

Genterapi

Hvad kan man? Hvad vil vi?

Slutdokument og ekspertoplæg fra konsensuskonferencen 22. - 25. september 1995



Projektledelse i Teknologirådets sekretariat:
Ragnar Heldt Nielsen

Teknologirådets rapporter 1995/6

ISBN: 87-89098-99-4

ISSN: 1395-7392

Indhold

[Forord](#)

[Konsensuskonferencens forløb](#)

[Spørgepanel og ekspertpanel](#)

[Hovedspørgsmål Spørgepanelets slutdokument](#)

[Teknik, status, perspektiver og risici](#)

Finn Skou Pedersen, Århus Universitet

[Teknik, status, perspektiver og risici](#)

Finn Cilius Nielsen, Rigshospitalet

[Genterapi - tekniske muligheder, etiske perspektiver](#)

John-Erik Stig Hansen, Hvidovre Hospital

[Medicinsk genetik og genterapi](#)

Lars Bolund, Århus Universitet

[En patientsynsvinkel på genterapien](#)

Hanne W. Tybkjær, Landsforeningen Cystisk Fibrose

[Genterapi og menneskesyn - og sikring af patientens rettigheder](#)

Kirsten Rasmussen, Odense Universitet

[Medicinalindustriens interesser](#)

Christine-Lise Julou, Rhône-Poulenc Rorer GenCell

[Genteknologi og økonomi](#)

Marlene Gyldmark, Dansk Sygehus Institut

Prioritering af de økonomiske ressourcer i sundhedsvæsn

Sten Christensen, Frederiksborg Amt
Genterapi, menneskesyn og offentlighed
Lene Koch, Panum Institutet

Genterapi, moral og menneskesyn

Nils Holtug, Københavns Universitet

Genterapi: Er det vores "samaritanske pligt" at bruge den?

Svend Andersen, Århus Universitet

Nej tak til genterapi

Lone Nørgaard

Skab klare rammer for genterapi i Danmark

Peter Saugmann-Jensen, Sundhedsstyrelsen

Lovgivning og regulering

Linda Nielsen, Københavns Universitet

Forord

I 1990 startede verdens første forsøg med genterapi på mennesker. I 1995 vil der blive udført mere end 100 forsøg. Området er inde i en rivende udvikling. Forventningerne til genterapien er enorme, idet vores viden om genernes betydning for sygdomme er hastigt voksende. Ikke blot genernes betydning for de "klassiske" arvelige sygdomme, men også for folkesygdomme som kræft og hjerte/kar-lidelser.

Genterapi er i korthed en teknik til at bruge genetisk materiale i sygdomsbehandlingen, ved at tilføje DNA til et levende menneskes gener. Der forskes i en lang række metoder til at indføre gener med de ønskede egenskaber i kroppens celler. Nogle af disse metoder er beskrevet i denne rapport.

Men er sådanne teknikker uden risiko? Og kan ændringerne gå i arv til de kommende generationer? Og hvad med økonomien, bliver det dyrt eller billigt, og hvordan skal det prioriteres?

Også på det etiske område tegner der sig en række problemstillinger. Hvordan vil vores selvopfattelse og opfattelse af sygdom blive påvirket i takt med at der kan laves stadig flere "justeringer" og reparationer på kroppen?

Det var for at få belyst blandt andet disse perspektiver og spørgsmål at Teknologirådet afholdt konsensuskonference om genterapi i dagene den 22. - 25. september 1995 på Det Ny Teater i København.

Formålet med konferencen var at få lægfolks vurderinger af de perspektiver der tegner sig indenfor det genterapeutiske område. Herunder om genterapi skal være tilladt i Danmark.

Konferencen og gruppen af lægfolk har således bidraget til den igangværende debat i samfundet og de forestående beslutninger om genterapi i Folketinget og forskningsmiljøerne.

Denne rapport indeholder konferencens slutdokument, udarbejdet af lægfolkene i spørgepanelet. Desuden indeholder rapporten konferencens ekspertoplæg.

Jeg vil gerne på Teknologirådets og egne vegne takke alle der har bidraget ved arrangementet. Særlig tak til de to paneler, hvis store indsats har muliggjort denne konsensuskonference.

Teknologirådets sekretariat

Oktober 1995

Ragnar Heldt Nielsen
Projektleder

Konsensuskonferencens forløb

Konsensuskonferencen blev afholdt i dagene fredag den 22. september, lørdag den 23. og mandag den 25. september. Fredag og lørdag var offentlige konferencedage, hvor et spørgepanel af lægfolk lyttede til oplæg fra en række eksperter og stillede uddybende spørgsmål.

Fra lørdag eftermiddag frem til mandag morgen skrev lægfolkene deres besvarelse af konferencens hovedspørgsmål - det vil sige konferencens slutdokument.

Slutdokumentet blev på konferencens sidste dag præsenteret for deltagerne på konferencen. Eksperterne fik lejlighed til at rette faktuelle fejl, og lægfolkenes vurderinger blev herefter diskuteret af de to paneler og tilhørerne i salen. Efterfølgende udsendes slutdokumentet i nærværende rapport til konferencens deltagere, Folketingets medlemmer og andre interesserede.

Konferencens spørgepanel bestod af 11 forskellige danskere uden særlig forudgående kendskab til genterapi. I marts måned blev der annonceret efter interesserede i landsdækkende aviser. På baggrund af de indkomne svar blev der sammensat et bredt panel efter køn, alder, bopæl, erhverv og uddannelse.

Spørgepanelet overværede Det Ethiske Råds debatdag den 3. maj om genterapi og mødtes desuden en weekend i maj og en i august for at forberede sig til konferencen. Gennem dette forløb blev de introduceret til områdets grundlæggende problemstillinger. Disse problemstillinger blev løbende diskuteret, og på grundlag heraf formulerede lægfolkene konferencens hovedspørgsmål og underspørgsmål.

Den overordnede planlægningen af konferencen blev varetaget af en planlægningsgruppe med følgende medlemmer:

- Lars Bolund, professor, dr.med., Århus Universitet,
- Mogens Hørder, dekan, overlæge, dr.med., Odense Universitet,
- Linda Nielsen, lektor, dr.jur., København Universitet,
- Bent Danneskiold-Samsøe, cand.polit. Dansk Sygehus Institut,
- Niels Holtug, cand.phil. Filosofisk Inst., Københavns Universitet,

Teknologirådets sekretariat stod for den praktiske afvikling af konferencen.

Endvidere deltog professor Karsten Schnack som formand for spørgepanelet og ordstyrer på konferencen.

Spørgepanelets sammensætning

- Jan Arent, 29 år, ingeniør, Odense
- Johnny Jensen, 41 år, jord- og betonarbejder, Ølsted
- Mogens Jensen, 34 år, landmand, Holbæk
- Pia Vejlgård Jørgensen, 26 år, sygeplejestuderende, Odense
- Laust Peter Lausten, 65 år, økonom, Bagsværd
- Lise-Lotte Lemvig, 35 år, selvstændig, Augustenborg
- Aase Kirstine Nielsen, 53 år, teknisk assistent, Randers
- John Ravn, 38 år, finansrådgiver, Vejle
- Karen Schwartzbach, 62 år, efterløkker, Åbyhøj
- Jørn Suurballe, 52 år, elektroingeniør, salgs- og marketingchef, Haderslev
- Charlotte Willemoes, 18 år, gymnasieelev, Birkerød

Ekspertpanelets sammensætning

- Professor Finn Skou Pedersen, Institut for Molekylær Biologi, Århus Universitet
- Overlæge dr.med. Finn Cilius Nielsen, Rigshospitalet
- Forsk.leder, dr.med. John­Erik Stig Hansen, Hvidovre Hospital, Infektionsmed. Lab.
- Professor, dr.med. Lars Bolund, Inst. for Human Genetik, Århus Universitet
- Hanne W. Tybkjær, sekretariatschef, Landsforeningen Cystisk Fibrose
- Overlæge Kirsten Rasmussen, Sektion for klinisk genetik, Odense Universitet
- Christine-Lise Julou, Director of Regulatory Affairs, RPR GenCell, Frankrig
- Cand.polit. Marlene Gyldmark, Dansk Sygehus Institut
- Amtssundhedsdirektør Sten Christensen, Frederiksborg Amt Sundhedsforvaltningen
- Forskningslektor Lene Koch, Socialmedicinsk Institut, Københavns Universitet
- Cand.phil. Nils Holtug, Filosofisk Institut, Københavns Universitet
- Professor dr.theol. Svend Andersen, Inst. for Religionsfilosofi, Århus Universitet
- Adjunkt, cand.mag. Lone Nørgaard
- Læge Peter Saugmann­Jensen, Sundhedsstyrelsen
- Lektor Linda Nielsen, Retsvidenskabeligt Inst., Københavns Universitet

Hovedspørgsmål

Hovedspørgsmål 1 - Hvad er genterapi?

- a) Hvilke fordele og ulemper forventes der at være ved genterapibehandling i forhold til eksisterende behandling?
- b) Kan genterapi bruges mod sygdomme alle steder i legemet incl. hjernen?

- c) Kan man behandle sygdomme som skyldes fejl i flere gener?
- d) Hvorfor siger mange forskere i dag ja til kropscelleterapi og nej til kønscelleterapi?

Hovedspørgsmål 2 - Hvor langt er man nået?

- a) Hvor langt er man nået i kortlægningen af den genetiske baggrund for forskellige sygdomme?
- b) Hvad er de tidsmæssige forventninger til behandling af folkesygdomme (kræft, hjertekar mv.) og mere sjældne sygdomme (ADA, cystisk fibrose) i Danmark?
- c) Hvad er den forskningsmæssige status og tidsmæssige horisont for løsningen af genterapibehandlingens tekniske problemer, f.eks.:
 - styring af det indsatte gen?
 - styring af genvektorer?
 - kontrol af indsatte gens funktioner?
 - vektorer egnet til injektion?
 - immunbetinget afstødning?
- d) Forventer man at genterapi helt kan erstatte eksisterende behandlingsformer eller blot supplere dem?
- e) Hvad er forventningerne til forebyggende behandling baseret på genterapi (gen-vaccine)?

Hovedspørgsmål 3 - Hvilke risici er der ved genterapi?

Risiko for patienten ved genterapi:

- a) Er det forsvarligt at starte på genterapi inden vi har kortlagt DNA?
- b) Kan man være sikker på, at genterapi ikke kan aktivere inaktivt DNA (DNA-junk)?
- c) Er der risiko for at mere end ét gen indsættes i den samme celle - og hvilke konsekvenser vil dette have?
- d) Er der risiko for at påvirke kønsceller ved behandling af kropsceller - og hvor robust er vores arvemasse overfor disse påvirkninger?
- e) Er der risiko for bivirkninger ved genterapi - f.eks. at patienten vokser på ny, eller at virus (genvektoren) bliver aktiv?

Risiko for miljø og samfund:

- f) Kan genvektorer sprede sig fra laboratorierne til organismer i omgivelserne og medføre en påvirkning af disse ("Turtle effekt")?
- g) Kan genvektorer sprede sig fra patienten til andre personer?
- h) Vil genterapi på kropsceller medføre en øget forekomst af arvelige sygdomme, hvor der generation efter generation, er flere, der bliver afhængige af genterapi?
- i) Er der en risiko for misbrug af genterapi til f.eks. genetisk krigsførelse og -terror?

Hovedspørgsmål 4 - Hvordan vil genterapi påvirke prioriteringen af de økonomiske ressourcer i sundhedsvæsnets?

- a) Det siges ofte, at genterapi bliver meget dyrt. Hvor dyrt bliver det? Hvad er det, der er dyrt? Og hvad er prisen i forhold til traditionel behandling?
- b) Vil genterapi medføre en ændret prioritering i behandling af sygdomme. Vil de samme ressourcer kunne anvendes bedre på traditionel behandling?
- c) Kan man forvente besparelser i sundhedsvæsnets på grund af lavere omkostninger til pleje, førtidspension, hjemmehjælp osv. ved indførelse af genterapi?
- d) Hvem skal prioritere?

Hovedspørgsmål 5 - Hvilke etiske/moralske grunde er der for/imod genterapi på køns- og kropsceller?

- a) Skal genterapi på kropsceller kun bruges til sygdomsbekæmpelse/forebyggelse, eller også til udvikling/forbedring af normalegenskaber?
- b) Vil indførelse af genterapi på kropsceller kunne have konsekvenser som medfører at det vil være uetisk at sige nej til genterapi på kønsceller? Vil eksempelvis genterapi, kun på kropsceller, kunne betyde at visse arvelige sygdomme bliver mere udbredt?
- c) Er det i alle tilfælde vores "samaritanske pligt" at hjælpe vores medmennesker med alle til rådighed stående midler også ved hjælp af genterapi?

Hovedspørgsmål 6 - Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn?

- a) Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores opfattelse af sygdom?
- b) Vil anvendelse af genterapi påvirke menneskenes normalbegreber (normal/unormal)?
- c) Vil vi fralægge os ansvaret for vores krop og adfærd (under mottoet: "det er genernes skyld")?

Hovedspørgsmål 7 - Hvordan sikres patientens rettigheder i forbindelse med genterapi?

- a) Vil der være særlige behov for at sikre patientens rettigheder i forbindelse med genterapi, eller er den nuværende lov om informeret samtykke tilstrækkelig? Kan man forestille sig en særlig patientvejleder i genterapispørgsmål? Hvordan er børn/fostre stillet i forhold til denne lovgivning?
- b) Skal patienten sikres ret til et frit valg mellem genterapibehandling og andre behandlingsformer?
- c) Er der brug for særlige regler omkring anvendelse af oplysninger i patientens DNA-profil i forhold til andre helbredsoplysninger?

Hovedspørgsmål 8 - Lovgivning og regulering

Lovgivning:

- a) Vil genterapi kræve en særlig lov?
- b) Hvilke internationale aftaler kan vi forvente, herunder EU-love og FN-aftaler?
- c) Kan man få ejendomsret eller patent på opdagelser i forbindelse med genterapi?
- d) Er der andre landes lovgivning vi kan "læne os op ad"?
- e) Er det muligt at sætte lovmæssige/juridiske grænser for genterapibehandling/forskning, når den allerede er i gang?

Regulering:

- f) Skal vi have et genterapiråd?
 - hvem skal sidde i rådet?
 - hvilken kompetence skal rådet have?
 - hvordan skal forholdet være til den nuværende centrale videnskabetiske komité?
 - g) Hvordan kan man kontrollere private klinikker (skelnen mellem behandling og forsøg)?
 - h) Hvordan sikres offentlighed omkring forskning i genterapi? Er der en grænse for denne offentlighed?
-

Spørgepanelets slutdokument

Hovedspørgsmål 1 - Hvad er genterapi?

Genterapi er pr. definition en tilførsel af genetisk materiale til nogle af kroppens celler. Dette kan foregå enten i eller uden for menneskets krop. Dette kan både foregå med og uden transportvektorer. Der er tale om at tilføre et nyt gen. Det tilførte gen kan bidrage med en funktion, som cellerne mangler eller modvirke fejl i cellens funktion.

Det forventes, at det i fremtiden vil være muligt at anvende genterapi mod sygdomme alle steder i legemet, herunder også i hjernen. Der foregår for tiden ingen forskning/forsøg med genterapi mod sindssygdomme. Forskerne regner med at kunne anvende genterapi mod sygdomme, som skyldes ikke blot fejl i et gen, men i flere gener. Disse sygdomme kan være nedarvede sygdomme, infektionssygdomme, AIDS samt kræftsygdomme, som oftest skyldes fejl i flere gener, hvoraf nogle fejl ikke er nedarvede, men erhvervede.

I dag arbejdes der kun med genterapi på somatiske celler (kropsceller). De fleste forskere er enige om at kønscelleterapi er etisk uforsvarligt, og vil desuden kræve teknikker der ikke er til rådighed i dag eller bliver det i nærmeste fremtid. Det er heller ikke nødvendigt at bruge genterapi på kønsceller, da man i dag allerede har udviklet metoder til at udvælge befrugtede æg, der ikke bærer de syge gener.

I forhold til eksisterende behandling er genterapi en mere målrettet behandlingsmetode, idet man tilfører et raskt gen, som går ind og overtager det syge gens funktion. Derved opnår man en årsagsbehandling og ikke som nu en symptombehandling. Endvidere regner man med i fremtiden at kunne behandle sygdomme, som i dag er uhelbredelige.

Behandling med genterapi har i dag endnu ingen langtidseffekt, og kræver derfor gentagne behandlinger. Disse kan medføre en aktivering af immunforsvaret, så patienten bliver immun overfor behandlingen.

En ulempe ved genterapi er, at terapi-genet ikke kan styres til et bestemt sted i genomet, men kan forstyrre funktionen af et nærliggende gen. Cellen kan derved udvikle sig til en kræftcelle.

Det kan ikke udelukkes, at der er en teoretisk risiko for, at behandling på kropsceller kan have en utilsigtet effekt på kønsceller. Denne risiko har på baggrund af dyreforsøg vist sig at være lille. Det er derfor vigtigt, at der i forbindelse med genterapi anvendes en teknik til indførelse af nye gener, som ikke medfører en utilsigtet påvirkning af kønsceller. Der bør endvidere føres en grundig kontrol med forsøg og behandling på flere niveauer.

Disse ovenstående ulemper må anses for at være små i forhold til ulemperne ved mange traditionelle behandlingsformer, f.eks. kemoterapi og strålebehandling, hvor man i dag accepterer mange bivirkninger.

Det har endnu ikke været muligt at observere væsentlige bivirkninger ved genterapi. Der er kun foretaget få forsøg på et begrænset antal personer. Det er derfor på nuværende tidspunkt vanskeligt at sammenligne genterapi med traditionel behandling, når der tales om bivirkninger på længere sigt.

Hovedspørgsmål 2 - Hvor langt er man nået?

Den menneskelige arvemasse, genomet, forventes at være kortlagt om 5 - 10 år. Der findes sygdomme, der kan henføres til bare ét ud af de 60-80.000 gener, det menneskelige genom består af. Allerede i dag kender vi den genetiske baggrund for mange sygdomme, såsom blødersygdom, ADA-mangel, forskellige cancerformer og Cystisk Fibrose.

Selve behandlingen med genterapi af henholdsvis kræft, hjerte-og karsygdomme, cystisk fibrose m.v. ligger flere år ude i fremtiden. Udsagn fra forskellige eksperter varierer fra 5-10 år til 20-30 år. Men allerede i dag er man parat til at gå i gang med genterapiforsøg. Således er man på såvel Odense Universitetshospital som Hvidovre Hospital på vej med ansøgninger til godkendelse af Sundhedsstyrelsen og den Videnskabetiske Komité. I Odense vil man indlede forsøg med gen-vaccine mod tyktarmskræft, og i Hvidovre vil man lave forsøg på blodceller på 4-5 patienter.

Med hensyn til styring af det indsatte gen afhænger dette af om man bruger behandling i kroppen (in vivo) eller uden for kroppen (ex vivo) - celler der udtages af kroppen, behandles, kontrolleres for herefter at indsættes i kroppen igen.

Der er stadig store vanskeligheder med in vivo-genterapi da man endnu ikke har fundet en genvektor, der kan styres effektivt og præcist.

Ved genterapi med fedtstoffer (lipider) eller bindingsmolekyler (ligander) som genvektorer har man ikke 100% kontrol over styringen.

Med hensyn til brug af virus som genvektor har man heller ikke fundet et virus der kan styres effektivt og præcist.

I forbindelse med indsætning af gener har man mulighed for at indsætte et kontrol-gen sammen med terapi-genet. Kontrol-genet er særligt følsomt over for f.eks. et givet giftstof. På denne måde er det muligt at dræbe de celler hvor genet er indsat, hvis noget i forsøget ikke forløber som det skal (f.eks. hvis der udvikles kræftceller).

Desuden kan de anvendte vektorer spores i kroppen. Herved er det muligt at kontrollere hvor det indsatte terapi-gen befinder sig, og om det for eksempel har spredt sig til andre celler, herunder også kønsceller.

Når vi taler om vektorer til injektion, menes der vektorer, der anvendes til in vivo-behandling. Her vil det være relevant først at beskrive hvad der kendetegner den ideelle vektor:

- Den skal kunne styres præcist og effektivt mod en bestemt slags celle
- Den skal kunne styres præcist mod et bestemt sted i arvemassen
- Hvis der anvendes virus som vektor, skal denne virus være svækket således at denne i sig selv ikke vil kunne aktiveres

Som før nævnt findes den ideelle vektor endnu ikke, men man kender i dag forskellige typer med hver sine fordele og ulemper. I nedenstående skema er der samlet nogle overordnede karakteristika for disse:

| Type: | Fordele: | Ulemper: |
|-------------|---|---|
| Retrovirus | Kobler genet ind i cellens DNAVirker på celler i deling | Tilfældigt indsætningssted, kan være infektiøse |
| AA-virus | Indsætter genet fortrinsvis på kromosom nr. 19 | Kun små gener kan indsættes, kan være infektiøse |
| Herpesvirus | Kan indsætte store gener | Man kan ikke være sikker på at eliminere alle cellebeskadigende gener fra selve virus, kan være infektiøse |
| Adenovirus | Virker på celler som ikke deler sig | Kun kortvarig effekt da genet ofte tabes ved cellens deling, kan være infektiøse |
| Lipider | Billige og ukomplicerede, kan overføre store gener, virker på celler som ikke deler sig, non-infektiøse | Som regel kun midlertidig ekspresion (virkning) og kun i få celler opnås stabil integration i genomet, risiko for amplifikation (forstærket virkning), risiko for rearrangement af de gener man vil indsætte. |
| Ligander | Som lipider, kan styres relativt præcist til en bestemt celletype | Som lipider |

På nuværende tidspunkt anvendes der i Danmark ikke genterapi som behandling. Der er alene tale om, at man vil starte på en forsøgsrække. Så længe der er tale om forsøg, kan man ikke vide om eksisterende behandlingsformer kan erstattes.

I første omgang vil genterapi derfor ikke erstatte eksisterende behandlingsformer, men kan på langt sigt erstatte disse, alt afhængigt af hvor gode resultater man får af genterapiforsøgene og hvor billigt det bliver at anvende genterapi i forhold til traditionel behandling.

I dag er man så langt, at man i år vil starte forsøg med behandling med gen-vaccinationer af AIDS-patienter i USA, og man vil til næste år starte dyreforsøg hermed i Danmark. Til næste år ventes også forsøg med gen-vaccination mod tyktarmskræft igangsat i Danmark.

Der vil være store fordele forbundet med gen-vaccinationer:

- Ingen infektionsrisiko (som der kan være ved "normal" vaccine)
- Bedre immunisering
- Nemt at lave store mængder

- Det er billigt
- Det er nemt at opbevare (hvad der i dag kan være et problem i ulande)

Hovedspørgsmål 3 - Hvilke risici er der ved genterapi?

Man har ved sygdomsbekæmpelse, før i tiden forsket i og anvendt medicin og metoder, hvis virkninger og bivirkninger man ikke har kunnet bestemme på forhånd i alle detaljer og alligevel fået tilfredsstillende resultater. I medicinens historie har det altid været nødvendigt at behandle på et usikkert grundlag. Ved hjælp af genterapi mener man, at det er muligt at kunne helbrede en enkelt sygdom, hvis sygdomsgen man kender, uden nødvendigvis at kende hele genomet. Hittidige forsøg har ikke givet anledning til at ændre denne hypotese.

ad b) Der har endnu ikke været problemer med at den del af DNA-molekylet, som kaldes DNA junk, vil blive aktiveret på grund af påvirkning af et gen indsat ved genterapi. Om denne del vil kunne påvirkes vides dog ikke og derfor vil risikoen være der, men eksperterne vurderer den som lille.

ad c) Teoretisk set er der en risiko for at mere end ét gen kan blive indsat i samme celle, da man ikke fuldt ud kan styre genvektoren. Konsekvensen af dette kan i værste tilfælde være at der skabes en mutation, der kan medføre kræft. I de amerikanske forsøg med mennesker arbejder man med teknikker til at spore det indsatte gen. Der indsættes et kontrol-gen, så man kan gå ind og dræbe cellen (se spørgsmål 2c).

ad d) Generelt vil behandling af kropsceller ikke påvirke kønscellerne. Risikoen er begrænset, men den kan ikke afvises fuldt ud. Hvis behandlingen foregår uden for kroppen vil der ikke være risiko for at påvirke kønscellerne. En lignende risiko har vi ved kemoterapi og bestråling. Menneskers gener er meget robuste overfor ændringer. Hos et midaldrende menneske vil man kunne finde genændringer i alle celler, uden at personen er syg.

ad e) Der kan være risiko for bivirkninger ved genterapi, men disse er endnu ikke observeret ved forsøg på mennesker. En af bivirkningerne ved indsættelse af flere vektorer i en celle, kunne være, at den udvikle sig til en kræftcelle. Da det i første omgang er alvorligt syge mennesker, man vil behandle, er det nok en acceptabel risiko. Dog er hypoteser for bivirkninger, som at en patient vil vokse påny helt usandsynlige. Da man bruger svækket virus, som genvektor, vurderes risikoen for at denne kan blive aktiv som lille.

ad f) Da der bruges svækkede vira er der minimal risiko for at genvektorer vil sprede sig fra laboratorierne til omgivelserne og medføre en påvirkning af disse. De vil simpelthen ikke kunne klare sig i den naturlige konkurrence.

ad g) Genvektorer kan heller ikke spredes fra person til person.

ad h) Ved arvelige sygdomme, hvor sygdommen først kommer til udbrud efter personen har fået børn, vil genterapi ikke medføre en øget forekomst af disse arvelige sygdomme. Ved arvelige sygdomme, som kommer til udbrud før man har fået børn, vil genterapi medføre en øget forekomst af disse arvelige sygdomme. Dette gælder selvfølgelig ved al sygdomsbehandling.

ad i) Da der anvendes svækkede vektorer er der ingen risiko for misbrug af genterapi til f.eks. genetisk krigsførelse og terror.

Samlet kan det ikke udelukkes, at der kan være en risiko i forbindelse med genterapi på længere sigt, idet der ikke er mange forsøgsresultater at henholde sig til. Det er derfor nødvendigt med en løbende vurdering af risici for at spore eventuelle negative bivirkninger.

Hovedspørgsmål 4 - Hvordan vil genterapi påvirke prioriteringen af de økonomiske ressourcer i sundhedsvæsenet?

Vi har forstået at hovedparten af forskning i genterapi foregår i USA medens kun en beskedent forskning er i gang i Danmark og det øvrige Europa. En forudsætning for at Danmark kan komme på højde med andre lande med hensyn til indførelse af genterapi som behandling vil være større bevillinger til forskning og uddannelse og vi må forvente at genterapi vil være meget kostbart i første omgang.

Med hensyn til behandling med genterapi kan man tænke sig to udviklingsmuligheder enten som et supplerende tilbud eller som en mirakelkur.

Der må forudses både dyre og billige former for genterapi. I de tilfælde hvor der bliver tale om billige behandlingsformer, vil en besparelse først vise sig, når udviklingsomkostningerne er betalt.

På baggrund heraf er det derfor på nuværende tidspunkt svært at sige om genterapi kan blive billigere end de eksisterende behandlingsformer på lidt længere sigt.

Hvis genterapi kun udvikler sig til at være et supplerende tilbud til de traditionelle behandlinger, vil det enten medføre forøgede udgifter eller en omprioritering. Sandsynligvis vil genterapi indgå som supplerende behandling og som en erstatning for mindre effektive behandlingsformer.

Efter at have hørt udsagn fra flere eksperter er vi af den opfattelse at ingen på nuværende tidspunkt kan udtale sig præcist om hvad genterapi vil koste da en etableret behandling jo ikke eksisterer. Flere eksperter udtaler, at grundforskning generelt er dyr og at prisen for en given behandling skal kunne dække de omkostninger, der har været ved udvikling heraf. Behandlingsomkostningerne pr. person ved folkesygdomme kan blive lave på grund af mængden af patienter. Derfor kan vi forvente, at man først og fremmest vil koncentrere sig om at udvikle behandlinger til udbredte sygdomme som f.eks. kræft.

Hvis genterapi imidlertid udvikler sig til en "mirakelkur", som på en billig måde kan erstatte dyre eksisterende behandlinger, kan der omfordeles store ressourcer til andre områder i Sundhedsvæsenet.

Den største potentielle besparelse pr.patient vil nok ligge i at finde en genterapi, der kan afløse de meget kostbare livslange behandlinger, som f.eks. ved blødersygdom eller cystisk fibrose.

Vi vil få flere udgifter til sygdomsforebyggende behandling - og færre til sygdomsbekæmpelse.

Der er ingen eksperter der forventer, at der vil blive tilført yderligere ressourcer til sundhedssektoren i de kommende år. Det betyder således at vi har behov for en debat om prioritering af både fordelingen af ressourcerne og om der skal tilføres yderligere ressourcer samt efter hvilke principper der i det hele taget skal prioriteres. Her anbefaler vi at man anvender solidaritetsprincippet, selv om også andre forhold så som livskvalitet skal tages i betragtning.

Vi er enige om at prioriteringen af ressourcerne til genterapi i forhold til de øvrige udgifter i sundhedsvæsenet skal være en politisk opgave.

Genterapi vil yderligere forstærke det fra andre behandlingsformer kendte, at et øget udbud helt automatisk giver en større efterspørgsel heraf.

I starten anbefaler vi at man koncentrerer anvendelsen af genterapi på alvorlige sygdomme, hvor der i dag ikke findes egnede behandlingsmetoder.

Hovedspørgsmål 5 - Hvilke etiske/moralske grunde er der for/imod genterapi på køns- og kropsceller?

Der har været fremført følgende argumenter i debatten for/imod genterapi:

For genterapi på kropsceller:

Genterapi er en nyt behandlingsmetode som giver mulighed for behandling af sygdomme der hidtil ikke har kunnet behandles. Der er tale om en metode der kan behandle årsagen til sygdomme og som har betydeligt færre bivirkninger end kendte behandlingsformer.

Når man har mulighed for en sådan metode har man pligt til at benytte den. Det danske samfund bygger på solidaritet med de svage.

Imod genterapi på kropsceller:

Det har været fremført som et hovedargument, at når først teknikkerne til genterapi findes, vil man på længere sigt ikke kunne hindre en glidebaneeffekt, således at der senere også laves genterapi på kønsceller.

Det har således været hævdet, at genterapi er nøglen til at skabe det perfekte menneske med de "rigtige" egenskaber. Nogle forskere forsker for forskningens skyld, og den medicinsk-teknologiske udvikling er ikke altid i fællesskabets interesse.

De mange negative konsekvenser af diverse behandlingsforsøg får mindre opmærksomhed end succeshistorierne. Genterapeuten leger Gud - griber ind i skabelsen. Genterapi vil ikke begrænse sig til behandling af sygdomme.

For kønscelleterapi:

Herved kan man i langt perspektiv håbe på, at mindske antallet af nedarvede sygdomme.

Det vil kunne nedbringe antallet af syge mennesker, og derved undgå de lidelser de mennesker måtte få inden en eventuel behandling bliver etableret. Det vil ligeledes medføre at udgifterne til sundhedsvæsenet kan omfordeles.

Imod kønscelleterapi:

Det er etisk uforsvarligt at manipulere med de kommende generationer. Herved fratager vi vores efterkommere deres selvbestemmelsesret. Kønscelleterapi vil åbne mulighed for racehygiejne.

Vi skal ikke påvirke vores efterkommeres arvemasse, således at vi fratager dem deres selvbestemmelsesret til at forholde sig til hvad der er sygdom og hvad der ikke er.

Det er væsentligt at bevare den genetiske mangfoldighed såvel i biologisk forstand som i den grad naturen kan tillægges en selvstændig herlighedsværdi.

ad a) Vi går ind for genterapi på kropsceller til sygdomsbekæmpelse. Desuden går vi ind for brug af genterapi, når det drejer sig om vaccinationer og forebyggelse af mere alvorlige sygdomme.

Desuden mener panelet, at der ikke er nogen principiel etisk forskel på at forbedre normalegenskaber (normalegenskaber forstår vi som det, der i dag ikke betragtes som sygdom. Grænsen herfor kan ændre sig med tiden) ved hjælp af genterapi i forhold til andre metoder. Men der kan være andre indvendinger mod ændring af normalegenskaber end de etiske.

I det omfang genterapi åbner helt nye muligheder for at ændre normalegenskaber i forhold til hvad der i dag er muligt, må den etiske vurdering tages op til fornyet overvejelse.

ad b) Panelet går ind for genterapi på kropsceller, men ikke på kønsceller. Selvom genterapi på kropsceller vil kunne medføre øget udbredelse af arvelige sygdomme, betinger det ikke indførelse af genterapi på kønsceller.

Da det allerede i dag er muligt at udvælge raske celler ved almindelig reagensglasmetode, vil det på den baggrund, efter panelets overbevisning ikke være uetisk, at sige nej til genterapi på kønsceller. (Også til reagensglasbefrugtningen og udvælgelsen af raske æg/fostre knytter sig etiske problemer)

ad c) Det er altid vores pligt, i forbindelse med sygdom, at hjælpe vores medmennesker med alle til rådighed stående midler, også ved hjælp af genterapi.

Hovedspørgsmål 6 - Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn?

Vi har hørt forskellige udsagn fra eksperterne. Nogle mener at anvendelsen af genterapi vil påvirke vores sygdomsopfattelse, andre ser ingen ændringer.

ad a) "Det enkelte menneske vil blive mindre tolerant over for både egne og andres skrøbeligheder (...) Hun/han vil være sygeligt opmærksom på alle mulige småuregelmæssigheder i krop og psyke og overveje om de kan være symptomer på sygdom".

(Lone Nørgaard)

"Det virker ikke usandsynligt, at genterapi (...) vil påvirke den måde vi opfatter sygdomme på. Genernes rolle vil blive betonet. I takt med at mere og mere *kan* behandles, vil vi opleve et stigende pres for at det også *skal* behandles. Dvs. at mere af, hvad der i dag opleves som normalt, i fremtiden vil blive oplevet som unormalt (eller som krævende behandling). Dette pres kan enten være selvpålagt, eller et resultat af medicinalindustriens intensive markedsføring af deres produkter". (Nils Holtug)

"Anvendelsen af genterapi vil muligvis, ligesom genetikken i det hele taget, ændre vores metaforer om sygdom. Man kan for eksempel forestille sig, at vi kommer til at opfatte sygdom som en defekt i et computerprogram. Vi vil muligvis betragte vores biologiske udrustning som mindre endegyldig". (Svend Andersen)

Generelt er der tendens til, at de genteknologiske forskere mener at genterapi i sig selv ikke vil påvirke vores sygdomsopfattelse.

Panelet mener, at på kort sigt vil genterapi isoleret set ikke ændre vores sygdomsopfattelse i forhold til de eksisterende behandlinger.

Men på længere sigt kan vi forestille os, at der vil blive stillet krav om "genetisk ligestilling" forstået på den måde, at "hvis I har de "rigtige" gener, skal jeg også have dem". Altså: hvis jeg mangler nogle gener, og det gør mig syg, eller jeg er *disponeret* for sygdom, har jeg krav på at få det rettet. Altså en ændring af sygdoms-/sundhedsopfattelsen.

Desuden kan man tænke sig, at de ofte fremsatte påstande om, at der er fundet et gen for f.eks. alkoholisme eller homoseksualitet, vil påvirke vores sygdomsopfattelse, selv om påstandene senere bliver trukket tilbage igen uden den samme mediebevågenhed som da de blev fremsat.

ad b) Lars Bolund påpeger, at vi bliver nødt til at udvide vores normalitetsbegreb i takt med at vores viden bliver større. Variationen er vores styrke.

Omvendt mener Lone Nørgaard, at vi vil få indsnævret vore normalitetsbegreb og blive endnu mindre tolerante

over for det der afviger.

"I takt med, at vi bliver klar over, at vi allesammen bærer rundt på gener for forskellige sygdomme (blandt andet bærer vi i gennemsnit på ca. fem recessive gener for dødelige sygdomme), vil vi indse, at det er normalt at bære sygdomsgener. Det er med andre ord (...) normalt at være unormal (eller unormalt at være normal)". (Nils Holtug)

Panelet mener, at hvis det ved hjælp af genteknologien viser sig at flere af vores egenskaber er genetisk betinget, vil flere karaktertræk pr. definition blive opfattet som værende naturlige. Man vil ikke længere kunne betegne mennesker, født med forskellige egenskaber, som unormale, blot fordi man ikke bryder sig om deres egenskaber.

Omvendt kan vi frygte, at hvis der er mulighed for at ændre på visse egenskaber, kan det føre til større ensretning.

ad c) Det mener vi ikke bør ske. Det må være sådan, at praktisk talt uanset genernes sammensætning er det udefra kommende påvirkninger, og individets eget frie valg, der styrer mennesket. Udefra kommende påvirkninger kan være ting som social opvækst, forurening, ulykker mm. Vi kan f.eks. godt være født med mange "musikalske" gener, men det hjælper ikke ret meget, hvis der aldrig er nogen, der køber et klaver til os.

Panelet mener, at mennesket ikke bare er sine gener. Som Nils Holtug formulerer det, ligger vores identitet i høj grad i vores erindringer om fortiden og i vores interesser og livsplaner.

Vi er ikke kun vores gener.

Hovedspørgsmål 7 - Hvordan sikres patientens rettigheder i forbindelse med genterapi?

Patienten er i dag omfattet af reglerne om informeret samtykke, af lægeloven, af lægemiddeloven og patienter i forsøgsbehandling er sikret af lovgivningen om videnskabsetiske komitéer.

Vi mener, at patientens nuværende sikring er tilstrækkelig, og også tilstrækkelig til at omfatte genterapi. Vi vil dog understrege vigtigheden af en grundig patientinformation, der skal ske i tæt samspil med læge og patient. Samtidig skal patienten have mulighed for at søge uvildig vejledning i forbindelse med genterapi.

Det må dog være op til hver enkelt person at bestemme om vedkommende vil have kendskab til kortlægningen af sine gener. Vi vil dog understrege vigtigheden af grundig information til patienten.

Forældre skal i forbindelse med fosterdiagnostik altid tilbydes adgang til information om, barnet vil blive født med alvorlige lidelser.

En persons DNA-profil er denne pågældendes personlige ejendom. Ingen andre kan, eller må råde over denne ejendom. (Vi er dog opmærksomme på, at der kan gælde særlige forhold i kriminalsager).

Enhver borger skal ved lov sikres mod diskrimination på baggrund af vedkommendes DNA-profil. Ligeledes skal det sikres, at der ikke diskrimineres mod borgere, der ikke ønsker at give andre indsigt i deres DNA-profil.

Det betyder, at borgernes DNA-profil ikke må gøres til genstand for udnyttelse, når en borger f.eks. ønsker at tegne en forsikring, søge et job eller en uddannelse.

Hovedspørgsmål 8 - Lovgivning og regulering

ad a) Genterapi er i dag omfattet af: Lægeloven, Lægemiddeloven, lovgivning om miljø og genteknologi, lovgivningen om det videnskabsetiske komitesystem, behandlingen af bio-medicinske forskningsprojekter og gennem Det Ethiske Råd, etc.

For at sikre at genterapi foregår inden for de områder vi i dag ønsker, nemlig genterapi på kropsceller, bør der

laves en lovgivning herom.

Der bør være en særlig lov omkring genterapi på grund af områdets særlige karakter.

ad b) Der findes EU-regler for registrering og markedsføring af lægemidler.

Europarådet forbereder en bio-etik konvention, hvor artikel 16 handler om den menneskelige arvemasse, hvorom det foreslås at indgreb i den menneskelige arvemasse kun er tilladt i forbindelse med forebyggelsesmæssige, behandlingsmæssige eller undersøgelsesmæssige formål, og kun så længe målet ikke er en bevidst ændring af kønscellerne -en lille risiko for påvirkning af kønsceller accepteres dog.

Vi mener, at Danmark skal tiltræde konventionens principper om indgreb i den menneskelige arvemasse.

ad c) Vi er blevet informeret af eksperterne om at det ikke er muligt at få ejendomsret og patent på behandlingmetoder. Heller ikke genet som sådan kan patenteres. I forbindelse med industriel udnyttelse, f.eks. ved produktion af et medicinalmiddel, der er produceret på baggrund af genteknologisk viden, kan der patenteres. Opdagelser kan ikke patenteres kun opfindelser.

Et EU-direktivforslag fra 1988 om patenter m.v. blev forkastet af Europaparlamentet den 1. marts 1995.

ad d) Ved en kommende genterapilov i Danmark vil man kunne studere lovgivningen i andre lande. Grundholdningen til genterapi er stort set ens, nemlig en positiv indstilling til genterapi på kropsceller og forbud mod genterapi på kønsceller.

ad e) Vi mener, at det skal være muligt at sætte grænser for genterapibehandling når den er i gang. Dette er dog uhensigtsmæssigt og vil kunne indebære store omkostninger. Derfor vil vi opfordre til at der laves en stram lovgivning nu, som indeholder forbud mod genterapi på kønsceller, da vi ellers kunne risikere en glidebaneeffekt.

ad f) Vi er enige om at der ikke er behov for et særskilt genterapiråd, men at der etableres en undergruppe under det eksisterende videnskabsetiske komitéssystem, hvori både fagfolk og lægfolk skal være repræsenteret. Der skal samtidig være pålagt en forpligtelse til sikring af offentlighed om gruppens arbejde.

ad g) Panelet er enige om, at der ikke skal laves en særlig autorisationsordning for private klinikker, idet klinikkernes drift og personale er omfattet af gældende lovgivning.

Der skal i stedet laves en kvalitetssikringsordning, hvorigennem det blandt andet skal sikres en ensartet og tydelig skelnen mellem behandling og forsøg.

ad h) Der henvises til svaret under pkt. f.

Dog mener vi, at grænsen for offentliggørelse går ved risiko for at afsløre produktionshemmeligheder.

Teknik, status, perspektiver og risici

Af Finn Skou Pedersen, professor, Århus Universitet, Institut for Molekylær Biologi

Først et par ord om min baggrund. Min baggrund er biologens, mere præcist molekylærbiologens. Jeg har altså ingen medicinsk uddannelse og har specielt ingen klinisk erfaring. Jeg beskæftiger mig med gener og har især interesseret mig for virusgener i de sidste tyve år. Med baggrund i min interesse for virus og gener har jeg fulgt

udviklingen i muligheden for at bruge svækkede virus til at overføre gener som led i behandling og forebyggelse af sygdomme.

Svækkede virus har været anvendt i medicinen i en meget lang periode i forbindelse med vaccination. De teknikker, der bruger svækkede virus til at overføre andre gener til kroppens celler, er dog stadig i deres vorden. Spørgsmål vedrørende effektivitet, præcision og sikkerhed kan derfor vurderes i relation til de eksisterende muligheder såvel som i relation til et lidt mere uklart billede af forventede muligheder baseret på en mere generel viden om virussystemer.

Principielt kunne genterapi tænkes anvendt alle steder i legemet; de nuværende tekniske muligheder sætter dog store begrænsninger, som jeg vil komme ind på her. I princippet kunne genterapi anvendes mod sygdomme, der skyldes fejl i ét eller flere gener; det kan være nedarvede sygdomme, infektionssygdomme såsom AIDS, eller kræftsygdomme, der normalt skyldes fejl i en række gener, hvoraf en del fejl ikke er nedarvede, men opstået i patientens celler.

Det vi taler om i forbindelse med genterapi er, at der overføres et ekstra gen til nogle af kroppens celler. Det er vigtigt at slå fast, at der er ikke er tale om at erstatte gener. Det tilførte gen kan bidrage med en funktion, som cellerne mangler eller modvirke fejl i cellens funktion.

Mange forskere siger ja til at arbejde videre hen mod kropscelleterapi, fordi de finder, at den kan foregå på kontrolleret vis i henhold til gængse behandlingsprincipper. Kønscelleterapi mod arvelige sygdomme betragter de fleste forskere i dag som "science fiction". Den ville være baseret på helt andre etiske overvejelser og ville kræve teknikker og kontrolmuligheder, som ligger uden for, hvad de fleste forskere forestiller sig.

Når man taler om at bruge virus som redskab ved behandling, er mange menneskers reaktion undren og måske bekymring over at bruge noget, der forbindes med sygdom, til at bekæmpe sygdom. Det er imidlertid ikke alle virus, der forvolder sygdom. Virus har netop udviklet en evne til det, vi ønsker ved genterapi, nemlig effektiv og præcis genoverførsel. Det er derfor logisk nok, at forskerne forsøger at lure virus kunsten af. Det forskerne ønsker er at tæmme virus. Normalt afleverer et virus kun sine egne gener i en celle; en genvektor er et redskab, der kan udvikles fra virus til at overføre andre gener uden at aflevere sine egne gener.

Hvordan kan vi bruge virus?

Fordele

- **Effektiv, præcis og velkendt genoverførsel**

Forudsætning for anvendelse

- **Adskillelse af ønskede og uønskede egenskaber**

Forskning

- **Udnytte enkelte trin i virus livscyklus**

En væsentlig forudsætning for, at det kan lade sig gøre at udvikle genvektorer fra virus, er et meget grundigt kendskab til nogle slags virus. Ved udvikling af genvektorer benytter man sig således af virus, hvor alle generne og alle byggestenene er kendt, og hvor man har godt kendskab til, hvordan virus fungerer sammen med cellen og organismen. Ved udvikling af en genvektor fra et virus er der nogle egenskaber ved virus, man ønsker at bibeholde, og andre man ønsker at fjerne. De forskes i øjeblikket intenst i at udvikle sådanne systemer. Denne forskning går ud på, at udnytte de "gode" egenskaber ved virus og kombinere dem med andre egenskaber.

Den ideelle genvektor eksisterer ikke

- Den skal kunne styres præcist og effektivt mod bestemte slags celler
- Det indsatte gen skal kunne styres præcist og effektivt til et forudbestemt sted i arvemassen
- Det indsatte gen skal aflæses på kontrolleret vis

Herudover skal behandling med en genvektor

- være enkel, f.eks. injektion i blodbanen
- og kunne gentages, d.v.s. ikke forårsage et immunforsvar

Overhead 2

Overhead 2

For at give en idé om mål for denne forskning kan man tale om udvikling af den "ideelle genvektor". Den ideelle genvektor eksisterer ikke, og vil nok heller aldrig komme til at eksistere, men forskerne har tillid til, at der vil være muligheder for væsentlige forbedringer i denne retning. Nogle af de genvektorer, vi kender i dag, foretrækker nogle slags celler frem for andre, mens andre virker relativt bredt. Jo mere præcist og effektivt en genvektor kan dirigeres mod netop de celler, der er et mål for behandlingen, desto bedre kan denne kontrolleres. Fejlafl levering af et gen kan føre til uønskede bivirkninger. Tilsvarende er der en teoretisk, omend lille risiko for, at en genvektor, der skal aflevere sit gen til indbygning i cellens arvemasse, vil ændre funktionen af et gen i cellen. Endelig er det ønskeligt at det indsatte gen aflæses på kontrolleret vis og kun i de celler, hvori det er meningen, det skal aflæses.

Herudover skal behandlingen med en genvektor være enkel, d.v.s. behandlingen skal f.eks. kunne foregå ved injektion i blodbanen og gentagne behandlinger må ikke føre til immunbetinget afstødning.

Når vi skal diskutere begrænsninger i de eksisterende vektorer, blandt andet med hensyn til sikkerhed, kan vi således tage udgangspunkt i, hvordan de afviger fra den "ideelle vektor".

Hvilke virus?

Antal godkendte protokoller
(RAC/USA, indtil 1995)

| | |
|-------------------------|-------|
| Retrovirus: | 76 |
| Adenovirus: | 15 |
| Andre: | |
| Adeno-associeret virus: | 1 |
| Herpesvirus: | Ingen |

Overhead 3

Hvis vi vil danne os et overblik over, hvilke typer virusafledte genvektorer der er mest udviklede kan vi se på de protokoller for klinisk afprøvning, der er godkendt af rådgivningskomiteen i USA (RAC). Ud fra tallene kan vi se, at der er to slags virus, der har været mest populære, nemlig retrovirus og adenovirus med henholdsvis 76 og 15 protokoller. Der arbejdes også med genvektorer afledt fra andre slags virus, hvoraf der kun er nævnt to i figuren, adeno-associeret virus og herpes virus. Jeg skal her hovedsagelig tale om muligheder og problemer ved benyttelse af retrovirus, men vil kort omtale adenovirus til sidst.

Retrovirus

- Mange forskellige salgs
- Grundigt studerede blodcellevirus fra mus benyttes til genvektorer

Risikovurdering:

- Spredning og formering af virus
- Mutationer i cellens arvemasse

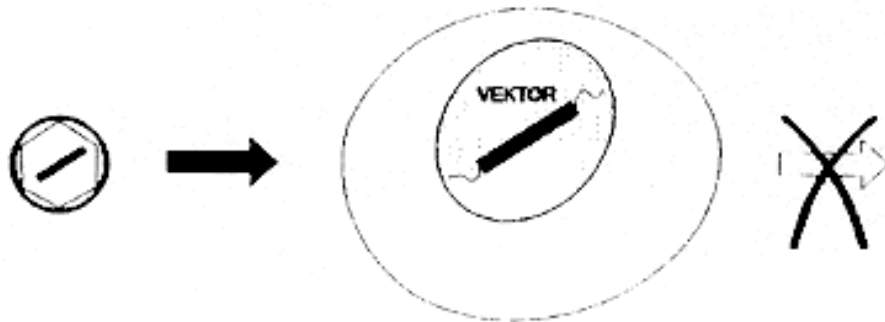
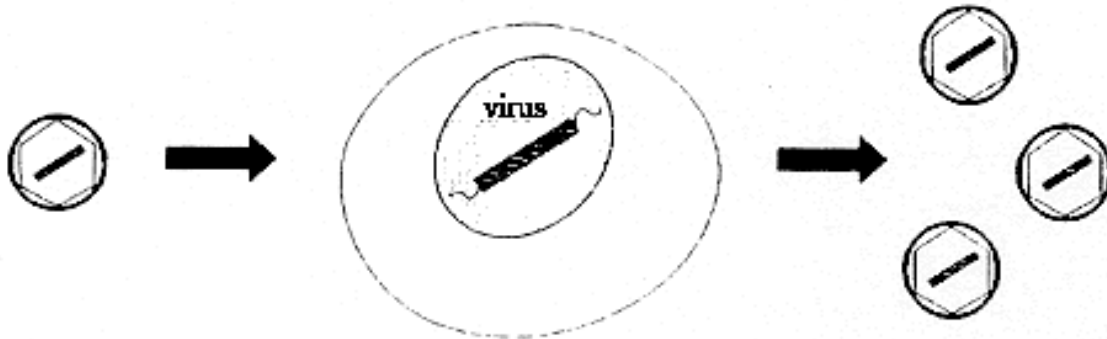
Overhead 4

Blandt de mange typer retrovirus er det blodcellevirus fra mus, der benyttes i genterapiprotokoller. Disse virus kan også inficere mange andre celler and blodceller.

De uønskede egenskaber ved virus, vi skal tale om, er evnen til at spredes og formeres, og evnen til at fremkalde mutationer ved indsættelse i modtager cellens arvemasse.

Vi skal først se på kontrol af spredning og formering.

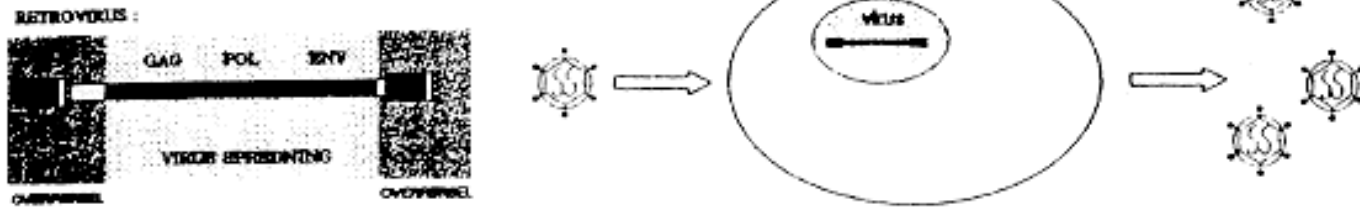
VIRUS-MEDIERET GENOVERFØRSEL



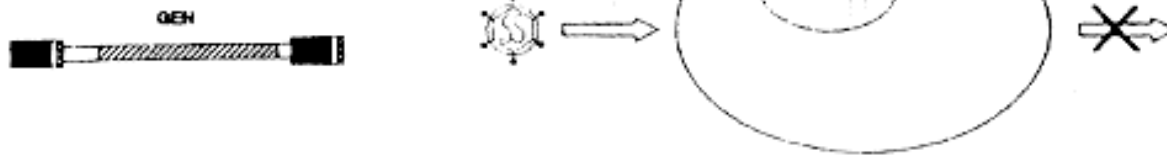
Overhead 5

Vi har grundigt kendskab til retrovirus gener, der gør, at vi har mulighed for at overføre gener uden at virus spredes.

RETROVIRUS SPREDNING



GENOVERFØRSEL

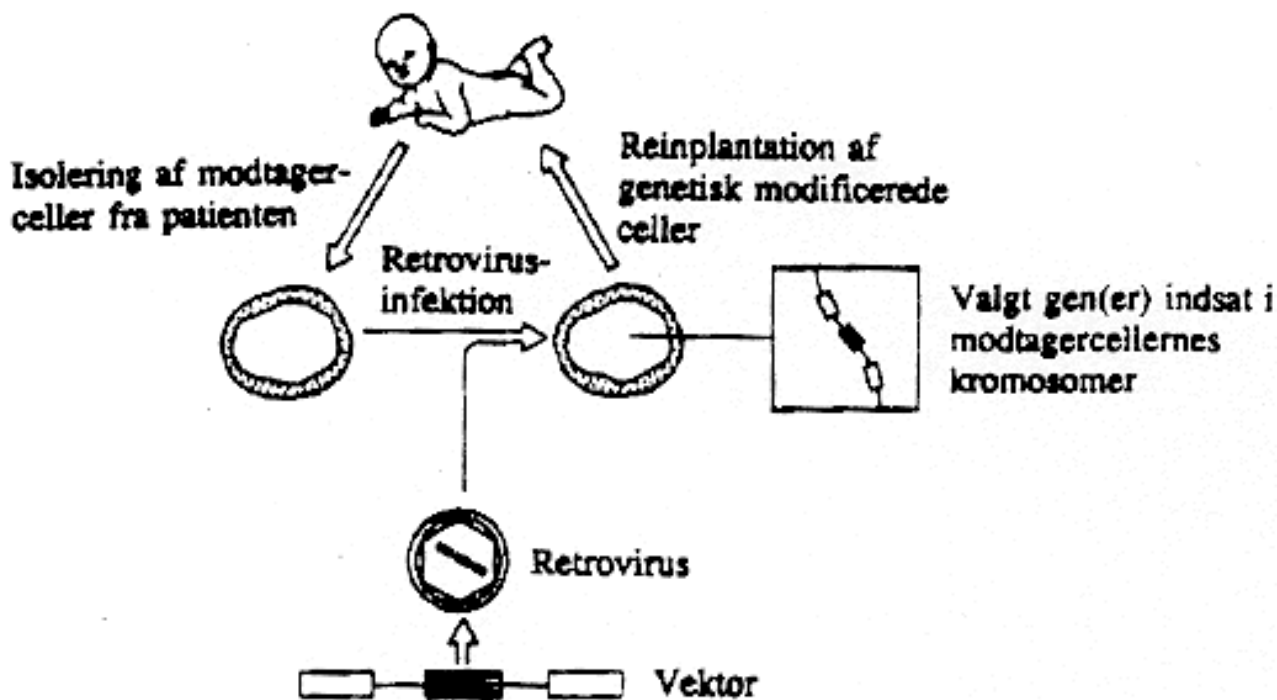


Overhead 6

Den måde, dette problem kan løses på, er vist på det næste billede. Ved hjælp af gensplejsning er det muligt at skille de virusgener, der er nødvendige for overførsel fra de gener, der bliver brugt til videre spredning. De gener, der er nødvendige for spredning, er så erstattet med det gen, der skal overføres. Denne løsning er dog ikke fuldstændig sikret mod fejl, bl. a. fordi dannelsen af vektorpartiklerne foregår i et komplekst biologisk system, og derfor er det nødvendigt til stadighed at kontrollere, om der sker "udbrud" af virus, der kan sprede sig og formere sig. En anden teoretisk, men lidet sandsynlig mulighed er, at genvektoren kan kombinere sig med gener i modtagercellen.

Sammenfattende må man sige, at der er en teoretisk risiko, for at der med de eksisterende genvektorer, der er afledt fra retrovirus, kan dannes virus, der kan sprede sig i patienten. Denne risiko kan undgås ved passende kontrol af genvektorerne. Skulle kontrollen alligevel svigte, vil infektionen have vanskeligt ved at etablere sig hos mennesket, og vil let kunne bremses. Ud fra erfaringerne hos dyr, er der ingen grund til at tro, at disse retrovirus vil kunne sprede sig fra menneske til menneske. Tilsvarende vil der ikke forventes nogen risiko for spredning af genvektorer.

Med de nuværende teknikker er retrovirusvektorer mest velegnede til behandling af celler, der er udtaget fra patienten (ex vivo). Princippet er vist på det følgende billede.



Overhead 7

Celler, typisk fra blodet udtages, behandles med genvektorer under velkontrollerede forhold, hvorefter de behandlede celler kontrolleres og føres tilbage.

Det vides, at der er en teoretisk mulighed for, at retrovirus kan inficere kønsceller. Selv hvis kontrollen skulle svigte på flere niveauer, og der etableres en virusinfektion, må infektion af kønscellerne på baggrund af viden fra dyreforsøg betegnes som meget usandsynligt. Skulle der være en begrundet risiko, vil der kunne benyttes følsomme metoder til at undersøge kønsceller.

Vi skal nu se på risikoen for, at retrovirusafledte genvektorer kan skabe alvorlige ændringer i kropsceller ved indsættelse i arvemassen. Problemet er her, at vi ikke kan styre genet hen til et bestemt sted. Det kan teoretisk indsættes i mange, mange forskellige positioner. På langt de fleste af disse pladser vil det ikke gøre nogen skade, men i nogle tilfælde vil de forstyrre funktionen af et nærliggende gen. Den største risiko er her, at en celle vil udvikle sig til en kræftcelle. Hos de patienter, der indtil nu har deltaget i projekter vedrørende forsøgsbehandling med genvektorer, er der ikke observeret sådanne effekter. Da det drejer sig om højst et par hundrede patienter, der er observeret i en kort periode, kan materialet ikke lægges til grund for en egentlig vurdering af, hvor lille risikoen er. Ud fra den viden vi har om genomet, om hvordan retrovirus indsætter DNA heri, og om udvikling af kræft kan der laves beregninger.

Sådanne beregninger fører til en risiko, der er meget lille, f. eks. meget mindre end den, der er forbundet med konventionel stråleterapi. Alligevel betyder denne risiko en begrænsning af anvendelsesmulighederne for retrovirus-genvektorer. Det er således vigtigt at lære mere om, hvor lille denne risiko faktisk er. Der arbejdes endvidere på muligheder for at dirigere genvektorer hen til bestemte dele af arvemassen; der er dog stadig lang vej til dette mål.

Hvilke virus?

Antal godkendte protokoller
(RAC/USA, indtil 1995)

| | |
|-------------------------|-------|
| Retrovirus: | 76 |
| Adenovirus: | 15 |
| Andre: | |
| Adeno-associeret virus: | 1 |
| Herpesvirus: | Ingen |

Overhead 3

Jeg skal nu sige lidt om genvektorer udviklet fra adenovirus, som er et virus fra mennesket. Dette virus adskiller sig fra retrovirus, blandt andet derved at det ikke indsætter sine gener i modtagercellens arvemasse. Gener, der er overført med adenovirusvektorer, tabes således efter en vis kortere periode. Dette kan være en fordel ved visse behandlinger, men kan også betyde at behandlingen skal gentages med jævne mellemrum. Adenovirus er noget mere kompleks i sin genetiske opbygning end retrovirus, og systemerne er noget mere komplicerede, således at der f. eks. overføres mange af virus egne gener i vektoren. Adenovirusvektorer kunne være velegnede til behandling af celler i luftvejene og har blandt andet været afprøvet ved behandling af cystisk fibrose.

Som ved andre former for behandling vil der også ved genterapi være tale om en afvejning af fordele og ulemper. Jeg har her primært talt om de ulemper, der er forbundet med manglende kontrol af de systemer, der er afledt fra virus. Det vigtigste område at forholde sig til er her risikoen for patienten, virusinfektion og mutationer i kropsceller, der kan føre til kræft. På trods af, at der ikke er resultater fra de hidtidige afprøvninger, der dokumenterer denne risiko, og på trods af, at teoretiske overvejelser og resultater fra dyreforsøg peger på, at risikoen er meget lille, må en stadig risikovurdering og forbedring af metoderne naturligvis indgå i den videre udvikling. Sammenlignet med andre former for behandling, som for eksempel stråle- eller kemoterapi, hvor de mutationer, der måtte opstå, ikke direkte kan spores, har genterapi den kontrolmulighed, at der kan undersøges direkte for forekomsten af fejlplacerede genvektorer.

Risikoen for, at genvektorer spredes fra patienten eller fra laboratorierne til det omgivende miljø, må siges at være uden reel betydning. Der benyttes stærkt svækkede udgaver af i forvejen svage virus, der ikke har nogen chance for at klare uden for de kuvøse-agtige tilstande, de tilbydes i laboratorierne. De vil således ikke kunne konkurrere med naturens egne mikroorganismer, heller ikke med hensyn til muligt misbrug som ved anvendelse ved terror eller i biologisk krigsførelse. Det skal endvidere slås fast, at udviklingen kontrolleres ved løbende behandling og godkendelse af nye genteknologiske projekter.

Teknik, status, perspektiver og risici:

Overførelse af gener til kroppens celler uden brug af virus.

DNA som almindeligt lægemiddel. - Kontrol af det indsatte gens funktion.

Af Finn Cilius Nielsen, overlæge, dr.med., Rigshospitalet, Klinisk biokemisk afdeling

Introduktion

Jeg vil gerne takke for invitationen til at deltage i konferencen om genterapi. Min baggrund for at deltage i konferencen er at jeg gennem det sidste års tid har deltaget i Rigshospitalets arbejds- og strategigruppe vedrørende genterapi, hvor man i lighed med emnet for konferencen har vurderet om Rigshospitalet burde engagere sig i genterapi og i så fald med hvilket udgangspunkt. Mit eget forskningsfelt drejer sig desuden om at forstå hvorledes gener reguleres og hvilke kontrolmekanismer, der har betydning for om et gen kommer til udtryk i de enkelte celler.

Mit indlæg skal dreje sig om tre punkter:

- 1) Hvordan man kan overføre gener til kroppens celler uden brug af vira
- 2) Brugen af DNA som lægemidler.
- 3) Beskrivelse af nogle af de elementer, der kontrollerer genekspression - dels for at give et billede af hvor komplekst genekspression er - dels for at give et indtryk af hvor mange af de tekniske problemer og begrænsningerne ved genterapi stammer fra.

1) Overførelse af gener til kroppens celler uden brug af vira

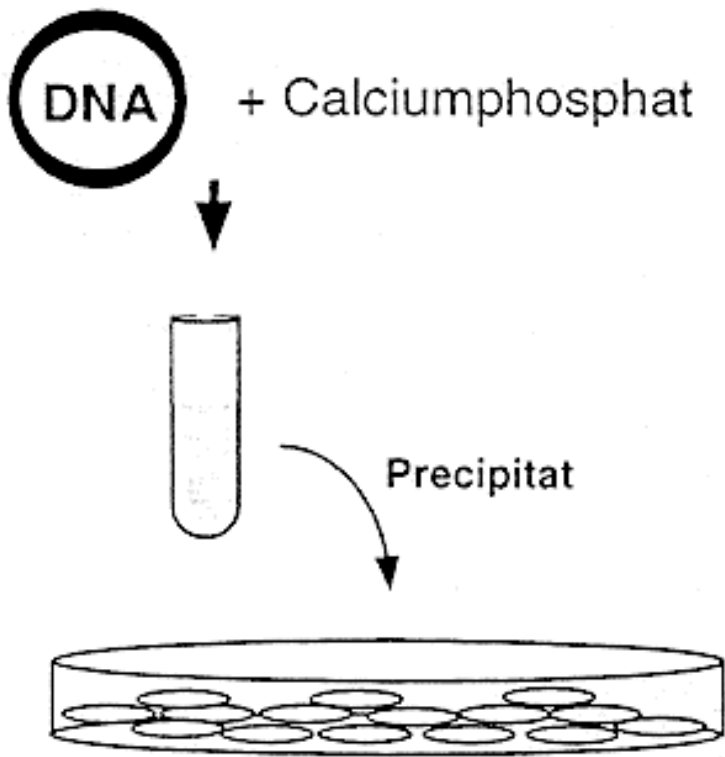
Der er inden for de sidste 10-15 år udviklet en række metoder til at overføre gener til levende celler. Stort set alle biomedicinske laboratorier udfører idag såkaldte transfektioner, hvor man udtrykker et eller flere gener i dyrkede celler - de fleste af de non-virale genoverførelsesmetoder er baseret på de erfaringer man opnået fra denne type eksperimenter.

Non-virale gen-overførelsesmetoder

1. *Ex vivo* transfektion
2. Liposomer
3. Receptor medieret overførelse
4. Direkte injektion og "gen-pistol"

overhead 1

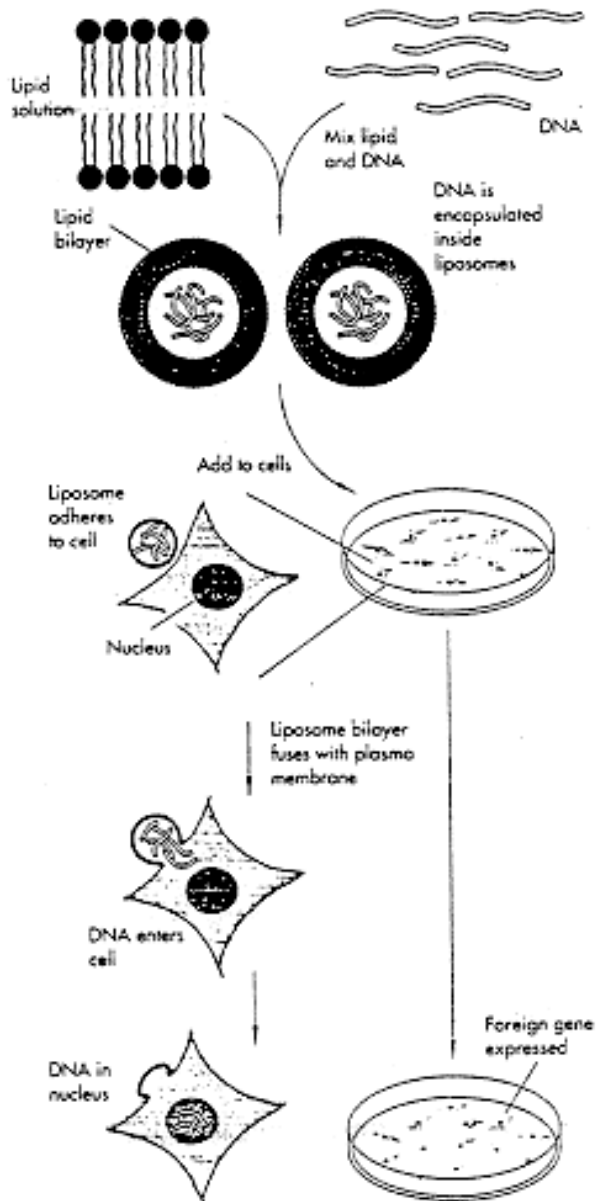
Ex vivo transfektion/transduction, hvor man udtager celler fra kroppen f.eks. lever eller knoglemarvsceller og indsætter et givent gen i cellerne, er netop afledt af de almindelige tranfektions procedurer. For at illustrere, hvor simpelt det er at overføre gener til celler skal jeg kort vise den mest simple metode til at overføre et gen til en celle.



overhead 2

Ved at blande DNA indsat i en vektor med calciumphosphat dannes et precipitat, der hældes over cellerne. Efter få timer vil cellerne optage DNA og udtrykke genet. Et væsentligt problem ved disse metoder er at ikke alle cellerne optager DNA og kun en meget lille del af de transfekterede celler integrerer generne i deres genom. Det er derfor vanskeligt at opnå et stabilt og højt expression niveau. Transient ekspresion kan på den anden side også opfattes som en fordel i særlige tilfælde.

For at forøge transfektions-effektiviteten forsøgte man efterfølgende at indføre gener i cellerne ved at pakke DNA ind i liposomer.

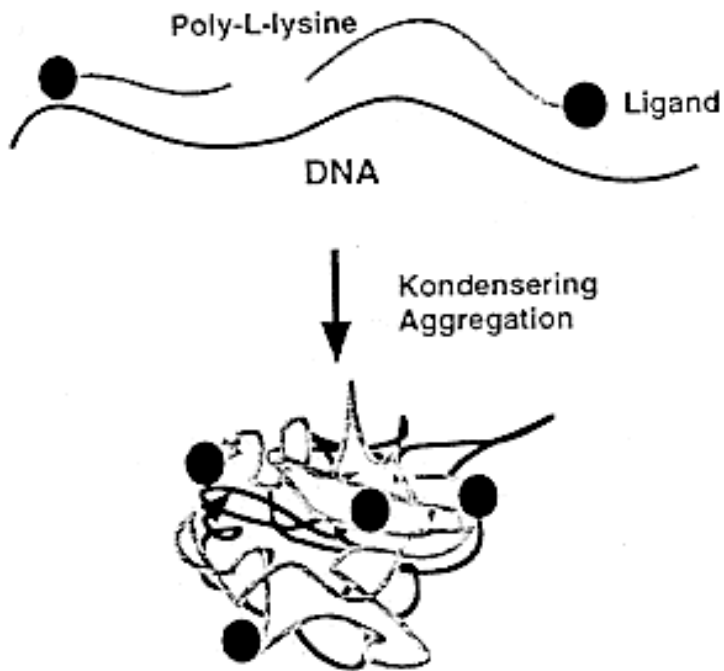


overhead 3

Liposomer er små vesicler dannet af fedtkæder, fuldstændigt som cellernes membraner. Et gen indsat i en passende vektor kan pakkes ind i fedtvesiklerne. Når liposomerne rammer en celle fusionerer de med cellemembranen og DNA'et afleveres i cytoplasmaet. DNA transporteres som ved almindelige tranfektioner ind i kernen, hvor genet udtrykkes. I celler, der deler sig vil det indsatte gen i nogen omfang integreres i genomet - men effektiviteten af denne process er lavere end ved brug af retrovirale vektorer. Liposom medieret genoverførelse har været benyttet ved dels til Ex vivo- overførelse men også til in vivo overførelse. I forsøg har man injiceret liposomer med f.eks. immunaktiverende gener direkte ind tumorvæv, i andre tilfælde er liposomer indført i blodbanen. Et af problemerne ved liposomer er at de ikke udviser nogen særlig organspecificitet. Dette har været søgt løst ved at indsætte vævsspecifikke receptorer i membranerne og det skal jeg komme tilbage til under receptormedieret genoverførelse.

Generelt har liposomer vist sig at være meget sikre og der er ikke rapporteret nogen væsentlige bivirkninger efter brug.

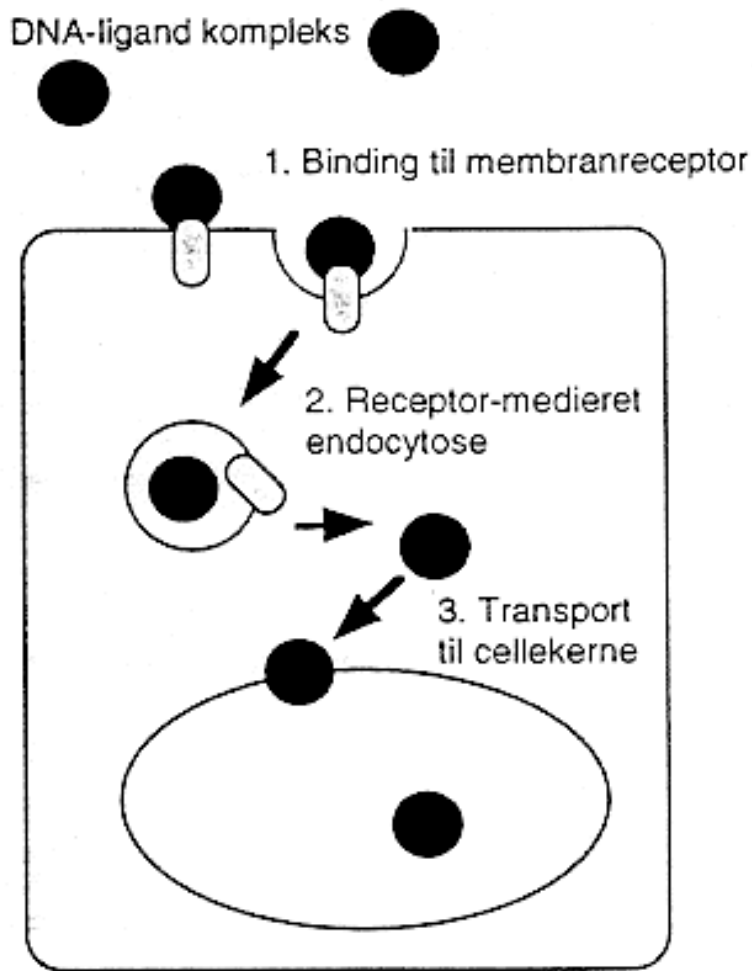
Receptor-medieret genoverførelse



overhead 4

Receptor medieret overførelse er en attraktiv metode til genoverførelse. Princippet går ud på at dirigere generne hen til specifikke væv ved at koble dem til molekyler (ligander), der vil bindes til vævsspecifikke receptorer. F.eks. udtrykker leveren receptorer, der binder proteiner med særlige sukkergrupper på og dette kan udnyttes ved leverspecifik genterapi. Princippet i receptor medieret genoverførelse er vist på figuren. DNA indeholdende et gen i en ekspressionsvektor blandes med poly-L-Lysin, hvor man har koplet en ligand. Herefter vil DNA og poly-L-Lysion kondensere og aggregere. Kondensatet indføres direkte i blodbanen eller vævet, hvorefter cellerne i f.eks. leveren vil optage DNAet.

Optagelse af DNA-ligand komplekser i humane celler



Optagelse sker via bindingen til membranreceptorer. Når DNA er bundet på overfladen af cellerne dannes en invagination i celledommen og DNA aggregaterne optages i

cellernes endosomer (små organeller der normalt sørger for nedbrydningen af optaget protein). Ved en process man ikke forstår særligt godt transporteres DNA ud af endosomerne og ind i cellekernen.

De nonvirale genoverførelses metoder frembyder mange ligheder og på den følgende overhead har jeg forsøgt at opføre fordele og ulemper ved deres brug.

Fordele og ulemper ved nonvirale gen-overførelsesmetoder

Fordele

- Billige og ukomplicerede at fremstille
- Kan overføre meget store gener
- Kan overføre gener til celler der ikke deler sig
- Non-infektiose
- Kun ringe immuniseringsrisiko

Ulemper

- Som regel kun midlertidig ekspression og kun i få celler opnås stabil integration i genomet. Integration er ofte forbundet med amplifikation eller rearrangementer af generne.
- Som hovedregel opnås lavere ekspressionsniveau end ved viral genoverførelse.
- Dårlig forståelse af biologiske processer involveret i overførelsen og transskriptionen af generne.

overhead 6

Fordele

Metoderne er generelt billige og ukomplicerede at fremstille. Fremstillingen af receptormedierede systemer kan dog være forbundet med betydelige vanskeligheder.

Nonvirale vektorer har også den fordel at de kan indeholde store mængder DNA. Det er i nogen tilfælde en ulempe specielt ved retrovirale vektorer at man ikke kan indsætte store gener - f.eks. genet for duchenne's muskeldystrofi.

Non-virale metoder kan også, i modsætning til retrovirale vektorer, overføre gener til celler, der ikke deler sig. Det er faktisk de færreste væv i den voksne organisme, hvor der foregår en kraftig celledeling og derfor har dette punkt betydning.

Vektorerne er også per definition non-infektiose og frembyder kun en ringe immuniseringsrisiko.

Ulemper

Man opnår som regel kun midlertidig ekspression og kun i få celler integreres genet i cellernes genom. Integration er ofte forbundet med amplifikation eller rearrangement af generne.

Som hovedregel er ekspressionsniveauerne lavere end ved viral genoverførelse.

Endelig ser jeg det som et problem at man har en dårlig forståelse af de biologiske mekanismer, der er involveret i overførelsen af DNA til kernen og transskriptionen af generne.

2). DNA som lægemidler

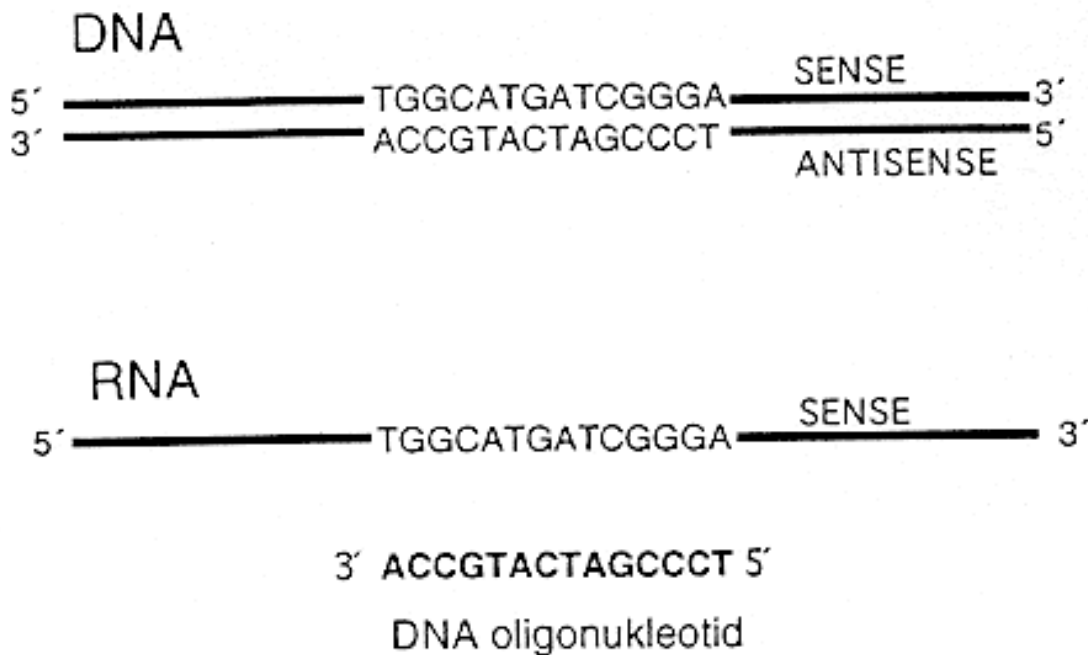
Et særligt område vedrørende genterapi er brugen af DNA og RNA som egentlige lægemidler. Man kan dele feltet op i tre emnegrupper:

- Antisense DNA
- Ribozymmer (RNA der er istand at kløve og inaktivere et andet stykke RNA)
- Genetisk immunisering (vaccination ved hjælp af genterapi)

Mens brug af antisense DNA og Ribozymmer foreløbigt kun med sikkerhed er vist sig effektive in vitro, er genetisk immunisering allerede i brug i stor skala.

Antisense DNA oligonukleotid

Syntetisk fremstillet DNA streng bestående af 15-50 nukleotider (baser)

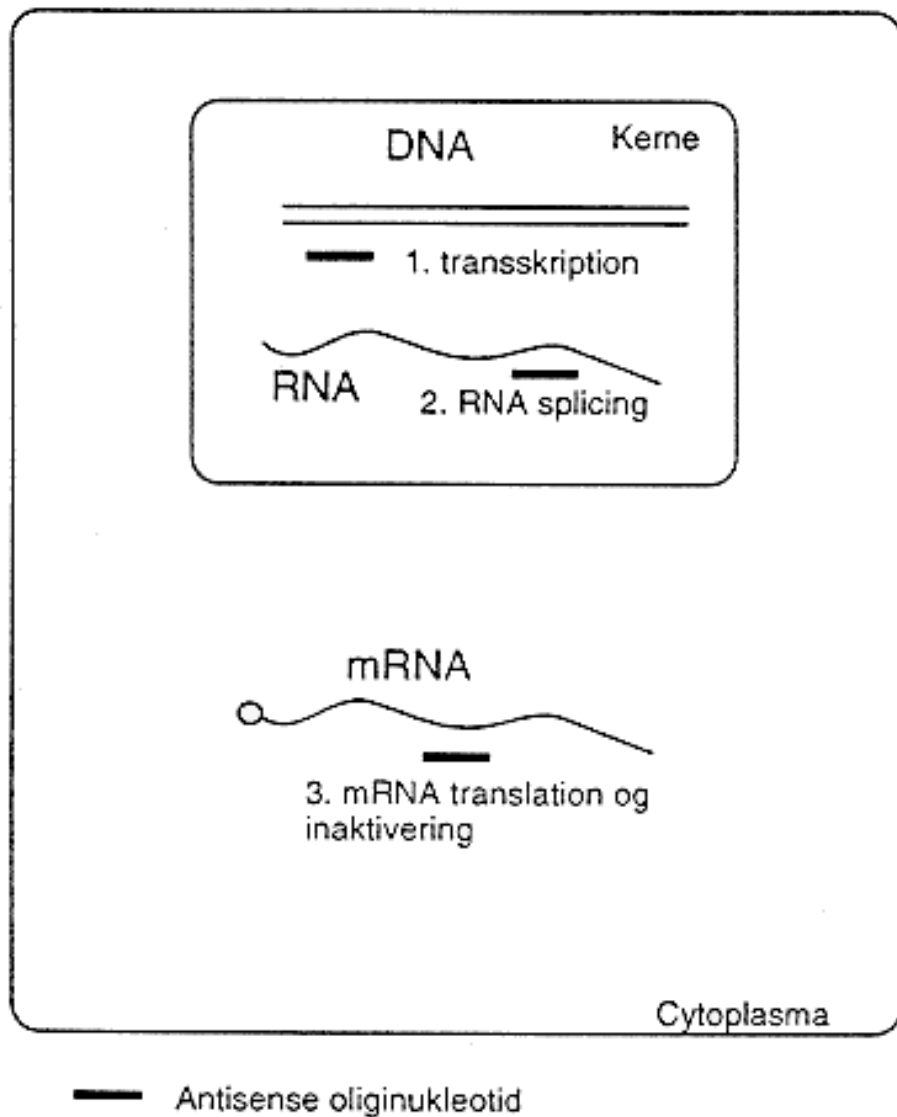


overhead 7

Et antisense DNA oligonukleotid er en syntetisk fremstillet DNA-streng bestående af 15-50 nukleotider. Betragter man strukturen af DNA består molekylet af 2 antiparallele og komplementære strenger, der benævnes SENSE og ANTISENSE. Sense-stengen er den streng, der transskriberes til mRNA. Antisense oligonukleotider er komplementære til områder af et givent gen og kan binde til både mRNA og DNA.

Antisense DNA oligonukleotider som lægemidler

Potentielle mål for DNA oligonukleotider



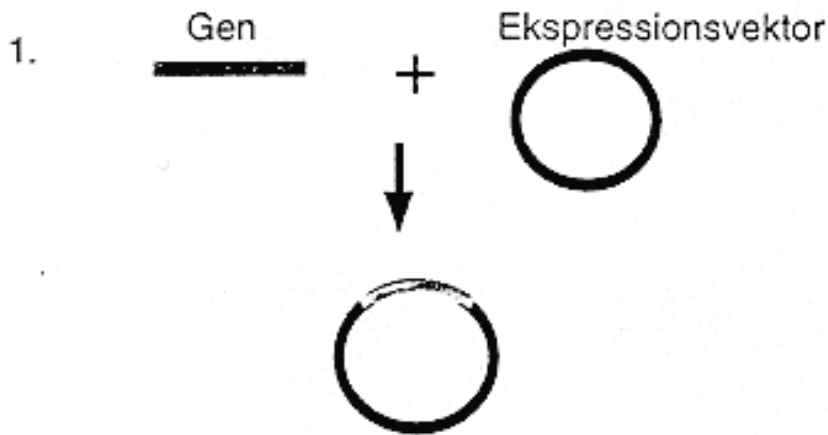
overhead 8

Formålet med et antisense DNA oligonukleotid er at inaktivere et givent gen eller viralt DNA/RNA. Der er principielt tre angrebepunktet: 1) Binding til et gen i DNA med det formål at hæmme transskriptionen (syntese af RNA fra DNA) 2) Hæmning af modningen af RNA i kernen 3) Hæmning af mRNA translation (oversættelse af den genetiske kode i RNA til protein) eller direkte inaktivering ved binding til mRNA og aktivering af enzymer, der nedbryder RNA-DNA hybrider. Ribozymmer virker ved at binde sig til RNA og inaktivere dette ved en direkte RNA medieret enzymatisk spaltning.

Antisense DNA har fortrinsvis været benyttet in vitro (iforsøgsopstillinger uden for kroppen) til at hæmme produktionen af protoonkogener og onkogener, der spiller en stor rolle ved udviklingen af kræft. Desuden foretages der en række forsøg både med antisense DNA og Ribozymmer til at modvirke replikationen af virus specielt HIV. Der er kun foretaget enkelte in vivo forsøg på mus og enkelte fase 1 kliniske studier med kræft

patientet. Foreløbige resultater tyder på at antisense DNA hos mus kan være virksomt ved leukæmiske tilstande.

Genetisk immunisering



2. Genkonstruktion injiceres eller skydes ind i vævet med genpistol.
3. Vektoren optages i hud, muskel og celler fra immunsystemet, der starter med at producere protein.
4. Immunsystemet danner antistoffer mod det indsatte protein - som ved almindelig vaccination

overhead 9

Ved genetisk immunisering indføres et gen, med det formål at immunisere individet mod det protein der produceres af genet. Princippet er i korthed fremstillet på overheaden.

Et gen for f.eks. et viralt kappeprotein indsættes i en passende ekspressionsvektor. Genkonstruktionen injiceres i hud eller muskel eller skydes ind i vævet med en genpistol. Vektoren optages herefter i hud-, muskel- eller celler fra immunsystemet, der starter med at producere protein fra det indsatte gen. Som ved almindelig vaccination vil kroppen danne antistoffer og måske ovenikøbet iværksætte en cellulær immunitet mod det ny protein.

Genetisk immunisering

Fordele

- Ingen infektionsrisiko
- Bedre immunisering
- Ingen vanskeligheder med at producere store mængder protein
- Billigt
- Nemt at opbevare (opbevaring et problem i ulande)

Ulemper?

overhead 10

Fordelene ved genetisk immunisering er:

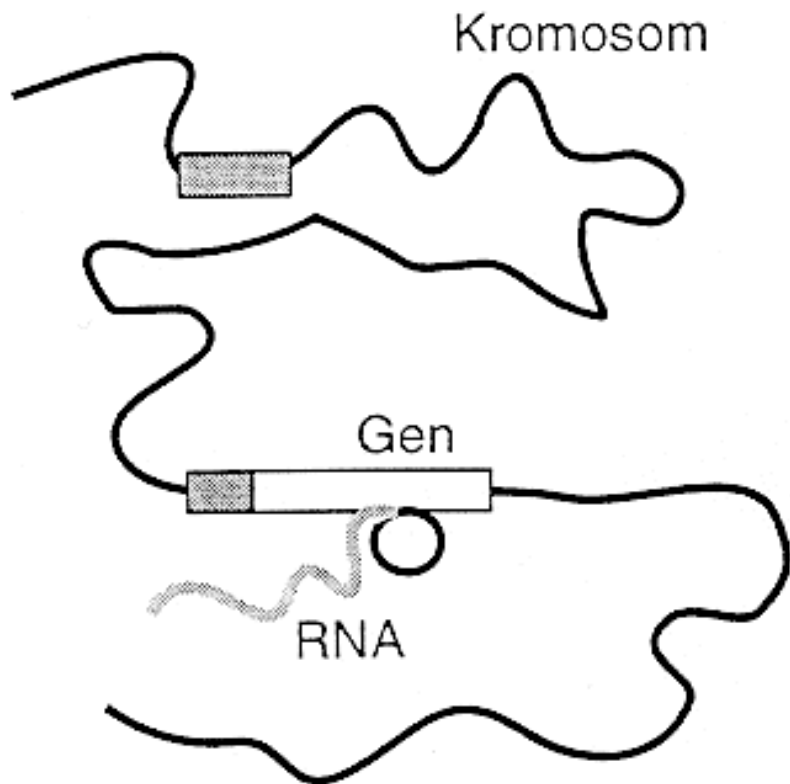
- At metoden ikke frembyder infektionsrisiko - som man teoretisk har ved brugen af svækkede mikroorganismer.
- Immuniseringen er ofte bedre end ved traditionel immunisering
- Ingen vanskeligheder med at producere store mængder protein. Desuden undgås problemer med en mangelfuld processering af proteiner som man ofte støder ind i ved produktion af protein i bakterier
- Det er billigt og nemt at opbevare, hvilket har stor betydning ved massevaccinationer i udviklingslande

Jeg kan ikke se nogen alvorlige ulemper ved genetisk-immunisering på nuværende tidspunkt.

3). Kontrol af det indsatte gens funktion

Det centrale dogme

DNA *makes* RNA *makes* Protein

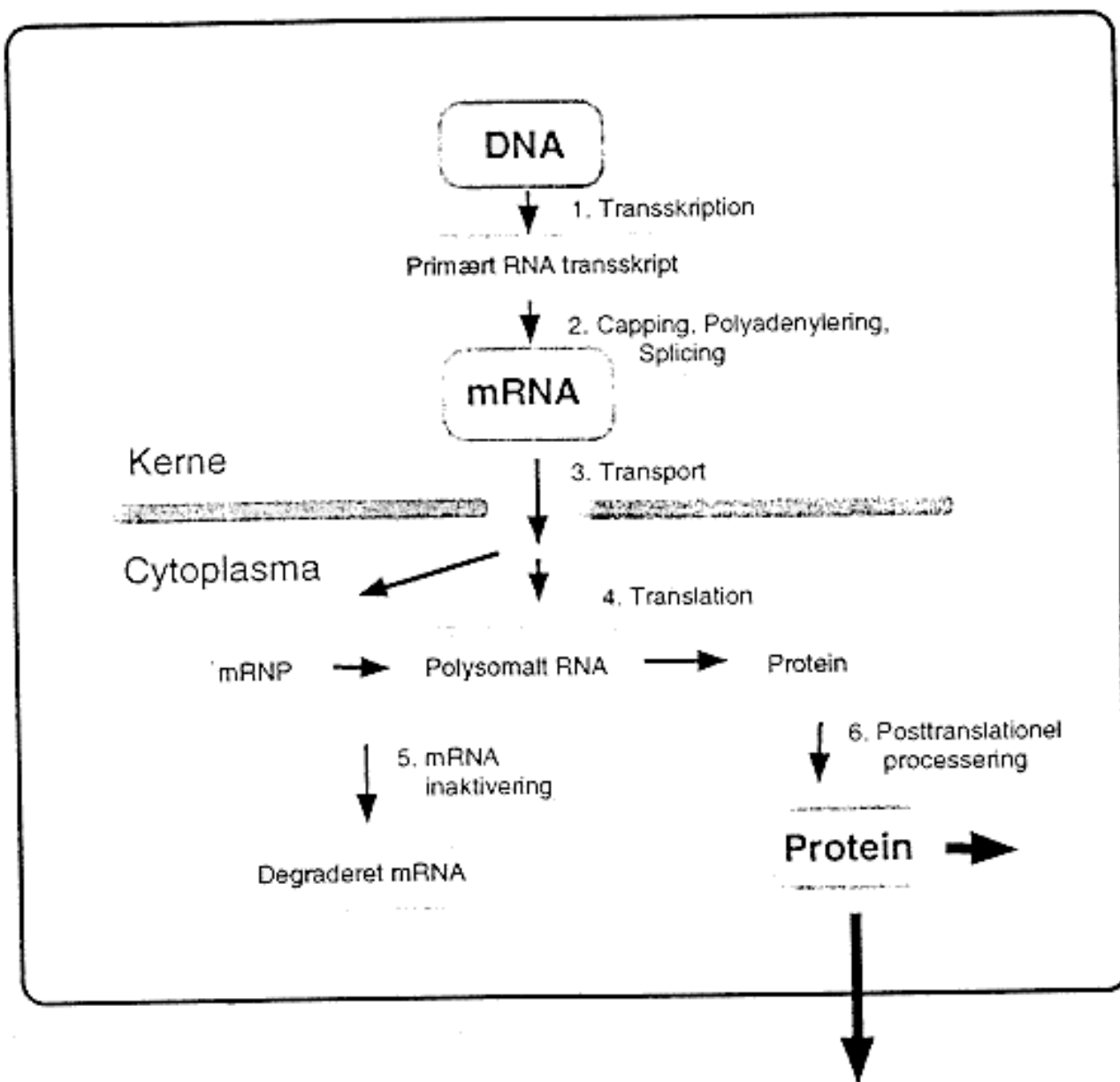


overhead 11

Når man skal danne sig et billede af hvordan gener kontrolleres skal man først huske det centrale dogme (eng.the general idea), der blev fremsat af Jim Watson kort efter opdagelse af DNA-strukturen. Det centrale dogme lyder: "DNA makes RNA makes Protein". Man kan forklare udsagnet således: Fra DNA (generne) overføres information til mRNA, der herefter oversættes til protein.

Hvad der fremgår af det centrale dogme er at det første kontrolpunkt i genekspression er trinnet fra DNA til RNA. Tegningen viser skematisk et gen på kromosomerne (se næste side). Omsætningen fra DNA til RNA foretages af en såkaldt RNA polymerase (RNA syntetiserende enzym). Aktiviteten af enzymet styres dels af et område lige ved siden af genet - den såkaldte promoter region, dels af regulatoriske sekvenser, der kan ligge meget langt fra genet. Mens man ofte kender de nærliggende kontrolsekvenser er de fjerntliggende sjældent karakteriseret. Herudover tyder meget på at forskellige DNA bindende proteiner og den tredimensionale struktur af kromosomerne kan have stor betydning for genaktiviteten. Det fremgår heraf at de simple genkonstruktioner, der benyttes ved almindelig genterapi, ikke vil reguleres lige så nøjagtigt som kroppens gener. Et væsentligt problem ved genterapi er desuden at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at bestemme, hvor de tilførte gener indsættes i genomet.

Kontrol af genexpression



overhead 12

Syntesen af RNA fra DNA er ikke det eneste, der kontrolleres når et gen udtrykkes i en celle. En række såkaldte posttranskriptionelle (efter RNA syntesen) regulatoriske mekanismer har en afgørende betydning for dannelsen af et færdigt protein. I kernen modnes RNA til mRNA (eng. messenger RNA), der efterfølgende aktivt transporteres ud i cytoplasmaet. Her vil en række faktorer bestemme om mRNA vil blive oversat til protein. Nysyntetiserede protein modificeres til et færdigt og aktivt protein. Alle ovennævnte trin er efter forskelligt reguleret i de enkelte organer. Det fremgår heraf at det i mange tilfælde er vanskeligt at få en korrekt ekspresion af gener - når det tages i betragtning at man, ikke i alle tilfælde, kan indsætte genet i det korrekte væv under kontrol af de korrekte regulatoriske sekvenser. Det skal understreges at det ikke i alle tilfælde er afgørende med en fysiologisk kontrol af de indsatte gener. Ved genterapi af bløderdefekter er det f.eks. kun nødvendigt at opnå ca 20-30% af det normale niveau af koagulationsfaktorer for at opnå en væsentlig terapeutisk effekt. Betydningen af

genkontrol bør derfor vurderes i hvert enkelt tilfælde, inden man bestemmer sig for en given genterapi strategi.

Genterapi - tekniske muligheder, etiske perspektiver

Af John-Erik Stig Hansen, forskningsleder, dr. med., Hvidovre Hospital

Efterhånden som debatten om genteknologiens anvendelse i Danmark skrider frem, er nogle problemer blevet løst, mens andre er trådt klarere frem. Såvel de umiddelbare forventninger til genterapiens lyksaligheder som bekymringerne for uundgåeligt misbrug er alle blevet dæmpet noget ned. Til gengæld fremstår en række tekniske problemer klarere, de skræmmende forestillinger om forandring af menneskearten kan afvises, og vores afhængighed af den globale sammenhæng er blevet tydelig. Her, endnu en tid før de første genterapi-forsøg går igang herhjemme, er det på sin plads at gøre status.

Potentialet

Anvendelse af gener til behandling er den naturlige videreførelse af de sidste årtiers videnskabelige afdækning af sygdommes egentlige, molekylære årsager. Alle livets processer, normale som unormale, udspiller sig i kompliceret samvirkning mellem biomolekyler, store som små men alle dannet ud fra bestemte gener. Derfor har genetisk behandling ikke kun mulighed for at hjælpe på de sygdomme, der skyldes et enkelt gen, som det gælder for flere medfødte arvelige lidelser. Genetisk terapi kan i princippet også anvendes til sygdomme med mere komplicerede årsagsammenhænge, nemlig dér hvor en effektiv behandling kan udføres af et enkelt biomolekyle: Genet for et sådant nøgle-molekyle kan indsættes i patienten, hvorved han selv kommer til at producere sin egen medicin.

Denne sidste mulighed vil i mange tilfælde være princippet for genterapeutiske behandlingsforsøg af store folkesygdomme som kræft eller AIDS. Når man desuden ved anvendelse af særlige, specialdesignede transportvirus er i stand til at udstyre bestemte celletyper efter valg med bestemte gener - og måske tilmed kontrollere aktiviteten af disse nytilførte gener - ja, så har man med genterapi en ganske ny og potentielt særdeles kraftfuld teknik.

Tekniske problemer

Selv om der i dag alene i USA - hvor man er længst fremme - foregår mere end 100 afprøvninger af genterapi, så må man forvente, at det store potentiale ikke bliver realiseret indenfor de næste par år. Potentialet er stort men løsningerne på mange af de tekniske problemer er endnu begrænsede. I nogle ganske få tilfælde (sjældne arvelige sygdomme) er der påvist god klinisk effekt af genterapi, men det gælder endnu ikke for sygdomme som AIDS og slet ikke for kræftsygdomme.

Et af de væsentlige problemer er, at man endnu i hovedsagen kun kan overføre gener til patientceller, efter at de er taget ud af patienten. Herved indskrænkes genterapi i praksis til blodets celler. Årsagen er den, at man har svært ved at styre transportvirus med det terapeutiske gen uden om irrelevante celler og udelukkende hen til de relevante celler. Så længe man ikke kan det, så vil man ikke kunne sprøjte det kunstige gen i transportvirus direkte ind i patienterne, dels fordi dets virkning ville blive opslugt af alle mulige andre celler end de relevante, og dels fordi der ville være en vis risiko for at eksempelvis kønsceller kunne få genet indsat. Andre problemer er også uløste, og samlet må man konstatere, at der endnu mangler et betydeligt forsknings- og udviklingsarbejde, før genterapi

er en realitet for de fleste af de sygdomme, hvor det overhovedet kunne være en mulighed. Og som ved al reel forskning, der foregår ude i frontlinjen af menneskelig viden, så er der ingen garantier for, at det lykkes, og løsningerne findes.

Denne usikkerhed om, hvordan teknikken i sin endelige, rutinemæssige anvendelsesform kommer til at se ud, gør, at det er vanskeligt at vurdere dens økonomiske omkostninger. På nuværende tidspunkt er det altså ikke rigtig muligt at sige noget om, hvad genterapi kommer til at koste sammenlignet med anden lægelig behandling. Derfor er det også vanskeligt at sætte genterapi ind i en eventuel prioritering af behandlingstilbud i det offentlige sundhedsvæsen. Genterapi er ganske enkelt ikke udviklet tilstrækkeligt til, at det giver mening at forsøge den slags vurderinger.

Sikkerhed

De hidtil kendte forsøg med genterapi har alle drejet sig om den såkaldt somatiske form for genterapi, altså hvor kun kropsceller er blevet behandlet. I ingen tilfælde er det forsøgt at ændre på arvelige egenskaber i kønsceller eller befrugtede æg, og sådanne forsøg er med den nuværende tekniske udvikling ej heller forsvarlige. Risikoen for at skade ville være væsentligt større end chancen for at gavne, og derfor ville det ud fra almindelig lægelig etik være forkert at forsøge en sådan behandling. Det er tillige vanskeligt at vurdere, om der overhovedet er et behov for genetisk behandling af defekter i kønsceller eller befrugtede æg. I tilfælde hvor et sygdomsanlæg kan være til stede i en persons afkom, vil man ofte kunne undersøge fosteret og i givet fald tilbyde abort. Såfremt der anvendes reagensglasbefrugtning til et par med kendt risiko for arvelig sygdom, vil man kunne undersøge, om den genetiske defekt er til stede, inden man anvender det befrugtede æg. I langt de fleste tilfælde vil det efter nogle forsøg på den måde være muligt for et par med kendt arvelig sygdom at få et raskt barn uden genetisk behandling men blot med genetisk diagnostik, hvilket dog forudsætter, at provokeret abort og reagensglasbefrugtning kan accepteres.

Ud fra en samfundsmæssig sikkerhedsbetragtning er der ikke de store betænkeligheder ved de eksisterende genterapeutiske teknikker. De anvendte transportvirus er alle modificeret således, at de ikke kan formere sig selv, og såfremt laboratoriekontroller udføres efter gældende regler, vil der derfor ikke kunne ske ukontrolleret spredning af kunstige gener. Disse gener har i øvrigt i langt de fleste tilfælde kun virkning overfor sygdomsprocesser og er uskadelige for normale biologiske processer. For at opretholde den høje tekniske og sikkerhedsmæssige standard bør arbejdet med transportvirus og gener ske under kontrollerede omstændigheder, dvs. indsluttet i særlige laboratorier og kun håndteret af personale med faglig ekspertise.

Patienter i behandling med genetisk modificerede celler bør kontrolleres grundigt indtil større erfaring er opnået; men det kan forudses, at der om kort tid ikke vil være behov for anden patientkontrol end patientens sygdom i øvrigt måtte kræve. Skulle de tekniske problemer med direkte indsprøjtning af transportvirus blive løst, så vil sådanne patienter formentligt kræve noget større og længerevarende kontrol. Generelt må man konkludere, at de hidtidige erfaringer har vist langt færre bivirkninger for de enkelte patienter end frygtet, og der er slet ikke set tilfælde af spredning til omgivelserne.

Misbrug

Teoretisk kan man forestille sig, at genteknologi kunne misbruges, lige som anden teknologi kan misbruges. Sikkert er det, at visse teknikker - især gensplejsning af mikroorganismer - kan være farlige redskaber, hvis de anvendes til fremstilling af angrebsvåben. Dette har imidlertid ikke noget med genterapi at gøre, og ikke engang forskning og udvikling på de to anvendelsesområder ligner hinanden. Militærindustriel genteknologi vil således ikke på nogen særlig måde kunne drage nytte af resultater fra den lægevidenskabelige udvikling af genterapi.

Ud over sygdomsbehandling kunne man måske forestille sig genteknologi anvendt til forbedring af normalegenskaber hos mennesker. I den forbindelse er det umiddelbart lidt vanskeligt at komme i tanke om andre anvendelsesmuligheder end genetisk vaccination, hvor man bruger syntetiske gener til at forbedre immunforsvaret

mod indtrængende mikrober. Forskningen i dette område har en betydelig chance for at føre til gode resultater indenfor en overskuelig årrække, men om man definatorisk bør kalde denne anvendelse 'forbedring af normalegenskaber' kan måske diskuteres. I hvert fald synes der ikke at være hverken sikkerhedsmæssige eller for den sags skyld etiske problemer i forbindelse hermed, så længe gældende lægeetik følges, og så længe de pågældende gener ikke indsættes i kønsceller.

Anderledes ville det naturligvis stille sig, hvis man som et rent tankeeksperiment forestillede sig, at raske kønsceller eller befrugtede æg blev tilført nye gener, der fremkaldte nye og arvelige egenskaber i de resulterende individer. Det er vigtigt at understrege, at denne forestilling er helt uden teknisk underbyggelse. Selvom man kan lave transgene dyr, dvs. dyr der er blevet udstyret med andre egenskaber end de naturligt forekommende, så sker det på en baggrund af tusindvis af fejlslagne eksperimenter per vellykket forsøg, og en tilsvarende fejlrate er ikke acceptabel for menneskelige organismer, selv ikke for befrugtede æg, som det i de fleste tilfælde ville dreje sig om. Imidlertid er det ikke de tekniske problemer, der er de mest alvorlige ved dette tankeeksperiment. Hvis man tænker tanken til ende, så ville langt det største problem være, at man herved ville skabe en ny menneskeart.

Såfremt man skulle fastholde den genetiske optimering af den nye art, så ville man være nødt til at sikre, at de optimerede individer kun parrede sig med andre optimerede individer. Et fremtidsbillede af denne karakter er vanskeligt at forestille sig, og det ville i hvert fald kræve en radikalt anderledes samfundsstruktur, hvor menneskers adfærd skulle være underlagt en grad af vedvarende totalitær kontrol, der ikke hidtil er set i menneskehedens historie. Det forekommer derfor sikkert, at denne fremtidsvision aldrig bliver en realitet.

Etik

Efterhånden som debatten om anvendelse af moderne genteknologi til behandling af alvorlige sygdomme skrider frem, så afdækkes der både dybe forhåbninger og stærke bekymringer. Ingen af delene vil blive til virkelighed. Nogle af forhåbningerne vil skuffes, og de fleste bekymringer vil aldrig nærme sig realisering. Til en vis grad kan vi som samfund påvirke, hvordan udviklingen skal blive. Det sker gennem beslutninger om kursen for offentlige forskningsaktiviteter og gennem de reguleringsmekanismer - tilskyndelser såvel som forbud - staten indfører på dette område. Hvis vi som samfund ønsker at påtage os ansvaret for at styre udviklingen, så er det afgørende, at vi som udgangspunkt indser vores ansvar for vores eget samfunds selvforståelse og for vores rolle i den globale sammenhæng. Det betyder bl.a., at vi må finde ned til samfundets etiske fundament, for ikke at underminere hele konstruktionen.

Det danske samfund bygger på solidaritet med de svageste. Svagere end ramt af dødelig sygdom kan man ikke blive. Solidariteten med alvorligt syge mennesker - hvad enten det er os selv, vore nærmeste eller vildtfremmede medborgere - kræver den yderste indsats af ressourcer, når der er en realistisk chance for, at helbredelse kan ske. Hvis en beslutning blev truffet, der medførte en indskrænkning i denne solidaritet, så ville det ophæve samfundets legitimitet; Danmark ville ikke længere være et kristent-humanistisk samfund, men en hedensk afvigelse. I erkendelse af vores samfunds grundliggende værdier må vi derfor fastholde den solidariske indsats for de svageste - de syge - hvor dette ikke skader mere, end det gavner.

Global sammenhæng

I forhold til verdenssamfundet må vi også påtage os vort ansvar. Det er ganske urealistisk, at vi som fem millioner isolerede mennesker afgørende kan hindre en udvikling, som vore nabolande beslutter sig for. Det betyder naturligvis ikke, at vi derfor skal gøre som alle andre. Tværtimod, - det kræver af os, at vi desto mere præcist afdækker, hvad der er godt, og hvad der er skidt. Besinder vi os på vores holdningers egentlige værdier, så vil vores argumenter fremstå med desto større kraft.

Det er klart, at det etiske grundlag i kulturer med baggrund i andre religioner - Kina, Korea, Indien - er ganske anderledes end i vores egen kulturkreds. Derfor vil det være vanskeligt at skabe tilslutning i disse lande, der vel

repræsenterer flertallet af Jordens befolkning, til etiske afgrænsninger i anvendelsen af en så potentielt magtfuld teknologi som genterapi. Det kan i givet fald kun ske ved argumenternes overbevisende styrke. Vi burde derfor vise vejen frem ved at lade vore offentlige forskningsinstitutioner føre an i den teknologiske udvikling af udvalgte områder indenfor genteknologiens anvendelse på mennesker. Det er den eneste måde, hvorpå vores forestillinger om etiske retningslinjer for udviklingen af genteknologien kan få reel betydning i den store, globale sammenhæng, hvor vi trods alt kun er en lille del.

Medicinsk genetik og genterapi

Af Lars Bolund, professor, dr.med. Århus Universitet, Institut for Human Genetik

Vi mennesker har en arvemasse, som består af ca. 70.000 forskellige arveanlæg. For de fleste arveanlægs vedkommende har vi to velfungerende eksemplarer i hver enkelt celle, ét som vi har fået fra vores mor, og ét som vi har fået fra vores far. Disse to sæt arveanlæg styrer i samspil med ydre faktorer (miljøet) udviklingen af et voksent, velfungerende individ fra det befrugtede æg, ved at det deler sig og giver ophav til tusindvis af milliarder af specialiserede celler, som alle har en kopi af den oprindelige arvemasse. Det mest fantastiske med dette styresystem - lad os kalde det sådan - er at det er så utrolig robust og samtidig plastisk. Det kan give ophav til velfungerende individer, der er så forskellige, som dem vi ser på dette lysbillede. [1] De er faktisk begge eliteidrætsfolk. Den høje er basketball-spiller og den lille er jockey. Billedet illustrerer meget flot den enorme fleksibilitet, som findes i et arveligt system, som tillader sådan en variation, og vi må konstatere, at en stor portion ydmyghed er påkrævet over for dette, når vi sammenligner med de styresystemer, som vi mennesker udvikler. Her er det ikke et spørgsmål om at fremstille nogle ens robotter, men her udvikles individer med en fantastisk fleksibilitet inden for det velfungerendes vide rammer.

[1] Billedet der blev vist på konferencen viser to mænd - en meget høj og en lav mand. Billedet er ikke gengivet i rapporten (red.).

Vi har utroligt meget at lære ved at studere dette system, ikke kun vedrørende komplicerede styremekanismer, men også for at forstå den normale og forstyrrede biologiske udvikling. Studiet af arvemassen indebærer en ny mulighed for at forstå alle de forskellige sygdomsprocesser. På grund af den moderne genteknologi har vi, så at sige, fået en vis mulighed for at kigge i instruktionsbogen og dermed lære på en anden måde om menneskets normale udvikling, og om hvad baggrunden er, for at ting går galt. Og det er ikke kun den arvelige baggrund, som vi kan studere på grund af, at vi har fået de nye muligheder; det er også en vej til bedre at undersøge samspillet mellem det indre og ydre miljø. Det er lettere at forstå samspillet med miljøet - livsstilsfaktorer, giftstoffer i vore omgivelser o.s.v., når vi også kan studere det individuelt - i relation til det enkelte individs arvelige situation.

I det store genkortlægningsprojekt, som nu foregår verden over, finder man flere og flere gener, og i løbet af de næste 5-10 år vil vi få adgang til praktisk taget alle menneskets arveanlæg. Dette giver os mulighed for at studere - for det enkelte arveanlægs vedkommende - hvad det er for variationer, som findes, og hvilke af de her variationer og regulære skader, som man opdager i arveanlæggene, som har betydning for udvikling af forskellige typer af sygdomme. Det er ikke kun de klassiske alvorlige arvelige sygdomme, som vi nu taler om - disse sjældne sygdomme, som nedarves på regelmæssig måde, sådan at den, der er bærer af et beskadiget arveanlæg, får en vis sygdom, eller sådan at sygdom opstår, når begge arveanlæg af en vis type er beskadiget. Nu drejer det sig også om alle de tusindvis af forandringer i arveanlæggene og varianter af arveanlæg, som vi finder ud af har betydning for udvikling af det, vi tidligere slet ikke betragtede som arvelige sygdomme, nemlig de store folkesygdomme. Vi opdager, at visse arveanlæg, under visse specielle omstændigheder, fungerer mindre godt end andre, og det

betyder, at hvis man har sådan et arveanlæg, så har man en højere tilbøjelighed til at udvikle sygdom af en eller anden type - og det kan som sagt dreje sig om en af de store folkesygdomme som f.eks. hjerte-kar sygdom, kræft osv. Når vi begynder at gå i detaljer og studerer de enkelte arveanlæg, opdager vi også, at vi alle er bærere af mindre velfungerende og endda helt ødelagte arveanlæg, så det er ikke noget, som kun gælder en lille gruppe af dem, vi tidligere kaldte arveligt syge. Vi sidder således alle i samme båd. Vi har mange ødelagte arveanlæg i vores arvemasse, men i de fleste tilfælde spiller det ikke nogen rolle - i hvert fald ikke i begyndelsen af vores liv - for systemet er så robust, at det kan kompensere for alle disse forskellige problemer. Det er oftest først senere i vores liv, de begynder at slå igennem, og vi udvikler de store folkesygdomme, delvis på den baggrund, at vi har nogle mindre velfungerende arveanlæg, men selvfølgelig også på den baggrund, at der er miljøfaktorer, usund levevis og lignende, som udløser og/eller accelererer processen. Dette betyder, at når vi begynder at forstå det hele lidt mere i detaljer, så kan vi begynde på at individualisere vores måde at forebygge og behandle sygdom på. Det er nærmest en selvfølge, at vi ikke allesammen skal have den samme forebyggelse og behandling. Det er afgørende, hvad vi har for en konstitution - hvilken tilbøjelighed vi har til at udvikle sygdommen - for hvor effektiv en vis forebyggelse og behandling bliver.

Ligesom det er absurd at tænke sig, at vi skulle lave alt tøj ens, så alle skulle gå i en standardstørrelse, når vi nu er så forskellige som billedet viser, så er det egentlig en absurditet, at vi i dag laver sygdomsbehandlingen forholdsvis ens. Her tror jeg, at udviklingen - i takt med den større forståelse - vil gå hen imod en mere individualiseret behandling, og at vi også bliver nødt til at udvide snarere end indskrænke normalitetsbegrebet, fordi vi får synliggjort den fantastiske variation og må lære at indse, at den her variation også er vores styrke. Alle de ideer om, at man skal bruge disse nye teknikker til at opdyrke den ene eller den anden egenskab er for mig at se grundlæggende forkerte, fordi det er variationen, som er styrken, og ensretning, ifølge erfaringer fra andre biologiske systemer, oftest indebærer en svækkelse af arten.

Foruden at vi har nogle beskadigede arveanlæg, som vi har arvet, så opstår der hele tiden nye genetiske skader. Vi ved, at der foregår mutationer i befolkningen hele tiden, og nogen af dem vil senere nedarves, men de fleste af de skader, der opstår, opstår i vore kropsceller, og der opstår i titusindvis af skader i hver enkelt af de tusindvis af milliarder af celler, som vi har - hver eneste dag! Det er altså en fuldstændig fantastisk mængde skader, som opstår i vores krop. De fleste af skaderne reparerer cellerne med effektive reparationsmekanismer, men ingenting er jo absolut, så nogle skader bliver hele tiden hængende, og det betyder faktisk, at i en midaldrende krop som min er der formentlig ikke en eneste af cellerne, som er fuldstændigt "normal" - d.v.s. som har eksakt den arvemasse, jeg havde, da jeg var en befrugtet ægcelle. Man kan så spørge sig, hvordan kan det så lade sig gøre - når jeg nu ikke har en eneste "perfekt" celle - at jeg fungerer rimeligt godt og ikke er langtidsindlagt på intensivafdeling.

Det siger noget om systemets styrke, at det er så fantastisk robust og fleksibelt, at det kan håndtere alle disse celler, som har det ene eller andet problem. Der findes et overskud i systemet, som er formidabelt, og det er det, der gør, at vi overhovedet kan drive lægekunst. Hvis man tænker på, hvad det er vi gør, når vi på en ret grov måde giver lægemidler, som er nogle kunstige, ofte giftige, stoffer i forholdsvis store doser, er det imponerende at vi alligevel kan opnå et rimeligt behandlingsresultat - med mere eller mindre bivirkning, men dog et behandlingsresultat. Det viser, hvordan menneskets krop har en evne til at tilpasse sig ekstreme ting.

Organismen har, som sagt, specielt en evne til at tilpasse sig dårligt fungerende eller nye arveanlæg, fordi alle cellerne i kroppen har mange forandrede arveanlæg, så systemet er udviklet til at kunne klare denne situation. Dette gør det naturligtvis specielt attraktivt, nu hvor vi har fået adgang til vore arveanlæg, at bruge netop dem til behandling - genterapi. Det er jo faktisk kroppens egne metoder, vi udnytter. Nogen har endda kaldt det "en grøn terapi", fordi man bruger vore egne "naturlægemedler", nemlig vore arveanlæg, til at opnå en effekt. D.v.s. man udnytter kroppens egne mekanismer ved at bruge arveanlæg, som kroppen normalt har en "erfaring" i at håndtere. Hvis man ikke kan gøre det helt korrekt, som man har tænkt det, så findes der en stor kapacitet i kroppen til at kompensere for det. Vi har også set, at i de første 100 kliniske eksperimenter, som er foretaget på det her område, så er det generelt sådan, at der ikke er rapporteret direkte bivirkninger, og heller ikke i dyreforsøg ser det ud som om gener og DNA er særligt giftige som lægemidler. Cellerne kan sagtens optage store mængder DNA og fungere

videre, og selv om nogle af cellerne skulle få for meget, så har kroppen en evne til at kompensere for det, sådan at de celler bliver erstattet af andre, som fungerer bedre. Man kan også se det på, at cellerne forsvarer sig imod de gener, som vi pådutter dem. Der findes en tendens til, at de her gener, som vi sætter ind, så at sige bremses, hvis det er for meget. Det er faktisk et af problemerne, når man skal opnå en langtidseffekt af genterapi, at kroppens celler har en tendens til - efter en tid - at inaktivere det fremmede DNA, eller fjerne arveanlæggene, så de forsvinder ud af systemet.

Dette problem kan også ses som en fordel, især fordi risikoen for langtidsbivirkninger mindskes. Hvis det kun er en temporær effekt man får, og kroppen derefter fjerner disse gener, som man har overført - eller inaktiverer dem, således at de kun virker i en kort periode, ligesom almindelige lægemidler virker - vil lægemiddelfirmaerne godt kunne lide denne ide, for det betyder jo, at man skal behandle igen og igen, hvis man skal opnå en langtidseffekt. Det er sikkert ikke så dårlig en ide, også ud fra et lægeligt synspunkt, at man gør det på den måde, fordi det giver en bedre mulighed for at kontrollere systemet, man kan prøve at se, hvordan det går, og så prøve igen. Det er jo den måde, man normalt arbejder med de traditionelle lægemidler på. De mest optimistiske forestiller sig derfor, at gener bliver et lægemiddel, man køber i hætteglas i fremtiden, og som kan bruges af praktiserende læger på samme måde som traditionelle lægemidler, og de siger så også, at hvis den udvikling sker, så vil genterapi indebære en billigere behandling snarere end en økonomisk belastende udvikling af vores behandlingsmuligheder.

Selvfølgelig skal det også siges først som sidst, at indtil nu er det meget få positive resultater, som er kommet ud af de første forsøg. Det er åbenbart ikke så let at opnå behandlingseffekter med gener, men efterhånden som vi lærer mere, så må mulighederne blive større, så jeg er i hvert fald optimistisk selvom tidsperspektivet er langt. Jeg mener, at vi må håndtere den her nye teknologi på samme måde som anden ny medicinsk teknologi - introducere den gradvist, og hele tiden vurdere fordelene mod de ulemper eller bivirkninger, som man selvfølgelig vil opdage også i dette tilfælde ligesom man gør det i alle andre sammenhænge. Jeg mener ikke, det er mere etisk problematisk at begynde med genterapi på kropsceller end at introducere en hvilken som helst anden type ny medicinsk behandling. Gener er ikke i den forstand noget af Gud givet, som vi ikke må manipulere med i vores celler; de forandres hele tiden af sig selv, og kroppen er gearret til at håndtere gener, som er anderledes, end de oprindeligt var.

Til slut vil jeg komme ind på de ideer, som er fremført, om også at behandle befrugtede æg og embryoner med den hensigt, at de forandringer man har opnået føres videre til kønscellerne og altså kan blive nedarvet til kommende generationer. Det er blevet fremført i tidligere indlæg, at der ikke er noget større behov herfor, og at teknikkerne ikke duer i dag. Men jeg vil også gerne sige, at jeg opfatter det som uacceptabelt af andre grunde, fordi det åbner op for en manipulation, som jeg tror, det bliver utroligt svært at styre. Jeg har endvidere den personlige, følelsesmæssige holdning, at det er vigtigt, at vi ikke manipulerer med al natur; at vi erkender at det naturlige, som er opstået spontant ved udviklingen af liv har en stor "herlighedsværdi". Jeg tror, mennesket har det dårligt i et samfund eller i en verden, hvor alting er manipuleret i den ene eller den anden retning. Dette er et fundamentalt argument imod ideer om, at vi på basis af en eller anden kortsigtet mening om, hvad der er værdifuldt, åbner op for en målrettet manipulation af menneskets arvemasse, som nedarves til kommende generationer. Man kan jo kigge sig lidt omkring og se, hvad der kommer ud af den her type af manipulation, f.eks. ved udvikling af specielle hunderacer. For mig er det helt klart, at den usleste ulv har en helt anden herlighedsværdi end den mest prisbelønnede mobs.

En patientsynsvinkel på genterapien.

Hvordan vil anvendelsen af genterapi påvirke vores opfattelse af sygdom? Patientrettigheder i forbindelse med genterapi.

Af Hanne Wendel Tybkjær, sekretariatschef, Landsforeningen til Bekæmpelse af Cystisk Fibrose.

Lægpanelet har stillet mig tre spørgsmål, som har følgende hovedoverskrifter:

- Hvilke etiske/moralske grunde er der for/imod genterapi
- på køns- og kropsceller?

Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn?

Hvordan sikres patientens rettigheder i forbindelse med genterapi?

og jeg skal prøve at besvare disse med baggrund i Cystisk Fibrose-gruppens syn på genterapi.

I talrige artikler i Cystisk fibrose-foreningens blade og pjecer omtales forhåbninger om at opnå denne behandling engang, og man kan spørge: *Hvorfor er CF-gruppen så ivrig efter genterapi?*

Svaret er, at det er vi, fordi CF-patienter i mange år har drømt om at opnå en egentlig årsagsbehandling, og ikke blot som nu, hvor man kun kan søge at lindre **symptomerne**. Jagten på CF-genet startede i 1985, men det tog 4 år at finde "nålen i høstakken". Med gen-fundet blev man klar over, at det, som CF-patienter mangler i cellerne, er et protein med betegnelsen CFTR - hvilket er forkortelsen for **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembrane **R**egulator Protein.

Dette protein mangler i byggestene hos CF-patienter, blot fordi der i et gen er sket et udfald af et enkelt basepar på position delta-F508. De fleste af os her i dette lokale har CFTR i vore celler, mens patienter med cystisk fibrose mangler dette protein. Og denne lille mangel har store og alvorlige konsekvenser for disse patienter.

CF-genet blev opdaget af en gruppe på tre forskere, som arbejdede tæt sammen i 'jagten på CF-genet', nemlig Lap-Chee Tsui og John R. Riordan, Canada, og Francis S. Collins, USA. I 1985 ledte en dansk forsker, Hans Eiberg, Panuminstituttet, forskerne på sporet af CF-genet, da han påpegede, at CF-genet formentlig skulle søges på kromosom nr. 7. Og fire år efter - den 22. august 1989 - kom endelig beskeden, at CF-genet nu var fundet og isoleret.

Francis Collins har senere beskrevet denne gen-jagt som at zoome sig ind på et problem, og på en amerikansk konference om cystisk fibrose illustrerede han det med en serie på ti lysbilleder, som Francis Collins beredvilligt har sendt til mig til denne konference. Det første billede viser, at set fra det ydre rum ser alle planeter og stjerner ens ud, - men jo tættere man kommer, jo mere får man viden om. Pludselig kan man ane en kystlinie, - og sidste billede i serien viser et ungt par, som ligger på en græsplæne i Chicago og får en middagslur. Francis Collins kalder serien: The Power of Ten, og den illustrerer den viden, forskere kan opnå, når de får mulighed for at arbejde med og trænge ind i et problem.

CF omtales ofte som en modelsygdom for, hvorledes man håndterer den nye genteknologiske viden. En af grundene er sikkert, at CF-gen-fundet fandt sted på næsten samme tidspunkt, som EU ved rådsbeslutning af 29. juni 1990 besluttede at iværksætte Genom-Kortlægnings-Programmet, The CEC Programme Human Genome Analysis, hvorved man vil kortlægge alle **menneskets** gener. (Som regel omtales dette som *menneskelige* gener, - forhåbentlig kan det lykkes at bortluge denne sprogfejl og i stedet tale om *menneskets* gener - el. *menneskegener*.)

Det skal tilføjes, at EU-vicepræsident Pandolfi med kommissionens støtte og med en EU-Parlamentetsbevilling samtidig nedsatte en etisk 'overvågningskomite' med navnet: **ESLA** - The Working-group on the **E**thical, **S**ocial and **L**egal **A**spects of Human Genome Analysis, for at analysere og beskrive de etiske, sociale og juridiske aspekter ved kortlægningsprogrammet. Jeg har som patientrepræsentant været medlem af gruppen siden 1989 og sluttede funktionen i tirsdags, den 19. september 1995, med en konference, der blev afholdt i Bruxelles.

Fra rækken af spørgsmål fra lægpanelet vil jeg først tage fat på det desværre varme emne - kønscelleterapi - i håb om kunne bidrage til, at emnet hurtigt må fjernes fra debatten og blive uinteressant.

Efter min opfattelse bruges der alt for mange kræfter på det, som er så lidet aktuelt, men som næsten overskygger genterapiens muligheder, og jeg håber, at det må lykkes at fjerne skrækken for, at en 'glidebaneeffekt' skulle føre til næsten automatisk indførelse af kønscelleterapi. Til det formål vil jeg låne ord fra den engelske emeritus professor i teologi, G.R. Dunstan, som er medlem af ESLA.

På en europæisk Cystisk Fibrose-konference i København i 1991 holdt professor Dunstan et foredrag i en session om etik. Han kaldte sit indlæg:

Clinical Genetics: Genome Mapping: Gene Therapy. An Ethical Sequence,

og om kønscelleterapi sagde professor Dunstan, at det på det nuværende tidspunkt - og formentlig i mange år frem - ikke kan lade sig gøre, da man overhovedet ikke ved, hvordan man skal indføre genet i kønscellerne, eller hvordan man skal kontrollere konsekvenserne heraf.

Dette stemmer ganske overens med ESLA-gruppens udtalelser, som foreligger i en rapport dateret 31. december 1991, hvor ESLA-gruppen udtaler:

The (ESLA) Working Group considers that germ line gene therapy cannot and indeed should not be undertaken at present and for the foreseeable future.

ESLA-Report of 31 December 1991.

Samme holdning - formuleret som et forbud - fremgår af Europarådets udkast til en 'Bioetik-konvention', som blev præsenteret i juli 1994, hvori det hedder:

An intervention on the human genome may only be undertaken for preventive, therapeutic or diagnostic purposes and as long as the aim is not to interfere with the germ cell line.

Bioethics Convention (Draft), July 1994.

Dette viser, at man - også i Europa - har gjort sig overvejelser, og holdningen udtrykkes også af mange forskere. Måske det en dag viser sig muligt ved sikker og effektiv kønscelleterapi helt at kunne fjerne en nedarvet fejl fra en families eller en gruppes arvemasse. Men da det overhovedet ikke kan lade sig gøre nu, er det også både min - og Cystisk Fibrose-foreningens opfattelse, at der for nuværende absolut ikke er hverken etisk eller moralsk grundlag for at foretage behandling på kønscelleniveau.

Heri er også den danske Sundhedsstyrelse enig, idet det af publikationen "Gener-Sygdom-Mennesker", udgivet i april 1995, fremgår:

Sundhedsstyrelsen vurderer, at genterapi på kønsceller/tidligt befrugtede æg ikke overvejes iværksat og heller ikke bør finde sted på metodernes nuværende udviklingstrin.

Gener, Sygdom, Mennesker. Sundhedsstyrelsen (1995).

Jeg håber, at de mange tilkendegivelser om det uønskelige - og umulige - i kønscelleterapi kan bevirke, at debatten ophører med at fokusere på denne skrækvision. Vi spilder masser af god tid hermed. Og det fjerner os fra det, som **kan** hjælpe menneskeheden, nemlig somatisk genterapi - behandling på kropscelleniveau, som vi til gengæld finder, at der er mange gode etiske/moralske grunde til at indføre - også i Danmark. Vanskelighederne ved kønscelleterapi - både de tekniske og de etiske - kan vi således lade ligge - og formentlig overlade det til fremtidige generationer.

Jeg skal dog alligevel prøve at besvare et andet af panelets spørgsmål, - nemlig om indførelse af genterapi på kropsceller kunne have konsekvenser, som medfører, at det vil være uetisk at sige nej til genterapi på kønsceller?

Dette får mig til at stille et modspørgsmål:

Hvem er det, der kunne risikere at opføre sig uetisk ved at sige nej til kønscelleterapi? Er det **samfundet**, som vil forhindre genterapi på kønsceller? Eller er det **forældreparret**, der opfører sig uetisk ved at sige nej til kønscelleterapi på det barn, de venter? - og uetisk mod hvem?

Jeg foreslår, at vi blot gentager, at kønscelleterapi ikke kommer på tale nu - uanset hvilke bevæggrunde og overvejelser der måtte foreligge.

Der blev samtidig spurgt, om genterapi, kun på kropsceller, kunne betyde, at visse arvelige sygdomme bliver mere udbredt?

Her er det vigtigt at gøre opmærksom på, at øget udbredelse af arvelige sygdomme absolut ikke er et fænomen, som er specielt afledt af genterapi. Øget udbredelse af arvelige sygdomme sker jo allerede ved behandling af mange sygdomme efter de kendte og gængse principper for sygdomsbehandling, - sygdomme, hvor patienter tidligere kun havde ringe håb om overlevelse.

Enhver forbedret sygdomsbehandling - også ved hjælp af genterapi - betyder mulighed for øget udbredelse af en konkret sygdom, - det er **ikke** et begreb, som genterapi isoleret skal have skyld for. Udbredelse af en sygdom kan bedst undgås ved befolkningsscreening. Et tilbud om befolkningsscreening for at opspore anlægshæbende for en given alvorlig arvelig sygdom vil kunne modvirke udbredelse af sygdommen - og degenerering af arvemassen, hvis det er det, befolkningen vil.

Forhåbentlig bliver det snart tilladt i Danmark at udføre præimplantationsdiagnostik. Dette sker ved en kunstig befrugtning med forældreparrets egne 'materialer', æg og sæd. Når de befrugtede anlæg er ca. 8 celler store, kan man foretage genetisk undersøgelse og fastslå, hvilke af disse anlæg der har sygdommen, og hvilke der ikke har. Herefter indfører man kun fosteranlæggene uden sygdomsanlæg i livmoderen.

Og hvis kønscelleterapi skulle udføres, da blev det formentlig på 8-cellestadiet. Præimplantationsdiagnostik forventes derfor helt at overflødiggøre den frygtede kønscelleterapi, og teknikken blev allerede i 1991 omtalt af den tidligere omtalte engelske teolog, professor Dunstan, som et meget mere nærværende og sandsynligt middel end den fjerne kønscelleterapi. Hvorfor skulle man dog manipulere med det befrugtede anlæg, når man kan nøjes med at fjerne det defekte anlæg?

Jeg håber, at kønscelle-problematikken kan udgå af diskussionen, hvorefter vi kan tage fat på genterapi på kropsceller - somatisk genterapi. Men også her er der desværre endnu et skræmmebillede, - nemlig, om genterapi på kropsceller også skal bruges til udvikling/forbedring af normalegenskaber?

Atter vil jeg låne ord fra professor Dunstan's foredrag i København i 1991, hvor han omtalte genterapiens daværende stade, som i øvrigt ikke adskiller sig meget fra 1995-situationen, når det drejer sig om at opnå egentlig patientbehandling.

Professor G. R. Dunstan opfordrede til, at det (i 1991) "nu burde være en etisk opgave at afpolarisere den offentlige debat om genterapi og bringe debatten til et realistisk niveau med hensyn til behandlingens rent praktiske muligheder". Han hentydede her til de grandiose, de svulstige forestillinger om at forbedre særligt udvalgte egenskaber hos mennesket, såsom at udvikle super-atleter eller personer med stærkt forøget intelligens - og han tilføjede, at dette bidrog til en ophidset stemning i befolkningen - med forhåbninger og med skrækvisioner - som ligger langt udenfor teknikkens hensigt og forventninger.

De ansvarlige for det, vi i CF-kredse plejer at kalde 'Frankenstein-Monster-Teknologien' og den dermed ophedede debat, er de personer og grupper, som i følge professor Dunstan ganske overser - bevidst eller ubevidst, - at genetikken er alt for kompleks - og der er umådeligt mange tekniske forhindringer at overvinde, før man overhovedet kan forestille sig at forbedre normalegenskaber.

Men i princippet er genterapi efter Cystisk Fibrose-patienternes opfattelse et middel til at behandle alvorlige sygdomme - og ikke en 'forbedringskur'. Lad derfor svaret på ændring af normalegenskaber være et klart NEJ - og

hjælp i stedet de mange patienter med alvorlige, behandlingskrævende sygdomme med at få udviklet en effektiv genterapi på kropsceller til sygdomsbekæmpelse og behandling.

Er det i alle tilfælde vores 'samaritanske pligt' at hjælpe vores medmennesker med alle til rådighed stående midler også ved hjælp af genterapi?

Sådan lød spørgsmålet, og generelt set er det efter min opfattelse i alle tilfælde vores pligt at hjælpe vore medmennesker, - vel at mærke, hvis det vi hjælper med er noget godt. Og genterapi på kropsceller, **når** det bliver en færdigudviklet og testet behandling, er godt for mange sygdomme, hvor der ikke findes anden effektiv behandlingsmulighed.

Og når vi betragter det fra en etisk synsvinkel, kan vi ganske undlade at diskutere det økonomiske aspekt - det skal vi ikke blande sammen med etikken. Men hvis årsagen til spørgsmålet er økonomi, så behøver vi blot at erindre, at også traditionel medicinsk behandling kan være dyr. Blandt andet cystisk fibrose er uhyre omkostningskrævende, og det gælder også visse andre sygdomme. Her kan vi i stedet stille spørgsmålet, om samfundet har afsat tilstrækkelige ressourcer til sundhedssektoren?- eller skal vi måske til at omfordele og budgettere anderledes med hensyn til de økonomiske ressourcer? Hvordan skal samfundets prioritere f.eks. veje og broer i forhold til behandling af syge?

Efter min opfattelse er sundhedssektoren udsultet, men det opdager vi jo først, når vi selv står med et behandlingsbehov - for os selv eller vore nærmeste. Jeg mener i de seneste dage at have hørt, at en politiker i et amt opdagede, hvor svært det var at komme igennem til vagtlægen på telefonen, - men det siges, at dette forhold nu er blev ændret.

Vil genterapi påvirke vores menneskesyn? blev der spurgt, - hvad med vores opfattelse af sygdom - og påvirker genterapi normalbegreber?

Jeg håber, at det er klart, at CF-gruppen ikke anser genterapi på kropsceller som hokuspokus. Det er bare en anden behandlingsform. Eller som en patient udtrykte det i en TV-udsendelse: "Du/I har noget, som jeg også gerne ville have haft."

Vi kan faktisk tale om genterapi som en grøn behandling, da det er mere miljøvenligt mod kroppen og omgivelserne at bruge menneskeceller - på den naturlige måde, hvorpå cellen fungerer. Genterapi er **ikke** magi.

Ønsket om et godt helbred er fremherskende i befolkningen, hvor en stor del bruger mange kræfter og midler på at holde sig i form. Tænk blot på helsestudier og den kolossalt store omsætning i forretningslivet med helsekost, helseprodukter, helsebehandlinger og meget mere. Det, der driver befolkningen, er ønsket om en perfekt krop - en sund sjæl i et sundt legeme. Fitness - næsten for enhver pris. Og WHO har erklæret SUNDHED FOR ALLE ÅR 2000.

Når man iagttager de anstrengelser, befolkningen udøver for at opnå bedre helbred, tør jeg påstå, at mennesker stræber efter godt helbred som det normale. Vi går jo også til læge, når vi er syge - for at blive helbredte. I den forbindelse er genterapi bare et nyt lægemiddel på linie med anden medicin - og påvirker således ikke på særlig eller ny vis vort menneskesyn.

Vi har i denne sommer i pressen kunnet læse om "genterapi af hårceller i kampen mod gråt hår". Det er tankevækkende, at denne nyhed fandt vej til et stort antal dagblade. De ved, hvad der sælger! Måske kunne dette flytte en del forretning fra frisørerne til hospitalssektoren, - eller mon fremtidens frisører skal have udvidet uddannelsen med en kursus i genterapi? Spøg til side - men det er igen et eksempel på, at genterapi kunne vise sig at være blot et nyt middel i frisørfagets farveudvalg - og således ikke er en ny påvirkning af menneskers normalbegreber. Og jeg regner med fortsat selv at skulle betale for min hårfarve.

Og der er spørgsmålet, hvorvidt vi fralægger os ansvaret for krop og adfærd - og giver generne skylden.

De arme gener, - de får nu skyld for meget. Vi har i mange år kendt begrebet at arve noget fra forældre og tidligere generationer, hvadenten det drejer sig om udseende, migræne eller temperament. Men det er, som om det hele er blevet lidt mystisk. Og mystikken indtraf, da arvemassen fik navn, efter at Watson og Cricks i 1953 opdagede DNA og derefter i detaljer kunne beskrive arvemassen.

Menneskeheden har kendt begrebet arv længe før 1953 - og vi har altid kunnet give arven skylden. Det er ikke noget nyt, som er affødt af ordet 'gener'.

Er der særlige behov for at sikre patientens rettigheder i forbindelse med genterapi? - er det informerede samtykke tilstrækkeligt - er der behov for en patientvejleder?

Jeg må gentage, at genterapi på kropsceller opfattes som en ny, bedre behandlingsmetode, hvormed man forhåbentligt kan blive i stand til at behandle ikke blot sygdommens symptomer, men selve sygdommens årsag. Det er ikke hokuspokus, men en behandling, som bør introduceres via de sædvanlige kanaler for behandlingsforsøg -nemlig Det Videnskabetiske Komitesystem.

Jeg aner angsten og frygten i spørgsmålet - om at sikre patienterne ret til frit at vælge mellem genterapi(behandling) og andre behandlingsformer. Patienter har altid ret til at afslå en behandling. Behandling er et tilbud, og jeg har ikke fantasi til at forestille mig, hvem der skulle kunne gennemtrumfe, at en patient skal behandles med genterapi mod sin vilje.

Hvordan er børn/fostre stillet i forhold til denne lovgivning?

Hvad børn angår, er der klare regler for, at det er forældrene, som på barnets vegne afgiver informeret samtykke. Med hensyn til fostre låner jeg endnu engang ord fra professor G. R. Dunstan fra UK - og deler ganske hans opfattelse, at - hvad der ikke er tilstede, - what is not yet in being - kan heller ikke forbindes med begreber som ret, valg og samtykke. Ingen af os har jo heller givet samtykke til vor undfangelse.

Spørgsmålet om patienters DNA-profil og andre helbredsoplysninger finder jeg ikke hænger specielt sammen med genterapi, men hører hjemme under beskyttelse af følsomme oplysninger, og dette emne er nok for omfattende til at kunne nås indenfor den tildelte taletid i dag.

Som afslutning vil jeg tillade mig at nævne, at jeg tror og håber, at de mange tvivlsspørgsmål, som panelet har givet udtryk for, vil være besvarede, allerede når næste generation forlader skolen. Skoleungdommen i folkeskolen, gymnasier og andre uddannelsesinstitutioner rekvirerer nemlig store mængder oplysninger også fra vor organisation til brug ved elevernes biologiopgaver, hvor genetik er på dagsordenen. Også den yngste generation er velinformeret.

Det så jeg et eksempel på i slutningen af 1994. November-nummeret af ONKEL JOAKIM, som udgives af Serieforlaget/Egmont Gruppen, indeholdt spændende læsning for de mindste. En historie, der gik over 29 sider, berettede om, at Onkel Joakim så gerne ville vinde årets konkurrence om den bedste bomuldshøst, men en grum fjende havde sørget for, at hans marker var inficeret med en væmmelig larve, som spiste planterne.

Onkel Joakim opsøgte derfor Georg Gearløs og bad om hans hjælp, og efter mange overvejelser mente Georg Gearløs, at man kunne forsøge med den nyeste bioteknologi....gensplejsning. Han havde heldigvis udvundet anti-larve-gener af en bakterie. Og Georg Gearløs fik hjælp af Rip, Rap og Rup, som blev videnskabelige rådgivere, for de havde lært biologi i skolen. De blev omdannet til små gen-færger og bevægede sig rundt i cytoplasmaet og talte hjemmevante om kromosomer, enzymer, cellemembraner og cellekernen. Da de fandt det rette sted på DNA-tråden, blev der skåret over, splejset, indsat nye gener. Anti-larvegenerne kom på plads og blev en del af DNA-molekylet - og virkede.

Den spændende historie endte med, at Onkel Joakim vandt den eftertragtede pris og en check på 1 million kroner, som han - hjulpet på vej af de andre - omsider besluttede sig til at skænke til gen-forskningen, for "det er vigtigt,

at der bliver forsket meget i det".

Denne historie kan sammenholdes med cystisk fibrose-patienternes største ønske, som er, at gen-forskerne får ro og mulighed for at udviklet en egnet vektor/transportmekanisme - en gen-færge - til at bringe CF-genet ind i cellerne.

I USA og England er der foretaget flere genterapiforsøg på cystisk fibrose-patienter, men en af de anvendte 'gen-færger' - adeno-virus - volder problemer, da den forårsager infektion.

Der er derfor behov for økonomiske midler til fortsat forskning, hvis vi skal gøre os håb om en både sikker og effektiv 'gen-færge'. Men allermest er der behov for, at forskerne får ro og fred til at fortsætte deres arbejde for at nå frem til en effektiv årsagsbehandling til gavn for patienterne. Og dette kan kun lade sig gøre takket være frivillige forsøgspersoner, som tilbyder at medvirke i disse tidlige forsøg. Vi udtrykker derfor vor dybeste taknemlighed og respekt overfor de talrige amerikanske og engelske cystisk fibrose-patienter, som stiller sig til rådighed i disse forsøg. De er alle så alvorligt syge, at de slet ikke kan gøre sig håb om selv at få gevinst af den fremtidige behandling. De gør det udelukkende for at hjælpe yngre medpatienter, som forhåbentlig kan få nytte heraf.

Genterapi og menneskesyn - og sikring af patientens rettigheder

Af Kirsten Rasmussen, overlæge, Odense Universitetshospital, Sektion for Klinisk Genetik

Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores opfattelse af sygdom?

Hertil må man spørge, hvad er sygdom? Vurderet på biologisk baggrund vil afvigende eller manglende funktion af forskellige organer og legemlige processer betegnes som sygdom og er som oftest kombineret med, at personen med den påvirkede organisme erfarer indvirkningen på sit funktionsniveau og velbefindende.

Hvis sygdom alene skal defineres og beskrives ud fra den biologiske baggrund, vil der straks opstå vanskeligheder, da der fortsat mangler meget viden om mange sygdommes baggrund, men også fordi en stigende erkendelse af biologisk variation gør sygdomsgrænsning vanskeligere. En erkendelse, der ikke mindst hænger sammen med udforskningen af menneskets genom. Derimod vil det enkelte menneskes opfattelse af, om vedkommende føler sig syg eller ej, være særdeles håndgribeligt for mennesket selv og være afgørende for dets funktioner og dermed muligheder for at skabe et godt liv. Sygdomme skal behandles, det er vores fælles ultimative mål med at have et sundhedsvæsen og indgangen til at søge behandling for den enkelte vil være symptomer på eller følelse af sygdom.

Der vil stilles forventning til udredning og vurdering af mulig behandling med det formål at kurere eller mindske lidelse, så den enkelte kan føle sig rask eller mindre belastet af sine symptomer. Efterspørgslen efter behandling af såvel alvorlige som mindre alvorlige sygdomme vil derfor også have et moment af individualitet. Genterapi forventes at blive et behandlingsalternativ eller et nyt terapitilbud ved en række sygelige tilstande og ønsket om anvendelse vil derfor som al anden behandling være underlagt det ovenfor omtalte individuelle behov.

Vil anvendelse af genterapi påvirke menneskenes normalbegreber (normal/unormal)?

Vores opfattelse af hvad der er normalt er både fælles og individuelt, og er bestandigt under ændring, afhængig af modefænomener og idealforestillinger. Inden for genetikken har vi siden fosterdiagnostik har været muligt,

deltaget i diskussionen om grænsedragning mellem hvad der er sygeligt og hvad der er normalt, uden at det er lykket at fastsætte en grænse. Erfaringerne fra familiers brug af fosterdiagnostik ved familiær genetiske sygdomme eller tilstande peger på en meget individuel stillingtagen til hvad man opfatter som tilstand eller forhold, der bør gribes ind over for eller ændres på. Tilstande, der for nogle er helt banale, kan være forbundet med stor lidelse hos andre, og hos de sidste vil ønsket om en indgriben kunne være massivt. Jeg vil forvente at på de områder, hvor genterapimulighed udvikles, vil brug af dem blive på samme måde.

Efter nogens opfattelse vil muligheden derfor påvirke vores normalbegreber, og det både etiske og praktiske dilemma, som ikke er nyt, med grænsedragningen mellem det alvorlige og det normale, vil også blive forstærket af de genterapeutiske muligheder.

Vil vi fralægge os ansvaret for vor krop og adfærd (under mottoet: "det er genernes skyld")?

Ja, men hvad nu hvis det virkelig er genernes skyld? Det vil være vigtigt at klarlægge en grænse for hvad den enkelte selv kan øve indflydelse på, så unødigt skyldfølelse og utilstrækkelighedsfølelse kan elimineres og kræfterne bruges på de områder, hvor vi må påtage os et reelt ansvar for vores krop og adfærd. Vi skal ikke glemme, at der uanset øget genetisk viden fortsat vil være en lang række lidelser, der er miljøbetingede og hvor adfærdsregulering vil være det allermest hensigtsmæssige tiltag. Her kan blot nævnes en række hjerte-karlidelser og også nogle af årsagerne til barnløshed.

Hvordan sikres patientens rettigheder i forbindelse med genterapi?

-Vil der være særlige behov for at sikre patientens rettigheder i forbindelse med genterapi eller er den nuværende lov om informeret samtykke tilstrækkelig?

Det er jo ofte sådan, at det ikke er indholdet af den enkelte lov, men dens udmøntelse, der bliver betydende for, om den ønskede hensigt opnås. Loven om informeret samtykke er tilstrækkelig i sin ordlyd, men man bør sikre, at informationen gives af kvalificeret uddannet person, som ikke blot har træning i det rent faglige, men også har dokumenteret evne til formidling af sin faglighed. Ved information om genterapi vil det naturligt kræve en genetisk kyndig person, som kan orientere om behandlingens genetiske baggrund, uanset om det drejer sig om at behandle en genetisk betinget eller ikke genetisk sygdom med denne terapiform. Den genetisk kyndige person vil næppe være den teknisk udførende af terapiformen. Orientering om denne del bør derfor også gives detaljeret af den praktisk udførende.

Kravene er helt analog til informationskravene ved genetisk rådgivningssituation, hvor den genetisk kyndige, foruden at meddele sin egen viden, koordinerer information om behandlings- og handlemuligheder, eksempelvis fosterdiagnostik. Processen kræver tid og ro og må ikke være underlagt det effektivitetskrav, måske endda rentabilitetskrav, som er pålagt langt de fleste kliniske afdelinger.

Mit forslag er derfor, at kliniske genetikere kunne fungere som direkte og koordinerende patientvejledere i genterapispørgsmål.

Hvordan er børn/fostre stillet i forhold til denne lovgivning?

En juridisk holdbar vurdering vil jeg ikke kunne give, men generelt vil børn og især fostre være underlagt moderens/forældrenes vurdering, og behandlingsspørgsmålet være underlagt informeret samtykke af disse. Da det netop drejer sig om behandling, vil en eventuel beslutning om anvendelse af genteknologi ikke kunne udskydes til ungdoms- eller myndighedsalder, som det f.eks. praktiseres ved testning for genetisk anlægstatus.

Skal patienten sikres ret til et frit valg mellem genterapibehandling og andre behandlingsformer?

God lægelig praksis indebærer at oplyse om alle behandlingsalternativer og også informere om mulige følger af ingen behandling. Denne praksis bør også præciseres i forhold til mulig genterapibehandling. Patientens frie valg sikres kun, hvis der gives udførlig information af kyndig(e) person (personer) og at denne (disse) med den særlige indsigt også i den enkelte patients hele baggrund stiller sig til rådighed som diskussionspartner, hvis patienten har ønske eller behov herfor. Eksempelvis indebærer en god genetisk rådgivningssamtale sådanne elementer.

Er der brug for særlige regler omkring anvendelse af oplysninger i patientens DNA-profil i forhold til andre helbredsoplysninger?

Oplysninger om en persons arvemasse vil i et øjebliksbillede ikke nødvendigvis kunne tilføre viden om helbred, som ikke allerede er kendt fra fremtoningspræget. Derimod vil de oplysninger, der er forbundet med risiko for at udvikle symptomer på et senere tidspunkt, kunne indebære, at personen stilles ringere med denne viden end uden. Problemstillingen er jo velkendt fra forsikrings spørgsmål og fra arbejdsmarkedet. Der kunne derfor være grund til grundigt at overveje særlige regler på dette område som supplement til tavshedspligt og oplysningspligt generelt.

Det bør også nævnes, at familiemedlemmer i følge nedarvningens natur har et genfællesskab, og at retten til selvbestemmelse derfor kan blive berørt af dette fællesskab, både således at retten til uvidenhed indirekte omgås af, at nære familiemedlemmer ønsker viden om de fælles gener, og også i situationer hvor ønske om viden ikke kan honoreres uden omgåelse af den enkeltes ret til uvidenhed eller af tavshedspligten. Det sidste forhold gør sig ikke mindst gældende ved vurdering af behov og muligheder for fosterdiagnostik, hvor viden om slægtnings forhold ofte vil være helt afgørende for bedømmelse af risiko og eventuelle analysemuligheder. Som udøvende genetisk rådgiver savner jeg en klarlæggelse af regler for rådgivning ved sådanne forhold, hvilket jeg finder lige så vigtige som fastlæggelse af grænser for brug af genterapi.

Medicinalindustriens forventninger

Christine-Lise Julou, director, Rhône-Poulenc Rorer GenCell

(Indlægget er oversat fra engelsk til dansk)

Genterapiprodukter har i allerhøjeste grad åbnet nye veje for at standse eller helbrede såvel en række genetiske som tilegnede sygdomme. Genterapi forventes dog ikke helt at erstatte eksisterende behandlingsmetoder.

Genterapi vil tilbyde behandling af arvede genetiske sygdomme hvor man går ind direkte i forhold til deres årsag og helbreder eller i det mindste lindrer sygdomme, der skyldes en fejl i et givet gen.

Genterapi forventes at kunne supplere eksisterende behandlingsformer, når sygdomsmekanismen er så kompleks, at tilførslen af et gen ikke er tilstrækkeligt til at kurere sygdommen.

Genterapi vil også tilbyde nye metoder til at vaccinere modtagelige patienter mod forskellige sygdomme.

Vacciner der opstår på baggrund af bioteknologiens fremskridt kan overordnet opdeles i to kategorier:

1) Rekombinant-DNA (rDNA) afledede vacciner

Bygger på bioteknologisk produktion af en tilstrækkelig mængde af det patologiske stof til at sætte gang i kroppens naturlige forsvarssystem. Indikationerne herfor vil være forebyggelse af infektionssygdomme (og følgesygdomme), mavesår, m.v. Sådanne vacciner findes allerede på markedet og har vist sig at være meget

aktive og sikre (eksempel: rekombinant hepatitis B vaccine).

2) Produkter der vil forøge organismens naturlige forsvarssystemer ved, hvor det er nødvendigt, at introducere gener, som giver normale celler større styrke til at bekæmpe sygdommen. Denne terapeutiske strategi er allerede ved at blive udforsket i flere lande.

Genterapien er netop gået over i den kliniske fase, og kliniske forsøg er påbegyndt inden for følgende indikationer:

- forskellige typer cancer
- HIV/AIDS
- cystisk fibrose
- Gauchers sygdom
- alvorlig kombineret immundefekt (Severe Combined Immuno Deficiency, SCID) på grund af adenosin deaminase (ADA)
- Fanconi's anæmi
- arvelig hyperkolesterolæmi

Man regner med, at de første terapiprodukter til behandling af visse cancertyper og visse sjældne monogenetiske sygdomme vil være tilgængelige inden år 2000.

Som allerede nævnt er genterapien meget lovende i behandlingen af sygdomme, der ikke kan behandles med traditionelle metoder. Lige adgang til behandling er sommetider blevet påpeget som et problem, fordi der er blevet udtrykt tvivl om hvor meget genterapi-produkter vil komme til at koste.

Prisen for produkterne skal dække:

- Investeringer i forskning og udvikling af produkterne
- Investeringer i produktionsanlæg: der er tale om særlige faciliteter, udført så det er muligt at arbejde i et lukket miljø, udstyret med højteknologisk apparatur
- Administrative omkostninger

Prisen skal også dække:

- Produktionsomkostninger: produkter som disse fremstilles af højtuddannet personale, der benytter dyre kvalitets råvarer. For at garantere produkternes kvalitet og sikkerhed må der i alle produktionsled laves omfattende og bekostelige kontroller.
- Hospitalsomkostninger: genterapi-produkter skal gives til patienterne på særlige hospitalsafdelinger af højtuddannet personale.

Fremstillingsprisen for et genterapiprodukt vil, som for ethvert andet produkt, afhænge af antallet af involverede patienter. Den erfaring, man får i løbet af forsknings- og udviklingsfasen for ét genterapiprodukt, kan i fremtiden være til gavn for andre meget forskelligartede produkter. (Eksempelvis kan en vektor udviklet til at indføre et givet terapeutisk gen til patienter med sygdom A, meget vel tænkes brugt til at indføre et andet gen til behandling af patienter med sygdom B.)

Forskning indenfor biologi, medicin og medicinske produkter reguleres mere og mere stramt, efterhånden som fremskridtene på disse områder accellererer, og efterhånden som deres individuelle og sociale betydning stiger.

Der er tale om to former for love og regler:

- love og regler vedrørende etiske spørgsmål og beskyttelse af menneskerettigheder,

- love og regler vedrørende de tekniske aspekter af genterapi og kontrollen dermed.

De væsentligste internationale aftaler der vedrører etiske spørgsmål og beskyttelse af menneskerettigheder er:

- Internationale etiske retningslinjer for biomedicinsk forskning, der involverer mennesker som forsøgspersoner (CIOMS, WHO).
- Helsingfors-deklarationen.
- Vejledning (ref. III/3976/88) der udstikker principperne for "God klinisk praksis ved forsøg med medicinske produkter i de Europæiske Fælleskaber".
- Udkast til konvention vedrørende beskyttelse af menneskerettigheder og menneskeværdighed med hensyn til anvendelse af biologi og medicin. Udarbejdet af Styringsgruppen for Bioetik efter retningslinjer givet af Europarådet.

De væsentligste internationale aftaler der vedrører de tekniske og videnskabelige aspekter ved genterapi produkter og kontrollen dermed er:

I relation til de miljømæssige aspekter ved fremstilling og anvendelse af disse produkter:

- "Rådets direktiv af 23. april 1990 om indesluttet anvendelse af genetisk modificerede mikroorganismer" (90/219/EEC),
- "Rådets direktiv af 23. april 1990 om udsætning af genetisk modificerede organismer i miljøet" (90/220/EEC).

I relation til kvalitet, virkning, sikkerhed ved produkterne:

- specifikke WHO direktiver
- "Kommissionens direktiv (91/507/EEC) af 19. juli 1991 om ændring af bilaget til rådets direktiv (75/318/EØF) om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologiske/farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler". Dette direktiv (91/507/EEC) suppleres af detaljerede tekniske vejledninger, som med jævne mellemrum udsendes af Kommissionen. Disse vejledninger indeholder det fælles synspunkt, som eksperterne i medlemslandene har angående de foranstaltninger en medicinalvareproducent bør træffe for at overholde direktivet.

Nogle af disse tekster er meget generelle og vedrører medicinalvareprodukter generelt. Andre er specifikke og vedrører kun bioteknologiske produkter. Et eksempel på en specifik tekst er vejledningen med titlen "Genterapiprodukter - kvalitetsaspekter ved produktion af vektorer og genetisk modificerede somatiske celler" udsendt i december 1994.

Fremskridt inden for biologien generelt og inden for genetisk forskning især kan, ligesom enhver anden teknologi, bruges til nuværende og fremtidige generationers fordel, men kan også misbruges. Lovgivningsmæssige foranstaltninger må, hvor det er nødvendigt, træffes for at sikre, at forskning og medicinske aktiviteter på dette område udføres med respekt for mennesket, både som enkeltperson og som medlem af menneskeheden, og således at der tages behørigt hensyn til hendes/hans værdighed.

Udkastet til den bioetiske konvention udarbejdet af Styringsgruppen for Bioetik (CDBI) fastslår tydeligt (artikel 2) at "menneskets interesser og velfærd skal gå forud for samfundets og videnskabens interesser". I de lande, hvor man på nuværende tidspunkt har opstillet bioetiske regler, foreskriver loven, at indgriben i det menneskelige genom kun kan foretages med forebyggende, terapeutiske eller diagnostiske formål for øje og så længe det ikke er hensigten at påvirke stamcellerne.

Spørgsmålet om patenterbarhed indenfor den genetiske forskning har været genstand for mange kontroverser. Det er nødvendigt med afklaring af nogle få spørgsmål for at undgå misforståelser når emnet diskuteres.

For det første, **opdagelser** inden for genterapi eller ethvert andet teknisk område kan i henhold til **den Europæiske Patentkonvention** (artikel 52 (2)a)EPC) **ikke patenteres**. Medens den blotte opdagelse af et gen ikke kan patenteres, er et isoleret, klonet og karakteriseret gen, som indkoder et terapeutisk protein, ikke en opdagelse, men en patenterbar kemisk forbindelse. En celle, der kunstigt er modificeret in vitro eller ex vivo (dvs. udenfor kroppen) ved indsættelse af et kemisk produkt, som f.eks. et isoleret, klonet og karakteriseret gen, med henblik på at opnå nærmere angivne egenskaber, er ikke en opdagelse. Det er en terapeutisk kemisk forbindelse.

Et virus, der er kunstigt modificeret ved at fjerne visse dele og indsætte gener af interesse i dens genom, er ikke en opdagelse.

Selv om den iagttagelse, at et gen ændres ved en bestemt sygdom, er en opdagelse, er en behandlingsmetode baseret på brugen af den vilde type gen til genetablering af den normale funktion i cellerne ikke en opdagelse

For det andet, **et patent giver ikke ejendomsret** til et produkt. Et patent giver dets ejer ret til **i en begrænset periode at udelukke tredjemand fra kommerciel brug** af den patenterede opfindelse. Patentindehaveren kan ved at udnytte sin ret forhindre konkurrenter i at sælge de samme genterapiprodukter.

Den europæiske biofarmaceutiske industri ønsker at finde frem til, udvikle og markedsføre genterapiprodukter. Det er helt sikkert den bedste måde hurtigt at gøre disse produkter tilgængelige for europæiske patienter, at fremme europæiske videnskabsmænd og at bidrage til udviklingen af medicin. Kommercielle enerettigheder er nødvendige for at finansiere de enorme forskningsomkostninger, der kræves for at finde frem til disse produkter og opmuntre til lokale investeringer.

Genterapien har såvel helbredsmæssige som sociale konsekvenser, og det er derfor rimeligt at sikre offentlig indsigt i dette område.

I alle demokratiske lande fremlægges lovforslag til offentlig debat i parlamentet før der skrives til afstemning herom blandt de folkevalgte. Som allerede nævnt kræves særskilt lovgivning til at håndtere problemerne indenfor biologien generelt og indenfor genetikken i særdeleshed. Disse debatter vil udgøre et godt forum for diskussion.

Resultater af genterapiforskningen offentliggøres sædvanligvis efterhånden som de bliver tilgængelige i videnskabelige tidsskrifter, i tidsskrifter redigeret af patientorganisationer og sommetider i den ikke-faglige presse. Det er meget vigtigt af videnskabelige og etiske grunde at udveksle erfaringer med disse nye terapiformer. Medicinalindustrien er enig i dette synspunkt. Det er imidlertid vigtigt:

- At være præcis og objektiv, når man rapporterer om resultater
- At huske på, at sådanne spørgsmål skal præsenteres med omtanke, således at man ikke skaber for høje forventninger (meget tidlige resultater kan måske ikke senere bekræftes, eller kan måske ikke observeres hos alle patienter, m.v.). Vi anser, at en af de bedste måder til at sikre, at informationerne præsenteres i en passende sammenhæng er ved at involvere de relevante patientorganisationer heri.
- At yde tilstrækkelig beskyttelse mod konkurrenter, som kan tænkes at ville udnytte disse publikationer.

Genteknologi og økonomi - overvejelser med forbehold

Af Marlene Gyldmark, cand.polit., MSc(health econ), PhD. Dansk Sygehus Institut

Indledning

Først vil jeg gerne redegøre for det teoretiske grundlag for besvarelsen af panelets spørgsmål.

Økonomi er læren om husholdning med ressourcer hvor man (via et teoretisk og matematisk apparat) søger at

forklare hvorledes menneskers valg hænger sammen med især en række faktorer af økonomisk art. Da alle valg i princippet indebærer et fravalg (af en eller anden art) er ethvert valg forbundet med omkostninger, idet noget må opgives for at få/opnå noget andet. Alle valg er derfor i den yderste konsekvens økonomiske valg. Dette gør økonomi meget central i samfundet, dets opbygning og i det individuelle menneskes liv.

For at forstå og acceptere dette er det nødvendigt at vide, at omkostningsbegrebet, som det anvendes inden for økonomisk teori, er et meget bredt begreb. I økonomi - modsat regnskabsvæsen og lignende - er omkostninger ikke kun forbundet med en betaling, penge eller rent monetære størrelser. For det første er en omkostning enhver form for ressourceforbrug. Ressourcer er for eksempel tid, viden, frisk luft o.s.v. Men en omkostning er også u håndgribelige ting som smerte, angst, nervøsitet, usikkerhed, tab af selvagtelse o.s.v. Da et givent valg måske ikke resulterer i et tab/fravalg af penge, men i stedet i dårlig samvittighed (for eksempel at vælge at pjække fra skolen) vil dette valg - det vil sige at pjække fra skolen - også være et økonomisk valg, idet det indebærer en omkostning (dårlig samvittighed). Dette kan synes lidt langt fra genteknologi -men det er det faktisk ikke - og det er nødvendigt for at forstå præmisserne for økonomisk tankegang.

Økonomisk teori bygger endvidere på det faktum "at ressourcerne i samfundet er begrænsede".

Vi kan ikke skaffe flere timer i døgnet, og selv om vi forsøger at producere mere og mere, samt at øge værdien af det vi producerer, så er der kun en vis mængde tid, mennesker, udstyr m.m. til vores rådighed. Til gengæld er der et uendeligt antal anvendelsesmuligheder for disse ressourcer, og en uendelig efterspørgsel efter stadig flere ting, tid generelt og mere aktuelt behandlinger for sygdomme. Idealet for mennesket synes altid at have været at blive udødelig med en tilsvarende uendelig mængde goder at forbruge.

Udbud og efterspørgsel står altså ikke mål med hinanden.

Hvad skal vi så gøre med vores begrænsede ressourcer. Her kommer økonomien med et bud. Økonomisk teori siger, at vi skal bruge de midler, vi har til vores rådighed, så godt som muligt. Dette betyder, at vi skal forsøge at opnå så meget som muligt, dvs nytte, tilfredsstillelse, glæde m.v. for de ressourcer, vi har i samfundet. Dermed bør alle handlinger vurderes efter deres omkostninger sat i forhold til de effekter/gevinster, man opnår ved handlingerne. Med andre ord. Hvor meget man skal ofre på en sag, skal stå mål med det, man opnår for sin indsats.

Det er vigtigt at bemærke, at dette er en værdidom. Dette betyder, at der er et udsagn om, hvad man bør gøre. Det er et udsagn, som kan synes uendelig fornuftigt, men det kan tit stå i modsætning til synspunkter om, at der er ting man af andre f.eks. etiske eller lighedsmæssige grunde skal eller ikke skal gøre, og så er det lige meget med konsekvenserne. I økonomien er det konsekvenser af en given handling (i forhold til indsats), som tæller.

Dette var en meget kort introduktion om indholdet i økonomisk tankegang. Jeg mener, at den er nødvendig for at blotlægge grundlaget for de efterfølgende svar, og for at placere økonomiens rolle i sammenhæng med genteknologi.

Som argumenteret ovenfor mener jeg, at økonomi indtager en central rolle i menneskers liv og i samfundets opbygning, og dermed også i debatten om genteknologi. Alligevel mener jeg ikke, at det i dag er de økonomiske spørgsmål, som skal dominere debatten. Grunden er ganske enkel den at genteknologi er et meget komplekst område, og at vi stadig har en megen lille viden om de omkostninger og effekter, som er forbundet med genteknologi. Grundlaget for at udtale sig om de økonomiske konsekvenser er dermed meget spinkelt. (I øvrigt afdækker vi måske nogle omkostninger af ikke monetær karakter i løbet af denne conference).

Hvordan vil genterapi påvirke prioriteringen af de økonomiske ressourcer i sundhedsvæsenet?

I henhold til ovennævnte definition af omkostninger vil jeg her se bort fra ordet økonomiske, og betragte alle ressourcer. De ressourcer, som umiddelbart er interessante at betragte, er udgifter til behandling samt fordeling af en anden knap ressource, nemlig læger (herunder ekspertviden).

Som spørgsmålet er formuleret tages det for givet, at der foretages prioritering af ressourcerne i sundhedsvæsenet. Det gør der også, men på forskellige niveauer. Indførsel af en ny og potentiel meget kostbar behandlingsteknik som genterapi vil helt givet på sigt betyde en omprioritering af ressourcerne i sundhedsvæsenet, og det uanset om der tilføres yderligere ressourcer.

Hvad kan der tænkes at ske med behandlingen på andre områder som følge af indførsel af genterapi?

(I det følgende vil ordet/begrebet genterapi blive benyttet som et udtryk for alle former for intervention overfor gener).

Da genterapi udtrykt som specifikke behandlingstilbud stadig er et uudviklet område, ligger der store udviklingsomkostninger, før der kan etableres behandlinger, som kan forventes at være både klinisk og økonomisk effektive. Vi ved endnu ikke, hvor dyre behandlinger baseret på genterapi vil blive, da det fuldstændigt afhænger af de forskningsresultater man opnår de næste 5-10 år. Før vi når det stade, hvor vi har en bedre idé om hvad en genterapeutisk behandling vil indebære af ressourcer, kan man kun sige at for at udvikle området vil det blive nødvendigt at tilføre yderligere ressourcer til sundhedsvæsenet, eller at skære ned på nogle af de behandlingstilbud som eksisterer i dag. Ressourcerne skal komme et sted fra, så nogle vil altid blive tabere i dette spil. Hvem der bliver taberne ved vi endnu ikke, idet det hovedsageligt (som beslutningsprocesserne er i dag) vil blive politikere som kommer til at tage denne beslutning. Men oplagte tabere er grupper af patienter med de mindre interessante lidelser (ryglidelser og andre "folkesygdomme"), eller svage grupper som de psykisk syge eller de gamle.

Hvordan genteknologien vil påvirke prioriteringen er derfor uvis, men en omfordeling af ressourcer vil finde sted.

Med hensyn til læge- og videnskabskapaciteten - der også antages at være begrænset - vil der også her ske en omfordeling. Genterapien vil tiltrække især de nyuddannede, og formentlig de dygtigste og mest kreative læger. Forskningskapaciteten vil koncentrere sig inden for dette front-line område, dels på grund af behov for dygtige forskere og læger, dels på grund af opprioriteringen med tilhørende tilførsel af penge. Dette betyder naturligt nok, at der vil være mindre lægekapacitet til rådighed for andre behandlingsområder.

Hvor dyr bliver genterapi? Hvad er det, der er dyrt? Hvad er prisen i forhold til traditionel behandling?

Genterapi som etableret behandling eksisterer ikke for tiden i Danmark. Vi ved derfor ikke, hvor dyr genterapi er, og grundlaget, for at udtale sig om de fremtidige omkostninger, er derfor også spinkelt. Genteknologi er endvidere et særdeles komplekst område, som dækker over mange muligheder og mange aspekter. At opstille økonomiske modeller, som kan simulere de fremtidige omkostninger, er vanskeligt og vil være behæftet med så store usikkerheder, at de vil være af begrænset værdi. At opstille en sådan model anser jeg derfor at ligge udenfor denne besvarelse.

Man kan imidlertid forestille sig to scenarier for omkostningsforløbet:

1. Genteknologi udvikler sig til en slags mirakelkur, som på en billig og ufarlig måde (her er mange hensyn at tage) kan skaffe folk med ellers alvorlige sygdomme et længere liv i en bedre sundhedstilstand.
2. Genteknologi udvikler sig til en række højteknologiske områder med mange løfter, omend forbundet med usikkerheder, som bevirker en stigende efterspørgsel efter behandlinger uanset effektivitet, og dermed et stigende pres på ressourcerne og eller eskalerende omkostninger i sundhedsvæsenet.

Hvilket scenario, som bliver det gældende, er næsten umuligt at forudsige, måske med mindre man har en upartisk og detaljeret ekspertviden om genteknologiens muligheder. Der er i dagens sundhedsvæsen eksempler på begge scenarier. Penicillin er eksemplet på en teknologi, som endte med at blive særdeles billig og klinisk og økonomisk effektiv, mens megen kræftbehandling samt intensiv terapi er kostbare højteknologiske områder, som endnu ikke har kunnet dokumentere klinisk effektivitet og slet ikke økonomisk effektivitet.

Vi kan imidlertid prøve at kigge lidt nærmere på de muligheder genteknologien byder på, og - givet en række

forudsætninger - prøve at forudsige nogle tendenser.

Omkostningerne ved genteknologi vil afhænge af en række faktorer:

1. På hvilke områder udføres genteknologi?
2. Hvilke interventionsplan vil man anvende?
3. Hvilke sygdomme drejer det sig om?
4. Hvor god er teknologien?

Ad 1. På hvilke områder udføres genteknologi?

Der kan udføres genteknologi på henholdsvis stamceller og kropsceller (somatisk genterapi). I første tilfælde drejer det sig om at ændre i de arvelige egenskaber. Her vil man koncentrere sig om bestemte sygdomme som nedarves. Udføres genteknologi alene på dette område vil omkostningerne blive relativt mindre, idet det vil være et begrænset antal sygdomme og personer, som vil blive inddraget samt at effekterne vil være vedvarende.

I det andet tilfælde drejer det sig om at intervenere overfor nogle celler, som opfører sig uhensigtsmæssigt. Genterapi på dette område alene kan forventes at blive relativt dyrere, idet det her drejer sig om et stort antal sygdomme og et stort antal patienter.

Ad 2. Hvilke interventionsplan vil man anvende?

Genteknologi kan udføres på forskellige planer:

1. Gen-identifikation/screening (d.v.s forebyggelse).
2. Somatisk celle genterapi (behandling).
3. Genmanipulation på stamceller, dvs fjernelse af arvelige uønskede gener (gen"fejl").
4. Forbedring af gener (på ikke syge individer).

Med hensyn til **pkt. 1** (gen-identifikation) foregår der allerede en del aktivitet omkring screening. Forskellige undersøgelser giver forskellige svar med hensyn til om screening for visse sygdomme som for eksempel cystisk fibrose er økonomisk effektivt.

Screening for genetiske arvelige sygdomme som samtidigt er livstruende eller kostbare at behandle kan derfor i det lange løb være omkostningsbesparende for samfundet.

Identifikation af gener som gør en person disponeret for specielle lidelser kan også potentielt spare samfundet for ressourcer, idet man kan rådgive med forebyggende behandling for disse personer (f.eks. diæt, rygning etc.). For at opnå besparelserne er det imidlertid vigtigt at de forebyggende råd følges. Hvor vidt en person, som får at vide, at han er disponeret for diabetes, vil følge en livslang diæt for at undgå en sygdom, som ellers ville blive behandlet med medicin, er tvivlsom. De opnåede besparelser via screening på denne vis er altså behæftet med store usikkerheder.

Pkt. 2. Behandlingen med genterapi på somatiske celler er med hensyn til både behandlingsmuligheder og omkostninger behæftet med så stor usikkerhed, at det for nuværende er særdeles svært at bedømme de endelige konsekvenser. Udsagn fra industrien går på, at forskningsomkostningerne bliver meget høje. Dermed kan man ikke forvente andet, end at behandlingerne uanset, hvor simple de end vil blive, vil blive meget dyre. Medicinalindustrien er trods alt ikke en gavebod. Genterapi på somatiske celler berører endvidere, som nævnt ovenfor, en stor gruppe mennesker, og kan derfor blive en samlet stor udgift for sundhedsvæsenet.

Pkt. 3 som indebærer genmanipulation på stamceller vil - igen afhængig af teknologiens udvikling - kunne betyde

væsentlige besparelser for samfundet, idet en række problemer fjernes en gang for alle. Der er imidlertid store etiske problemer forbundet med indførsel af denne interventionsform. Før disse er afklaret, synes det irrelevant at betragte de økonomiske fordele og ulemper ved interventionen.

Pkt. 4 omhandler forbedring af "sundt" genmateriale. Jeg ser her ingen særlige besparelser for sundhedssektoren eller for samfundet, kun omkostninger i forbindelse med at rode rundt med disse gener og diskutere, hvad som skal forbedres. Undskyld denne meget subjektive påstand, men området er forbundet med så store etiske problemer, at de økonomiske aspekter synes helt underordnede.

Ad 3. Hvilke sygdomme drejer det sig om?

Omkostningerne kan endvidere tænkes at afhænge af sygdommen, der behandles for. Genetiske sygdomme har forskellige grad af kompleksitet, og vil dermed også involvere forskellig forskningsindsats, og meget tænkeligt og så forskellig behandlingsindsats. Dette samt omkostningerne ved de traditionelle behandlinger, vil have betydning for hvad nettoomkostninger vil blive ved indførelse af genteknologi (se endvidere spsm. c).

Ad 4. Hvor god er teknologien?

En helt afgørende faktor for hvor dyr genterapi vil blive, er hvor godt teknikken kan udvikles. Det udslagsgivende element synes at være, om man vil være i stand til at udføre genmanipulationerne "in vivo", d.v.s. inden for kroppen. For at kunne gøre dette, skal man finde egnede transportører af genmateriale ind i kroppens celler. Man har indtil nu ikke haft meget held med dette. Udføres genterapien "ex vivo" d.v.s. udenfor kroppen, er der tale om en langt mere ressourcekrævende proces, og dermed meget mere omkostningskrævende i form af laboratorier, teknisk personale og penge.

Vil genterapi medføre en ændret prioritering i behandlingen af sygdomme? Vil de samme ressourcer kunne anvendes bedre på traditionel behandling?

Jeg mener, at dette punkt stort set er blevet besvaret under hovedspørgsmålet.

Kan man forvente besparelser i sundhedsvæsenet på grund af lavere omkostninger til pleje, førtidspension, hjemmehjælp o.s.v. ved indførelse af genterapi?

Der vil være forskellige bærere af omkostninger. For eksempel bærer sundhedsvæsenet omkostninger i forbindelse med behandling og pleje, mens socialsektoren bærer omkostninger forbundet med hjemmehjælp etc. Førtidspensioner og lignende transfereringsindkomster er en udgift for den offentlige sektor, men ikke for samfundet. Hvilke og hvor store besparelser der kan blive tale om, afhænger dermed af hvilken synsvinkel, man anlægger. Det bedste i denne sammenhæng er nok at anlægge en samfundsmæssig synsvinkel for sine beregninger, d.v.s. at betragte samtlige besparelser i alle sektorer (socialsektor og sundhedsvæsen etc.). Dette betyder imidlertid, at transfereringsindkomsterne skal holdes udenfor betragtning (hvis der ønskes nærmere forklaring af dette forhold, da spørg venligst). Spørgsmålet bliver da, om samfundet oplever en besparelse, ved indførelse af genterapi.

Spørgsmålet vil i princippet kunne besvares hvis man udfører en såkaldt cost-benefit analyse af genterapi. Det cost-benefit analysen kunne besvare var om de samfundsmæssige gevinster var større end de samfundsmæssige omkostninger. Givet de mange usikkerhedsfaktorer er det imidlertid ikke muligt på nuværende tidspunkt at udføre en sådan analyse. Svaret hviler altså på de samme forudsætninger som spørgsmål a), og er behæftet med de samme forbehold.

Umiddelbart er mit gæt, at såfremt genterapien kan opfylde de løfter om behandlingsmulighed, som den sætter, da vil der nok ske en forøgelse af omkostningerne i sundhedsvæsenet, mens socialsektoren vil opleve en besparelse. Besparelserne for sundhedsvæsenet (og samfundet) vil imidlertid afhænge af udgifterne til de behandlingsformer,

som tilbydes i dag. Et af de største behandlingsområder, nemlig cancerområdet, har vi desværre ikke særlig gode omkostningstal for. Udgifterne til cancerområdet er anslået til at udgøre 1,5% af de praktiserende lægers kontakter, 10% af alle sygedage på sygehuse samt 8% af alle ambulante besøg. Omregnet til omkostninger svarer dette til 11% af samtlige omkostninger (beregninger fra 1992, kilde: Sundhedsstyrelsen, Udredning for kræftområdet 1994). Udgifterne til kemoterapi (incl. endokrin behandling) udgjorde i 1988 2% af de samlede udgifter til medicin i Danmark. De 2% dækker imidlertid ikke hele medicinforbruget for kræftpatienter.

Tallene for sygehusområdet stammer fra Vejle amt. Givet at Vejle er repræsentativt for Danmark som helhed, bliver de samlede udgifter til kræftbehandling per år cirka 2,6 mia. kr. eller 500 kr. per indbygger per år.

Hvorvidt omkostningerne til genterapi vil overstige dette, har vi for tiden ingen konkret viden om, men mine personlige informationer går på, at genterapien i sin udviklingsfase bliver markant mere kostbar end den traditionelle behandling. Med mindre genterapi udvikler sig som en mirakelkur synes det usandsynligt at genterapi bliver mere omkostningseffektiv end den traditionelle behandling. Man kan i øvrigt diskutere om det er relevant at sammenligne med den eksisterende behandling på området, idet kræftbehandling i dag er eksperimenterende og totalt savner klinisk videnskabelig dokumentation for effektivitet. Kun 5% af de behandlinger som foregår i dag på kræftområdet har en bevist gavnlig effekt.

Resten af besvarelsen af spørgsmålet kan hentes ovenfor.

Hvem skal prioritere?

Dette spørgsmål er meget nemt at besvare, selv om jeg egentlig ikke synes, at det burde være stillet til mig som økonom. Det er imidlertid et spørgsmål, som økonomer tit stiller i forbindelse med deres arbejde. Svaret er altid, at det i hvert fald ikke er økonomerne, som skal foretage den endelige prioritering. Men det er heller ikke nogen anden gruppe af eksperter, for eksempel lægerne. Snarere bør det være befolkningens vurderinger, som skal lægges til grund for præferencerne i sundhedsvæsenet, og det er befolkningens omkostninger og gevinster, som skal inddrages i beregningerne.

Et mere relevant spørgsmål er muligvis: "Hvilke kriterier skal lægges til grund for prioriteringen?" Og her står økonomerne parat med et svar. "Der bør ved enhver beslutning om en given handling ske en afvejning af omkostningerne i forhold til gevinsterne, og dette sat i relation til hvad vi i stedet kunne have opnået med de samme ressourcer". Det vil sige en samfundsøkonomisk optimal udnyttelse af samfundets knappe ressourcer burde altid være et beslutningskriterium ved overvejelser omkring indførsel af genteknologi som behandlings- og forebyggelsesform i det danske sundhedsvæsen.

Afslutning

Ovennævnte besvarelse er behæftet med mange forbehold for udviklingen i omkostningerne som følge af brug af genterapi som behandlingsmulighed i sundhedsvæsenet. Besvarelsen, som jeg ikke anser for udtømmende, er endvidere af temmelig kompleks karakter. Jeg anser det imidlertid ikke for muligt at komme med anden besvarelse end denne, da genteknologi og genterapi er et uhyre sammensat område, med særdeles mange usikkerheder indbygget. At foretage sammenligninger med udviklingen for andre højteknologiske produkter, anser jeg ikke for passende i dette tilfælde netop på grund af de særlige egenskaber og kompleksiteten ved genterapi. Spørgsmålet er så, hvor anvendelig besvarelsen er for panelets overvejelser.

Det som jeg mener besvarelsen kan bruges til, er at gøre sig klart, at med genteknologi begiver man sig ud i et område præget af store løfter og store muligheder for samfundsmæssige besparelser, som kan betyde forbedringer af folks daglige liv og livskvalitet. Der er mange faktorer, som skal indregnes, og det vil betyde en nedprioritering af andre behandlingsområder i det mindste i en periode indtil genterapien er blevet klinisk og økonomisk effektiv. Dette vil medføre en periode, hvori samfundets ressourcer ifølge en kortsigtet betragtning ikke anvendes optimalt,

idet en omprioritering mellem behandlingsområder ville give anledning til en større gevinst (i form af mere sundhed o.s.v.). På langt sigt kan denne midlertidige nedgang i økonomisk effektivitet måske vise sig som en god investering - men såfremt genterapien ikke kommer til at indfri sine løfter, da vil der være behov for nogen som kan og tør ændre udviklingen.

Prioritering af de økonomiske ressourcer i sundhedsvæsenet

Af Sten Christensen, Amtssundhedsdirektør, Frederiksborg Amt

Genterapien vil efter min opfattelse indgå sideløbende med den øvrige prioritering i sundhedsvæsenet. Der er tale om et komplekst udviklingsmønster med en lang række forskellige tendenser.

Specialiseringen vil generelt set fortsætte indenfor sundhedsvæsenet. Samtidig vil den differentierede opdeling af tilbudene fortsætte.

Sygehusejerne står iøvrigt over for et problem med hensyn til fortsat at kunne rekruttere et kvalificeret personale - samtidig er der en iboende tendens indenfor sundhedsvæsenet til, at det er de specialiserede og sofistikerede ting, der bliver opprioriteret, og de almene sygdomme bliver tilsyneladende nedprioriteret.

Forbrugsmønsteret ændrer sig også. Forbrugerne er mere og mere "kritiske" om hvilke tilbud de modtager.

Forbrugerne vil alt andet lige, i højere grad foretage et positivt tilvalg i stedet for et negativt fravalg. Det vil sige, der satses på behandlingssted, behandlingsform og behandlingsteknik og iøvrigt ved man som borger mere og mere om, hvad det er der ønskes.

Interessant er det iøvrigt også, at forbrugeren/patienten har stor viden om kerneydelsen og altså ikke kun fokuserer på de såkaldte periferiydelser. Patienterne ved meget om de får god eller dårlig kvalitet.

Endelig er det nok en vigtig erkendelse at gøre sig, at sundhedsvæsenet ikke kan forvente - efter min opfattelse - at få væsentlig flere penge de kommende år. Vi er nød til at indstille os på, at prioriteringen omkring nye tilbud skal foregå indenfor budgetrammen, der som sagt ikke bliver væsentligt forøget i de kommende år.

Omkring genteknologien er det fremført, at det er teknisk meget kompliceret. Sådan er det med alle nye behandlingstiltag - de er dyre i starten og efterhånden falder prisen.

Et andet kendetegnende udviklingsmønster for sundhedsvæsenet er, at det i høj grad er behandlingsmulighederne der bestemmer efterspørgslen. "Markedet" er således indrettet, at det i høj grad er udbudet der bestemmer efterspørgslen og ikke omvendt. Det vil med andre ord sige, at hvis man vil styre efterspørgslen, så er man nødt til at styre udbudet.

Det er nok efter min opfattelse en illusion at tro, at vi kan prioritere genterapi ud fra en økonomisk opfattelse, nemlig fordi det tilsyneladende er dyrt. Det er i højere grad sundhedspolitiske hensyn der gør sig gældende i hvilke udbud man vælger. Det er kendetegnende, i hvert fald her i Danmark, at det ikke har været økonomiske overvejelser der har været altafgørende. Vi kan eksempelvis nævne bløderbehandlingen.

Et andet interessant facet er, at hvad er det egentlig der gør, at visse områder indenfor sundhedsområdet går hen og bliver prioriteringsmæssige problemer, og andre ikke. Alle taler om barnløshedsbehandling selv om vi ved, at det er en uhyre marginal udgift for sundhedsvæsenet.

Tages barnløsheden som eksempel, er der jo ingen der har talt om den lange række af tilbud der gives til mænd, kvinder og par, herunder såvel hormon som kirurgisk behandling. Først i det tilfælde hvor vi foretager egentlige ægtransplantationer, herunder microinsemination, bliver det tilsyneladende et problem. Men udgifterne er som sagt marginale.

Vi kan ikke foretage en prioritering og et valg uden at vi vil komme til at opleve "Thoratrast-sager". Den viden man foretager en prioritering ud fra, er naturligvis den man har på det pågældende tidspunkt - det kan være der med senere tids viden viser sig andre muligheder. Men udviklingen kan naturligvis ikke sættes i stå på et enkelt område.

Jeg vil godt nævne en facet som kan illustreres med de nok så omtalte screeninger. Her foretages der en undersøgelse af en lang række mennesker for diverse sygdomme - der kommer ofte positivt svar ind. Når vi så undersøger de positive svar viser det sig, at størstedelen er falske positive, det vil sige at folk ikke fejler noget. Vi har altså fået en tilsyneladende viden som viser sig ikke at være rigtig. En række mennesker er blevet ubegrundet bekymret, på den anden side rammer vi altså også nogen, som rent faktisk bliver helbredt og får større livskvalitet. Det vi har valgt er at prioritere ud fra er de der kan helbredes, og ikke de der bliver ubegrundet bekymret.

En anden facet er her også, at vi med den moderne teknologi ofte kan få en viden om potentielle sygdomme - som udvikler sig på langt sigt. Skal vi her gå ind og foretage en "forebyggende undersøgelse" eller skal vi kun foretage en vurdering når sygdommen rent faktisk er brudt ud.

Når talen er på den dyre genterapi kan der nævnes, at der i øjeblikket diskuteres behandlingen af sclerosepatienter (hvor sygdommen tilsyneladende kan sættes i bero) med stoffet Interferon. Gennemfører man et sådant tilbud her i landet vil den samlede udgift blive på ca. 500 mill.kr.

Kan man forvente besparelser i sundhedsvæsenet på grund af lavere omkostninger til pleje, førtidspension, hjemmehjælp o.s.v. ved indførelse af genterapi?

Der vil efter min opfattelse være tale om den samme mekanisme som ved andre tilbud. Når der kommer en ny behandlingsform vil den være dyr i starten, så kommer der en stigende efterspørgsel, så falder gennemsnitsomkostningerne fordi efterspørgselen stiger. Umiddelbart er behandlingen jo blevet tilsyneladende billigere og dermed sparer samfundet penge. Imidlertid sker der jo ofte det, at vi så behandler flere patienter, og så det jo godt være det er blevet billigere pr. patient, de samlede omkostninger til lidelsen er jo steget.

Teknologien bliver billig, den bliver skånsom, og den vil blive brugt mere, fordi indikationsniveauet vil falde, og der vil være flere patienter som vil kunne bruge den.

Den prioritering som skal foregå i relation til det genterapeutiske område, den vil foregå på nøjagtig samme vilkår som ved alle andre tilbud indenfor sundhedsvæsenet. Man gør sig illusioner, hvis man tror, at man kan tage et særligt område ud, gøre det til noget specielt og sige "Her iværksætter vi en særlig prioriteringsprocedure". Det kan ikke lade sig gøre. Genterapien vil indgå i forhold til de andre tilbud, der er i sundhedsvæsenet, både i relation til de økonomiske muligheder der er, og i relation til den dokumenterede effekt. For det er klart at den væsentlige del af prioriteringen er, at hvis der er en meget lav dokumenteret effekt, så vil det være tilbud, som ikke vil blive efterspurgt. Det er klart, at man hele tiden vil se på, hvad der er af alternativer til den behandling, man tilbyder, og de vil udvikle sig over tid.

Genterapien vil efter min opfattelse blive et tilbud, som vil blive set i den samlede palet af behandlingstilbud, og de muligheder vi har iøvrigt for at undersøge patienter o.s.v. inden for sundhedsvæsenet.

Afslutningsvis

Behandlingsstilbudene vil ændre sig over tid som følge af den teknologiske udvikling. Der vil formentlig komme andre tilbud end genterapi, og så vil prioriteringen på den tid ændre sig. Det vi i dag mener er afgørende for prioriteringen af de behandlingsstilbud der er, vil blive anderledes i morgen fordi der er andre valgmuligheder. Det eneste vi kan være sikre på, er at det tilbud der samlet er indenfor sundhedsvæsenet vil stige dramatisk. Viden fra patienterne/forbrugernes side om behandlingsmuligheder vil øges, og det er den komplicerede prioritering der skal foregå i forhold til økonomien, nemlig på den ene side stort set ikke væsentligt flere penge til sundhedsvæsenet og på den anden side flere tilbud og større "efterspørgsel".

Genterapi, menneskesyn og offentlighed

Af Lene Koch, forskningslektor, Panuminstituttet, Socialmedicinsk Institut

Selvfølgelig vil genterapi ændre vores forestillinger om hvad et menneske er, hvad der udgør sygdom, afgørelsen af hvem der er syg, og hvordan disse syge kan behandles. Det er imidlertid ikke noget særligt for genterapi, men gælder også mange andre nye behandlingsmetoder indenfor lægevidenskabens udvikling, og det er ikke i sig selv etisk betænkeligt.

Men der er nogle træk ved den genetiske medicin som genterapi er en vigtig del af, der ændrer vores opfattelser af sygdom og normalitet på en særlig måde. Når flere og flere af vores egenskaber, både normalegenskaber og sygdomme, opfattes som genetisk bestemte, og de lægelige indgreb i stigende grad består af genetisk diagnostik, genetisk screening og nu måske i løbet af nogle år genetisk terapi, så har det betydning for vores vurdering af os selv som mennesker, og for vores vurdering af hvad der er årsagen til vores normale og sygelige særtræk, og for muligheden for at gribe ind i disse forhold.

Genkortlægningsprojektet, der jo i betydelig grad er forudsætningen for at genterapi i dag opfattes som en realistisk mulighed er af forskere og medier i kor blevet udnævnt til at være vor tids største videnskabelige bedrift. Livets bog, en hellig gral, kodernes kode, er et par af de udtryk de ubeskedne forskere har hæftet på projektet. Denne ubeskedenhed er tæt forbundet med en genetisk determinisme som antager at vi er vores gener, vores gener er os. Kend dine gener, kend dig selv, blev det sagt da genomkortlægningsprojektet startede. Det tages som en given sag at teknologien vil kunne udvikles på en tilfredsstillende måde og ved mediernes hjælp formidles løfter og forhåbninger om at behandlingen for uheldbrede sygdomme vil stå til rådighed i løbet af få år.

Det er der imidlertid intet der tyder på. I bedste fald er der ganske mange år igen før man kan udføre genterapi, men håbet er vakt, den genetiske determinisme er aktiveret, og gallupundersøgelser viser at folk er parat til at benytte den lovede teknologi til både sygdomsbehandling og korrektion af normalegenskaber som seksuel orientering, intelligens og skønhed.

I efteråret omtales den første heldigt gennemførte eksperiment med genterapi af cystisk fibrose i de engelske medier. Denne medieomtale fik betydelige konsekvenser for folks forventninger og ønsker om adgang til genterapi i fremtiden. Det viste sig ved en rundspørge i England at interessen for at benytte genterapi på ikke-medicinske indikationer var vokset betydeligt efter at det var blevet klart at man kunne udføre genterapi på mennesker. Væksten i interessen for genterapi for at afhjælpe alkoholisme, homoseksualitet og dårlig begavelse steg fra en ganske lille interesse, ca. 5% til en størrelsesorden på omkring 18%. Den folkelige efterspørgsel på genterapi for at forbedre normalegenskaber reagerede således prompte på oplysningen om de tekniske muligheds eksistens. Hvis vi jævnfører med den interesse der i øvrigt findes for at sikre sine børn de bedst

mulige betingelser her i livet, f.eks. gode skoler, uddannelseschancer m.m., er der næppe tvivl om at mange vil presse på for at benytte disse teknikker til forbedring af vore børns egenskaber - denne tendens vil dukke frem i takt med teknologiens udvikling inden for genomkortlægning og genetisk terapi.

Det jeg opfatter som det største problem her er, at den mere eller mindre udprægede genetiske reduktionisme, der præger genetikken skaber forhåbninger hos folk om at komplicerede tilstande kan rettes med et simpelt teknisk fix, genterapien. Selv om de fleste læger og forskere erklærer sig som uforbederlige optimister når det drejer sig om chancerne for at udvikle effektive behandlinger med gener vil de fleste af disse formentlig alligevel afvise at de bidrager til denne forenkling af komplicerede forhold, og hævde, at de ikke lover noget. Men se engang på en række skred der er sket i forskernes sproglige omtale af hvad genterapi egentlig er.

Vi ved at det endnu ikke er muligt at behandle menneskelige sygdomme med gener. Anvendelsen af gener som lægemiddel er altså endnu ikke en realitet. Derimod foretages der forsøg med genoverførsel i håbet om at denne metode kan føre til behandling, at metoden med tiden kan udvikles til en terapi. Ikke desto mindre beskriver man ofte genoverførsel som om det var genterapi. Med dette skift trækker man veksler på fremtiden og omtaler en eksperimentel metode som en behandling af menneskers sygdomme inden der findes dokumentation for at den eksperimentelle aktivitet kan helbrede nogen. Tilsvarende har man ved hjælp af ordvalget sat lighedstegn mellem eksperimentel genoverførsel og allerede accepterede medicinske behandlinger. Genoverførsel omtales ofte analogt med vaccinationer og transplantationer.

Et tredje ændring er sket i forbindelse med omdefinering af kriterier for succes. Ved genterapi skal man sikre sig at:

- vektorerne er sikre og ikke skader organismen
- det nye gen skal integreres i cellen
- genet skal opnå stabil ekspression
- det nye gen og dets produkt ikke er farligt for organismen
- at genet ikke invaderer kønscellerne

Hvert af disse mål er svære at opnå og det er vigtigt at fremskridt indenfor disse delprocesser ikke udråbes som forbedringer i behandlingen, men som eksperimenter der i givet fald lykkes. Når en videnskabelig artikel omtaler "succes med autolog genterapi" og det egentlig drejer sig om at det gen man havde anbragt i patientens immunsystem var blevet fundet i patientens tumor men at patientens kliniske tilstand i øvrigt ikke er blevet forbedret, så er det ikke præcis og acceptabel sprogbrug. I tidsskriftet Science blev det fornylig fremhævet at et af de mest skadelige fænomener i aktuelle kliniske forsøg var at man erstattede veldefinerede kliniske mål som smertelindring eller overlevelse med andre kriterier for succes, såkaldte surrogatmarkører, som det førnævnte eksempel viser.

Disse få eksempler på at formidle forskningens fremskridt ledsages af en helt overordnet forandring i opfattelsen af genetikens rolle for menneskenes sygdomme. Flere og flere sygdomme opfattes som genetisk bestemte og der er en tydelig tendens til at medicinen bevæger sig væk fra den risiko- og forebyggelsestænkning, der har præget lægevidenskaben og dens sygdomsforståelse i mange år. De store folkesygdomme der ikke kunne helbredes måtte forebygges, og da man mente at de var korrelerede med bestemte risikofaktorer som cancer med miljøet og rygning, aids med en bestemt sexuel adfærd, hjerte karsygdomme med fed mad og for lidt motion, astma­allergi med forurening og støv, bestod forebyggelsen af reduktion af disse risikofaktorer, som i princippet lå udenfor lægernes domæne at ændre på.

Og ikke overraskende er der sket en udvidelse af de sygdomme der udgør genterapiens målgruppe. For få år siden talte man først og fremmest om genterapi som behandling for monogene arvelige sygdomme. Det er nu alment accepteret at ikke kun de arvelige sygdomme skyldes genetiske forhold, men at mange bl.a. de store folkesygdomme har en genetisk basis om end de ikke nødvendigvis er arvelige. I dag udføres flertallet af de

kliniske forsøg med genterapi på cancer, og de sjældne arvelige sygdomme er i nogen grad trådt i baggrunden. Med opdagelsen af de såkaldte tumorsuppressorgener og onkogenerne omtales cancer i dag som en genetisk bestemt sygdom der eventuelt kan helbredes med genterapi.

Denne ændring er en del af en social og lægevidenskabelig udvikling, en proces der under et kan betegnes som genificering. Hermed menes at sundhedsvæsnets forskning, teknologianvendelse og lægelige uddannelse såvel som sygdomsbegreber, forebyggelsesstrategier, diagnostik og i stigende grad forventninger om terapi opfattes i genetiske begreber og teorier. Hermed risikerer vi at vores opmærksomhed for miljøet, arbejdsforholdene, livsstilen reduceres, og at vi i for høj grad sætter vores lid til genetikens tekniske fix. Tanken om at sygdom skyldes en genetisk defekt der kan korrigeres er besnærende og har i den folkelige bevidsthed og blandt mange forskere og læger vundet stor begejstring. Den repræsenterer den simple løsning på det komplicerede problem, og har måske derfor vundet langt større medieomtale end det egentlig forekommer rimeligt, når vi ser på de meget beskedne kliniske resultater. Hvis troen på genterapi i denne simple forstand vinder frem, er det sandsynligt at vores sygdomsbegreb undergår en markant ændring.

Opmærksomheden flyttes dermed fra de kollektivt gavnlige og umiddelbart mærkbare forbedringer af miljø, arbejdsforhold og livsstil, til individuelt orienterede og formentlig meget kostbare genetiske behandlingsformer. Det var disse perspektiver der i 1988 fik store dele af den tyske miljøbevægelse til at advare mod genomkortlægningen. Man frygtede blandt andet at opmærksomheden overfor identifikation af risikoindivider der var genetisk disponerede for sygdomme som for eksempel cancer skulle erstatte forståelsen for en generel forbedring af miljøet.

Disse overvejelser fører mig videre til det sidste stillede spørgsmål, om offentlighed. Fuld indsigt i protokoller er indlysende nødvendigt ligesom det er for andre biomedicinske forsøg. Ved genterapi drejer det sig om ganske kostbare forskningsprojekter, der beslaglægger store fælles ressourcer, vedrører den retning forskningen i fremtiden vil udvikle sig i og vil kræve kliniske forsøg på forsøgspersoner med eksperimentelle metoder, der kan påvirke kønscellerne og dermed de fremtidige generationer. Alle disse træk ved genterapeutisk forskning betyder at offentligheden, såvel som de berørte forsøgspersoner har krav på fuldstændig og ubegrænset indsigt i forskningsprotokollerne.

Nye behandlinger og ny medicinsk teknologi indføres sædvanligvis ikke via demokratisk valgte organer. Det er normalt lægernes privilegium at skønne hvad der er rimeligt at anvende af gamle og nye behandlinger og det er dem der træffer den endelige beslutning. Når det drejer sig om radikalt nye behandlingsmetoder - der måske vil få stor betydning for grundlæggende værdier i samfundet, og det må man antage genterapi vil kunne få hvis den benyttes til ændring af vores normalegenskaber og ændringer i kønscellernes arvemasse - finder jeg det rimeligt at ikke kun læger, der i denne sammenhæng repræsenterer en særinteresse, men hele samfundet, og gerne politisk valgte organer får sagen forelagt. Offentlig styring af området er efter min vurdering både nødvendigt og velbegrunder. Flere debattører har henvist til at offentligheden må begrænses af hensyn til beskyttelse af forskningsfriheden og forskerens intellektuelle ophavsret. Disse hensyn må imidlertid afbalanceres med offentlighedens interesse i at få indblik i og hånd i hanke med den forskningsmæssige og behandlingsmæssige udvikling. Over for borgernes, skatteydernes og patienternes interesse kan forskere og læger ikke betragtes som særligt privilegerede parter i de beslutninger, der styrer den tekniske udvikling.

Genterapi, moral og menneskesyn

Af Niels Holtug, cand.phil., Københavns Universitet, Bioetisk Forskningsgruppe

Lægmandspanelet har bedt mig om at besvare følgende spørgsmål:

- 5). Hvilke etiske/moralske grunde er der for/imod genterapi på køns- og kropsceller?
 - a) Skal genterapi på kropsceller kun bruges til sygdomsbekæmpelse/forebyggelse, eller også til udvikling/forbedring af normalegenskaber?
 - b) Vil indførelse af genterapi på kropsceller kunne have konsekvenser som medfører at det vil være uetisk at sige nej til genterapi på kønsceller? Vil eksempelvis genterapi, kun på kropsceller, kunne betyde at visse arvelige sygdomme bliver mere udbredte?
 - c) Er det i alle tilfælde vores "samaritanske pligt" at hjælpe vores medmennesker med alle til rådighed stående midler også ved hjælp af genterapi?
- 6). Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn?
 - a) Hvordan vil anvendelsen af genterapi påvirke vores opfattelse af sygdom?
 - b) Vil anvendelse af genterapi påvirke menneskenes normalbegreber (normal/unormal)?
 - c) Vil vi fralægge os ansvaret for vores krop og adfærd (under mottoet: "Det er genernes skyld")?

Genterapi og moral

De fleste af os finder sondringen mellem genterapi, der sigter mod sygdomsbekæmpelse/forebyggelse, og genterapi, der sigter mod udvikling/forbedring af normalegenskaber vigtig. Der er således tilsyneladende en ret udbredt enighed om, at hvor genterapi på kropsceller, der sigter mod sygdomsbekæmpelse/helbredelse er en moralsk acceptabel behandlingsmulighed, er genterapi, der sigter på udvikling/forbedring af normegenskaber det ikke. Her må man dog være opmærksom på, at der er en forskel på at trække en grænse for genterapi, der går på, at den kun må anvendes til sygdomsbekæmpelse/-forebyggelse, og at trække én, der går på, at den ikke må anvendes til udvikling/forbedring af normalegenskaber.

Denne forskel kan illustreres ved et eksempel. Lad os sige, at det en dag bliver muligt at give en slags genetisk vaccine (ved genterapi på kropsceller), således at mennesker, der har fået denne behandling, er immune over for HIV virus. Denne behandling vil på én gang være sygdomsforebyggende, da den vil sikre, at dem, der behandles, ikke får AIDS, og samtidig vil den være en forbedring af en normalegenskab (immunforsvaret), da mennesker hverken naturligt eller normalt er immune over for HIV virus. Denne vaccine vil altså være en forbedring af et normalt immunforsvar, ligesom vacciner mod meningitis og røde hunde er det.

Derfor gør det en forskel, om vi trækker grænsen for genterapi ved sygdomsbekæmpelse/-forebyggelse, eller således, at udvikling/forbedring af normalegenskaber udelukkes. Hvis vi trak grænsen det sidste sted, så ville det være udelukket at anvende vaccinen mod HIV virus. Det taler måske for, at vi skal trække grænsen ved sygdomsbekæmpelse/-forebyggelse i stedet.

Men hvad kan der gives af gode grunde, for at grænsen skal trækkes netop her? Jeg kan tænke på i hvert fald tre grunde:

- Hermed udelukkes de muligheder, der i særlig grad synes uacceptable, for eksempel genterapi med henblik på at fremme vores børns intelligens, eller med henblik på at sikre, at de har en "normal" seksuel orientering.
- Udviklingen af forskellige former for genterapi vil formentlig være relativt dyr, og det synes mest retfærdigt,

at sætte ressourcerne ind der, hvor det kommer de dårligst stillede, i dette tilfælde alvorligt syge mennesker, til gode.

- Det er af pragmatiske grunde attraktive, at vi trækker en grænse, der intuitivt føles rigtig, og som vi derfor har følelsesmæssigt svært ved at overskride.

Vi må dog være opmærksomme på, at selv hvis vi beslutter at trække grænsen ved sygdomsbehandling/-forebyggelse, så er der stadig mange etiske spørgsmål, der skal afgøres hen ad vejen. Dels fordi, der vil være grænsetilfælde, hvor det ikke er klart om dét man ønsker at behandle er sygdom. Dels fordi, der selvfølgelig sagtens kan tænkes at være behandlinger af sygdomme, som det ville være etisk uacceptabelt at iværksætte (for eksempel fordi de indebærer en uacceptabel stor risiko for patienten).

Med hensyn til, om det at indføre genterapi på kropsceller vil have konsekvenser, der taler for, at vi også bør indføre genterapi på kønsceller, tror jeg svaret er "nej". Jeg går ud fra, at det panelet tænker på er, at anvendelsen af genterapi på kropsceller vil føre til, at mennesker, der er disponeret for genetiske sygdomme vil (heldigvis) være raske, og derfor vil få flere af dem få børn, og dermed videreføre sygdomsfremkaldende gener til kommende generationer (med mindre man laver genterapi på kønsceller).

Jeg tror dog, der er en anden mulighed, hvis vi ønsker at forhindre en forøgelse af mængden af sygdomsfremkaldende gener i genpuljen. Det er formentlig urealistisk at forestille sig, at genterapi på kønsceller kunne foregå på anden måde end i forbindelse med reagensglasbefrugtning (man må have adgang til kønscellerne eller det befrugtede æg i laboratoriet, for at kunne behandle). Men så kunne man jo i stedet undersøge det tidligere embryo for, om det var bærer af de sygdomsfremkaldende gener, og kun opsætte æg, der ikke var bærere. Jeg tager ikke stilling til, om man bør benytte denne mulighed, men siger kun, at hvis man ønsker at undgå en forøgelse af mængden af sygdomsfremkaldende gener i genpuljen, synes det mere nærliggende (og mindre risikabelt) at benytte denne mulighed, end genterapi på kønsceller.

Panelet har også spurgt, om det er vores "samaritanske pligt" i alle tilfælde at hjælpe vores medmennesker med alle til rådighed stående midler, også genterapi. Jeg vil opdele dette spørgsmål i to dele. Dels er der spørgsmålet om, vi altid har pligt til at hjælpe vores medmennesker, dels spørgsmålet om, der er noget særligt ved genterapi, der gør, at vi ikke er forpligtede til at benytte denne mulighed.

Hvordan vi besvarer det første spørgsmål afhænger af vores etiske grundsynspunkt. Lad mig her blot angive fire mulige synspunkter:

Etisk egoisme: Man bør altid fremme sine egne interesser. Derimod har man ikke pligt til at fremme andres interesser.

Moderat etisk egoisme: Man bør både fremme sine egne og andres interesser. Men det er fuldt ud rimeligt at lægge mest vægt på egne interesser.

Solidaritetsprincippet: Alles interesser er lige vigtige. Men man bør måske især gøre en indsats for de dårligst stillede.

Ren altruisme: Man bør kun fremme andres interesser.

Synspunkterne kan placeres på en skala, der går på, hvor stor vægt man bør tillægge andre mennesker, og det vil sige på, hvor store forpligtelser man har over for dem:

etisk egoisme

moderat egoisme

solidaritetsprincippet

ren altruisme

Da næsten ingen forsvare det første synspunkt, og endnu færre det sidste, vil jeg koncentrere mig om de to midterste. Hvis man, som jeg, tilslutter sig solidaritetsprincippet, bør man være villig til at gå ret langt i retning af

at hjælpe andre mennesker, især dem, der er i nød. Dette forpligter os over for ulandene, men også over for dem, der i vores eget land er i nød. Alvorligt syge mennesker må siges at høre til i denne gruppe, og vi må derfor siges at have en god grund til at hjælpe dem, hvis vi kan, også ved hjælp af genterapi. En del af begrundelsen for synspunktet er, at ingen af os kan siges at indtage en moralsk privilegeret plads i verden, og at vi derfor som udgangspunkt er lige vigtige.

Men selv hvis man mener, at moderat etisk egoisme er det mest rimelige synspunkt, vil man formentlig gå med til, at vi skal have et offentligt sundhedsvæsen. Inden for dette sundhedsvæsen skal ressourcerne så prioriteres på en retfærdig måde. Måske vil dette indebære, at en del af ressourcerne bruges på genterapi, måske vil det ikke. Men vi kan ikke på forhånd udelukke, at en rimelig prioritering vil åbne mulighed for genterapi. Det må afgøres, når vi har et bedre overblik over, hvad den koster og hvor god behandling det vil være for forskellige sygdomme.

Men måske er der noget særligt ved genterapi, der gør, at vi ikke er forpligtede til at benytte denne behandlingsmulighed, til at hjælpe mennesker i nød. Denne diskussion vil imidlertid føre for vidt her. For egen regning vil jeg dog sige, at jeg ikke kan se at der *i sig selv* er noget forkert ved denne behandlingsform. Forudsat, at den indgår i en retfærdig prioritering af ressourcerne og vi har grund til at tro, at vi kan styre udviklingen af teknologien, mener jeg derfor, at vores forpligtelse til at hjælpe mennesker i nød omfatter pligten til at behandle mennesker med alvorlige sygdomme ved hjælp af genterapi på kropsceller.

Genterapi og menneskesyn

Det virker ikke usandsynligt, at genterapi og (især) kortlægningen af den menneskelige arvemasse vil påvirke den måde, vi opfatter (nogle) sygdomme på. Genernes rolle vil blive betonet. I hvilket omfang dette bør ses som en dårlig eller en god udvikling afhænger blandt andet af, hvad man skal svare til de næste to spørgsmål som panelet har stillet, og jeg vil derfor gå direkte til dem.

Vil kortlægningen af genomet og anvendelsen af genterapi påvirke vores syn på, hvad der er normalt og unormalt (formentlig bør vi se genterapien i sammenhæng med kortlægning af genomet)? Man kan vel forestille sig (mindst) to mulige påvirkninger, der så at sige trækker i hver deres retning:

- I takt med, at mere og mere *kan* behandles, vil vi opleve et stigende pres for, at det også *skal* behandles. Det vil sige at mere af, hvad der i dag opleves som normalt, i fremtiden vil blive oplevet som unormalt (eller som krævende behandling). Dette pres kan enten være selvpålagt, eller et resultat af medicinalindustriens intensive markedsføring af deres produkter.
- I takt med, at vi bliver klar over, at vi alle sammen bærer rundt på gener for forskellige sygdomme (blandt andet bærer vi i gennemsnit ca. fem recessive gener for dødelige sygdomme), vil vi indse, at det er normalt for eksempel at bære sygdomsgener. Det er med andre ord - paradoksalt nok - normalt at være unormal (eller unormal at være normal).

Præcis hvor effektfulde disse påvirkninger vil være, kan det være særdeles vanskeligt at gisne om. Det vil naturligvis være ulykkeligt, hvis genterapien vil bidrage til at indskrænke normalitetsbegrebet, og således gøre os mindre tilbøjelige til at acceptere "unormale" egenskaber i os selv og andre. Derfor er der grund til at overveje, *hvad* genterapien kan bruges til. Én måde, hvorpå man kan prøve at modvirke denne udvikling er jo ved på forhånd at trække grænser for teknologiens anvendelse (som diskuteret ovenfor). Hvor der ikke er grund til at tro, at genterapi, der sigter mod at helbrede dødelige kræftformer vil føre til en indsnævring af normalitetsbegrebet (man kan ikke undgå at føle sig syg, hvis man har dødelig kræft), forholder det sig anderledes med genterapi, der sigter mod at "helbrede" folk for kejthåndthed.

Endelig rejser panelet spørgsmålet om, hvorvidt genterapien vil indebære, at vi fralægger os ansvaret for vores krop og adfærd, under mottoet "det er genernes skyld". Igen tror jeg, at genomets kortlægning måske er vigtigere i denne henseende. Det er jo denne kortlægning der er grundlaget for vurderingen af, hvilke af vores egenskaber, der er genetisk betingede.

Jeg vil gerne her benytte lejligheden til at kritisere et menneskesyn, som ofte synes at motivere tendensen til at sige, at man ikke er ansvarlig for sin adfærd. Dette synspunkt kaldes nogle gange genetisk *reduktionisme*. Det går ud på, at mennesket simpelthen *er* sine gener. Den amerikanske biokemiker og nobelpristager Walther Gilbert kommer tæt på dette menneskesyn, når han siger, at kendskabet til det menneskelige genom er "det ultimative svar på budet 'kend dig selv'".

Det er dog temmelig uplausibelt at hævde, at vores identitet ligger i vores gener. En væsentlig del af vores identitet ligger i vores erindringer om fortiden, og i vores interesser og livsplaner. Og disse faktorer er ikke determinerede af vores gener. Antag for eksempel at en person har været ude for et trafikuheld, som han ikke selv var skyld i (han kørte ikke bilen), og som følge deraf nu sidder i kørestol. Uheldet vil formentlig have påvirket både hans erindringer (han tænker måske meget på uheldet) og hans interesser og livsplaner (som han har afpasset efter de muligheder, han nu har - for eksempel ved at besluttet sig til at tage en uddannelse som bankelev, snarere end arbejde som postbud). Med ord vil hans identitet være påvirket på en måde, som hans gener umuligt kan være ansvarlige for.

Kan det øgede fokus på gener alligevel tænkes at føre til ansvarsforflygtigelse? Hvis jeg for eksempel finder ud af, at mennesker med netop det gen jeg har, har utroligt svært ved at holde op med at ryge? I denne situation kan man vel sagtens forestille sig, at det vil være endog meget svært for mig at tage mig sammen til at forsøge. Denne situation giver både forskerne og medierne et stort ansvar for, hvordan de formidler ny genetisk viden (eller formodet viden).

Overskrifter som "Genet for alkoholisme er fundet" sælger måske aviser, men er ikke just hensigtsmæssige når det drejer sig om afvæning.

Omvendt kan kortlægning af sammenhængen mellem gener og sygdom i nogle situationer føre til en øget ansvarlighed. Hvis en genetisk undersøgelse for eksempel har vist, at jeg er disponeret for en bestemt sygdom, men jeg samtidig får oplyst, at jeg ved at undgå bestemte stoffer i maden og mit øvrige miljø kan sænke sandsynligheden for, at jeg udvikler sygdommen, kan det tænkes at have en positiv effekt på min adfærd. Den påvirkning, som det øgede fokus på gener vil medføre, er således ikke entydig.

Genterapi: Er det vores "samaritanske pligt" at bruge den?

Svend Andersen, professor, dr.theol., Aarhus Universitet, Center for Bioetik

Indledning

Etiske spørgsmål i forbindelse med forskning i og behandling af sygdomme - medicinsk-etiske eller bioetiske spørgsmål - kan ikke adskilles fra, hvad jeg vil kalde samfundsetiske spørgsmål. Det indebærer en afgørende forskel mellem biomedicinsk forskning og biomedicinsk etik: Forskningsresultater kan importeres, det kan etikken ikke. De etiske problemer er præget af det samfund, de rejser sig i. At det forholder sig sådan opdagede jeg selv, da jeg sidste efterår opholdt mig nogle måneder i USA. Her talte jeg med mange mennesker, bl.a. både en genetiker og en etiker. Genetikeren mente, at den vigtigste konsekvens af kortlægningen af menneskets arvmasse og genomforskningen i det hele taget ikke er genterapi, men derimod muligheden for at teste mennesker for sygdomsdispositioner, forøget risiko for at udvikle f.eks. kræft. Disse muligheder har det amerikanske samfund efter hans mening ingen muligheder for at håndtere på grund af den ekstreme betoning af at lade markedet løse

problemerne.

Etikeren sagde: når det drejer sig om, hvordan genetiske informationer om det enkelte menneske kan beskyttes, er det nærliggende at sige, at de hører privatlivet til, at det altså må være op til hver borgers selvbestemmelse, hvad han/hun vil vide, og hvad han/ hun vil gøre med den viden. Men den løsning er uholdbar i USA. En undersøgelse fra 1992 skønner, at mindst 10% af arbejdsgiverne bruger gentest regelmæssigt. Den enkelte arbejdstager kan ikke modsætte sig dette, fordi sundhedsvæsenet i USA er fuldstændig privat, d.v.s. at sygesikring er et privat forsikringsanliggende, som arbejdsgiveren står for. Både arbejdsgiver og forsikringsselskab er interesserede i at kende en potentielt ansats eventuelle genetiske disposition for sygdomme og lidelser. Selve sundhedsvæsenets indretning - privatiseret, markedsbaseret - gør retten til selvbestemmelse over genetisk information illusorisk.

Vi kan ikke altså ikke uden videre importere etikken, men vi kan lære af udlandet: Vi kan lære, at etiske spørgsmål i forbindelse med genetikken ikke kan adskilles fra mere omfattende samfundsetiske spørgsmål, som f.eks. spørgsmålet om, hvordan et anstændigt sundhedsvæsen skal indrettes. Vi i Danmark burde være enige om, at vi bedst håndterer en eksplosionsagtig udvikling med nye behandlingsformer osv. inden for rammerne af et offentligt sundhedsvæsen og en offentligt kontrolleret forskning. Altså at vi bør bevare et sundhedsvæsen, der etisk set bygger på et samspil mellem tre grundlæggende principper: solidaritet, d.v.s. fællesskabets pligt til at hjælpe hver borger, retfærdighed, d.v.s. ligelig fordeling af basale goder og den enkeltes ret til selvbestemmelse. På dette punkt er jeg enig med Henrik Wulff, der i sin bog Den samaritanske pligt forsvare det danske sundhedsvæsen ud fra nogenlunde disse principper.

Den offentlige diskussion om etiske spørgsmål inden for det biomedicinske område har indtil nu (d.v.s. de sidste 15 år) været præget af, at den altid er kommet for sent. Således begyndte vi først at diskutere det betimelige i at anvende fosterdiagnostik og reagensglasbefrugtning efter at disse teknikker allerede var indført, også herhjemme. Dette problem om etikens kommen for sent er man efterhånden bevidst om i udlandet, ikke mindst i forbindelse med de store genetiske forskningsprogrammer. Både i USA og EU har man nedsat grupper, der skal behandle de såkaldte etiske og sociale problemer ved udforskningen af menneskets arvemasse. I Danmark har vi flere organer, der kan påtage sig en lignende rolle, f.eks. Det Etske Råd, som allerede har udsendt flere redegørelser om etiske problemer i forbindelse med kortlægningen af menneskets arvemasse, netop for at tage den etiske diskussion op i tide (genetisk screening, følsomme personoplysninger, patentering af menneskegener). Desuden har vi Teknologirådet med dets konsensuskonferencer, som på samme måde bidrager til, at vi kommer på forkant med udviklingen, etisk set. I øvrigt er det folkeoplysende og debatskabende arbejde, som de to organer udfører, dele af den etikdiskuterende kultur, som vi kan eksportere til udlandet.

Efter disse indledende og mere overordnede overvejelser vil jeg gå over til lægmandspanelet's spørgsmål:

5. Hvilke etiske/ moralske grunde er der for/imod genterapi på køns- og kropsceller?

a) Skal genterapi på kropsceller kun bruges til sygdomsbekæmpelse/forebyggelse, eller også til udvikling/forbedring af normalegenskaber?

Genterapi skal under ingen omstændigheder bruges til at udvikle eller forbedre normalegenskaber. Det ville være ensbetydende med at behandle menneskelivet som avlsmateriale.

b) Vil indførelse af genterapi på kropsceller have konsekvenser som medfører at det vil være uetisk at sige nej til genterapi på kønsceller? Vil eksempelvis genterapi, kun på kropsceller, kunne betyde at visse arvelige sygdomme bliver mere udbredt?

Det lyder som et teknisk spørgsmål, ikke som et etisk. Om selve det meget omdiskuterede spørgsmål om det rigtige i at foretage genterapi på kønsceller og dermed lade en ændring gå i arv til kommende generationer mener jeg, at det er stærkt overvurderet. Det fungerer nærmest som en slags lynafleder: Man diskuterer en enkelt detalje

og lader sig berolige af, at stort set alle - inklusive forskerne - tager afstand fra terapi på kønsceller. Samtidig overser man andre lige så vigtige problemer ved genterapi.

c) Er det i alle tilfælde vores "samaritanske pligt" at hjælpe vores medmennesker med alle til rådighed stående midler også ved hjælp af genterapi?

Hvem er "vi" og hvad er "hjælp"? Det, vi her taler om, er indretningen af samfundet, d.v.s. "vi" er samfundet som fællesskab. Det betyder efter min mening for sygdomsbekæmpelsens vedkommende (som sagt i indledningen), at vi taler om et offentligt sundhedsvæsen, byggende på solidaritet og social retfærdighed. I hvilken forstand "hjælper" et sundhedsvæsen? Efter min mening ikke ved at skabe størst mulig eller mest retfærdigt fordelt livskvalitet (lykke). Et samfund skal ikke gøre sine medlemmer lykkelige, men fordele de basale forudsætninger for et leve et autentisk liv, så ligeligt som muligt. I den forstand hjælper samfundet. Hjælp skal naturligvis aldrig gives med alle til rådighed stående midler. En hjælp der forudsætter at man stjæler fra andre er således normalt ikke acceptabel. Vurderingen af, om teknologisk betinget hjælp i form af sygdomsbehandling, altid er acceptabel, er vanskelig. Grunden er, at det er vanskeligt at vurdere de ikke tilsigtede konsekvenser af en given form for teknologi. Og det er vel den problemstilling, de følgende spørgsmål handler om.

6. Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn?

Selve problemstillingen - hvis vi gør sådan og sådan, hvordan vil det påvirke vort menneskesyn? - er tvivlsom: det burde jo være vort menneskesyn - blandt andre ting - der ligger til grund for, om og hvordan vi vil anvende genterapi.

a) Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores opfattelse af sygdom?

Anvendelse af genterapi vil muligvis, ligesom genetikken i det hele taget, ændre vores metaforer om sygdom. Man kan f.eks. forestille sig, at vi kommer til at opfatte sygdom som en defekt i et computerprogram, som en slags computervirus. Vi vil muligvis betragte vores biologiske udrustning som mindre endegyldig. Den er ikke givet en gang for alle, men kan ændres, ligesom et computerprogram.

b) Vil anvendelse af genterapi påvirke menneskenes normalbegreber (normal/unormal)?

Genterapien kan muligvis gå i en helt anden retning end den tendens, der i øvrigt ligger i genetikken. Denne indebærer jo, at forskelle mellem msker betragtes som faste og meget lidt foranderlige, idet de forklares genetisk. Man kan tænke på diskussionen i USA omkring bogen *The Bell Curve: Menneskers sociale placering er i høj grad bestemt af intelligens*; intelligens er genetisk betinget; derfor nytter det ikke at forsøge at ændre den sociale uretfærdighed. Hvis genterapi virkelig bliver succesfuld og udbredt, vil det nærmest pege i den modsatte retning: Det genetiske make up er fleksibelt, derfor er der ikke en klar grænse mellem normalt og unormalt.

c) Vil vi fralægge os ansvaret for vores krop og adfærd (under mottoet: "det er genernes skyld")?

Igen mener jeg, genterapien peger i en anden retning end andre aspekter af genetikken. Genetisk viden kan være forbundet med en erkendelse af, at man ikke kan ændre noget. Det kan føre til fatalisme og dermed fornægtelse af ansvar. Men hvis genterapi virkelig bliver slagkraftig, vil det da snarere forstærke den enkeltes ansvar: der kan gøres noget ved din situation, derfor er det vigtigt, hvad du selv gør.

I øvrigt mener jeg, den største etiske problemstilling af mere konkret art, ligger et andet sted. Vi står først lige ved begyndelsen af en enorm udvikling, der indebærer en eksplosion af viden om menneskers arveanlæg og disses sammenhæng med sygdomme og normalegenskaber. Mulighederne for at anvende denne viden til diagnostik, behandling og måske forbedring vil på et tidspunkt blive så mange, at vi bliver nødt til at foretage et prioriteret udvalg. Genterapi indgår i denne problemstilling (hvilke former for genterapi skal vi satse på?), som er en del af det omfattende spørgsmål om prioritering i sundhedsvæsenet på etisk grundlag. Hvis genterapi indføres i Danmark, vil det vel i første omgang ske i form af behandlingsforsøg. Her kan jeg ikke se rettere end at patientens

evne til at forstå informationen om behandlingen og dens risici vil være et problem. Vi tillægger i dansk sundhedsvæsen det informerede samtykke større og større betydning, med rette. Det er udtryk for det særlige ved den danske model, at solidaritet i form af offentlige sundhedsydelse til alle ikke strider mod respekten for den enkeltes selvbestemmelse. Men hvor meget information skal man have modtaget og forstået for at samtykket kan siges at være givet på informeret grundlag? Det spørgsmål vil skærpes i forbindelse med genterapi, fordi genetikken indebærer en så stor og kompleks informationsmængde.

Nej tak til genterapi

Af Lone Nørgaard, adjunkt, cand.mag.

Jeg er blevet bedt om at svare på følgende overordnede spørgsmål på konferencen:

- 5) Hvilke etiske/moralske grunde er der for/imod genterapi på køns- og kropsceller?
- 6) Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn? og 7) Hvordan sikres patientens rettigheder i forbindelse med genterapi?

Det vil jeg gøre efter bedste evne. Ikke som ekspert, for det er jeg ikke - men som engageret lægkvinde, der igennem de sidste 7-8 år er blevet mere og mere oprørt over udviklingen inden for den lægevidenskabelige teknologi.

Jeg er gradvist blevet overbevist om, at den medicinsk-teknologiske udvikling tit og ofte slet ikke er i **fællesskabets** interesse, og at de mange negative konsekvenser af diverse behandlingsforsøg får langt mindre opmærksomhed end succes-historierne.

Hvilke etiske/moralske grunde er der for/imod genterapi på køns- og kropsceller?

Jeg har kaldt mit indlæg **Nej tak til genterapi**. Det har jeg gjort for fra begyndelsen af at gøre min position fuldstændigt klar. Jeg er gradvist og nødtvungent blevet modstander af genterapi på såvel krops- som kønsceller.

For genterapi begrænser sig ikke bare til **behandling** af sygdomme, selv om det er den markedsføring af "opfindelsen", vi for øjeblikket bliver præsenteret for. Genterapi er forsknings**forsøg** på mennesker. Og samtidig nøglen til at skabe det "perfekte" menneske med det rigtige køn, den rigtige kulør, den rigtige højde, den rigtige intelligens, den rigtige øjenfarve, den rigtige politiske orientering, den rigtige

Hvilket får det til at risle koldt ned af ryggen på mig. Men før jeg vender tilbage til mit private og dermed i formallogikkens øjne aldeles irrationelle og irrelevante ubehag, vil jeg se nærmere på argumenterne for og imod genterapi.

Argumentet **for** at indføre somatisk genterapi (altså den behandling, hvor man ændrer på en patients gener i nogle kropsceller, uden at disse ændringer bliver videregivet til patientens børn) lyder, at man derved kan spare en række mennesker for nogle af de lidelser, der følger med deres sygdom. Endvidere at de vil opnå livsforlængelse. Da vi har et sundhedsvæsen, hvis formål er at lindre menneskelige lidelser, må alle nye tiltag i forhold til diverse kendte sygdomme hilses velkommen.

Argumenterne **imod** er flere:

- Genterapeuterne leger Gud
- Genterapi betyder indsnævring af vores normalitets-begreb
- Genterapi på kropsceller åbner døren til genterapi på kønsceller, og vi styrer ind på en glidebane, hvor vi

ikke mere har kontrol. Der er risiko for, at genterapi vil blive misbrugt, og at det vil blive svært at forhindre genetiske indgreb, som er moralsk angribelige.

Risikoen for misbrug kan bl.a. underbygges af, at De samvirkende Invalideorganisationer i deres kommentar til udkast til en rammekonvention om biomedicinsk etik fra Europarådet har følgende at bemærke:

"Set i bagspejlet er der eksempler på, at lægevidenskaben uden samtykke har foretaget indgreb på inhabile personer sikkert efter de bedste intentioner, men som er indgreb, der aldrig ville være foretaget i dag, f.eks. det hvide snit, sterilisation af psykisk udviklingshæmmede og visse former for epilepsikirurgi."

Lad mig vende tilbage til det ubehag ved genterapi, som bl.a. Nils Holtug har nævnt i sin artikel GENTERAPI - EN ETISK UDFORDRING. (GENTERAPI, Debatdag, 3.maj 1995, udgivet af Bioetikprojekt GRundlagsproblemer og ANvendelse (GRAN), Folketingets udvalg vedrørende Det Ethiske Råd, Det Ethiske Råd). Heri skriver han nemlig:

"Jeg tror de fleste af os umiddelbart rammes af en lidt ubehagelig fornemmelse, første gang vi hører om genterapi." (s. 34)

Han har så evigt ret. Udover at jeg ikke bare blev ramt af ubehag første gang, men også anden, tredje og og 117de gang. Og når mine modstandere (læs: en række fremtrædende forskere - både medicinske og de filosofiske) på dette tidspunkt trækker overbærende på skulderen over mine aldeles usaglige og emotionelle rygforfølelser og mit endnu mere uinteressante intuitive ubehag ved den lægevidenskabelige pionér-færd, lyder min tilbagemelding: Det forholder sig sådan, at **efter** jeg har sat mig ind i argumenterne for og imod genterapi, har jeg placeret mig på en klar modstander-position.

Jeg er ganske på det rene med, at min modstand unddrager sig den formelle logiks tænkning. Der nemlig vil tilsige, at hvis jeg går ind for lægelige indgreb i form af fx operation af blindtarmsbetændelser og anvendelse af penicillin, (hvilket jeg gør), må jeg også acceptere et indgreb, der hedder genterapi, der eksempelvis vil kunne helbrede blødersygdomme og cystisk fibrose. Men det vil jeg altså ikke.

Min begrundelse for således at anfægte disse sygdommes "krav" på behandling er noget kringlet, men lyder således: Jeg er overbevist om - ud fra den viden, jeg har været i stand til at indhente på området - at det er umuligt at lægge vandtætte skodder ned mellem genterapi på kropsceller og genterapi på kønsceller. Og da konsekvenserne for genterapi på **kønsceller** er fuldstændigt uoverskuelige, er det for farligt at tage yderligere skridt med forskning i genterapi på **kropsceller**. Det vil sige: Hvis - og jeg gentager hvis - det var menneskeligt og praktisk muligt at slå bommen ned **efter** genterapi på **kropsceller** og **før** genterapi på **kønsceller**, ville jeg gerne være med til at diskutere rent konkret, hvilke initiativer og reguleringer, der var mulige og ønskelige på feltet. Men da denne bom hinsides al tvivl ikke lader sig realisere i praksis, opfordrer jeg til et STOP FOR GENTERAPI generelt.

Bundløst naivt og fuldstændigt urealistisk - ingen tvivl om den sag. Men ikke desto mindre kunne vi herhjemme i første omgang helt enkelt lukke for alle bevillinger til denne type forskningsforsøg. Det skulle i hvertfald nok bidrage til at få lagt et par bremseklodser ind i det hurtigtarbejdende genetiske maskineri.

Der kan som sagt ikke føres en logisk argumentation for, at grænsen skal trækkes netop mellem genterapi på kropsceller og genterapi på kønsceller. Alligevel er det den opfattelse, jeg har. Og selv om jeg ikke kan komme uden om, at den er privat, så be'r og håber jeg til, at jeg deler den med så mange andre danskere, at beslutningstagerne ikke blot kan ignorere og udgrænse den.

Jeg vil gerne citere en passage fra en artikel i Teknologirådets blad TeknologiDebat, der kort dækker mine synspunkter:

"Når genterapi kan udføres på kropsceller, kan den naturligvis også udføres på kønsceller. Og det vil i teorien være oplagt at forsøge at udrydde en arvelig sygdom ved hjælp af genterapi på kønaceller, altså at manipulere med de celler, som giver arveegenskaberne videre til vores børn. Men udover de etiske forbehold er der andre argumenter, som taler imod kønscelleterapi. Denne form for genterapi kan nemlig kun foregå i forbindelse med reagensglasbefrugtning, hvor der som regel udtages mere end ét æg. Og så kan man ligeså godt vælge et rask æg frem for at genmanipulere med et, der bærer det sygdomsfremkaldende gen.

Et andet argument mod kønscelleterapien er, at det nye gen blot tilføres kromosomet og ikke reparerer det forkerte gen. Det betyder, at det er tilfældigt, om det er den normale eller defekte del af kromosomet, der går med over i kønscellerne, når de deler sig. Derfor er der kun 50% chance for, at det tilførte gen følger med videre til næste generation.

Til argumentet mod kønscelleterapi og i det hele taget genterapi som "udrydder" af genetiske sygdomme hører desuden, at der hele tiden opstår nye mutationer af sygdomme. Det vil sige, at raske menneskers celler kan forandre sig uden at der er arvelige faktorer med i spillet." (TeknologiDebat 3/1995 juni, artikel af Merete Holm)

I spørgsmål 5. a) skelnes der mellem genterapi som en ny og bedre behandlingsform på den ene side, og så genterapi som racehygiejnisk mulighed på den anden side. Det første lader de fleste deltagere i debatten til at være mere eller mindre tilhængere af. Men det andet er de ikke spor glade for.

Lad mig citere fra en god vens refleksioner over emnet:

"Tænke sig: Man afleverer en liste over ønskelige egenskaber m.h.t. udseende, intelligens, talenter m.m. på laboratoriet og vips! Ens barn bliver en mellemting mellem Claudia Schiffer, Madame Curie og Mother Teresa.

Det kan vi ikke ret godt li'. Dels trues vi i vor trygge hvilen i vores individuelle naturgivne forplantningsmonopol, dels må vi derved anerkende, at visse mangler og skævheder i udseende, intelligens og talenter m.m. gør mennesker ulige i værdi. "Sandheden" om, at alle mennesker er lige værdifulde, blot fordi de er mennesker, ligger dybt rodfæstet i de fleste af os. Og det på trods af, at vi hver dag må erfare, at denne "sandhed" er højst usikker i virkeligheden.

En ældre arbejdsløs er ikke lige så attraktiv på arbejdsmarkedet som en ung. En charmerende mand har lettere ved at finde kammerater og venner end en ucharmerende. En rask og rørig kvinde har lettere ved at udnytte tilværelsens mangfoldige muligheder end en handicappet. D.v.s. alder, talenter og helbred er faktorer, der deler mennesker op i klasser uden om vores standhaftige påstand om det modsatte. Vi kan ikke lide det, men sådan er det."

Tilhængerne af genterapi alene på kropsceller, får det plagsomt, for ikke at sige pinefuldt, med de nye racehygiejniske muligheder. For når mulighederne først byder sig, vil de blive udnyttet. Det viser alle historiske erfaringer. Og som sagt: Vi skal ikke et sekund glemme, at det kun er i eventyrene og etiske diskussioner, at vi kan skelne mellem genterapi på kønsceller og genterapi på kropsceller.

Til 5. b) har jeg følgende kommentar: Selve formuleringen: om "det vil være uetisk at sige nej til genterapi på kønsceller?" klinger meningsløst i mine øregange. For hvad betyder uetisk egentligt i denne sammenhæng? Hvem definerer begrebet? Den genetiske forsker eller mig eller sundhedsministeren?

Svaret blafrer i vinden, og enhver kan tænke sit. Endnu engang ser vi begrebet etisk brugt nærmest som det trylleord, der skal åbne alle døre ind til fagre nye verden.

Nævn ordet etik. Og alle indvendinger må forstumme...

Hvis vi forholder os etisk, er der ingen grund til bekymringer. For så tager vi ordentligt fat om problemerne og får dem løst bedst muligt. Etisk forsvarligt, som det hedder på nudansk. Hvad det så er for en størrelse?

Hvad angår 5. c) om vores "samaritanske pligt" kan jeg kort og godt svare nej med henvisning til tidligere argumenter.

Hvordan vil anvendelse af genterapi påvirke vores menneskesyn?

Det er svært at spå - især om fremtiden. Men mit bud på, hvordan vores opfattelse af sygdom (jvf. 6. a)) kommer til at se ud, lyder noget i retning af: Det enkelte menneske vil blive mindre tolerant over for både egne og andres skrøbeligheder, hvis der foreligger et stort medicinsk potentiale til selvhelbredelse. Hun/han vil være sygeligt opmærksom på alle mulige små-uregelmæssigheder i krop og psyke og overveje, om de kan være symptomer på sygdom.

Til gengæld ligger der den fordel(?) i en sygdomsopfattelse under stadig revision, at der vil blive masser af arbejde til såvel lægestanden som det alternative behandlesystem.

Ulempen er set med mine briller, at vores livskvalitet sænkes, når vi tvinges til konstant at stå til regnskab for vores helbredstilstand - både over for os selv og vores omgivelser.

Også vores opfattelse af det normale over for det unormale (jvf. 6. b)) vil blive påvirket af de nye teknikker. Vi vil blive endnu mindre tolerante over for det afvigende. Endnu mindre parate til at acceptere nuancer og variation inden for et indsnævret normalitets-begreb.

Folks forventninger til sundhedsvæsen og behandlesystem vil blive skruet op i takt med, at der bliver skruet ned for tolerancen. For alt indeni og udenpå og ovenpå mennesket kan nu gøres til genstand for forbedringer. Michael Jackson er skræmmeeksemplet, Cher solstrålehistorien. Som tidligere Sundhedsminister Esther Larsen meget præcist har udtrykt det: "Sundhedsvæsenets problem er, at det har pådraget sig et succes-problem."

Derimod er jeg ikke bekymret for, at vi vil fralægge os ansvaret for vores krop og adfærd (jvf. 6. c). Tværtimod. Danskerne er et ordentligt folk med en høj moral. Og med lysten til at tage ansvar.

Hvad der vil ske er højst sandsynligt, at ved den mindste tvivl om lidelse eller uregelmæssighed vil den tvivlende søge læge. Lysten til ansvar vil udmønte sig i handlingen "gå til lægen", og dét at opsøge læge vil blive defineret og opfattet som en ansvarlig handling i samfundet.

Hvordan sikres patientens rettigheder i forbindelse med genterapi?

Der vil oplagt være særlige behov for at sikre "patientens" rettigheder i forbindelse med genterapi (jvf. 7. a). Men her kommer vi til et af kardinalpunkterne i diskursen:

"Patienten" skal ikke hedde "patient", men **forsøgsperson**.

Videre kan man sagtens forestille sig en særlig vejleder. Det er en god idé, der bør overvejes seriøst. Imidlertid skal den pågældende vejleder benævnes **forsøgsperson**-vejleder. For vi bør kalde tingene ved deres rette navn. Med alle midler skal det undgås, at vi sammenblander følgende tre person-kategorier:

1. borgere
2. patienter

3. forsøgspersoner.

I forbindelse med genterapi er der kun én korrekt og dækkende formulering: Forsøgsperson - for dét er, hvad personen er.

Forskellen på de tre grupper, er det vigtigt at holde sig for øje, når Yvonne Herløv Andersen til efteråret kommer med et lovforslag om styrkelse af borgernes **patient**-rettigheder. Det er vigtigt at huske på, at der eksisterer et gråzone-område mellem borgere som patienter og borgere som forsøgspersoner.

Med hensyn til spørgsmålet om, hvordan kategorierne børn og fostre er stillet i forhold til lovgivningen, har jeg følgende kommentarer. Jeg bliver altid mistænksom, når fostre optræder, som om de kan løsriveres fra kvindekroppen, og når de tildeles status som selvstændige individer. Så forsvinder mor-barn-enheden let og elegant ud af synsfeltet.

Hvad der også forsvinder ud af synsfeltet er, at der er forskel på behandling og forskning. Det illustreres af valget af ordet **gen-terapi**, som leder tanken hen på behandling fremfor på den grundforskning, der reelt er tale om.

Disse sproglige sløringer og forenklinger kommer i sjælden grad til udtryk i den sidste sætning i spørgsmål 7 a), hvor børn optræder sideordnet med fostre på hver sin side af en skråstreg - relateret til den nuværende lov om informeret samtykke. Den sproglige maskering inden for genforskningsområdet kan sammenlignes med den tilsløring af begreberne, der foregår inden for feltet kunstig befrugtning. Denne behandlingsmetode angiver at have fostre som genstand, men har i virkeligheden kvinders kroppe som objekt.

Jeg må sige, at hverken børn eller fostre er tilstrækkeligt beskyttet af reglerne i det nuværende lovkompleks om informeret samtykke. Det drejer sig dels om den lov, der alment fastsætter lægens informationspligter over for patienten (det fødte), dels om den lov, som specifikt fastsætter særlige regler for beskyttelse af befrugtede menneskelige æg, fosterforstadier og fostre (det ufødte).

Efter min mening er det tvivlsomt, om beskyttelsen og informationspligten vil blive forbedret i den nye lovgivning, der skal vedtages i den kommende folketingssamling.

Regeringen har foreslået, at forskningsloven omkring Det Videnskabetiske Komitésystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter splittes op. Det er den lov, som spørgsmål 7 a) henviser til om informeret samtykke, der som bekendt har til formål at beskytte børn og fostre (herunder befrugtede menneskelige æg og fosterforstadier) på den ene side, og forskningsinteresser på den anden side.

Regeringen planlægger således at udskille lovens kapitel 4 om forplantningsteknologi til en selvstændig lovgivning. Denne selvstændiggørelse af et behandlingsområde fra forskningsloven indebærer en risiko for utilstrækkelig beskyttelse af såvel befrugtede menneskelige æg, fosterforstadier som fostre og børn.

Hvorfor denne påstand? Hvorfor er jeg mistænksom i forhold til den påtænkte selvstændiggørelse? Vil den ikke tværtimod øge beskyttelsesgraden?

Nej, det er slet ikke sikkert. Godt nok forholder det sig sådan, at regeringen har sagt, at forskere, der arbejder med at forbedre reagensglasbehandlingen, fortsat skal have deres idéer godkendt af Det Videnskabetiske Komitésystem. Det er også fint nok, at formålsbestemt forskning, som inddrager mennesker som forsøgspersoner, er under kontrol. Men man kan allerede nu finde eksempler på, at der i kølvandet på bestræbelsen med at forbedre sygehusopgaven kunstig befrugtning er opstået nye grundforskningsinteresser. Interesser, der unddrager sig kontrollen i Det Videnskabetiske Komitésystem, fordi formålet **ikke** er at forbedre en eksisterende behandling eller sygehusopgave. For eksempel er der stor interesse for blodet fra moderkagen, altså for nyfødte børns gener. To forskerhold samler for øjeblikket nyfødtes blod til brug for oprettelse af biologiske banker, uden at det på forhånd er angivet, hvad bankernes formål er. Denne virksomhed må altså hovedsageligt karakteriseres som grundforskning, hvilket er den korrekte betegnelse for ikke-målrettet udvikling af viden.

Hvordan sikrer vi beskyttelse her? Taget i betragtning, at der er tvivl om, hvorvidt grundforskning skal kontrolleres af Det videnskabetiske Komitéssystem? Det håber jeg, at Sundhedsministerens forskellige lovforslag vil løfte fligen for i den kommende folketingssamling.

Spørgsmål 7 b) kan jeg ikke svare på, fordi jeg ikke mener, at spørgsmålet kan stilles på den måde. **For det første** er patienten ikke patient, men forsøgsperson. **For det andet** kan der aldrig blive tale om et frit valg for forsøgspersonen. Dertil er magtforholdet læge-forsøgsperson for ulige. Derfor kan der også kun på papiret tales om en ret til et **frit** valg. Et valg mellem genterapi-behandling og andre behandlingsformer er ren fiktion. **For det tredje** er ordet **behandling** forkert at bruge i denne sammenhæng, fordi der i virkeligheden er tale om forsknings**forsøg**.

Belæg for mine påstande, finder jeg bl.a. i den høring, der blev afholdt d. 5. april 1995 på Christiansborg om Europarådets forslag til konvention om biomedicinsk etik - arrangeret af Folketingets Forskningsudvalg og Udvalg vedrørende Det Ethiske Råd.

Her udtalte dr. scient. soc. Lone Scocozza og cand.mag Merete Birkelund, Kræftforeningen Tidslerne, sig begge stærkt kritisk om patient-(læs: forsøgsperson-)rettigheder. Jeg bringer et enkelt citat fra Lone Scocozzas indlæg:

"Jeg har ikke tillid til skriftlig information og dens effekt endsige samtykkes frivillighed. En lang række internationale undersøgelser viser, at det fra lægens side betragtes som et ritual, og patienten kan efter et par timer ikke forklare, hvad han har skrevet under på. Man kan ikke administrere sig ud af dette grundlæggende strukturelle problem. Det er et afhængighedsforhold, hvor lægen er den stærke part."

Også Merete Birkelund har fremlagt omfattende dokumentation for direkte fejlagtig information til kræftpatienter. Jeg må her nøjes med at henvise til referatet fra høringen.

Hvad angår 7. c) er svaret ja. Der er brug for særlige regler omkring anvendelse af oplysninger i forsøgspersonens DNA-profil.

Lidt om begrebet "udvikling"

Jeg vil gerne slutte af med at reflektere over begrebet "udvikling". Sagen er nemlig den, at hvis vi springer på den vogn, der hedder, at nu må vi forholde os åbent og udogmatisk til alle genterapiens **muligheder**, så har vi allerede åbnet en ladeport. For vi skal ikke bilde os ind, at diverse muligheder vil blive afvejet imod hinanden i en omfattende, nuanceret og dybdeborende kortlægning af fordele og ulemper, hvorpå de endelige beslutninger om forskningsinitiativer bliver underlagt demokratisk kontrol. Beslutningerne bliver tværtimod taget bag om ryggen på os, fordi der er enorme økonomiske interesser i at satse på genterapi som forskningsområde. Som befolkningen helst ikke skal blande sig for meget i. For det kunne nemt gå så galt, at store grupper i befolkningen mente, at der skulle laves ganske andre prioriteringer i sundhedsvæsenet end f.eks. at satse på genterapi i kræftbehandlingen med hvad heraf følger af omfattende økonomiske investeringer.

En af yndlingsteserne fra lægeforskningens side er, at vi ikke kan standse Udviklingen. Og hvis nogen skulle være så formastelig at tale Udviklingen midt imod, fordi den faktisk ikke tegner hverken fristende eller tiltrængt, får opponenteren fløks læst og påskrevet. Forudsætningen for at kunne komme til at diskutere noget somhelst med lægevidenskaben er nemlig at strække våben i forhold til Udviklings-begrebet. At underlægge sig præmissen: Udvikling er pr. definition noget godt og positivt, og ny viden kan ingen ved sine fulde fem være imod. At sige nej er det samme som at bekende sig til uvidenhedens mørke - og hvem bryder sig om at blive stemplet som ynkværdig ignorant?

Sagt med andre ord - det er lykkedes fremragende for en række toneangivende udøvere inden for de natur- og lægevidenskabelige forskningsområder at knæsatte princippet, at en hvilken som helst viden til hvilket som helst

tidspunkt er ønskværdig og værdifuld og gavnlige. Uanset hvordan den pågældende viden bliver tilvejebragt, og uanset hvilken pris, der skal betales af de mennesker, der er involveret i de forsøg, hvis formål er mere viden. Dette perspektiv på viden er jeg ganske og aldeles uenig i.

Med et nej til udvikling har jeg i følge den herskende dagsorden udråbt mig selv til idiot. Og i en eller anden forstand er det selvfølgelig også uomtvisteligt, at udviklingen ikke kan standses, fordi udvikling forstået som forandring er givet som et menneskeligt grundvilkår. Men det forhindrer ikke, at vi burde kunne tage stilling til specifikke teknologier f.eks. genterapi, og sige: Nej tak. Det vil vi i Danmark ikke anvende hverken økonomiske eller forskermæssige ressourcer på.

Med et ja tvinges jeg ind i en samtale, der i virkeligheden ikke er en samtale mellem ligemænd, fordi andre har defineret præmisserne og begreberne for mig på forhånd. Resultatet bliver en støt og sikker marginalisering af mig og mine meningsfæller, hver eneste gang vi prøver at ændre diskursen og insisterer på at tale et andet sprog end Udviklingens og Teknologiens og Ny Videns. Abstrakte størrelser, der uden argumentation påberåber sig at have patent på "det rigtige, det sande og det gode" og dermed "ret". Med det resultat, at enhver, der stiller sig i vejen eller blot tillader sig at fremhæve lidt kritik, bliver udnævnt til bagstræberisk og reaktionær og romantisk og maskinstormer, der sikkert også går i hønsestrikk og kun higer efter at vende tilbage til jordhulens primitive lyksaligheder. Og det på trods af at den der gider løfte blikket ud over havelågen og mikroskopet og reagensglasset kan konstatere, at nok er elektrisk lys og varmt vand i hannerne vidunderligt, men bevidstløs Udvikling, Vækst og **VIDEN** er det ikke.

Bevidstløs udvikling - hvad er så det? Det er bl.a., når forskningen **aldrig** har tid til at vente det tidsrum, der skal til, for at man kan vurdere konsekvenserne af dens forsøg.

Så derfor må jeg - nødtvungen - tage det synspunkt på mig, at der er viden, vi skal stræbe efter at afholde os fra at indhente, fordi der skal betales en høj pris for den. Nogle gange er det en menneskeligt høj pris, nogle gange drejer det sig om penge, nogle gange om begge dele på én gang.

Hvilken viden, vi skal afholde os fra, rummer i sig selv diskussioner herfra og til evigheden. Men alene det at diskussionen kunne føres uden problemer ville være et skridt i retning væk fra udviklings-automatik-tænkningen.

Beklageligt vis er det oplagt at konstatere, at min position i debatten frister tilværelsen som skyggetante. Ikke fordi mine modstanderes argumenter nødvendigvis er bedre end mine, men fordi de er så dejligt i overensstemmelse med den herskende diskurs: Pengenes, vækstens, udviklingens og magtens/magthavernes.

Dette skal imidlertid ikke et sekund få repræsentanterne for et **andet** værdigrundlag til at købe etiketten med reaktionær og u-argumenterende. Tværtimod er det os, der er de visionære, fordi vi ser længere end 5 år ud i fremtiden og insisterer på, at der er aspekter af tilværelsen, vi skulle afholde os fra at røre ved. Og ikke mindst prøve at kontrollere.

Skab klare rammer for genterapi i Danmark

Peter Saugmann-Jensen, afdelingslæge, Sundhedsstyrelsen

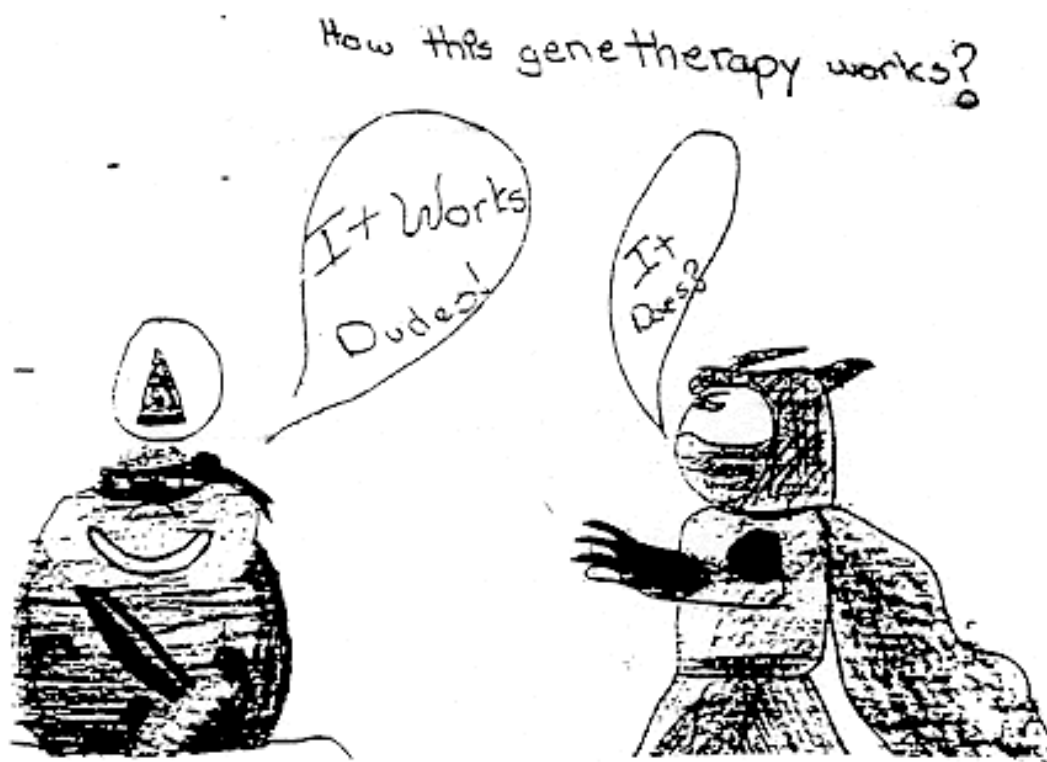
Genteknologi bliver en del af vores fælles fremtid

Lægerne har fået deres "atomteori"

Det er flere gange i dag blevet spurgt, om genterapien "virker". Det er også det spørgsmål, som bliver stillet i tegningen nedenfor, hvor det besvares lidt tvetydigt. Den ene person siger: "Det virker, kammerater". Den anden tøver lidt: "Gør det virkelig?" Det er den tvivl mange har, og med god grund. For vi står blot ved en begyndelse. Videnskabelig dokumentation for egentlig helbredelse efter de første forsøg på behandling med gener venter vi stadig på.

Men der er en lille ekstra pointe, som først træder frem når tegnerens identitet afsløres. Tegningen er udført af dén lille pige med svær ADA-mangel, der som den første i verden i 1990 modtog genterapi for denne livstruende sygdom. Og her var der en utvivlsom virkning af behandlingen, hvorved der blev skabt den første spinkle forbindelse mellem teorien om generne, og praktisk udnyttelse ved behandling af sygdom.

Med DNA-teknologiens indførelse i forebyggelse, diagnostik og behandling af sygdom hos mennesker står vi formentlig overfor en fundamental videnskabelig nyorientering. Noget, der kan få dybe og varige virkninger i vort samfund. Lægerne har fået deres "atomteori", d.v.s. et forklaringsgrundlag og behandlingsrationale som er så elementært, at det nærmer sig ægte årsagsforklaringer. Det er et globalt udviklingsperspektiv som vi er nødt til at forholde os til. Hvis den medicinske teknologi i verden udvikler sig i denne retning i det 21. århundrede, har det konsekvenser for os som vi ikke uden videre kan frigøre os fra.



Virker genterapien? Tegning udført af den første patient som modtog genterapi mod ADA-mangel i 1990.

Genteknologi ligner informationsteknologi

Genteknologi, taget under eet, minder på mange måder om informationsteknologi. Information er et nøglebegreb, ligesom begreber som programmering, koder, lagre, data, styring, også her finder anvendelse. Minimalt energiforbrug, kompression af tidsskalaen er andre eksempler. Der er således et iøjnefaldende slægtskab med problemstillinger inden for kybernetik, robotik og datalogi. Holder denne sammenligning, så må vi også forberede os på, at udviklingens tempo på det genteknologiske område kan komme til at ligne det, som vi ser inden for informationsteknologien, hvor revolutionerende teknologispring sker med få års interval. I vores fantasi skal vi derfor ikke forlænge udviklingen efter en ret linje, men efter en bestandigt stejle kurve.

Der vil i så fald ske meget store ændringer inden for en overskuelig tidshorisont - også selv om der ses bort fra de traditionelle "monster-visioner".

Måske vil det inden for et par årtier blive rutine af "få sit genom check'et" - en komplet prædiktiv diagnostik som omfatter stort set alle ens gener. Resultaterne meddeles og fortolkes i et interaktivt computerprogram, hvor konsekvenser af forskellige alternativer for livsstil og medicinsk intervention fremstilles for den undersøgte i form af en "virtual reality", som også automatisk aldersjusterer hans eller hendes udseende og motorik i videofremskrivninger over fem, ti, tyve år. Diagnostisk tvivl søges måske afklaret ved en form for helbredsshopping på internettet. Databeskyttelsen er maksimal, ingen andre end vi selv behøver at få noget at vide. Alt baseres på krypterede data og kodebeskyttet prøvemateriale.

Baseret på en moderblodprøve kan et tilsvarende kendskab opnås til det prospektive barn, som ventes. Der kan sammenlignes med andre teoretisk mulige foreninger af et pars arveanlæg.

Da et prøveglas, et frimærke, samt et telefonmodem til PC'eren, i princippet vil være alt det udstyr der vil kræves for at opnå gendiagnostisk service et sted i verden, vil også denne niche i fremtidens informationssamfund unddrage sig statslig kontrol.

Såfremt også mulighederne for at ændre på generne - genterapien - udvikles til et højt teknisk niveau inden for en tilsvarende tidshorisont, vil der på denne baggrund ikke alene blive tale om en stor udvidelse af handlemulighederne, men om en fremrykning af interventionstidspunktet. Forebyggende behandling - d.v.s. behandling som skal forhindre udvikling af manifest sygdom - vil kunne få en mere dominerende stilling - hvorfor vente til skaden er sket? Konsekvenser af at undlade intervention, såvel som konsekvenser af forskellige interventioner, kan studeres på skærmen.

Måske er der noget overdrevent i denne skildring af fagre nye verden - men selv i en nedtonet version indebærer den, at vi er på vej ind i et enormt helbredsmæssigt supermarked med masser af valgmuligheder for den enkelte. Vi skal måske i fremtiden vænne os til at modtage og forarbejde lige så mange informationer om vores sundhedstilstand og de forebyggende interventionsmuligheder, som vi dagligt modtager om situationen i det tidligere Jugoslavien eller om vareudbuddet i dagligvare-forretningerne. Vi skal lære at sortere og vurdere informationen, vælge og vrage blandt varerne på hylderne.

Techno-Science og den modsatgående understrøm

For dem, som kan tilpasse sig informationssamfundets vilkår i en række andre henseender, vil det skildrede fremtidsscenario måske være helt acceptabelt, især såfremt det vurderes som prisen for et langt liv og et godt helbred. Men set med nutidens øjne vil der for mange mennesker være tale om en skræmmende vision af den teknologiske rationalitets opsplittede, disharmoniske, fremmedgørende og tingsliggørende univers. Udviklingen støder på en "modsatgående understrøm" i os, som de fleste vil kunne genkende i sig selv: Den kommer i konflikt med en dybt iboende trang til enhed, harmoni og mening, som det føles at teknokulturen fjerner os fra.

Det stærke ubehag ved den teknologisk-videnskabelige kultur er ikke af ny dato. Det synes faktisk at have været

til stede lige siden naturvidenskabens gennembrud. Dette kan illustreres med et sproghistorisk kuriosum. Ordet *optimisme* kom ind i sproget i 1762, hvor det blev anerkendt af det franske akademi. Man ledte efter et udtryk for troen på, at vi lever i den bedste af alle mulige verdener. Ordet *pessimisme* anerkendtes derimod først af akademiet i 1878, efter at en række store naturvidenskabelige og tekniske gennembrud havde fundet sted; det skulle betegne en fortvivlelse over, at fremskridtet og rationaliteten bragte opløsning og rodløshed med sig. Man var med andre ord optimister før verden begyndte at "gå frem", og pessimister efter. Siden er det som bekendt fortsat med at gå fremad i bestandigt hurtigere tempo, og man mærker da også at pessimismen breder sig. Den teknologiske og videnskabelige dynamik er ikke attraktiv for alle, den skræmmer mange. Man føler det går for stærkt, man frygter det er for farligt, og hvor fører det os hen?

Konflikten mellem *techno-science* og den modsatgående understrøm, fortvivlelsen over det teknologiske univers, synes at være blevet skærpet i de seneste år med forplantningsteknologiens og genteknologiens fremkomst. Det skyldes måske, at der her ikke blot er tale om *techno-science*, men om *techno-science* med *mennesket* som genstand.

Al grundlæggende forskning er grænseoverskridende, men forskningen med mennesket som genstand overskrider særligt følsomme grænser. Vi har set overskridelse af kroppens grænser, af livets og dødens grænser, af grænser for moderskab, faderskab og søskenderelationer. Genteknologien overskrider nu også artsgrænser. Men det troede vi var grænser sat af naturen. Med overskridelsen af "naturens grænser" bliver provokationen stå stærk, at trangen til at sætte grænser ved lov melder sig hos mange. Man støder her på nogle *indre* grænser hos mange.

I en vis forstand er der her tale om en uløselig konflikt - vi vil også i det kommende århundrede være et forsknings- og teknologibaseret samfund med dets indbyggede dynamik. Og vi vil fortsat have reaktionen mod videnskaben og den praktiske udnyttelse af dens resultater, som en del af selve teknokulturen. Det er så spørgsmålet om der kan udvikles strukturer og reguleringsmekanismer som kan afspejle dette.

Er der behov for særlige, nye, regler for genterapi?

Et tilsyneladende paradoks

Når spørgsmålet om regulering af genterapi i Danmark rejses, kan der argumenteres for et tilsyneladende paradoks: At området allerede er lovdækket - og at der alligevel er grund til en regelfastsættelse.

På den ene side er det en kendsgerning, at området allerede *er lovdækket*. Der kan her henvises til Lægeloven (særligt §6 om omhu og samvittighedsfuldhed, og lægens pligt til at opnå patientens informerede samtykke), til Lægemiddeloven (særligt §24 om Sundhedsstyrelsens godkendelse), samt til Komitéloven der regulerer videnskabelige forsøg med mennesket som genstand. Der ligger i hele denne omfattende lovgivning en høj grad af sikkerhed for fagligt forsvarlig behandling på fornødent videnskabeligt grundlag, og for, at patientens informerede samtykke også når det gælder genterapi vil være ufravigeligt.

Regulering af genterapi

- et tilsyneladende paradoks:

- Området er allerede lovdækket
- Der er behov for lovgivning

Der vil ganske vist om nogle år vise sig et "udækket område", nemlig behandling som er ny her i landet, men afprøvet i udlandet, og hvor de anvendte gener/genvektorer har opnået godkendelse (registrering) i EU's lægemiddelagentur. Fra et rent sundhedsfagligt synspunkt frembyder dette dog ikke noget problem, da det fra dette synspunkt kan være ligegyldigt om afprøvning er sket herhjemme eller i udlandet.

På den anden side kan der ud fra en bredere hensyntagen, end den snævert sundhedsfaglige, argumenteres for, at der alligevel bør ske en yderligere lovregulering af området. Sundhedsministerens redegørelse lægger op hertil, ligesom Sundhedsstyrelsens rapport gør det [1]. Herved kunne der synliggøres nogle grænser og lægges rammer for en normudvikling på området. Der er som et led i den almindelige samfundsudvikling et stigende ønske i befolkningen om medbestemmelse om spørgsmål som er væsentlige for vores fælles fremtid. Det er ikke længere nok med patientens informerede samtykke. Der skal også findes en fremgangsmåde som kan indhente "offentlighedens informerede samtykke" til det nye. Forandringens vind blæser. Den traditionelle rammelovgivning opleves som utilstrækkelig og søges på dette særlige område suppleret.

[1] "Gener, sygdom, Mennesker". Rapport om genteknologiens anvendelse hos mennesker. Sundhedsstyrelsen 1995,

Den traditionelle rammelovgivnings problem.

Gennem årtier har al lægelig behandling i Danmark været reguleret af lægeloven. Den er en *rammelov*, d.v.s. den stiller krav om lægens omhu og samvittighedsfuldhed, opnåelse af informeret samtykke m.v. Der er succesivt sket en udbygning af lovens bestemmelser, som har gjort patientens stilling stærkere i forholdet således at patienten i dag fremstår som den egentlige beslutningstager.

Når udviklingens dynamik og den tilsyneladende endeløse række af grænseoverskridelser problematiseres - og det er jo det der nu sker i forhold til de medicinske frontteknologier - opleves rammelovgivningen derfor naturligt nok som et utilstrækkeligt instrument. For hos "beslutningstageren" - den alvorligt syge, for hvem der måske ikke findes andre behandlingsmuligheder - finder vi jo netop en etik, der i sin yderste konsekvens karakteriseres af

- Villighed til at overskride grænser
- Villighed til at akceptere risici
- Forhåbninger til det nye og uprøvede
- Aksept af videnskab og teknologi

At der inden for lovgivningens rammer er plads til fortsat udvikling af nye behandlingsformer blev tidligere opfattet som et ubetinget gode. Men når den hertil knyttede grænseoverskridelse bliver et problem for samfundet, ændrer dette forhold sig. Nu bliver den syge i en vis forstand en slags samfundsfjende. En fredsforstyrrelse som truer den offentlige sædelighed, en trussel mod de raskes begrebsverden og normer.

Man kunne tilføje, at efter de samme kriterier indtager også lægen set under denne specielle synsvinkel rollen som samfundsfjende. Og tilsammen udgør de en virkelig "dynamisk duo". En regulering, som alene fastlægger rammer omkring dette forhold, men ikke for dets indhold, opleves derfor som utilstrækkelig.

Omvendt må det konstateres, at en lovgivning, hvor man forbød visse behandlinger, som en konsekvens ville begrænse den syges handlemuligheder - også selv om der ikke findes andre muligheder.

Bør de syge frygte "de raskes etik"?

De raske, som frygter at udviklingen kan løbe løbsk, vil altså i en vis forstand lovgive for at beskytte sig mod de syges etik. Fra den syges synspunkt, hvis vi forsøger at sætte os i hans eller hendes sted, kan der måske også være en vis grund til bekymring. Man behøver blot at kaste et blik på de synspunkter der blander sig i den offentlige debat:

- Teolog advarer mod for megen næstekærlighed
- Etiker taler om respekt for den stærkeres ret "i naturen"
- Professor kritiserer at læger behandler i strid med normale avlsprincipper - i landbruget
- Præst advarer mod degeneration af racen
- Højskolemand appellerer til naturens lov
- Etiker finder konfrontation med en patient "urimelig pression"
- Der tales om, at lidelse hører menneskelivet til
- Mange kalder på statslige intervention og lovgivning "for at undgå tredivernes racehygiejne"

Alt efter indstilling og temperament kan man i sådanne tilkendegivelser se udtryk for enten dyb etisk ansvarlighed over for naturen - eller urovækkende kim til et opgør med de mest hævdundne principper for omsorg med den gruppe, som naturen ikke bekymrer sig om: De syge. Set med den syges øjne må der vel stilles forhåbninger til, at den fortsatte etiske debat fører til et dybere refleksionsniveau, hvor tvivlen afklares.

Hvor skal strengen i sandet trækkes?

Når man traditionelt har været tilbageholdende med at lovgive om enkeltbehandlinger -specielt at opstille konkrete lovforbud mod dem - hænger det bl.a. sammen med en fornemmelse af, at den alvorligt syge bør have den handlefrihed, som knytter sig til nødretslignende situationer. Når vi taler om at forbyde visse former for behandling, som potentielt kan vise sig at blive den bedste eller måske eneste behandlingsmulighed ved visse sygdomme, så bliver en af konsekvenserne heraf en begrænsning af denne handlefrihed. Det er derfor klart, at kun ganske alvorlige samfundsmæssige hensyn kan motivere sådanne forbud. Sådanne hensyn kunne der argumenteres for i relation til genterapi af kønsceller, hvor behandlingen ville have konsekvenser for næste generation og det nødretlige aspekt er svagere fordi patientens egen helbredelse ikke afhænger deraf. Derimod vil der næppe kunne gøres sådanne hensyn gældende hvor genterapi alene rettes mod *kropsceller* - hvor behandlingen kun har konsekvenser for patienten selv. Der tegner sig på den baggrund en streg i sandet, som en regulering af genterapi kunne tage udgangspunkt i.

Regulering af genterapi

- Skær det "etiske ben" væk, d.v.s.: Forbyd genterapi af kønsceller
- Akceptér genterapi af kropsceller som princip på relevant sundhedsfaglig indikation
- Lav en godkendelsesordning
- Gør åbenhed om genterapiens udvikling til et "satsningsområde"
- Kortslut forviklinger ved at samle trådene i eet forum

Rammer for genterapi i Danmark

Skær det "etiske ben" væk, d.v.s.: Forbyd genterapi af kønsceller

Ved at forbyde genterapi af kønsceller skabes der klarhed omkring et forhold, som mange anser for etisk problematisk eller af andre grunde utilrådelig. Formålet - at forhindre anlæg for alvorlig arvelig sygdom i at overføres til en persons børn - vil i fremtiden kunne opnås på mindre indgribende måder f.eks. præimplantationsdiagnostik. Med vor nuværende viden er der ikke tilstrækkeligt stærke grunde til at acceptere dette behandlingsprincip.

Akceptér genterapi af kropsceller

Forbudet mod genterapi af kønsceller bør balanceres af en lige så klar principiel akcept af genterapi af kropsceller på normal sundhedsfaglig indikation, d.v.s. hvor hensynet til en sygdoms alvor og til alternative behandlingsmuligheder gør det indiceret. Der vil her være tale om indgreb, som ikke - såfremt de udføres med nødvendig omhu og samvittighedsfuldhed - vil have praktiske konsekvenser for andre, end den syge selv. Dette er ikke i sig selv etisk problematisk, hvilket også Det Ethiske Råd tidligere har tilkendegivet. Rådet skrev i 1989 i sin Redegørelse om Beskyttelse af menneskelige kønsceller m.v., at,

"En eventuel indførelse af genetisk behandling af kropsceller bør ... underlægges de normale lægelige vurderinger og den medicinske prioritering, som i øvrigt går forud for indførelse af nye behandlingsmetoder".

Lav en godkendelsesordning

Så længe der ikke findes registrerede markedsførte "genvektorer", vil genterapiprojekter allerede efter nugældende lovgivning skulle godkendes i såvel Sundhedsstyrelsen som det videnskabetiske komitéssystem. Helt anderledes vil situationen være, når sådanne (EU-registrerede) vektorer fremkommer, formentligt i løbet af få år. Her vil der ikke kræves myndighedsgodkendelse af behandlingsprojekter som er *nye i Danmark*, medmindre det sker i forskningsmæssigt regi. Erfaringerne fra befrugtningsteknologiens område i de seneste år tyder på, at der i en sådan situation alligevel skabes en udbredt opfattelse af manglende kontrol med behandlingsområdet. På befrugtningssområdet er udviklingen gået i retning af en godkendelsesordning, hvorefter nye behandlinger skal

vurderes og godkendes af Sundhedsstyrelsen før ibrugtagning herhjemme. Sundhedsministeren har lagt op til, at en tilsvarende ordning for genterapiens vedkommende overvejes.

Det er ligeledes foreslået, at en den godkendende instans - hvad enten det drejer sig om Sundhedsstyrelsen eller komitésystemet - skal indhente en udtalelse fra et "genterapiråd", d.v.s. et forum, hvor en tilstrækkeligt bredt sammensat personkreds stiller og drøfter de spørgsmål, som vil optage medierne/offentligheden, når et nyt - muligvis kontroversielt - genterapiprojekt præsenteres: Hvorfor genterapi er egnet som behandling af netop denne sygdom? Hvilke risici der kan være? Hvilke andre behandlingsmuligheder der er? Hvorfor netop disse patienter er egnede? Hvilken udsigt der er til at bedre respektive forværre tilstanden ved genterapi? Hvilken risiko der er for (akcidentel) medbehandling af kønsceller? Hvilke sikkerhedshensyn der bliver taget? Er der miljöhensyn at tage? Hvilke former for kontrol? Hvornår en sygdom er "alvorlig nok", o.s.v.

Et genterapiråd ville altså, uden selv at være tillagt godkendende beføjelser, kunne medvirke til at give et bredere vurderingsgrundlag for de godkendende myndigheder, samt til at informere offentligheden og det politiske system om udviklingen. I det tilsvarende amerikanske rådgivende organ (RAC) offentliggøres behandlingsprojekter forud for rådets behandling, ligesom offentligheden kan få adgang til rådets møder.

Gør åbenhed om genterapi til et satsningsområde

Kravet om åben adgang til informationer er en uløselig del af informationssamfundet, og det vil vokse sig stærkere på alle områder. Der kan argumenteres med særligt at imødekomme dette krav der hvor grænser flyttes eller overskrides. Der skal etableres et "vindue" til offentligheden, og forslaget om en rådgivende instans ("genterapiråd") må bl.a. ses i denne sammenhæng.

Saml trådene eet sted

Genterapi er et helt nyt behandlingsprincip, som - hvis forventningerne til teknikkens udvikling indfris - kan få meget stor samfundsmæssig betydning. Et genterapiråd med en stor offentlighedsflade, hvor der opnås kendskab til alt hvad der foregår herhjemme - uanset om det er forskning eller behandling - samt til den internationale udvikling, vil kunne blive et vigtigt instrument for den samfundsdebat, der utvivlsomt vil fortsætte på dette område i en række år.

Lovgivning og regulering

Af Linda Nielsen, dr.jur. Københavns Universitet, Retsvidenskabeligt Institut C, medlem af Det Ethiske Råd

Lovgivning

Vil genterapi kræve en særlig lov?

Der findes ikke i Danmark nogen samlet særlig regulering om genterapi. Dette er imidlertid ikke ensbetydende med, at området slet ikke er reguleret. Den eksisterende lovgivning indeholder en række bestemmelser, der er af betydning for genterapi.

Behandling med genterapi finder som enhver anden lægelig behandling sted under ansvar for *lægelovens* regler. I følge disse skal lægen udvise omhu og samvittighedsfuldhed, ligesom behandling altid kræver samtykke fra patienten. Herudover vil enhver behandling med gener hos mennesker være omfattet af *lægemiddellovens*

bestemmelser, hvilket indebærer, at der gælder særlige regler om klinisk afprøvning og om vurdering af det videnskabsetiske komitéssystem samt godkendelse af Sundhedsstyrelsens lægemiddelafdeling.

Hvis der er tale om forsøg med genterapi, må denne ikke iværksættes, før der er foretaget en *videnskabsetisk bedømmelse* heraf og givet tilladelse i medfør af "Forsøgsloven" fra 1992. De videnskabsetiske komitéer skal efter loven repræsentere både statslige forskningsinteresser, folkeoplysende, almenkulturelle og sociale interesser.

Hvis genterapi benyttes i forbindelse med *forplantningsteknologi*, gælder endvidere særlige regler i "Forsøgslovens" kapitel 4 med tilhørende bekendtgørelser og vejledninger. Der skal blandt andet ske en indberetning til Sundhedsstyrelsen af enhver behandling, hvor der udtages og opsættes æg med henblik på behandling mod ufrivillig barnløshed. Tilsvarende skal alle nye former for behandling inden for forplantningsteknologien anmeldes til Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen foretager en sundhedsfaglig vurdering, og det Ethiske Råd udtaler sig om de etiske aspekter. Herefter vurderer Sundhedsministeren - efter en orientering af Folketinget - om metodens anvendelse ligger inden for acceptable etiske rammer.

Endelig indeholder "Forsøgsloven" fra 1992 en række *forbud* mod visse forsøg - genterapi på kønsceller er ikke direkte omfattet af disse forbud. Loven indeholder tillige en række særlige begrænsninger vedrørende forskning på befrugtede menneskelige æg og menneskelige kønsceller, der agtes anvendt til befrugtning:

- 1) Der skal tilladelse fra såvel den regionale som den centrale videnskabsetiske komité.
- 2) De må kun foretages, hvis de har til formål at forbedre in vitro befrugtningen med henblik på at fremkalde en graviditet.
- 3) De befrugtede æg må kun holdes i live uden for en kvindes livmoder, 14 dage fra befrugtningen er sket.
- 4) Befrugtede menneskelige æg, der har været gjort til genstand for biomedicinsk forskning, må ikke opsættes i kvindens livmoder, medmindre det kan ske uden nogen risiko for videregivelse af arvelige sygdomme, defekter, misdannelser eller lignende.

Disse betingelser må antages i almindelighed at udelukke genterapi på kønsceller.

Hvilke internationale aftaler kan vi forvente?

EU

Fra 1995 gælder nye EU-regler for registrering og markedsføring af lægemidler. EU-retningslinjer særligt for godkendelse og markedsføring af genterapi produkter ventes at fremkomme i løbet af 1995. Herudover er der ikke i EU-regi på nuværende tidspunkt tale om direktiver eller andre bindende forskrifter inden for genterapiområdet.

Den europæiske Arbejdsgruppe vedrørende genterapi (EWGT) blev etableret i 1992 med det formål at koordinere klinisk og videnskabelig forskning på området i Europa.

Somatisk genterapi er omfattet af de muligheder for økonomisk støtte, som er tilgodeset i fjerde rammeprogram for perioden 1994-98. Derimod er det udtrykkeligt fastsat, at programmet ikke omfatter støtte til forskning i kønscelle-genterapi.

Europarådets forslag til Bioetik-konvention

Udkastet til bioetikkonvention fra Europarådet [\[1\]](#) har en bestemmelse om genterapi. Denne omfatter både begrænsninger for genterapi på kropsceller og for genterapi på kønsceller.

Bestemmelsen findes i artikel 16, som har følgende ordlyd: "Indgreb i den menneskelige arvmasse er kun tilladt i forbindelse med forebyggelsesmæssige, behandlingsmæssige eller undersøgelsesmæssige formål, og kun så længe målet ikke er at ændre

kimcellelinien".

I de uddybende forklaringer siges herom følgende:

"Videnskabelige fremskridt, navnlig hvad angår viden om arvemassen og de deraf afledte anvendelsesmuligheder, har rejst en række spørgsmål og endog givet anledning til alvorlig bekymring. Udviklingen på dette område kan indebære store fordele for menneskeheden, men samtidig frygtes det, at misbrug af denne udvikling kan være til fare ikke alene for det enkelte menneske, men for menneskeheden som helhed. Dette rejser spørgsmålet om, hvilke grænser der bør sættes for indgreb i det menneskelige genom.

Indgreb på forskningsområdet eller i forbindelse med anvendelse, som sigter mod at ændre det menneskelige genom, er ifølge denne artikel tilladt på to betingelser.

Den første betingelse er, at indgrebet skal foretages af præventive, terapeutiske eller diagnostiske grunde. Følgelig er indgreb, der sigter mod at ændre genetiske egenskaber, som ikke er forbundet med en sygdom, forbudt. Det gælder f.eks. indgreb, der sigter mod at ændre adfærdsmæssige træk, som ikke kan betegnes som en sygdom.

Den anden betingelse er, at formålet med indgrebet ikke må være at ændre kimcellelinien (kønsceller) hos en person, der allerede er født, eller et ufødt barn. Dette udelukker ikke indgreb med somatiske formål, som kan have uforudsete bivirkninger på kimcellelinien. I den forbindelse er det blevet fremhævet, at da disse indgreb stadig er på forsøgsstadiet, skal de godkendes gennem relevante procedurer, f.eks. vurdering i etiske komitéer. Det er derfor muligt, at sådanne komitéer ikke tillader indgreb, som allerede vides at have bivirkninger for kommende generationer. Reglen om, at et indgreb ikke må ændre kimcellelinien, har været diskuteret betydeligt. Det tilrådelige er at tillade undtagelser fra den regel i lyset af nylige eller forventede fremskridt på det lægevidenskabelige område blev undersøgt. Man mente imidlertid, at det på den videnskabelige udviklings nuværende stade er umuligt at kende alle de virkninger, sådanne indgreb kan have på kommende generationer. På grund af denne usikkerhed blev det besluttet at vedtage denne regel, der fremgår af konventionens artikel 16."

[1] Udkast til konvention om beskyttelse af menneskerettigheder og menneskelig værdighed i forbindelse med anvendelse af biologi og lægevidenskab: Bioetikkonventionen med kommentarer Strasbourg juli 1994, med ændringsforslg fra Parliamentary Assembly fra februar 1995.

Kan man få ejendomsret eller patent på opdagelser i forbindelse med genterapi?

Ved at få patent, får man eneret til erhvervsmæssigt at udnytte en bestemt fremgangsmåde eller lignende. Patentet skaber et "begrænset ejerskab", men ikke en egentlig ejendomsret. Patenthaverens ejerskab har kun mening, for så vidt det er muligt at forhindre en genskabelse af den pågældende information. Patentretten giver derfor en forbudsret, som indebærer, at patenthaveren kan forbyde andre at udnytte opfindelsen erhvervsmæssigt. Om patenthaveren selv har ret til at udnytte opfindelsen, afhænger af lovgivningen i øvrigt og af, om patenthaveren krænker andres (patent) rettigheder. Det er således vigtigt at præcisere, at et patentforbud ikke vil gøre genterapi ulovlig - lige så lidt som et patent i sig selv gør en bestemt anvendelse af genterapi lovlig.

Ønsket med patentretten er at fremme forskning og opfindelser ved netop at give denne eneret. Med patentretten kan den, der har skabt noget, som samfundet kan profitere af, forhindre andre i at benytte den pågældende teknologi eller information. Den pligtmæssige åbenhed, som patentretten indebærer, kan ses som patenthaverens

modydelse til samfundet til gengæld for den eneret, patentet giver ham. Retsbeskyttelsen er i sin natur konkurrencemæssig. Manglende mulighed for at patentere opfindelser vedrørende genterapi kan tænkes at få en dæmpende effekt på forskningen på dette område med risiko for at udviklingen af nye og efterspurgte produkter, f.eks. på lægemiddelområdet, bremses. Efter reglerne i patentloven kan en opfinder, der har gjort en opfindelse, som kan udnyttes industrielt og opfylder en række andre betingelser, få en tidsbegrænset eneret til den - et patent. Patentretten vedvarer i 20 år, forudsat patentansøgeren betaler en årsafgift. Patentet opnås ved ansøgning til Patentdirektoratet gennem en bestemt procedure, der blandt andet indebærer offentliggørelse af opfindelsen.

Patentloven indeholder en række undtagelser, der begrænser retten til at få patent. Loven rummer således et udtrykkeligt forbud mod patentering af opdagelser - imodsætning til opfindelser. Fremgangsmåden til kirurgisk eller terapeutisk behandling eller til diagnosticering, som anvendes på mennesker, anses heller ikke som opfindelser. Sådanne metoder ses som uegnede til industriel anvendelse, men er også af etiske grunde undtaget fra patentering. Endvidere gælder et forbud mod patent på opfindelser, hvis udnyttelse ville stride mod sædelighed eller offentlig orden. Dette forbud er uddybet i Patentdirektoratets "Vejledning om patentering af bioteknologiske opfindelser" fra december 1993.

I denne vejledning fastslås, at der ikke kan gives patent på det menneskelige legeme eller dele deraf. Der kan heller ikke gives patent på somatiske celler, hvorimod der i et vist omfang kan gives patent på menneskelige gener. Det er udtrykkeligt fastsat, at metoder til genetisk modificering af det menneskelige legeme ikke kan patenteres. Dette patentforbud gælder også, selvom formålet med metoden hverken er terapeutisk eller diagnostisk. Denne bestemmelse må antages at udelukke patentering af genterapi i dansk praksis.

I EU arbejdes med et forslag til patentdirektiv [2], men dette er ved en afstemning i marts 1995 forkastet af Europaparlamentet.

Er der andre landes lovgivning, vi kan læne os op ad?

I **Norge** [3] er genterapi på kropsceller tilladt med det formål at behandle alvorlig sygdom og hindre, at sådan sygdom opstår. Hver ny behandling skal drøftes i Bioteknologinævnet, som er rådgivende. Dets sammensætning bestemmes af regeringen og dets udtalelser er normalt offentlige. Behandling med gener på kropsceller kræver godkendelse i Socialdepartementet. Til grund for afgørelsen ligger både etiske, samfundsmæssige og sikkerhedsmæssige vurderinger. Genterapi må ikke bruges til at gøre kommende generationer bedre end de, som lever i dag. Genterapi på kønsceller er i Norge omfattet af et egentligt direkte forbud. Formuleringen er knyttet til, at behandling med det formål at ændre arveanlæg i befrugtede æg, er forbudt.[4]

I **Sverige** må DNA analyser af mennesker må kun foretages med særlig tilladelse, og kun hvis undersøgelsen udgør eller indgår som et led i en almindelig helbredsundersøgelse. [5] Dette må kun ske, hvis undersøgelsen har til formål at få viden om alvorlige sygdomsforhold, eller på anden måde er af særskilt betydning for "hälso- och sjukvården". Det er særligt fastsat, at en sådan tilladelse kan forsynes med de vilkår, som er nødvendige for at begrænse undersøgelsesvirksomheden eller kontrollere denne. Den svenske Gen-Etik Komité har sondret mellem genteknikkens anvendelse ved forskning og forsøg på mennesker på den ene side, og genteknikkens anvendelse i praktisk brug på den anden side. Komitéen anser forskellige former for genterapi mv. for forskning og forsøg. Forsøg på befrugtede æg må ikke have til formål at udvikle metoder for at muliggøre genetiske effekter, som kan gå i arv [6]. Et befrugtet æg, som har været genstand for forsøg, skal efter udgangen af 14 dage destrueres. Hvis et befrugtet æg har været genstand for forsøg i forsknings- eller behandlingsøjemed, må ægget ikke indføres i en kvindes krop. Det samme gælder, hvis ægget før befrugtningen eller sæden, som anvendes ved befrugtningen, har været genstand for forsøg. Den svenske Gen-Etik Komité anfører, at der ikke er noget behov for sådan genterapi ud fra et medicinsk synspunkt, og man tager afstand fra forskning på området af etiske grunde.

[2] Forslag til Direktiv om retsbeskyttelse af bioteknologiske opfindelser.

[3] Lov om "medisinsk bruk af bioteknologi" af 14.juni 1994, særlig § 7-1 nr.1.

[4] Lov om "medisinsk brug af bioteknologi" særlig § 7.2, samt NOU 1991:6 "Mennesker og bioteknologi", samt Stortingsmelding nr. 25 om "Mennekser ig bioteknologi" (1992/93).

[5] Lag om användning av viss genteknik vid allmänna hälsoundersökningar, jf. SFS 1991:114. Se også regeringens proposition 1990/91:52, om användning av genteknik på människa, m.m.

[6] Jf Lag om åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med befruktade ägg från människa, SFS 1991:115

I **England** fremlagde en komité, nedsat af sundhedsministeren, i 1992 en indstilling om etiske aspekter ved anvendelse af genterapi, og anbefalede bl.a., at genterapi på kønsceller ikke forsøges på metodernes nuværende stade. I 1993 oprettedes Den Rådgivende Komité for Genterapi der har udarbejdet retningslinjer for forskerne. [7]

I **Frankrig** er i 1994 gennemført et bredt biomedicinsk lovkompleks. Det præciseres i lovgivningen, at enhver form for racehygiejne, der har til formål at foretage organiseret udvælgelse af personer, er forbudt. Herudover fastsættes, at der ikke må gennemføres forandringer af kønscellerne med henblik på at ændre en persons arvemasse i nedstigende linie. Genterapi på kropsceller anerkendes implicit. Myndighederne autoriserer behandlingssteder for perioder af 5 år.[8]

I den **tyiske** lovgivning er der forbud mod at foretage manipulation med den menneskelige arvemasse, hvilket indebærer forbud mod genterapi på kønsceller.[9]

[7] Se: "Committee on the Ethn on Gene Therapy, 1992". Se også "guidance on making Proposals to conduct Gene Therapy Resaerch on Human Subjecys." Issued by the Gene Therapy Advisory Committee, 1994.

[8] LOI n.94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain art 16-4

[9] Embryonenschutzgesetz.

I **Østrig** er der i 1994 foretaget en detaljeret regulering af det genteknologiske områder. Genterapi på kropsceller må kun foretages, når der er et direkte behandlingsformål, eller terapien foretages for at undgå alvorlig sygdom hos mennesket. Hvis en ændring af kønscellerne ikke kan udelukkes, skal det vurderes, om fordelene ved behandlingen overstiger ulemperne. Vælges det alligevel at behandle, skal man sikre, at patienten i fremtiden ikke får børn. Genterapi på kropsceller må kun foretages af læger på et hospital, der er specielt autoriseret hertil. Inden behandling igangsættes, skal lægen ansøge sundhedsministeren om tilladelse. Der er forbud mod genterapi på kønsceller, begrundet i mulighederne for racehygiejne. Der angives både tekniske og etiske problemer ved genterapi på kønsceller, herunder betænkelighed med hensyn til mulig manipulation med intelligensen og ændring af sygdomsbegrebet.[10]

[10] Bundesgestzblatt für die Republik Österreich, 12 Juli 1994, no 158, pp 4111-4149. se særlig lovens §§74,75 og 79ff. Se tillig "bericht der parlamentarischen Enquete-Kommision betreffend Technikfolgenabschätzung zum Beispiel der Gentechnologire" 740 der Beilagen zu den Stenografischen Protokollen des Nationalrats XVIII GP" 1992.

I **USA** findes ingen særlig lovgivning om genterapi, men The Food and Drug Agency (FDA) skal godkende alle behandlingsprojekter (kliniske afprøvninger af lægemidler), før disse kan iværksættes. Godkendelsesproceduren er ikke offentlig, men FDA har flere gange selv taget initiativ til offentlighed omkring konkrete projekter. Herudover har de amerikanske sundhedsmyndigheder fastsat, at alle behandlingsprojekter, herunder genterapiprojekter, som modtager offentlig finansiering, skal vurderes og godkendes i Recombinant Advisory Committee (RAC). Grundlaget for komiteens arbejde er retningslinjer, opstillet af National Institute of Health (NIH) for vurdering af sikkerhed m.v., i forbindelse med forskning, hvor der anvendes gensplejsede DNA molekyler. RAC vurderer, godkender og superviserer alle kliniske afprøvninger af genterapiprojekter, men har ikke mandat til at godkende genterapi på kønsceller eller befrugtede æg. RAC's rolle er især at sikre offentlighed

og debat om de videnskabelige sider af projekterne med særligt henblik på sociale og etiske aspekter. Af medlemmerne er 2/3 videnskabsmænd og kliniske forskere mv., men 1/3 er jurister, etikere, teologer o.a. Såvel RAC's forhandlinger som behandlingsprojekter, der søges godkendt, offentliggøres.

I **Japan** har sundhedsministeriet i retningslinjer fra 1993 forbudt genterapi af kønsceller og anbefalet, at genterapi af kropsceller overvejende skal finde anvendelse ved terminal sygdom. I 1994 har forskningsministeriet og sundhedsministeriet nedsat en vurderings- og godkendelsesinstans for genterapi på kropsceller, dog uden offentlighed omkring behandlingen.

Er det muligt at sætte lovmæssige/juridiske grænser for genterapibehandling/forskning, når den allerede er i gang?

Ud fra et juridisk synspunkt er det muligt at sætte sådanne lovmæssige grænser. Ud fra politisk/praktiske synspunkt vil det imidlertid være langt vanskeligere at gennemføre et forbud imod en allerede indført metode. På denne baggrund er det min opfattelse, at mange gode grunde taler for på sådanne sensitive områder at indføre lovgivning på et tidligt tidspunkt, således at man ikke risikerer at halte bagefter den tekniske udvikling.

Regulering

Skal vi have et genterapiråd?

Sundhedsministeren har i en redegørelse fra april 1995 foreslået, at der ved lov oprettes et særligt rådgivende genterapiråd, hvis udtalelser det vil blive obligatorisk at indhente. Rådet skal sikre, at der opnås størst mulig sikkerhed og åbenhed i forbindelse med ibrugtagningen af genterapi på kropsceller som behandlingsform eller forskning inden for det danske sundhedsvæsen.

Det vil blive rådets opgave at vurdere de sundhedsmæssige, lægelige og etiske aspekter i forbindelse med ny behandling og forskning, der involverer genterapi på kropsceller. Særligt vil rådets vurdering skulle indhentes til brug for Sundhedsstyrelsen i tilfælde, hvor styrelsen skal vurdere en ny behandlingsmetode, der involverer genterapi.

Rådet tænkes sammensat af særligt fagkyndige og af repræsentanter for blandt andet patientorganisationer, Det Ethiske Råd og den centrale videnskabsetiske komite. Endvidere skal Miljøstyrelsen og Arbejdstilsynet inddrages, således at miljømæssige, herunder arbejdsmiljømæssige hensyn, er sikret.

Intentionerne med et genterapiråd synes gode. Det virker imidlertid som om der, ved at nedsætte endnu et råd, laves en meget kompliceret forretningsgang. Det bør derfor efter min opfattelse overvejes, om ikke genterapirådets funktioner kan varetages af nogle af de råd, der allerede sidder.

Det Ethiske Råd har foreslået, at forskningsprojekter godkendes af den centrale videnskabsetiske komite, der kan forudsættes at anvende særlig fagkundskab til den faglige vurdering. Nye behandlinger kunne ligesom på forplantningsområdet godkendes i Sundhedsstyrelsen, der i tilfælde af, at der foreligger principielle etiske spørgsmål, inddrager Det Ethiske Råd. En samling af ekspertisen på området kunne varetages ved at etablere f.eks. et videnskabeligt selskab på området. Hermed ville godkendelses- og kontrolsystemet kunne varetage den tiltænkte funktion, men uden at det gøres yderligere kompliceret.

Hvordan skal man kontrollere private klinikker?

I det omfang der indføres lovgivning, vil den omfatte såvel genterapi i offentligt som i privat regi. Herudover gælder lægelovens regler om omhu og samvittighedsfuldhed såvel læger, der arbejder i det offentlige hospitalsregi som på private klinikker m.v. På længere sigt må det muligvis overvejes at indføre en egentlig

autorisationsordning på en række af disse nye og meget følsomme områder genteknologien fører med sig. Sådanne autorisationsordninger kendes fra langt de fleste lande, vi normalt sammenligner os med, herunder de fleste lande i Europa.

Hvordan sikres offentlighed omkring forskning i genterapi. Er der en grænse for denne offentlighed?

Sundhedsministeren har i sin redegørelse fra april 1995 fremhævet, at der bør være mulighed for offentligt kendskab til de projekter, der forelægges genterapirådet. Traditionen i det centrale videnskabsetiske komitesystem har imidlertid været temmelig lukket. På genterapiområdet taler hensynet til offentlig indsigt for, at der indføres en høj grad af offentlighed. Dette må dog ske på en sådan måde, at forskerens ret til sit forskningsprojekt - den såkaldte intellektuelle ejendomsret - respekteres. En sådan balance kunne opnås ved at offentliggørelse kun sker af en særlig projektbeskrivelse, der specielt er møntet herpå, mens de nærmere redegørelser til forskningsbrug ikke offentliggøres.

Sammenfatning

Et forslag fra Sundhedsministeren om at indføre et lovforbud mod genterapi på kønsceller og tidlige udviklede æg samt at begrænse genterapi på kropsceller til behandling af alvorlige sygdomme synes velbegrundet og i harmoni med den lovgivning, der for tiden er indført i en lang række europæiske lande. Tilsvarende vil det foreslåede godkendelsessystem - hvad enten det gennemføres i form af et genterapiråd eller ved anvendelse af de eksisterende råd - være velegnet til at sikre kontrol og styring på dette sensitive område. Væsentligt i denne forbindelse er, at området er omgærdet med en høj grad af offentlighed. Der bør desuden sikres maksimal lægindflydelse på udviklingen på området.

22.12.97 Teknologirådet tekno@tekno.dk