

Anna Genske, Sabrina Engel, Bernice Elger

Synthetische Prothese gegen Gicht?

Ein möglicher Beitrag der hausärztlichen Praxis zur ethischen Beurteilung von klinischen Versuchen

Jüngste Erkenntnisse aus der synthetischen Biologie versprechen neue Möglichkeiten in der Therapie chronischer Krankheiten wie beispielsweise der Gicht-Arthritis. Welche ethischen Fragen durch die klinische Ersterprobung derartiger Medizinanwendungen am Menschen aufgeworfen werden, ist Thema des Forschungsprojektes «Ethical issues of cutting edge biotechnology: Embedded interdisciplinary risk-benefit-evaluation of first-in-human trials in synthetic biology and nanomedicine» am Institut für Bio- und Medizinethik (IBMB) der Universität Basel in Zusammenarbeit mit dem Institut für Hausarztmedizin Basel (IHAMB).

Hintergrund des Projekts

Patienten, die an chronischen Krankheiten leiden und häufig jahrelang intensiv in hausärztlichen Praxen betreut werden, sind oft an innovativen Behandlungsmöglichkeiten interessiert. So berichtete der Biotechnologe Professor Martin Fussenegger vom Departement für Biosysteme (D-BSSE) der ETH Zürich in Basel, dass ihn zahlreiche Betroffene gezielt mit dem Wunsch kontaktieren, an möglichen Ersterprobungen neuer Therapien teilzunehmen. Das Forscherteam um Prof. Fussenegger entwickelte kürzlich ein künstliches System zur Regulierung des Harnsäurespiegels von Gichtpatienten, das bereits im Tierversuch erprobt wurde [1]. Vor allem aus Gründen der Patientensicherheit gelangen moderne Behandlungsmethoden aber erst dann zur Anwendung im ärztlichen Alltag, wenn ihre Sicherheit und Wirksamkeit klinisch belegt sind. Das gilt auch für die zahlreichen innovativen Medizinanwendungen aus dem Bereich der neuen Biotechnologien, zu denen auch die «Gichtprothese» gehört.

Autonome Regelung des Harnsäurespiegels

Hierbei handelt es sich um einen genetischen Schaltkreis, der die Harnsäurekonzentration im Blut selbständig dauerhaft regeln kann. Das Mininetzwerk mit dem Namen UREX besteht aus eingekapselten Zellen, die so verändert wurden, dass sie in der Lage sind, ein harnsäureabbauendes Enzym zu produzieren. Die sogenannte Urat-Oxidase wird von vielen Säugetieren synthetisiert – eine Fähigkeit, die dem menschlichen Organismus im Laufe der Evolution abhandengekommen ist. Weiterhin enthält das System eine Art Sensor, der kontinuierlich den Harnsäurespiegel im Blut misst und bei einer zu hohen Konzentration automatisch die Enzymproduktion in den Zellen anregt. Das System wird, um unerwünschte Interaktionen mit den Körperzellen des Implantat-Trägers zu vermeiden, in eine winzige Kapsel mit einem Durchmesser von etwa 0,2 Millimetern eingeschlossen. Diese Kapsel soll dem Empfänger unter die Haut implantiert werden, um dort autonom die Harnsäurekonzentration zu kontrollieren. Bei Bedarf kann die Kapsel jederzeit wieder entfernt werden. An Mäusen wurde das System in Form eines unter das Bauchfell implantierten Multikapsel-Implantats bereits erfolgreich getestet [2]. Für die Erst-Anwendung am Menschen soll ein einziges Implantat hergestellt werden.

Studie zur Klärung ethischer Fragen

Vielversprechend klingt dieser jüngste Vorstoss im Bereich der synthetischen Biologie allemal. Noch ist jedoch nicht bekannt, ob, und wenn ja unter welchen Bedingungen, chronisch erkrankte, austherapierte Patienten bereit wären, experimentelle Behandlungsmöglichkeiten auszuprobieren. Eine Forschungsgruppe am Institut für Bio- und Medizinethik (IBMB) an der Universität Basel unter Leitung von Prof. Bernice Elger geht diesen Fragen nach und untersucht in diesem Zusammenhang die potentielle Bereitschaft Betroffener, experimentelle Behandlungsmethoden aus dem Gebiet der synthetischen Biologie anzuwenden. Da Patienten mit chronischen Erkrankungen vor allem in hausärztlichen Praxen betreut werden, besteht für dieses Projekt über Dr. Klaus Bally eine Forschungspartnerschaft mit dem Institut für Hausarztmedizin Basel (IHAMB). Das Projekt soll helfen, die Bedürfnisse und Wünsche chronisch kranker Patienten in Bezug auf eine hypothetische Studienteilnahme zu identifizieren und einen für die Praxis gangbaren Weg vorzuschlagen. Es ist jedoch noch ein weiter Weg zurückzulegen, bevor derartige Behandlungsmöglichkeiten tatsächlich an Menschen getestet werden. Die Befragungen sind deshalb rein hypothetisch und sollen helfen, die speziellen ethischen Fragen vorab zu klären, die durch derartige Phase-0- und Phase-1-Studien aufgeworfen werden. Hierbei soll auch beleuchtet werden, ob und wenn ja, welche Art von Unterstützung sich Patienten bei der Entscheidungsfindung in Bezug auf eine hypothetische Studienteilnahme von ihren Hausärzten wünschen. Im Zentrum steht auch die Frage nach der Patientenautonomie, da bisher noch unklar ist, wie es um die Fähigkeit der potentiellen Probanden steht, über eine eventuelle Teilnahme an derartigen Versuchen zu entscheiden. Während das unbekannte Risikopotential die Entscheidungsfindung bereits für gesunde Versuchsteilnehmer erschweren dürfte, stellt sich gerade bei chronisch kranken Patienten mit manchmal ganz erheblich eingeschränkter Lebensqualität die Frage in verschärfter Form. Interviewstudien mit austherapierten Krebspatienten weisen darauf hin, dass dieses Patientenkollektiv krankheitsbedingt häufig nicht in der Lage ist, Risiken und Nutzen der Studienteilnahme realistisch zu bewerten [3–5]. Ebenso könnten chronisch kranke Patienten mit einer im Vergleich zu ihrer Altersgruppe mittleren bis hohen Restlebenserwartung ein besonders schutzwürdiges Probandenkollektiv darstellen, sollten sie die Risiken und Nutzen einer solchen Studienteilnahme nicht angemessen bewerten können.

Befragung von Gichtpatienten

Um diese Fragen zu untersuchen, sollen im ersten Teil der Studie ca. 20 Gichtpatienten verschiedener Krankheitsstadien aus dem Raum Basel-Stadt und Umgebung zu ihrer Einstellung gegenüber klinischen Erstversuchen im Allgemeinen und solchen im Bereich der synthetischen Biologie im Besonderen befragt werden. Hierfür kommt jedoch nur ein kleiner Teil der Betroffenen in Betracht. Die Patienten sollten in der Lage sein, den Hintergrund und die Bedeutung derartiger Studien unter Anleitung zumindest in Grundzügen zu verstehen und eine generelle Vorstellung von den geplanten Medizinanwendungen zu entwickeln.

Ein möglicher hausärztlicher Beitrag

Da Gichtpatienten überwiegend von Hausärzten betreut werden, möchten wir Sie bei der Rekrutierung möglicher Patienten um Mithilfe bitten. Aus unserer Sicht ist Ihre Mitwirkung als Hausarzt besonders sinnvoll, weil Sie den Leidensdruck Ihrer Patienten am besten einschätzen können – vor allem dann, wenn diese mit den aktuell zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen nicht ausreichend behandelt werden können. Aber auch die Meinung gut behandelbarer Patienten interessiert uns. Eine Rekrutierung möglicher Interviewteilnehmer über Ihre Hausarztpraxis ist auch deshalb von Vorteil, weil Sie als Vertrauensperson und oftmals langjähriger Begleiter die Wertvorstellungen ihrer Patienten gut kennen und am besten einschätzen können, welche Patienten am besten für eine Befragung in Betracht kommen und welche sich hierfür bereit erklären würden.

Haben wir ihr Interesse geweckt? Gern beantworten wir Ihnen in diesem Zusammenhang auch unverbindlich weitergehende Fragen zum Thema synthetische Biologie. Bei Interesse an Literatur zu Behandlungsmethoden aus diesem Bereich lassen wir Ihnen gern Aufsätze und Fachartikel zukommen. Gern informieren wir Sie auch über den weiteren Projektverlauf und unsere Studienergebnisse.

Literatur

- 1 Kemmer C, Gitzinger M, Daoud-El Baba M, Djanov V, et al. Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by a synthetic circuit. *Nature Biotechnology*. 2010;28:355–61.
- 2 Ye H, Daoud-El Baba M, Peng RW, Fussenegger M. A synthetic optogenetic transcription device enhances blood-glucose homeostasis in mice. *Science*. 2011;332(6037):1565–8.
- 3 Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, Sulmasy DP, Balshem AM, et al. The Correlation between patient characteristics and expectations of benefit from phase I clinical trials. *Cancer*. 2003;98:166–175.
- 4 Catt S, Langridge C, Fallowfield L, Talbot DC, Jenkins V. Reasons given by patients for participating, or not, in Phase 1 cancer trials. *Eur J Cancer*. 2011;47:1490–7.
- 5 Jansen LA, Appelbaum PS, Klein WM, Weinstein ND, Cook W, et al. Unrealistic optimism in early-phase oncology trials. *IRB*. 2011;33:1–8.

Worum geht es? Es sollen insgesamt Interviews mit etwa 15–20 Patienten, die an Gicht leiden, durchgeführt werden, um deren Einstellung gegenüber Phase-0- und Phase-1-Studien im Bereich der neuen Biotechnologien zu ermitteln.

Ablauf der Befragung: Die etwa 1–1½-stündigen Gespräche werden einmalig und unter vier Augen bzw. auf Wunsch des Patienten im Beisein einer Vertrauensperson von einer am Forschungsprojekt beteiligten Doktorandin zwischen November 2012 und August 2013 im Raum Basel geführt.

Wen suchen wir? Da wir unter anderem die Rolle des persönlichen Leidens bei der Entscheidungsfindung untersuchen wollen, sind wir besonders an Patienten interessiert, die mehr als 4 Gichtanfälle pro Jahr erleiden. Um ein möglichst umfassendes Bild zu erhalten, möchten wir aber auch Patienten aus allen anderen Stadien der Gicht befragen. Die Patienten sollten deutschsprachig sein und die Ausdauer für ein bis zu 1½-stündiges Gespräch mitbringen. Zudem sollten sie in der Lage sein, die Wirkungsweise des oben vorgestellten synthetischen Kreislaufs UREX unter Anleitung zumindest in Grundzügen zu verstehen.

Was können Sie tun? Könnten Sie sich vorstellen, den einen oder anderen Patienten für unsere Befragungen zu gewinnen? Dann würden wir uns sehr über eine Kontaktvermittlung freuen an: Anna Genske (Doktorandin), Institut für Bio- und Medizinethik, Universität Basel, Missionsstrasse 24, 4055 Basel, E-Mail: [anna.genske\[at\]unibas.ch](mailto:anna.genske[at]unibas.ch), Telefon: 061 260 11 33 (Institutshomepage: <http://ibmb.unibas.ch>)

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Bernice Elger / Anna Genske, Doktorandin
Institut für Bio- und Medizinethik IBMB
Universität Basel
Missionsstrasse 24
4055 Basel
[anna.genske\[at\]unibas.ch](mailto:anna.genske[at]unibas.ch)