

**Gutachten Nr. 26 vom 15. Dezember
2003 über die Einführung eines
pharmakogenetischen Abschnitts bei
Versuchsprotkollen**

Antrag auf Gutachten vom 25. Februar 2003

von Dr. F. Demeulemeester, dem Vorsitzenden des Ethikrates der Psychiatrischen Klinik Sint-Camillus in Sint-Denijs-Westrem ;

Antrag auf Gutachten vom 11. Juni 2003

von Prof. P. Hermans, dem Vorsitzenden des Ethikrates des Sint-Pieter-Krankenhauses in Brüssel;

Antrag auf Gutachten vom 25. Juni 2003

von Dr J. Boland, dem Vorsitzenden des Ethikrates des Centre Hospitalier Régional de la Citadelle in Lüttich

Fragen an den Ausschuss

Das Präsidium des Beratenden Bioethik-Ausschusses hat mehrere Schreiben von Ethikratsvorsitzenden bezüglich der Einführung eines pharmakogenetischen Abschnitts bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch erhalten.

1. Am 25. Februar 2003 erhielt das Präsidium einen Antrag auf Gutachten von Dr. F. *Demeulemeester, dem Vorsitzenden des Ethikrates der Psychiatrischen Klinik Sint-Camillus in Sint-Denijs-Westrem*, in dem mitgeteilt wurde, der dortige Ethikrat habe ein negatives Gutachten über die Untersuchung der Reaktion von Schizophreniepatienten auf ein Neuroleptikum abgegeben. Eine DNA-Probe war erforderlich, damit in einer ersten Phase überprüft werden konnte, ob identifizierbare Faktoren vorlagen, die die Reaktion auf das getestete Medikament beeinflussten. Diese Probe sollte von der Firma aufbewahrt werden, um nach anderen Erbfaktoren zu suchen, die mit Schizophrenie in Verbindung gebracht werden könnten.
2. Am 25. April 2003 verschickte die Firma GlaxoSmithKline (GSK) ein Rundschreiben an die Vorsitzenden der lokalen Ethikräte im Zusammenhang mit den von ihr geplanten pharmakologischen Studien (siehe Anhang 1). Zwei Vorsitzende von lokalen Ethikräten leiteten dieses Schreiben an den Beratenden Bioethik-Ausschuss weiter, zusammen mit der Bitte um ein Gutachten:
 - a) Prof. P. Hermans, Vorsitzender des Ethikrates des Sint-Pieter-Krankenhauses in Brüssel, in einem Schreiben vom 11. Juni 2003;
 - b) Dr. J. Boland, Vorsitzender des Ethikrates des Centre Hospitalier Régional de la Citadelle in Lüttich, in einem Schreiben vom 25. Juni 2003.

Das GSK-Rundschreiben führt an, die Pharmakogenetik sei als Verfahren zum Vorhersagen der Reaktion auf ein Medikament in puncto Sicherheit, Toleranz und Wirksamkeit von Nutzen. Die Firma GSK hat darum beschlossen, ab Januar 2003 einen pharmakogenetischen Abschnitt, nämlich die Gewinnung von Blutproben, bei **sämtlichen** Phase I- und Phase II-Studien und bei einigen ihrer Phase III-Studien¹ einzubauen: „Diese Gewinnung von Blutproben wird also SYSTEMATISCH stattfinden, gleichviel ob eine individuelle Abweichung, die Ursache einer unerwarteten oder unerklärlichen Reaktion sein kann, a priori vermutet wird oder nicht. Die Teilnahme an dem pharmakogenetischen Versuchsabschnitt ist also Pflicht, wenn das Zentrum an einer klinischen Studie in Phase I oder II oder an bestimmten Studien in Phase III teilnehmen möchte.“

In dem Rundschreiben wird ferner erwähnt, dass unabhängige Ethikexperten zu Rate gezogen wurden und dass es jedem Patienten freisteht, die Teilnahme am pharmakogenetischen Teil der Studie zu verweigern.

Der Vorsitzende des Beratenden Bioethik-Ausschusses hat den Vorsitzenden sämtlicher lokalen Ethikräte am 19. Juni 2003 einen Brief geschrieben, in dem er ankündigt, dass der Beratende Bioethik-Ausschuss diese Briefe zum Anlass nimmt, ein Gutachten zur Problematik der pharmakogenetischen Forschung im Rahmen von klinischen Versuchen mit Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch abzugeben. Mit der Erarbeitung dieses Gutachtens wurden die verkleinerten Ausschüsse 2000/2bis (Anwendung der Genetik zu medizinischen Zwecken) und 97/8bis (Klinische Forschung) betraut.

¹ Die Begriffe « Phase I, II und III 3^e » weisen auf die verschiedenen Phasen in der Entwicklung eines neuen Medikaments hin: Phase I: Verabreichung des Medikaments an eine kleine Anzahl Personen, meistens gesunde Freiwillige; Phase II: Verabreichung des Medikaments an eine kleine Anzahl Patienten mit der betreffenden Krankheit; Phase III: Verabreichung an eine große Anzahl Patienten.

A. Pharmakogenetik: Definitionen und Terminologie

Pharmakologische Forschung beruht auf der Erfahrung, dass nicht alle Patienten auf dieselbe Weise auf ein Arzneimittel reagieren und dass diese Unterschiede - zumindest teilweise - genetischen Ursprungs sind. Die Unterschiede können entweder die Pharmakokinetik des Arzneimittels - und somit dessen Konzentration im Organismus - beeinflussen oder die Empfindlichkeit der Zielorgane verändern. Dadurch wird entweder die Wirksamkeit oder das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen beeinflusst.

In diesem noch jungen Forschungsbereich ist es wichtig, die verwendeten Begriffe klar zu definieren. In der Fachliteratur besteht kein Konsens über die Bedeutung der Begriffe Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. Beide werden oft beliebig verwendet. Die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products² (EMA)² sowie einige angelsächsische Zeitschriften³ geben folgende Definitionen:

- „Pharmakogenetik“ betrifft die Untersuchung der interindividuellen Abweichungen der DNA-Sequenz bei der Reaktion auf das Arzneimittel.
- „Pharmakogenomik“ betrifft die Untersuchung der Variabilität des Ausdrucks der individuellen Gene bei der Reaktion auf das Arzneimittel im Zell- oder Gewebebereich, und zwar sowohl auf Ebene des Individuums als auf Ebene einer Population. Sehr breit ausgelegt, kann sich der Begriff auf die Konzeption eines Arzneimittels, auf seine Entdeckung und auf seine klinische Entwicklung beziehen.

Im Rundschreiben der Firma GSK bezieht sich der Begriff Pharmakogenetik wahrscheinlich auf die zwei Aspekte der Erforschung des Verhältnisses zwischen Genetik und Arzneimittel. In dieser breitgefassten Bedeutung wird der Begriff im weiteren Verlauf des Gutachtens verwendet.

Der Beratende Bioethik-Ausschuss ist sich der großen Bedeutung der Entwicklung der Pharmakogenetik bewusst. Eine genetische Analyse während der klinischen Studien in der Entwicklungsphase eines neuen Arzneimittels würde es ermöglichen, die Patienten zu identifizieren, bei denen die gewünschte Wirkung auftreten könnte (*die Responders*), und sie von den Patienten zu unterscheiden, bei denen ein Auftreten der gewünschten Wirkung weniger zu erwarten ist (*non responders*). Auf dieselbe Weise würde es möglich werden, Patienten zu identifizieren, die besonders anfällig für Nebenwirkungen sind (*adverse responders*). Langfristig müsste die Pharmakogenetik eine individualisierte therapeutische Verschreibungspraxis ermöglichen. Derzeit gehört ihre Anwendung jedoch noch zum Bereich der Forschung und bleibt auf einige Referenzzentren beschränkt. Eine breitere Anwendung in naher Zukunft scheint aus technischer Sicht keine großen Schwierigkeiten zu bereiten, wirft allerdings eine Reihe ethischer, gesellschaftlicher und gesetzlicher Probleme auf.

Die Art und Weise, wie Proben für eine pharmakogenetische Studie entnommen, aufbewahrt und gekennzeichnet werden, ist sehr wichtig für die ethische Hinterfragung und für die Pflichten des Forschers und des Auftraggebers (Sponsor). Forscher, Sponsoren, Behörden und Ethikräte müssen die gehandhabten Begriffe mit derselben Bedeutung verwenden.

Der Begriff **anonym** bedeutet, dass es unmöglich ist, einen Zusammenhang zwischen der Probe und der Identität des Spenders herzustellen, und war vom Anfangsstadium des Experiments an. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass individuelle oder klinische Merkmale mit der Probe

² Position paper on terminology in pharmacogenetics” (EMA/CPMP/3070/01)

³ ³ GOLDSTEIN D.B. “Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic”, N.Eng. J. Med. (editorial), vol. 348, pp. 553-556 (2003);

verknüpft bleiben, zum Beispiel Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Entnahmeort, Art der Erkrankung ...

Der Begriff **anonymisieren** bezieht sich auf eine Unterbrechung der Verbindung zwischen Spenderidentität und Probe zu einem späteren Zeitpunkt; dies bedeutet, dass die Probe während eines Teils des Experiments identifizierbar war. Anonymisierungsverfahren haben natürlich zur Folge, dass, falls nach der Anonymisierung eine für den Patienten wichtige Feststellung gemacht wird, es unmöglich sein wird, die Verbindung zwischen ihm und der Probe herzustellen und ihn somit individuell von der Entdeckung profitieren zu lassen.

Der Begriff **kodiert** bedeutet, dass die Probe nicht mehr durch den Hinweis auf den Spender, sondern nur über Kodelisten identifiziert werden kann. Anhand dieser Kodelisten ist es jedoch möglich, die Verbindung mit der Identität des Spenders herzustellen. In diesem Fall ist es essenziell zu wissen, wie diese Listen aufbewahrt werden, wer Zugang zu diesen Codes hat und unter welchen Umständen die Verbindung zwischen der Probe und dem Spender wiederhergestellt werden kann. Natürlich können kodierte Proben irgendwann dadurch anonymisiert werden, dass die Kodelisten vernichtet werden.

Bei der Kodierung empfiehlt es sich, zufällig (*at random*) zugewiesene Ziffern oder Buchstaben zu verwenden, wobei jegliches System zu vermeiden ist, das eine leichte Identifizierung des Patienten ermöglichen würde, zum Beispiel die Verwendung der Nummer des Zentrums. Wenn nämlich nur eine begrenzte Anzahl Proben in einem Zentrum kodiert werden, kann effektiv ohne viel Aufwand eine Verbindung zwischen den Versuchspersonen und ihrer Probe hergestellt werden.

Selbst nach der Anonymisierung oder Kodierung kann aus den Daten; die mit den Proben verknüpft bleiben, abgelesen werden, dass sie sehr spezifischen Populationen zuzuordnen sind, was ihre ethnische oder geographische Herkunft, ihre sozialwirtschaftliche Stellung und sogar ihren Lebensstil betrifft. Daher ist es wichtig, genau zu wissen, welche Sorte Daten nach der Anonymisierung mit der Probe verknüpft bleiben.

B. Ethische Betrachtungen

Nach Analyse der Problematik beschloss der Beratende Bioethik-Ausschuss, sich *mit drei wichtigen ethischen Fragen* auseinanderzusetzen. Die Erörterung beschränkt sich nicht auf das in den genannten Briefen aufgeworfene Problem, sondern erfasst auch die breitere ethische Fragestellung, die durch die Entwicklung der Pharmakogenetik im Rahmen von Studien mit Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch entstanden ist.

1. Kann ein Auftraggeber, bevor irgendein Gutachten eines Ethikrates vorliegt, einen Teil des Protokolls vorschreiben und daraus eine *Conditio sine qua non* für die Teilnahme der Einrichtung am klinischen Versuch machen?
2. Wirft die Entnahme einer Blutprobe im Hinblick auf eine pharmakogenetische Studie ein ethisches Problem auf, das sich von dem Problem unterscheidet, das sich bei herkömmlichen Probenahmen stellt, zum Beispiel beim Nachweis einer toxischen Wirkung?
3. Welche Empfehlungen sollen den Ethikräten, den Forschern und den Behörden gegeben werden? Über welche Vorabinformationen muss der gesunde oder kranke Freiwillige, der an der Studie teilnimmt, verfügen?

1. Kann ein Auftraggeber, bevor irgendein Gutachten eines Ethikrates vorliegt, einen Teil des Protokolls vorschreiben und daraus eine *Conditio sine qua non* für die Teilnahme der Einrichtung am klinischen Versuch machen?

Das Rundschreiben der Firma GSK kündigt für alle Phase I- und Phase II-Studien sowie für einige Phase III-Studien die Durchführung einer pharmakogenetischen Teilerhebung an, bei der systematisch Proben entnommen werden sollen, unabhängig davon, ob die Hypothese einer genetischen Anomalie oder eines genetischen Polymorphismus zu überprüfen ist, der Einfluss auf die Wirksamkeit oder das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen des getesteten Arzneimittels hat. Ferner wird mitgeteilt, dass die Teilnahme am pharmakogenetischen Studienabschnitt Vorschrift sein wird, wenn das Zentrum an den betreffenden Studien teilnehmen möchte.

Der Beratende Bioethik-Ausschuss ist der Auffassung, dass diese Bedingung eine Behinderung der Aufgaben der Ethikräte darstellt, die sich nach seiner Lesart aus den Bestimmungen des Königlichen Erlasses vom 12. August 1994⁴, aus dem am 8. August 1987 koordinierten Gesetz über Krankenhäuser⁵, dem Gesetz vom 25. März 1964 über Arzneimittel, in der Fassung des Programmgesetzes vom 24. Dezember 2002⁶, der Richtlinie 2001/20/EG⁷ und den ethischen Vorschriften für die Arbeitsweise der Ethikräte (der Erklärung von Helsinki-Edinburgh 2000⁸ der World Medical Association und den International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects des Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) herleiten lassen. Die einzelnen Empfehlungen beinhalten, dass der angerufene Ethikrat unabhängig sein muss, sowohl vom Promoter als vom Forscher.

Es kann natürlich argumentiert werden, der Ethikrat habe das Recht, das pharmakogenetische Protokoll abzulehnen, aber für diesen Fall sieht die Firma GSK vor, dass das Zentrum nicht an der geplanten Forschung teilnehmen darf und Gefahr läuft, bei späteren Forschungsprojekten im Zusammenhang mit derselben pharmakogenetischen Forschung nicht mehr kontaktiert zu werden. Eine solche Vorgehensweise stellt einen inakzeptablen moralischen Druck auf den lokalen Ethikrat und auf den ausgesuchten Forscher dar. Die Teilnahme an den frühen Phasen (I und II) der Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist übrigens besonders interessant, bringt dem Forscher nicht zu unterschätzende berufliche Vorteile und wertet das Image seiner Einrichtung auf. Manchmal ist sie auch die einzige Möglichkeit, frühzeitig an ein neues Medikament heranzukommen, was wichtig sein kann, zum Beispiel in Bereichen wie der Behandlung von Krebs

⁴ Königlicher Erlass zur Abänderung des Königlichen Erlasses vom 23. Oktober 1964 zur Festlegung der Normen, die Krankenhäuser und ihre Abteilungen einhalten müssen.

⁵ „Der Ausschuss gibt ein Gutachten zu allen Protokollen über Versuche an Menschen und über humanes Reproduktionsmaterial ab“, Artikel 70ter 3° des Krankenhausgesetzes.

⁶ „... wird für die Durchführung jedes klinischen Versuchs das günstige Gutachten eines Ethikrates verlangt (Art. 6bis §2 des Gesetzes vom 25. März 1964 über Arzneimittel, in der Fassung des Programmgesetzes vom 24. Dezember 2002– BS 31/12/02 – Ausg. 1).

⁷ Zu den Aufgaben des Ethikrates gehört die Überwachung der wirtschaftlichen Rechtfertigung der einzelnen Abschnitte der Studie, die ihm vorgelegt wird. Es ist seine Pflicht, in jeder Phase des Protokolls die vorhersehbaren Risiken und Nachteile für besagte Versuchsperson zu beurteilen (Manipulationen und Probenahmen). Er hat sich dabei zu vergewissern, dass die physischen, sozialen und psychologischen Risiken für den freiwilligen Teilnehmer vertretbar und verhältnismäßig zu dem Nutzen bleiben, der für besagte Versuchsperson und für andere, derzeitige oder künftige Patienten zu erwarten ist (Richtlinie 2001/20/EG, Art. 3 § 2).

⁸ Die Konzeption und Ausführung JEDER Phase eines Experiments, an dem Menschen beteiligt sind, muss klar und deutlich in einem Versuchsprotokoll beschrieben werden. Dieses Protokoll muss einem zu diesem Zweck eingesetzten Ethikrat zur Überprüfung, Kommentierung und Begutachtung und gegebenenfalls zur Zustimmung vorgelegt werden. Dieser Rat muss unabhängig vom Forscher, vom Promoter und von jeder sonstigen unangemessenen Form von Beeinflussung sein und sich an die Gesetze und Regelungen des Landes halten, in dem die Forschung stattfindet („Erklärung von Helsinki-Edinburgh, 2000 Art. 13).

oder AIDS. Die vorgeschriebene Teilnahme am pharmakogenetischen Teil steht umso mehr im Widerspruch zu den Aufgaben des Ethikrates, als das Rundschreiben vorsieht, dass solche Blutproben auch dann entnommen werden sollen, wenn a priori nicht die Vermutung besteht, dass sie eingesetzt werden könnten, um die Ursache einer unerwarteten, unerklärlichen Reaktion vorherzusehen. Der lokale Ethikrat muss sein Gutachten also abgeben, ohne zu wissen, wozu genau die Probe später verwendet werden wird. Ähnlich stellt sich das im Schreiben von Dr. F. Demeulemeester aufgegriffene Problem der späteren Verwendung von Proben, die in der Studie bei Schizophreniepatienten entnommen wurden.

2. Wirft die Entnahme einer Blutprobe im Hinblick auf eine pharmakogenetische Studie ein ethisches Problem auf, das sich von dem Problem unterscheidet, das sich bei herkömmlichen Probenahmen stellt, zum Beispiel beim Nachweis einer toxischen Wirkung?

Der Beratende Bioethik-Ausschuss hat sich die Frage gestellt, welche Unterschiede zwischen einer herkömmlichen Probenahme, z.B. der Dosierung von Leberenzymen, und einer Probenahme bestehen, die für eine pharmakogenetische Studie im Rahmen der Testung eines Arzneimittels für den menschlichen Gebrauch verwendet wird.

Die am häufigsten geäußerte Befürchtung ist, dass die genetische Information zu einem anderen als dem ursprünglich vorgesehenen Zweck verwendet wird, zum Beispiel um der pharmazeutischen Forschung eine Richtung zu geben, die auf Kosten einer Bevölkerungsgruppe mit seltenen Merkmalen geht, oder um bestimmten Bevölkerungsgruppen den Zugang zu Arzneimitteln zu verwehren. Wenngleich solche Hypothesen nicht ausgeschlossen werden dürfen, muss man zugeben, dass sich die von pharmakogenetischen Studien gelieferten Daten in diesem Punkt nicht grundsätzlich von den Daten aus der herkömmlichen klinischen Beobachtung unterscheiden.

Genetische Daten sind aber nicht nur für die Testperson interessant, sie können auch nützlich sein für Personen aus ihrem Umfeld, die dieselben genetischen Merkmale aufweisen. Das ist heute zum Beispiel bereits der Fall, wenn über herkömmliche Tests Erbkrankheiten diagnostiziert werden wie Hämoglobinopathie oder Hämophilie.

Der fundamentale Unterschied zwischen pharmakogenetischen Studien und der herkömmlichen Herangehensweise ist, dass sich eine DNA-Probe sehr lange, vielleicht auf unbestimmte Zeit hält, auch wenn keine besonderen Konservierungsmethoden angewandt werden. Dies bedeutet, dass die Probe nach Abschluss der Studie, für die sie entnommen wurde, weiterhin einfach zu verwenden ist. Das nährt die Befürchtung, dass sie zu anderen als den ursprünglichen Zwecken verwendet werden könnte, und wirft aus ethischer Sicht zwei Fragen auf: wie mit einer Anwendung umzugehen ist, die in dem ursprünglichen Protokoll nicht vorgesehen war, und welche Gültigkeit die Einwilligung nach vorheriger Aufklärung hat, die der Patient unter solchen Umständen gibt.

3. Welche Empfehlungen sollen den Ethikräten, den Forschern und den Behörden gegeben werden? Über welche Vorabinformationen muss der gesunde oder kranke Freiwillige, der an der Studie teilnimmt, verfügen?

Bei klinischen Studien mit Arzneimitteln müssen die Regeln aus internationalen Empfehlungen, z.B. die Good Clinical Practice-Empfehlungen, die Erklärung von Helsinki; die International Guidelines der CIOMS, die Gutachten 13 und 23 des Beratenden Ausschusses, ... eingehalten werden. Wenn das Protokoll einen pharmakogenetischen Abschnitt enthält, müssen die

teilnehmenden Akteure eine Reihe spezifischer Aspekte besonders beachten, die hauptsächlich den Schutz der Vertraulichkeit der Daten, die Information des Patienten und seine Einwilligung nach vorheriger Aufklärung betreffen.

3.1. Empfehlungen an die lokalen Ethikräte

Wenn das Protokoll einen pharmakogenetischen Abschnitt umfasst, muss der lokale Ethikrat auf der Grundlage der Anmerkungen in Punkt 2 folgende Aspekte besonders beachten:

- Der Ethikrat muss das Hauptziel des Experiments und die Bedeutung der genetischen Studie anhand dieses Ziels bewerten. Verschiedene Situationen sind möglich:
 - Situation 1: Es handelt sich ausschließlich um eine genetische Analyse mit einem Ziel, das im Protokoll deutlich angegeben wird, wobei die Probe unmittelbar nach der Studie vernichtet wird. Das kann zum Beispiel eine Studie der Gene zur Steuerung der Enzyme sein, die für die Metabolisierung eines neuen Antimitotikums sorgen, das bei der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt wird.
 - Situation 2: Nach einer genetischen Analyse, die im Protokoll deutlich beschrieben wird, wird die Probe nicht vernichtet, und von Anfang an wird die Möglichkeit vorgesehen, die Probe später zu einem Zweck zu verwenden, der mit der Zielsetzung der ursprünglichen Studie zusammenhängt. Das kann zum Beispiel eine Studie der Gene zur Steuerung der Enzyme sein, die für die Metabolisierung eines neuen Antimitotikums sorgen, das bei der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt wird, mit der Möglichkeit, später andere Gene zu studieren, die „beim Thema“ Dickdarmkrebs eine noch nicht geklärte Rolle spielen. Effektiv wird im Protokoll über die Schizophreniepatienten (siehe Schreiben von Dr. Demeulemeester) eine solche Situation beschrieben, mit der zusätzlichen Besonderheit, dass es in der Studie um körperliche Funktionen geht.
 - Situation 3: Im Protokoll wird eine genetische Anfangsanalyse beschrieben, aber es wird auch eine verlängerte Aufbewahrung der Probe – in anonymisierter oder nichtanonymisierter Form – vorgesehen, um diese später zu einem nicht näher angegebenen Zweck zu verwenden. Die Absicht, die Probe langfristig zu verwenden, und die Grenzen dieser Verwendung sind im Protokoll anzugeben.
- Der Ethikrat muss die Identifizierung der Probe und ihre Kodierung oder Anonymisierung sorgfältig analysieren. Bei einer Kodierung muss der Halter der Kodierliste angegeben werden. Im Idealfall sollte dies eine verlässliche Drittperson – Trusted Third Party – sein (K.E. vom 13.02.2001 zur Ausführung des Gesetzes vom 8. Dezember 1992 zum Schutz der Privatsphäre bei der Bearbeitung von Personendaten – B.S. 13.03.2001). Fehlt eine solche, so obliegt diese Verantwortung dem Forscher: Dieser muss diesen Auftrag in vollkommener Unabhängigkeit ausführen. Es ist nicht zulässig, dass der Sponsor im Besitz dieser Liste ist. Wenn die Proben anonymisiert werden, müssen der Zeitpunkt und die Modalitäten des Anonymisierungsverfahrens detailliert angegeben werden.
- Der Ethikrat hat die Personalien der Person, die mit der Aufbewahrung der Probe beauftragt ist, und die Angaben zum Aufbewahrungsort zu prüfen. Das Protokoll muss genau angeben, wie lange die Probe aufbewahrt werden soll, sei es in identifizierbarer Form oder nach einer Kodierung und/oder Anonymisierung.
- Der Ethikrat muss die Identität und die Qualifikation des Forschers oder des Teams prüfen, der/das die genetischen Analysen durchführen wird. Der Ethikrat muss

- wissen, ob die Probe nur von diesem Team verwendet werden wird oder ob sie später an andere Forscher weitergegeben oder mit ihnen geteilt werden kann. Das Protokoll muss angeben, ob diese Probe in eine DNA-Bibliothek aufgenommen werden kann, die interessierten Forschern zur Verfügung gestellt wird, zum Beispiel einer DNA-Bibliothek von Patienten mit Dickdarmkrebs. Der Beratende Bioethik-Ausschuss schließt sich den Empfehlungen der Internationalen Erklärung über humangenetische Daten der UNESCO vom 16. Oktober 2003 an und unterstreicht, dass solche DNA-Banken von Personen verwaltet werden müssen, die unabhängig von kommerziellen Einrichtungen sind.

Die Bedeutung dieser einzelnen Punkte hängt natürlich davon ab, zu welchem Zweck die Probe entnommen und in welcher Form sie aufbewahrt wird (identifizierbar, kodiert oder anonymisiert).

3.2. Empfehlungen an den Forscher

Der Forscher muss sich vergewissern, dass die Angaben, die dem Ethikrat mitgeteilt werden, vollständig und wahrheitsgetreu sind.

Er muss dafür sorgen, dass die Testverfahren und die Einsammlung der Daten wie im Protokoll beschrieben von statten gehen. Er hat auch zu prüfen, ob der Patient oder der gesunde Freiwillige im Informationsblatt alle Angaben über die Ziele der Studie findet, auch über den pharmakologischen Testabschnitt und die Angaben über eine spätere Verwendung der DNA-Probe. Er muss dem Forscher alle nützlichen Informationen liefern, damit dieser das Verfahren versteht und in völliger Kenntnis der Sachlage seine Zustimmung geben kann.

Der Forscher muss auch die Vertraulichkeit der Daten gewährleisten und sich vergewissern, dass die Kodelisten nicht zugänglich sind für den Auftraggeber-Sponsor.

3.3. Über welche Vorabinformation muss der – gesunde oder kranke – Freiwillige, der an der Studie teilnimmt, verfügen?

Damit die Testperson nach vorheriger Aufklärung in die Teilnahme an der Studie einwilligen kann, muss sie über alle relevanten Informationen in verständlicher Form verfügen.

Wenn die pharmakogenetische Forschung ein bestimmtes Ziel verfolgt und einhergeht mit der schnellen Vernichtung der Probe (Situation 1), wird die Zustimmung nach dem gewöhnlichen Verfahren eingeholt. Es wird jedoch empfohlen, die Angaben mit Bezug zum pharmakogenetischen Abschnitt auf getrennten Formularen vorzusehen, damit sicher ist, dass der Patient ausführlich informiert ist über die Besonderheiten der pharmakogenetischen Studie. Diese Vorgehensweise hat außerdem den Vorteil, dass die Testperson ihre Einwilligung in die Teilnahme am Rest der Studie geben kann, unter Ausschluss des pharmakogenetischen Abschnitts.

Auch wenn die Probe – wie in Situation 2 beschrieben – nicht vernichtet, sondern im Hinblick auf eine spätere Analyse, deren Art und Zielsetzung im ursprünglichen Protokoll beschrieben wird, aufbewahrt wird, unabhängig davon, ob dies in identifizierbarer oder anonymisierter Form geschieht, erscheint das übliche Zustimmungsverfahren als ausreichend. Es ist nicht unentbehrlich, bei der Durchführung der zweiten Phase der Studie eine neue Zustimmung bei der Testperson oder bei einem Ethikrat einzuholen, vorausgesetzt, der Ethikrat hat sich bei der Überprüfung des ursprünglichen Protokolls ausreichend mit dem Umfang und der Beschreibung der später durchzuführenden Forschung befasst.

Wenn es sich um Proben handelt, die aufbewahrt und später zu einem nicht von Anfang an beschriebenen Zweck verwendet werden sollen, und kein Zusammenhang mit dem ursprünglichen Protokoll besteht (Situation 3), ist es nicht nötig, erneut die Zustimmung der Testperson einzuholen, wenn diese mit dieser Vorgehensweise einverstanden war. Der Patient muss jedoch über die Möglichkeit informiert werden, seine Zustimmung auf einen Teil der Studie zu beschränken und die Verwendung seiner Probe zu einem anfangs nicht beschriebenen Zweck abzulehnen. Eine erneute Zustimmung kann übrigens nicht eingeholt werden, wenn die Probe in anonymisierter Form aufbewahrt wird. Es gilt sich jedoch zu vergewissern, dass die Testperson das Protokoll und die Verwendung der Probe vollständig verstanden hat. Bei einem im ursprünglichen Protokoll noch nicht beschriebenen neuen Projekt muss in dieser Situation jedoch wohl ein neues Gutachten bei einem vom Auftraggeber unabhängigen Ethikrat beantragt werden.

Ein Patient oder Freiwilliger, der an der Studie eines Arzneimittels teilnimmt, muss – wie im Rundschreiben der Firma GSK angegeben – das Recht haben, seine Teilnahme am pharmakogenetischen Testabschnitt ganz abzulehnen oder seinen Beitrag auf einen Teil desselben zu begrenzen, zum Beispiel auf die unmittelbare Verwendung der Probe zu einem bestimmten Zweck, der einen Bezug zur erforschten Krankheit hat. Er muss die Möglichkeit haben, sich der späteren Verwendung der Probe in identifizierbarer Form zu widersetzen oder diese spätere Verwendung auf eine anonymisierte Probe zu beschränken. Schließlich muss er auch das Recht haben, die Verwendung seiner Probe für bestimmte Sorten von Studien zu untersagen, zum Beispiel für Studien über Verhaltensstörungen.

Die Testperson muss ferner die Möglichkeit haben, seine Zustimmung jederzeit zurückzuziehen, die Vernichtung seiner Probe zu verlangen und den Nachweis dieser Vernichtung zu erhalten. Er muss jedoch vor Beginn der Studie wissen, dass diese Option nicht mehr besteht, wenn die Probe anonymisiert wurde.

Im Protokoll muss auch stehen, in welchem Maße der Patient über die Ergebnisse der Studie informiert werden soll, ob er Zugang zu seinen Personendaten hat und ob er die Schlussfolgerungen der Studie erhalten wird. Auf jeden Fall hat der Patient das Recht zu wissen, aber auch das Recht, nicht zu wissen. Im ersten Fall muss er unter anderem angeben, ob er direkt über die Ergebnisse oder über eine Zwischenperson, z.B. seinen Hausarzt, informiert werden will. Betont werden muss hier erneut, dass bei der Verwendung von anonymisierten Proben keine Möglichkeit mehr besteht, den Patienten über eine Beobachtung zu informieren, die für ihn oder für sein Umfeld nützlich sein könnte. In diesem Fall müssen die Beobachtungen, die für die Testpersonen oder eventuell für die gesamte Bevölkerung relevant sind, schnellstmöglich dem Forscher übermittelt werden, der sie dann auf die geeignetste Weise an die Betroffenen weiterleitet. Sowohl der Auftraggeber (Sponsor) als der Forscher ist moralisch verpflichtet, die Forschungsergebnisse schnellstmöglich zu verbreiten und keine Informationen zurückzuhalten.

3.4. Empfehlungen an die Behörden

Was die Forschung am Menschen und insbesondere die genetische Forschung angeht, haben die Behörden die wichtige Aufgabe, die Rolle und die Verantwortung der verschiedenen Akteure in der Gesetzgebung festzulegen. Um eine maximale Effizienz zu erreichen, müssten die gesetzlichen Vorschriften auf europäischer Ebenen vereinheitlicht werden. Wenn die einschlägige Gesetzgebung in bestimmten Staaten weniger streng ist als in anderen, besteht die Gefahr, dass die Testpersonen größeren Risiken ausgesetzt sind.

Die Behörden müssen Kontroll- und Auditorgane einrichten, die unabhängig von der pharmazeutischen Industrie sind. Über Inspektionen muss geprüft werden, ob die Rechte der

Patienten geachtet werden und ob die gesetzlichen Bestimmungen, aber auch die im Protokoll vorgesehenen Verfahren, insbesondere für die Verwendung und Identifizierung der Proben und die Vertraulichkeit der Daten strikt eingehalten werden.

Die Grunddaten der Studie und die Originalunterlagen müssen verfügbar bleiben, damit es einerseits möglich ist, die vorgelegten Schlussfolgerungen zu bestätigen, und andererseits zu prüfen, ob die Verfahren, die in dem Protokoll beschrieben werden, das dem Ethikrat vorgelegt wurde, tatsächlich eingehalten wurden. Dazu ist es natürlich erforderlich, dass der Zusammenhang zwischen Patient und Daten hergestellt werden kann, sodass es wünschenswert erscheint, erst dann zur Anonymisierung überzugehen, wenn eine solche Überprüfung nicht mehr notwendig ist, z.B. nach der Zulassung des Arzneimittels. Eine vollständige Anonymisierung der Proben verringert effektiv die Brauchbarkeit der Ergebnisse, in dem Sinne, dass jede Überprüfung der Echtheit der Daten durch die zuständige Behörde dadurch unmöglich wird. Es erscheint wünschenswert, die Eintragung der Ergebnisse solcher Überprüfungen in die Zulassungsakte eines neuen Arzneimittels vorzuschreiben.

Schlussfolgerung

Der Fortschritt in der Pharmakogenetik ist ein bedeutender Schritt in der Entwicklung der Pharmakotherapie. Mit diesem Ansatz müsste es einerseits möglich sein, die Patienten zu identifizieren, die gute Chancen haben, wie gewünscht auf das Arzneimittel zu reagieren (*responders versus non-responders*), und andererseits vorherzusagen, bei welchen Patienten am ehesten Nebenwirkungen auftreten werden.

Unabhängig von der Bedeutung des pharmakogenetischen Ansatzes entsteht durch die Tatsache, dass die Annahme dieser Vorgehensweise zur Bedingung für die Teilnahme an der klinischen Studie gemacht wird, ein inakzeptabler moralischer Druck auf den lokalen Ethikrat und auf den betroffenen Prüfer. Nach den einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen und internationalen Empfehlungen obliegt es nämlich diesen Räten - und nur ihnen -, „durch Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegen die erwarteten Vorteile“ in völliger Unabhängigkeit zu prüfen, ob die Forschung gerechtfertigt ist oder nicht (Art. 3.2.a; der Richtlinie 2001/20/EG).

Diese Bewertung ist Bestandteil der Grundaufgabe des lokalen Ethikrates, „einem unabhängigen Gremium, dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Personen zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der Prüfungsteilnehmer und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden, und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt“ (Art. 2. k, Richtlinie 2001/20/EG).

Der lokale Ethikrat muss sich vergewissern, dass das Protokoll alle Informationen umfasst, die er braucht, um die einzelnen Aspekte seiner Aufgabe zu erfüllen. Aber speziell bei der pharmakogenetischen Forschung muss der Ethikrat über die Ziele der Probenahme, die Regeln für ihre Aufbewahrung und die Vertraulichkeit der Daten, die sich aus der Analyse ergeben, informiert werden. Der Ethikrat muss besonders darauf achten, dass die für den Patienten bestimmte Information deutlich und verständlich formuliert und vollständig ist.

Für den pharmakogenetischen Abschnitt der Studie muss die ausdrückliche Zustimmung des Patienten eingeholt werden, unabhängig von seiner Bereitschaft, am Primärprotokoll teilzunehmen. Diese Zustimmung muss für alle vorgesehenen Phasen der pharmakogenetischen Studie, für die Aufbewahrung der Probe und für ihre spätere Verwendung vorliegen. Der Patient muss die Möglichkeit haben, bestimmten Phasen zuzustimmen, und er muss seine Zustimmung zurückziehen können, ohne dass ihm dadurch irgendein Nachteil entsteht.

Beim Umgang mit den genetischen Daten muss größte Vertraulichkeit gewahrt bleiben. Diese Daten dürfen nur mit der Identität der Person verknüpft bleiben, insofern diese Identifizierung für das Forschungsziel unverzichtbar ist und unter der Bedingung, dass das Protokoll alle Vorkehrungen trifft, damit die Identität des Patienten nur den unmittelbar beteiligten Forschern bekannt ist.

Selbst nach einer Anonymisierung oder Kodierung bleibt die Verwendung dieser Daten strikt auf das Protokoll begrenzt, für das der Patient einer Teilnahme zugestimmt hat.

Die Verwendung der Probe zu anderen als den im Protokoll beschriebenen Zwecken (Situation 3) erfordert eine erneute Zustimmung des Patienten, wenn die Probe identifizierbar bleibt, es sei denn, der Patient hat vorab der Verwendung seiner Daten für jegliche weitere Forschung

zugestimmt. Die Zustimmung des Ethikrates ist auf jeden Fall erforderlich bei einem neuen Protokoll, selbst dann, wenn es sich um anonymisierte oder kodierte Proben handelt.

Die Proben müssen vernichtet werden, sobald klar ist, dass auf dem beschriebenen Gebiet keine weitere Forschung stattfinden wird.

Seinerseits hat der Forscher beim Einsammeln der Daten und Proben dafür zu sorgen, dass die im Protokoll beschriebenen Verfahren eingehalten werden. Diese Pflicht ist Bestandteil des Kooperationsvertrags zwischen Testperson und Prüfer (siehe Gutachten 13 des Beratenden Bioethik-Ausschusses).

Die Behörden müssen die in der Richtlinie 2001/20/EG vorgeschriebenen Maßnahmen treffen, um unter anderem dafür zu sorgen, dass die Verfahren tatsächlich so durchgeführt werden, wie sie im Protokoll beschrieben sind, das der lokale Ethikrat gutgeheißen hat. Dieselben Instanzen müssen innerhalb eines rechtlichen Rahmens die Rechte und die Verantwortung sämtlicher Akteure festlegen und die Nachverfolgung und Verwaltung der genetischen Daten regeln, die bei Experimenten an Menschen zusammengetragen werden.

Es ist sehr zu empfehlen, dass die verschiedenen Probleme, die bei der Verwaltung und Aufbewahrung von genetischen Daten entstehen, auf europäischer Ebene gelöst werden.

Das Gutachten wurde in den verkleinerten Ausschüssen 97/8bis und 2000/2bis mit folgender Besetzung erstellt:

Co-Vorsitzende	Co-Berichterstatter	Mitglieder	Vorstandsmitglied
M. Bogaert	M. Bogaert	M. Abramowicz	M. Roelandt
M.-L. Delfosse	G. Rorive	A. André	J.-A. Stiennon
G. Evers- Kiebooms		P. Cosyns	
G. Lebeer		E. De Groot	
G. Rorive		M. Dumont	
		Y. Englert	
		S. Friart	
		Y. Galloy	
		R. Haché	
		J. Herremans	
		R. Lallemand	
		R. Lambotte	
		L. Leunens	
		T. Locoge	
		G. Verdonk	
		E. Vermeersch	

Mitglied des Sekretariats

L. Dejager

Die Arbeitsunterlagen der verkleinerten Ausschüsse 97/8bis und 2000/2bis - Fragen, persönliche Eingaben der Ausschussmitglieder, Sitzungsprotokolle, eingesehene Dokumente - werden als Anlagen 97/8bis und 2000/2bis im Dokumentationszentrum des Ausschusses aufbewahrt, wo sie eingesehen und kopiert werden können.

ENDE

