



Kompetenznetzwerk
Stammzellforschung NRW

Übersetzung der
„Richtlinien für die klinische Umsetzung von Stammzellforschung“

Verfasst durch die
Task Force for the Clinical Translation of Stem Cells
der International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

Dieser Text wurde auf Grundlage der “Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells” der International Society for Stem Cell Research (ISSCR, Stand 3. Dezember 2008) erstellt. Es handelt sich um eine bislang nicht autorisierte Übersetzung.

Vorwort

In den Richtlinien für die klinische Umsetzung von Stammzellforschung (im Folgenden: Richtlinien) werden wissenschaftliche, klinische, rechtliche, ethische und soziale Aspekte beleuchtet, mit denen man sich befassen sollte, damit Grundlagenforschung mit Stammzellen auf verantwortungsvolle Weise in geeignete klinische Anwendungen zur Behandlung von Patienten umgesetzt wird. Die Richtlinien bieten Empfehlungen, die auf wissenschaftlichen, klinischen und ethischen Grundsätzen beruhen und von allen sowohl anwendungs- als auch klinisch orientierten Wissenschaftlern und Aufsichtsbehörden beachtet werden sollten.

Die Richtlinien betreffen klinische, translationale Forschung, die mit Produkten auf Basis von menschlichen embryonalen oder anderen pluripotenten Stammzellen arbeitet, neuartige Anwendungen von fötalen oder somatischen (adulten) Stammzellen, sowie hämatopoetischen oder anderen Stammzellen, die für Anwendungen außerhalb der gegenwärtig etablierten Behandlungsstandards genutzt werden. Die Richtlinien befassen sich mit drei Hauptgebieten der translationalen Stammzellforschung: (a) Verarbeitung und Herstellung von Zellen; (b) präklinische Studien; und (c) klinische Forschung. Des Weiteren beschäftigen sich die Richtlinien mit Fragen der sozialen Gerechtigkeit, insofern sie für die translationale Stammzellforschung und den Zugang zu diesem Forschungsbereich und klinisch etablierten stammzellbasierten Therapien relevant sind. Detaillierte technische Informationen und Quellenverweise für Wissenschaftler, Aufsichtsbehörden, politische Entscheidungsträger und Patienten finden sich im Anhang.

Die Richtlinien wurden von der *Task Force for the Clinical Translation of Stem Cells* entwickelt, einer interdisziplinären Arbeitsgruppe von Stammzellforschern, klinischen Ärzten, Ethikern und Beamten der entsprechenden Aufsichtsbehörden aus 13 Ländern.

Inhalt	Seite
1) Einleitung	4
2) Standpunkt zu unerprobten kommerziellen Stammzelltherapien	5
3) Verantwortung für die Durchführung	5
4) Verarbeitung und Herstellung von Zellen	6
5) Präklinische Studien	10
6) Klinische Forschung	13
7) Stammzellbasierte medizinische Innovation	18
8) Überlegungen zur sozialen Gerechtigkeit	20
9) Kontinuierliche Überprüfung der Richtlinien	21
10) Danksagungen	21
11) Anhang	22

1. Einleitung

Mit der Stammzellforschung sind enorme Hoffnungen in Bezug auf die Entwicklung neuer Therapien für viele schwere Krankheiten und Verletzungen verbunden. Während für einige Krankheiten stammzellbasierte Behandlungen bereits zum klinischen Standard gehören (z.B. Blutstammzellentransplantation bei Leukämie und Behandlungen mit Epithelstammzellen bei Verbrennungen und Hornhauterkrankungen) haben sich die möglichen Anwendungsbereiche für stammzellbasierte Therapien in den letzten Jahren aufgrund der Fortschritte in der Stammzellforschung erweitert.

Gleichzeitig wurde durch das Ausmaß der Berichterstattung in den Medien über die Forschung mit Stammzellen bei vielen Patienten, die unter derzeit unheilbaren Krankheiten und Behinderungen leiden, Hoffnungen geweckt. Diejenigen, die an der Erprobung neuartiger stammzellbasierter Eingriffe beteiligt sind, sollten sich in hohem Maße bewusst sein, dass Patienten der klinischen Prüfung von experimentellen Therapien gegebenenfalls unrealistische Erwartungen entgegenbringen können.

Auch die Öffentlichkeit sollte erkennen, dass in allen Bereichen der Medizin der Weg von der experimentellen Anwendung in der frühen Versuchsphase bis hin zum anerkannten Standard der medizinischen Praxis ein langwieriger und komplexer Prozess ist, mit dem gewöhnlich viele Jahre strenger präklinischer und klinischer Prüfung verbunden sind, und in dessen Verlauf es zu vielen Rückschlägen und Misserfolgen kommt. Im Fall der meisten neuen klinischen Behandlungsmethoden braucht es viel Zeit und Erfahrung, bis sie schließlich von Medizinern anerkannt werden.

Das Bestreben, eine stammzellbasierte Anwendung zu einem anerkannten Standard der medizinischen Praxis werden zu lassen, erweist sich aus den folgenden Gründen als besonders schwieriger Prozess:

- Stammzellen und ihre unmittelbaren Derivate stellen in den meisten Fällen ein völlig neues Produkt dar; dies erfordert die Mitwirkung von Sachverständigen bei der Ausarbeitung und Entwicklung sowohl des Herstellungsprozesses als auch der Tests, welche die Sicherheit, Reinheit, Stabilität und Wirksamkeit des Endprodukts gewährleisten.

- Die Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen zu kontrollieren, ist schwierig; dies führt zu langwierigen Versuchen und einer unvermeidbaren Heterogenität der Ergebnisse.
- Bei vielen Krankheiten spiegeln Tiermodelle die menschliche Krankheit nicht genau wider, und toxikologische Studien an Tieren sind mitunter ungeeignet, um Rückschlüsse bezüglich der Toxizität beim Menschen zu ziehen.
- Transplantationsstudien, bei denen Tieren menschliche Zellen eingepflanzt werden, können keine vollständige Auskunft über immunologische oder anderen biologische Reaktionen des Patienten auf menschliche Zellen geben.
- Stammzellen und deren Derivate wirken in verschiedenen Bereichen und bringen sowohl nützliche als auch schädliche Auswirkungen, vor allem das Risiko der Bildung von ektopischem Gewebe und Tumoren, mit sich. Daher ist der Sicherheitsnachweis in der präklinischen Phase von größter Bedeutung.
- Zelltransplantate können im Patienten viele Jahre überleben oder können unumkehrbare Auswirkungen mit sich bringen; daher ist eine sorgfältige Beobachtung und eine umfassende Nachsorge der Patienten erforderlich.
- Stammzellen können von Spendern verschiedenen Alters und Geschlechts, sowie verschiedener ethnischer Zugehörigkeit gewonnen werden, die unterschiedliche molekulare Signaturen aufweisen. Die Standardisierung von Spendeverfahren und die Errichtung strenger Qualitätskontrollen für die Gewinnung somatischer (adult) Stammzellen haben gerade erst ihren Anfang genommen.

Anhand derartiger Überlegungen wird die Notwendigkeit deutlich, im Vorfeld der klinischen Prüfung eine wissenschaftliche Begutachtung durch unabhängige Experten vorzunehmen, um die Integrität der Abläufe in der Forschung und bei der Patienteneinwilligung zu gewährleisten.

2. Standpunkt zu ungeprüften kommerziellen Stammzelltherapien

Die ISSCR erachtet es als dringende Notwendigkeit, das Problem der direkten Vermarktung von ungeprüften Stammzelltherapien an Patienten anzusprechen. Zahlreiche Kliniken auf der ganzen Welt nutzen die Hoffnungen von Patienten aus, indem sie vorgeben, neue, wirksame Stammzelltherapien für schwer kranke Patienten anzubieten, die dafür üblicherweise große Summen zahlen müssen – Therapien ohne zuverlässige wissenschaftliche Grundlage, Transparenz, Aufsicht oder Maßnahmen zum Schutz des Patienten. Die ISSCR ist tief beunruhigt in Anbetracht der möglichen körperlichen, psychologischen und finanziellen Schäden, die Patienten erleiden können, die sich ungeprüften stammzellbasierten „Therapien“ unterziehen, zudem existiert ein allgemeiner Mangel an wissenschaftlicher Transparenz und professioneller Verantwortung bei denjenigen, die diesen Geschäften nachgehen.

Die Vermarktung von ungeprüften Stammzellbehandlungen ist besonders besorgniserregend in Fällen, in denen Patienten mit schweren Krankheiten oder Verletzungen in andere Länder reisen, um sich Eingriffen zu unterziehen, die als stammzellbasierte „Therapien“ oder „Heilmethoden“ ausgegeben werden und nicht in das Gebiet üblicher medizinischer Praxis fallen. Patienten, die im Ausland medizinische Dienstleistungen in Anspruch nehmen, gehen unter Umständen eine besondere Gefährdung ein, wenn für die Kliniken vor Ort nur unzureichende Vorschriften und aufsichtsrechtliche Bestimmungen existieren. Zudem besteht an manchen Orten eventuell keine Möglichkeit, Ansprüche, die aus einer Verletzung der ärztlichen Sorgfaltspflicht entstehen, geltend zu machen, und für eine weiterführende Behandlung ausländischer Patienten wird eine geringere Verantwortung übernommen. Um bei der Bewältigung einiger dieser Probleme zu helfen, stellt die ISSCR im Anhang 1 ein Patientenhandbuch zur Verfügung, das es Patienten und ihren Ärzten erleichtern soll, eine informierte Wahl zu treffen, wenn ein stammzellbasierter Eingriff vor Ort oder im Ausland in Erwägung gezogen wird.

Die ISSCR unterscheidet zwischen der kommerziellen Bereitstellung von ungeprüften Stammzelltherapien und berechtigten medizinischen Innovationsbestrebungen außerhalb des Rahmens einer offiziellen

klinischen Studie. Verantwortungsbewusste klinische Forscher können ein Interesse daran haben, für eine geringe Anzahl von Patienten eine medizinisch innovative Behandlung bereitzustellen, bei der Stammzellen oder deren Derivate genutzt werden, bevor sie zu einer offiziellen klinischen Studie übergehen. In diesem Fall empfiehlt die ISSCR den klinischen Forschern dringend, die in Kapitel 7 (Stammzellbasierte medizinische Innovation) aufgeführten Grundsätze zu befolgen.

In allen anderen Fällen verurteilt die ISSCR die Anwendung von unerprobten Behandlungen mit Stammzellen oder deren unmittelbaren Derivaten bei einem großen Patientenkreis außerhalb einer klinischen Studie, insbesondere wenn Patienten für derartige Dienstleistungen zur Kasse gebeten werden. Wissenschaftler und klinische Ärzte sollten sich, aus Gründen der beruflichen Ethik, genauso wenig an derartigen Aktivitäten beteiligen wie Gesundheits- und Forschungseinrichtungen. In Ländern, in denen solche unzulässigen Therapien angeboten werden, haben die aufsichtsführenden Behörden eine Verpflichtung, die Ausbeutung von Patienten zu verhindern, sowie gegebenenfalls in betrügerischer Absicht handelnde Kliniken zu schließen und disziplinarisch gegen die beteiligten Ärzte vorzugehen.

Die ISSCR würdigt den Wert verschiedener gesetzlicher Zuständigkeiten, die ihre eigenen medizinischen Innovationen mit Stammzellen oder deren Derivaten regeln. Sie empfiehlt die Etablierung solcher Regularien/Rechtsvorschriften mit Hilfe von Experten wie Wissenschaftlern, Klinikern und Ethikern. Biomediziner und ihre Institutionen haben die Pflicht, gemäß diesen Vorschriften – falls vorhanden – zu handeln.

3. Verantwortung für die Durchführung

Angesichts der großen Vielfalt an stammzellbasierten Behandlungsmethoden, die entwickelt werden können, kann im Rahmen der Richtlinien nicht im Einzelnen auf jeden denkbaren Forschungsvorschlag eingegangen werden. Forscher, Regulierungsbehörden und Angehörige von Institutionen, die mit der Prüfung von Vorschlägen im Bereich der stammzellbasierten translatorischen Forschung befasst sind, müssen daher ihr gesundes professionelles Urteilsvermögen walten lassen, wenn sie entscheiden, wie die Richtlinien auf bestimmte Protokolle anzuwenden sind. Die nachfolgenden

Empfehlungen stellen die wichtigsten Grundsätze dar, die die ISSCR-Arbeitsgruppe für die klinische Umsetzung von Stammzellforschung ermittelt hat.

1. Empfehlung: Einrichtungen, an denen präklinische oder klinische Forschung unter Verwendung von Stammzellen oder deren unmittelbaren Derivaten durchgeführt wird, sollten bemüht sein zu gewährleisten, dass die Wissenschaftler Kenntnis von den vorliegenden Richtlinien und weiteren relevanten Grundsätzen und Bestimmungen haben und diese in die Praxis umsetzen.

Obwohl in allen Bereichen der klinischen Forschung besonders sorgfältige Aufsicht geboten ist, treten im Rahmen von klinischen Untersuchungen mit stammzellbasierten Produkten besondere Sachverhalte zu Tage, die spezialisierte wissenschaftliche Fachkompetenz sowie eine strenge wissenschaftliche und ethische Prüfung erfordern. Zusätzliche Fachkompetenz in wissenschaftlichen oder ethischen Fragen in Verbindung mit Stammzellen kann z. B. durch eine Beratung mit den entsprechenden Aufsichtsgremien (*Stem Cell Research Oversight Committees*) hinzugezogen werden.

2. Empfehlung: Klinische Forschung muss von entsprechenden Gremien für den Probandenschutz in der medizinischen Forschung (*Human Subject Review Committees*) überprüft werden, wenn sie mit Folgendem arbeitet: (a) Produkten aus menschlichen embryonalen oder anderen pluripotenten Stammzellen; (b) neuartigen Anwendungen von fötalen oder somatischen (adulten) Stammzellen; und (c) hämatopoetischen oder anderen Stammzellen, die für Anwendungen außerhalb der etablierten Behandlungsstandards genutzt werden. Bei dieser Überprüfung der klinischen Protokolle im Rahmen des Probandenschutzes muss spezifische wissenschaftliche und ethische Fachkompetenz im Bereich der Stammzellforschung hinzugezogen werden. Die ISSCR setzt nicht voraus, dass eine separate Überprüfung durch die entsprechenden Aufsichtsgremien für die Stammzellforschung unbedingt erforderlich ist; jedoch könnten einige Mitglieder von solchen Aufsichtsgremien als Berater im Prüfungsprozess zum Probandenschutz hinzugezogen werden.

Angesichts der Neuartigkeit und Unvorhersehbarkeit der jungen stammzellbasierten klinischen Forschung ist es äußerst wichtig, dass der Prozess der wissenschaftlichen Begutachtung durch unabhängige (peer review-Verfahren) möglichst gründlich und vollständig durchgeführt wird. Institutionelle Gremien für den Probandenschutz sind letztendlich verantwortlich für die Überprüfung von klinischen Studien mit stammzellbasierten Produkten und damit auch dafür, dass ein Höchstmaß an wissenschaftlicher Gründlichkeit waltet; deshalb sollten sie Experten in den Prüfungsprozess einbeziehen und gegebenenfalls mit Aufsichtsgremien für die Stammzellforschung (oder entsprechenden unabhängigen Einrichtungen), Ausschüssen für die Pflege und Nutzung von Tieren, Ausschüssen für die biologische Sicherheit und sonstigen relevanten Gremien zusammenarbeiten, damit eine aufeinander abgestimmte Prüfung aller Aspekte des geplanten Forschungsprojekts gewährleistet ist. An Standorten, die über keine Fachkompetenz im Bereich der Stammzellforschung verfügen, wird die ISSCR bei der Bestimmung geeigneter Experten behilflich sein, die dem Prüfungsprozess im Rahmen des Probandenschutzes beiwohnen.

Unabhängig von den Empfehlungen, die in diesem Dokument aufgeführt werden, sollten Wissenschaftler und Kliniker sich an die vor Ort geltenden Grundsätze, sowie an kommunale, nationale und internationale Richtlinien halten, die die Forschung betreffen. Des Weiteren müssen Wissenschaftler und Ärzte Grundsätze beachten, die in einschlägigen internationalen Übereinkommen im Bereich der Forschungsethik festgeschrieben sind (Anhang 2.1).

4. Verarbeitung und Herstellung von Zellen

In den meisten Fällen handelt es sich bei Stammzellen und ihren Derivaten um neue Produkte, mit deren Anwendung beim Menschen Wissenschaftler und klinische Ärzte bisher wenig Erfahrung haben. Mit der Verarbeitung und Herstellung von zellbasierten Produkten sind daher neue, möglicherweise unbekannte Herausforderungen verbunden. Angesichts der großen Anzahl verschiedener möglicher Zellprodukte wird in den vorliegenden Richtlinien betont, dass die Verarbeitung bzw. Herstellung eines jeden Zellprodukts unter sorgfältiger, fachkundiger und unabhängiger Prüfung und Aufsicht erfolgen muss, damit eine größtmögliche Qualität und Sicherheit der Zellen

gewährleistet ist. Noch sind nicht alle möglichen Standardarbeitsanweisungen für die Verarbeitungen von Zellen beschrieben worden. Hinzu kommt, dass je nachdem, wie stark die Zellen vor ihrer Anwendung bei Patienten manipuliert worden sind, unterschiedliche Grundsätze gelten. Gewöhnlich erfordert die Charakterisierung und Kontrolle minimal manipulierter Produkte (gemeinhin definiert als Zellen, die unter für ihre Vermehrung ungünstigen Bedingungen über eine kurze Zeit – normalerweise weniger als 48 Stunden – in Kultur gehalten werden) weniger Aufwand als im Fall von Zellprodukten, die *ex vivo* stark manipuliert worden sind. Auch gelten unterschiedliche Grundsätze in Abhängigkeit von der Zellquelle (autolog bzw. allogene), des Differenzierungspotentials (unipotent bzw. multipotent), der beabsichtigten Nutzung (für homologe bzw. nicht-homologe Funktionen), des Verbleibs der Zellen im Körper des Patienten, sowie der Integration der Zellen ins Gewebe oder in Organe (z.B. im Vergleich zur Verkapselung).

In vielen Ländern gibt es bereits festgelegte Bestimmungen, die für den Transfer von Zellen bei Patienten maßgeblich sind (s. Anhang 2.2). Angesichts der besonderen Fähigkeit von Stammzellen und ihren Produkten, sich zu vermehren und zu erneuern, und der mit der Nutzung dieses therapeutischen Mittels verbundenen Ungewissheiten, stellen stammzellbasierte Therapien die entsprechenden Aufsichtsbehörden vor besondere Herausforderungen, die in den derzeitigen bestehenden Bestimmungen gegebenenfalls noch nicht berücksichtigt sind. Die nachfolgenden Empfehlungen beinhalten allgemeine Überlegungen zur Verarbeitung und Herstellung von Zellen. Technische Einzelheiten bezüglich der Zell-Herkunft, Herstellung, Standardisierung, Lagerung und Beobachtung von Zellen (so genanntes Tracking) finden sich im Anhang 3.

4.1 Gewinnung von Zellmaterial

Wissenschaftler und Kliniker, die im Bereich der Forschung mit menschlichen Stammzellen arbeiten, müssen gewährleisten, dass menschliches biologisches Material im Einklang mit weltweit anerkannten Grundsätzen der Forschungsethik gewonnen wird.

Bei der Beschaffung von Zellen zu Therapie Zwecken sollten die Richtlinien, die für die Beschaffung von menschlichem Blut, Gewebe und Organen maßgeblich sind, sowie

die zusätzlichen spezifischen Überlegungen zur Gewinnung von menschlichen embryonalen Stammzellen (hES), beachtet werden (s. Anhang 2.3). In diesem Zusammenhang verdienen die in der nachfolgenden Empfehlung umrissenen Aspekte besondere Aufmerksamkeit.

3. Empfehlung: Im Falle einer Spende zur allogenen Verwendung, sollte dem Spender eine schriftlich formulierte Einwilligungserklärung vorgelegt werden, in der die folgenden Sachverhalte (sofern zutreffend) abgedeckt werden:

(a) dass Zellen und/oder Zelllinien gelagert werden können – die Dauer der Lagerung sollte nach Möglichkeit genau angegeben werden;

(b) dass mit dem Spender auch in Zukunft Kontakt aufgenommen werden darf (oder auch nicht), damit er erneut um die Zustimmung zu weiteren Anwendungen bzw. um die Bereitstellung von zusätzlichem Material (Blut oder andere klinische Proben) oder Informationen gebeten werden kann;

(c) dass der Spender auf Infektions- und mögliche Erbkrankheiten untersucht wird;

(d) dass die gespendeten Zellen vom Wissenschaftler möglicherweise genetisch verändert werden;

(e) dass, mit Ausnahme der altruistischen Spende an einen bestimmten Empfänger, die Spende ohne Einschränkungen bezüglich der Wahl des Empfängers der transplantierten Zellen erfolgt;

(f) die Unterrichtung des Spenders darüber, welche medizinischen und weiteren sachbezogenen Informationen gespeichert werden, sowie über die besonderen Maßnahmen zum Schutz seiner Daten und zur Wahrung der Vertraulichkeit dieser Informationen, sowie ggf. den Zeitpunkt, zu dem die Informationen über den Spender gelöscht werden;

(g) Ausführungen zu den Genomanalysen, die durchgeführt werden (falls zutreffend) und zur Nutzung der Genominformationen;

(h) die Inkenntnissetzung darüber, dass entstandene Zellen, Zelllinien oder weitere aus Stammzellen gewonnene Produkte möglicherweise kommerziell verwertbar sein können, sowie die Angabe, ob kommerzielle und geistige Eigentumsrechte bei der Einrichtung liegen, welche die Forschung durchführt.

Abhängig von den rechtlichen Rahmenbedingungen (s. Anhang 2.4) ist eine Zertifizierung gemäß der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die anfängliche Beschaffung von Gewebe eines menschlichen Spenders nicht unbedingt erforderlich; jedoch sollten immer sterile Techniken verwendet und generelle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um das Risiko einer Verunreinigung, Infektion bzw. Übertragung von Krankheitserregern zu minimieren.

4. Empfehlung: Genauso wie die Spender von Blut oder Organen, müssen Gewebespenden auf Infektionskrankheiten, und gegebenenfalls auch auf Erbkrankheiten, untersucht werden.

4.1.1 Variabilität bei der Quelle. Anders als Chemikalien oder rekombinierte Proteine, also Produkte, die im hohen Maße homogen hergestellt werden können, repräsentieren abgeleitete Zellen oder Zellmaterialien, gewonnen aus verschiedenen Stellen des Körpers oder aus verschiedenen Individuen, eine faszinierende Auswahl an Variabilität. Im Falle von allogenen Therapien kann die Variabilität durch die Etablierung einer einzigen Haupt-Zellquelle eingeschränkt werden. Bei autologen Therapien ist der Zellvorrat möglicherweise begrenzt, wodurch die Durchführung von umfangreichen Tests zur Produktqualität unmöglich wird. Angesichts des generellen Erfahrungsmangels der Wissenschaftler, was die Herstellung, Kultivierung oder auch Anwendung von Stammzellen und deren Derivaten betrifft, wird die Definition von Identität und Potential erst im Laufe zukünftiger Forschungsarbeit erfolgen können. Diese besonderen Gesichtspunkte der Zellherstellung liegen der nachfolgenden Empfehlung zugrunde.

5. Empfehlung: Im Rahmen der Entwicklung von stammzellbasierten Produkten ist es zwingend erforderlich, Hilfsmarker für die Identität und Wirksamkeit von Zellprodukten festzulegen.

4.1.2 Erzeugung. Die Verwendung tierischen Materials im Zellherstellungsprozess schließt

eine Anwendung beim Menschen nicht aus (wie in bestehenden Richtlinien für Arzneimittel (s. Anhang 2.2) festgeschrieben); allerdings sind damit besondere Bedenken verbunden, denen durch die Durchführung von zusätzlichen Tests Rechnung getragen werden muss, um das Risiko einer Übertragung von tierischen Krankheitserregern bzw. einer Reaktion auf tierische Proteine zu minimieren. Daher ist es unerlässlich, genau zu dokumentieren, welche Materialien bei der Zellherstellung verwendet werden.

6. Empfehlung: Nach Möglichkeit sollten Bestandteile tierischen Ursprungs, die zur Kultivierung oder Konservierung von Zellen verwendet werden, durch Bestandteile menschlichen Ursprungs oder chemisch definierte Bestandteile ersetzt werden, um das Risiko einer versehentlichen Übertragung von unerwünschtem chemischen oder biologischen Material oder Krankheitserregern zu verringern.

4.2 Herstellung

Aufgrund der Vielfalt an unterschiedlichen Zelltypen, Gewebequellen, Herstellungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten ist ein individualisiertes Vorgehen bei der Zellverarbeitung und -herstellung erforderlich. (Zu einer weiterführenden Erörterung des Herstellungsprozesses, siehe Anhang 3). Zellen, die – egal über welchen Zeitraum – in Kultur gehalten werden, sind einem anderen Selektionsdruck ausgesetzt als Zellen, die *in vivo* existieren. Zellen in Kultur altern, und es können sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen, wie auch Veränderungen des Zellverhaltens auftreten. Leider ist das wissenschaftliche Verständnis der Genomstabilität während der Zellkultur bestenfalls primitiv zu nennen, und Verfahren zur Analyse des genetischen und epigenetischen Status von kultivierten Zellen sind noch in der Entwicklungsphase.

7. Empfehlung: In Anbetracht der Grenzen, die den derzeitigen Analysemöglichkeiten gesetzt sind, müssen Wissenschaftler und aufsichtsführende Gremien zusammenarbeiten, um gemeinsame Referenzstandards für kleinstmögliche zulässige Veränderungen während der Zellkultur zu entwickeln, damit die Qualität und Sicherheit von Zelltherapien gewährleistet ist und der Vergleich zwischen verschiedenen Studien erleichtert wird.

8. Empfehlung: Der Grad an Regulierung und Aufsicht sollte sich proportional zu dem Risiko verhalten, der mit dem jeweiligen Zellprodukt und dessen beabsichtigter Verwendung einhergeht (autologe bzw. allogene Verwendung, minimal bzw. stark manipulierte Zellprodukte, Verwendung für homologe bzw. nicht-homologe Funktionen).

Steht geeignetes Zellmaterial zur Verfügung, sollte Folgendes untersucht werden: mRNA-, Mikro-RNA- und Protein-Expression und -Aktivität, Proliferationsraten, globale Muster der Methylierung und Chromatinmodifizierung, sowie, im äußersten Fall, die vollständige Sequenzierung des Genoms, soweit dies nach einer rigorosen Überprüfung von Seiten einer Gruppe unabhängiger Experten bestimmt wird. Optimale Qualitätsstandards für in der Kultur gewonnene Zellprodukte zu definieren, bleibt ein Hauptziel der derzeitigen Stammzellforschung.

9. Empfehlung: Um die internationale Zusammenarbeit und den allgemeinen Zugang zu stammzellbasierten Behandlungsmethoden zu erleichtern (sowohl während der klinischen Erprobung als auch nach der Etablierung als klinischer Behandlungsstandard), ist es notwendig, geeignete Qualitätsmanagementsysteme für die Spende, Beschaffung, Erprobung, Kodierung, Verarbeitung und Wahrung der Wirksamkeit von Stammzellen, sowie für die Lagerung und Verteilung der Zellen zu entwickeln. Im Fall von besonders stark manipulierten (entweder autologen oder allogenen) Zellen, die für eine klinische Anwendung bestimmt sind, empfiehlt die ISSCR, nach den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis (GMP) zu verfahren; dazu gehört auch die Minimierung von Risiken für Patienten, die durch unerwünschte Zellprodukte entstehen können.

10. Empfehlung: Bei der Herstellung von Zelltherapeutika, die Genreparaturen oder genetische Veränderungen einschließen, ist den behördlichen Richtlinien, welche für die Gen- und Zelltherapie gelten, Folge zu leisten.

Es ist nicht das Ziel dieser Empfehlungen, sich mit den derzeit für die therapeutische Anwendung von Zellen (z.B. Knochenmarkstammzellen) etablierten Praxisstandards zu überschneiden. Im Zuge der kontinuierlichen Entwicklung von aufsichtsrechtlichen Standards, könnten

Zelltherapieprodukte in der Zukunft allerdings strengeren Richtlinien unterworfen sein als es derzeit der Fall ist.

4.2.1 Zellbanken. Während einige Stammzellprodukte minimal manipuliert und zur sofortigen Anwendung bestimmt sind, sind andere Stammzellprodukte für eine Anwendung in der Zukunft vorgesehen; daher müssen sie – manchmal langfristig – gelagert werden. Es gibt bereits zwei Arten von Stammzellbanken: (a) private Banken, bei denen Zellen einer Einzelperson entnommen werden und für eine zukünftige Verwendung durch diese Person oder bestimmte Familienmitglieder aufbewahrt werden; und (b) öffentliche Banken, bei denen Zellen beschafft, verarbeitet, gelagert und anhand einer dringlichkeitsbasierten Rangliste an passende Empfänger übertragen werden – ein Modell, das dem der Blutbanken sehr ähnlich ist. Der Ausbau solcher Banken könnte von öffentlichem Interesse sein, sobald stammzellbasierte Behandlungen sich als wirksam erweisen und zum Behandlungsstandard werden. Die Zusammensetzung der Präparate einer solchen Bank muss eine angemessene genetische Vielfalt aufweisen, damit ein möglichst breiter Zugang gewährleistet ist.

4.2.2 Entwicklung von einheitlichen Standards. Im Bereich der Bluttransfusion und der hämatopoetischen Transplantation haben sich allgemeingültige Standards entwickelt; gleichermaßen sollten auch für neue stammzellbasierte Therapien einheitliche Standards hinsichtlich der Identifizierung von Spendern, Einwilligung und Beschaffung, Herstellungsvorschriften, Übertragungsmethoden und Empfängerauswahl geschaffen werden. Verschiedene gemeinnützige Organisationen haben die Führung im Bereich der Bereitstellung von Akkreditierungsdiensten für Zelltherapien übernommen. Die *Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation (AHCTA)*, ein Zusammenschluss von Berufsorganisationen (s. Anhang 4), entwickelt beispielsweise einen Katalog von Mindeststandards für die Gewinnung und Nutzung von hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen, einschließlich Nabelschnurblut; dazu gehören die minimal erforderlichen Untersuchungen des Spenders, eine Spender-Identifikationsnummer und eine Identifikation des Verfahrens zur Gewebegewinnung, sowie Anforderungen bezüglich der Rückverfolgbarkeit und eine Nomenklatur für Zellprodukte mit Informationen zu Anzahl der Passagen und klinischem

Haltbarkeitsdatum. Andere Bestrebungen in diese Richtung sind zum Beispiel die Initiativen des Internationalen Stammzellforums (*International Stem Cell Forum*) zur Ausarbeitung von Empfehlungen für die Aufbewahrung, Lagerung und Analyse von menschlichen embryonalen Stammzellen (hES). In weiteren Initiativen wird vorgeschlagen, ein Mindestmaß an Informationen über die menschlichen Embryos, aus denen die hES-Linien gewonnen werden, zusammenzutragen. Außerdem sollten Modelle zur Beschaffung geeigneter Informationen zu den verschiedenen verfügbaren hES- und anderen pluripotenten Zelllinien sowie web-basierte Register bereitgestellt werden. Die ISSCR ist entschlossen, den Sektor der Stammzelltherapie mitaufzubauen, um in der präklinischen und klinischen Praxis eine größtmögliche Einheitlichkeit zu gewährleisten.

5. Präklinische Studien

Präklinische Studien dienen dazu, (a) die Produktsicherheit zu belegen und (b) den Nachweis der gewünschten therapeutischen Wirkung zu erbringen. Bevor klinische Studien mit Stammzellen am Menschen eingeleitet werden, muss die Wahrscheinlichkeit eines positiven klinischen Ergebnisses anhand eines geeigneten *in vitro*- und/oder Tiermodells überzeugend belegt werden. Ein maßgeblicher Grundsatz ist in diesem Zusammenhang, dass die präklinischen Studien einer strengen und unabhängigen wissenschaftlichen Begutachtung sowie behördlicher Aufsicht unterzogen werden müssen, bevor klinische Prüfungen veranlasst werden. So soll sichergestellt werden, dass die Durchführung klinischer Studien wissenschaftlich und medizinisch berechtigt ist.

11. Empfehlung: Hinreichende präklinische Studien an geeigneten Tiermodellen – nach Möglichkeit unter Berücksichtigung des zu untersuchenden klinischen Befunds und der Gewebephysiologie – sind notwendig, um die beabsichtigte stammzellbasierte klinische Forschung ethisch zu rechtfertigen, wenn nicht bereits zugelassene, überwachte und beweiskräftige Studien zur Verfügung stehen, bei denen dieselbe Zellquelle genutzt wird.
Die Forscher sollten präklinische Zelltherapie-Protokolle am Kleintiermodell entwickeln, wie auch am Großtiermodell, wenn letzteres im Rahmen der wissenschaftlichen Begutachtung oder der

aufsichtsrechtlichen Überprüfung als notwendig erachtet wird.

Wann immer durchführbar, sind präklinische Tests am Tiermodell besonders wichtig für die Erprobung stammzellbasierter Ansätze, da Stammzellen über vielfache Mechanismen wirken können, und da es außerdem schwierig ist, allein anhand von Zellkulturstudien vorauszusagen, wie sie sich in einem Tier verhalten werden. Physiologische Integration und langlebige Gewebeneubildung gehören zu den Markenzeichen von stammzellbasierten Therapeutika für Anwendungen bei vielen Krankheiten. Tiermodelle werden sachdienlich sein, wenn es gilt, die möglicherweise in Verbindung mit einer Implantation von Zellprodukten einhergehenden Nebenwirkungen einzuschätzen. Von besonderer Bedeutung sind Tiermodelle, wenn Zellen *ex vivo* stark manipuliert worden sind und/oder wenn sie aus pluripotenten Stammzellen gewonnenen wurden.

Man sollte jedoch berücksichtigen, dass präklinische Tests, einschließlich der Studien am Tiermodell, nur einen begrenzten Einblick bieten können, wie sich transplantierte menschliche Zellen im menschlichen Empfänger verhalten werden; dies ergibt sich aus dem kontextabhängigen Zellverhalten und der Immunantwort des jeweiligen Empfängers. Derartige Ungewissheiten sind im Rahmen der unabhängigen wissenschaftlichen Begutachtung der präklinischen Daten zu bedenken. Nur wenn überzeugende präklinische Daten vorliegen, sind sorgfältig und schrittweise durchgeführte Tests am Patienten gerechtfertigt und müssen dann immer einer strengen und unabhängigen wissenschaftlichen und ethischen Aufsicht unterliegen.

12. Empfehlung: Da mit der klinischen Translation neue und unvorhergesehene Sicherheitsbedenken entstehen können, wird ein intensiver Austausch zwischen präklinischen und klinischen Prüfern dringend empfohlen.

5.1 Wirksamkeit

In Anbetracht der Ziele, die mit stammzellbasierter Therapie zur Gewebereparatur oder Krankheitsbekämpfung verfolgt werden, sollten präklinische Studien den Nachweis der erwünschten therapeutischen Wirkung anhand eines geeigneten Tiermodells erbringen, nach Möglichkeit unter Berücksichtigung des zu untersuchenden klinischen Befunds und der

Gewebephysiologie. Mechanistische Studien, bei denen Zellen verwendet werden, die aus Tiermodellen oder krankem menschlichen Gewebe isoliert und/oder kultiviert wurden, sind erstrebenswert, um die zu Grunde liegende Biologie der Zelltherapie zu bestimmen. Die Richtlinien weisen darauf hin, dass eine vollständige Kenntnis der biologischen Mechanismen, die nach einer Stammzelltransplantation im präklinischen Modell in Gang gesetzt werden, keine zwingende Voraussetzung für die Einleitung des klinischen Versuchs am Menschen sein muss, insbesondere wenn es sich um schwere, bislang unheilbare Krankheiten handelt und die Wirksamkeit und Sicherheit bereits anhand geeigneter Tiermodelle und/oder zugelassener, beweiskräftiger Studien mit der gleichen Zellquelle am Menschen nachgewiesen wurden.

13. Empfehlung: Kleintiermodelle sollten zum Testen von Wildtyp- sowie kranken und genetisch korrigierten Stammzellen genutzt werden, um die morphologische und funktionelle Genesung zu bewerten, die durch die Zelltherapie erreicht wird, und um die biologischen Mechanismen der Geweberegeneration bzw. -reparatur zu untersuchen. Des Weiteren sollten Studien an Kleintieren dazu dienen, die Dosis und Verabreichungsform möglicher Zelltherapien anzusetzen, das für die therapeutische Wirksamkeit optimale Alter und Krankheitsstadium festzustellen, und die Verteilung, das Überleben und die Gewebeintegration der Zellen einzuschätzen.

Immungeschwächte Nagetiere können besonders nützlich sein, wenn es gilt, die Ergebnisse einer Zelltransplantation beim Menschen, die Transplantatinkorporation *in vivo*, die Stabilität der differenzierten Zellen und das Krebsrisiko einzuschätzen. Viele Kleintiermodelle von Krankheiten (z.B. bei Nagern) können Aspekte der jeweiligen menschlichen Krankheiten zuverlässig abbilden; allerdings sind dieser Methode deutliche Grenzen gesetzt. Großtiermodelle sind gegebenenfalls aussagekräftiger als Kleintiermodelle in Bezug auf verschiedene Faktoren, z.B. Komplexität der Krankheit, wirksame Zelldosis, Reaktion, Überleben der Zellen nach der Transplantation, sowie gewebebedingte Entzündungsreaktionen und immunologische Barrieren, welche ein dauerhaftes Einwachsen der Zellen verhindern. Darüber hinaus sind Großtiermodelle für viele therapeutische Anwendungen mitunter unverzichtbar, um

Fragen der Maßstabsübertragung, Physiologie (wie z.B. Herzphysiologie), Migration und Durchführbarkeit zu klären.

14. Empfehlung: Wenn sich die Stammzellforschung mit Krankheiten befasst, bei denen die Verwendung von Kleintiermodellen nicht ausreichend ist, oder wenn Strukturgewebe, wie z.B. Knochen, Knorpel oder Sehnen, an einem belastbaren Modell getestet werden muss, sollten Großtiermodelle genutzt werden. Das gewählte Großtiermodell muss geeignet sein, um die menschliche Krankheit sowie Befunde von besonderem Interesse zu untersuchen.

Dennoch sollte beachtet werden, dass, während genetisch immungeschwächte Kleintiermodelle für Untersuchungen bereit stehen, bei großen Tieren eine begleitende Therapie mit einem Immunsuppressivum vonnöten ist, damit sie Zelltransplantate vom Menschen annehmen. Durch die Nebenwirkungen dieser Medikamente kann eine langfristige Einschätzung des Versuchserfolgs beeinträchtigt werden.

15. Empfehlung: Ob Studien an nicht-menschlichen Primaten notwendig sind, sollte von Fall zu Fall bewertet werden; durchgeführt werden sollten solche Studien nur, wenn sie voraussichtlich unerlässliche und anderweitig nicht erhältliche Informationen für einen experimentellen therapeutischen Einsatz von Stammzellen oder ihren Produkten bei Patienten liefern. Alle Studien, bei denen nicht-menschliche Primaten verwendet werden, müssen unter sorgfältiger Überwachung durch tierärztliches Personal durchgeführt werden, das über Fachkenntnisse in Bezug auf die Pflege und die besonderen Umweltbedürfnisse der Tiere verfügt.

In internationalen Kodizes zur Forschungsethik, wie z.B. der Deklaration von Helsinki und dem Nürnberger Kodex, wird die Durchführung von präklinischen Tierstudien im Vorfeld der klinischen Erprobung am Menschen nachhaltig befürwortet. Es sollte deutlich betont werden, dass erkrankte Tiere nicht *ad hoc* bereitgestellt, sondern ausgewählt werden, um eine neue experimentelle stammzellbasierte Therapie zu erproben, die langfristig vielen Patienten mit ähnlichen Befunden und Verletzungen helfen kann. Verantwortungsbewusste Forschung mit Tieren orientiert sich an dem 3R-Prinzip (nach den englischen Begriffen „reduce“, „refine“ und „replace“): Verringerung der Anzahl der

Versuchstiere, Verfeinerung der Versuchsmethoden und, wann immer möglich, Ersetzen des Tierversuchs durch *in vitro*- oder andere Versuchsmethoden.

Wissenschaftler, die eine Durchführung von Tierstudien unter Verwendung von menschlichen Stammzellen und deren unmittelbaren Derivaten planen, sollten sich auf die entsprechenden ethischen Überlegungen, die der Ethikausschuss der ISSCR (ISSCR Ethics and Public Policy Committee, s. Anhang 3) zusammengestellt hat, und die ISSCR-Richtlinien für die Forschung mit hES (ISSCR Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research) berufen.

5.2 Toxizität

Menschliche Zellen müssen unter den in Kapitel 4 (Verarbeitung und Herstellung von Zellen) beschriebenen Bedingungen erzeugt werden. Dabei sollte der Charakterisierung der Zellpopulation, einschließlich der möglichen Verunreinigung durch nicht relevante Zelltypen, sowie erforderlichenfalls den geeigneten Maßnahmen zur Kontrolle der uneingeschränkten Zellproliferation und/oder der anormalen Differenzierung des Zellprodukts und seiner Nachkommen besondere Aufmerksamkeit gelten.

16. Empfehlung: Zellen, die für die Verwendung in klinischen Studien bestimmt sind, müssen zunächst genau charakterisiert werden, damit eine potentielle Toxizität im Rahmen von *in vitro*-Studien und (nach Möglichkeit unter Berücksichtigung des zu untersuchenden klinischen Befunds und der Gewebephysiologie) Tierstudien festgestellt werden kann.

Außerhalb des hämatopoetischen Systems und der Epithelzellen gibt es wenig klinische Erfahrung mit Toxizitäten, die in Verbindung mit einer Infusion oder Transplantation von Stammzellen oder deren Derivaten auftreten. Zusätzlich zu den bekannten und zu erwartenden möglichen Risiken, darunter akute Infusionstoxizität, schädliche Immunantwort, unerwartetes Verhalten des Zellprodukts, sowie Tumorigenese, muss mit unerwarteten Toxizitäten gerechnet werden, über die man erst durch längere Erfahrung etwas lernen wird. Tiermodelle können nicht das gesamte Spektrum menschlicher Toxizitäten widerspiegeln; daher ist bei der präklinischen Analyse im Hinblick auf durch zellbasierte Eingriffe verursachte Toxizität

besondere Wachsamkeit geboten. Dieses Kapitel befasst sich mit Toxizitäten, die wahrscheinlich auf Stammzellen oder deren Produkte beschränkt sind.

Zellen, die (insbesondere über einen langen Zeitraum oder unter schwierigen Bedingungen) in Kultur heranwachsen, können aneuploid werden, oder es können DNA-Umordnungen oder -Deletionen, sowie andere genetische bzw. epigenetische Anomalien auftreten, die ursächlich für die Entstehung schwerwiegender Pathologien, wie z.B. Krebs, sein können.

17. Empfehlung: Kriterien für die Freigabe von Zellen für deren Übertragung auf Patienten müssen darauf ausgerichtet sein, Risiken bezüglich der in der Kultur entstandenen Anomalien zu minimieren.

In Anbetracht der besonderen Beschaffenheit von pluripotenten Zellen und ihrer immanenten Fähigkeit Teratome zu bilden, besteht besondere Besorgnis hinsichtlich der potentiellen Tumorigenität von hES und induzierten pluripotenten Stammzellen oder deren differenzierten Derivaten.

18. Empfehlung: Für jedes stammzellbasierte Produkt muss das Risiko der Tumorigenese eingeschätzt werden, insbesondere wenn das betreffende Produkt in der Kultur stark manipuliert oder genetisch verändert wurde. Vor der Zulassung eines jeden Zellproduktes für die klinische Anwendung beim Menschen, muss ein eindeutiges Konzept zur Einschätzung des Tumorigenesisrisikos unter der Leitung eines unabhängigen Prüfungsgremiums umgesetzt werden.

Wenn Zellpräparate ein hohes Maß an anomaler Gewebekonstruktion bzw. ein hohes Risiko der Tumorigenese aufweisen, kann es erforderlich sein, eine „Suizidstrategie“ auszuarbeiten, welche eine genetische Veränderung der Zellen bedingt, um sie auf die Zelltötung durch ein exogenes Arzneimittel vorzubereiten (z.B. Inkorporation des Thymidinkinasegens in Zellen, wodurch diese Ganciclovir-empfindlich werden). Es sollte jedoch beachtet werden, dass sobald ein Zelltherapeutikum einer genetischen Veränderung unterzogen wurde, die Verwendung der genetisch veränderten Zellen als Gentransfer angesehen wird, wodurch gegebenenfalls eine zusätzliche aufsichtsrechtliche Überprüfung im Rahmen der Gentransferforschung erforderlich wird. Mit den jeweiligen Risiken und Vorteilen derartiger

Mechanismen sollte sich ein unabhängiges Prüfungsgremium im Rahmen des behördlichen Aufsichtsverfahrens befassen.

Mit der Verabreichung der Zellen – lokal oder systemisch – können verschiedene unerwünschte Ereignisse einhergehen. Bei der lokalen, intramuskulären oder subkutanen Zellinjektion ist ein Auftreten von akuten systemischen unerwünschten Ereignissen unwahrscheinlich (es sei denn, es werden antigen-präsentierende Zellen transplantiert); allerdings kann damit eine lokale Zerstörung von Spenderzellen verbunden sein. Ebenso kann die lokale Applikation von biotechnologisch bearbeiteten Hauttransplantaten zur Zerstörung des Transplantats führen und nachfolgende Gewebeschäden sowie Entzündungen hervorrufen; dass systemische unerwünschte Ereignisse ausgelöst werden, ist allerdings unwahrscheinlich. Andererseits kann sogar eine lokale Transplantation in Organe wie das Herz oder das Gehirn zu lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen führen, die mit der Transplantation selbst in Zusammenhang stehen können oder aber mit dem Schaden, den transplantierte Zellen in lebenswichtigen Strukturen verursachen können. Besonders im Fall der Infusion von Zellpräparaten in anatomische Regionen, die sich von dem ursprünglichen Gewebe unterscheiden (z.B. bei nicht-homologer Verwendung), muss bei der Einschätzung von möglichen lokalen und systemischen Toxizitäten große Sorgfalt walten.

In Anbetracht des Potentials von Zellen, im Körper zu überleben und sich auszubreiten, wirft die systemische Verabreichung von Zellen zusätzliche Fragen bezüglich der Toxizität auf. Die langfristigen Folgen der Verschmelzung der eingepflanzten Zellen mit den Gastzellen sind nicht bekannt. Angesichts der Unterschiede in der Physiologie von Tier und Mensch, können präklinische Modelle keine zuverlässigen Auskünfte über alle möglichen schädlichen Ereignisse geben. Insbesondere sind Tiermodelle ungeeignet, um Einschätzungen in Bezug auf Schmerzen und deren Verstärkung im Rahmen von Zelltherapien vorzunehmen, und viele der möglichen Anwendungsbereiche gehen mit Schmerzen einher.

Zwar ist die Verwendung von Nagetieren oder anderen Kleintiermodellen ein notwendiger Schritt bei der Entwicklung von stammzellbasierten Therapien; jedoch sind derartige Modelle wahrscheinlich höchstens geeignet, schwere toxische Ereignisse

aufzuzeigen. Die Ähnlichkeit zwischen großen Säugetieren und Menschen in Bezug auf viele wesentliche physiologische Funktionen kann als Argument für die Toxizitätsprüfung einer neuartigen Zelltherapie an mindestens einem Großtiermodell gewertet werden. Des Weiteren sollte eine langfristige Beobachtung von Tieren in Betracht gezogen werden, um Erkenntnisse zu Spätwirkungen von Zelltherapien zu gewinnen.

19. Empfehlung: Zellkulturen und Tiermodelle sollten verwendet werden, um das Zusammenwirken von Zellen und Arzneimitteln zu testen, die dem Empfänger verabreicht werden sollen. Dazu gehören die voraussichtlich benötigten Immunsuppressiva, sowie weitere Medikamente, die gegebenenfalls zur Behandlung des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses eingesetzt werden.

6. Klinische Forschung

Wie bei jeder klinischen Forschung, sind auch bei der klinischen Erprobung stammzellbasierter Eingriffe international anerkannte ethische Grundsätze zur Durchführung klinischer Forschung und des Probandenschutzes zu beachten. Zu den Hauptanforderungen gehören: behördliche Aufsicht, wissenschaftliche Begutachtung durch ein von den prüfenden Ärzten und Sponsoren unabhängiges Expertengremium, gerechte Probandenauswahl, informierte Einwilligung, sowie Patientenüberwachung. Es gibt allerdings eine Reihe wichtiger Stammzellen-relevanter Aspekte, die besondere Aufmerksamkeit verdienen.

20. Empfehlung: Forscher im Bereich der stammzellbasierten klinischen Forschung sollten:

(a) mit anderen Wissenschaftlern und Gremien für den Probandenschutz zusammenarbeiten und wissenschaftliches Expertenwissen mit ihnen teilen, um sie bei der Erfassung folgender Kriterien zu unterstützen:

i. den biologischen Merkmalen der Zellen, die in der klinischen Studie verwendet werden sollen;

ii. ob diese Zellen nach geeigneten Herstellungsstandards entwickelt wurden;

iii. präklinische Daten zu ihrer Verwendung in Tier- und/oder

anderen Modellen zur Bewertung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit; und

iv. sofern verfügbar, jegliche frühklinische Daten, welche kurz- bzw. mittelfristige Sicherheitsfragen oder die kontinuierliche Beobachtung im Hinblick auf langfristige Auswirkungen betreffen;

(b) sich mit den Risiken von stammzellbasierten Eingriffen befassen, darunter z.B. Zellproliferation und/oder Tumorentwicklung, Kontakt mit tierischem Material, Risiken, die in Verbindung mit viralen Vektoren auftreten, sowie bislang unbekannte Risiken;

(c) bestmögliche Transparenz bezüglich des möglichen Nutzens der Teilnahme an dem Stammzellenversuch schaffen, da Patienten eventuell auf sinnvolle therapeutische Alternativen zurückgreifen können; im Rahmen der Aufklärung des Patienten als Grundlage der Einwilligung muss der neuartige und experimentelle Charakter von zellbasierten Eingriffen deutlich hervorgehoben werden. Es ist wichtig falschen Vorstellungen, die Patienten bezüglich des therapeutischen Wirkungspotentials haben könnten, vorzubeugen;

(d) jegliche Interessenskonflikte finanzieller und nicht-finanzieller Natur offen legen, die zwischen den durchführenden Wissenschaftlern, Sponsoren und Einrichtungen, in denen die Stammzellforschung durchgeführt wird, bestehen;

(e) die Forschungsteilnehmer im Hinblick auf langfristige gesundheitliche Auswirkungen beobachten sowie die Vertraulichkeit ihrer Gesundheitsdaten sicherstellen;

(f) ein klares, umgehendes und effizientes Konzept für die Meldung unerwünschter Ereignisse vorlegen;

(g) ein klinisches Konzept für das Vorgehen bei toxischen Nebenwirkungen vorlegen, einschließlich der Behandlung von möglicherweise auftretenden Tumoren. In diesem Konzept könnte auch die

Entschädigung für etwaige im Zusammenhang mit der Forschung auftretende Schäden geregelt sein; und

(h) gewährleisten, dass Versicherungsschutz oder andere geeignete finanzielle bzw. medizinische Ressourcen vorhanden sind, mittels derer die Patienten gegen mögliche Komplikationen, die im Zusammenhang mit ihrer Teilnahme an der Forschung entstehen, abgesichert sind.

6.1 Behördliche Aufsicht

Behördliche Überprüfung und Aufsicht sollen gewährleisten, dass der stammzellbasierte klinische Versuch sicher und von wissenschaftlichem Wert ist und derart geplant und durchgeführt wird, dass er zuverlässige Daten hervorbringt, die für die biomedizinische Forschungsgemeinschaft von Nutzen sein werden.

21. Empfehlung: Unabhängig davon, ob sie öffentlich oder privat getragen werden, müssen alle klinischen Studien, in denen Stammzellen zur klinischen Anwendung kommen, unabhängig durchgeführte Prüfungs-, Zulassungs- und Überwachungsprozesse durchlaufen. Diese sollten von Gremien des Probandenschutzes, unter Berücksichtigung der besonderen Aspekte der Stammzellforschung und ihrer Anwendung in verschiedenen Bereich der Medizin durchgeführt werden. Dieser Überprüfungs- und Aufsichtsprozess muss in Unabhängigkeit von den Wissenschaftlern durchgeführt werden, ohne Rücksicht darauf, ob die Forschung auf institutioneller, regionaler oder nationaler Ebene erfolgt, und ohne Rücksicht darauf, ob die Wissenschaftler die Dienste einer Vertragsforschungseinrichtung in Anspruch nehmen.

Eine unabhängige Überprüfung und informierte Einwilligung von Seiten der Probanden sind erforderlich, um Interessenskonflikte, die die Gestaltung der Studie durch Studienleiter beeinflussen könnten, zu minimieren. Vielmehr werden dadurch die Ziele der Forschung mit den persönlichen Interessen der Probanden in Einklang gebracht und reflektieren den freiwilligen Charakter der Teilnahme der Probanden an der klinischen Studie.

Die unabhängige Beurteilung von Stammzell-Forschungsprojekten wird von mehreren Stellen durchgeführt, darunter

Forschungsförderungseinrichtungen, lokale wissenschaftliche Ausschüsse und Daten- und Sicherheitskontrollausschüsse. Für die Einleitung stammzellbasierter klinischer Studien ist es entscheidend, dass die Studienleiter kommunale und nationale aufsichtsrechtliche Zulassungsvorschriften beachten und befolgen.

22. Empfehlung: Die ISSCR empfiehlt Ländern, in denen es kein offizielles aufsichtsführendes Gremium gibt, dringend, eine Zulassungsbehörde auf nationaler, regionaler oder kommunaler Ebene zu schaffen, deren Aufgabe es ist, klinische Eingriffe mit stammzellbasierten Produkten zu überwachen. Die ISSCR wird sich bemühen, den Leitungsorganen, die am Aufbau eigener aufsichtsrechtlicher Kapazitäten interessiert sind, mit professionellem Rat zur Seite zu stehen.

In vielen Ländern wird im Rahmen des behördlichen Zulassungsverfahrens eine Stellungnahme des Wissenschaftlers/ Studienleiters verlangt, in der die eindeutig definierten Ziele der klinischen Studie, sowie detaillierte Forschungsprotokolle, Herstellungsrichtlinien und toxikologische Informationen aufzuführen sind.

6.2 Standards für die wissenschaftliche Expertenbegutachtung

6.2.1 Elemente des Expertenbegutachtungsprozesses. Die Bewertung von klinischen Protokollen zu stammzellbasierten Eingriffen, insbesondere solchen, bei denen neuartige Stammzellpräparate genutzt werden, erfordert besondere fachliche Kompetenz.

23. Empfehlung: Bei der wissenschaftlichen Begutachtung von stammzellbasierten klinischen Versuchen durch Experten sollte einschlägige fachliche Kompetenz gewährleistet sein, um folgende Aspekte zu beurteilen: (a) die präklinischen *in vitro*- und *in vivo*- Studien, welche die Grundlage für den Übergang zum klinischen Versuch bilden und (b) die wissenschaftliche Untermauerung des Versuchsprotokolls, die Eignung der vorgesehenen Endpunkte der Analyse, statistische Betrachtungen, sowie krankheitsspezifische Aspekte im Zusammenhang mit dem Schutz des Probanden.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Begutachtung sollte auch beurteilt werden, ob es wahrscheinlich ist, dass die geplante

stammzellbasierte klinische Studie zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands führt oder ob durch sie wichtige neue Kenntnisse gewonnen werden können. Wesentlicher Bestandteil ist das Abwägen des relativen Nutzens eines neuen Stammzeleingriffs gegenüber etablierten Therapiemethoden.

6.2.2 Risiko-Nutzen-Analyse. Wie in Kapitel 5 (Präklinische Studien) besprochen, sollten Sicherheit und Nutzen des stammzellbasierten Eingriffs in der präklinischen Phase überzeugend belegt werden, um den Übergang zur klinischen Studie am Menschen zu rechtfertigen.

24. Empfehlung: Risiken sollten identifiziert und verringert werden; der mögliche Nutzen für den Probanden sollte realistisch beschrieben, aber nicht zu stark betont werden. Die Auswahl der Probanden kann einen Einfluss auf Risiken und Nutzen der Studie haben; daher sollten Probanden so ausgewählt werden, dass die analytische Aussagekraft der Ergebnisse maximiert wird und Risiken minimiert werden, möglichst gut verwertbare Ergebnisse geliefert werden und der Nutzen sowohl für den einzelnen Probanden als auch für die Gesellschaft gesteigert werden kann.

6.2.3 Vergleich mit bestehenden Therapien. Erbkrankheiten und erworbene Krankheiten unterscheiden sich deutlich in Bezug auf den jeweils damit einhergehenden Grad der Behinderung und der Morbidität, sowie auf die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten. Diese Fakten haben einen bedeutenden Einfluss auf die Entscheidung, zu einer klinischen Anwendung mit einem neuartigen stammzellbasierten Ansatz überzugehen, welcher selbst experimentell und möglicherweise riskant ist.

25. Empfehlung: Grundsätzlich muss ein stammzellbasierter Ansatz aus klinischer Sicht vergleichbar bzw. besser sein als bestehende Therapien. Wenn bereits eine wirksame Therapie besteht, müssen die mit einem stammzellbasierten Ansatz verbundenen Risiken gering sein, und letzterer muss einen möglichen Vorteil bieten (z.B. besseres funktionelles Ergebnis; einmaliger Eingriff (Zellverabreichung) im Vergleich zu lebenslanger medikamentöser Behandlung und den damit verbundenen Nebenwirkungen; langfristige Kostensenkung). Gibt es keine wirksame Therapie, kann die Schwere der Krankheit, insbesondere wenn die zu behandelnde

Krankheit den Patienten schwer beeinträchtigt und lebensbedrohlich ist, es rechtfertigen, gewisse Risiken einzugehen, die mit einem stammzellbasierten, experimentellen Eingriff am Patienten verbunden sind. Es sollte kein Aufwand gescheut werden, die Risiken etwaiger unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit stammzellbasierten Ansätzen eintreten können, zu minimieren. Ebenso ist darauf zu achten, dass nicht die Hoffnungen von Patienten ausgenutzt werden, die eine schlechte kurzfristige Prognose haben.

6.2.4 Behandlungsstandard. Die ISSCR erkennt an, dass die Stammzellforschung ein internationales Unterfangen ist und die Behandlungsstandards je nach Ort gewaltige Unterschiede aufweisen. Unter Berücksichtigung der jeweils relevanten Faktoren, die einen Einfluss auf die Qualität der an einem bestimmten Ort verfügbaren medizinischen Versorgung haben, gilt es alles daran zu setzen, die jeweils bestmögliche Behandlung sicherzustellen. Die ISSCR rät dringend von der Durchführung von Studien in einem fremden Land ab, wenn diese letztendlich allein den Patienten im Heimatland der Sponsoren zu Gute zu kommen soll. Erstrebenswert ist, dass die Testtherapie, wenn sie zugelassen wird, der an der klinischen Studie beteiligten Bevölkerung zugänglich gemacht wird, entweder auf dem Weg bestehender Gesundheitssysteme oder über dauerhafte Einrichtungen, die in Verbindung mit der Studie entstanden sind. Bei einem Versuch mit Vergleichsgruppen, kann es angebracht sein, eine Studie durchzuführen, in welcher der stammzellbasierte Ansatz mit der besten vor Ort möglichen Behandlung und Nachbehandlung verglichen wird, sofern die entsprechende Risiken-Nutzen-Analyse dies zulässt.

26. Empfehlung: Im Rahmen der klinischen Forschung sollten neue stammzellbasierte Therapien mit den besten medizinischen Therapiemöglichkeiten, die der jeweiligen lokalen Bevölkerung zur Verfügung stehen, verglichen werden.

6.2.5 Gerechte Probandenauswahl. Die ISSCR setzt sich für das Ideal eines gerechten Zugangs zu gut entwickelten klinischen Studien und wirksamen stammzellbasierten Therapien ein, d.h. unabhängig von Vermögenslage, Versicherungsschutz oder Zahlungsfähigkeit der Patienten. Bei

stammzellbasierten klinischen Studien haben Sponsor und Studienleiter eine ethische Verpflichtung, sich redlich und in angemessener Weise zu bemühen, die Finanzierung hinreichend sicherzustellen, so dass keine Person, die den Auswahlkriterien entspricht, aufgrund ihrer Unfähigkeit, für die Kosten der experimentellen Behandlung aufzukommen, von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen wird.

27. Empfehlung: Gruppen oder Individuen, die an der klinischen Stammzellforschung teilnehmen, sollten die Möglichkeit haben, auch von den Ergebnissen dieser Forschung zu profitieren. Gruppen oder Individuen dürfen nicht ohne nachvollziehbaren Grund von der Teilnahme an einer klinischen Studie im Bereich der Stammzellforschung ausgeschlossen werden.

6.2.6 Standards für die freiwillige, informierte Einwilligung. Eine freiwillige, informierte Einwilligung unter Berücksichtigung kulturspezifischer Aspekte ist ein notwendiger Standard der ethischen Durchführung von klinischer Forschung und Probandenschutz. Im Hinblick auf stammzellbasierte Eingriffe, von denen verzweifelte Patienten sich unter Umständen einen therapeutischen Nutzen erwarten, der nicht der Wirklichkeit entspricht, muss die Patienteneinwilligung eindeutige Angaben zu dem experimentellen und vorläufigen Charakter des klinischen Eingriffs enthalten. Die an der klinischen Forschung beteiligten Wissenschaftler/Studienleiter müssen sorgfältig abwägen, ob die jeweiligen Teilnehmer die wesentlichen Aspekte der Studie begreifen – namentlich, dass dies gegebenenfalls das erste Mal ist, dass die im Versuch gewonnenen Zellen Menschen verabreicht werden, dass Tierstudien unter Umständen keine Auskunft über die Auswirkungen von Zelltherapien beim Menschen geben können, dass die Studie einfach dem Zweck dienen kann, die Sicherheit zu bewerten, dass die Risiken nicht bekannt sind, und dass in der Vergangenheit frühe Arzneimitteltests am Menschen in einigen Fällen schwere Nebenwirkungen verursacht oder sogar zum Tode geführt haben. Die Probanden müssen sich bewusst sein, dass ihre Teilnahme rein freiwillig ist und keine Voraussetzung für ihre fortlaufende klinische Behandlung darstellt, und dass ihre Teilnahme oder Nicht-Teilnahme keine Auswirkungen auf ihre laufende klinische Behandlung haben wird.

28. Empfehlung: Wenn klinische Studien zu höchst innovativen Eingriffen durchgeführt werden, stellt die informierte Einwilligung eine besondere Herausforderung dar.

a) Patienten müssen informiert werden, wenn neuartige, aus Stammzellen gewonnene Produkte nie zuvor am Menschen getestet wurden, und darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass die Forscher nicht wissen, ob die erhoffte Wirkung eintritt.

(b) Im Gegensatz zu vielen pharmakologischen Produkten oder sogar zu vielen implantierbaren Medizinprodukten, ist es bei zellbasierten Eingriffen möglich, dass die Zellen den Körper nicht wieder verlassen und während des gesamten Lebens des Patienten Nebenwirkungen hervorrufen. Es sollte klar erläutert werden, dass eine Zelltransplantation möglicherweise einen nicht wieder rückgängig zu machenden Eingriff darstellt.

(c) Probanden sollten über die Herkunft der Zellen informiert werden, damit ihre Wertvorstellungen respektiert werden.

(d) Das Verständnis des Probanden muss in jeder Phase der klinischen Studie gewährleistet werden. Im Idealfall sollte im Zuge der Einverständniserklärung anhand eines schriftlichen Tests oder mündlichen Quiz überprüft werden, ob der Proband die Ausführungen verstanden hat.

(e) Gremien für den Probandenschutz sollten sicherstellen, dass diese Ungewissheiten und möglichen Risiken in den Dokumenten zur informierten Einwilligung genau beschrieben werden, und dass der experimentelle Charakter der klinischen Studie deutlich hervorgehoben wird.

In Anbetracht des potentiellen Nutzens von stammzellbasierten Therapien für Probanden, deren kognitive Fähigkeiten eingeschränkt sind, sollten entsprechende Verfahren entwickelt und umgesetzt werden, die es ermöglichen, dass ein Bevollmächtigter im Namen des Patienten entscheidungsberechtigt ist und seine Teilnahme beaufsichtigt. Es ist wichtig, dass solche Probanden und ihre Befunde nicht vom biomedizinischen Fortschritt im Bereich der Stammzellforschung ausgeschlossen werden. Gleichzeitig sollten

diese Probanden als besonders gefährdet definiert werden; daher sollten Maßnahmen getroffen werden, um Vormünder oder Patientenstellvertreter einzubinden, die in ausreichendem Maße qualifiziert und sachkundig sind, um stellvertretend ihr Urteil zu der Forschung abzugeben und andere Maßnahmen zum Schutz des Probanden zu ergreifen.

6.3 Patientenüberwachung und Meldung unerwünschter Ereignisse

29. Empfehlung: Ein Datenüberwachungskonzept, das gegebenenfalls einen unabhängigen Datensicherheits- und Überwachungsprozess vorsieht, ist für alle klinischen Studien erforderlich; Aktualisierungen sollten auf Anfrage den mit der wissenschaftlichen Begutachtung beauftragten Gremien zur Verfügung gestellt werden, zusammen mit einem Bericht über unerwünschte Ereignisse und laufende statistische Untersuchungen.

Während der gesamten Dauer einer stammzellbasierten klinischen Studie sollte das Wohlergehen der Probanden sorgfältig überwacht werden und der Datenschutz gewährleistet sein; außerdem muss es dem Probanden freistehen, aus der Studie auszusteigen, ohne dass ihm dadurch ein Nachteil entsteht, da sich im Laufe der Forschung möglicherweise neue Erkenntnisse bezüglich der Wirkung(en) des Eingriffs oder des klinischen Befunds des Probanden ergeben können.

30. Empfehlung: Das Ausscheiden eines Probanden aus der Forschung sollte geordnet ablaufen, damit eine größtmögliche physische und psychologische Sicherheit gewährleistet ist. Aufgrund des Potenzials von transplantierten Zellprodukten, langfristig im Körper zu überleben, und je nach Art des experimentellen stammzellbasierten Eingriffs, muss sich der Patient gegebenenfalls einer langfristigen Überwachung seiner Gesundheit unterziehen und müssen zusätzliche Maßnahmen zum Patientendatenschutz getroffen werden.

31. Empfehlung: Zur Förderung des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns sollten Forschungsteilnehmer gebeten werden, in eine partielle oder vollständige Obduktion im Todesfall einzuwilligen, damit es möglich ist, Erkenntnisse über den

Umfang der Zellimplantation und ihre morphologischen und funktionellen Auswirkungen zu gewinnen. Bei jedem Ersuchen um eine Obduktion gilt es kulturelle und familiäre Empfindlichkeiten zu berücksichtigen.

Dies ist zwar ein heikles Thema, aber ohne Zugang zu postmortalem Material wird der Gehalt der in den Studien gewonnenen Informationen deutlich gemindert, wodurch die Verbesserung von zukünftigen Produkten/Verabreichungsformen für die jeweilige Indikation erschwert wird.

32. Empfehlung: Forscher sollten die Erfassung empirischer Daten zu soziodemographischen Merkmalen der Studienteilnehmer, Höhe der finanziellen Entschädigung (sofern zutreffend), sowie Art und Umfang jeglichen mit der Teilnahme an der Forschung zusammenhängenden Nutzens oder Schadens unterstützen. Derartige Daten sind äußerst wichtig, damit Gesundheitssystemforscher und politische Entscheidungsträger die Durchführung zukünftiger klinischer Studien verbessern und die Brauchbarkeit der in diesen Studien gewonnenen Informationen in Bezug auf deren Eingang in politische Entscheidungen, wie z.B. Zulassung und Versicherungsschutz für zellbasierte Eingriffe, bewerten können.

6.4 Veröffentlichung von Forschungsergebnissen

Es wird dringend dazu geraten, sowohl positive als auch negative Ergebnisse und unerwünschte Ereignisse zu veröffentlichen, um die Transparenz bei der klinischen Umsetzung von zellbasierten Therapien zu fördern, die Entwicklung von klinisch wirksamen und wettbewerbsfähigen stammzellbasierten Therapien zu gewährleisten, und um zu verhindern, dass Teilnehmer an zukünftigen klinischen Studien unnötigen Risiken ausgesetzt werden.

33. Empfehlung: Forscher sollten sowohl positive als auch negative Ergebnisse und unerwünschte Ereignisse veröffentlichen. Um die Integrität wissenschaftlicher Informationen zu gewährleisten und ein Höchstmaß an professionellem Verhalten zu fördern, sollten Forscher ihre Ergebnisse im Rahmen wissenschaftlicher Fachkonferenzen vorstellen oder in durch Experten begutachteten wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlichen, bevor sie

Berichte über ihre Forschung an die Laienmedien bzw. an Interessengruppen oder Vereinigungen von Patienten weitergeben.

7. Stammzellbasierte medizinische Innovation

In der Vergangenheit wurden viele medizinische Innovationen in die klinische Praxis umgesetzt, ohne vorher eine offizielle klinische Studie zu durchlaufen. Einige Innovationen haben zu entscheidenden, dauerhaften Verbesserungen auf dem Gebiet der klinischen Behandlung geführt, während andere sich als unwirksam oder schädlich herausgestellt haben. Im Gegensatz zum kommerziellen Angebot von unerprobten Stammzelleingriffen, das in Kapitel 2 angesprochen wird, ist die ISSCR hier der Ansicht, dass es in einer sehr geringen Anzahl von Fällen gerechtfertigt sein kann, dass Ärzte einen medizinisch innovativen stammzellbasierten Eingriff bei einer begrenzten Anzahl von schwerkranken Patienten vornehmen.

Im Fall medizinischer Innovationen, bei denen Stammzellen und deren unmittelbare Derivate verwendet werden, muss aufgrund der besonderen Umstände erhöhte Vorsicht walten. Die Krankheiten, die möglicherweise mithilfe von stammzellbasierten Eingriffen behandelt werden können, gehören zu den am schwersten behandelbaren Krankheiten, mit denen Kliniker konfrontiert werden – und das Interesse an der Stammzellforschung hat dazu geführt, dass sich Patientengruppen gebildet haben, die mit der Aussicht auf zukünftige Stammzellbehandlungen große Hoffnungen verbinden. Da Stammzellen und deren unmittelbare Abkömmlinge auf dem Gebiet der Wissenschaft ein relatives Novum darstellen, kann ihre Verabreichung unvorhergesehener Folgen haben als Arzneimittel, die außerhalb der in der Zulassung genannten Anwendungsgebiete („off-label“) eingesetzt werden, oder modifizierte Operationstechniken. Im Zuge der Anwendung medizinischer Innovationen mit Stammzellen und deren Derivaten, könnte es zur Verletzung des ethischen Kodexes des Arztes kommen, indem Patienten mehr Schaden als Nutzen zugefügt wird.

Innovative medizinische Behandlung und klinische Forschung verfolgen unterschiedliche Ziele. Die Tatsache, dass ein Verfahren medizinisch innovativ ist, rechtfertigt noch keine klinische Forschung. Klinische Forschung hat zum Ziel, verallgemeinerbare

Erkenntnisse über neue Zell- oder Arzneimitteltherapien oder neue Vorstöße auf dem Gebiet der Chirurgie hervorzubringen. Namentlich steht der Nutzen für den einzelnen Patienten nicht im Mittelpunkt der klinischen Forschung, genauso wenig wie er den Hauptschwerpunkt der Arbeit von Gremien für den Probandenschutz, welche die klinische Forschung beaufsichtigen, darstellt. Im Gegensatz dazu sind medizinische Innovationen nicht darauf ausgerichtet verallgemeinerbares Wissen hervorzubringen, sondern haben in erster Linie die Bereitstellung neuer klinischer Behandlungsmethoden zum Ziel, bei denen angemessene Erfolgsaussichten für einzelne Patienten bestehen, für die es wenige oder keine akzeptablen medizinischen Alternativen gibt. Im Gegensatz zur klinischen Forschung ist es also das Hauptziel innovativer Behandlung, den Gesundheitszustand des einzelnen Patienten zu verbessern.

Auch wenn das Bestreben, medizinisch innovative Behandlungsmethoden zu entwickeln, keine Forschung *per se* ist, sollte auch in diesem Rahmen eine wissenschaftliche und ethische Überprüfung erfolgen und ein angemessener Patientenschutz gewährleistet sein. Dies gilt besonders für stammzellbasierte medizinische Innovation.

In Anbetracht der vielen Ungewissheiten, die die Infusion von Zellen in ektopische Regionen mit sich bringen, und der erheblichen Herausforderungen, die mit der Verarbeitung und Herstellung von Zellprodukten verbunden sind, ist die ISSCR der Ansicht, dass es nur unter außergewöhnlichen Umständen tragbar ist, einen medizinisch innovativen Eingriff vorzunehmen, bei dem Stammzellen und deren unmittelbare Derivate verwendet werden. In diesem Zusammenhang nimmt die ISSCR vorweg, dass die folgende Empfehlung in erster Linie auf Fälle von schwerkranken Patienten anzuwenden ist, in denen es keine geeigneten medizinischen Alternativen gibt.

34. Empfehlung: Außerhalb des Rahmens einer offiziellen klinischen Studie, dürfen klinische Forscher unerprobte stammzellbasierte Eingriffe bestenfalls an einer sehr geringen Anzahl Patienten vornehmen, vorausgesetzt:

(a) es liegt ein schriftliches Verfahrenskonzept vor, das folgendes beinhaltet:

i. wissenschaftliche Begründung und Erklärung, weshalb die Methode angemessene Aussichten auf Erfolg hat, einschließlich aller präklinischen Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit;

ii. Erläuterung, weshalb der geplante stammzellbasierte Eingriff anstatt etablierter Behandlungsmethoden vorgenommen werden sollte;

iii. vollständige Charakterisierung der Zelltypen, die transplantiert werden, sowie ihrer Merkmale, wie in Kapitel 4 (Verarbeitung und Herstellung von Zellen) beschrieben;

iv. Darstellung der Art und Weise, wie die Zellen verabreicht werden sollen, einschließlich einer Auflistung der begleitenden Arzneimittel, Wirkstoffe und operativen Eingriffe; und

v. Konzept für die klinische Nachbehandlung und Datenerfassung zur Einschätzung der Wirksamkeit der Zelltherapie und ihrer Nebenwirkungen;

(b) das schriftliche Konzept wird im Rahmen einer wissenschaftlichen Begutachtung von entsprechenden Experten befürwortet, die mit dem geplanten Verfahren keine persönlichen Interessen verbinden;

(c) die klinische und administrative Leitung steht hinter der Entscheidung, den medizinisch innovativen Eingriff vorzunehmen, und die Einrichtung übernimmt die Verantwortung für das innovative Verfahren;

(d) alle Angehörigen des Personals haben einschlägige Qualifikationen, und die Klinik, an der der Eingriff durchgeführt wird, verfügt über geeignete Einrichtungen und Verfahren der wissenschaftlichen Begutachtung, sowie Mechanismen der klinischen Qualitätskontrolle;

(e) die Patienten erklären ihre freiwillige, informierte Einwilligung; sie verstehen, dass es sich um einen unerprobten Eingriff handelt, und weisen nach, dass sie sich des damit

verbunden Risikos und Nutzens bewusst sind;

(f) für unerwünschte Ereignisse gibt es einen Aktionsplan, der zeitgerechte und angemessene medizinische Versorgung und nötigenfalls psychologische Unterstützung vorsieht;

(g) Versicherungsschutz oder andere geeignete finanzielle bzw. medizinische Ressourcen sind vorhanden, mittels derer die Patienten gegen etwaige Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Eingriff entstehen, abgesichert sind;

(h) die klinischen Forscher verpflichten sich, ihre Erfahrungen mit einzelnen Patienten zu nutzen, um zum Gewinn von verallgemeinerbaren Erkenntnissen beizutragen. Dazu gehört:

i. eine systematische und objektive Ermittlung der Ergebnisse;

ii. ein Konzept für die Übermittlung der Ergebnisse, einschließlich negativer Ergebnisse und unerwünschter Ereignisse, an die wissenschaftliche Gemeinde, um eine kritische Überprüfung zu ermöglichen (z.B. in der Form von Kurzreferaten bei Fachtagungen oder von Veröffentlichungen in von Experten begutachteten Fachzeitschriften *peer review Verfahren*); und

iii. der Übergang zu einer offiziellen klinischen Studie innerhalb eines angemessenen Zeitraums nach der Erfahrung mit bestenfalls einigen wenigen Patienten.

Werden derartige Standards nicht eingehalten, besteht die Gefahr der Ausnutzung von verzweifelten Patienten, einer Untergrabung des öffentlichen Vertrauens in die Stammzellforschung, sowie einer unnötigen Verzögerung von besser angelegten klinischen Studien. Viele, die stammzellbasierte Therapien bereitstellen, behaupten vielleicht, dass sie eine innovative medizinische Behandlung anbieten, die in anderen medizinischen Einrichtungen nicht verfügbar ist, da der Bereich der medizinischen Versorgung so konservativ sei. Eine strikte Anwendung der oben genannten Kriterien auf viele klinische Eingriffe, die außerhalb einer offiziellen klinischen Studie vorgenommen

werden, wird allerdings beträchtliche Unzulänglichkeiten aufzeigen, aufgrund derer die Legitimität dieser vermeintlichen medizinischen Innovationsbestrebungen in Frage gestellt werden sollte.

8. Überlegungen zur sozialen Gerechtigkeit

Natürlich sollte jede Art der Forschung auf Fragen der Gerechtigkeit eingehen; im Rahmen der translatorischen Stammzellforschung gibt es dafür jedoch noch zusätzliche Gründe. Zunächst einmal hängt aus ethischer Sicht die Befürwortung von Stammzellforschung zum Teil davon ab, inwieweit dieser Forschungsbereich wissenschaftliche Erkenntnisse hervorbringen kann, welche die Entwicklung von Therapien oder Heilmethoden für Krankheiten nach sich ziehen oder anderweitig von gesundheitlichem Nutzen sind, oder damit verbundene technologische oder methodologische Entwicklungen zu erwarten sind. Insofern haben Regierungen, Einrichtungen, Forscher und Anbieter eine Verpflichtung, sich mit Aspekten des öffentlichen Nutzens zu befassen sowie sicherzustellen, dass der voraussichtliche Nutzen auch reell und auf gerechte Art und Weise vorhanden ist. Zudem bietet die Stammzellforschung ein Potenzial für die Entwicklung von Therapien, das auf internationaler Ebene gemeinsam ausgeschöpft werden kann. Die Frage danach, welche Anwendungen klinisch entwickelt werden sollen, und auf welche Art und Weise, wird zwangsläufig erfordern, dass Fragen der sozialen Gerechtigkeit besondere Aufmerksamkeit zukommt.

Da Fragen der sozialen Gerechtigkeit in jeder Forschungsphase zu berücksichtigen sind und es verschiedene Beteiligte gibt – Forscher, Einrichtungen, Unternehmen, Geldgeber, Prüfungsgremien, Ethiker und politische Entscheidungsträger – werden sorgfältige und an den jeweiligen Kontext angepasste Maßnahmen erforderlich sein.

35. Empfehlung: Aufsichts- und Genehmigungsbehörden (kommunale, nationale und internationale) müssen den Gesichtspunkt der sozialen Gerechtigkeit explizit in ihre Beurteilungen mit einbeziehen. Dazu bedarf es folgender Mechanismen: (a) Einbindung von Gemeinschafts- und Patientenvertretern in öffentliche Diskussionen, Ausschüsse, sowie Beurteilungsverfahren der Aufsichtsgremien; (b) Gelegenheit zu offenen Diskussionen über ethische Fragen; (c) Realisierung von Maßnahmen

zur sozialen Gerechtigkeit durch geeignete Behörden.

Forscher sollten keine falschen Hoffnungen wecken und müssen sich ehrlich mit der Problematik von Risiken, Schaden und Chancen befassen. Genauso sollten Forschungsgegner nicht grundlos Alarm schlagen. Die Diskussion muss transparent, genau, öffentlich zugänglich, interaktiv, kritisch und fair sein.

36. Empfehlung: Die Berichterstattung über Stammzellforschung muss auf der Grundlage wissenschaftlich fundierter Forschung erfolgen. Dies bedeutet auch, Fehlschläge in der Forschung, kritische Zwischenfälle, sowie das Ausbleiben bedeutender Veränderungen am Zustand der behandelten Patienten offen zu legen. Patientenvertreter müssen sich an die gleichen Regeln zum Diskurs halten.

37. Empfehlung: Die Öffentlichkeit sollte sich an der politischen Entscheidungsfindung auf staatlicher Ebene beteiligen. Eine derartige Konsultation sollte möglichst öffentlich zugänglich und interaktiv sein.

38. Empfehlung: Die ISSCR ist bestrebt, ein Höchstmaß an sozialem Nutzen zu erreichen; dies führt zu den folgenden Überlegungen:

- (a) Stammzellbanken mit Zellmaterial unterschiedlicher genetischer Quellen sollten angelegt werden.
- (b) Die Zusammenarbeit zwischen Forschern und Institutionen sollte derart strukturiert sein, dass für beide Parteien ein Höchstmaß an Gerechtigkeit erreicht wird, und sowohl die gemeinsamen Kapazitäten als auch der soziale Nutzen gesteigert werden.
- (c) Ein gerechter Zugang ist wichtig. Der Zugang wird davon abhängig sein, dass die finanziellen Bedingungen und Geschäftsmodelle von allen Beteiligten als gerecht angesehen werden, einschließlich Patienten, Anbietern, Geldgebern, Unternehmen und Regierungen. Daher setzt sich die ISSCR ein für:

i. eine offene Diskussion unter den Beteiligten, die zum Ziel hat alternative Modelle und

Bedingungen aufzuzeigen und zu beurteilen; und

ii. die Entwicklung und Bewertung alternativer Modelle des geistigen Eigentums, der Lizenzvergabe, der Produktentwicklung, sowie der öffentlichen Finanzierung, um einen gerechten und breiten Zugang zu stamzellbasierter Diagnostik und Therapie zu fördern.

39. Empfehlung: Als erstrebenswertes ethisches Ziel – vorausgesetzt, es ist erwiesen, dass eine stamzellbasierte Therapie einen bedeutenden therapeutischen Nutzen bietet – sollten gewerbliche Unternehmen, in Abhängigkeit ihrer finanziellen Möglichkeiten, bezahlbare therapeutische Eingriffe für Menschen in ressourcenarmen Ländern anbieten, die sonst gänzlich von der Möglichkeit, von dieser stamzellbasierten Therapie zu profitieren, ausgeschlossen wären. Akademische Einrichtungen und andere Institutionen, die für die Vergabe von Lizenzen für Stammzelltherapeutika und diagnostische Erfindungen verantwortlich sind, sollten diese Anforderung in ihre Lizenz für die Nutzung des geistigen Eigentums aufnehmen.

Die ISSCR wird auch weiterhin – im Dialog mit politischen Entscheidungsträgern, der Öffentlichkeit und der Forschungsgemeinde – eine führende Rolle dabei spielen, spezifische Normen der sozialen Gerechtigkeit in diesem Forschungsgebiet zu etablieren.

9. Kontinuierliche Überprüfung der Richtlinien

40. Empfehlung: Diese Richtlinien werden je nach Bedarf überprüft und überarbeitet werden, um neuen wissenschaftlichen Fortschritten und besonderen Aspekten der translationalen Forschung Rechnung zu tragen.

10. Danksagungen

Diese Richtlinien wurden erstellt von der *ISSCR Task Force for the Clinical Translation of Stem Cells*, einer internationalen, interdisziplinären Arbeitsgruppe von Forschern, Ethikern und Beamten der entsprechenden Aufsichtsgremien aus 13 Ländern. Die Arbeitsgruppe bedankt sich für die hilfreiche Beratung durch Vertreter der U.S. Food and Drug Administration.

Die ISSCR bedankt sich für die finanzielle Unterstützung aus dem EUROCORES-Programm EuroSTELLS, eine Initiative der Europäischen Wissenschaftsstiftung (EWS), gefördert von der Europäischen Kommission, 6. Rahmenprogramm, unter der Vertragsnummer ERAS-CT-2003-98409. Die Forschung wird von den beteiligten nationalen Organisationen finanziert. EuroSTELLS wird von den Europäischen Forschungsräten für Medizin (European Medical Research Councils; EMRC) in der EWS geleitet. Ebenso dankt die ISSCR der Alzheimer's Research Foundation, der Ellison Medical Foundation, und der Juvenile Diabetes Research Foundation für ihre großzügige finanzielle Unterstützung der Arbeitsgruppe.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe sind:

Olle Lindvall, MD PhD, Co-Vorsitzender, *Laboratory of Neurogenesis and Cell Therapy, Section of Restorative Neurology, Wallenberg Neuroscience Center, Schweden*

Insoo Hyun, PhD, Co-Vorsitzender, *Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, USA*

Lars Åhrlund-Richter, PhD, *Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Schweden*

Elena Cattaneo, PhD, *Centre for Stem Cell Research, University of Milano, Italien*

Marina Cavazzana-Calvo, MD, PhD, *Hôpital Necker- Enfants Malades, Department of Biotherapy, Frankreich*

Giulio Cossu, MD, *Stem Cell Research Institute, Dibit, Istituto San Raffaele, Italien*

George Q. Daley, MD, PhD, *Division of Hematology/ Oncology, Children's Hospital Boston, USA*

Michele De Luca, MD, *Centre for Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Italien*

Ira J. Fox, MD, *University of Pittsburgh-McGowan Institute for Regenerative Medicine, Department of Surgery, USA*

Claude Gerstle, MD, *Delray Beach, USA*

Robert A. Goldstein, MD, PhD, *Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

Göran Hermerén, PhD, *Department of Medical Ethics, Lund University, Schweden*

Katherine A. High, MD, *The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA*

Hyun Ok Kim, MD, PhD, *Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital Cell Therapy Center, Südkorea*

Hin Peng Lee, MD, *Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapur*

Ephrat Levy-Lahad, MD, *Medical Genetics Institute, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University Medical School, Israel*

Lingsong Li, MD, PhD, *Peking University Stem Cell Research Center, Volksrepublik China*

Bernard Lo, MD, *University of California, San Francisco, USA*

Daniel R. Marshak, PhD, *PerkinElmer Inc., Volksrepublik China*

Angela McNab, MA, *UK Department of Health, UK*

Megan Munsie, PhD, *Government Affairs and Public Policy, Australian Stem Cell Centre, Australien*

Hirimitsu Nakauchi, MD, PhD, *University of Tokyo, Institute of Medical Science, Japan*

Mahendra Rao, MD, PhD, *Invitrogen, USA*

Carlos Simon Valles, MD, PhD, *Centro de Investigacion Principe Felipe, Spanien*

Alok Srivastava, MD, *Christian Medical College, Indien*

Jeremy Sugarman, MD, MPH, MA, *Berman Institute of Bioethics and Department of Medicine, Johns Hopkins University, USA*

Patrick L. Taylor, JD, *Children's Hospital Boston, USA*

Anna Veiga, PhD, *Centre de Medicina, Regenerativa de Barcelona, Spanien*

Laurie Zoloth, PhD, *Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA*

Adrienne L. Wong, PhD, ad hoc contributor,
*Juvenile Diabetes Research Foundation
International, USA*

ISSCR-Mitarbeiter:

Nancy Witty, Geschäftsführende Direktorin

Heather Rooke, Wissenschaftliche
Redakteurin

Patricia Smolin, Leiterin der Abteilung
Ausschüsse und Öffentlichkeitsarbeit

Michael Hagedorn, Kaufmännischer Direktor

Meagan Comerford, Marketing
Communications Manager

Eine Mitgliederliste findet sich unter:
<http://www.isscr.org/clinical%5Ftrans/members.html>

11. Anhang

Anhang 1: Patientenhandbuch zur Stammzelltherapie

Die ISSCR erhält viele Fragen, die klinische Therapien mit Stammzellen betreffen. Im Patientenhandbuch zur Stammzelltherapie versuchen wir, auf einige dieser Fragen zugrunde liegende wichtige Faktoren einzugehen und Hauptkriterien, Warnsignale und weitere Fragen, die man stellen sollte, wenn man eine Stammzelltherapie in Betracht zieht, aufzuzeigen.

Patientenhandbuch zur Stammzell-Therapie (englische Version):
http://www.isscr.org/clinical_trans/patienthandbook.pdf

Anhang 2: Internationale, nationale und kommunale Vorschriften, Richtlinien und Quellen

Links zu Vorschriften, Richtlinien, Berufsorganisationen und anderen Quellen:
http://www.isscr.org/clinical_trans/app2.cfm

A2.1 Codes of Conduct for Research Involving Human Subjects

A2.2 Existing International Regulations and Regulatory Bodies and Professional Organizations Governing Cell- Based Therapies

A2.3 Existing International Regulations and Guidelines Governing Procurement of Tissues or Organs for Cell Therapies and Research Involving Human Subjects

A2.4 Existing International Regulations Governing Good Manufacturing Practice

Anhang 3: Themenbezogene Artikel

Ährlund-Richter, L., De Luca, M., Marshak, D.R., Munsie, M., Veiga, A., and Rao, M. (2009). Isolation and production of cells suitable for human therapy: Challenges Ahead. *Cell Stem Cell* 4, in press. Published online December 4, 2008.

Daley, G. Q., Hyun, I., and Lindvall, O. (2008). Mapping the Road to the Clinical Translation of Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2, 139-140.
<http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090800012X.pdf>

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Robertson, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2007). Ethical Standards for Human-to-Animal Chimera Experiments in Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.
<http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090700080X.pdf>

Hyun, I., Lindvall, O., Ährlund-Richter, L., Cattaneo, E., Cavazzana-Calvo, M., Cossu, G., De Luca, M., Fox, I. J., Gerstle, C., Goldstein, R. A., Hermerén, G., High, K. A., Kim, H. O., Lee, H. P., Levy-Lahad, E., Li, L., Lo, B., Marshak, D. R., McNab, M., Munsie, M., Nakauchi, H., Rao, M., Rooke, H. M., Simon Valles, C., Srivastava, A., Sugarman, J., Taylor, P. L., Veiga, A., Wong, A. L., Zoloth, L. and Daley, G. Q. (2008). New ISSCR Guidelines Underscore Major Principles for Responsible Translational Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 3, 607-610.

Anhang 4: Akronyme und Definitionen

Allogene Transplantation: bezieht sich auf die Transplantation von Zellen eines Spenders in eine andere Person (als Empfänger).

Autologe Transplantation: Transplantation der körpereigenen Zellen beim Patienten.

Ektopisches Gewebe: fremdes Gewebe eines Typs, das sich infolge der Übertragung von Zellprodukten in einem andersartigen Gewebe oder an einer Stelle, an der es sich normalerweise nicht befindet, bildet.

Ex vivo: (lateinisch „außerhalb des Lebendigen“) bezieht sich auf die Manipulation von Zellen, Gewebe oder Organen außerhalb des Körpers, mit dem Ziel der Rückführung in einen lebenden Körper.

Homologe Verwendung: bezieht sich auf die beabsichtigte therapeutische Verwendung von Zellen innerhalb ihres ursprünglichen physiologischen Kontextes, z.B. die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen zur Regeneration des Blutes.

In vivo: (lateinisch „im Lebendigen“), Prozesse, die innerhalb des Körpers ablaufen.

In vitro: (lateinisch „im Glas“), Prozesse, die außerhalb des Körpers ablaufen.

Nicht-homologe Verwendung: bezieht sich auf die beabsichtigte therapeutische Verwendung von Zellen außerhalb ihres ursprünglichen physiologischen Kontextes, z.B. die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ins Herz zur Reparatur oder Regeneration des Myokardgewebes.

Teratom: gutartige, verkapselte Masse aus komplexem differenziertem Gewebe, die Elemente aus allen drei embryonalen Keimblättern (Ektoderm, Entoderm und Mesoderm) enthält; wird verwendet, um die Pluripotenz von Stammzellen (d.h. ihre Fähigkeit, alle Gewebetypen des Körpers zu bilden) zu testen.

Tumorigenität: Eigenschaft von Zellen, die sich auf das Potenzial bezieht, Tumore oder anormales Zellwachstum hervorzubringen.

AHCTA, Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation. In der AHCTA sind vertreten: American Association of Blood Banks (AABB), American Society for Blood & Marrow Transplantation (ASBMT), European Federation for Immunogenetics (EFI), European Group for Blood & Marrow Transplantation (EBMT), Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), International Society for Cellular Therapy (ISCT)(Europe), Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT (JACIE), International NETCORD Foundation, World Marrow Donor Association (WMDA).
Weitere Informationen unter: www.ahcta.org

ISCF, International Stem Cell Forum. Im Internationalen Stammzellforum sind 21 Organisationen aus der ganzen Welt vertreten, die Stammzellenforschung fördern. Das ISCF

hat verschiedene internationale Projekte durchgeführt, die sich mit für Stammzell-Wissenschaftler und –Förderer relevanten Schwerpunktthemen befassen.
Weitere Informationen unter:
www.stemcellforum.org

Die Übersetzung in die deutsche Sprache ist erfolgt durch:

Dipl.-Dolm./Dipl.-Übers. Ann Peters
Hindemithweg 1
50829 Köln

Dieser Text wurde auf Grundlage der “Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells” der International Society for Stem Cell Research (ISSCR, Stand 3. Dezember 2008) erstellt. Es handelt sich um eine bislang nicht autorisierte Übersetzung.

Quelle des Originaltextes: www.isscr.org

Die Übersetzung in die deutsche Sprache ist erfolgt durch:

Dipl.-Dolm./Dipl.-Übers. Ann Peters
Hindemithweg 1
50829 Köln

Im Auftrag von:



Kompetenznetzwerk
Stammzellforschung NRW

Kompetenznetzwerk Stammzellforschung
NRW
c/o Ministerium für Innovation, Wissenschaft,
Forschung und Technologie des Landes NRW
Völklingerstraße 49
40221 Düsseldorf
www.stammzellen.nrw.de