

TA 32A/1999

SOMATISCHE GENTHERAPIE: DIE KRANKHEIT AN DER WURZEL PACKEN

Kurzfassung der TA-Studie "Gentherapie"

LA THÉRAPIE GENIQUE SOMATIQUE: ATTAQUER LE MAL À LA RACINE

Résumé de l'étude TA "Thérapie génique"

SOMATIC GENE THERAPY: STRIKING TO THE ROOTS OF DISEASE

Short version of the TA-study "Gene therapy"

Diese Reihe der TA-Publikationen enthält die Ergebnisse der Studien, die im Rahmen des TA-Programms des Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierates (SWTR) durchgeführt wurden.

Mit TA (Technology Assessment / Technologiefolgen-Abschätzung) werden dabei Projekte bezeichnet, welche zum Ziel haben, die gesellschaftlichen Auswirkungen neuer Technologien möglichst umfassend zu untersuchen. Es geht darum, die allfälligen positiven und negativen Einflüsse der Technologie auf soziale, politische, wirtschaftliche und ökologische Systeme und Abläufe abzuschätzen.

Nach einer Pilotphase von 4 Jahren haben der Bundesrat und das Parlament den SWTR beauftragt, die TA-Aktivitäten für die Periode 1996-1999 weiterzuführen.

Um diese Aufgabe zu erfüllen, wurde vom SWTR ein TA-Leitungsausschuss aus Fachleuten von Wissenschaft, Industrie, Politik und NGO's (Nichtstaatliche Organisationen) eingesetzt, welcher die massgeblichen Themen und Fragen definiert, die es im TA-Programm zu behandeln gilt.

Ende 1999 wurde vom Parlament beschlossen, die Technologiefolgen-Abschätzung zu institutionalisieren. Dies ist im Bundesgesetz über die Forschung vom 8. Oktober 1999 festgehalten.

Die materielle Verantwortung für den Bericht liegt bei der Autorin:

Dr. Anne Eckhardt
Basler und Hofmann AG
Forchstrasse 395
CH-8029 Zürich

Betreuung des Projektes:

Dr. Adrian Rüeeggsegger, TA-Geschäftsstelle,
Bern

Redaktion der Kurzfassung:

Dr. Lucienne Rey, TA-Geschäftsstelle, Bern

Der ausführliche Bericht "Gentherapie" kann bezogen werden bei:

TA-Programm Schweiz
Schweizerischer Wissenschaftsrat
Inselgasse 1
CH-3003 Bern

Tel +41 31/322 99 63
Fax +41 31/323 36 59

KLEINE SCHRITTE IN RICHTUNG HOFFNUNG

Zahlreiche Erkrankungen haben ihren Ursprung in der Erbsubstanz der Patienten. Das wachsende Wissen um die Genetik hat es in den letzten Jahren ermöglicht, etliche dieser Krankheiten im menschlichen Erbgut genauer zu lokalisieren. Damit nimmt die Hoffnung zu, diese Leiden durch eine gezielte Veränderung des genetischen Programms in den betroffenen Körperzellen zu behandeln. Man spricht bei diesen Verfahren von somatischer Gentherapie.

Silvie ist anders als ihre Spielkameraden. Wenn andere Kinder über die Wiesen rennen, fällt sie hustend und keuchend zurück. Ins Ferienlager bringt sie einen Rucksack mit ihren Therapiegeräten mit: mehrmals täglich muss sie die Atemmaske aufsetzen, die in der Lunge einen Unterdruck erzeugt und damit den zähen Schleim löst, der sich in den Bronchien festsetzt. Medizinische Fachausdrücke, die andere Kinder ihres Alters nicht kennen, sind Silvie nur allzu vertraut: Chronische Bronchitis, Antibiotikatherapie, Herzrhythmusstörung – Zystische Fibrose. Die Zehnjährige weiss, dass die Krankheit ihr lebenslanger Begleiter sein wird: Ihr Traumberuf als Stewardess wird ihr verschlossen bleiben, sie wird immer auf Unterstützung von der Krankenkasse und möglicherweise gar auf eine Rente der Invalidenversicherung angewiesen sein.

Die Zystische Fibrose gehört zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselkrankheiten. In Europa ist von 2'000 Neugeborenen im Schnitt eines davon betroffen; allein in der Schweiz leben derzeit zwischen 900 bis 1'000 Kranke. Zurückzuführen ist die CF (so die auf dem englischen Ausdruck beruhende Abkürzung für "cystic fibrosis") auf einen Chromosomendefekt. Diese Veränderung bewirkt, dass die Drüsen im ganzen Körper nicht wie bei gesunden Menschen funktionieren. Sie sondern oftmals zähflüssigere Sekrete ab, die sich auch in ihrer chemischen Zusammensetzung von den Körpersäften gesunder Menschen unterscheiden. Insbesondere die Lunge wird dadurch anfällig für chronische Entzündungen. Die mit der Zeit auftretenden Lungenschäden und die ständige Überlastung des Herzens verkürzen die Lebenserwartung von CF-Kranken: derzeit

beträgt sie im Mittel 25 bis 30 Jahre; früher überlebten die betroffenen Kinder in der Regel das Säuglingsalter nicht.

CF wird rezessiv vererbt. Das heisst, dass ein Kind nur dann an diesem Leiden erkrankt, wenn es sowohl von der Mutter als auch vom Vater die Veranlagung dazu erhalten hat. Wenn zuvor in einer Familie keine CF-Fälle aufgetreten sind, wissen die Eltern selber meistens nicht, dass sie den Gendefekt tragen. Das verhängnisvolle Familienerbe äussert sich dann erst in den Symptomen des kranken Säuglings, der nur schlecht an Gewicht zunimmt, an Verdauungs- und Atembeschwerden leidet und unverhältnismässig stark schwitzt: die besorgten Eltern finden mitunter Salzablagerungen auf der Haut ihres Babys.

Seit einiger Zeit arbeiten Medizin und Molekularbiologie an Verfahren, um CF wirksamer als bisher zu behandeln. Hoffnung darauf, die Krankheit eines Tages an ihrer Wurzel zu heilen, bietet die Gentherapie.

Erste Erkenntnisse aus der Versuchsphase

Nachdem während etwa zwanzig Jahren Vorbereitungsarbeiten in der Grundlagenforschung durchgeführt worden waren, wurde die somatische Gentherapie anfangs der neunziger Jahre erstmals in klinischen Studien erprobt.

1990 wurde ein heilendes Gen in die Blutzellen einer vierjährigen Patientin übertragen, die unter einer schweren Immunschwächekrank-

Anzahl weltweit bewilligter Studien

Entwicklung der klinischen Versuche zur somatischen Gentherapie

heit litt. Der US-amerikanische Versuch verlief erfolgversprechend und fand international grosses Echo in den Medien und in der Öffentlichkeit. Weltweit fanden bis jetzt etwa 300 klinische Versuche zu diesem neuen medizinischen Verfahren statt. Die Schweiz nimmt dabei in der internationalen Forschungsgemeinschaft seit dem Beginn der Forschungsarbeiten einen recht bedeutenden Platz ein: von den 46 Studien, die 1996 in Europa genehmigt worden waren, entfielen neun teilweise bereits fortgeschrittene Untersuchungen auf die Schweiz. Bis Ende 1998 wurden von den Behörden in der Schweiz insgesamt 17 klinische Studien zur somatischen Gentherapie genehmigt.

Unterstützt vom französischen Unternehmen Transgène begann 1995 das Kantonale Universitätsspital von Genf mit einem Projekt, um die **Zystische Fibrose** mit Hilfe der somatischen Gentherapie zu bekämpfen. Ziel war es, eine gesunde Version des bei CF defekten Gens in die Nasenschleimhaut von Patienten einzubringen. Mit der Studie sollte geklärt werden, ob das zugeführte Gen in der Nasenschleimhaut dazu führen kann, dass das bei CF-Kranken fehlerhafte Körpereweiss in der gesunden Form gebildet wird und somit die Krankheit gemindert werden kann.

Die Zystische Fibrose ist dabei bloss eine unter mehreren Krankheiten, denen die somatische Gentherapie zu Leibe rücken soll. Auch

die AIDS-Forschung bedient sich des neuen Verfahrens. Das HIV-Virus, das zu **AIDS** führt, befällt Zellen des körpereigenen Abwehrsystems. Das Immunsystem wird mit der Zeit dermassen geschwächt, dass selbst Erreger zu Infektionen führen, welche von den körpereigenen Abwehrkräften des gesunden Menschen erfolgreich bekämpft werden können. Störungen des Nervensystems, Tumore und Infektionen führen schliesslich zum Tod der AIDS-Kranken. 1995 bis 1997 wurde am Universitätsspital Zürich eine klinische Studie durchgeführt um zu testen, ob ein Gen-Impfstoff gegen das HIV-Virus erfolgreich angewandt werden könnte. Der Impfstoff enthält Bruchstücke aus der Erbinformation des HIV-Virus und wird Personen eingespritzt, die sich bereits mit dem Virus angesteckt haben, aber noch keine Symptome der Krankheit aufweisen. Die Impfung soll die körpereigene Immunantwort anregen, damit das Abwehrsystem gestärkt wird und die ständige Vermehrung des Virus im Körper besser bekämpfen kann.

Auch im Hinblick auf die Bekämpfung von **Krebs** setzt die Medizin Hoffnungen in die neuen Verfahren. Weltweit richten sich etwa zwei Drittel der laufenden Gentherapie-Versuche gegen Krebs. Bei Glioblastomen beispielsweise, einer für die Patienten besonders gefährlichen Form von Hirntumoren, ist es in der Regel unmöglich, die Wucherungen operativ vollständig zu entfernen, ohne dabei Lähmungserscheinungen, Sprach- oder Sehstörungen und andere Schädigungen zu riskieren. Die somatische Gentherapie stellt Möglichkeiten in Aussicht, um nach der operativen Beseitigung des Tumors gezielt Zellen absterben zu lassen, die sich weiter teilen – im Gehirn sind dies nur die übriggebliebenen Tumorzellen. Obwohl dieser Ansatz grundsätzlich überzeugend klingt, konnte er bis jetzt wie nahezu alle gentherapeutischen Verfahren noch nicht erfolgreich angewandt werden.

In jüngster Zeit haben sich noch weitere Perspektiven für den Einsatz der somatischen Gentherapie eröffnet: so kann sie verwendet werden, um das **Wachstum von Blutgefässen** zu beeinflussen. Man könnte sich das Verfahren zum Beispiel zunutze machen, um beschädigte Gefässe wieder herzustellen. Damit lies-

sen sich unter Umständen Gliedmassen retten, die – etwa bei Diabetikern oder Erfrierungsopfern – durch mangelnde Blutversorgung Schaden genommen haben und im schlimmsten Fall amputiert werden müssten.

Da es die somatische Gentherapie grundsätzlich ermöglicht, Körperzellen so zu verändern, dass sie Wirkstoffe (etwa Hormone) zu produzieren beginnen, könnten künftig manche Krankheiten, wie zum Beispiel Diabetes, mit **“künstlichen Drüsen”** behandelt werden, welche auf körpereigene Signale reagieren.

Warnung vor übertriebenen Erwartungen

Angesichts der sehr breiten und teilweise spektakulär anmutenden Anwendungsmöglichkeiten der somatischen Gentherapie warnen skeptische Stimmen allerdings eindringlich vor zu grossen Heilserwartungen. Eine therapeutische Wirksamkeit der Gentherapie blieb nämlich bisher aus.

Im Fall der Genfer Studie über die Therapie der Zystischen Fibrose konnte zwar ein Gentransfer in der Nasenschleimhaut der Patienten nachgewiesen werden; dessen Wirkungsgrad war jedoch gering. Auch bei der Bekämpfung von Glioblastomen machte sich nach anfänglich ermutigenden Anzeichen Ernüchterung breit, denn bis jetzt konnten Lebensqualität und Überlebensdauer von Patienten mit Hirntumoren durch die Gentherapie nicht merklich verbessert werden. Es zeigte sich lediglich, dass Gentherapie kaum mit unangenehmen Nebenwirkungen für die Patienten verbunden ist.

Kritiker wenden auch ein, man solle nicht zu stark auf den Hoffnungsträger “somatische Gentherapie” setzen und dabei womöglich die Entwicklung alternativer Behandlungsverfahren und vorbeugender Massnahmen vernachlässigen. Der menschliche Körper sei viel mehr als die Summe seiner Gene. Aus diesem Grund werden vielschichtige Wechselwirkungen noch lange einem erfolgreichen Einsatz der Gentherapie entgegenstehen.

Somatische Gentherapie versus Keimbahntherapie

Die somatische Gentherapie richtet sich auf Körperzellen, deren Erbgut nicht an die nächstfolgenden Generationen weitergegeben wird. Ihre Auswirkungen sollen sich damit auf das behandelte Individuum beschränken.

Im Unterschied dazu werden mit Keimbahntherapie Zellen behandelt, die genetische Informationen von einer Generation auf die nächste weitergeben. Dazu gehören die Vorläufer der Ei- und Samenzellen, befruchtungsfähige Ei- und Samenzellen sowie Zellen im frühen embryonalen Entwicklungsstadium eines Menschen – denn zu Beginn der Embryo-Entwicklung lassen sich Keimbahn- und Somazellen noch nicht voneinander unterscheiden.

Die Keimbahntherapie stösst in Europa vorwiegend auf Ablehnung und ist laut der Schweizerischen Bundesverfassung (Art. 24 novies, Abs. 2) in der Eidgenossenschaft ausdrücklich verboten. Abgesehen von massiven technischen Schwierigkeiten, die sich heute noch stellen, sprechen vor allem ethische Vorbehalte gegen das Verfahren: Durch die Keimbahntherapie würde über das Schicksal zukünftiger Generationen verfügt, ohne dass sich die Betroffenen zu diesem Eingriff äussern könnten. Auch rührt sie an die kulturell verankerte Vorstellung, wonach menschliches Leben unantastbar ist. Vor allem aber könnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die Keimbahntherapie dereinst für die Züchtung von Menschen mit bestimmten Körpermerkmalen missbraucht werden würde.

In den USA wird dagegen offen die Frage gestellt, weshalb jede Generation erneut gegen ein Erbleiden behandelt werden sollte, das sich durch eine einmalige Keimbahntherapie aus der Welt schaffen liesse. Sollte sich die somatische Gentherapie dereinst in der medizinischen Praxis etablieren, sind daher Grundsatzdiskussionen über die Keimbahntherapie absehbar.

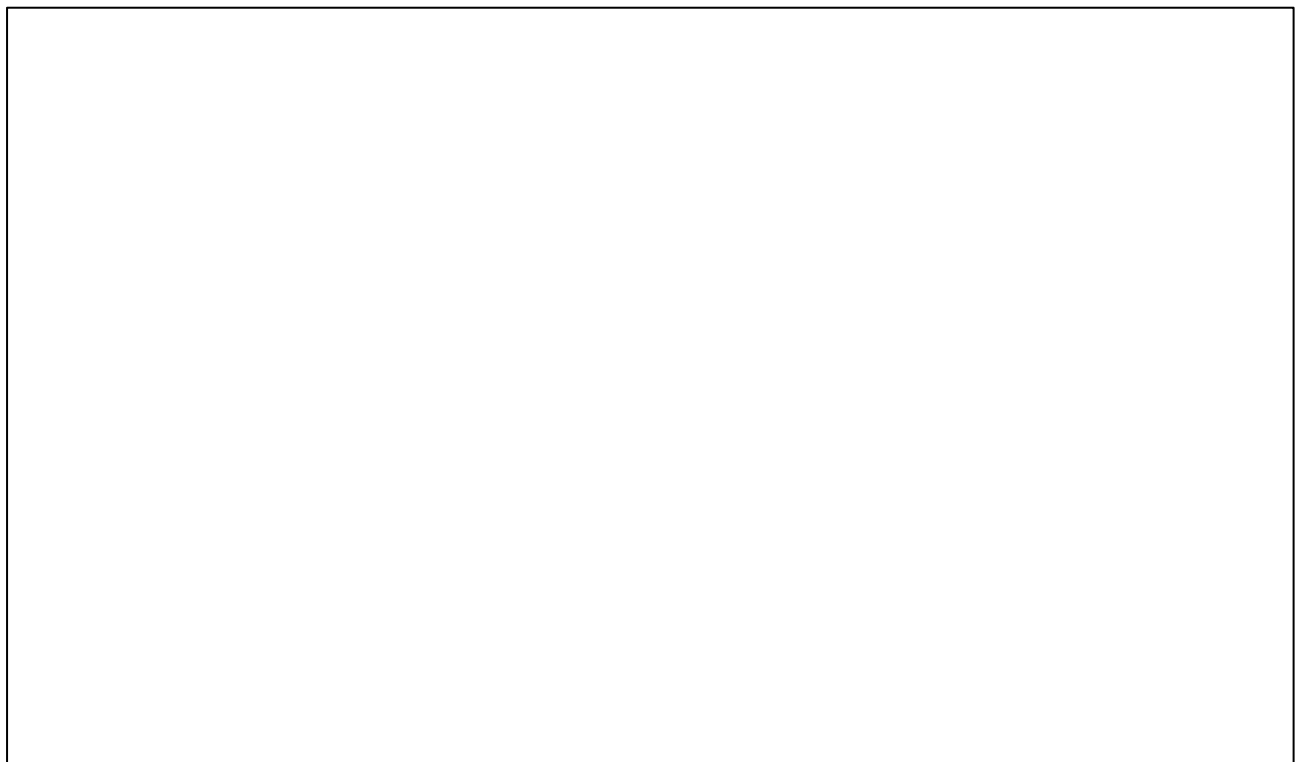
GESUND DURCH ANSTECKUNG

Mit "Genkanonen" wird auf behandlungsbedürftiges "Zielgewebe" geschossen, fremde Gene werden durch Viren in die kranken Zellen eingeschleust: Im Kampf für die Gesundheit zieht die somatische Gentherapie sämtliche Register vom kraftvollen Nachdruck bis hin zur subtilen Kriegslist.

Das derzeit wirkungsvollste Verfahren, um Gene in den Körper eines Patienten zu übertragen, macht sich einen Vorgang zunutze, der in der Natur häufig vorkommt: Die "Ansteckung" durch ein Virus. Fachleute bezeichnen das Vorgehen als "Genübertragung mit viralen Vektoren". Jene Gene, die ins Zielgewebe eingeschleust werden sollen, werden bei diesem Verfahren in die Erbsubstanz eines Virus eingebaut. Als "Genfähren" eignen sich vor allem harmlose Erreger, zum Beispiel Schnupfenviren. Sie werden durch gentechnische Veränderungen vermehrungsfähig gemacht, so dass sie sich im Körper nicht mehr ausbreiten können. Die viralen Boten schleusen das therapeutische Gen in die Wirtszelle ein. Bei man-

chen Verfahren wird es, wenn sich die Zelle teilt, an deren Nachkommen weitergegeben, bei anderen geht es nach einer gewissen Zeit wieder verloren – die Wirkung ist damit gleich wie bei einer herkömmlichen Arzneimitteltherapie.

Weil indes die "Zusammenarbeit" mit Viren nicht immer einfach ist, arbeitet die Forschung zur Zeit auch an anderen Transportmitteln, welche die therapeutischen Gene ins kranke Gewebe bringen sollen. Erfolg verspricht man sich von mikroskopisch kleinen Fettpartikeln (sogenannten Liposomen), in welche die Gene eingelagert sind. Sie können mit der Zellwand verschmelzen und so das Gen ins Innere der Zelle freisetzen.



[Verschiedene Verfahren, um das Zielgewebe zu erreichen](#)

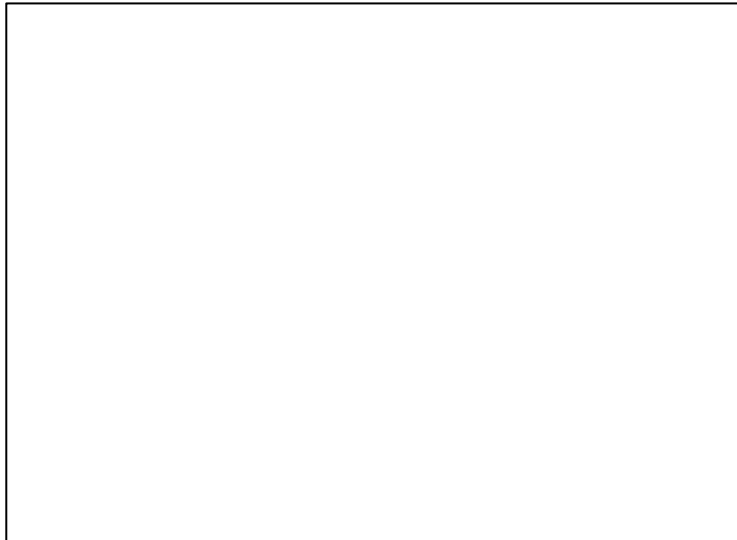
Schliesslich laufen auch Versuche, um "nackte", das heisst unverpackte Erbinformation direkt in die Zelle einzubringen. Bei der "Genkanone" beispielsweise werden kleine Goldpartikel mit Erbsubstanz beschichtet und mit Gasdruck ins Zielgewebe "eingeschossen". Das Verfahren wurde bisher allerdings nur im Tierversuch und an Zellkulturen geprüft.

Die Medizin unterscheidet grundsätzlich zwischen drei verschiedenen Verfahren, um das Zielgewebe zu erreichen.

- Bei den sogenannten "ex-vivo-Therapien" werden dem Patienten Zellen aus dem Zielorgan entnommen und ausserhalb des Körpers gentherapeutisch behandelt. Nachdem die behandelten Zellen vermehrt worden sind, werden sie wieder in den Körper rückimplantiert. Dieses Verfahren ist medizinisch recht aufwendig.
- Die "in-vivo-Therapie" besteht darin, dass die Genfähre wie ein Medikament ihr Ziel gewissermassen selbständig erreichen muss. Der schwerwiegendste Nachteil bei diesem technisch einfachen Vorgehen besteht darin, dass es nicht besonders "treffsicher" ist - die Vektoren stecken überflüssigerweise auch zahlreiche Zellen an, welche ihnen auf dem Weg zum Zielorgan begegnen.
- Im Falle der "in-situ-Therapie" schliesslich wird die Genfähre oder das nackte Gen direkt ins Gewebe eingebracht – etwa durch Injektionen, oder indem es nach Operationen in die Wunde gegeben wird. Doch selbst dieses Verfahren, das genau auf ein behandlungsbedürftiges Organ abzielt, lässt an Wirkungskraft noch sehr zu wünschen übrig.

"Zu Risiken und Nebenwirkungen....."

Werden Viren als Boten eingesetzt, um fremde Gene in einen Organismus einzuschleusen, ist eine unerwünschte Infektion nicht völlig auszuschliessen. Zwar werden in der Regel Viren verwendet, die geschwächt, nicht mehr vermehrungsfähig und auch in ihrer ursprünglichen Form oft gar nicht krankheitserregend



Genstransfer mit viralen Vektoren

sind und infolgedessen auch keine Infektion hervorrufen können. Indem die Erbsubstanz der Viren mit jener der Wirtszellen verschmilzt, könnten aber unter Umständen wieder reproduktionsfähige und krankmachende Viren entstehen.

Reaktionen des körpereigenen Abwehrsystems stellen der Gentherapie weitere Hindernisse in den Weg. Das Immunsystem wird aktiviert, wenn es den eingebrachten Vektor als Fremdkörper erkennt. Die Reaktion verläuft umso heftiger, je mehr entsprechende Antikörper bereits im Blut zirkulieren – etwa, weil zuvor schon eine ähnliche Gentherapie stattgefunden hat. Häufige Nebenwirkungen sind Entzündungen und Fieber.

Manche der Eingriffe, die bei einer Gentherapie in die Erbsubstanz der Patienten vorgenommen werden, können längerfristig auch die Entstehung von Krebserkrankungen begünstigen. Bestimmte virale Boten fügen sich weitgehend zufällig ins Erbmaterial der Wirtszellen ein. Dabei besteht die Gefahr, dass ein Gen zerstört wird, welches zuvor dafür zuständig war, Krebswucherungen zu verhindern.

Im Vergleich zu den Nebenwirkungen, die bei der konventionellen Therapie schwerer Erkrankungen auftreten können, scheinen die Risiken der somatischen Gentherapie allerdings

tragbar: Bei Krebs beispielsweise wirken sich Chemo- und Strahlentherapie im Allgemeinen deutlich nachteiliger auf Gesundheit, Lebensqualität und Zukunftsperspektiven der Patienten aus als die somatische Gentherapie. Dennoch ist es dringend geboten, bei jedem Ein-

satz dieser neuen Behandlungsform die allfälligen Risiken sorgfältig gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Das gilt vor allem dann, wenn Erkrankungen mit Gentherapie behandelt werden sollten, die nicht schwerwiegend und lebensbedrohlich sind.

3

WER BEZAHLT DIE GENTHERAPIE?

Vor einer breiteren Anwendung der somatischen Gentherapie in der Schweiz müssen noch viele Fragen geklärt werden. Die volkswirtschaftlichen Auswirkungen lassen sich bisher kaum abschätzen, zumal die Interessen verschiedenster Gruppen ins Spiel kommen.

Die Schweizerinnen und Schweizer lassen sich ihre Gesundheit etwas kosten: ihr Gesundheitswesen verschlingt bereits mehr als zehn Prozent des Bruttoinlandproduktes. 1996 gaben Herr und Frau Schweizer im Kampf gegen Krankheiten pro Kopf rund 2'500 US\$ aus und rangierten damit unter allen OECD-Ländern auf Platz zwei, gleich hinter den USA (mit 3'900 US\$). Wie die Gesundheitskosten durch die somatische Gentherapie beeinflusst werden, ist schwierig abzuschätzen – zumal sich die neuartige Therapieform von Fall zu Fall unterschiedlich auswirken dürfte.

Zur Kasse gebeten

Einerseits stellt die Gentherapie Verfahren in Aussicht, um Krankheiten zu heilen, für die bisher keine ausreichenden Therapien zur Verfügung standen. Ein Beispiel dafür ist die Zystische Fibrose. Zugleich könnte Gentherapie wirksamer als bisherige Behandlungsmethoden auch weit verbreitete Leiden wie Arteriosklerose und Diabetes bekämpfen. Dies würde zu einer Entlastung der Kranken- und der Invalidenkasse beitragen.

Andererseits werden neue Therapieformen wahrscheinlich den ohnehin schon starken Trend zur Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung unterstützen. Dadurch würde die AHV mehr belastet als bisher.

Über die Auswirkungen, die eine verbreitete Anwendung der somatischen Gentherapie für die privaten Haushalte nach sich ziehen wird, lassen sich höchstens Mutmassungen anstellen. Zur Zeit tragen die Haushalte mit rund 65 Prozent den grössten Anteil der Gesundheitskosten. Etwa ein Drittel dieses Betrages entfallen auf Direktzahlungen, der Rest wird über die Krankenkassen abgewickelt. Gemeinsam mit anderen neuen medizinischen Techniken kann die somatische Gentherapie finanzielle Folgen für die Haushalte nach sich ziehen – wenn auch noch unklar ist, ob die Kosten steigen oder sinken werden. Denn letztlich können solche Unsicherheiten erst geklärt werden, wenn feststeht, welche herkömmlichen Therapieansätze das neue Verfahren ersetzt, wie oft eine Gentherapie wiederholt werden muss, ob der Gesundheitszustand des Patienten dauerhaft überwacht werden muss, ob Pflegebedürftigkeit vermindert oder gar vermieden werden kann und vieles andere mehr. Zur Zeit ist allerdings die somatische Gentherapie noch nicht

genügend weit entwickelt, um diese Fragen abschliessend beantworten zu können.

Gentherapie und Arbeitsmarkt

Falls sich die somatische Gentherapie zur medizinischen Routinebehandlung entwickeln sollte, könnten dadurch zunächst neue Arbeitsplätze geschaffen werden: in der pharmazeutischen Industrie, aber auch im Gesundheitswesen und bei Zulieferfirmen würde der Bedarf an Fachleuten steigen, die mit den neuen Therapieverfahren vertraut sind: Es gälte, das medizinische Personal zu schulen, das die Therapie vornimmt, die Weiterentwicklung und Verfeinerung der Therapien würde für gut ausgebildete Fachleute ein reichhaltiges Arbeitsfeld eröffnen.

Mittelfristig würde die somatische Gentherapie allerdings wahrscheinlich nicht nur zuvor bestehende therapeutische Lücken ausfüllen, sondern auch andere, herkömmliche Heilverfahren verdrängen, was zu einer Verlagerung von Arbeitsplätzen führen würde. Sicher aber ist, dass der neue Markt, der dank der somatischen Gentherapie entstünde, in erster Linie hoch qualifizierten Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern mit Hochschulabschluss zugute käme.

Entwicklung und Vertrieb gentherapeutischer Verfahren

Wirtschaftliche Auswirkungen der Gentherapie dürften nicht nur bei den Privathaushalten und den Versicherungen, sondern auch bei den öffentlichen Haushalten, den Hochschulen und den Pharmaunternehmen spürbar werden.

An Universitäten und technischen Hochschulen der Schweiz wird vielfältige Forschung zur somatischen Gentherapie betrieben. Seit 1996 läuft ein auf fünf Jahre befristetes Nationales Forschungsprogramm (das NFP 37) zur somatischen Gentherapie. 1996 bis 1998 wurde im Rahmen des NFP vor allem Grundlagenforschung unterstützt; 1999 bis 2000 soll die angewandte Forschung stärker im Vordergrund stehen.

Erfolg in unterschiedlichen Ausprägungen

Das folgende fiktive Gedankenexperiment zeigt, dass sich die Gentherapie je nach Anwendung und Krankheitsfall unterschiedlich auswirken dürfte. Die wirtschaftlichen Folgen der Gentherapie lassen sich daher nur schwer abschätzen.

- Bei Frau Staub wurde Brustkrebs diagnostiziert. Nach der Operation wird eine Kombination von Chemo- und Gentherapie angewandt. Durch die Behandlung wird die Krankheit nicht geheilt, deren Auswirkungen aber vermindert. Frau Staub erlangt zwar ihre Arbeitsfähigkeit nicht wieder, doch ihr Allgemeinbefinden bessert sich in der ihr verbleibenden Lebensspanne erheblich.
- Herr Kuhn dagegen, der an Blutkrebs erkrankt ist, wird von seiner Krankheit geheilt. In seinem Fall kann die vergleichsweise kostengünstige Gentherapie wie ein Medikament eingenommen werden. Ohne langwierige Folgebehandlungen befürchten zu müssen, erscheint Herr Kuhn schon bald wieder an seinem Arbeitsplatz und führt sein gewohntes Leben weiter.

Die beiden fiktiven Beispiele zeigen, dass bei Kosten-Nutzen-Erwägungen nicht allein wirtschaftliche Kriterien berücksichtigt werden dürfen: Während im zweiten Fall die Rechnung auch unter ökonomischen Gesichtspunkten aufgeht, steht im ersten Fall den unmittelbaren wirtschaftlichen Kosten vor allem eine Steigerung der Lebensqualität gegenüber.

Von den Hochschulen könnten künftig Impulse zur Bildung kleiner Gentherapie-Firmen ausgehen. Ausserdem bilden sie die erforderlichen Fachleute aus und liefern Grundlagen und Ideen, die später in marktfähige Produkte münden könnten.

Von den grossen Schweizer Pharmaunternehmen forscht vor allem Novartis im Bereich der somatischen Gentherapie – allerdings mit Schwergewicht in ihren ausländischen Niederlassungen oder über ein Netzwerk von Partnerschaften und Allianzen. Demgegenüber verfolgt die Firma Hoffmann-La Roche eine eher abwartende Strategie. Anknüpfungspunkte zur Gentherapie erhält sich das Unternehmen über Partnerschaften mit anderen Firmen.

Die Erfahrungen aus anderen Ländern und speziell aus den USA zeigen, dass kleine Gentech-Firmen zur innovativen Kraft der Wirt-

schaft eines Landes beitragen können. Sie stehen gewissermassen an der Scharnierstelle zwischen Hochschulen und Pharmaindustrie und tragen damit zum Wissensaustausch zwischen öffentlichen Bildungs- und Forschungsinstitutionen und der Privatwirtschaft bei. Bis vor kurzem gab es in der Schweiz überhaupt keine kleinen Biotechnologie-Firmen, die Therapeutika entwickeln. Seit 1996/97 stellt die Modex Thérapeutiques S.A. in Lausanne Zellimplantate her. Die junge Firma beschäftigte anfangs 1997 immerhin zehn Mitarbeiter. 1997 wuchs aus der Universität Zürich mit der Firma Prionics ein weiteres Schweizer Biotech-Unternehmen.

Gründung und Aufbau kleiner Firmen im Biotechnologiebereich werden durch die Technologietransferstelle Biotectra unterstützt. Unternehmen, die sich speziell mit der Gentherapie befassen, sind allerdings in der Schweiz bisher noch nicht anzutreffen.

Offene Fragen

Selbst wenn die medizinisch-technischen Probleme der somatischen Gentherapie gelöst und die volkswirtschaftlichen Auswirkungen bereits absehbar wären, müssten noch eine Reihe weiterer Fragen beantwortet werden:

- Inwiefern sollte die Forschung zur somatischen Gentherapie gefördert und die Gründung kleiner Gentherapie-Firmen unterstützt werden?
- Wie geht die Gesellschaft mit neuen medizinischen Technologien wie der Gentherapie um, die Lebensqualität und Lebensdauer der Patienten erhöhen, aber auch Gesundheitswesen und AHV mit Mehrkosten belasten könnten?
- Wie würde sich eine breite Einführung der Gentherapie auf das Gesundheitswesen auswirken? Käme es zum Beispiel zu einer neuen Arbeitsteilung zwischen Spitälern und Pharmaunternehmen?

VERZETTELTE GESETZGEBUNG

4

Im geltenden Recht der Schweiz ist die somatische Gentherapie nicht umfassend geregelt. Für die verschiedenen Entwicklungsstufen der neuen Therapieform sind je unterschiedliche Gesetze und Erlasse massgebend. Dazu kommen auch Richtlinien, zum Beispiel solche der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften SAMW.

Die somatische Gentherapie berührt unterschiedliche Wirkungskreise der Rechtsetzung, die hier nur in groben Zügen skizziert werden können.

- Auf den **Schutz der Patienten** zielt unter anderem die "Verordnung über klinische Versuche mit immunbiologischen Erzeugnissen" ab. Ihr Ziel ist es, den Patienten bei klinischen Versuchen zu schützen und deren Qualität sicherzustellen. Insbesondere sieht sie zwei Bedingungen vor, die erfüllt werden müssen, wenn ein klinischer Versuch genehmigt werden soll: Eine Ethikkommission muss den Versuch bewilligen, und er muss vorgängig dem Bundesamt für Gesundheit gemeldet werden. Gewisse Vorgaben sind ausserdem dem "Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten" zu entnehmen, der in Spezialfällen zur Anwendung gelangt, bei denen Zellen mit verändertem Erbgut in den menschlichen Körper eingebracht werden. Im Zivilgesetzbuch und im Obligationenrecht finden sich Regelungen zum Recht der Persönlichkeit beziehungsweise Ausführungen zum Haftpflichtrecht, das zur Anwendung gelangt, wenn der Patient in einer somatischen Gentherapie Schäden erleidet.
- Das Epidemiengesetz schreibt Massnahmen vor, um die **Bevölkerung** vor der Ansteckung mit Krankheitserregern zu schützen. Im Gesetz ist auch eine Bewilligungspflicht für Herstellung, Einfuhr und Vertrieb immunbiologischer Erzeugnisse festgeschrieben.
- Medizinisches Personal und die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter pharmazie-

Schutzgüter	Erlasse und Richtlinien
Gesundheit der Bevölkerung	Epidemiengesetz Umweltschutzgesetz Bundesgesetz über die Krankenversicherung Obligationenrecht Reglement der IKS Richtlinien der SAMW und der SKBS
Gesundheit der Patienten	Verordnung über klinische Versuche mit immunbiologischen Erzeugnissen Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten Bundesgesetz über die Produkthaftpflicht Obligationenrecht Reglement der IKS Richtlinien der SAMW und der SKBS
Gesundheit der Arbeitnehmer	Epidemiengesetz Unfallversicherungsgesetz Arbeitsgesetz Obligationenrecht Richtlinien der SAMW und der SKBS
Menschenwürde	Verordnung über klinische Versuche mit immunbiologischen Erzeugnissen Obligationenrecht Zivilgesetzbuch Richtlinien der SAMW und der SKBS
Umwelt	Umweltschutzgesetz Richtlinien der SAMW und der SKBS
Versuchstiere	Tierschutzgesetz Richtlinien der SAMW und der SKBS
Geistiges Eigentum	Bundesgesetz über die Erfindungspatente
Datenschutz	Datenschutzgesetz
SAMW = Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften; SKBS = Schweiz. Kommission für biologische Sicherheit; IKS = Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel	

Was die wichtigsten Erlasse und Richtlinien schützen

zeitlicher Firmen sollen durch verschiedene Regelungen vor Ansteckung und Krankheit geschützt werden. So verpflichtet Artikel 6 des Arbeitsgesetzes den Arbeitgeber, alle nötigen Massnahmen zum Schutz der Gesundheit der **Arbeitnehmer** zu treffen. Auch das Unfallversicherungsgesetz könnte zur Anwendung gelangen, wenn Mitarbeitende bei der Mitwirkung an einer somatischen Gentherapie geschädigt werden sollten.

- Mehrere Gesetze und Verordnungen zielen auf den Schutz der **Umwelt** und damit natürlich auch auf die Sicherheit der Menschen ab. Erwähnenswert ist insbesondere Artikel 29 des Umweltschutzgesetzes. Er schreibt unter anderem vor, dass beim Bundesrat eine Bewilligung eingeholt werden muss, wenn gentechnisch veränderte Organismen in die Umwelt freigesetzt werden sollen. Ob allerdings Gentherapie als Freisetzung zu verstehen sei, ist umstritten.
- Den Pharmakonzernen und Biotech-Firmen, die sich bei der somatischen Gentherapie engagieren, ist es schliesslich ein Anliegen, dass ihre **Forschungsanstrengungen** rechtlich geschützt und honoriert werden. Hierbei spielen insbesondere die Patente eine zentrale Rolle. Die Patentierung verhindert, dass Konkurrenten ein ähnliches Produkt her-

stellen, ohne entsprechende Vorarbeiten geleistet zu haben. Die Schweiz lehnt sich im Wesentlichen an die europäischen Bestimmungen an. Nach Artikel 2 des "Bundesgesetzes betreffend die Erfindungspatente" sind zwar "Verfahren der Chirurgie, Therapie und Diagnostik, die am menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden", von der Patentierung ausgeschlossen. Dennoch bleiben etliche Elemente der somatischen Gentherapie wie zum Beispiel das therapeutische Gen, das System zur Genübertragung und die gentherapeutische Strategie als Ganze grundsätzlich patentierbar.

Blick in die Zukunft

Die somatische Gentherapie umfasst von der Grundlagenforschung bis hin zur Routineanwendung ein weites Feld von Aktivitäten, das sich ausserdem im Zuge neuer Erkenntnisse ständig wandelt. Entsprechend flexibel sollten auch künftige Regelungen sein. Durch die Rechtsetzung, die für die kommenden Jahre geplant ist, wird die Gentherapie genauer als bisher erfasst. Wichtige Bestimmungen verteilen sich jedoch weiterhin auf verschiedene Erlasse und Richtlinien, was die Übersicht für juristische Laien, zum Beispiel Mediziner, erschwert.

GENTHERAPIE UND ETHIK: AUF DER SCHIEFEN BAHN?

Die somatische Gentherapie eröffnet vielversprechende Ansätze zur Behandlung schwerer Krankheiten. Indessen ist auch der Missbrauch der neuen Therapieform nicht ausgeschlossen. Daher sind ein schrittweises, überlegtes Vorgehen und eine lebendige gesellschaftliche Diskussion erforderlich.

Was als krank und was als gesund gilt, wird nicht von der Natur vorgegeben, sondern folgt vielmehr kulturellen Vorgaben und Definitionen. "Kranke Gene" gibt es nicht, sondern nur eine Vielfalt von Erbinformationen. Wie nun in der Gesellschaft die gesundheitlichen Abweichungen von der "Norm" gewichtet und beurteilt werden, ist eine Frage für sich: Julius Cäsar beispielsweise war trotz seiner epileptischen Anfälle ein bedeutender Feldherr und Staatsmann – und manch einer seiner Biographen lässt durchblicken, die "Fallsucht" habe den Nimbus des grossen Römers noch verstärkt.

Die Medizin hat im Lauf der Jahre ihr Arsenal an wirkungsvollen Heilmitteln laufend vergrößert und damit zweifellos geholfen, menschliches Leid zu lindern. Zugleich schaffen medizinische High-tech-Verfahren aber auch Sachzwänge: Beispielsweise könnten Patienten mit Erbkrankheiten unter zunehmender gesellschaftlicher Ablehnung zu leiden haben, wenn sie sich einer gentherapeutischen Behandlung verweigern. Die medizinischen Möglichkeiten, genetische "Fehlbildungen" frühzeitig zu erkennen und gar zu therapieren, könnten in der Gesellschaft die Toleranz für Krankheiten, "die es eigentlich gar nicht mehr geben müsste", zum Schwinden bringen.

Medizin im Zwiespalt

Ob es sich um den Stimmungsaufheller Prozac, um das Potenzmittel Viagra oder um die Schlankheitspille Xenical handelt: Zahlreiche Menschen verleitet der Wunsch nach höherer Leistungsfähigkeit und körperlicher Schönheit zum Griff ins Arzneischränkchen. Die somati-

sche Gentherapie könnte hierbei vielen als verlockendes Hilfsmittel erscheinen: Um etwa die ungeliebte Glatze zu "kurieren", böte die Gentherapie möglicherweise bessere Chancen als aufwendige Haartransplantate oder eine auf Dauer angelegte Behandlung mit Medikamenten. Und da selbst Vorzeigethleten aus dem Spitzensport offenbar nicht zögern, durch Doping schwere gesundheitliche Schäden in Kauf zu nehmen, ist zu vermuten, dass auch im sportlichen Bereich der Markt für die Gentherapie gesichert ist: der Übergang zwischen Doping und Gentherapie, zwischen Lifestyle-Droge und Medikament, könnte fließend werden. Ausserdem würde damit die Gentherapie einen Trend weiter verstärken, der sich mit der modernen Medizin ohnehin abzeichnet: der menschliche Körper wird auf seine Leistung im Sinne der optimalen Funktionsfähigkeit reduziert. Vielfalt, die auch Abweichungen von der Norm und Unvollkommenheit umfasst, ist nicht mehr gefragt.

Verteilung der Ressourcen – Zuteilung der Möglichkeiten

Um die Gentherapie weiter zu entwickeln, werden Mittel gebunden, die für die Arbeit an anderen Behandlungsformen nicht mehr zur Verfügung stehen. Gerade zu einer Zeit, da es im schweizerischen Gesundheitswesen Kosten einzusparen gilt, drängt sich die Frage nach dem Einsatz der knappen Ressourcen auf: Ist es überhaupt gerechtfertigt, ein neues Verfahren wie die somatische Gentherapie zu fördern, dessen Erfolgsaussichten noch ungewiss sind? Sollten nicht vielmehr bereits bestehende, kostengünstigere Alternativen weiterentwickelt oder einfache präventive Massnahmen gefördert werden?

Ob der Mitteleinsatz für die Gentherapie angemessen ist, entscheidet sich nicht zuletzt am Verhältnis zwischen dem Wohl des Einzelnen und dem Nutzen für die Gemeinschaft: Wegen kurzfristiger Vorteile für einzelne darf nicht mittel- und langfristiger Nutzen für viele aufs Spiel gesetzt werden. Mehrere Argumente sprechen allerdings dafür, dass die somatische Gentherapie übers Ganze betrachtet die gesellschaftliche Gerechtigkeit eher erhöht:

- So birgt sie das Potential, Krankheiten wirksam zu behandeln, die bisher nicht therapiert werden konnten.
- Sie kann Gebrechen heilen, wo zuvor nur Symptome bekämpft werden konnten und gleicht damit die Chancen für alle Patienten aus.
- Einige ihrer Anwendungen, wie etwa die Impfung mit Erbsubstanz, dürften besonders Ländern der Dritten Welt zugute kommen und mithin etwas zum Chancenausgleich zwischen Industrie- und Entwicklungsländern beitragen.

Vielfalt ist gefragt

Wie andere junge Technologien stellt die Gentherapie dem Menschen neue Möglichkeiten zur Verfügung, zwingt ihm aber auch zusätzliche Entscheidungen auf.

Zahlreiche Patienten hoffen, dereinst durch die somatische Gentherapie Linderung für ihre schweren Leiden zu finden. Auf dieser Zuversicht gründet in etlichen Fällen gar ein erhebliches Stück ihrer Lebensqualität, denn eine wirksame genterapeutische Behandlung würde vielen Menschen neue Chancen und Lebensperspektiven eröffnen.

Es gibt indessen auch Kranke, die ihr Leiden als Teil ihres persönlichen Schicksals begreifen. Nicht selten vertreten sie dabei die Auffassung, die Auseinandersetzung mit der Krankheit habe sie zur inneren Reife geführt und damit eine positive Entwicklung ermöglicht.

In der Fähigkeit, das persönliche Schicksal anzunehmen, kann ein wichtiger Wert gesehen werden. Daher wird in ethischen Diskussionen auch vielfach gefordert, das Recht auf Unvollkommenheit zu verbrieft. Eine "Pflicht zur Unvollkommenheit" kann indessen nicht festgeschrieben werden, ebenso wenig, wie einem Schwerkranken Heilungschancen vorenthalten werden dürfen: denn selbst wer für sich beschlossen hat, Krankheit und körperliche Unvollkommenheit zuzulassen, darf von anderen nicht fordern, ihren eigenen Anspruch auf Heilung und Gesundheit aufzugeben.

