

**BUNDESÄRZTEKAMMER**  
**Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen**  
**Richtlinien des Ständigen Arbeitskreises**  
**“Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung”**  
**beim Wissenschaftlichen Beirat**

---

**Vorwort**

Die am 12. Oktober 1989 von der “Zentralen Kommission der Bundesärztekammer zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Reproduktionsmedizin, Forschung an menschlichen Embryonen und Gentherapie” veröffentlichten (Dt.Ärztebl. 86 (1989) A 2957 - 2959 [Heft 41]) “Richtlinien zur Gentherapie beim Menschen” waren als ein antizipatorisches wissenschaftspolitisches Statement zu verstehen, indem sie

- die medizinische und ethische Zulässigkeit einer somatischen Gentherapie ebenso wie die medizinische und ethische Unzulässigkeit einer Keimbahntherapie feststellten und begründeten,
- Empfehlungen für eine zukünftige Regelung der somatischen Gentherapie zur Diskussion stellten und
- den Anspruch der Wissenschaftler und Ärzte auf maßgebliche Beteiligung an einem zukünftigen Zulassungsverfahren von Forschungsprojekten der somatischen Gentherapie anmeldeten.

Seither hat die gentechnische und molekularbiologische Forschung die methodischen Grundlagen für einen Gentransfer in menschliche Körperzellen bis zur Anwendungsreife entwickelt. Erste klinische Versuche eines somatischen Gentransfers zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken haben bereits begonnen, zahlreiche weitere befinden sich in Planung. Damit wird die Erstellung und Verwirklichung eines konkreten, einheitlichen, verbindlichen Regelungskonzeptes zwingend. Der Ständige Arbeitskreis “Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung” beim Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer hat, einer Bitte des Vorstandes folgend, in Zusammenarbeit mit dem “Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland” die nachstehenden Richtlinien erarbeitet. In dem vorangestellten Ausführungsbeschluß zu § 1 Abs. 3 BO wird darauf hingewiesen, daß bei Anwendung der somatischen Gentherapie nach den Richtlinien zu verfahren ist.

Diese Richtlinien hat der Vorstand der Bundesärztekammer am 20. Januar 1995 zustimmend zur Kenntnis genommen und ihre Veröffentlichung beschlossen.



Dr. med. K. Vilmar  
Präsident der Bundesärztekammer  
und des Deutschen Ärztetages



Prof. Dr. med. H. P. Wolff  
Vorsitzender des Ständigen Arbeitskreises  
„Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung“

## **Beschluß des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 20. Januar 1995**

Der Arzt ist verpflichtet, seinen Beruf gewissenhaft auszuüben (§ 1 Abs.3 Musterberufsordnung). Er schuldet dem Patienten eine Behandlung nach den Regeln der ärztlichen Kunst.

Der Vorstand der Bundesärztekammer stellt fest, daß nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Wissenschaft die Anwendung der somatischen Genthherapie nur dann diesen Anforderungen genügt, wenn nach den nachstehenden Richtlinien zum "Gentransfer in menschliche Körperzellen" verfahren wird.

### **1. Begriffsbestimmung**

- *Gentransfer* (GT): Gezielte Einführung von Genen oder Polynukleotiden<sup>\*)</sup> in Zellen.
- *Genkonstrukt* (GK): Das transferierte genetische Material.
- *Somatischer Gentransfer* (SGT): Übertragung von Genen oder Polynukleotiden in menschliche Körperzellen. Mit dem Begriff "somatisch" wird der hier gemeinte Gentransfer vom Gentransfer in Zellen der Keimbahn abgegrenzt.
- *Genthherapie*: Gentransfer in menschliche Zellen oder Gewebe mit therapeutischer Zielsetzung.

### **2. Medizinische, rechtliche und ethische Zulässigkeit**

- 2.1 Der SGT zu diagnostischen, therapeutischen oder präventiven Zwecken steht erst am Anfang seiner Entwicklung. Seine versuchsweise Anwendung am Menschen beschränkt sich vorerst auf schwere Krankheiten, insbesondere solche, die mit anderen Mitteln nicht heilbar sind und häufig tödlich verlaufen. Eine Keimbahntherapie ist nach derzeitiger Auffassung aus wissenschaftlichen, medizinischen und ethischen Gründen unzulässig und nach dem Embryonenschutzgesetz verboten.
- 2.2 In Abhängigkeit von Wirkungsprinzip und jeweiligem Anwendungsziel ist der Gentransfer
  - ein *diagnostisches Verfahren* – zum Beispiel die Einbringung von Markergenen in definierte Zellpopulationen zur Klärung ihres Verbleibs und Verhaltens in vivo, insbesondere für die Optimierung oder Begleitung einer Therapie,

---

<sup>\*)</sup> Ausgenommen sind ausschließlich transkriptionshemmende Oligonukleotide

- eine *Substitutionstherapie* – zum Beispiel durch Ersatz oder Korrektur fehlender oder gestörter Genfunktionen bei Erblichen,
- eine *Additionstherapie* – zum Beispiel durch Verstärkung physiologischer Genfunktionen in der Immunabwehr maligner und viraler Erkrankungen,
- eine *Suppressionstherapie* – zum Beispiel durch Unterdrückung pathogener Genaktivitäten bei Krebs und Virusinfekten.

Insofern unterscheidet sich der SGT nicht von anderen Diagnostik- und Therapiemethoden, die ihr Ziel durch Einsatz von Reagenzien, Medikamenten, Operationen, Strahlen, Prothesen oder Organtransplantaten erreichen.

2.3 Die Anwendung des SGT am Menschen wirft keine grundsätzlich neuen ethischen und rechtlichen Probleme auf. Als eine Methode der molekularen Medizin verfolgt sie ihre Ziele auf einer neuen Ebene. Deshalb ist sie in geeigneten Fällen medizinisch und ethisch vertretbar, sofern die technische und biologische Sicherheit des Transfervorgangs und die Einhaltung der Regeln zur biomedizinischen Forschung am Menschen gewährleistet sind (zum Beispiel Deklaration von Helsinki, Gentechnikgesetz, AMG etc.).

2.4 Die versuchsweise Anwendung des somatischen Gentransfers beim Menschen ist neben den Anforderungen durch den gesetzlichen Rahmen durch ein besonderes Verfahren gemäß den nachfolgenden Richtlinien geregelt.

### 3. Richtlinien

- Die Richtlinien regeln die Beurteilung der Zulässigkeit von klinischen Versuchen mit somatischem Gentransfer (§ 1 Abs.4 Berufsordnung). Sie zielen auf die Einbringung fachlicher Kompetenz in das Beurteilungsverfahren und seine zügige Abwicklung.
- Die Versuche mit somatischem Gentransfer können nur durchgeführt werden, wenn der verantwortliche Leiter des klinischen Versuches auf der Grundlage eines Protokolls entsprechend den Richtlinien Abs.3.2 und 4. hierzu das Votum der zuständigen Ethik-Kommission eingeholt hat.
- Die örtliche Ethik-Kommission soll vor Abgabe ihres Votums eine beratende Stellungnahme der Kommission "Somatische Gentherapie" der Bundesärztekammer einholen.
- Die Richtlinien gelten nicht für Anwendungsverfahren des somatischen Gentransfers, die sich nach Feststellung der Kommission "Somatische Gentherapie" nicht mehr im Versuchsstadium befinden.
- Die Richtlinien werden dem jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand angepaßt.

### 3.1 Berufsrechtliche Voraussetzungen

3.1.1 Verantwortlicher Leiter des klinischen Versuchs muß ein approbierter Arzt sein. Der somatische Gentransfer auf Patienten darf nur von einem approbierten Arzt vorgenommen werden.

3.1.2 Der verantwortliche Leiter des klinischen Versuchs legt den Antrag mit ausführlichen Prüfungsunterlagen und einem zusätzlichen Exemplar zur Weiterleitung an die Kommission "Somatische Gentherapie" der zuständigen Ethik-Kommission (Fakultätskommission oder Kommission der Landesärztekammer) vor.

Der Antrag muß enthalten

- eine auf einer Seite zusammengefaßte Darstellung des Versuchsvorhabens,
- eine ausführliche Beschreibung des Versuchsvorhabens unter Berücksichtigung der "Biomedizinischen Planungs- und Prüfungskriterien" (s. Anhang A, Abs. 1),
- je einen beruflichen Lebenslauf des verantwortlichen Leiters des klinischen Versuchs und der Mitglieder der Projektgruppe.

3.1.3 Gegenstand der Beurteilung des Antrags durch die örtliche Ethik-Kommission ist die Einhaltung der Richtlinien unter ausdrücklicher Berücksichtigung der "Biomedizinischen Planungs- und Prüfungskriterien" (s. Anhang A) und hierbei besonders:

- der medizinischen Indikation und ihrer Begründung,
- der wissenschaftlichen Qualität des Forschungsvorhabens,
- der Nutzen-Risiko-Abwägung,
- der wissenschaftlichen, technischen und ärztlichen Qualifikation der Antragsteller,
- der Einhaltung der nationalen und der internationalen Regeln für die biomedizinische Forschung an Menschen gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki,
- der ethischen Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens.

3.1.4 Die örtliche Ethik-Kommission soll die Kommission "Somatische Gentherapie" der Bundesärztekammer beratend hinzuziehen. Die Kommission "Somatische Gentherapie" gibt ihr Votum gegenüber der örtlichen Ethik-Kommission ab, die es in die Beurteilung des Antrages ausdrücklich einbezieht.

3.1.5 Die Kommission "Somatische Gentherapie" ist als beratender Ausschuß bei der Bundesärztekammer einzurichten. Der Kommission "Somatische Gentherapie" sollen angehören:

- fünf Biowissenschaftler, von denen wenigstens drei Ärzte sein müssen,
- ein Mitglied der "Zentralen Kommission für die biologische Sicherheit",
- ein Ethikwissenschaftler,
- ein Rechtswissenschaftler,
- ein Vertreter des Öffentlichen Lebens,
- sowie jeweils ein Stellvertreter der Genannten.

Die Mitglieder der Kommission werden vom Vorstand der Bundesärztekammer berufen.

3.1.6 Die Kommission "Somatische Gentherapie" soll weiterhin

- die örtlichen Ethik-Kommissionen bei der Beurteilung von Anträgen beraten und damit auf eine Vereinheitlichung der Begutachtungspraxis hinwirken,
- feststellen, ob ein Verfahren das Versuchsstadium verlassen hat,
- die nationale und internationale Entwicklung beobachten,
- einen Jahresbericht erstellen.

### 3.2 Biomedizinische Voraussetzungen

Im Antrag werden Angaben gemäß den "Biomedizinischen Planungs- und Prüfungskriterien" verlangt (s.Anhang A, Abs.1–7) zu:

- Behandlungsziel, Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Verhältnis (s. Anhang A, Abs.1).
- Methodik: Transfersystem, präklinische Studien, Sicherheitsprüfung (s.Anhang A, Abs.2/3).
- Klinisches Vorgehen (s.Anhang A, Abs.4).
- Patientenauswahl (s.Anhang A, Abs.5).
- Patientenbezogene Nutzen-Risiko-Abschätzung (s.Anhang A, Abs.6).
- Auswirkungen auf die Allgemeinheit (s.Anhang A, Abs.7).
- Fachliche Qualifikation, personelle und technische Voraussetzungen (s.Anhang A, Abs.8, s. auch Abs.8.3).

#### **4. Aufklärung und Einwilligung**

Die betroffenen Patienten beziehungsweise ihre gesetzlichen Vertreter müssen vor Beginn des klinischen Versuchsprogrammes durch den ärztlichen Projektleiter ausführlich und verständlich, gegebenenfalls in ihrer Landessprache, aufgeklärt werden über:

- Art und Ziel des geplanten Eingriffes,
- dessen Erfolgsaussichten, Risiken und Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen möglichen Behandlungen,
- Ablauf und Einzelschritte des Vorgehens einschließlich der damit verbundenen – auch zeitlichen – Belastung,
- Darstellung der Mehrbelastung, die sich aus dem Versuchscharakter des Eingriffes ergibt,
- Begründung einer etwaigen Randomisierung und/oder Verwendung von Placebo,
- wer das finanzielle Risiko aus der Gefahr des Versuches trägt, gegebenenfalls welche Versicherung,
- die Kosten des Verfahrens und wer sie trägt,
- die Pflichten des Patienten im Rahmen des klinischen Versuchsprogrammes und die Erwartung seiner Zustimmung zur Durchführung einer inneren Untersuchung seines Körpers im Todesfall, unabhängig von dessen Ort, Zeit oder Zusammenhang mit der Behandlung,
- das zu erwartende Interesse der Öffentlichkeit und die dadurch gegebene mögliche Belastung.

Die mündliche Aufklärung ist durch ein ausführliches Patientenmerkblatt zu ergänzen (s.Anhang B, Abs.1). Die Einwilligungserklärung (s.Anhang B, Abs.2) muß schriftlich erfolgen.

#### **5. Vertraulichkeit und Datenschutz**

Für die somatische Gentherapie gelten die gleichen Regeln der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes wie für andere medizinische Maßnahmen auch (s. auch § 3 BO).

#### **6. Versicherungsschutz**

Der Leiter des Versuchsvorhabens hat vor Beginn des klinischen Versuchs dafür zu sorgen, daß für die behandelte Person ein angemessener Versicherungsschutz besteht.

## **7. Dokumentation und Berichterstattung**

Der Leiter des klinischen Versuchs hat der zuständigen Ethik-Kommission

- ernsthafte Neben- beziehungsweise Schädigungseinwirkungen der Versuchsmaßnahmen unverzüglich und in einem schriftlichen Bericht anzuzeigen,
- Zwischenberichte über den Fortschritt des Versuchsprogramms in jährlichen Abständen oder über einen Zeitraum vorzulegen, der eine Beobachtung und Dokumentierung aller wesentlichen Behandlungseffekte ermöglicht,
- die Todesursache und die Ergebnisse der beim Tode eines Patienten durchgeführten Sektion mitzuteilen.

Die der örtlichen Ethik-Kommission zugegangenen Berichte sollen der Kommission "Somatische Gentherapie" der Bundesärztekammer zugeleitet werden.

## Anhang

### A. Biomedizinische Planungs- und Prüfungskriterien

Bei der Formulierung des Versuchsprotokolls durch den Antragsteller ist grundsätzlich ausführlich auf die einzelnen Punkte des nachfolgenden Fragenkatalogs einzugehen.

Die Kommission "Somatische Gentherapie" kann unter bestimmten Voraussetzungen im Einzelfall prüfen, ob ein Antrag bevorzugt bescheidet werden sollte.

### 1. Behandlungsziele und Indikationsstellung

#### 1.1 Transfer eines GK mit therapeutischer Zielsetzung

1.1.1 Warum ist die betreffende Krankheit für eine Gentherapie geeignet? Beschreibung von Krankheitsursache, -verlauf und klinischer Variabilität. Welche objektivierbaren und/oder quantifizierbaren Befunde/Daten lassen sich zur Charakterisierung von Krankheitsverlauf und -stadium machen? Welche sind maßgeblich für die Stellung der Indikation zum somatischen Gentransfer? Ist der Krankheitsverlauf hinreichend voraussagbar, um therapeutische Effekte objektivieren zu können?

1.1.2 Zielt der Versuch ab auf eine Prävention der Krankheit beziehungsweise ihrer klinischen Manifestation beziehungsweise bestimmter Krankheitssymptome oder auf eine Rückbildung bestehender Krankheitsbefunde/-symptome oder eine Heilung?

1.1.3 Welche therapeutischen Alternativen gibt es? Wie sind Nutzen und Risiken des Versuchs im Vergleich zu bestehenden Alternativen (keine Behandlung, Standardbehandlung, symptomatische Behandlung) zu beurteilen?

1.1.4 Soll parallel zum Versuchsprotokoll eine konventionelle Therapie eingeleitet oder fortgesetzt werden? Wie lassen sich die Effekte der verschiedenen Maßnahmen voneinander abgrenzen?

#### 1.2 Transfer eines GK mit anderer Zielsetzung

1.2.1 Welche Fragestellungen sollen mit der Verwendung des GK beantwortet werden? In welche Zellen soll das GK transferiert werden?

1.2.2 Welche methodischen Alternativen existieren? Worin bestehen die relativen Vor- und Nachteile dieser Alternativen?

## 2. Methodik

### 2.1 Charakterisierung des Transfersystems

Handelt es sich um ein neuartiges Gentransfersystem, oder wurden gleiche oder ähnliche Transfersysteme oder Genkonstrukte schon vorher am Menschen angewendet?

#### 2.1.1 Struktur des Genkonstruktes

Beschreibung (gegebenenfalls Nukleotidsequenz, Restriktionskarte) der chemischen Struktur des GK (DNA genomisch, cDNA, RNA, synthetische Oligonukleotide, Herkunft/Spezies, gegebenenfalls biologischer Vektor, gegebenenfalls physikalisches/chemisches Transfersystem).

2.1.2 Welche regulatorischen Elemente enthält das Genkonstrukt (Promotor, Enhancer, Polyadenylierungssignal, Replikationsursprung, hormonresponsive Domänen etc.)? Beschreibung des Kenntnisstandes bezüglich dieser regulatorischen Elemente.

2.1.3 Darstellung der einzelnen Schritte zur Herstellung des GK.

### 2.2 Zusammensetzung des dem Patienten verabreichten Materials

2.2.1 Beschreibung der Art und Darreichungsform des Materials, welches dem Patienten verabreicht werden soll. Nachweis der standardisierten Herstellung bzw. Reinigung (GMP-Standard).

2.2.2 Welchen Reinheitsgrad hat das GK, und wie wurde dieser bestimmt? Welche Nachweissensitivität bezüglich möglicher biologisch relevanter Kontaminationen (zum Beispiel Zellbestandteile, andere Viren, Nukleinsäuren, Proteine) haben die angewendeten Bestimmungsmethoden?

2.2.3 Bei Genkonstrukten auf viraler Basis: Angabe der Wirtszellen, ihrer Kulturbedingungen (Medium, Medienzusätze), Aufreinigungsmethode.

2.2.4 Bei vorausgegangener Ko-Kultivierung von Zellen: Welche Zellen wurden verwendet? Welche Maßnahmen wurden durchgeführt, um biologisch relevante Kontaminationen zu entdecken und zu eliminieren? Welche Nachweissensitivität bezüglich solcher Kontaminationen hat diese Analyse?

2.2.5 Bei anderen Methoden des GK-Transfers (physikalisch, chemisch): Welche Maßnahmen wurden durchgeführt, um biologisch relevante Kontaminationen zu entdecken und zu eliminieren? Welche Nachweissensitivität bezüglich solcher Kontaminationen hat diese Analyse?

2.2.6 Beschreibung aller übrigen Substanzen, die bei der Herstellung des an Patienten zu verabreichenden Materials verwendet wurden (zum Beispiel Helfervirus).

### **3. Präklinische Untersuchungen, einschließlich Risikoabschätzungsstudien**

#### 3.1 Untersuchungen zum Transfersystem

##### 3.1.1 Welches sind die Zielzellen des GK?

##### 3.1.2

a) Wenn ein in vivo-Transfer geplant ist, welche Applikationsform wird gewählt? Wie verteilt sich das GK im Organismus? Was ist die theoretische und praktische (gegebenenfalls Tiermodelle) Grundlage für die Annahme, daß die Zielzellen das GK aufnehmen? Gibt es Hinweise darauf, daß auch andere Zellen oder Gewebe das GK aufnehmen? Welche Konsequenzen ergeben sich gegebenenfalls hieraus? Welche Nachweisverfahren zur Verteilung des GK werden nach in vivo-Applikation gewählt?

b) Wenn die Zielzellen ex vivo behandelt werden sollen, wie werden sie vor und nach Gentransfer charakterisiert? Was ist die theoretische und praktische Grundlage für die Annahme, daß nur die Zielzellen das GK aufnehmen?

3.1.3 Handelt es sich um den Transfer eines replikationskompetenten Systems (Virus, Episom)?

3.1.4 Wie effizient ist das Transfersystem (Anteil transformierter Zielzellen)?

3.1.5 Wie und mit welcher Sensitivität wird der Verbleib des GK geprüft? Wird das GK chromosomal integriert, oder verbleibt es als Episom? Ist das GK nach Transfer in sich rearrangiert?

3.1.6 Wie hoch ist die Kopienzahl des GK pro Zelle? Wie stabil ist das GK in quantitativer und qualitativer Hinsicht?

3.1.7 Welche Zellkultur- und Tiermodelle wurden verwendet, um die Wirksamkeit des Transfersystems in vivo und in vitro zu ermitteln? In welcher Hinsicht ähneln oder unterscheiden sich diese Modelle von der vorgesehenen Behandlung des Menschen?

- 3.1.8 Wie hoch wird die minimale Effizienz des GK-Transfers beziehungsweise die Höhe der betreffenden Genexpression eingeschätzt, welches für einen erfolgreichen Einsatz am Menschen als erforderlich betrachtet wird? Wie wurde dieses Niveau ermittelt?
- 3.1.9 In welchem Umfang rührt die beobachtete Genexpression aus dem GK, aus dem Empfänger genom beziehungsweise aus der Interaktion zwischen beiden her? In welchem Umfang verändert die Aufnahme bzw. Integration des GK die Expression anderer Gene?
- 3.1.10 Ist das Produkt der GK-Expression biologisch aktiv? Wie hoch ist das Ausmaß biologischer Aktivität, verglichen mit dem biologischen Normalzustand?
- 3.1.11 Wird das GK in anderen außer in den beabsichtigten Zielzellen exprimiert? Wenn ja, in welchem Ausmaß?
- 3.2. Untersuchungen zur Sicherheit des Transfer-/Expressionssystems
- 3.2.1 In welche Zelltypen wird das GK eingeführt? Welche Zellen produzieren gegebenenfalls infektiöse Partikel?
- 3.2.2 Wird ein Helfervirus verwendet? Welche Eigenschaften hat der Helfervirus? Kann das GK vom Helfervirus getrennt werden?
- 3.2.3 Wie stabil sind das GK beziehungsweise das resultierende Virus gegen Verlust, Rearrangement, Rekombination und Mutation? Was ist über das mögliche Ausmaß von Rearrangement oder Rekombination mit endogenen oder anderen viralen Sequenzen in den Zellen des Patienten bekannt? Welche Maßnahmen sind erfolgt, eine GK-Instabilität zu minimieren? Welche Laboruntersuchungen wurden durchgeführt, um die GK-Stabilität zu prüfen, und wie hoch ist die Sensitivität dieser Analysen?
- 3.2.4 Welche Laborerfahrung existiert hinsichtlich möglicher schädlicher Nebenwirkungen des GK-Transfers, beispielsweise Auslösung von Tumorstadium, schädlichen Mutationen, Erzeugung infektiöser Partikel und Immunreaktionen? Welche Maßnahmen sind bei der GK-Herstellung ergriffen worden, um die Pathogenität zu minimieren? Welche Laboruntersuchungen sind erfolgt, um die GK-Pathogenität zu prüfen, und wie hoch war die Sensitivität dieser Analysen? Liegen Ergebnisse pharmakologisch-toxikologischer Untersuchungen vor?
- 3.2.5 Gibt es im Tierversuch Hinweise darauf, daß das GK andere als zur Behandlung vorgesehene Zellen befallen hat, insbesondere Keimzellen? Wie hoch ist die Sensitivität dieser Analysen?
- 3.2.6 Wurden dem beantragten Verfahren ähnliche Versuche bei nicht-menschlichen Primaten und/oder anderen Versuchstieren oder beim Menschen selbst angewandt? Was waren die Resultate? Gab es insbesondere Hinweise darauf, ob der virale Vektor mit anderen endogenen oder anderen

viralen Sequenzen in diesen Tieren rekombinierte? Handelt es sich um neue Vektoren, oder wurden diese oder ähnliche bereits beim Menschen eingesetzt?

#### **4. Klinisches Vorgehen, einschließlich Patientenüberwachung**

- 4.1 Sollen Zellen dem Patienten entnommen und ex vivo behandelt werden? Wenn ja, welche Zellen, wie viele, wie oft und in welchen Abständen?
- 4.2 Welche behandelten Zellen oder Genkonstrukte werden dem Patienten verabreicht? Wie und in welchen Mengen erfolgt die Verabreichung? Ist eine einzige oder sind multiple Behandlungen vorgesehen? Über welchen Zeitraum erstreckt sich die gesamte Behandlung?
- 4.3 Sind zusätzliche Behandlungsformen zur Reduktion von Zellen mit genetischen Fehlfunktionen geplant (zum Beispiel Bestrahlung oder Chemotherapie)?
- 4.4 Wenn eine in vivo-Behandlung geplant ist: Wie oft, über welchen Zeitraum, in welcher Einzeldosis/Gesamtmenge sollen das GK oder die gentechnologisch veränderten Zellen verabreicht werden?
- 4.5 Wie soll geprüft werden, ob das GK von den Zellen des Patienten aufgenommen und darin exprimiert wird? Sind die rezipienten Zellen mit der beabsichtigten Zielzellpopulation identisch? Wie sensitiv sind diese Analysen?
- 4.6 Welche Untersuchungen sind zum Nachweis von Verbleib und Auswirkungen von kontaminierenden Substanzen vorgesehen?
- 4.7 Wie sind die klinischen Endpunkte der Studie definiert? Sind objektivierende und quantifizierende Messungen zur Beurteilung der Ergebnisse vorgesehen? Wie werden die Patienten hinsichtlich spezifischer Nebenwirkungen der Behandlung (beispielsweise Immunreaktionen) überwacht? Welche Parameter werden mit welchen Methoden wie oft überprüft? Wie hoch ist die Nachweisempfindlichkeit der angewendeten Methoden? Über welchen Zeitraum sind Nachuntersuchungen vorgesehen?
- 4.8 Welche Maßnahmen werden ergriffen, um nachteilige Spätfolgen gegebenenfalls unter Kontrolle zu halten oder zu beseitigen? In welchem Verhältnis stehen Eingriffsrisiken zu den Folgen der nicht gentherapeutisch angegangenen Erkrankung?
- 4.9 Welche post mortem-Untersuchungen sind im Falle des Ablebens des Patienten geplant?

## **5. Patientenauswahl**

- 5.1 Wie viele Patienten sollen über welchen Zeitraum hinweg behandelt werden?
- 5.2 Welche Rekrutierungs- und Auswahlverfahren sind vorgesehen? Welches sind die Einschluß- und Ausschlußkriterien?
- 5.3 Nach welchen Gesichtspunkten werden Patienten ausgewählt, wenn eine größere Anzahl Patienten einer geringeren Zahl von Behandlungsmöglichkeiten gegenübersteht?

## **6. Patientenbezogene Nutzen-Risiko-Abschätzung**

Der Einbeziehung von Patienten in das Versuchsprogramm muß eine eingehende fallbezogene Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen. Beschreiben Sie die von Ihnen gewählten Kriterien.

## **7. Auswirkungen auf die Allgemeinheit**

- 7.1 Besteht die Möglichkeit, daß sich das GK vom Patienten auf andere (beispielsweise Patienten im gleichen Krankenzimmer, medizinisches Personal, Familienmitglieder) oder die allgemeine Umwelt ausbreitet? Ergeben sich hieraus Gefahrenmomente, und welche Vorsorgemaßnahmen werden gegebenenfalls gegen eine solche Ausbreitung getroffen?

Welche Maßnahmen werden ergriffen, mögliche Risiken für die Allgemeinheit zu mindern?

- 7.2 Werden genetische Risiken für Nachkommen des behandelten Patienten erwartet?

## **8. Qualifikationen des Antragstellers, Ausstattung von Labor und Klinik**

- 8.1 Es wird vorausgesetzt, daß der Projektleiter Arzt ist und einschlägige Therapieerfahrung besitzt. Dem Team muß ein Arzt oder Wissenschaftler angehören, der über eine mindestens zweijährige Erfahrung als Projektleiter nach dem Gentechnikgesetz verfügt.

### C. Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

Herr/Frau

hat mit  
mir,

(Name des aufklärenden  
Arztes)

(Patientenname u.  
-vorname)

heute ein ausführliches abschließendes Aufklärungsgespräch geführt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Merkblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar des Merkblattes ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden. Ich habe verstanden, daß die o.g. Methode bislang noch nicht bei einer größeren Patientenzahl zur Anwendung gekommen ist.

Ich bin damit einverstanden, daß ich in ein Forschungsvorhaben einbezogen werde. Ich bin darüber unterrichtet, daß ich meine Einwilligung in die Teilnahme am Forschungsvorhaben jederzeit frei widerrufen kann, ohne daß mir irgendwelche Nachteile entstehen. Falls ich teilnehme, bin ich bereit, langfristig (mindestens zehn Jahre) an Nachsorgeuntersuchungen teilzunehmen.

Im übrigen bin ich – unabhängig vom Zeitpunkt meines Todes und dessen Ursache – damit einverstanden, daß nach meinem Ableben eine innere Untersuchung meines Körpers vorgenommen werden darf.

\_\_\_\_\_,den  
(Ort) (Datum)

(Unterschrift der Versuchsperson)  
(auch Kinder, soweit einsichtsfähig)

(Zeuge)  
(Ist die zu behandelnde Person zur  
Unterschrift nicht fähig, so kann der  
Nachweis der Aufklärung und Ein-  
willigung durch einen dabei anwe-  
senden Zeugen geführt werden)

---

(gesetzlicher Vertreter)

(gesetzlicher Vertreter)

(Arzt)

- 8.2 Wie viele und in welchen Gebieten weiter- beziehungsweise ausgebildete Mediziner/Nichtmediziner werden an dem Versuchsvorhaben teilnehmen?
- 8.3 Wer stellt das Genkonstrukt in welchem Labor, in welcher Einrichtung (Universität, Institut, Pharmaunternehmen) her?
- 8.4 In welcher Klinik soll der Gentransfer erfolgen? Welche klinischen Einrichtungen sind für die Durchführung des Versuchsprogramms besonders wichtig/notwendig/vorhanden? Soll der Gentransfer ambulant oder stationär, auf Allgemeinstationen oder in besonderen Behandlungseinrichtungen (Spezialstationen, Spezialambulanzen) durchgeführt werden?
- 8.5 Wo werden die Patienten in der Nachuntersuchungsphase untergebracht?

## B. Aufklärung und Einwilligung

1. Das Merkblatt muß in ausführlicher und verständlicher Form alle für die Entscheidungsfindung des Patienten wichtigen Informationen (s. Abs.4 der Richtlinien) enthalten.
2. Die schriftliche Einwilligungserklärung soll in Anlehnung an das Muster erfolgen.

### **Mitglieder der Ad-hoc-Kommission:**

Univ.-Prof. Dr.med. C.R. Bartram  
Leiter der Sektion Molekularbiologie, Universität Ulm

Univ.-Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. H.M. Beier  
Direktor des Instituts für Anatomie und Reproduktionsbiologie,  
Klinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

Prof.Dr.phil. D. Birnbacher  
Fachbereich Gesellschaftswissenschaften, Philosophie und Theologie (14) – Philosophie –  
Universität Dortmund

Prof.Dr.med. W. Hiddemann  
Direktor der Abteilung Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Georg-August-Universität Göttingen

PD Dr.rer.nat. P. Lange  
Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn

Prof.Dr.med. H. Losse

Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der  
Bundesrepublik Deutschland, Münster

Prof.Dr.rer.nat. K. Olek

IHF – Institut für Hormon- und Fortpflanzungsforschung an der Universität Hamburg

Prof.Dr.phil. W. Ostertag

Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie an der  
Universität Hamburg

Prof.Dr.med. P. Propping,

Direktor des Instituts für Humangenetik,  
Universität Bonn

Prof.Dr.med. J. Schmidtke

Leiter der Abteilung Humangenetik, Zentrum Kinderheilkunde und Humangenetik,  
Medizinische Hochschule Hannover

Prof.Dr.jur.Dr.h.c. H.-L. Schreiber

Präsident der Georg-August-Universität Göttingen, Direktor des Juristischen Seminars

Prof.Dr.rer.nat. M. Strauss,

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften,  
Arbeitsgruppe Zellteilungsregulation & Gentechnik, Berlin-Buch

Dr.med. St. Winter

Bundesministerium für Gesundheit, Bonn

Prof.Dr.med. H.P. Wolff (federführend)

Vorsitzender des Ständigen Arbeitskreises

“Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung”

beim Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer, Köln

Frau RA U. Wollersheim

Rechtsabteilung der Bundesärztekammer, Köln

Prof.Dr.med. H.-B. Wuermeling

Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Geschäftsführung,

Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln

erschieden im

Sonderdruck DEUTSCHES ÄRZTEBLATT — ÄRZTLICHE MITTEILUNGEN”

92.Jahrgang / Heft 11, A:Seite 789-794; B:Seite 583-588; C:Seite 507-512 / 17.März 1995 / Postverlags-  
ort Köln