

Medizinisch-ethische Richtlinien zur somatischen Gentherapie am Menschen

Nach der Erst-Publikation dieser Richtlinien vor einem Jahr erhielten wir in der Vernehmlassungsfrist einige – vergleichsweise wenige – Zuschriften, die Änderungen des vorgelegten Textes anregten. Ferner zeigte die Diskussion im Vorfeld der Abstimmung über die «Genschutz-Initiative» Befürchtungen und Missverständnisse auf, die in unserer Bevölkerung anscheinend weit verbreitet sind. Alle diese Gesichtspunkte hat die Subkommission bei der Überarbeitung der Richtlinien mit grosser Sorgfalt in Betracht gezogen und in die heute präsentierte Fassung eingearbeitet. Die grundsätzlichen Aussagen wurden dadurch nicht verändert.

Der Senat hat diesen Richtlinien an seiner Sitzung vom 3. Juni 1998 seine Zustimmung erteilt, womit sie erlassen sind.

Die neuesten Erfahrungen in der Praxis bestätigen die von der Subkommission vorausgesehene Entwicklung, dass beim heutigen Stand des Wissens und Könnens die Behandlung von Malignomen mit gentechnisch veränderten Zellen im Vordergrund steht; ähnliche Bestrebungen scheinen auf dem Gebiet von Infektionskrankheiten (Malaria, Aids u.a.) erfolgversprechend. Dagegen ist die gentechnische Heilung von monogenen angeborenen Erkrankungen, die man vor einem Jahrzehnt als Musterbeispiel anführte, bedeutend schwieriger als vermutet und deswegen nach wie vor ungelöst. Die gelegentlich geäusserte Vermutung, Krebs und Aids würden lediglich aus Opportunitätsgründen als mögliche Indikationen vorgeschoben, ist deswegen unberechtigt. Auch die Erwähnung des Potentials gentechnischer Therapien für Entwicklungsländer (die von Verfechtern der «Genschutz-Initiative» als Verlierer in diesem neuen Spiel der Pharma-Grossmächte hingestellt wurden) ist mit den bereits weit entwickelten DNS-Impfstoffen durchaus real.

Wir sind deswegen überzeugt, dass unsere in die Zukunft weisenden Richtlinien Ärzten und Forschern auf diesem neuen Gebiet nützliche Dienste leisten werden, weil gerade bei neuen medizinischen Handlungen mit ihren vielen Unbekannten eine sorgfältige Beurteilung der ethischen Gesichtspunkte unabdingbar ist. Dabei ist hervorzuheben, dass die geltenden gesetzlichen Vorschriften (Beurteilung der biologischen Sicherheit durch die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit, EFBS; Beachtung des Datenschutzgesetzes vom 1. Juli 1993 sowie eventuelle lokale Verordnungen einzelner Kantone) wie auch zu erwartende weitere Regelungen mit Gesetzeskraft selbstverständlich einzuhalten sind.

Prof. E. R. Weibel (Präsident der SAMW)

Prof. W. H. Hitzig (Präsident der Zentralen Ethikkommission der SAMW)

¹ Der Einfachheit halber gilt in diesem Text die männliche Bezeichnung für beide Geschlechter.

1. Präambel

Diese Richtlinien wenden sich an alle mit gentherapeutischen Projekten konfrontierten Ethikkommissionen und Medizinalpersonen. Unter *somatischer*² Gentherapie am Menschen versteht man in heilender oder vorbeugender Absicht durchgeführte Eingriffe in die *Erbsubstanz* von Körperzellen (eine genauere Umschreibung erfolgt unter Ziffer 2. Geltungsbereich). Artikel 24^{novus} der Bundesverfassung macht die wichtige Einschränkung, dass direkte Eingriffe in die Erbsubstanz der *Keimbahn*, das heisst also Veränderungen mit dem Ziel, sie an nachfolgende Generationen weiterzugeben, verboten sind. Unbeabsichtigte Keimbahnveränderungen, wie sie auch bei akzeptierten Behandlungen (*Chemotherapie*, *Strahlentherapie*) vorkommen können, werden von diesem Verbot nicht erfasst. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschliesslich auf die somatische Gentherapie.

Mit der Gentherapie werden hohe Erwartungen in Bereichen verbunden, die der Medizin bis anhin nicht oder nur unbefriedigend zugänglich waren: *Erbkrankheiten*, *Aids*, *Krebs*. Eine rege weltweite Forschungstätigkeit ist im Begriff, Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen der Gentherapie abzutasten. Gleichzeitig lehnen einzelne Gruppen der Gesellschaft *gentechnische* Eingriffe grundsätzlich ab. Die grösste Befürchtung besteht darin, dass die Gentherapie zur genetischen «Verbesserung» oder «Neukonstruktion» des Menschen missbraucht werden könnte.

Bei einer Beurteilung der Gentherapie verdienen folgende Gesichtspunkte besondere Beachtung: Die Entwicklung der Gentherapie erfordert grosse Investitionen; schon in einem frühen Stadium bestimmen deshalb materielle Interessen Konzeption und Prioritätssetzung von *klinischen Versuchen*. Die Förderung der Gesundheit verlangt nicht nur einen gesicherten Fortgang der Forschung, sondern auch einen Schutz der Betroffenen vor Missbrauch im Interesse Dritter. Das Risiko einer ungewollten Veränderung der Keimbahn oder einer Gefährdung der Umwelt muss umfassend abgeschätzt werden, was eine langfristige Nachkontrolle voraussetzt; dabei müssen die Belange des Datenschutzes berücksichtigt werden. Zudem wirft die Gentherapie als technisch hochentwickelter Bereich der Medizin schwierige Gerechtigkeitsfragen auf.

2. Geltungsbereich

Unter humanmedizinischer Gentherapie verstehen wir eine mit *therapeutischer* oder *prophylaktischer Zielsetzung* vorgenommene Veränderung am *genetischen Programm* von Zellen. Diese kann erfolgen, indem entweder einzelne Gene im menschlichen Körper in ihrer Struktur oder Funktion gezielt und langfristig verändert oder indem mit gentechnischen Methoden erzeugte *Nukleinsäuresequenzen* in den menschlichen Körper eingebracht werden. Bei der somatischen Gentherapie ist die Vererbbarkeit der eingeführten genetischen Veränderung weder ein Ziel, noch ist sie erwünscht; es muss jede Anstrengung unternommen werden, um eine Keimbahnveränderung zu vermeiden; die Auswirkungen sollen grundsätzlich auf das behandelte Individuum beschränkt bleiben.

Nicht zur somatischen Gentherapie gehören folgende Eingriffe:

- a) Organ-, Gewebe- und Zell-Transplantationen, sofern am Spendergewebe vor der Einpflanzung keine genetischen Veränderungen vorgenommen wurden;
- b) Radio- und Zytostatikatherapie sowie Therapie mit Nukleosidanalogen;
- c) Behandlungen mit gentechnisch hergestellten Medikamenten;
- d) Therapeutische Modulation der Genexpression.

² Kursiv gesetzte Wörter sind im Glossar erklärt.

3. Grundsätze

Gentherapie ist nur unter folgenden Bedingungen zulässig:

- 3.1 Die Richtlinien der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften über *Forschungsuntersuchungen am Menschen* sind befolgt.
- 3.2 Die Eidgenössische Fachkommission für Biologische Sicherheit (EFBS) hat das vorgeschlagene Verfahren wissenschaftlich und technisch beurteilt und gebilligt. Das Ergebnis dieser Prüfung und deren Begründung muss allen Berechtigten in geeigneter Form zugänglich sein.
- 3.3 Der Schutz der Vertraulichkeit über persönliche *genetische Daten* der Behandelten ist garantiert.
- 3.4 Eine Nachkontrolle der Auswirkungen ist durch eine zentrale Stelle langfristig gewährleistet.
- 3.5 Es muss eine *medizinische Indikation* vorliegen. Eine somatische Gentherapie ist nur dann vorzuziehen, wenn sie gegenüber konventionellen Verfahren bezüglich Prognose, Risiken und Lebensqualität zumindest vergleichbar ist und in Zukunft deutliche Vorteile erwarten lässt.
- 3.6 Risiken müssen in einem vertretbaren Verhältnis zu den Heilungs- und Linderungschancen und zur Schwere der Krankheit stehen. Insbesondere das Risiko einer unbeabsichtigten Keimbahnveränderung in Nebenfolge ist so klein wie möglich zu halten und angemessen zu gewichten.
- 3.7 Die Betroffenen oder deren gesetzliche Vertreter wurden ausreichend über das Wesen der geplanten Behandlung und über mögliche Risiken informiert und haben im Wissen darüber der Behandlung frei zugestimmt.

4. Kommentar

ad 1 Präambel:

Nur ein kleiner Teil der Menschheit wird vorderhand einen Nutzen aus der somatischen Gentherapie ziehen. Eine Benachteiligung der Entwicklungsländer im Gesundheitsbereich könnte durch besondere Förderung der Forschung nach kostengünstigen Verfahren vermieden werden. Zukünftige Entwicklungen lassen hoffen, dass aufgrund weiterer Fortschritte z.B. kostengünstige und tropenfeste Impfstoffe erhältlich werden. Ein anderer Weg, die Kluft zwischen Industrie- und Entwicklungsländern allmählich zu schliessen, ist auf diesem wie auf anderen Gebieten nicht praktikabel.

ad 2 Geltungsbereich:

Eine eindeutige Definition der Gentherapie ist schwierig, da man einerseits alle noch denkbaren Entwicklungen auf diesem Gebiet miteinfassen möchte, andererseits aber längst bewährte Verfahren nicht neu reglementieren will.

- So wird zum Beispiel eine Änderung am genetischen Programm von Zellen auch durch gewisse *Lebendimpfstoffe* (z.B. *Poliomyelitis*, Gelbfieber) bewirkt, ohne dass man diese seit 40 Jahren praktizierte Impfung zur Gentherapie rechnen kann. Dagegen sollen
-

- Impfungen mit reiner DNS, die zu einer vorübergehenden *Umprogrammierung* einzelner Körperzellen führen, zur Gentherapie geschlagen werden.
- Eine Aktivierung oder Abschaltung von Genen kann durch Medikamente erfolgen wie *Hormone* oder *Zytokine*, was man nicht unter Gentherapie subsumieren möchte, während der Einsatz von chemisch modifizierter *Ribonukleinsäure RNS* wie z.B. *Anti-sense RNS* zur Gentherapie gerechnet werden soll.
- Die *Implantation* von Zellen oder Organen, an denen genetische Veränderungen vorgenommen wurden, fällt unter den Begriff Gentherapie, auch wenn die Zellen des Patienten selbst dabei keine genetische Veränderung erfahren.
- Die genetische Modifikation von Zellen menschlichen Ursprungs *in vitro* wird als solche noch nicht zur Gentherapie gerechnet, sondern erst dann, wenn die modifizierten Zellen in einen menschlichen Organismus integriert werden.

ad 3 Grundsätze:

ad 3.1: Noch sind die mit Gentherapie erzielten tatsächlichen Heilerfolge bescheiden. Es lässt sich voraussehen, dass auf absehbare Zeit jeder gentherapeutische Ansatz eine Forschungsuntersuchung am Menschen darstellen wird und somit unter die entsprechenden Richtlinien der SAMW fällt.

ad 3.2: Auch eine rein technische Prüfung, die nur die Sicherheitsaspekte zu beurteilen hat, kommt nicht ohne Güterabwägung von Risiken gegen Nutzen aus. Es ist darum wichtig, dass die zuständigen Ethikkommissionen und die direkt Beteiligten (auch die zu behandelnden Kranken) die Überlegungen kennen, welche die EFBS im Einzelfall zu einem Unbedenklichkeitsattest geführt haben.

ad 3.3: Genetische Daten sind besonders schützenswert, da sie Konsequenzen für das ganze Leben des Individuums haben können.

ad 3.4: Folgen, die mehrere Jahre brauchen, um *klinisch manifest* oder erkennbar zu werden, können nur erfasst werden, wenn Nachkontrollen gewährleistet sind und in einer zentralen Registrierung für die Schweiz alle gentherapeutischen Versuche am Menschen hinterlegt werden. Nachkontrollen mit *eugenischer Zielsetzung* sind unstatthaft.

ad 3.5: Diese an sich selbstverständliche Forderung, die für alle medizinischen Eingriffe gilt, ist hier besonders wichtig, weil vorausgesehen werden kann, dass sich die Indikationen zur Gentherapie im Lauf der Zeit ändern werden. Man wird in einer ersten Phase nur schwere Krankheiten mit Gentherapie angehen wollen. Später wird man zweifellos auch leichtere Erkrankungen in Betracht ziehen, wobei man sich einer Grenze nähern wird, wo es eher um «Verbesserung» als um «Heilung» oder «Linderung» gehen könnte. Diese Grenze sollte nicht überschritten werden. Der Ehrgeiz, eine neue Therapieform anzuwenden, soll weder Ärzte noch Patienten dazu verführen, um jeden Preis mit Gentherapie einen Heilerfolg zu erreichen, wo herkömmliche Verfahren zur Verfügung stehen.

ad 3.6: Unerwünschte Auswirkungen auf die Keimbahn sind auch bei grösster Sorgfalt nicht restlos auszuschliessen. Die blosse Möglichkeit einer Keimbahnveränderung in Nebenfolge stellt für sich allein jedoch kein absolutes Hindernis für die ethische Vertretbarkeit einer Gentherapie dar. Es gibt anerkannte Behandlungsmethoden, z.B. Strahlentherapie oder *zytotoxische* Chemotherapie, bei denen die Möglichkeit von Keimbahnveränderungen in Kauf genommen wird.

ad 3.7: Auch das eine selbstverständliche Forderung. Sie erlangt insofern besonderes Gewicht, weil Gentherapie neu, unvertraut, komplex und mit übertriebenen Erwartungen und Ängsten befrachtet ist. Es muss sichergestellt werden, dass die Betroffenen selbst über das Bescheid wissen, was mit ihnen passiert, so dass sie aufgeklärt ihre Einwilligung dazu haben geben können.

Mitglieder der für die Ausarbeitung dieser Richtlinien tätigen Subkommission:

Prof. J. Lindenmann, Zürich, Präsident; Prof. A. Cruchaud, Genève; Prof. O. Guillod, Neuchâtel; Prof. H. Halter, Luzern; PD Dr. Ursula Pia Jauch, Zürich (bis Mai 1996); PD Dr. C. Kind, St. Gallen; Frau Grada Lind-Keel, Worb; Dr. C. Rehmann-Sutter, Basel; Prof. D. Schorderet, Lausanne; Dr. Rosmarie Waldner, Zürich

Genehmigt vom Senat der SAMW am 3. Juni 1998.

Prof. W. H. Hitzig, Zürich (Präsident der Zentralen Ethikkommission)

Literatur*Richtlinien/Gesetze*

- SAMW. Richtlinien für Forschungsuntersuchungen am Menschen. Schweiz Ärztezeitung 1982;63:617-9. Revidierte Fassung Schweiz Ärztezeitung 1997;78:1585-92.
- SAMW. Richtlinien für genetische Untersuchungen am Menschen. Schweiz Ärztezeitung 1993;74:1449-53 (Ergänzung Schweiz Ärztezeitung 1994;75:144).
- SAMS. Medical-ethical Guidelines for Genetic Investigations in Humans. Schweiz Med Wochenschr 1994;124:974-9.
- SAMW. Richtlinien für die Organisation und Tätigkeit medizinisch-ethischer Kommissionen zur Beurteilung von Forschung am Menschen. Schweiz Ärztezeitung 1989;70:1743-5.
- Schweiz. Kommission für Biolog. Sicherheit in Forschung und Technik (SKBS). Richtlinien für das Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen. Sekretariat SKBS, Zürich, 1995.
- Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva 1993.
- European Commission, Secrétariat général, Groupe de Conseillers pour l'éthique de la Biotechnologie. Les aspects éthiques de la thérapie génique. Dossier de presse du 13 décembre 1994.
- Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG) vom 19. Juni 1992, Stand 1.1.1995.
- IKS-Reglement über die Heilmittel im klinischen Versuch vom 18.11.1993.
- Schweiz. Umweltschutzgesetz 5. Kapitel: Gentechnisch veränderte Erreger: Art. 1.3, Art. 2, 2-4, Art. 29, Art. 29 b, Art. 29 d.

Übersichten

- Bayertz K, Schmidtke J, Schreiber HL. Somatische Gentherapie. Medizinische, ethische und juristische Aspekte. Stuttgart 1995.
- Blau HM, Springer MJ. Gene therapy – a novel form of drug delivery. N Engl J Med 1995;333:1204-7.
- Chalmers DRC, Nicol D. Current regulation of human genetic research and therapy in Australia. First Turku-Congress on Genetic Ethics, Turku (Finland) 1995.
- Dorin J. Somatic gene therapy. Optimism tempered by reality. Br Med J 1996;312:323-4.
- Editorial: Gene therapy: when, and for what? Lancet 1995;345: 739-40.
-

- Gelzer J, Müller HJ. Gentherapie am Menschen, CIOMS Inuyama/Nagoya Deklaration 1995. Schweiz Ärztezeitung 1996;77:1245-6; La thérapie génique appliquée à l'homme, CIOMS Inuyama/Nagoya Déclaration 1995. Bull Med Suisses 1996;77:1476-7.
- Gentherapie. In: Die Bedeutung der Molekularbiologie in der Medizin. Der Internist 1994;2:175-7.
- Halter H. Ist Gentechnologie unmoralisch? Schweiz Med Wochenschr 1994;124:1749-57.
- Leiden MJ. Gentherapy – promise, pitfalls and prognosis. N Engl J Med 1995;333:871-2.
- Mauron A, Thévoz JM. Thérapie génique: Faut-il une réglementation spécifique? Cahiers médico-sociaux 1995;39:165-81.
- Müller HJ. Genpharmakologie: Begriffe, Anwendungsfelder, Probleme. Ther Umschau 1995;52: 853-8.
- Müller HJ, Rehmann-Sutter C. Gentherapie und Ethik. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125:34-41.
- Rehmann-Sutter C, Müller HJ, Hrsg. Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen 1995.
- SAMW, Keberle S, Müller HJ. Gentechnologie, Chance und Herausforderung für die Medizin. 2. Auflage 1994.
- Special News Report. Gene therapy's growing pains. Science 1995;269:1050-5.
- Walters L. The ethics of human gene therapy. Nature 1986;320:225-7.

Glossar

- Aids:** Durch Infektion mit dem HIV herbeigeführte Immunschwäche.
- Anti-sense RNS:** Ribonukleinsäure (RNS), deren Nukleinsäuresequenz so ausgewählt wird, dass sie sich an eine körpereigene Nukleinsäuresequenz anlagert und dadurch deren Funktion stört.
- Chemotherapie:** Behandlung mit Hilfe chemisch definierter, künstlich hergestellter Substanzen. Der Ausdruck wird vor allem verwendet bei der Behandlung von Krebs und von Infektionskrankheiten.
- DNS:** Desoxyribonukleinsäure, eine der beiden Formen der Nukleinsäure, aus der die Gene sämtlicher Lebewesen (mit Ausnahme einiger Viren) bestehen.
- Erbkrankheiten:** Krankheiten, die von den Vorfahren auf ihre Nachkommen vererbt werden. Bei den Erbkrankheiten findet man Abweichungen von der Norm in einem oder mehreren Genen.
- Erbsubstanz:** Gesamtheit der Gene.
- eugenische Zielsetzung:** Beabsichtigte Steuerung der menschlichen Vererbung mit dem Ziel, die Menschheit zu «verbessern» oder bestimmten Plänen dienstbar zu machen.
- Forschungsuntersuchungen am Menschen:** s. klinischer Versuch.
- Gen:** Abschnitt der Erbinformation. Gene bestehen aus Nukleinsäure. Gene sind entweder «eingeschaltet» (aktiviert) oder «abgeschaltet». Im «eingeschalteten» Zustand diktiert sie die Bildung von bestimmten Eiweissen.
- genetische Daten:** Liste der festgestellten Abweichungen oder des Fehlens von Abweichungen in den Genen eines Individuums oder einer Familie.
- genetisches Programm:** Regelmässiger Ablauf des Ein- und Ausschaltens von Genen, der die Entwicklung und das Leben einzelner Zellen, Gewebe, Organe sowie des Gesamtorganismus organisiert.
- Gentechnik:** Gesamtheit der Verfahren, die es erlauben, Gene in Zellen einzuführen, einzuschalten, abzuschalten, zu reparieren oder zu zerstören oder ihre Funktion zu verändern.
- Gentherapie:** Behandlung von Krankheiten durch Reparatur, Einführung oder Ausschaltung gewisser Gene. Eine Definition des Begriffs «Gentherapie» wird im Abschnitt 2 «Geltungsbereich» der vorliegenden Richtlinien vorgeschlagen.

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, Erreger von Aids.

Hormon: Von gewissen Zellen produzierter Botenstoff, welcher in anderen Zellen bestimmte Reaktionen auslöst.

Humanmedizin: Auf den Menschen zugeschnittene Medizin, im Gegensatz zur Veterinärmedizin.

Implantation: Einführung von Zellen, Geweben oder Organen in einen Organismus derart, dass sie in der neuen Umgebung weiter funktionieren.

in vitro: Ausserhalb des Körpers, im Reagenzglas.

Keimbahn: Gesamtheit der Zellen, deren Erbsubstanz und Zytoplasma an die Nachkommen weitergegeben werden kann.

klinisch manifest: Aufgrund von Krankheitszeichen erkennbar.

klinischer Versuch: Am Menschen durchgeführte Anwendung eines Diagnostik- oder Behandlungsverfahrens mit dem Ziel, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Risiken zu ermitteln.

Krebs: Bösartige Zellwucherung, die in das umliegende gesunde Gewebe eindringt und zur Bildung von Tochtergeschwülsten neigt.

medizinische Indikation: Aufgrund ärztlicher Untersuchungen erlangte Einsicht in die Angemessenheit eines bestimmten Vorgehens zur Linderung, Therapie oder Prävention von Leiden.

Nukleinsäure: Wichtiger chemischer Baustein des Lebens, aus dem die Gene bestehen. S. auch DNS und RNS.

Nukleinsäuresequenz: Die in einer bestimmten Nukleinsäure realisierte Reihenfolge von vier Grundelementen, aus denen jede Nukleinsäure besteht.

prophylaktisch: Im Sinne der Vorbeugung oder Verhinderung bestimmter Krankheiten.

Polio-Lebendimpfstoff: Impfstoff zur Vorbeugung der Kinderlähmung, bei dem ein abgeschwächtes, aber vermehrungsfähiges Poliomyelitisvirus verabreicht wird.

RNS: Ribonukleinsäure, eine der beiden Formen der Nukleinsäure.

somatisch: Körperbestandteile, die nicht zur Keimbahn gehören. Somatische Zellen oder ihre Nachkommen können sich nicht zu Ei- oder Samenzellen entwickeln.

Strahlentherapie: Behandlung mit Hilfe von Strahlen, insbesondere Röntgenstrahlen.

therapeutisch: Im Sinne einer medizinischen Behandlung.

Umprogrammierung: Änderung am genetischen Programm, zum Beispiel nach Eindringen eines Virus.

Zelle: Grundbaustein sämtlicher lebender Gewebe. Eine Zelle besteht aus Zelleib und Zellkern. Der grösste Teil der Gene befindet sich im Zellkern. Zellen vermehren sich durch Zellteilung.

Zytokine: Von Zellen gebildete Stoffe, welche das Zusammenarbeiten von Zellen ermöglichen.

zytotoxisch: Für bestimmte Zellen schädlich. Eine zytotoxische Therapie versucht, jene Zellen zu zerstören, die erkrankt sind, ohne die übrigen Zellen allzu stark zu beeinträchtigen.
