 novembre 1999, p 2113.
5. Mémo. La recherche n°325 novembre 1999, p325.

« News » op het internet

6. FDA suspends 2 gene therapy studies after Penn death
Associated Press
October 12, 1999
<http://www.bostonherald.com/bostonherald/heath/gene10121999.html>

7. Death blamed on gene therapy
December 2, 1999 Jennifer Brown
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/1999/hl/gene_therapy_death_4html
8. Researchers say no error in gene therapy death-post
December 2, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991202/sc/health_gene_2.html
9. Death not blamed on gene therapy
December 2, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/19991202/hl/gene_therapy_death_2.html
10. Penn researchers report: preliminary findings reported on the death of Jesse Gelsinger
December 2, 1999
Source: University of Pennsylvania Health System
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991202/hl.wb_2.html
11. Penn researchers did not error in gene therapy death
December 2, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991202/hl/lwb_2.html
12. Researchers say no error in gene therapy death
December 3, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991203/sc/health_gene_6.html
13. Experts probe U.S. teen's death after gene therapy
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 8, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991208/sc/health_genetherapy_1.html
14. Man blames government in son's gene therapy death
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 8, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991208/sc/health_genetherapy_2.html
15. Gene therapy trial death raises question
December 9, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991209/hl/wb_6.html
16. Death of teen causes dismay, finger-pointing
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 9, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991209/sc/health_genetherapy_4.html
17. Scientists debate gene therapy death
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 9, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991209/sc/health_genetherapy_5.html
18. Gene therapy hearing starts
Paul Recer ap science writer
December 10, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/ap//19991210/sc/gene_therapy_8.html

19. Panel proposes gene therapy rules
Paul Recer ap science writer
December 10, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/19991210/sc/gene_therapy_10.html
20. Gene therapy death puzzles scientist, regulators
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 10, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991210/sc/health_genetherapy_7.html
21. Agencies, companies debates new gene therapy rules
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 13, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991213/sc/health_genetherapy_11.html
22. Patients keep faith despite gene therapy death
Maggie Fox, Health and Science Correspondent
December 13, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991213/sc/genetherapy_patients_5.html
23. Panel urges strict reporting of gene therapy trial complication
December 13, 1999
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/19991213/hl/dsc_12html

Berichten en publicaties van het RAC/de FDA

24. Serious Adverse Event Reporting Form, November 5, 1999, FDA Letter to IND Sponsors/Principal Investigators of Gene Transfer Clinical Trials Regarding Protocol Submission and Adverse Event Requirements in Adobe PDF.
25. Announcements/Important News, November 22, 1999, Letter from ORDA to All Institutions Conducting Human Gene Transfer Research Regarding Requirements for Reporting Serious Adverse Events
26. Announce meeting: National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee (RAC): Symposium and Meeting: December 8-10, 1999: Bethesda, Maryland. Agenda

Ingesloten literatuur

27. Ornithine Transcarbamylase Deficiency?
<http://www.aim4health.com/family/otc.htm>
28. Hum Gene Ther 1999 Sep 20; 10(14): 2419-37
Recombinant adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD).
Batshaw ML, Wilson JM, Raper S, Yudkoff M, Robinson MB.

Hoofdstuk II: Implicaties

Inleiding

In de geschiedenis van de geneeskunde speelt de genterapie een bijzonder rol omdat het wordt verondersteld een genezende en profylactische geneeskunde te zijn die één of meerdere ontregelde of defecte genen in meer dan 2000 gevallen van genetische aandoeningen, virale infecties of functionele deficiënties corrigeert.

Net zoals andere ontwikkelingsvormen in de geneeskunde, brengt genterapie complexe klinische, wetenschappelijke en socio-economische aspecten, maar ook nieuwe ethische aspecten met zich.

De genterapie ontwikkelt zich bovendien in een tijdperk waarin het publiek transparantie eist. Deze transparantie maakt bijgevolg een essentieel deel uit van de ontwikkeling van de biotechnologie. Onderhavig verslag is daar een weergave van.

Het bericht dat eind 1999 een patiënt was overleden aan de gevolgen van de toediening van een adenovirale vector van de derde generatie (Hoofdstuk I) heeft talloze vragen doen rijzen. Dit hoofdstuk maakt een analyse van de reacties en van de gevolgen van het onderzoek met betrekking tot dit sterfgeval.

Voorgeschiedenis van de klinische proef

De klinische proef van fase I ligt aan de basis van het sterfgeval en werd uitgevoerd in het "Clinical Research Center" van de universiteit van Pennsylvania en in het "Children's National Medical Center". De hoofdonderzoeker was Dr. Mark L. Batshaw en de mede-onderzoekers waren Dr. James M. Wilson en Dr. Steven Raper.

Het protocol streefde ernaar jonge volwassenen met een gedeeltelijk gebrek aan ornithine transcarbamylase (OCT) te behandelen door een adenovirale vector die codeert voor het menselijk gen van OCT in één van de vertakkingen van de leverslagader te spuiten (zie Hoofdstuk I).

De initialisatieprocedure van deze klinische proef was complex en het aanvankelijke protocol heeft een groot aantal amendementen ondergaan (56).

De onderzoekers stelden aanvankelijk voor om erg jonge kinderen te behandelen met een adenovirale vector van serotype 5 die is gekenmerkt door deletie van gen E1 van het adenovirus (transcriptiefactor die nodig is voor de replicatie van het adenovirus) en waarvan gen E2 een

temperatuursgevoelige mutatie droeg. Het protocol stipuleerde de inspuiting van de vector in één van de vertakkingen van de leverslagader.

Het controlecomité van de universiteit van Pennsylvania heeft om ethische redenen geweigerd deze proef door te laten gaan op jonge kinderen, aangezien de ouders omwille van hun familiale band met de patiënt onmogelijk een weloverwogen toestemming konden geven (49).

In december 1995 werd deze klinische proef aan het RAC voorgesteld.

Het wetenschappelijk comité van het RAC uitte meteen de volgende kritiek : « had men het recht om asymptomatische patiënten te behandelen » en « levercatheterisatie houdt risico's in ». Het RAC stelde de onderzoekers bijgevolg voor om de vector intraveneus in te spuiten. Na dit amendement keurde het RAC de klinische proef goed met 12 stemmen tegen 1 en 4 onthoudingen. Vervolgens werd de goedgekeurde klinische proef aan de FDA voorgelegd.

De FDA onderstreepte dat de inspuiting van een adenovirale vector via systemische weg de kiemcellen dreigde te besmetten en dus stelde de FDA de onderzoekers voor om met behulp van een murien model na te gaan of er inderdaad een risico was op een verticale overdracht van de vector.

In september 1998 beschreef Wilson J. de niet verticale overdracht van de vector in het tijdschrift « Human Gene Therapy » (96).

Uiteindelijk hebben de onderzoekers het gebruik van een adenovirale vector van de 'derde generatie' (E1, E3 en E4) met intrahepatische inspuiting voorgesteld.

Deze versie van het protocol werd door de FDA goedgekeurd (4, 11).

Reacties van onderzoekers en leden van het RAC op het persbericht over het sterfgeval

Het persbericht over het sterfgeval heeft onmiddellijk uiteenlopende reacties van de betrokken wetenschappelijke wereld en met name van de onderzoekers van de Amerikaanse gentherapie uitgelokt.

De onderzoekers (1-3) van het betrokken protocol, alsook Prof. F. Anderson van de universiteit van « Southern California » in Los Angeles (11) en Prof. L. Market van de afdeling pediatrie van de « Duke University of Medical School » (6), hebben dit sterfgeval voorgesteld als een tragische gebeurtenis die echter absoluut onvoorspelbaar was op basis van de gegevens van de klinische proeven van fase I en de preklinische gegevens die de literatuur bood (11,17). Deze onderzoekers hebben de patiënt vervolgens afgeschilderd als een held die had bijgedragen aan de vooruitgang van het klinisch onderzoek (6).

Op minder romaneske wijze hebben andere wetenschappers verschillende aspecten van het protocol bekritiseerd. Prof. R. Erickson van de universiteit van Arizona bracht de behandeling van asymptomatische patiënten ter sprake (4); Prof. T. Flotte van de universiteit van

Florida (19), Prof. M. Seashore van de universiteit van Yale en Prof. Erickson (5) uitten hun twijfels over het gebruik van een adenovirale vector voor dit type pathologieën (expressie van het therapeutisch transgen op korte termijn waarvoor opeenvolgende inspuitingen nodig zijn die dan een immuunreactie veroorzaken die het verhoopte genezende effect belemmeren, zie Hoofdstuk I en ref. 5, 22), terwijl bestaande stabiele en niet-immunogene alternatieven voor de vector nog niet zijn bestudeerd. Prof. J. Samulski herinnerde er ook aan dat levercatheterisatie altijd een geriskeerde medische handeling is en fataal kan zijn (4). Tot slot, Prof. I. Verma van het « Salk Institute » van Californië verklaarde dat de kwaliteitscriteria van de adenovirale vectoren op dit ogenblik niet strikt genoeg zijn (Hoofdstuk 1 : ref. 3, 33).

Acties van de FDA en van het RAC

Ingevolge de publieke informatie van dit sterfgeval, besliste de FDA om twee klinische proeven op te schorten die waren aangevat door de firma Shering-Plough en waarbij een beroep werd gedaan op adenovirale vectoren die hetzij in de leverslagader, hetzij rechtstreeks in de lever werden ingespoten (Hoofdstuk I en 9,10), alhoewel volgens Prof. S. Raper dergelijke inspuitingen in verschillende studies wel met succes waren uitgevoerd (6).

De experts van het RAC hebben op 8 december 1999 een bijeenkomst georganiseerd om alle preklinische en klinische gegevens te verzamelen teneinde de oorzaken van het overlijden te verduidelijken en om de veiligheidsproblemen te evalueren die verband houden met het gebruik van adenovirale vectoren (Hoofdstuk I). Op die bijeenkomst heeft Prof. J Wilson de omstandigheden van het overlijden uiteengezet (Hoofdstuk I) en gepreciseerd dat zijn team na de inspuiting een abnormaal hoge serumconcentratie van interleukine 6² bij de patiënt heeft vastgesteld (20). Prof. Wilson legde ook uit dat bij de autopsie de adenovirale vector en het transgen in alle organen van deze patiënt (inclusief de testikels) werden vastgesteld door PCR. Prof. Wilson besluit dat de adenovirale vectoren systemisch noch intrahepatisch mogen worden gebruikt, wat wordt bevestigd door Prof. S. Woo, voorzitter van de «American Society of Gene Therapy » (11).

De preklinische en klinische gegevens van de proef hebben op het RAC echter talloze vragen doen rijzen.

Het RAC verwijt de onderzoekers dat zij de patiënt toch in de studie hebben opgenomen, terwijl de concentratie ammoniak in zijn bloed te hoog was (21, 23, 24, 31) en de patiënt medisch niet stabiel was (29). De onderzoekers beweren dat de concentratie ammoniak in het bloed van de patiënt, op het ogenblik dat deze in aanmerking kwam voor de klinische proef, verenigbaar was met de criteria die hiervoor zijn beschreven in het protocol (11, 24). Het RAC verwijt de

²Ter herinnering, interleukine 6 is betrokken bij ARDS en de macrofagen (cellen die zijn betrokken bij de productie van interleukine 6) worden bijzonder gemakkelijk besmet door het adenovirus (20).

onderzoekers ook dat zij geen melding hebben gemaakt van de twee à vier apen die zijn overleden tijdens een preklinisch onderzoek, waarbij gebruik werd gemaakt van een adenovirale vector met een gehalte dat 20 maal hoger lag dan de adenovirale vectoren die zijn gebruikt voor de geïncrimineerde menselijke klinische proef (24, 28). De onderzoekers legden uit dat de adenovirale vector die bij de apen werd gebruikt een deletie van gen E1 droeg samen met een temperatuursgevoelige mutatie van gen E2, terwijl in de geïncrimineerde klinische proef gebruik werd gemaakt van een vector die naar hun gevoel relatief minder immuunproblemen inhield, met name een adenovirale vector van de derde generatie (E1, E3 en E4) (16, 18, 24, 71).

Tot slot verklaarde het RAC dat de onderzoekers niet op het gewenste ogenblik de vaststelling van een transitorische leveraantasting van stadium III bij drie van de behandelde patiënten aan de FDA hebben gerapporteerd (4, 18, 25).

De expert van de FDA, K. Zoon, besluit dat de impact van deze afwijkingen van het protocol op het sterfgeval zeker niet duidelijk is (24), maar dat de FDA de opname van patiënten zou hebben stopgezet indien zij zou zijn ingelicht van de neveneffecten die tijdens deze proef werden vastgesteld (28, 49).

Ingevolge de verwijten aan het adres van de onderzoekers van de klinische proef inzake OCT deficiëntie, heeft de FDA een enquête uitgevoerd op het « Institute for Human Gene Therapy » (IHGT) van de universiteit van Pennsylvania (34).

Uit deze enquête blijken 18 schendingen van het protocol te zijn gepleegd bij de uitvoering van de klinische proef. De voornaamste schendingen zijn (72) :

1. De patiënten waren niet ingelicht over de risico's die inherent zijn aan deze klinische proef (72).
2. De patiënten die de hoogste vectordosissen hebben gekregen, werden niet verwittigd van het feit dat geen enkel therapeutisch effect was vastgesteld bij de patiënten die waren behandeld met lagere vectordosissen (79, 64, 70).
3. Sommige patiënten (onder wie de overleden patiënt) hadden geen weloverwogen toestemming gegeven (72).
4. De overleden patiënt kwam niet in aanmerking voor het protocol van de klinische proef.
5. Er is sprake van een belangenconflict tussen de onderzoekers (J. Wilson) en een onderneming voor biotechnologie (Genova) (19)³.
6. Ernstige neveneffecten werden niet aan de FDA noch aan het RAC doorgegeven.

³ J. Wilson is oprichter en consultant van de onderneming Genova, die 20% van het budget voor het onderzoek van het IHGT leverde.

7. Er is een gebrek aan overeenstemming wat betreft de datums waarop de getuige en de patiënt de weloverwogen toestemming hebben ondertekend (40)⁴.
8. Inadequate en onvoldoende monitoring van de patiënten (48, 59).

De FDA heeft uiteindelijk beslist om elke nieuwe "inclusion" van patiënten in de klinische proeven geleid door het IHGT op te schorten (34, 35, 42). Bovendien verplicht de FDA Prof. Wilson zich te verantwoorden over deze schendingen van het protocol (40).

De voorzitter van de universiteit van Pennsylvania heeft meegedeeld dat hij met de FDA en het RAC wil samenwerken. Hij eiste de samenstelling van een extramuraal comité van wetenschappelijke experts om de klinische proeven van gentherapie die worden uitgevoerd door het IHGT opnieuw te evalueren (36, 62).

Oprichting van het « Public Health Subcommittee » in de Amerikaanse Senaat

Omdat klinische proeven van gentherapie uitgevoerd door het IHGT in twijfel werden getrokken, is in de Amerikaanse Senaat een subcomité opgericht om de bescherming van de patiënten die zijn opgenomen voor de klinische proef van gentherapie te evalueren en om het publiek weer vertrouwen in te boezemen wat betreft het nationaal programma voor gentherapie (45).

Een van de eerste eisen van dit comité was de lijst van alle neveneffecten die zijn vastgesteld in alle klinische proeven van gentherapie (36, 42).

Er is een lijst van 691 neveneffecten overhandigd, terwijl slechts 39 neveneffecten aan het RAC (NIH) zijn doorgegeven (41, 42, 52, 61). De verschillende schadelijke neveneffecten van het gebruik van adenovirale vectoren zijn :

1. ARDS ontwikkeld bij een patiënt met mucoviscidose, behandeld met een adenovirale vector in aërosol (1993) (16)
2. Transitorische leveraantasting van stadium III (18)
3. Stollingsstoornis met daling van de bloedconcentratie in plaatjes (14, 20, 40)
4. Hypotensie en tachycardie (40).

Er zijn ook enkele sterfgevallen gerapporteerd na klinische proeven om hartspierischemie te behandelen, maar deze sterfgevallen zijn toegeschreven aan de pathologie en niet aan de behandeling (12, 21).

⁴ In een klinische proef dient een getuige bij de weloverwogen toestemming te bevestigen dat de patiënt de klinische proef goed heeft begrepen.

Er zijn ook sterfgevallen vastgesteld na de behandeling van kanker, maar de onderzoekers hebben deze sterfgevallen toegeschreven aan de pathologie, ook al heeft de autopsie deze diagnose in de meeste gevallen niet kunnen bevestigen (41, 44, 47).

Het subcomité heeft het NIH (RAC) en de FDA verweten deze nevenwerkingen niet te hebben opgespoord (52, 53) en hun inspanningen niet op elkaar te hebben afgestemd (59). Op 9 februari 2000 bracht president Clinton de werking van het NIH en de FDA ter sprake en eiste hij een nieuwe evaluatie van de « guidelines » van de gentherapie (68) en een verduidelijking van de functie van de FDA en het NIH (51) teneinde de klinische proeven van gentherapie beter te kunnen superviseren (63).

Spontane stopzetting van klinische proeven van gentherapie

In deze context hebben sommige klinische en wetenschappelijke instellingen spontaan hun klinische proeven van gentherapie stopgezet.

Vanaf december 1999 stopte de vereniging « Cystic Foundation » twee klinische proeven waarbij gebruik werd gemaakt van het adenovirus als therapeutische vector (58).

Op 28 januari 2000 kondigde de vereniging « the Muscular Dystrophy » de opschorting aan van haar klinische proeven die werden uitgevoerd op het IHGT.

Prof. R. Junghans van de « Harvard University Medical School » in Boston kondigde de opschorting aan van klinische proeven met als doel de protocollen te herschrijven met de bedoeling patiënten met hartproblemen uit te sluiten (45).

In februari 2000 kondigde de heer Rosenblatt, voorzitter van het « Beth Israel Deaconess Medical Center » de tijdelijke stopzetting aan van verschillende klinische proeven van gentherapie die kanker, hemofilie en genetische deficiënties in stollingsfactoren behandelden (65).

Tot slot heeft de universiteit van Florida onlangs een klinische proef stopgezet waarbij gebruik werd gemaakt van een cationische liposoom (Allovectin-7) als therapeutische vector van de melanoom, ten gevolge van het resultaat van een autopsie die het overlijden aan de gevolgen van de pathologie niet kon bevestigen (81).

Ethische evaluatie van de gentherapie

Hoewel de bio-ethische evaluatie van klinische protocollen in België het erfdeel is van de erkende lokale ethische comités, is het niet minder waar dat de toelatingen voor klinische proeven van gentherapie die worden verleend krachtens de gewestelijke en/of federale reglementeringen voor bioveiligheid, dit zijn op voorwaarde dat de voorzitters van de

voornoemde comités de Bioveiligheidsraad certificeren dat de herziening van de dossiers vanuit bio-ethisch standpunt parallel en onafhankelijk van de evaluatie van de bioveiligheid is opgetreden.

De toekomstige GCP-richtlijn zal in die feitelijke situatie een Europese en Belgische wettelijke basis bieden en zal vooral een wettelijke medeverantwoordelijkheid geven aan de comités op het ogenblik dat over de toelating beslist wordt.

Bijgevolg en om te vermijden dat de Bioveiligheidsraad wordt beschuldigd van gebrek aan inzicht wat betreft de dossiers van gentherapie, is het nuttig om in het kort de essentiële referenties te documenteren die betrekking hebben op de gevolgen van de enquête inzake het beheer van de protocollen van gentherapie in de VS.

Gezien de bescheiden resultaten van de therapeutische effecten van gentherapie, zoals wordt bevestigd door Dr. A. Paterson, directrice van de FDA (23), en voor de veiligheid van de patiënten te zorgen (33), hebben voorstanders van de Amerikaanse medische ethiek het probleem aangekaart van de slechte informatie van de patiënten die in aanmerking komen voor de klinische proeven (50).

De "marketingtrend" die is vastgesteld in de ontwikkeling van gentherapie was de risico's tot een minimum te herleiden en het therapeutisch nut te vergroten en dit waarschijnlijk onder druk van de investeerders (60) en betrokken onderzoekers.

Voor Dr. A. Shamoo van de universiteit van Maryland houden therapeutische proeven van gentherapie niet meer risico's in dan andere klinische proeven (74), maar zoals Prof. V. Ramalingaswani eraan herinnerde, moeten de ethische waarden voorrang krijgen op de ontwikkeling van de nieuwe therapeutische technologie (75).

Wat betreft de sociologische aspecten van de gentherapie hebben sommige ethici een vrijwillig moratorium van elke klinische proef van gentherapie gevraagd (66).

Dit moratorium is door een Amerikaanse drukgroep (Foundation Economic Trends) aan het NIH voorgesteld, maar bleef tot op heden zonder gevolg (83, 85).

Gevolgen in de VS

Teneinde de veiligheid te garanderen van de patiënten die zijn opgenomen in de protocollen van gentherapie in de VS, zijn de volgende beslissingen en maatregelen genomen (77, 78, 94,95) :

De informatie met betrekking tot de klinische proeven van gentherapie moeten openbaar blijven (55).

Deze openbare informatie moet ook de neveneffecten vermelden die tijdens de proeven zijn vastgesteld (55, 57).

Deze informatie moet via een internetsite door het NIH worden verspreid (57).

De FDA en het NIH moeten ook de adequatie van de monitoring van de patiënten tijdens de proeven nagaan (79, 94).

Het NIH heeft zijn inspectiesysteem voor klinische proeven van gentherapie versterkt (60), de te inspecteren klinische proef mag op willekeurige basis worden gekozen (77, 94).

Het NIH moet zich vergewissen van de inachtneming van de plicht om elk neveneffect, al dan niet met betrekking tot de behandelde pathologie, door de onderzoekers te laten rapporteren (95).

Tot slot, het NIH en de FDA zullen symposiums over « Gene Transfer Safety » organiseren, met andere woorden kritische forums die de klinische en preklinische gegevens van het onderzoek inzake gentherapie analyseren.

Referenties

Referenties op Internet

(Gelieve gebruik te maken van de ingesloten 'papieren versie' aangezien de meeste "bookmarks" zijn achterhaald.)

1. Teen Dies Undergoing Gene Therapy, Washington Post 29-Sep-99
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/health/daily/sept99/gene29.htm>
2. Patient's death halts gene therapy study, Associated Press 29-Sep-99
<http://cnn.com/HEALTH/9909/29/gene.therapy.death.ap/index.html>
3. Patient Dies While Underdoing gene therapy, New York Times 29-Sep-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/092999sci-gene-therapy.html>
4. Penn gene therapy death leads to inquiries, Philadelphia Inquirer 30-Sep-99
http://www.phillynews.com/inquirer/99/Sep/30/front_page/GENE30.html
5. Gene Therapy Seen As Risky, Washington Post 30-Sep-99
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/health/sept99/gene30.htm>
6. Another Chance for Gene Therapy? Wired News 1-Oct-99
<http://www.wired.com/news/news/technology/medtech/story/22036.html>
7. A Promise Unfulfilled, New York Times 2-Oct-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/100299sci-week.html>
8. Good News, Bad News: The Mixed Bag of Research Advances, CNN Interactive 4-Oct-99
<http://cnn.com.health/bioethics/9910/research.advances/>
9. FDA suspends gene therapy studies after Penn death, Associated Press 11-Oct-99
<http://cnn.com/HEALTH/9910/11/genestudyhalted.ap/index.html>
10. Patient's Death Stops Gene Therapy Studies, New York Times 12-Oct-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/101299sci-gene-therapy.html>

11. After Gene Therapy Death, Investigators Ponder What Went Wrong, The Scientist 25-Oct-99
http://www.the-scientist.library.upenn.edu/yr1999/oct/smaglik_p1_991025.html
12. U.S. Moves to Require Disclosure of Gene Tests, New York Times 30-Oct-99
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/103099gen-therapy.html>
13. Gene therapy deaths hidden, 3-Nov-00.
http://abcnews.go.com:80/sections/living/DailyNews/genetherapy_000130.html.
14. A Death Puts Gene Therapy Under Increasing Scrutiny, New York Times 4-Nov-99.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/110499hth-gene-therapy.html>
15. Waiting to battle a disease again, Mother had hopes pinned on halted gene trial at Penn, Philadelphia Inquirer 6-Nov-99.
http://phillynews.com/inquirer/99/Nov/06/front_page/OTC06.htm
16. The Biotech Death of Jesse Gelsinger, New York Times Magazine 28-Nov-99.
<http://www.nytimes.com/library/magazine/home.19991128mag-stolberg.html>
17. New Information on Gene Patient's Death Fails to Resolve Mystery, New York Times 2-Dec-99.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/120299sci-gene-patient.html>
18. Researchers Claim No Error in Gene Therapy Death, Washington Post 2-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/national/feed/a6233-1999dec2.htm>
19. Penn gene therapy destroyed teen's lungs, Philadelphia Inquirer 2-Dec-99.
http://www.phillynews.com/inquirer/99/Dec/02/front_page/WILSON02.htm
20. How a worried medical team pinpointed what went wrong, Philadelphia Inquirer 2-Dec-99.
http://phillynews.com/inquirer/99/Dec/02/front_page/GENE02.htm
21. Methods faulted in fatal gene therapy, Washington Post 8-Dec-99.
<http://www.washingtonpodt.com/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?pagename=article&articleid=http://washingtonpaost.com/wp-dyn/articles/A28238-1999Dec7.html>
22. Gene Therapy: The Broken Promise?, ABC World News Tonight 8-Dec-99.
http://www.abcnews.go.com/onair/WorldNewsTonight/wnt_991208_CL_GeneTherapy_feature.html
23. Gene therapy hearing begins: Victim's father defend researchers, 8-Dec-99.
ABCNEWS.com.
24. Penn denies therapy lapse killed teen, Philadelphia Inquirer 9-Dec-99.
http://www.phillynews.com/inquirer/99/Dec/09/frot_page/GENE09.htm

25. Gene Researcher Defends Test on Teen, Washington Post 9-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?pagename=article&articleid=http://washingtonpost.com/wp-dyn/health/A33113-1999Dec8.html>
26. Tribute and Apologies in Gene Therapy Death, New York Times 10-Dec-99.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/121099hth-gene-therapy.html>
27. Researchers Apologize in Gene Treatment, Washington Post 10-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?pagename=article&articleid=http://washingtonpost.com/wp-dyn/health/A38548-1999Dec9.html>
28. Gene therapy researchers defend trial after death of patient, CNN 10-Dec-99.
<http://cnn.com/1999/HEALTH/12/10/gene.therapy.01/index.html>
29. New Rules for Gene Therapy, Associated Press 10-Dec-99.
ABCNEWS.com.
30. Gene Therapy Firms Resist Publicity, Washington Post 11-Dec-99.
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/WPlate/1999-12/11/0361-121199-idx.html>
31. Humility at the Frontier of Gene Therapy, US News Dec-99.
<http://www.usnews.com/usnews/issue/991220/therapy.htm>
32. NIH summit turns up heat on gene therapist, HMS Beagle 14-Dec-99.
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/68/daly/sreport#gene>
33. Aftermath of Tragedy: Researchers, government officials review gene therapy trials, The Scientist 10-Jan-00.
http://www.the-scientist.library.upenn.edu/yr2000/jan/halim_p6_000110.html
34. Government halts Penn gene therapy, Philadelphia Inquirer 22-Jan-99
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Jan/22/front_page/GENE22.htm
35. FDA suspends trials at gene-therapy lab, CNN 22-Jan-99.
<http://cnn.com/2000/HEALTH/01/22/gen.therapy/index.html>
36. Gene Therapy Ordered Halted at University, New York Times 22-Jan-00.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/012200sci.gene.research.html>
37. U. Pennsylvania responds to federal government's allegations of research protocol violations, 27-Jan-00.
<http://news.excite.com/news/uw/000127/university-education-123>
38. Youth's death shakes new field of gene experiments on humans, 27-Jan-00.
<http://www10.nytimes.com:80/library/national/science/012700sci-gene-therapy.html>
39. MDA suspends funding of gene therapy initiative, 28-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/pr/000128/az-md-a-gene-inititive>
40. Experts debate impact of FDA charges against Penn, 28-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/uw/000128/university-319>

41. Gene Test Deaths Not Reported promptly, Washington Post 31-Jan-00.
<http://washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A51427-2000Jan30.html>
42. Gene Therapy Under Fire: Senate Subcommittee Hearing to Focus on Oversight, ABC News 31-Jan-00.
http://abcnews.go.com/sections/living/DailyNews/genetherapy_000130.html
43. Senate Probes Gene Therapy Lab, Wired News 31-Jan-00.
<http://www.wired.com/news/technology/0,1282,33920,00.html>
44. Reports of gene therapy effects up, 31-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/ap/000131/17/gene-therapy>
45. Researchers scrutinize gene therapy, 31-Jan-00.
<http://news.exite.com/news/r/000131/04/science-science-genetherapy>
46. Gene Therapy Setback, Scientific American February issue.
<http://www.sciam.com/2000/0200issue/0200techbus5.html>
47. Deaths in gene test went unreported, 1-Feb-00.
<http://www.iht.com :80/IHT/TODAY/TUE/IN/gene.2.html>
48. Protecting patients in research trials, MSNBC 2-Feb-00.
<http://www.msnbc.com/news/365368.asp?cpl=1>
49. Penn gene-therapy subject feeling betrayed, Philadelphia Inquirer 2-Feb-00.
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Feb/02/front_page/DOLORES02.htm
50. Father of gene therapy participant says researchers acted 'irresponsibly', CNN 2-Feb-00.
<http://www.cnn.com/2000/HEALTH/02/02/gene.therapy.02/index.html>
51. A Mixed Record: Some Success for Gene Therapy, ABC News 2-Feb-00.
http://abcnews.go.com/sections/living/DailyNews/gene_hearing000202.html
52. Accusations in gene therapy death, 2-Feb-00.
<http://news.exite.com/news/ap/000202/16/gene-therapy-teen>
53. Agency failed to monitor patients in gene research, 2-Feb-00.
<http://www10.nytimes.com :80/library/national/science/health/020200hth-gene-therapy.html>
54. Harmonized reporting of serious adverse events in gene therapy trials urged by the American society of gene therapy, 2-Feb-00.
<http://news.exite.com/news/pr/000202/wi-asgt-report>
55. An unknown risk: Father of patient who died testifies to congress, 2-Feb-00.
ABCNEWS.com.
56. Gene therapists misled him - U.S. victim's father, 2-Feb-00.
<http://biz.yahoo.com/rf/000202/bsp.html>
57. Congress told of more injuries in gene therapy trials, 2-Feb-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/nm/20000202/h1/lwb_6.html

58. Senators Press for Answers on Gene Therapy, New York Times 3-Feb-00.
<http://www.nytimes.com/library/national/science/health/020300hth-gene-therapy.html>
59. Gene-therapy guidelines unheeded, panel is told, Philadelphia Inquirer 3-Feb-00.
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Feb/03/front_page/GENE03.htm
60. Health agency pledges to boost gene therapy trials oversight, Baltimore Sun 3-Feb-00
http://www.sunspot.net/cgi-bin/gx.cgi/AppLogic+FTContentServer?section=news&pagename=story&story_id=1150220202700
61. Accusations in gene therapy death, 3-Feb-00.
<http://news.exite.com/news/ap/000203/02/gene-therapy-teen>
62. Board to review clinical trials, 3-Feb-00.
http://www.phillynews.com :80/daily_news/2000/Feb/03/local/GENE03.htm
[1](#)
63. His son, died in Penn experiment: Wasn't told gene work was risky, dad says, 3-Feb-00.
http://www.phillynews.com :80.daily_news/2000/Feb/03/national/GENE03.htm
64. Put light on gene therapy, 5-Feb-00.
<http://www.latimes.com :80/cgi-bin/print.cgi>
65. Mass. Gene therapy trials suspended, 7-feb-00.
http://dailynews.yahoo.com/h/ap/20000207/h1/gene_therapy_2.html
66. Medical ethicist says halt gene therapy, Boston Herald 8-Feb-00.
<http://www.bostonherald.com/bostonherald/health/gene02082000.htm>
67. More Gene Therapy Experiments are Suspended, Washington Post 8-Feb-00.
<http://washingtonpost.com/wp-dyn/health/A22266-2000Feb7.html>
68. President Clinton orders gene-therapy review move-up, Associated Press 9-Feb-00.
<http://phillynews.com/inquirer/2000/Feb/09/national/THERAPY09.htm>
69. Gene therapy errors went unreported, Washington Post 11-Feb-00.
<http://www.washingtonpost.com/wp-srv/Wplate/2000-02/11/1121-021100-idx.html>
70. Best hope or broken promise? 14-Feb-00.
<http://www.usnews.com :80/usnews/issue/000214/gene/htm>
71. Penn addresses FDA's shutdown of gene therapy, cites ambiguity, Philadelphia Inquirer 15-Feb-00.
http://www.phillynews.com/inquirer/2000/Feb/15/front_page/GENE15.htm
72. Gene therapy trials: pressing for answers, HMS Beagle 18-Feb-00.
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/72/viewpts/pressbox>
73. FDA erred in gene therapy suspension, San Francisco Chronicle 23-Feb-00.
© 2000 San Francisco Chronicle Page A21

74. Duke proceeds slowly with gene therapy research after Penn death, 23-Feb-00.
<http://news.excite.com :80/news/uw/000223/tech-202>
75. Ethical values should guide physicians, The Hindu 27-Feb-00.
<http://www.indiaserver.com :80/thehindu/2000/02/27/stories/0227000k.htm>
76. Gene-therapy consent HMS Beagle 3-Mar-00.
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/73/viewpts/letters#consent>
77. Regulators take steps to make gene therapy safer, Science Headlines 8-Mar-00.
http://dailynews.yahoo.com.hk/nm/20000308/sc/health_genetherapy_3.html
78. Federal agencies develop new safeguards for gene therapy, USA today 8-Mar-00.
<http://www.usatoday.com/usaonline/20000308/200796s.htm>
79. Monitoring gene therapy: Agencies propose more checks, meeting, abc NEWS.com 8-Mar-00.
<http://www.abcnews.go.com/sections/living/DailyNews/genetherapy000308.html>
80. FDA rule spurred by Penn: Gene therapy to be monitored for safety, The Inquirer 8-Mar-00.
http://www.phillynews.com/daily_news/2000/Mar/08/national/GENE08.htm
81. Two gene therapy studies halted, Washington Post 9-Mar-00.
<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A35551-2000Mar8.html>
82. St. Jude halts two more gene therapy trials, Health Headlines 9-Mar-00.
http://dailynews.yahoo.com/hk/nm/20000309/hl/wb_6.html
83. Gene therapy panel doesn't vote, Health Headlines 10-Mar-00
http://dailynews.yahoo.com/hk/ap/20000310/hl/gene_therapy_22.html
84. Parents plead for gene therapy for daughter, The Inquirer 10-Mar-00.
http://phillynews.com :80/daily_news/2000/Mar/10/national/GENE10.htm
85. U.S. experts reject halt to gene therapy, Science Headlines 10-Mar-00.
http://dailynews.yahoo.com/hk/nm/20000310/sc/health_genetherapy_5.html
86. St. Jude halts two more neuroblastoma gene therapy trials, Newsline Reuters Health Information 11-Mar-00.
<http://jama.ama-assn.org :80/special/hiv/newsline/reuters/03107802.htm>
87. On gene therapy, American Scientist May/June 1999
<http://www.scienceweek.com/search/reports1/gastamp.htm>
88. Humility at the frontier. A comeuppance for genetic therapy. Cannon A, US News World Rep, 1999 Dec 20; 127(24): 60.
89. Jesse Gelsinger. 3-Dec-99
<http://www.med.upenn.edu/ihgt/jesse.html>
90. Preliminary findings reported on the death of Jesse Gelsinger. 3-Dec-99
<http://www.med.upenn.edu/ihgt.findings.html>

Referenties op papier

91. Tighter watch urged on adenoviral vector... Paul Smaglik, Nature vol 402, 16 December 1999, 707.
92. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Eliot Marshall, Science, vol 286, 17 December 1999, 2244-2245.
93. Researchers and regulators reflects on first gene therapy death. Tom Hollon, Nature Medicine vol 6 January 2000, 6.
94. Initiatives cited to protect gene therapy trial patients, 13-Mar-00 pp26-27
95. Statement of Amy Patterson, M.D. Director office of Biotechnology Activities National Institutes of Health, Department of Health and Human Services before the Subcommittee on Public Health Committee on Health, Education, Labor and Pensions, United States Senate, February 2, 2000
96. Evaluating the potential of germ line transmission after intravenous administration of recombinant adenovirus in the C3H mouse. Ye X, Gao GP, Pabin C, Raper SE, Wilson JM. Hum Gene Ther 1998 Sep 20; 9(14): 2135-42