



# **Simultanmitschrift**

des Hörbehinderten Beratungs- und Informationszentrum HörBIZ Berlin

Niederschrift über das

## **Forum Bioethik**

am 24. Juni 2009

in Berlin

## Forum Bioethik

# Die Medizin nimmt's persönlich

Möglichkeiten und Grenzen der Individualisierung von Diagnose und Therapie

Menschen reagieren unterschiedlich auf Medikamente, auch wenn deren Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien zuvor nachgewiesen wurden. Die „personalisierte“ Medizin will diese Unterschiede erfassen und bei der Behandlung und Prognose von Krankheiten berücksichtigen. Auf diese Weise sollen Therapien an die individuellen, teilweise genetisch bedingten Merkmale der Krankheit angepasst und eine effektive Behandlung ermöglicht werden.

Die Erwartungen sind groß. Patienten erhoffen sich gesundheitliche Vorteile von einer maßgeschneiderten Medizin; Ärzte und Krankenkassen erwarten, durch diagnostische Tests die Vergabe unpassender Medikamente vermeiden sowie Nebenwirkungen und Kosten reduzieren zu können.

Doch die Idee einer individualisierten Medizin ist nicht unumstritten:

- » Wie viel besser kann eine auf molekulardiagnostischen Tests basierende Therapie sein?
- » Sind die Kosten solch einer Individualisierung gerechtfertigt, und wer soll sie tragen?
- » Welche Motivation hat die Pharma-Industrie zur Entwicklung einer personalisierbaren Medizin?

Prof. Dr. Friedemann Horn vom Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität Leipzig wird in seinem Vortrag in die wissenschaftlichen und medizinischen Grundlagen und die technischen Möglichkeiten der personalisierten Medizin einführen. Prof. Dr. Norbert W. Paul vom Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin der Universität Mainz wird die ethischen Fragen des Themas vorstellen und zur anschließenden Podiumsdiskussion überleiten. Auf dem Podium treffen Prof. Horn und Prof. Paul auf die Kölner Buchautorin und Journalistin Sibylle Herbert, die sich in zahlreichen Beiträgen mit der Patientenperspektive der personalisierten Medizin befasst hat, sowie auf Prof. Dr. Klaus Lindpaintner von den Roche Molecular Medicine Laboratories in Basel, der sich aus dem Blickwinkel eines Pharma-Unternehmens zu diesem Thema äußern wird. Durch die Veranstaltung führt Prof. Dr. Regine Kollek, Mitglied des Deutschen Ethikrates.

Einladung

## Forum Bioethik

# Die Medizin nimmt's persönlich

Möglichkeiten und Grenzen  
der Individualisierung von Diagnose  
und Therapie

Mittwoch · 24. Juni 2009 · 18:00 Uhr s.t.

**Bayerische Vertretung in Berlin, Halle Bayern**

Behrenstrasse 21-22, 10117 Berlin

(U6 Französische Straße)

Anmeldung erforderlich (siehe beiliegende Antwortkarte).

Für Hörgeschädigte steht während der Veranstaltung eine  
Simultanmitschrift zur Verfügung.

### Vorträge mit anschließender Podiumsdiskussion

Begrüßung

**Prof. Dr. jur. Edzard Schmidt-Jortzig**

*Vorsitzender des Deutschen Ethikrates*

Vorträge

**Prof. Dr. rer. nat. Friedemann Horn**

*Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin,  
Universität Leipzig*

**Prof. Dr. rer. medic. Norbert W. Paul**

*Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin,  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz*

Podium

**Sibylle Herbert**

*Buchautorin und Journalistin, Köln*

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner, MD, MPH,**

*Roche Molecular Medicine Laboratories, Basel*

**Prof. Dr. rer. nat. Friedemann Horn**

*Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin,  
Universität Leipzig*

**Prof. Dr. rer. medic. Norbert W. Paul**

*Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin,  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz*

Moderation

**Prof. Dr. rer. nat. Regine Kollek**

*Mitglied des Deutschen Ethikrates*

**Prof. Dr. Edzard Schmidt-Jortzig [Vorsitzender des Deutschen Ethikrates]:**

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich bin aufgrund der Kostbarkeit unserer Zeit gehalten, sehr pünktlich anzufangen. Obwohl wir überwiegend akademisch besetzt sind, heißt das bei uns ausdrücklich s. t.

Namens des Deutschen Ethikrats begrüße ich Sie herzlich zu unserer Veranstaltung, die sich heute, so auch im Klappentext ausführlich erläutert, mit der sogenannten personalisierten Medizin beschäftigen soll. Manche sprechen ja auch von individualisierter Medizin, und das Neueste, was ich dazu gelesen habe, ist, dass es eigentlich viel besser mit stratifizierter Medizin bezeichnet sei. Was das im Einzelnen sein könnte, wird wahrscheinlich auch noch in unseren Eingangsvorträgen deutlich.

Ich freue mich, dass Sie unser Thema so interessant finden, dass Sie trotz kontinentaleuropäisch warmen Sommerwetters zu uns gekommen sind. Wie aktuell das Thema ist, konnte man vor kurzem aus einer Meldung der Presse ersehen, in der darüber berichtet wurde, dass das Bundesministerium für Bildung und Forschung einen ausführlichen Forschungsauftrag vergeben hat: Ein Forschungsvorhaben soll sich damit beschäftigen, wie man die vorhandenen Ressourcen – und da spielt natürlich immer auch die Finanzierbarkeit eine Rolle – am besten und am gezieltesten auf die Menschen hin zuschreiben kann.

Zu diesem interessanten Thema habe ich vor allem unseren Referenten Dank zu sagen, dass sie gekommen sind. Die Begrüßung wird nachher Frau Kollegin Kollek im Einzelnen vornehmen. Sie sind ja immer der Garant, meine Damen und Herren Kollegen, dass ein so großes Interesse besteht. Die Attraktivität unserer Podien, unserer Eingangreferate ist das, was diese Veranstaltungsreihe auszeichnet. Und ich habe ganz herzlich natürlich Ihnen, Frau Kollegin Kollek, zu danken. Sie haben uns das thematische Bouquet zu diesem Thema zusammengestellt und bei der Referentenreihe Ihre guten Beziehungen spielen lassen. Herzlichen Dank Ihnen.

Ich bin dann noch gehalten, darauf hinzuweisen – die Referenten sind schon darauf hingewiesen worden, aber ich will Sie, meine Damen und Herren Zuhörer, die sich nachher vielleicht auch an der Diskussion beteiligen, eben auch noch darauf hinweisen –, dass ein Audiomitschnitt der Veranstaltung angefertigt wird sowie Fotos gemacht werden und dass sich die Gäste mit ihrer Teilnahme an der Veranstaltung damit einverstanden erklären, dass eventuell hierdurch entstehende Wort- und Bildaufzeichnungen von Ihnen gegebenenfalls durch den Deutschen Ethikrat in seinen Publikationen verwendet werden dürfen. Diese Formel erinnert so ein bisschen an die Risiken und Nebenwirkungen, die man dann bitte genau beachten soll. Ob es die Juristen sind, die das erfordern, weiß ich nicht so genau, ich hoffe mal nicht. Ich habe es jedenfalls getan.

Meine Damen und Herren, ich wünsche uns einen interessanten Abend mit diesem aktuellen Thema und bitte Sie jetzt, liebe Frau Kollek, das weitere Kommando zu übernehmen. Herzlichen Dank!

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank, Herr Schmidt-Jortzig. Guten Abend, meine Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen. Ich werde Sie durch den inhaltlichen Teil des Abends führen. Thema unseres heutigen Forums ist die personalisierte oder individualisierte Medizin. Was ist damit gemeint? Eigentlich bezeichnen diese Begriffe eine Entwicklung, die, glaube ich, von der breiten Öffentlichkeit bisher eher wenig zur Kenntnis genommen wurde. Natürlich gibt es viele Pressemeldungen, aber die breite Diskussion darüber hat noch nicht angefangen. Die Diskussion hat aber natürlich, vor allem im Bereich der biomedizinischen Forschung, in den letzten Jahren einen wichtigen Schwerpunkt dargestellt, ebenso wie auch die entsprechenden Aktivitäten in dem Bereich.

In diesem Sinne nimmt der Ethikrat erneut eine Frage auf, die neu ist, die ein neues bioethisches Thema ist. Wir versuchen immer, so früh wie möglich die damit zusammenhängenden ethischen und gesellschaftlichen Fragen zu behandeln. Befördert wurde diese Entwicklung hin zur individualisierten Medizin vor allem, aber nicht ausschließlich, durch die moderne Genomforschung und die damit zusammenhängenden methodischen Fortschritte. Dadurch können vor allen Dingen genetische oder auch biochemische Unterschiede und Varianten im menschlichen Körper erfasst werden und dies mit der modernen Methodik mittlerweile auch relativ leicht und zunehmend kostengünstig. Inzwischen sind auch eine Reihe von Therapien verfügbar, die für eine Anwendung der Prinzipien der individualisierten Medizin in der klinischen Praxis stehen. Allseits bekannt ist wahrscheinlich das Herceptin, ein Medikament, das bei weiblichem Brustkrebs verschrieben wird, auf das aber nur 25 Prozent der Patientinnen reagieren. Für die anderen Patientinnen bringt es keinen Nutzen, sie würden nur die Nebenwirkungen verspüren. Aber vorher muss man mittels eines Tests diese 25 Prozent herausfinden, die gut darauf reagieren würden.

Zentral stellt sich, finde ich, in diesem Zusammenhang die Frage: Was ist das Persönliche oder Individuelle an dieser Medizin? Geht es darum, dass die Ärzte in Zukunft mehr Zeit für den individuellen Patienten haben? Also geht es um das, was wir uns eigentlich alle wünschen, oder geht es in erster Linie um eine Medizin, die genetische Besonderheiten einzelner Patientinnen und Patienten bei der Behandlung stärker als bisher berücksichtigt?

Zu diesen und anderen Fragen werden wir heute Abend zunächst zwei Vorträge hören, Professor Friedemann Horn

wird uns in die personalisierte Medizin einführen, sie uns vorstellen und darüber aufklären, was sie bereits kann und was in Zukunft zu erwarten ist. Danach wird Professor Norbert Paul über die ethischen und gesellschaftlichen Implikationen dieser Entwicklungen sprechen. Ergänzt, reflektiert und diskutiert wird das Ganze hinterher zunächst auf einer Podiumsdiskussion mit zwei weiteren Gästen. Sibylle Herbert wird dabei als Journalistin die Perspektive der Öffentlichkeit und der Patienten vertreten, und Professor Klaus Lindpaintner die der pharmazeutischen Industrie. So viel zunächst in aller Kürze.

Ich hoffe und glaube auch, dass Sie Verständnis dafür haben, dass wir es bei der weiteren Vorstellung der Referenten, die ich jetzt gleich vornehmen werde, auf die wichtigsten Aspekte beschränken. Sie können im Internet all die Verdienste, Ehrungen und wissenschaftlichen Leistungen, auf die jeder der Referenten verweisen kann, nachlesen. Aber wir wollen unsere Zeit im Wesentlichen den inhaltlichen Fragen widmen, damit wir hinterher noch gemeinsam diskutieren können.

Von daher möchte ich jetzt zunächst unseren ersten Referenten vorstellen: Professor Doktor Friedemann Horn hat Biochemie studiert, seine Doktorarbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg geschrieben und war dann eine Weile als *Postdoctoral Fellow* am *Salk Institute for Biological Studies* in San Diego. Dort hätten wir uns übrigens beinahe begegnen können, wenn ich mich recht erinnere. Ich war etwas früher da. Er hat im Fach Biochemie habilitiert, nachdem er sieben Jahre, zunächst als wissenschaftlicher Angestellter und Assistent an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule in Aachen war. Er hat dort dann auch eine Stiftungsprofessur gehabt, bevor er 1997 an das Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin ging und da eine Professur übernommen hat. Wir sind sehr gespannt auf Ihren Vortrag, Herr Horn!

**Prof. Dr. Friedemann Horn:**

Meine sehr verehrten Damen und Herren, Frau Kollek, lieber Herr Schmidt-Jortzig, herzlichen Dank für die wunderbare Einführung und vor allem herzlichen Dank für die Einladung und die große Ehre, hier vor diesem Forum reden zu können und diese wirklich spannenden Aspekte einer neuen medizinischen Entwicklung vorstellen zu können.

(Folie 1)

Wie Frau Kollek schon sagte, bin ich selbst kein Mediziner, um das Missverständnis von vornherein gleich auszuräumen, sondern komme von der mehr naturwissenschaftlichen, grundlagenwissenschaftlichen Seite in diese Fragestellungen der individualisierten Medizin hinein. Aber ich glaube, das ist ein Blickwinkel, der durchaus auch seine Vorteile hat, und wie Sie sehen werden, auch eine be-

stimmte Sicht auf die Fragen der personalisierten Medizin eröffnet.

Ich möchte meinen Vortrag in drei Bereiche unterteilen. In Teil eins werde ich mich zunächst mit der Frage der Definition auseinandersetzen: Was ist personalisierte Medizin eigentlich, also was verstehen wir darunter? Was meint der Begriff? Im zweiten Teil werden wir uns dann fragen, welche Arten von Parametern wir eigentlich untersuchen wollen, um personalisierte Medizin anwenden zu können. Und im dritten Teil, ganz kurz, zum Schluss, will ich versuchen, in wenigen Worten die ethischen und inhaltlichen Fragen dieses Fachgebietes kurz anzusprechen, ohne dabei Herrn Paul, meinem Nachredner, schon vorzugreifen.

(Folie 2)

Zunächst also die Frage: Was ist eigentlich personalisierte Medizin? Was versteht man darunter? Wenn man wissen will, was eine Disziplin macht, dann sollte man vielleicht verstehen, welches Problem sie lösen will oder welche Fragestellung sie angeht.

(Folie 3)

Ich habe mir hier aus dem Internetportal von Roche eine, glaube ich, ganz interessante Definition der Grundfrage herausgeholt: „Krankheiten sind so verschieden wie Menschen.“ Ich glaube, das bringt die Sache wirklich auf den Punkt.

(Folie 4)

Den Ausspruch „Krankheiten sind so verschieden wie Menschen“ könnte man übersetzen in eine andere Art von Darstellung, vielleicht in eine wissenschaftliche Art und Weise: Patienten, die identische oder ähnliche Diagnosen haben, die also scheinbar dasselbe Erkrankungsbild zeigen, reagieren dennoch auf bestimmte Medikamente oder Therapien ganz unterschiedlich.

Woran kann das liegen? Diese Frage werden wir uns stellen müssen, und das ist letztlich die Grundfrage, von der die personalisierte Medizin ausgeht. Das heißt, die Menschen sind unterschiedlich, sie reagieren unterschiedlich auf Therapien, sie reagieren unterschiedlich auf Medikamente, und das bedeutet in der Konsequenz natürlich, dass Therapien sehr häufig eben nicht so wirksam sind, wie sie denn sein könnten, weil viele Patienten Medikamente oder therapeutische Ansätze erhalten, die für sie eigentlich nicht geeignet oder nicht optimal geeignet sind.

(Folie 5)

Natürlich stellt sich nun die Frage: Woran liegt das eigentlich? Dass wir Menschen verschieden sind, wissen wir alle, aber woran liegt es, dass wir auf Therapien und Pharmaka so unterschiedlich reagieren? Man kann das sicherlich sehr differenziert betrachten, aber wenn man versucht, es ein

bisschen aus der Vogelperspektive zu verstehen, dann gibt es eigentlich zwei fundamentale Gründe.

Der erste Grund, auf den ich mit einigen Beispielen etwas näher eingehen will, besteht darin, dass scheinbar identische Erkrankungen in Wirklichkeit nicht identisch, sondern auf der molekularen Ebene durchaus unterschiedlich sind; sie sind Subtypen oder Unterentitäten dieses Krankheitsbildes, die sich aber an bestimmten molekularen Regulationskreisen deutlich unterscheiden.

(Folie 6)

Wenn diese molekulare Heterogenität von Krankheitsbildern vorliegt, hat das die Konsequenz, dass eine Therapie, die an einem dieser molekularen Hebel ansetzt, der nur für einen Teil dieses Krankheitsbildes gilt, natürlich nur die Patienten wirklich treffen kann, dass die Wirksamkeit dieser Therapie nur dort gegeben ist, wo ich diesen molekularen Krankheitssubtyp auch vorfinde. Das heißt, andere Krankheitssubtypen, die molekular anders gestrickt, anders aufgebaut sind, würden einer solchen Therapie entgehen und die Therapie wäre nicht wirksam.

(Folie 7)

Herceptin – Frau Kollek hat das schon erwähnt – ist natürlich das beliebteste Beispiel, um das zu zeigen. Ich denke, als diese Therapie eingeführt worden ist, hat man von dem Begriff „personalisierte Medizin“ noch wenig gewusst oder kannte ihn vielleicht noch gar nicht; dennoch ist es sicherlich das Paradebeispiel hierfür.

(Folie 8)

Was steckt dahinter? Herceptin ist ein Antikörper gegen einen Rezeptor, den sogenannten HER2-Rezeptor, der auf Zellen von Brustkrebs sitzt. Dieser HER2-Rezeptor ist ein Wachstumsfaktorrezeptor, also ein Protein, das in der Membran dieser Zellen sitzt. HER2 steht dabei für *human epidermal growth factor receptor 2*. Dieser Rezeptor, hier links unten im kleineren Teil des Bildes, ist normalerweise in zwei Ketten der Membran dieser Zellen vorhanden, und wenn er so dimerisiert ist, wie wir sagen, sendet er ein Wachstumssignal in die Zelle hinein. Das tut er immer, wenn er von draußen entsprechend stimuliert wird.

In den Krebszellen des Brustkrebses ist es nun so, dass es durch eine Amplifikation des Genes für diesen Faktor, einfach zu viele Rezeptoren gibt. Dieser Rezeptor ist häufiger als normal und sendet daher ein verstärktes Signal in die Zelle hinein. Dadurch fängt diese Zelle an, unkontrolliert zu wachsen. Herceptin nun auf der anderen Seite versucht, genau diesen Prozess zu stoppen, indem es diesen Rezeptor bindet, ihn an dieser Dimerisierung, also Zusammenlagerung, hindert und damit das Signal stoppt.

(Folie 9)

Das Problem ist aber – auch das hat Frau Kollek schon angesprochen –, nur jede dritte bis vierte Patientin reagiert

auf diese Therapie. Warum? Weil nur in jeder dritten bis vierten Patientin genau dieses Phänomen vorkommt, dass die Amplifikation des HER2-Genes in dieser Weise auftritt. Die anderen Arten von Brustkrebs sind natürlich auch aggressiv, sind auch unkontrolliert wachsende Brustkrebszellen, aber sie unterliegen anderen molekularen Mechanismen und sind deswegen auf Herceptin refraktär, können darauf nicht ansprechen.

(Folie 10)

Das ist ein Beispiel, und ein weiteres, das ich hier nur ganz kurz anführen will und vielleicht auch den Prozess dieser Personalisierung relativ plastisch macht, ist das Medikament Iressa. Das ist vor einigen Jahren von der FDA (*Food and Drug Administration* – Anm. d. Geschäftsstelle), der amerikanischen Arzneimittelbehörde, zugelassen worden. Es adressiert nicht HER2, sondern einen verwandten Rezeptor, den Rezeptor des sogenannten EGF-Wachstumsfaktor (*epidermal growth factor* – Anm. d. Geschäftsstelle). Der ist vor allen Dingen in bestimmten Zellen des Lungenkarzinoms sehr aggressiv und kann dort durch eine Mutation sehr starke Signale in die Zellen senden.

Dieser Wirkstoff, der diesen Rezeptor hemmt, wurde zunächst zugelassen, allerdings wurde ihm die Zulassung später wieder entzogen. Warum? Weil in einer großen Studie gezeigt worden war, dass er die Lebensdauer der Patienten nicht verlängerte. Die große Hoffnung, die man an dieses Medikament, das molekular eigentlich hätte wirken müssen, geknüpft hatte, war in einer großen klinischen Studie vollkommen enttäuscht worden. Später hat sich dann aber gezeigt, dass das einen Grund hatte.

(Folie 11)

Iressa wirkt nämlich sehr wohl, aber es wirkt nur genau bei den Patienten, bei denen diese Mutation des EGF-Rezeptors vorhanden ist, bei denen also dieser EGF-Rezeptor diese starke Überaktivität besitzt, während es bei anderen Patienten, die auch ein Lungenkarzinom haben, aufgrund einer anderen molekularen Störung natürlich nicht wirken kann, weil hier völlig andere Mechanismen vorliegen. Heute ist Iressa wieder im Gebrauch, wird klinisch angewendet, aber eben nur bei dieser Subgruppe von Patienten, die eine solche Mutation aufweisen.

Man kann diese Liste fortsetzen. In der Tat kann man heute durch entsprechende analytische Maßnahmen mit einer ziemlich guten Trefferquote vorab zeigen, ob ein Patient diese EGF-Rezeptor-Mutationen oder HER2-Amplifikation hat und dadurch auf die entsprechende Therapie reagiert.

(Folie 12)

Schwieriger gestaltet es sich vielleicht bei einem Beispiel, das – Sie werden sehen – sich immer wieder in meinem Vortrag wiederholt, die Volkskrankheit Rheumatoide Arthritis. Wir kennen es alle aus unserem Umfeld, dass

Menschen unter dem Rheuma, wie man so allgemein sagt, extrem stark leiden. Diese Veränderungen an Gelenken – ob an den Händen, Knien oder wo auch immer – sind sehr schmerzhaft, weil eine Entzündung die Knorpelsubstanz zerstört und damit die Funktionsfähigkeit des Gelenks einschränkt und schließlich völlig zerstört.

(Folie 13)

Woran liegt das? Es liegt daran, dass sich in dem Gelenk ein chronischer Entzündungsprozess etabliert hat, über den man mittlerweile sehr viel weiß. Wie diese chronische Entzündung passiert, kann man mittlerweile sehr gut erklären. Man kennt eine große Zahl von sogenannten Zytokinen, die eine stark entzündliche Wirkung haben, darunter zum Beispiel der sogenannte Tumornekrosefaktor TNF. In der Tat kann man heute mit entsprechenden *biologicals*, wie man sagt, also mit entsprechenden Medikamenten, diesen entzündlichen Faktor sehr erfolgreich blockieren und die Entzündung in solchen chronisch entzündeten Geweben konterkarieren. Man kann durch Substanzen wie Etanercept, Infliximab oder andere den Tumornekrosefaktor tatsächlich so blockieren, dass die Entzündung deutlich zurückgeht und entsprechend die Gelenkdestruktion und auch der Leidensdruck der Patienten abnehmen. Aber es sprechen wieder nicht alle Patienten darauf an.

Hier nun ist es wesentlich schwieriger. Man kann an dieser Stelle nicht davon sprechen, dass man eine 1:1-Korrelation zwischen einer molekularen Ursache auf der einen und diesem Nicht-Ansprechen oder Ansprechen auf die Therapie auf der anderen Seite hat. Ich komme auf diesen Punkt zurück. Allerdings ist es ein insofern sehr relevanter Punkt, als er eine sicherlich später in der Diskussion zu erwägende Problematik anspricht.

Diese Medikamente sind extrem teuer in der Herstellung, und sie kosten einen Patienten oder letztlich die Krankenkasse größenordnungsmäßig etwa 10.000 bis 15.000 Euro pro Jahr an Behandlungskosten. Die Therapie besser, eben individualisierter einzusetzen, also diese teuren Therapiestrategien früher an die Menschen heranzubringen, von denen man sagen könnte, dass sie ansprechen, das wäre ein enormer Gewinn, nicht nur medizinisch, sondern es wäre auch eine Kosteneinsparung.

(Folie 14)

Wenn wir also zusammenfassen, sind wir erstens mit klinisch scheinbar identischen Erkrankungen konfrontiert, die aber molekular sehr unterschiedlich aufgebaut sind. Ich will einen zweiten Grund für die unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit von Medikamenten nicht unterschlagen, auch wenn ich diesen nur kurz anführe. Medikamente können von Individuen sehr unterschiedlich getragen oder aufgenommen, das heißt sehr, sehr unterschiedlich verstoffwechselt werden. Die Pharmakogenetik ist, wie man sagt, sehr unterschiedlich. Medikamente

können im Körper auch unterschiedlich verteilt werden oder sie können unterschiedliche Nebenwirkungen hervorrufen.

(Folie 15)

Hier ein kurzes Beispiel, das aus der Richtung von Roche kommt und dort sehr intensiv untersucht worden ist: Cytochrom P450 ist ein Leberenzym oder eine Familie von Leberenzymen, die für den Abbau von vielen Medikamenten verantwortlich sind. Wenn es dort bestimmte genetisch manifestierte Veränderungen gibt, dann führt das zu unterschiedlichen Abbaugeschwindigkeiten bei Medikamenten. Das ist ein Phänomen, das sich massiv auf die Frage auswirkt, welche Dosis einzunehmen ist und welche Nebenwirkungen zu erwarten sind.

(Folie 16)

Das heißt also, wenn wir zusammenfassen, was personalisierte Medizin ist, dann ist auf der einen Seite die diagnostische Erfassung von Parametern wichtig, die den Therapieerfolg für den individuellen Patienten vorhersagt und so eine sinnvolle Therapiewahl ermöglicht. Das ist das, was man auch teilweise als Pharmakogenomik bezeichnet. Auf der anderen Seite, mehr visionär, steht die Entwicklung neuer Therapieformen, die diesen molekularen Krankheits-subtypen angepasst sind.

Wir haben jetzt viel darüber geredet, was die molekularen Unterschiede zwischen verschiedenen Krankheits-subtypen sind. Aber die Frage ist: Auf welcher molekularen Ebene spielt sich das eigentlich ab? Was sind denn die molekularen Phänomene, die hier unterschiedlich sind?

(Folie 17)

Wenn Sie sich an das Jahr 2001 erinnern, als der große Hype um die Sequenzierung des humanen Genoms begann, an die riesigen Hoffnungen geknüpft worden sind, dann ist vielleicht die erste Vermutung, dass es unser genetischer Baukasten, unsere genetische Prädisposition ist, die hier möglicherweise eine ganz große Rolle spielt.

(Folie 18)

Wenn wir im Zusammenhang mit personalisierter Medizin von Genetik reden, dann reden wir heute meistens von Begriffen wie SNPs oder Polymorphismen. Der Begriff SNP steht für *single nucleotide polymorphism* und besagt nichts anderes, als dass wir uns als Individuum an einzelnen Buchstaben unseres Genoms von einem anderen Individuum unterscheiden.

(Folie 19)

Es sind Buchstabenabweichungen zwischen den verschiedenen Individuen, die als Polymorphismen oder SNPs bezeichnet werden. Wenn wir sagen, die Menschen sind unterschiedlich in ihrer Krankheitsausbildung, in ihren molekularen Grundlagen, dann könnte es sein, dass sich

das hauptsächlich in diesen Unterschieden auf genomischer Ebene abspielt.

(Folie 20)

Die DNA-Sequenz des ganzen menschlichen Genoms hat ungefähr 3,3 Milliarden Buchstaben. Man schätzt, dass die Zahl der Abweichungen zwischen den Individuen mindestens eine Million beträgt, vielleicht mehr. Diese Abweichungen können verschiedene Auswirkungen haben. Sie können zum Beispiel in den Proteinen Aminosäuresequenzen verändern, die kodiert sind, oder sie können Aktivitäten der entsprechenden Gene verändern. Die Frage ist, ob wir zeigen können, dass solche Polymorphismen, also solche genetischen Unterschiede zwischen den Personen, tatsächlich verantwortlich sind für bestimmte unterschiedliche pathophysiologische Potenziale bei verschiedenen Menschen.

(Folie 21)

Was man sehr eindrucksvoll aus den Studien der letzten Jahre zeigen kann, ist, dass es eine Reihe von solchen SNPs, solchen Polymorphismen gibt, die in der Tat dazu führen, dass Menschen mehr oder weniger stark dazu neigen, bestimmte Krankheiten auszubilden. Ein bekanntes Beispiel ist das APOE4-Gen. Ein SNP in diesem Gen führt zu einer bis zu 15-fachen Erhöhung des Risikos, an Alzheimer zu erkranken. Bei einer Veränderung im BRCA-Gen ist es so, dass ein fünf- bis siebenfach erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht. Hier kann man also eine klare Korrelation feststellen zwischen einem solchen Polymorphismus und der Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln, wobei aber natürlich am Rande zu bemerken ist, dass das nicht dasselbe ist wie bei einer Mutation des EGF-Rezeptors und die entsprechende dagegen gerichtete Therapie greift oder nicht greift. Hier haben wir es mit Wahrscheinlichkeiten zu tun. Die Wahrscheinlichkeit, Alzheimer zu bekommen, ist 15-fach höher, aber sie liegt keinesfalls bei 100 Prozent, ist also trotzdem noch von anderen Faktoren abhängig. Genau dieser Punkt führte in den letzten Jahren mehr und mehr zu einer gewissen Frustration, und zwar deswegen, weil für viele komplexe Erkrankungen immer umfangreichere SNP-Analysen gemacht werden. Auch hierfür ist die Rheumatoide Arthritis, bei der große Datensätze von sehr vielen Patienten erhoben worden sind, ein sehr eindrucksvolles Beispiel.

(Folie 22)

Hierzu ist gerade vor zwei Wochen ein Artikel im *Spiegel* erschienen, „Wahrsager im Labor – Sind Genomanalysen ohne klinische Bedeutung?“. Das heißt, es stellt sich langsam heraus, die Erwartungen waren vielleicht einfach zu groß. Wir können komplexe Erkrankungen möglicherweise nicht einfach auf die SNP-Basis herunterbrechen; sie sind offenbar von viel mehr Faktoren abhängig.

(Folie 23)

Man kann tatsächlich zeigen, dass gerade beim Beispiel Rheumatoide Arthritis SNP-Studien im Prinzip erfolgreich sind. Man findet SNPs, die tatsächlich in der Lage sind, Wahrscheinlichkeiten zu generieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass jemand auf eine Anti-TNF-Therapie reagiert, ist bei Personen mit bestimmten Polymorphismen größer als bei anderen Personen. Aber es sind Wahrscheinlichkeiten. Es ist keine hohe Trefferquote, mit der der Arzt eine Entscheidung an die Hand bekommt. Er kann nicht sagen: „Diesen Patienten muss ich mit Anti-TNF behandeln, bei dem anderen kann ich es bleiben lassen, weil ich keine Chance habe, dass das funktioniert.“ Hier haben wir es nur mit Wahrscheinlichkeiten zu tun.

(Folie 24)

Und in der Tat schlägt der Wissenschaftler, der im *Spiegel*-Artikel befragt wird, vor, einfach die Datenbasis zu vergrößern. Wenn die SNPs, diese eine Million Polymorphismen, nicht ausreichen, dann geh ich eben in die Sequenzierung des kompletten individuellen Genoms und versuche, daraus noch mehr Informationen zu ziehen und vielleicht dann besser zu werden in der Vorhersage der Therapieakzeptanz.

(Folie 25)

Aber mittlerweile glaube ich – und eigentlich ist das eine Binsenwahrheit –, müssen wir konstatieren, dass eben die Genetik nicht das Einzige ist, was unsere Krankheiten bestimmt und auch uns nicht bestimmt. Vielmehr ist die Genetik das eine und die Aktivität unserer Gene das andere. Die Aktivität unserer Gene wird eben nicht nur von unserem genetischen Bausatz, sondern sehr stark auch von Faktoren aus der Umwelt, vom Lebensstil usw. bestimmt.

(Folie 26)

Ich habe hier noch mal versucht, das Ganze anschaulich zu machen, die Genetik oben in der DNA-Ebene ist vergleichbar mit Buchstaben eines Buches, des Genoms. Die DNA wird transkribiert in RNA und die wird translatiert in Proteine. Die Moleküle senden in einem Prozess, der als Transkriptionskontrolle oder übergreifend in der Epigenetik kulminiert. Letztlich bestimmen diese Regulationsschleifen, welche Gene wann aktiv sind und wie stark sie aktiv sind. Und genau dieser epigenetische Teil unseres Baukastens, der nicht nur in der DNA niedergelegt ist, sondern auch stark den aktuellen Status einer Krebszelle, eines Organs definiert, wird – wie wir heute wissen – auch sehr stark durch die Umwelt beeinflusst. Das heißt, wenn wir wissen wollen, ob ein Patient auf eine Therapie reagiert oder nicht, wird es nicht ausreichen, uns die genetischen Informationen zu holen, Vielmehr müssen wir auch den Status quo, in dem sich der Patient befindet, nämlich den Status quo der Aktivität seiner Gene, mit in Betracht ziehen.

(Folie 27)

Und dafür gibt es mittlerweile sehr viele Beispiele, die immer mehr deutlich machen, dass genau das sehr erfolgreich ist. Ich habe hier nur eines mitgebracht, von einem BCL (*B-cell lymphoma* – Anm. d. Geschäftsstelle), DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma* – Anm. d. Geschäftsstelle), bei dem man sich die Aktivität der Gene, also nicht die Sequenz, sondern die Aktivität der Gene anschaut. Wenn man das untersucht, zeigt sich, dass diese DLBCL, Lymphome, die vom Pathologen als eine Krankheit angesehen werden, sich in mindestens zwei Subtypen aufsplitten lassen, die zu vollkommen unterschiedlichen Prognosen führen. Die einen Patienten haben eine gute, die anderen eine sehr schlechte Lebenserwartung. Das kann man molekular anhand solcher Expressionsmuster sehr eindrucksvoll belegen.

(Folie 28)

Hinzuzu kommt noch eine weitere Verstärkung der Komplexität unserer Regulationsvorgänge im Körper, durch etwas, das vor zwei Jahren in *The Economist* als *Biology's Big Bang* bezeichnet wurde.

(Folie 29)

Dahinter verbirgt sich eine Serie von Publikationen. Eine davon ist hier gezeigt in *Nature*, durch das sogenannte Encode-Konsortium.

(Folie 30)

Es verbirgt sich dahinter die Erkenntnis, dass die etwa 22.000 menschlichen Gene, die für Proteine codieren, bei weitem nicht die ganze Wahrheit sind. Wir haben etwa 22.000 Gene in unserem Genom, aber diese 22.000 Gene unseres Genoms, die für Proteine codieren, machen nur etwa 1,5 Prozent des Genoms aus. Die anderen 98,5 Prozent, so dachte man bisher, seien einfach evolutionärer Müll, *junk DNA* und eigentlich nicht wichtig.

(Folie 31)

Jetzt ist klar, auch diese 98,5 Prozent, werden komplett transkribiert, werden übersetzt in RNA, und diese RNA ist nicht nur einfach irgendwas, sondern sie ist eine ganz wesentliche regulatorische Ebene in den Zellen. Diese nicht codierenden RNAs spielen eine große Rolle sowohl bei der Regulation von Zellen als auch in der Krankheitsätiologie.

(Folie 32)

Hier kommt ein neuer Pfeil hinzu, die epigenetische Steuerung unseres Genoms wird auch durch diese nicht codierenden RNA-Moleküle reguliert. Das heißt, wir kommen in eine Situation, in der die Komplexität, die wir bisher gesehen haben, weit das übersteigt, was wir bisher erwartet haben.

(Folie 33)

Das bringt uns zu dem letzten Teil und der letzten Folie. Es stellt sich folgende Frage: Wenn wir diese Komplexität in

Rechnung stellen, was sind dann eigentlich die Chancen, die wir hier sehen können, und was sind vielleicht die Gefahren? Ich denke, in der individualisierten und personalisierten Therapie und auch bei den entsprechenden Diagnosen, welche Therapien für einen Patienten optimal geeignet sind, werden wir sicherlich große Erfolge sehen können. Aber wir werden sie nur dann sehen, wenn wir eben nicht nur auf die genetische Ebene, sondern auch auf die transkriptomische Ebene oder die proteomische Ebene schauen. Das heißt, wir müssen tatsächlich die gesamte Aktivität eines Organs, eines Individuums in Rechnung stellen, um hier wirklich fundamental weiterzukommen.

Die Chancen für eine Kostenreduktion – wie schon angesprochen – in dem Sinne, bestimmte Therapien nicht bleiben zu lassen, sondern sie genau zum richtigen Zeitpunkt und beim richtigen Patienten einzusetzen, sind dann durchaus gegeben. Doch es könnten sich auch Gefahren ergeben. Es wird immer wieder vom gläsernen Menschen oder vom gläsernen Patienten gesprochen. Darüber werden wir sicherlich nachher zu reden haben.

Zum Ende meines Vortrags möchte ich nur einen Satz zitieren, der ebenfalls in einem *Spiegel*-Artikel vor einigen Wochen zu finden war: „Das ist der Kern des Konzepts für die personalisierte Medizin: Der Einzelne übernimmt Verantwortung für sich“, von Professor Florian Holsboer aus dem MPI (Max-Planck-Institut – Anm. d. Geschäftsstelle) für Psychiatrie, München, ein starker Satz, aber vielleicht auch ein gefährlicher Satz. Denn die Informationen, mit denen wir die Menschen hier ausstatten, werden sie vielleicht auch bis zu einem gewissen Grad überfordern. Das heißt, wir müssen darauf achten, wenn wir Angebote machen, wenn wir an eine Person, die nicht medizinisch vorgebildet ist, Informationen weitergeben über Risiken, über Chancen vielleicht auch, dass wir auch die entsprechenden Informationen mitliefern müssen. Das ist möglicherweise eine ganz schwierige Situation für das Individuum, sich hier zu entscheiden, und möglicherweise auch eine sehr schwierige Art und Weise, wie man damit ethisch umgeht. Ich denke, die Chancen sind groß, und damit möchte ich enden und weitergeben an den nächsten Redner.

(Folie 34)

Danke schön!

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank, Herr Horn, für diesen klaren und schönen, strukturierten Überblick. Vielleicht gibt es doch die eine oder andere ganz kurze Verständnisfrage, die wir auch gleich zulassen, nur damit nicht irgendwie ein Missverständnis weiter fortgetragen wird durch die Veranstaltung.

(Zwischenfrage unverständlich)

**Prof. Dr. Friedemann Horn:**

Das wäre exakt meine Sorge, dass wir die Menschen hier insofern überfordern, als wir wahrscheinlich dem Einzelnen, realistisch gesehen, dieses Maß an Information nicht wirklich zur Verfügung stellen können, vielleicht nicht nur aus Zeitgründen, sondern auch aus Gründen der medizinischen Vorbildung. Hier müsste man sehr viel Kenntnis haben über die Abwägung möglicher Risiken usw., um hier wirklich eine qualifizierte Entscheidung zu ermöglichen. Ich denke, hier muss man aufpassen, dass man sich nicht aus der Verantwortung stiehlt und die Last beim Patienten ablädt für etwas, was möglicherweise erst beim Arzt zu entscheiden ist.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Damit sind wir schon fast in der Diskussion. Das verschieben wir vielleicht auf nachher und gehen dann im Programm weiter, weil ich auch kein Ende gesehen habe. Noch mal vielen Dank.

Wir kommen damit zu unserem nächsten Referenten, Professor Doktor Norbert Paul. Er hat Geschichte, Philosophie, deutsche Philologie und Medizin studiert, hat also einen ganz breiten Hintergrund auch für die Fragen, die wir hier diskutieren. Er ist dann trotzdem kein Arzt geworden, sondern hat zum Dr. rer. medic. geknüpft hatte (*Doctor rerum medicinalium* = Doktor der theoretischen Medizin bzw. Medizinwissenschaften – Anm. d. Geschäftsstelle). promoviert. Das ist also ein eher naturwissenschaftlich orientierter Abschluss. Er war dann einige Zeit lang am sehr renommierten *Kennedy Institute for Ethics* an der *Georgetown University* in Washington und auch der Universität von Nijmegen im *Department of Ethics*, hat sich also in Richtung Geschichte und Ethik der Medizin weiter spezialisiert. – Er hatte Gastprofessuren in Stanford in verschiedenen Programmen, und hat sich 2003 für das Fach Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf habilitiert. Seit 2004 ist er Universitätsprofessor für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin im Fachbereich Medizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und mit ganz vielen Aktivitäten dort auch immer schon hervorgetreten. Ich freue mich, dass Sie hier sind, Herr Paul!

**Prof. Dr. Norbert W. Paul:**

(Folie 1)

Ja, liebe Frau Kollek, Herr Schmidt-Jortzig, sehr verehrte Damen und Herren! Zunächst mal bedanke auch ich mich

für die freundliche Einladung und für die Ehre, hier zu sprechen.

(Folie 2)

Was wir gleich vorhaben, ist ein bisschen ein Parforceritt, weil das Thema noch immer aufgrund des Standes der Entwicklung unübersichtlich ist. Deswegen möchte ich ein bisschen Übersicht aus meiner Perspektive in die Frage bringen, was Individualisierung eigentlich ist und welche Strategien es gibt. Ich werde das aber sozusagen für Sie nur als Hintergrundrauschen implementieren und dann die eigentliche Frage anhand von Fällen diskutieren, und zwar von tatsächlichen Fällen; einen virtuellen Fall habe ich Ihnen untergemogelt. Das Vorgehen ist also folgendes:

(Folie 3)

Zunächst werden wir kurz klären, wovon die Rede ist und welche Strategien der Personalisierung es gibt.

(Folie 4)

Dann werde ich anhand von Fällen das Für und Wider und die normative Dimension dieses Themas ganz kurz erläutern. Möglicherweise habe ich einen Fall dabei, der Sie überraschen könnte, bei dem es um Reproduktionen geht und ausnahmsweise nicht um bereits geborene Patienten. Und dann gibt es einen etwas längeren Block, den ich aber beliebig kürzen könnte, je nach Zeit, in dem ich noch mal die Grundfragen auslote, die Dimensionen, in welchen dieses Thema tatsächlich gesellschaftliche, normative Funktionen entfaltet.

(Folie 5)

Und ich bin um eine letzte Folie gebeten worden, in der ich einige Thesen formuliere, die ganz streng ethisch sind, damit wir sie auf dem Podium auch nutzen können.

(Folie 6)

Ich komme also ganz kurz zu diesem definitorischen Teil, den ich wirklich knapp halten will. Es gibt eine Reihe von Missverständnissen in der öffentlichen Wahrnehmung, was die individualisierte Medizin angeht. Eines hat auch Frau Kollek in ihrer Einführung schon aufgegriffen. Die individualisierte Medizin ist eine besser auf spezifische, individuelle biologische Merkmale abgestellte Medizin, nicht eine besser am Individuum und seinen Bedürfnissen orientierte Medizin. Das ist das erste Missverständnis, dem ich hiermit entgegentrete.

(Folie 7)

Das zweite ist: Was kann die individualisierte Medizin alles? Man muss, glaube ich, so ehrlich sein zu sagen – und das ist auch bei Herrn Horn im Vortrag schon so angeklungen –, im Moment steckt die individualisierte Medizin sicherlich klinisch in den Kinderschuhen, aber sie steckt nicht in den Kinderschuhen hinsichtlich der Möglichkeiten, Zusatzinformationen über unsere individuelle Biologie zu erlangen.

(Folie 8)

Der dritte Punkt ist, dass dadurch eine spezifische Betonung stattfindet. Die personalisierte Medizin betont unsere individuellen Voraussetzungen für Gesundheit und Krankheit, jedoch ohne den Handlungsraum, also die Möglichkeiten von Individuen, mit diesen Informationen produktiv umzugehen, derzeit signifikant zu erweitern.

Sie haben gehört, es gibt einzelne Ansätze dazu, zum Beispiel Herceptin, das eher ein Instrument in den Händen des Arztes ist, aber wenn wir uns gleich Fälle anschauen, werden Sie sehen, dass es auch ganz schnell um die Frage individualisierte Prävention anhand individualisierter Risikoprofile geht: „Was kann ich tun?“

(Folie 9)

Wir kommen damit bereits zur Zusammenfassung. Es gibt folgende Strategien: Etwas, das ich auslassen werde, das aber durchaus in die individualisierte Medizin hineinrechenbar wäre, ist das gezielte Zuschneiden ganz individueller Prothesen, Transplantate, Zellbiologika auf den jeweils genetisch individuellen Patienten. Das sind sogenannte Unikate. Das werde ich heute in der Diskussion auslassen, weil es bislang auch in der ethischen Diskussion eher einen Sonderfall darstellt.

(Folie 10)

Worauf ich zu sprechen kommen werde, ist die schon angeklungene Stratifizierung, also die Nutzung biochemischer Marker, zum Beispiel Cholesterin, oder die Differenzierung von Endothelzellen, die man sich an Gefäßwänden anschauen kann, um über kardiovaskuläre Risiken zu informieren, dann vielleicht sogar morphologische Merkmale, Gefäßgröße, Durchlässigkeit – alles Themen aus dem Bereich der kardiovaskulären Risiken – und dann vielleicht sogar als Vision: das Erstellen des individuellen Bioprofils, um daraus spezifische biologische Merkmale für ein Risiko abzuleiten.

(Folie 11)

Dann gibt es die genom-basierte Personalisierung, die auch schon angeklungen ist, ich brauche auch nicht ausführlicher darauf einzugehen. Es gibt eine, ich will nicht sagen, neue, aber eine vermehrt diskutierte Vision, dass man individuelle genetische Merkmale dazu nutzen sollte, präventive Vorgehensweisen viel stärker an spezifische Risikogruppen und Individuen zu binden, die sogenannte *public health genetics*. Ich werde das alles, wenn Sie den Ausdruck gestatten, subkutan in diese Fälle einflechten und Sie sind aufgerufen nachzuspüren, dies an den verschiedenen Stellen zu entdecken. Das wäre die Zusammenfassung zu den Strategien der Personalisierung.

(Folien 12, 13, 14)

Vielleicht kann – um das wirklich auch noch mal deutlich zu machen – die genom-basierte Personalisierung auch als

Biomarker-Frage behandelt werden. Was unterscheidet genomische Varianzen auch von Biomarkern? Sie sind hier herausgehoben, weil sie spezifische Fragestellungen aufwerfen.

(Folie 15)

Ich komme damit zu meinem ersten Fall. Es geht um das Thema individualisierte Prädiktion und Prävention und den schmalen Pfad zu *public health genetics*. Diesen Fall verdanken wir einem der Protagonisten des Humangenomprojekts, Francis Collins. Er ist 1999 publiziert worden. Ich gebe ihn nur ganz cursorisch wieder.

(Folie 16)

Es handelt sich um einen jungen Mann, der im Zuge einer Einstellungsuntersuchung mit dem Faktum konfrontiert wird, dass er enorm hohe Cholesterinwerte hat. Er wird befragt, ob es da eine Familiengeschichte gibt, und, ja, die gibt es. Es stellt sich heraus, sein Vater ist im Alter von Ende 40 Jahren an einem Herzinfarkt verstorben. Dazu kommt, dass unser Patient ein starker Raucher ist, wenig Sport treibt und ein bisschen adipös ist. Wenn Sie so wollen, ein zwar typischer Amerikaner, phänotypisch, aber Rauchen ist sicherlich nicht so typisch. Man bietet ihm an, diese Risikofaktoren, die er hat, doch mal genetisch abzuklären. Es wird ihm eine ganze Batterie an genetischen Tests vorgeschlagen.

(Folie 17)

Er entscheidet sich für die Tests, die präventive Strategien nach sich ziehen.

(Folie 18)

Der Arzt formuliert das Ziel, und das kam auch in dem letzten Zitat von Herrn Horn: John soll sozusagen ermächtigt werden – *empowerment* ist das Thema –, er soll ermächtigt werden, mit seinen eigenen Risiken produktiv umzugehen. Was wird getestet?

(Folie 19)

John entscheidet sich für diese Tests: Prostatakrebs, Alzheimer-Erkrankung – bei ihm das große Thema –, koronare Herzerkrankung, Darmkrebs, Lungenkrebs. Das Ergebnis will ich Ihnen nicht im Detail erklären, es sieht so aus:

(Folie 20)

Schauen Sie bitte nur auf die beiden rechten Spalten. Er hat ein reduziertes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, nämlich ein siebenprozentiges Lebenszeitrisko, ein nur zehnpromzentiges Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Das sind wirklich gute Nachrichten, verglichen mit der Gesamtpopulation. Aber er hat – wie schon vermutet – ein siebzugpromzentiges Lebenszeitrisko, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken. Er hat ein erhöhtes Risiko, nämlich ein 23-promzentiges Lebenszeitrisko für Darmkrebs

und ein 40-prozentiges Risiko für Lungenkrebs. Das sind alles Zahlen von Herrn Collins.

(Folie 21)

Was wird jetzt gemacht? Es gibt eine Strategie für ihn, und zwar schlägt man ihm vor, einen lebenslangen Wandel seines gesundheitsrelevanten Verhaltens einzuschlagen, jetzt, wo er doch die Fakten kennt. Er soll also individuelle Risiken reduzieren. Wie macht man das? Collins schlägt vor, spezielle Lipidsenker einzusetzen, die pharmakogenomisch auf unseren Patienten zugeschnitten sind. Er schlägt vor, ihn regelmäßig, mindestens einmal jährlich, zur Koloskopie zu schicken, und John geht in eine Selbsthilfegruppe für abhängige Raucher, um sein Suchtverhalten erfolgreich zu besiegen. Jetzt fragen Sie, nicht ganz zu Unrecht: Wozu brauche ich hier den genetischen Test und was ist die genaue Individualisierung an dieser Stelle? Das können wir gleich noch diskutieren.

(Folie 22)

Wir machen an dieser Stelle noch einen kleinen Reality-Check zu genetischem Risiko und Prävention am Beispiel des sogenannten Brustkrebsgens, BRCA1 und 2, auch schon angesprochen. Ende der 90er-Jahre, ausgelöst durch eine große Studie zur pharmakologischen Prävention von Brustkrebs, kam es in den USA zu einem Hype, der bis heute eigentlich anhält. Der Test-Kit für BRCA1 und 2 ist bis heute der am weitesten verbreitete genetische Test für eine im Erwachsenenalter auftretende Erkrankung. Ende der 90er-Jahre gab es die Kampagne „*Know your risk*“ – „Kenne dein Risiko“ – an der sich viele Frauen beteiligt haben.

(Folie 23)

Dabei entstand die Situation, dass Frauen, die einen erhöhten Risikowert mitgeteilt bekamen, dieses Risiko als individuelles, verkörpertes Risiko wahrnahmen.

(Folie 24)

Das Spannende daran ist, dass etablierte Diskurse zur Risikobeherrschung immer auf zwei Risikoebenen schauen, nämlich zum einen auf externe Risiken, umweltbedingte Risiken, gegen die es gesellschaftspolitische Maßnahmen, Umweltschutz, Strahlenschutz, Lärmschutz, Feinstaubdebatte, Arbeitsschutz und andere Maßnahmen, Umwelttechnik und so was gibt. Damit versucht man, externe Risiken, Unfallgefahren etc. zu minimieren, bis hin zum Straßenverkehrsrecht und der Gurtpflicht. Zum anderen gibt es interne Risiken, die im Wesentlichen verhaltensbezogen sind. Das ist im Prinzip ein Feld der Verhaltensprävention. Wie verändere ich meine Verhaltensweisen, mein riskantes Verhalten, um diese Risiken zu minimieren?

An diese Risiken kommen Sie weder mit Verhalten noch mit Prävention heran. Das heißt, die entziehen sich etablierten Diskursen.

(Folie 25)

Die Folge ist: Es kam bei diesen Frauen – wir haben das in den USA seinerzeit an einer Studie untersucht – zu Lebensveränderungen, die nicht rational waren. Ein Beispiel – deswegen sehen Sie diese etwas grausamen Bilder im Hintergrund, die einer Kampagne des *American Breast Cancer Funds* entstammen – ist die präventive Mastektomie, die präventive Entfernung der weiblichen Brust bei Patientinnen, die eigentlich noch gar keine Patientinnen waren. Das ist bei Frauen, die ein Risiko haben, zum Teil keine rationale Reaktion.

(Folie 26)

Das ging einher mit einem Verlust an Autonomie, statt – wie gefordert – mit einer Steigerung an Autonomie. Es folgte keine Ermächtigung, *empowerment*, Beherrsche-deine-Risiken, sondern das Gegenteil war der Fall. Diese Frauen wurden behandelt wie gesunde Kranke, jedoch ohne die sozialen Entschädigungen zu bekommen, die normalerweise der Status des Krankseins mit sich bringt, wie der Zugang zu spezifischen Therapien etc.

(Folie 27)

Vor diesem Hintergrund wird jetzt seit einigen Jahren diskutiert, ob man solche Probleme nicht mittels einer Neoeugenik aus dem Weg räumen kann, dass man also im Prinzip schon unerwünschte Gen-Umwelt-Interaktionen unterbrechen kann, auch in der Vererbungslinie. Ich weise an dieser Stelle darauf hin, dass der Begriff der genotypischen Prävention mittlerweile eine erhebliche Nähe zu Fragen der Eugenik entwickelt hat. Ich will nicht im Einzelnen darauf eingehen, ich denke, das spricht für sich.

(Folie 28)

Ein anderer Fall, das ist der dritte Fall, ist die Pharmakogenetik, die schon angesprochen wurde. Es gibt ein Problem, über das nur ungern laut gesprochen wird: Das sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

(Folie 29)

In einer zugegeben älteren Studie von Lazarou und anderen, die immer wieder zitiert wird, wurde festgestellt, dass 10 bis 30 Prozent der in den USA stationär versorgten Patienten wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgenommen werden. Von denen haben 6,7 Prozent – immerhin 2,2 Millionen Patienten – schwere Nebenwirkungen und 0,3 Prozent haben tödliche Nebenwirkungen. Das heißt, in den USA waren diese Nebenwirkungen zum Zeitpunkt dieser Studien nach Krebs, Herzkrankungen und Schlaganfällen die vierthäufigste Todesursache.

(Folie 30)

In Deutschland gibt es geschätzte Zahlen von circa 17.000 Menschen jährlich, die schwere bis tödliche Neben-

wirkungen pro Jahr erleiden. Ein Vergleich im Jahr 2008: 4.900 Verkehrstote und etwa 11.000 vollzogene Suizide.

(Folie 31)

Auch hier ein kleiner Fall als Beispiel. Wir haben zwei Patientinnen, Frau Pech und Frau Dusel. Frau Pech leidet seit ihrer Jugend an einer Depression, mit einer Familiengeschichte. Sie ist sehr unzufrieden mit ihrer Einstellung, die Medikamente schlagen überhaupt nicht an, sie besucht ihren Arzt, der Zustand verschlechtert sich, man diagnostiziert jetzt eine wirklich massiv verlaufende sogenannte bipolare Störung, sie braucht medikamentöse Hilfe, sie braucht psychiatrische Hilfe. Man versucht es mit zwei Medikamenten, die Sie oben rechts eingekreist sehen. Man versucht es mit einem gut etablierten Antidepressivum, Trimipramin. Es schlägt nicht an. Die Frau kommt wieder, man steigert die Dosis, es schlägt nicht an, man wechselt das Medikament, Frau Pech kommt wieder, ist suizidgefährdet und wechselt den Arzt. Das ist ein Klassiker, dass die Patienten dann verschwinden und einen anderen Arzt suchen.

Frau Dusel hat auch eine Geschichte mit Depression, ist berufstätig und leidet sehr an den Nebenwirkungen ihrer antidepressiven Medikation, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, das ganze Spektrum. Und man schlägt ihr vor, eine pharmakogenetische Testung durchzuführen, zu welcher Stoffwechselgruppe sie gehört, wie sie in ihrer Leber dieses Medikament verstoffwechselt. Man stellt fest, sie ist ein schlechter Verstoffwechsler, ein sogenannter *poor metabolizer*, und das bedeutet, dass sie bereits mit sehr geringen Dosen eines Medikaments den Wirkspiegel erreicht, aber eben auch den Nebenwirkungsspiegel. Das kennen Sie alle: Es gibt Menschen, die vertragen sehr viel Alkohol, und manche brauchen bloß einen Scotch anzusehen und sind betrunken. Das hat etwas mit dieser Verstoffwechslung zu tun. Bei synthetischen Drogen ist das übrigens noch viel schlagkräftiger nachzuweisen. Ecstasy ist ein sehr schöner Indikator für so etwas. Es gibt Menschen, die nehmen am Wochenende vor der Party eine Ecstasy und tanzen am Montag noch, und manche brauchen wesentlich mehr davon. Das hat was mit dieser Verstoffwechslung zu tun.

Laut Zahlen einer Arbeitsgruppe aus Berlin – die ich Herrn Roths, Frau Kirchhainer und Herrn Meisel verdanke, die jetzt alle inzwischen über die Welt verteilt sind – bräuchte Frau Pech tatsächlich 173 bzw. 178 Prozent der Normaldosis, um eine 100-prozentige Wirkung zu verspüren, Frau Dusel hat entsprechend Glück, sie bräuchte nur 28 Prozent ihres Medikaments.

(Folie 32)

Die Frage ist: Wie kommt man dahin? Die Antwort lautet: Es ist die Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. Hier sind die Medikamentengruppen aufgetragen, für die die

verantwortlichen SNPs in den Genen des Cytochromsystems zuständig sind. Das nur zur Illustration.

(Folie 33)

Die Frage bei der Pharmakogenetik ist also: Vermeidung von Fehlbehandlung, das richtige Präparat für den richtigen Patienten in der richtigen Dosierung oder geht es hier schon um Diskriminierung von bestimmten Krankheitsgruppen und *orphan drugs* (Arzneimittel gegen seltene Krankheiten – Anm. der Geschäftsstelle), die Verweisung bestimmter Patienten.

(Folie 34)

Ist das eine bedarfsgerechte Allokation, oder ist das Luxusmedizin? Reicht es nicht aus, auf der Ebene des Patienten zu probieren, welches Medikament denn tatsächlich wirkt?

(Folie 35)

Ist die Individualisierung hier schon ein Übergang von der öffentlichen zur individuellen Gesundheitsverantwortung? Muss ich meine Stoffwechseleigenschaften kennen, um Kosten und Fehltherapien zu vermeiden? Kann das jemand von mir verlangen? Interessante Fragen.

(Folie 36)

Erleben wir dadurch wirklich eine Kostenreduktion, indem wir zum Beispiel Folgen von unerwünschten Wirkungen vermeiden? Oder erleben wir vielmehr eine Leistungsinduktion mit einer Segmentierung des pharmakologischen Marktes in ganz viele spezifische Untergruppen?

(Folie 37)

Das ist hier also ein bisschen ein Sprengsatz auch für ein System, das momentan jedenfalls noch auf einer standardisierten, fallorientierten Versorgung basiert. Es gibt DRGs (*diagnosis-related groups* = diagnosebezogene Fallgruppen – Anm. d. Geschäftsstelle), also Kostengruppen, nach denen abgerechnet wird. Es gibt Leistungsbemessungen, gerade in Kliniken, die nach bestimmten Fallzahlen und Fallkennzahlen ermittelt werden, das ist der sogenannte *case-mix index*. Unser System trägt momentan keine individualisierte Medizin, weil es alle bisherigen klassisch angewandten Strategien der Implementierung von Innovation über den Haufen wirft.

(Folie 38)

Klassischerweise passiert Innovation durch eine *economy of scale*, die Skalierung, die breite Anwendung einer Innovation. Sie kennen den Begriff der Blockbuster vielleicht aus dem Bericht über Pharmaka. Das sind Medikamente für große Patientengruppen. Pharmakogenetik, Pharmakogenomik eröffnet eine *economy of scope*, eine Ökonomie der Nischenmärkte.

(Folie 39)

Ich komme zu meinem letzten Fall, der – wie versprochen – vielleicht etwas überraschende Fall: Individualisierung durch reproduktive Selektion. Meiner Tochter würde ich jetzt sagen: „Klingt komisch, ist aber so.“ Vielleicht kennen Sie die Sendung, aus der das stammt. Ein Fall der Familie Nash, berichtet von der *Kaiser Permanente Hospital Group* der Universität Minnesota, ein Fall, der mittlerweile Schule gemacht hat, kann ich an dieser Stelle sagen. Es gibt ein Ehepaar, es hat einen Jungen und ein Mädchen. Das Mädchen leidet an einer Erkrankung des Blutes, der sogenannten Fanconi-Anämie. Die wird üblicherweise durch Knochenmarktransplantation oder Stammzelltherapie behandelt. Sie kann in schweren Fällen auch Organe und Organgruppen betreffen, beispielsweise zur Dialysepflicht, eventuell sogar zur Transplantationspflicht führen, weil die Nieren das nicht mitmachen. Die Familie entscheidet sich zu einer künstlichen Befruchtung. Dafür steht die IVF, In-vitro-Fertilisation. Es werden Embryonen erzeugt, die untersucht werden, ob sie auch diese Krankheit haben. Man möchte also ausschließen, dass die Familie mit einem weiteren Kind mit dieser Erkrankung belastet wird. Es wird aber noch ein zweiter Test gemacht, es wird nämlich geschaut, welchen Gewebetyp der jeweilige Embryo hat. Das ist der sogenannte *high-A matching*. Das macht man bei Transplantationen, um sicherzustellen, dass das Transplantat auf den Empfänger passt. Es wird ein Embryo ausgewählt, der genau den Gewebetyp von Molly, der Tochter, hat, und er wird zur Welt gebracht. Dieser Junge heißt Adam, und kurz nach seiner Geburt spendet er zunächst Stammzellen aus Nabelschnurblut. Mittlerweile gibt es auch die erste Knochenmarkspende, habe ich gehört, von Adam auf Molly zur Therapie der Fanconi-Anämie.

(Folie 40)

Dieses Verfahren nennt sich Retterbabys oder *saver babies*, und das *House of Commons* in England hat dieses Verfahren im letzten Jahr, mit knapper Mehrheit zwar, aber immerhin mit Mehrheit in geltendes Recht umgesetzt. In Großbritannien ist es also möglich, auf Antrag dieses Verfahren durchzuführen.

(Folie 41)

Ich komme damit zu meiner Zusammenfassung: Perspektiven. Kommen wir in dem Fahrwasser der Personalisierung möglicherweise zu so etwas wie einem neuen Pseudodeterminismus? Das ist ein Begriff, der erklärt sich nicht von selbst, deswegen erläutere ich ganz kurz, was damit gemeint ist. Biologischer Determinismus heißt, dass der Mensch im Wesentlichen durch seine biologische Verfasstheit bestimmt ist. Und wenn wir diese biologische Verfasstheit genau kennen, können wir auch die biologische Zukunft des Menschen vorhersagen. Der biologische Determinismus übersieht üblicherweise mehrere biologische, aber auch nicht biologische Tatsachen. Eine biologische Tatsache ist auch bei Herrn Horn angeklungen, das Genom ist letztlich eine statische Einheit.

Die Lebensvorgänge, die die Genexpression steuern, sind aber in Umwelt und Verhalten gleichermaßen angegeben. Das bedeutet, dass wir größere Schwierigkeiten bekommen, wenn wir die biologische Zukunft eines Menschen, der – jetzt darf ich eine Sichtweise meines Fachs vertreten – ein biologisches, soziales, geistiges und – wenn Sie so wollen – intellektuell-psychisches und historisches Wesen ist. Wirklich, der Determinismus greift zu kurz, „historisch“ ist nicht nur biografisch zu verstehen, auch unsere Vorfahren haben soziale, verhaltensmäßige, biologische Anteile geliefert. Auch die Tatsache, wo wir groß geworden sind – Umweltbedingungen – spielen eine Rolle. Es macht einen Unterschied, ob Sie zu bestimmten Zeiten in Hiroshima oder Seveso oder sonst wo aufgewachsen sind. Also das ist mit „historisch“ gemeint.

Die zweite Frage lautet: Von der öffentlichen zur individuellen Gesundheitsverantwortung? Wir wissen alle, dass die Gesundheitssysteme durch Ressourcenknappheit, ich will nicht sagen, geplagt sind, aber das ist die prominente Debatte. Es wird häufig in dieser Debatte übersehen, dass das Gesundheitssystem ein zentrales Produktivsystem moderner Gesellschaften ist, sowohl was Innovation anbelangt, als auch, was die Bereitstellung von sozialer Teilhabe, Arbeitsfähigkeit etc. anbelangt. Leider diskutieren wir Gesundheitsversorgung oft unter dem Kostenaspekt und hier gibt es eine interessante Bewegung, weg von einer gemeinschaftlich, solidarisch getragenen Gesundheitsverantwortung als Rückzug auf Daseinssicherung. So war das Bismarck'sche Modell zur sozialen Befriedung ursprünglich eigentlich mal gedacht, wovon wir uns – ohne das zu bewerten – aber dann entfernt haben. Von der Daseinssicherung gab es also ein *on top*, sozusagen als Produktivfaktor, und jetzt gehen wir wieder zurück zur Daseinssicherung und geben dann einen Teil der Gesundheitsverantwortung an das informierte, empowerte Individuum zurück. Die Frage, die wir uns stellen müssen, ist, ob alle Individuen dieser Gesundheitsverantwortung gleichermaßen gerecht werden können oder ob wir hier nicht Verewigung der sozialen Ungleichheit, von Krankheit und Tod praktizieren.

Skalierungen zur Individualisierung habe ich angesprochen, das möchte ich nicht weiter vertiefen.

Jetzt gehe ich schnell zur letzten Folie, die zur Diskussion überleiten soll.

(Folie 54)

Daraus ergeben sich zusammenfassend einige Fragen. Ist die Individualisierung anhand biologischer Merkmale tatsächlich automatisch mit der Inkaufnahme genetischer oder biologischer Diskriminierung verbunden? Ich würde das gerne als offene Frage formulieren. Ich sehe diese Zwangsläufigkeit nicht. Gleichwohl sehe ich, dass viele Missverständnisse und insbesondere Marktmechanismen, die sich etabliert haben, wie im Internet frei zugängliche Tests, Abfragen von Arbeitgebern und Versicherern etc., eine Art

von Subkultur entstehen lassen, noch nicht in Deutschland, aber wir sehen es bereits in anderen Ländern. In Frankreich gibt es mittlerweile eine ganze Reihe arbeitsrechtlicher Prozesse auf dieser Basis.

(Folie 55)

Die zweite Frage ist nicht ganz so offen: Ist die Dominanz biologischer Erklärungen für Gesundheit und Krankheit, die wir auch in der Ethik immer wieder diskutieren, nicht etwas, was zur nachhaltigen und anhaltenden Vernachlässigung der Faktoren sozialer Ungleichheit von Krankheit und Tod führt? Ist das nicht möglicherweise an dieser Stelle ein wesentliches Thema, das auch mit Individualität zu tun hat?

(Folie 56)

Führt diese Information zwangsläufig, wie wir das wünschen, zur Steigerung der Autonomie, oder führt sie nicht durch die Hintertür auch zum Verlust der informationellen Selbstbestimmung?

(Folie 57)

Habe ich eine Pflicht zu wissen? Und steigert dieses Wissen meine persönlichen Fähigkeiten zur Gesundheitsverantwortung? Oder kommt es nicht stillschweigend zu einer Gesundheitspflicht, wenn ich verpflichtet werde, Kenntnisse zu haben? Kann man daraus die Verantwortung ableiten, entsprechend gesundheitsrelevant zu handeln?

(Folie 58)

Vorletzte Frage: Entsteht so eine bedarfsgerechte Versorgung? Ist das vom System darstellbar, leistbar? Von welchem System ist das darstellbar? Wird das global umsetzbar sein? Oder wird es eine Leistungsinduktion, eine IGeL-Leistung, die man sich vielleicht bei bestimmten Erkrankungen, bei chronifizierten Erkrankungen besorgt, wenn gar nichts mehr geht?

(Folie 59)

Zusammenfassend aus Sicht der Ethik bringt die Personalisierung tatsächlich eine bessere soziale Erreichbarkeit von Gesundheit mit sich, und damit ist hier der Rückgriff auf das Individuum als historisches, psychisches, soziales und biologisches Wesen gemeint.

(Folie 60)

Vielen herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Herr Paul, vielen Dank für diesen sehr illustrativen Vortrag. Anhand der Fallbeispiele kann man das, glaube ich, sehr gut nachvollziehen. Wir haben die Perspektive geöffnet, von den individualisierten Medikamenten hin zum ganzen Spektrum der Möglichkeiten der individualisierten Medizin,

und ich bitte jetzt alle unsere Gäste aufs Podium, damit wir anfangen können, gemeinsam zu diskutieren

Ich möchte zu Beginn unserer Podiumsdiskussion noch unsere beiden Gäste vorstellen, die hinzugekommen sind. Zunächst Frau Sibylle Herbert. Sie ist Buchautorin und Journalistin, hat ursprünglich in Bonn Ernährungswissenschaften studiert und dann aber auf den Journalismus umgeschaltet. Sie ist beim WDR angestellt worden und sie hat verschiedene Förderstipendien erhalten für ihre journalistische Arbeit. Neben dem tagesaktuellen Geschehen ist vor allen Dingen die Sozialpolitik – also Arbeitsmarkt, Gesundheit und Rente – ihr Schwerpunkt. Sie hat auch verschiedene Bücher veröffentlicht. Das letzte heißt „Diagnose unbezahlbar“. Es befasst sich mit den Entwicklungen, über die wir heute reden, also dass wir immer mehr diagnostische Möglichkeiten einsetzen, um wirklich herauszufinden, um welche Krankheit es sich handelt, und vielleicht sind die Diagnosen bald teurer als die Therapien.

Unser zweiter zusätzlicher Gast ist Professor Klaus Lindpaintner. Er ist, glaube ich, der einzige Arzt hier in unserer Runde, hat also Medizin studiert und dann den Weg eingeschlagen im Bereich Epidemiologie, Public Health. Er ist Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie und auch Klinische Genetik. Sie haben verschiedene Gast- oder außerordentliche Professuren in Harvard und an der University of London innegehabt bzw. haben sie auch noch in Harvard inne. Seit 1997 sind Sie bei Roche, zunächst als Leiter der kardiovaskulären Forschung und dann als Leiter der Abteilung *Roche Genetics* und dort verantwortlich für die Koordination der Aktivitäten und Programme mit Ausrichtung in Genetik, Genomik und Proteomik.

Ich möchte Ihnen zuerst das Wort geben, um Ihre Position oder vielleicht auch die Position der pharmazeutischen Industrie zur individualisierten Medizin kurz darzustellen, pointiert: Bringt die individualisierte Medizin etwas für Sie?

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner:**

Absolut, wobei ich gleich anfügen möchte, dass wir ganz bewusst nicht von individualisierter Medizin sprechen, höchstens von personalisierter Medizin. Ich persönlich mag am liebsten den Ausdruck präzisere Medizin, denn darum handelt es sich, um ein besseres Eingehen auf die Eigenheiten des Patienten, auf die Eigenheiten der Erkrankung. Und ich möchte ganz spezifisch auch feststellen, dass es sich bei dieser personalisierten oder präziseren Medizin de facto um gar nichts Neues handelt. Konzeptionell haben gute Ärzte immer versucht, so gut wie möglich auf ihre Patienten einzugehen. Seit eh und je wird der Diabetes individualisiert behandelt, indem man die Dosis des Insulins dem Blutzucker anpasst. Wenn es um antibiotische Behandlung geht, dann passt man die Wahl des Antibiotikums

dem Erreger an. Wenn es um eine Transfusion geht, dann wird man sicherlich die Wahl des Spenders dem Rezipienten anpassen. das ist also prinzipiell gar nichts Neues.

Ein bisschen neu ist, dass wir heute im Vergleich zu vor zehn, zwanzig, dreißig, vierzig Jahren ein wesentlich besseres Toolkit haben und uns sehr viel genauer die Biologie der Zelle, die Pathologie, die Pathogenese von Erkrankungen ansehen können und daher Erkrankungen besser unterscheiden und einteilen können. Vor zehn, zwanzig Jahren sprachen wir von Differenzialdiagnose, heute sprechen wir von personalisierter Medizin. Das ist im Prinzip genau das Gleiche, aber natürlich etwas genauer, weiter differenziert, etwas raffinierter. Man spricht heute von einem *rewriting of the textbook of medicine* (Neuschreiben des Lehrbuchs der Medizin – Anm. der Geschäftsstelle) oder einem *refining of the textbook of medicine* (Verbesserung des Lehrbuchs der Medizin – Anm. der Geschäftsstelle).

Was heute neu ist an der Behandlung des Brustkarzinoms, ist nicht, dass wir eine gewisse Untergruppe von Patientinnen diskriminieren und eine andere Untergruppe von Patientinnen bevorzugen, sondern wir wissen heute, wie wir die Erkrankung behandeln, nämlich die Erkrankung HER2-positives Brustkarzinom und HER2-negatives Brustkarzinom. Und bislang hatten wir das einfach in Bausch und Bogen als Brustkarzinom bezeichnet und de facto zwei Drittel der Patientinnen wahrscheinlich falsch behandelt.

Es ist also eine ganz logische und konsequente Weiterentwicklung unserer Wissenschaft, die uns tatsächlich die Möglichkeit bietet, besser zu behandeln, und das ist letztendlich der einzige Weg, wie wir zu besseren Behandlungen finden werden.

Was ganz wichtig ist, ist, dass wir die Erwartungen entsprechend managen. Das ist nicht eine Panazee, sondern es sind neue Methoden, neue Tools, die es uns erlauben, genauer nachzusehen. Aber sie werden uns nicht hundertprozentig schwarz-weiße Erkenntnisse geben. Wie bereits angeklungen, geht es hier um Probabilitäten, es geht um Wahrscheinlichkeiten, es geht nicht um Sicherheiten, es geht darum, dass man die menschliche Natur – Gott sei Dank, möchte ich mal sagen – letztendlich niemals auf eine, wie immer komplizierte lineare Regressionsgleichung reduzieren können wird. Aber hin und wieder wird es uns gelingen, wie eben auch in der Geschichte des Mamma-karzinoms, wie bei verschiedenen anderen Indikationen auch, doch durchaus klare Unterscheidungen zu finden, wer wie behandelt werden sollte.

Die große Gefahr, die ich bei dieser personalisierten Medizin im Moment sehe, ist, dass man zu vorschnellen Entschlüssen springt, dass man Diagnostika hernimmt, die den Beweis tatsächlich noch nicht erbracht haben, die nicht ausreichend vertrauenswürdig sind, bei denen nicht aus-

reichend klar ist, dass man daran möglicherweise Tod-oder-Leben-Entscheidungen anhängen darf.

Jedes Diagnostikum hat eine gewisse Anzahl von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen. Wenn sich die im Spielraum von zwei oder fünf Prozent abspielen, dann ist es okay, dann ist es durchaus vertretbar, so ein Diagnostikum herzunehmen. Wenn das 25, 30, 40 Prozent sind, dann wird man aufgrund falscher diagnostischer Ergebnisse – je nach Indikation – unter Umständen Patienten oder Patientinnen potenziell lebensrettende Medikamente vorenthalten und das ist meiner Ansicht nach das primäre ethische Problem, das wir uns wirklich klarmachen müssen. Wir müssen hier ganz, ganz strenge Maßstäbe anlegen, welche dieser personalisierten medizinischen Vorgehensweisen tatsächlich durch die Datenlage gerechtfertigt sind und welche es nicht sind.

Ich glaube, ich habe meine fünf Minuten bereits aufgebraucht.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank! Frau Herbert, was bringt das in puncto Bezahlbarkeit?

**Sybille Herbert:**

Ich habe mir die ganze Zeit schon überlegt, ob ich überhaupt hier hinpasse. Eigentlich müsste hier ein Kassenvertreter sitzen und keine Patientin.

Ich finde es relativ paradox, dass die Möglichkeiten der personalisierten, individualisierten Medizin hier auf einem ganz hohen Stand diskutiert werden, und gleichzeitig ist es so, dass der Einzelne, wenn er im Krankenhaus ist oder sich den Ärzten gegenüber sieht, den Eindruck hat, dass er als Individuum, als Subjekt, als Person eine immer geringere Rolle spielt. Wir erfinden etwas neu, was sozusagen gleichzeitig abgebaut wird. Das muss man erst mal verstehen.

Sehr gut fand ich, dass Professor Horn darauf hinwies, dass Krankheiten so verschieden sind wie Menschen. Er brachte das Beispiel Herceptin, und ich möchte – ich bin ja nun Journalistin und Autorin – Ihnen da ein Beispiel aus dem Leben geben. Ich lernte 2003 eine Brustkrebspatientin kennen, die – damals gab es den Test schon – HER2-positiv war, sehr schwer erkrankt, 41 Jahre alt. Damals aber war Herceptin in der angewandten Therapie noch kein Standard, sondern nur für palliative Patienten zugelassen. Ich lernte gleichzeitig eine andere Frau kennen, die im gleichen Alter war und eine ähnliche Erkrankung hatte. Sie war ebenfalls HER2-positiv. Aber die Frage der Versicherung spielte zumindest eine Rolle dafür, wer die Behandlung bekam und wer nicht.

Die erste Patientin starb 2005, die andere lebt immer noch. Nun hängt das von ganz vielen Faktoren ab, so weit bin ich auch schon, aber ich will damit aufzeigen, dass es hier es um die Frage ging, ob die Behandlung schon im Leistungskatalog drin war. Und der *time lag*, sozusagen das zeitliche Problem, bis sie in den Leistungskatalog aufgenommen worden war, was sozusagen personalisiert für diese Patientin gepasst hätte, war für diese Patientin zumindest zu groß.

Das zeigt, es werden immer wieder – und das macht mich manchmal, ehrlich gesagt, ein bisschen unmutig – Leistungsversprechen gemacht, jeder bekommt das Beste, bekommt alles, was möglich ist, das ist immer dieses Versprechen, und gleichzeitig aber in der individuellen Situation erfahren die Menschen, dass eben längst nicht das alles, was innovativ auf den Markt kommt, bezahlt wird.

Das ist sicherlich richtig so, aber wenn wir über so etwas sprechen und gleichzeitig die begrenzten Ressourcen da sind, besteht da ein Widerspruch. Wir diskutieren auf der politischen Ebene eigentlich immer stärker über Standards. Ich finde das auch sehr gut, dass Sie das vorhin gesagt haben, der Arzt ist ja immer dem Individuum verpflichtet, gleichzeitig aber ist der Trend immer stärker, den Patienten nach Standards zu betreuen und zu behandeln, was für mich auch ein Widerspruch ist. Und dahinter stecken Institutionen, die ja von der Politik geradezu aufgefordert werden, diese Standards zu setzen und auch zu entscheiden, was in den Leistungskatalog kommt. Das sind der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Anm. d. Geschäftsstelle).

Lassen Sie mich Ihnen am Schluss dieses kurzen Statements eine kurze Geschichte erzählen. Ich habe bei einem Rheumatologen gearbeitet. Die Rheumatologie gilt in Deutschland allgemein als ein Fachgebiet, das durch eine gewisse Unterversorgung gekennzeichnet ist. Ich habe bei ihm – sozusagen in Anführungsstrichen – hospitiert, war stiller Beobachter, und habe folgende Situation selbst mitbekommen. Es ging um die TNF-Blocker (TNF = Tumornekrosefaktor – Anm. d. Geschäftsstelle) bei Rheumatoider Arthritis. Er hatte zwei Patientinnen. Die eine stand damals am Beginn einer großen Pianistinnenkarriere, hatte ihr Solodiplom gemacht und kam mit dieser Erkrankung in die Praxis. Die andere Dame, die ich kennenlernte, war eine sehr stark übergewichtige Frau, die schon länger an dieser Krankheit erkrankt war, eine sehr schlechte *compliance* hatte, also, auf Deutsch gesagt, nicht unbedingt immer das tat, was der Arzt sagte, und sie war Hartz-IV-Empfängerin. Mir erzählte dann der Arzt, dass er beim letzten Treffen der Kassenärztlichen Vereinigung für die Rheumatologen darauf hingewiesen worden sei, diese innovativen Medikamente doch bitte so selten wie möglich einzusetzen. Deutschland ist im internationalen Vergleich eher zurückhaltend in der Verschreibung dieser Medikamente. Es wurde, wie er das damals sagte, ganz klar eine

Drohkulisse aufgebaut, mit Extraprüfungen, Regress und allem Pipapo. Ob das jetzt in dieser konkreten Situation, auf die ich zurückkomme, eine Rolle spielte, weiß ich nicht, aber Fakt war, er hat für sich nach Nützlichkeit entschieden und der jungen Pianistin die TNF-Blocker gegeben und der anderen Dame nicht, weil er sie sozusagen von ihrer Gesamtkonstitution nicht für fähig hielt, sich im Umgang mit diesem doch relativ schwierigen Medikament optimal zu verhalten.

Als wir hinterher darüber diskutiert haben, hat er gesagt, die Gesellschaft lasse ihn alleine in der Entscheidung, wem er etwas geben solle und wem nicht. Er hätte begrenzte Ressourcen, und deshalb entscheide er für sich alleine, und zwar nach Nützlichkeit. Ich will das einfach nur mal da gegenüberstellen. Da geht es nämlich nicht mehr um eine individualisierte oder personalisierte Medizin, sondern da geht es nur um Kostenfragen, nach denen Medizin betrieben wird. Nicht der Patient hat hier die Verantwortung – der weiß von dieser ganzen Diskussion nichts –, sondern in dem Moment wird praktisch der Arzt zu einem Handlanger von politischen Entscheidungen, die er dann im konkreten Patientenkontakt durchsetzt.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Es ist ganz wichtig, dass wir hier versuchen klarzumachen, dass die individualisierte oder personalisierte Medizin, die hier diskutiert wird, erst mal wenig mit dem Arzt-Patient-Verhältnis oder mit einer psychosozialen besseren Betreuung des Patienten zu tun hat, sondern in erster Linie, wie Herr Lindpaintner das auch gesagt hat, mit einer besseren Berücksichtigung der biochemischen, genetischen und sonstigen körperlichen Gegebenheiten, die natürlich beeinflusst werden auch von Umwelt und allen weiteren Faktoren.

Nichtsdestotrotz lassen Sie mich vielleicht erst noch mal ein Stück weit bei den Möglichkeiten bleiben. Herr Horn, Sie haben auch einige der Beispiele genannt, die immer wieder angebracht werden, aber es gibt ja auch noch ein paar andere. Ein wichtiges Beispiel ist Warfarin, ein Blutgerinnungshemmer, der häufig verschrieben wird, was aber bei manchen Personen zu Blutungen führt. Hier ist es sehr wichtig, vorher zu wissen, wie viel man verschreiben kann. Herr Horn, Sie arbeiten sozusagen an den vordersten Forschungsfronten, ist da viel in der Pipeline? Können wir von solchen individualisierten Medikamenten oder von solchen, für die man vorher genetische Tests machen muss, viel erwarten oder wird die Entwicklung eher langsam vorangehen?

**Prof. Dr. Friedemann Horn:**

Ja, Warfarin ist auch ein Beispiel, das eigentlich schon relativ gut dokumentiert ist. Da ist natürlich einiges in der Pipeline und einiges noch zu erwarten. Genau dort ist auch wieder der Fall gegeben, dass wir ein bestimmtes Stoffwechsellenzym, ein Enzym haben, das in den Vitamin-K-Stoffwechsel eingreift und in unterschiedlichen Polymorphismen auftaucht, die dazu führen, dass in der einen Person Warfarin sehr viel stärker wirkt als in der anderen, und dadurch kommt es dann zu den ganz unterschiedlichen Verträglichkeiten.

Generell würde ich sagen, wäre ich zurückhaltend bei dem Thema individualisierte Therapien. Ich glaube, das ist etwas, wofür wir noch sehr viel mehr Zeit und noch sehr viel mehr Wissen brauchen werden und wo vielleicht die Fortschritte, die jetzt oder in naher Zukunft gemacht werden, möglicherweise danach erst in greifende therapeutische Konzepte umgesetzt werden können. Die Therapieform, die genau eine bestimmte genetische Grundkonstellation oder einen bestimmten epigenetischen Typen adressiert, halte ich im Moment noch für eine Vision, die ich jetzt nicht unmittelbar erkennen kann und wofür wir sicherlich Zeit brauchen werden.

Ich bin aber optimistisch, dass wir über die tatsächlichen, die logischen Zusammenhänge der Krankheitstypen, der molekularen Subtypen bestimmter Krankheitsbilder wahrscheinlich schon in absehbarer Zeit sehr viel mehr lernen werden, und zwar einfach deswegen, weil wir heute in der Lage sind, ein wirklich beeindruckendes Panel an Biomarkern, an transkriptomischen, an proteomischen Daten zu erheben, das weit über das hinaus geht, was bisher möglich war, und zwar auch in einer kostenmäßigen Erreichbarkeit, die es jetzt auch umsetzbar werden lässt und nicht mehr astronomische Beträge kostet. Das heißt, hier werden wir in relativ kurzer Zeit einen Riesenzuwachs an Daten bekommen, der mit Sicherheit erhebliche Fortschritte bringen wird.

Ich möchte, weil gerade das Beispiel Rheumatoide Arthritis genannt worden ist, vielleicht einfach auch noch mal an einigen konkreten Fällen zeigen, warum der Druck in dieser Richtung eigentlich sehr, sehr groß ist. Wenn wir uns in dem Bereich rheumatischer Erkrankungen bewegen, sagen wir so leichthin Rheumatoide Arthritis. Das ist aber keine einzelne Krankheit, das ist ein Kontinuum von ganz verschiedenen Krankheiten, die von Dingen wie sogenannter Psoriasis-Arthritis über andere Arthritisformen, viele weitere, sich hinüberziehen bis hin zu Autoimmunprozessen, *Lupus erythematoses* usw. Das ist ein Kontinuum von immer ineinander übergehenden ähnlichen und schon diskreten Erkrankungsbildern, bei denen die Übergänge kaum zu definieren sind. Dadurch dauert die aus heutiger Sicht korrekte Diagnose bei solchen Krankheitsbildern oft vier, fünf, sechs Jahre, bis man den Patienten wirklich da hat, wo er vom Krankheitsbild eigentlich hingehört.

Das ist jetzt nicht nur ein enormes Kostenproblem, weil dieser Patient von Arzt zu Arzt rennt und dies natürlich enorme Gelder kostet, sondern das ist natürlich auch deswegen ein Kostenfaktor, weil die Therapien, die adäquat wären, viel zu spät einsetzen, und es ist natürlich auch enormer Leidensdruck.

An dieser Stelle vielleicht noch eine kurze Seitenbemerkung zu dem, was Sie gerade sagten und was Herr Paul in seinem Vortrag angesprochen hat: Wenn wir dahin kommen, eine solche Differenzierung vorzunehmen, dass wir besser in der Lage sind, aufgrund von neuen, aussagekräftigeren Biomarkern diese Krankheitsbilder besser zu sortieren, dann brauchen wir aber auch eine wirkliche Umstellung im Gesundheitssystem, die es überhaupt erst möglich macht, darauf tatsächlich Rücksicht zu nehmen. Im Moment können wir es nicht, und das Beispiel, das Sie genannt haben, ist sehr typisch dafür.

Noch mal zurück zu dem rheumatoid-arthritischen Patienten. Das Problem ist, dass gerade eine Anti-TNF-Therapie – das ist in den USA und anderen Ländern mittlerweile ganz klar gezeigt und wird auch dort teilweise so umgesetzt – am wirksamsten ist, wenn man sie in der frühen Phase einer Erkrankung einsetzt, dann greift sie am besten. Bei uns wird sie erst eingesetzt und von den Krankenkassen zugelassen, wenn alle anderen Therapieoptionen, die billiger sind, schon praktisch durchgetestet worden sind. Das ist Bedingung, das heißt aber auch: Wenn diese Therapie eingesetzt wird, hat sie eigentlich in der Regel fast keine Chance mehr zu greifen. Das heißt natürlich auch, dass die scheinbare momentane Kostenreduktion auf lange Sicht eine Kostenexplosion bedeutet, was dadurch verursacht wird, dass – und hier muss, glaube ich, ein grundsätzliches Umdenken einsetzen – je mehr Wissen wir in dieser Richtung generieren, desto mehr wird diese Diskrepanz zwischen dem Gesundheitssystem und unserem medizinischen Wissen sicherlich zu Buche schlagen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Das ist sicher noch mal eine ganz separate bzw. wichtige Frage, die vielleicht aber an anderer Stelle vertieft werden muss.

Herr Lindpaintner, eine entscheidende Frage ist, wenn wir mehr über diese Krankheiten und ihre Subtypen wissen, dann ist auch die Vision dabei, dass wir spezielle Medikamente oder therapeutische Regimes haben werden, mit denen wir auch zielgenauer behandeln können. Das hat wahrscheinlich die Konsequenz, dass die pharmazeutische Industrie möglicherweise nicht mehr Medikamente für eine große Gruppe von Kranken entwickelt. Es werden dann nicht mehr alle Rheuma-Patienten mit einem Medikament behandelt, sondern mit verschiedenen speziellen Medika-

menten, das heißt, es kommt möglicherweise zu einer Segmentierung der Märkte. Das wäre eine Frage an Sie und vielleicht auch noch eine zweite: Wenn man solche biochemischen oder genetischen Marker in die Entwicklung von Medikamenten einbezieht, dann steigert das die Kosten der Medikamentenentwicklung, weil im Vorfeld einfach viel mehr Tests in klinischen Studien gemacht werden müssen. Was erwarten Sie da? Neulich sagte bei einer Anhörung, ich glaube, Herr Ruths war es, ein Kollege aus der pharmazeutischen Industrie, dass sich die Kosten für die Entwicklung der Medikamente durch die Einbeziehung dieser vielen Biomarker wahrscheinlich fast verdoppelt. Was sagen Sie dazu?

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner:**

Also zunächst zur ersten Frage, zur Segmentierung der Märkte: Ja, de facto hat die zunehmende Verästelung des Baumes der Differenzialdiagnose natürlich zur Folge, dass die einzelnen medizinischen Indikationen immer kleiner werden. Auf der anderen Seite, in dem Moment, in dem ich das messen kann und in dem ich dieses Wissen habe, ist es absolut unethisch, es nicht anzuwenden. Das heißt, es bleibt uns eigentlich gar nichts anderes übrig. Und wenn wir in der Vergangenheit größere Indikationen beforscht haben, dann eigentlich nur aus der Unwissenheit, dass diese größeren Indikationen de facto aus vielen kleineren Subindikationen zusammengesetzt waren.

Zur Frühphase der Chemotherapie, Mammakarzinom: Heutzutage gibt es eine biologische Differenzierung aufgrund verschiedener pathomechanistischer Vorgänge, eine davon ist das berühmte HER2. Es gibt natürlich auch viele andere.

Was hat das zur Folge? Eine Verminderung des Marktsegmentes. Auf der anderen Seite gibt es auch die Abseit davon. Die Abseit ist, dass einerseits das Medikament, das Marktsegment, auf das es abzielt, möglicherweise besser besetzen wird, weil diese Patienten natürlich einen besonderen Grund dazu haben, es einzunehmen. Und ob ich jetzt einen 100-prozentigen Marktanteil zu zehn Prozent erfasse oder die 10 Prozent davon zu 100 Prozent erfasse, sind im Prinzip die gleichen Verkäufe.

Zweitens kommt es natürlich auch dazu, dass mehr und mehr ursprünglich tödlich verlaufende Krankheiten – HIV, Krebs – heute in chronische Erkrankungen überführt werden. Das heißt, dieses Segment ist zwar kleiner, aber die betroffenen Personen nehmen das Medikament wesentlich länger ein.

Der dritte Punkt – es ist vorhin schon angeklungen – ist die *compliance* oder *appearance*, also die Verlässlichkeit, mit der der Patient das Medikament nimmt: Es ist zu erwarten, dass sie wesentlich besser ist, wenn es ein Medikament gibt, von dem der Patient relativ sicher ist, dass es hilft, verglichen mit einer 50- oder 30-prozentigen

Chance, dass es ihm hilft. Das ist eine Erwartung, aber vielleicht ist sie nicht richtig.

Letztlich führt das Neuschreiben des Lehrbuchs der Medizin dazu, dass wir heute ein Medikament, das ursprünglich für das Mammakarzinom entwickelt wurde, durchaus auch für das Magenkarzinom verwenden können, und zwar für jene 10 oder 15 Prozent des Magenkarzinoms, die auch über den HER2-Mechanismus angetrieben werden. Das heißt, durch diese Neuerschlüsselung oder Neuaufschlüsselung der Krankheitsbilder ergeben sich zwar einerseits Verminderungen oder Verkleinerungen des Segments, aber andererseits dann wieder zusätzliche Segmente.

Was die Entwicklungskosten der Medikamente angeht, so gab es Erwartungen, dass die geringer seien, weil man gezielter entwickeln kann. Das hat sich noch nicht bewahrheitet. Ich gehe davon aus, dass sich die Entwicklungskosten prinzipiell nicht ändern werden. Es ist einfach ungeheuer schwierig, teuer und langwierig, ein Medikament zu entwickeln, das sowohl effektiv als auch sicher ist. Das Letzte, was wir tun wollen, ist, ein Medikament auf den Markt zu bringen, das zu viele Nebenwirkungen hat, und dazu sind nun einmal diese relativ langwierigen und groß angelegten sogenannten Phase-3-Studien notwendig, und hier wollen wir keine Abkürzungen gehen. Die Kosten bewegen sich weiterhin im Rahmen von einer Milliarde, das sind so die gängigen Zahlen, die man hört, um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen. Das beinhaltet natürlich die 99 fehlgeschlagenen Versuche oder Ansätze, die letztlich irgendwo den Bach runtergehen, bis das ein Medikament tatsächlich auf den Markt kommt. Aber es wird nicht billiger, und wenn dann weniger Dosen von dem Medikament verkauft werden, dann muss jede einzelne Dosis entsprechend mehr kosten, um schlussendlich die Forschungs- und Entwicklungskosten wettzumachen. Es sind die Forschungs- und Entwicklungskosten, die den Preis des Medikamentes bestimmen, nicht die Herstellungskosten. Und wenn wir rein nach den Herstellungskosten gehen, dann könnte man natürlich ohne Weiteres sagen, okay, machen wir das Medikament billiger, aber dann lässt sich auf die Dauer natürlich unsere ethische Pharmaforschung nicht aufrechterhalten.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Bevor ich meine nächste Frage an Herrn Paul stelle, möchte ich nur darauf hinweisen, dass wir ungefähr in zehn Minuten die Diskussion öffnen. Also wenn Sie dann selbst auch Ihre Fragen an die Referenten stellen wollen.

Herr Paul, es ist selbstverständlich unethisch, ein neues, wirksames Medikament den Patienten vorzuenthalten, unabhängig von den Kosten. Wir haben ja die Diskussion über die Kosten im Gesundheitswesen. Aber die

individualisierte Medizin kann auch dazu führen, dass man Patienten ein bestimmtes Medikament, heute noch gibt, es ihnen später vorenthält, weil man weiß, dass es möglicherweise oder wahrscheinlich nicht bei ihnen wirkt. Wie ist diese Situation aus ethischer Sicht einzuschätzen?

**Prof. Dr. Norbert W. Paul:**

Das ist in der Tat eine relativ einfache Frage. Es ist auch ethisch nicht wirklich vertretbar, Menschen Medikamente zu verabreichen, von denen sie keinen Nutzen haben. Unter der Maßgabe der individualisierten Medizin ist ja ein Ideal zu wissen, wie bei Frau Pech und Frau Dusel, von welchem Antidepressivum ich eigentlich den meisten Nutzen habe. Und ich denke, das ist auch eine Hoffnung, die sicherlich in einigen Teilen zumindest in der Pharmaindustrie diskutiert wird, dass man hochpotente Medikamente, die aus den Regalen verschwunden sind – Lipobay wäre so etwas –, durch eine gezielte Differenzierung benediziert wieder auf den Markt bringen könnte. Lipobay ist ein Fettsenker, der eigentlich ein potentes Medikament war, aufgrund von tödlichen Zwischenfällen – das haben Sie vielleicht mitbekommen – vom Markt genommen wurde, die dadurch entstanden sind, dass ganz spezifische, schon im Beipackzettel vorgesehene Vorschriften eben nicht beachtet wurden. Also da gibt es aus ethischer Sicht überhaupt keine Bedenken.

Das ethische Argument – wenn ich das anfügen darf – zielt auch weniger auf eine Differenzierung oder auf eine bessere Differenzialdiagnostik ab, sondern auf den Umstand, dass wir in der Situation sind, in der wir auf der einen Seite eine Differenzierung biologischer Informationen haben, die aber auf der anderen Seite keine Entsprechung in therapeutischen oder präventiven Indikationen hat, die aber gleichzeitig im sozialen Raum schon wirksam sind. Das ist, glaube ich, momentan der Sprengstoff und da sind wir im Bereich der Genetik an einer Stelle angekommen – wir nennen das Extension von Erklärungsmodellen –, dass man ein genetisches Modell nimmt und auf andere Bereiche der Biologie und des Verhaltens als Erklärungsmodell anwendet, und diese Extension sehen wir in vielen Bereichen.

Eigentlich müssten wir heute unter dem Stichwort Individualisierung, wenn wir jetzt ganz fortschrittlich sein wollten, auch die Neurowissenschaften diskutieren. Es gibt inzwischen Neuroadvertising, es gibt alle möglichen, auf neurologische Zustände zugeschnittenen Verfahren, auch medikamentöse Verfahren, Professor Holsboer in München forscht ja an diesen Dingen. Die Frage ist: Was wissen wir, wenn wir dieses Wissen haben, bezogen auf die differenzielle Indikationsstellung? Das wäre für mich interessant. Wenn beides nicht korreliert, würde ich sehr vorsichtig mit der Umsetzung dieser Information im öffentlichen und sozialen Raum sein. Diese Vorsicht fehlt uns gelegentlich in der Diskussion.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Frau Herbert, Sie haben ja sozusagen darauf verwiesen, wie es oftmals in der klinischen Praxis aussieht und im Gesundheitswesen, was müsste Ihrer Meinung nach geschehen, dass auch diese neuen Medikamente ganz schnell beim Patienten ankommen?

**Sibylle Herbert:**

Wenn ich das wüsste! Ich persönlich – das ist ja vielleicht unmodern – glaube doch, dass Leute, die so ein Studium über mehrere Jahre hinter sich haben, mehr Ahnung davon haben als andere Leute, die am grünen Tisch sitzen und darüber zu entscheiden haben. Vielleicht ist das eine falsche Einstellung, weil die Politik das vielleicht heute in vielen Punkten anders sieht.

Gleichzeitig ist es natürlich so, dass die Ärzte sich auch nicht immer sicher sind. Es gab gerade zum Beispiel bei Herceptin eine Reihe von Medizinern, die vor diesem Medikament auch gewarnt haben. Wem glauben Sie denn? Oder zum Beispiel bei den beschichteten Stents, die lange Zeit als das Beste, was es gab, gefeiert wurden, ist diese Begeisterung inzwischen schon wieder gewichen. Ich will damit sagen, Medizin ist immer im Fluss. Es ist ja wunderbar, wenn man jetzt so tut, man würde irgendwann den Stein der Weisen entdecken, aber inzwischen weiß ich, Medizin ist auch Erfahrungswissen und bedeutet immer, dass die Erfahrungen nach ein paar Jahren anders aussehen können, als man sich das erst versprochen hat. Das bedeutet auch für den Patienten viel Verantwortung und viel Wissen, das er haben soll. Das geht meines Erachtens völlig an der Realität vorbei. Die Leute wissen heute nicht mal, zu welchem Arzt sie gehen sollen, geschweige denn, welche Therapien sie sich wünschen oder fordern sollen. Was ich mir wünsche, ist, dass darüber eine offene Diskussion stattfindet.

Beispiel Herceptin. Ich bleibe einfach mal dabei, weil das so ein Medikament ist, was ja schon eine ganze Weile auf dem Markt ist. Am Anfang wurde es den Ärzten nicht gestattet und das ist beim *off-label use* auch jetzt so. Sie haben das angesprochen: Manche Medikamente wirken auch bei anderen Krebserkrankungen. Aber dafür gibt es keine Studien, beispielsweise, weil die Gruppe zu klein ist oder weil es sich für sie nicht rechnet. Ich meine, Brustkrebs rechnet sich immer, bei so vielen, die krank werden, Darmkrebs auch, aber es gibt ja auch kleine Entitäten. Ich denke eigentlich, dass man Ärzten ermöglichen muss, in einer solchen Situation eben nach dem Stand des Wissens, das sie haben, zu entscheiden.

Aber ehrlich gesagt, wenn Sie zum Beispiel den *off-label use* sehen, wurde dieser früher bezahlt. Heute ist das ein

Riesenproblem. Also ich kann natürlich jetzt fordern, man sollte den *off-label use* abschaffen, aber ehrlich gesagt, wer bin ich?

Ich finde, dass bestimmte Entscheidungen zurückgegeben werden müssen an diejenigen, denen man zumindest die Sachkompetenz zutraut. Ob sie diese immer haben, ist eine zweite Frage, aber denen man sie zutraut.

Nehmen wir mal an, dass ein Arzt der Patientin sagt, dass Herceptin für sie ein *benefit* sei. Das ist für mich eine Frage zwischen Arzt und Patientin. Eine Frage danach, ob die Patientin diesem Arzt vertraut und seinem Rat folgt. Ich rede jetzt nicht irgendwelchen obskuren Therapien das Wort, aber es gibt die ASCO (*American Society of Clinical Oncology* – Anm. d. Geschäftsstelle) und andere große Kongresse, bei denen solche Daten vorgelegt werden, und dann dauert das aber eine ganze Zeit, bis das bei uns ankommt. Und in diesem *time lag* darf man nicht krank werden. Und da würde ich schon fordern, dass Ärzte und die Fachgesellschaften, so viel Druck machen, dass diese Zeitspanne geringer wird.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Niemand kann da aus der Verantwortung entlassen werden, denke ich. Aber vielleicht noch eine kurze Frage, bevor wir ins Publikum gehen, an Herrn Lindpaintner und Herrn Horn und vielleicht auch kurze Antworten. Von den 17.000 schweren bis tödlichen Nebenwirkungen, die Herr Paul zitiert hat, die auf Medikamentenfalschanwendung oder pharmakogenetische Effekte und was auch immer zurückzuführen sind, was glauben Sie, wie viel kann man davon vermeiden durch die konsequente Anwendung der Prinzipien der individualisierten Medizin, also Pharmakogenetik und zugeschnittene Medikamente?

**Prof. Dr. Friedemann Horn:**

Das ist natürlich sehr schwer zu sagen, einfach weil es diese Zahl mehr als Dunkelziffer gibt und man nicht gut abschätzen kann, was die Ursache ist. Ist es, weil zu viel verschrieben wird, ist es, weil einfach Patienten ihre Medikamente falsch einnehmen oder weil Medikamente, die jeder bekommen kann, einfach zu viel genommen werden? Also was ist genau die Ursache dafür, dass es zu solchen Dingen kommt? Das ist, glaube ich, sehr schwer nachzuvollziehen.

Aber im Wesentlichen ist eine solche Dunkelziffer ein Argument zu sagen: Wir müssen mehr über diese Medikamente wissen. Wir müssen natürlich nicht nur über ihre Wirkungen, sondern auch über ihre Nebenwirkungen besser Bescheid wissen. Und die FDA in den USA hat darauf reagiert und verlangt bei Neuzulassungen in einigen Fällen mittlerweile, dass begleitend zu den klinischen

Studien Biomarker-Studien durchgeführt werden. Ich denke, das wird vermutlich zum Standard werden.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ich glaube, Herr Paul kann uns vielleicht noch etwas Aufschluss geben.

**Prof. Dr. Norbert W. Paul:**

Man kann annehmen, dass es zwei große Gruppen gibt, die für diese Zahl verantwortlich sind. Das eine ist in der Tat eine nicht hinreichende Abklärung von Nebenbefunden, die dann eine Reaktion auf ein Medikament auslösen.

Die andere große, wachsende Gruppe sind die Medikamentenkreuz- und -wechselwirkungen, die deswegen wachsen, weil wir es in einer alternden Gesellschaft immer mehr und immer öfter mit Patienten zu tun haben, die aufgrund verschiedener Krankheitszustände eine ganze Vielzahl an Medikamenten einnehmen. Vielleicht eine kleine böse Nebenbemerkung vor diesem Hintergrund: Es ist schon ein gewisses Skandalon, dass sich kaum ein Universitätsklinikum eine gezielte gerontologische Forschung leistet, die die Pharmakogerontologie gleich mit einbezieht. Also das wird ein Problem der Zukunft werden.

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner:**

Dann hat man natürlich noch die Dunkelziffer der Fehlverschreibungen bzw. Fehlverabreichungen, die möglicherweise die größte ist. Aber trotzdem gibt es mittlerweile Hinweise, dass in Einzelfällen durchaus pharmakogenetische Abklärungen einen wirklichen Unterschied machen können. Es gibt das berühmte Medikament Abacavir, das ist ein HIV-Medikament, das bei fünf Prozent aller Patienten eine schwere Hypersensitivitätsreaktion verursacht. Da hat man aufgrund dieser pharmakogenetischen Untersuchungen einen Marker, eine Genvariante gefunden, die praktisch 100 Prozent spezifisch und sensitiv diese Nebenwirkung voraussagt. Und die wird heute auch entsprechend abgeklärt, bevor dem Patienten dieses Medikament verschrieben wird, und dadurch ist die Häufigkeit dieser Nebenwirkung ganz drastisch gesenkt worden.

Also es gibt durchaus Beispiele, in denen es sich lohnt, und was wir draus lernen müssen, ist, dass wir es uns nicht mehr leisten können, diese Forschung nicht durchzuführen. Denn wir müssen diesen Dingen nachgehen, weil wir heute die Methoden und die Technologie haben. Dass wir nicht immer fündig werden bzw., um es ganz bescheiden zu sagen, dass wir wahrscheinlich nur in einer Minderzahl der Fälle tatsächlich fündig werden, das hängt eben mit der Komplexität von – wie wir gehört haben – Genetik, Umwelt, Lebenswandel etc. zusammen, aber wir können es uns

nicht leisten, dort, wo wir die Chance haben, solch einen Marker zu finden, ihn zu missen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank erst mal! So, jetzt sind Sie dran. Es wäre gut, wenn Sie sich hinter den Saalmikrofonen versammelten, ich nehme Sie dann sozusagen der Reihe nach dran. Wir werden auch – weil es schon ganz viel Interesse an Beiträgen gibt – immer zwei, drei Fragen bündeln und dann erst wieder zum Podium zurückgehen. Ich bitte Sie, auch Ihren Namen zu nennen, dann können wir das in die Niederschrift mit aufnehmen.

**Dr. Michael Wunder [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Mein Name ist Michael Wunder, ich bin Mitglied des Deutschen Ethikrates. Also gegen die positive Vision der personalisierten Medizin, wie sie von Herrn Horn und Herrn Lindpaintner vorgetragen wurde, lässt sich ja, wie ich finde, schwerlich wirklich argumentieren, vor allen Dingen, wenn Sie „Präzisierung“ sagen, weil damit tatsächlich ein viel größerer Wirknutzen für den Patienten erreicht werden kann und auch versprochen wird, dass Unwirksames und Sinnloses eher unterlassen wird.

Aber nun gibt es das Beispiel von Ihnen, Frau Herbert, nämlich von der jungen, aufstrebenden Pianistin und der Hartz-IV-Empfängerin. Meine Frage ist die: Was sind denn die Grundlagen dieser individualisierten oder besser personalisierten Medizin? Klar ist, die Genetik alleine ist es nicht, Epigenetik ist das neue Stichwort, das heißt, es spielen ganz andere Faktoren mit hinein, um diese Individualität der Menschen, die Differenz wirklich klarer zu begreifen. Es sind nicht nur verschiedene Krankheitstypen, es sind verschiedene Verarbeitungs- oder Stoffwechslungstypen, aber es sind ja auch verschiedene Sozialtypen dahinter. Und meine Frage ist: Wie weit fasst die Epigenetik eigentlich den Umweltbegriff und wie weit kommen genau solche Faktoren, wie sie bei dem Beispiel von Frau Herbert ja eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen, nämlich *compliance*, soziale Situation der Person, vielleicht soziale Einbindung eigentlich auch mit in diese Bewertung? Das ist meine Frage: Was versteht die Epigenetik eigentlich tatsächlich unter Umwelt, wie weit greift sie da eigentlich aus oder auch wieder ein? Danke.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Wir nehmen noch eine zweite Frage dazu. Frau Dimmeler!

**Prof. Dr. Stefanie Dimmeler [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ja, aus meiner Sicht gibt es genug Beispiele, dass individuelle Biomarker und Sequenzen, die beim Patienten eingesetzt werden, zur besseren Behandlung führen. Die Frage, die ich hätte, wäre die: Setzt man diese prädiktiven Mittel, also zum Beispiel solche, die das ganze Genom sequenzieren, oder auch einzelne Screening-Biomarker bei Gesunden ein? Wissen wir schon genug über das, was wir mit den ganzen Informationen anfangen können? Sind die Prozentanstiege an Risiko schon so, dass man die Menschen damit konfrontieren kann? Sollte man überhaupt solche genomweiten Sequenzierungen dadurch, dass sie billiger geworden sind – in den USA werden sie angeboten – außerhalb von wissenschaftlichen Projekten zulassen? Meine Frage wäre, ob das wirklich der Weg ist, den wir gehen sollten, oder ob wir nicht vorneweg Kriterien anlegen sollten für die Biomarker, für die Methoden, die wir benutzen, bevor wir das zulassen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Gut. Die erste Frage, kann ich mir vorstellen, geht an Sie, Herr Horn!

**Prof. Dr. Friedemann Horn:**

Also die Frage war, inwieweit spiegeln epigenetische, vielleicht auch transkriptomische, proteomische Faktoren oder Biomarker letztlich wider, wie sich der Mensch in der Kommunikation, in der Auseinandersetzung mit der Umwelt, mit seinem Lebensstil entwickelt, und inwieweit spiegelt das dann auch möglicherweise wider, welche Therapien, welche Krankheitsbilder hier zutreffen. Wir können das heute so pauschal sicherlich noch nicht beantworten.

Was man pauschal sagen kann, ist, dass es darüber, dass die Umwelt, der Lebensstil und viele andere Dinge sich auf eine viel stärkere Weise, als wir das vielleicht früher gedacht haben, in diese epigenetische Welt, also in die Kontrolle unserer Gene einprägt, keinen Zweifel mehr geben kann. Wie groß der Erkenntnisgewinn für eine konkrete Indikation im jeweiligen Fall ist, lässt sich, weil es vermessen wäre, nicht abschätzen. Aber wir können, glaube ich, schon sagen, dass das Potenzial in vielen Fällen weit über das hinausgeht, was wir bisher an Informationen haben und womit wir uns bisher bescheiden müssen, um hier zu versuchen, irgendwie entsprechende Parameter zu finden.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Herr Paul, die Frage nach den Kriterien für die Biomarker.

**Prof. Dr. Norbert W. Paul:**

Also ich will es vielleicht von einer ganz bestimmten Seite anfangen. Der Schlachtruf der Aufklärung und damit ja auch der Moderne war: Wage es zu denken. Wenn wir konstatieren, dass wir uns doch auch irgendwie in die Postmoderne bewegt haben, ist der Schlachtruf der Postmoderne: Wage es nicht, nicht zu denken. Wir haben mittlerweile eine ganze Reihe auch staatlich und öffentlich etablierter Programme im Bereich *public health genetics*, die sich im Wesentlichen auf Populationen mit spezifischen Gesundheitsrisiken beziehen, also auf eingegrenzte Populationen wie etwa in Zypern. Es gibt eine Datenbank für Heiratswillige in Israel sowie zur *reproductive choice*, da schaut man nach bestimmten genetischen Prädispositionen für Krankheiten, u. a. Krebs, der bei Ashkenasim-Juden eine bestimmte Rolle spielt.

Es wird durchaus angeregt, dass man jeden Gesunden so weit wie möglich mit der genetischen Information ausstattet, um sich selbst präventiv zu verhalten und auch gegenüber dem Arzt Informationen über spezifische Risikoprofile zu kommunizieren. Es gibt ein EU-Projekt dazu aus dem Bereich *public health genetics*, das man durchaus propagieren kann. Ich würde aus Sicht der Ethik vielleicht kritisch kommentieren wollen, dass Informationen, die wir zur konkreten Lebensplanung heranziehen, zumindest validiert sein sollten, sie sollten zuverlässig und sicher mit Strategien der Krankheitsvermeidung oder Risikovermeidung und möglicherweise mit therapeutischen Optionen korrelieren. Allein ein Muster an genetischer Information zu haben, auf das es nichts anderes gibt als die Antwort der sozialen Vermeidung, eben nicht zu heiraten, halte ich für problematisch, weil es im Prinzip das Gegenteil bewirkt von dem, was Information tun soll, jemanden zu stärken in der Position, Entscheidungen zu treffen. Also das wäre sozusagen eine kritische Anmerkung.

Wenige dieser Marker, zumindest der genetischen Marker sind momentan tatsächlich in Bezug auf die großen epidemiologisch relevanten Erkrankungen, die gleichzeitig genetisch komplex sind, also Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bösartige Neubildungen, spezifische Stoffwechselerkrankungen, hinreichend scharf und spezifisch, sodass man kausale Handlungen daraus ableiten könnte.

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner:**

Ich schließe mich dem gerne an. Die Frage zielte ja ein bisschen auf die Screening-Tests für Gesunde ab. Und letztlich ist es eine Frage des Informationsgehaltes dieser Tests. Wenn der ausreichend gut ist und daher die klinische Verwertbarkeit oder der klinische Nutzen bewiesen ist, dann wurde er angewandt. Und wir haben dafür Beispiele, wie den berühmten Guthrie-Test, der bei Neugeborenen angewandt wird, der unterscheiden kann, ob eine gewisse

Stoffwechselkrankheit vorliegt, die, wenn sie nicht sofort erkannt wird, bei dem Kind zu einer schweren, lebenslangen Demenz führt. Wir haben andere Tests wie zum Beispiel den okkulten Bluttest im Stuhl, der auch angewandt wird, obwohl er nicht so präzise, aber relativ billig ist.

Und auf der anderen Seite haben wir – es ist bereits angeklungen – den berühmten Warfarin-Test. Warfarin ist ein Beispiel einer individualisierten Medizin, weil es nie verabreicht wird, ohne dass man nicht gleichzeitig die Blutgerinnung misst. Jetzt gibt es zwei, drei genetische Marker, die etwa 50 Prozent der Varianz dieses Ansprechens der Patienten erklären, nur: Wenn man sich das pharmakoökonomisch ansieht, dann kostet der Gewinn eines lebensqualitätsberechtigten Lebensjahres mit diesem Warfarin-Test 170.000 Dollar. Und das kann sich kein Gesundheitssystem leisten. Das heißt also, dieser Test ist einfach nicht praktikabel.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ja, das sind auch die Realitäten. Hier vorne!

**Heinz Behr [Berlin]:**

Ja, Behr mein Name, mich interessiert in der Regel immer nur das Verhältnis zwischen Arzt und Patient bzw. vielmehr die unterschiedlichen Bildungsstände, wobei ich dabei nicht unbedingt immer meine, dass der Arzt der Gebildetere ist. Ich habe erst ein Antwortangebot, dann einen Appell an die Gäste und einen Korrekturvorschlag ...

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Aber bitte nicht zu lang!

**Heinz Behr [Berlin]:**

Ich bin höchstwahrscheinlich kürzer als die Vorredner. Erst mal einen Riesendank für das Tor, was Sie uns von der Referentenseite eröffnet haben zu der Thematik, weil die meines Erachtens in den letzten zehn Jahren, die ich überblicke, endlich die Sphären erreicht, die wir brauchen, um überhaupt verantwortungsvoll mitreden und entscheiden zu können. Des Weiteren zu der Frage und der Problematik, dass durch die Informationstiefe der Patient überfordert wird. Ja, das ist richtig. Und dies lässt sich leicht überbrücken, und zwar in dem Sinne, dass man nämlich anfängt, um jede Einsichtstiefe einen sogenannten Verantwortungsrahmen zu legen. Der lässt sich auf jeden Bildungsstand erklärbar, schriftlich oder auch sprachlich, übersetzen, sodass es jedem erklärt wird, jedem auf seiner Ebene. Deswegen würde ich sagen, wenn Sie in Zukunft an

dieser Stelle weiterarbeiten und über Standards nachdenken, bedenken Sie bitte die Verantwortungsrahmen, die verbal, sprachlich, wie auch immer transportiert werden müssen, und zwar auf unterschiedliche Bildungsstände bezogen, damit ein Kommunikationsanker gesetzt wird, um mit jedem ins Gespräch zu kommen. Das zum einen. Das ist mein Angebot.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Kommen Sie bitte zu Ihrer Frage!

**Heinz Behr [Berlin]:**

Ja, zum Appell an die Gäste. Ich war in Diagnose- und auch in Medikamentenwirkkonferenzen, da ist erstaunlich, dass dort Experten waren, denen von Laien durch eigene Erkenntnisse, das Einmaleins und das Zusammendenken von Problemen die Karten gelegt worden sind. Dass man einfach mal weiß, dass alle, die Sie hier sind, höchstwahrscheinlich über ganz fundamentale Daten verfügen, wo Sie mittlerweile mit simpelsten Erklärungen Experten an die Wand nageln können, weil sie einfach gar nicht so expert sind, wie sie schöngestig daherreden.

Und der letzte Punkt ist eine Korrektur, die ist wirklich wichtig, weil, sie sogar lebensnotwendig ist. Beide Referenten argumentieren mit sogenannten Lebenserwartungen bei Brustkrebs und sonst was, damit Sie mit dem Unfug aufhören, weil dieser Unfug leider von den anderen Ärzten, die da in unserer Region oder in Berlin arbeiten, aufgearbeitet wird. Dieses Instrument ist natürlich überhaupt nicht nützlich zur richtigen Entscheidungsfindung. Es gibt nämlich – ich prüf das jedes Jahr aufs Neue nach, jedenfalls war es in den letzten drei Jahren so – keine Statistik, die nachweist, dass die Personen deswegen an dem jeweiligen Krankheitsbild früh verstorben sind, weil sie sich dem Arzt hingegeben haben und die vielen Behandlungen über sich haben ergehen lassen, oder ob es sich um Patienten handelt, die sich dem entzogen haben. Diese Unterscheidungskriterien werden in keiner Statistik offiziell gehalten und geführt und damit sage ich einfach, stattdessen passiert was anderes. Jeder Arzt sagt: „Schauen Sie mal, das ist die Lebenserwartung, zwei, drei, vier, fünf Jahre“ – es wird leider als Verkaufsargument benutzt –, „du musst dich entscheiden für die Behandlung.“ Und das ist brutal. Und leider finden solche Dinge ständig statt, die wir ausfindig machen. Ich weiß nicht ...

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Es möchten auch noch andere Kollegen was sagen!

**Heinz Behr [Berlin]:**

Ich find es nur schade, dass jedes Mal, jedes Jahr aufs Neue solche Hiobsbotschaften hochkommen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank. Herr Simitis, Sie hatten sich vorhin schon angestellt.

**Prof. em. Dr. Spiros Simitis [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

So ist es. Ich habe zwei kurze Bemerkungen. Die erste, zu dem, was Sie zu Recht, Frau Herbert, als den Widerspruch oder die Paradoxie in der Diskussion heute Abend bezeichnet haben, dass wir von einer individualisierten Medizin reden, gleichzeitig aber das Individuum gar nicht mehr zur Kenntnis nehmen. Ich sage das deshalb, weil eine der möglichen Konsequenzen wäre – und die ist so noch nicht angesprochen worden –, dass just der Grundsatz, den wir in den vergangenen Jahren immer weiter in den Vordergrund gestellt haben, dass Patienten nicht nur einwilligen müssen, sondern informiert einwilligen sollten, dass just dieser Grundsatz gegenstandslos wird. Das ist schon angeklungen, den Patienten, um den es hier geht – wenn ich das alles aufgreife, was ich heute Abend gehört habe, und das ist aus dem Publikum auch gesagt worden – den können Sie gar nicht informieren, weil er nicht in der Lage ist, nicht fähig ist, informiert zu werden.

Sollte es aber so sein, dann ist die nächste Frage, die wir stellen müssten – und der gehen wir aus dem Weg –: Wie ersetzen wir denn die informierte Einwilligung, wie garantieren wir den Schutz des Patienten und wie gehen wir nicht den einzigen Weg, der scheinbar da ist, das Vertrauen in die Ärzte statt sozusagen in die Kommunikation zu garantieren?

Und meine zweite Bemerkung, die ich machen wollte und die auch ganz kurz ist – das ist gesagt worden und auch das halte ich für sehr wichtig –: Wir entwickeln uns immer weiter in eine Richtung, gerade wenn wir in einem noch jüngeren Alter eingreifen wollen, die präventive Ziele hat, um die Risiken besser auffangen zu können. Prävention, das wissen wir aber auch aus der ganzen Entwicklung und nicht nur in der Gesundheit, ist zugleich wieder Zurückstellung der Betroffenen. Ich benutze das Wort absichtlich etwas provozierend, Manipulation der Betroffenen, und ich sage es deshalb – das ist mein Abschluss und meine letzte Bemerkung –, weil, obgleich das hier angeklungen ist, viel zu wenig darüber gesagt worden ist. Wer macht es denn, wenn es um die präventiven Aspekte geht? Die zuvörderst Interessierten sind die Versicherungen, weil sie erlauben, wie die Kosten bei der Prävention gesenkt werden können. Dann aber ist der Patient erst recht ge-

steuert, und zwar durch den Akzent, der auf die Versicherungen gelegt wird.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank! Ich nehme jetzt noch Herrn Bauer dran, und dann in der letzten Runde die letzten beiden, und dann müssen wir auch zum Ende kommen. Herr Bauer!

**Prof. Dr. Axel W. Bauer [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ich heiße Bauer und bin Mitglied des Deutschen Ethikrates. Ich möchte auch mein Unbehagen an diesem Begriff der personalisierten Medizin artikulieren. Vielleicht liegt es daran, dass ich aus Heidelberg komme bzw. mein Büro in Mannheim in der Ludolf-Krehl-Straße habe, was an den Mann erinnert, der in Heidelberg im letzten Jahrhundert, in den 10er- und 20er-Jahren, dann später mit seinem Schüler Victor von Weizsäcker, die personale, die anthroposophische Medizin begründet hat, in der tatsächlich die Person des Kranken eine Rolle spielte, und zwar als gestaltendes, die Krankheit stilisierendes, möglicherweise auch begründendes Element. Man kann die psychosomatische Medizin bis dorthin zurückführen.

Dieses, was hier als personalisierte Medizin ausgegeben werden soll, ist ja nun gerade das Gegenteil. Es geht überhaupt nicht mehr um die Person des Kranken, es geht wahrscheinlich noch nicht einmal um Individualisierung, sondern, wie es der Vorsitzende vorhin mit Recht gesagt hat, um Stratifizierung, das heißt um die Bestimmung von bestimmten Patientengruppen, die über bestimmte Rezeptoren verfügen. Das hat aber nun mit Personalität, mit Person nicht das Geringste zu tun. Und ich möchte eigentlich davor warnen, diesen Begriff der personalisierten Medizin an dieser Stelle weiter zu verwenden bzw. weiter zu propagieren.

Meine Frage an Sie alle, vielleicht auch an Herrn Lindpaintner, wäre: Wo bleibt die Person in dieser Medizin? Ich sehe sie jedenfalls nicht. Ich sehe vielmehr das, was Herr Paul vorhin mit Recht gesagt hat, die Tendenz zum Pseudodeterminismus, dass der Mensch zu erkennen glaubt, dass er nichts weiter ist als der Spielball jetzt nicht mehr nur seiner Gene, sondern auch noch seiner Epigenetik, dass er selbst aber überhaupt keine Einflussmöglichkeiten mehr auf Gesundheit und Krankheit hat.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ja, Frau Herbert!

**Sibylle Herbert:**

Ich habe vorhin in meinem Eingangsstatement schon gesagt, dass eine Tendenz, der sich sämtliche Patienten ausgesetzt fühlen – ich bin selbst auch Patientin – darin besteht, dass die Prozesse, die in den Krankenhäusern und in den Arztpraxen ablaufen, sich so verselbstständigen, dass das Individuum darin eigentlich gar nicht mehr vorkommt. Was kann man dagegen tun? Man kann es sicherlich thematisieren. Ich bin da aber relativ pessimistisch, weil ich glaube, dass das letztendlich etwas für solche Podiumsdiskussionen oder manchmal auch Kongresse ist. Dann spielt es immer am Schluss irgendwie eine Rolle: Wie ist die Kommunikation zwischen Ärzten und Patienten? Aber wirklichen Veränderungswillen sehe ich darin nicht. Ich halte ihn aber für unabdingbar, gerade um solche Medizin sozusagen zu etablieren, in der ich auch Chancen, sehr viel Risiken, aber auch Chancen sehe. Ich halte allerdings auch bessere Formen von Kommunikation für unabdingbar, weil ich sonst nicht weiß, wer sich in diesen Gesprächen und auch in der Frage, wer bekommt welche Medizin, durchsetzt. Ich befürchte, das ist hinterher vor allen Dingen auch eine Frage der Bildung, und die bildungsfernen Schichten haben weniger Chancen, daran teilzunehmen als andere.

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner:**

Ich möchte noch kurz darauf zurückkommen, ich stimme Ihnen zu, der Terminus personalisierte Medizin ist meiner Ansicht nach ein unglücklicher, weil er semantisch sehr überlastet ist. Deswegen eben mein Vorschlag: präzisere Medizin. Das wäre wahrscheinlich etwas wertfreier.

Stichwort Stratifikation. Natürlich führt ein vertieftes Wissen zu einer Stratifizierung von Patientengruppen bzw. einer Neueinteilung, einer Neuklassifizierung von Patientengruppen. Aber das wiederum ist nichts Neues. Wir wissen seit langem, dass Lungenentzündung nicht Lungenentzündung ist, sondern es gibt eine *community acquired pneumonia* (ambulant erworbene Pneumonie – Anm. der Geschäftsstelle), deren Erreger Pneumokokken sind, und es gibt die Tuberkulose. Es stört sich kein Patient daran, dass man hier diese Unterscheidung macht und ihm das bessere Medikament zuweist. Insofern wird niemand diskriminiert. Es gibt natürlich dann notgedrungen jene Patientengruppe, für die der pathomechanistische Grund noch nicht erkannt ist, die dann ein bisschen in der Kälte draußen bleiben bzw. nur das bislang Mögliche – *standard of care* – bekommen. Aber das heißt nicht, dass man jene Patienten, denen man das präzisere Medikament zuführen kann, besser behandelt.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Noch kurz!

**Prof. Dr. Friedemann Horn:**

Ich will aber davor warnen, hier zwei Dinge in einen Topf zu werfen, die wirklich miteinander überhaupt nichts zu tun haben. Dass der Kontakt von Patient zu Arzt oder von Arzt zu Patient ein ganz wesentlicher Baustein im Gesundheitssystem sein muss und sicherlich viel zu kurz kommt, darüber braucht man nicht zu reden. Aber wenn wir hier vielleicht über den unglücklichen Begriff „personalisierte Medizin“ reden, dann reden wir eigentlich über wirklich andere Dinge. Ich wehre mich ein bisschen gegen diesen Begriff Pseudodeterminismus, weil es nämlich ein Rückschritt hinter unser Wissen wäre zu sagen, weil wir wissen, dass bestimmte, ob genetische oder epigenetische oder andere Faktoren einen Einfluss auf unser Verhalten, auf unsere Ansprechbarkeit auf Therapien oder auf unsere molekularen Ursachen von Krankheiten haben, dass wir dann sagen, aber wir fühlen uns hierdurch vor allem deterministisch irgendwie attackiert und wollen das dann nicht wissen. Wir haben eigentlich schon auch dem Patienten gegenüber die Verantwortung, die Parameter, die wissenschaftlich fundiert sind und dazu führen, dass wir die Zusammenhänge besser verstehen, auch wirklich anzugehen und zu erheben. Was wir daraus dann für ein philosophisches Bild machen, das ist dann eine dritte Fragestellung, und ich bin eigentlich nicht damit einverstanden, das auch nur annähernd als deterministisch zu bezeichnen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Wir kommen vielleicht noch zum Schluss darauf. Wir kommen zu der letzten Runde, und ich bitte Sie, sich auch nicht mehr anzustellen, weil wir jetzt wirklich zum Schluss kommen müssen. Herr Silvestric.

**Marko Silvestric:**

Silvestric ist mein Name. Ich promoviere bei Frau Professor Kollek, und ich habe eine Frage vor allem an Sie, Herr Professor Lindpaintner. Sie haben in einigen Ihrer Aussagen erwähnt, dass Sie diese Entwicklung eher als neue Methode zur Krankheitsbeschreibung wahrnehmen, zum Beispiel hatten Sie erwähnt, dass HER2-positive und -negative Mammakarzinome beinahe als unterschiedliche Erkrankungssituationen wahrgenommen werden. Sie hatten auch erwähnt, dass Herceptin auch bei anderen Karzinomarten eingesetzt wird, und jetzt hatten Sie auch gerade ein ähnliches Beispiel. Und deswegen würde ich Sie gerne fragen, ob Sie einen generellen Wandel in den Kategorien der Krankheitsklassifikation, speziell der Tumorklassifikation, sehen, die auch zu einer Verdrängung der klassischen Parameter zur Risikobewertung und dergleichen führen kann. Also ein bisschen zugespitzt die

Frage: Bezeichnen wir Krebs in zehn Jahren noch nach dem Ort, an dem er entsteht, nach dem Organ, in dem er entsteht?

**Prof. Dr. Klaus Lindpaintner:**

Dazu ganz krass gesagt: Nein. Das ist genau das, was ich gemeint habe mit diesem Neuschreiben des Lehrbuchs der Medizin. Wir haben klassischerweise anatomische Parameter genommen, um Krebserkrankungen zu beschreiben, und bis zu einem gewissen Ausmaß sind die ja auch durchaus sinnvoll und durchaus vernünftig. Denn es gibt zum Beispiel im Mann kein Ovarkarzinom und in der Frau keinen Prostatakrebs. Aber auf der anderen Seite lernen wir zunehmend, dass es Gemeinsamkeiten in der Pathogenese, in den Pathomechanismen dieser Krebserkrankungen gibt, die über die Organgrenzen hinweg greifen und daher eigentlich die eher relevanten Kriterien für eine entsprechend erfolgreiche und sichere Therapie sein werden. Wie lange das dann noch dauert bzw. wie krass diese Unterscheidung wird, das wird die Erfahrung zeigen müssen. Es geht nichts von heute auf morgen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Gut, Herr Emmrich und Herr Nagel!

**Prof. Dr. Frank Emmrich [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ich bin Mitglied des Deutschen Ethikrates. Ich habe eher einen Kommentar als eine Frage. Ich komme zurück auf die Fallbeispiele, die uns Frau Herbert genannt hat, diese beiden Frauen, die Pianistin und die Hartz-IV-Empfängerin, die eine bekommt die Anti-TNF-alpha-Therapie, die andere nicht. Ich denke, in einer so reichen Gesellschaft wie der unseren müssen wir uns mit aller Macht dagegen stemmen, dass Nützlichkeitsabwägungen Raum greifen. Derjenige, der die Therapie braucht, der muss sie auch bekommen. Das, denke ich, muss ein Grundsatz sein.

Aber jetzt will ich die positive Seite hineinbringen. Die Rheumatoide Arthritis – das hat Herr Horn ja auch schon gesagt – spricht nur zu 70 Prozent auf Anti-TNF-alpha-Therapie an, 30 Prozent sprechen nicht an. Das ist eine sehr teure Therapie, es ist noch nicht möglich gewesen, das durch Biomarker zu diskriminieren. Ich bin aber zuversichtlich, dass es in den nächsten Jahren gelingen könnte. Und da hinein müssen die Energien gelenkt werden, dass es eher möglich ist, das zu machen. Und wenn sich dann herausstellt, dass die Hartz-IV-Empfängerin unter den 70 Prozent ist, bei denen die Anti-TNF-alpha-Therapie hilft, dann muss sie sie bekommen.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Gut, Herr Nagel!

**Prof. Dr. Dr. Eckhard Nagel [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Ich hätte noch eine Frage zur Finanzierung. In beiden Referaten ist angeklungen, dass Fallpauschalsysteme, so wie wir sie entwickelt haben und wie wir sie wahrscheinlich auch für die ambulante Versorgung entwickeln werden, eine Kontraindikation für eine Therapie sind, die sich eben präziser darstellt. Das kann man nicht wirklich nachvollziehen, weil auch die Fallpauschalsysteme natürlich entwickelbar sind und sich jeweils auf Gruppen beziehen können und trotzdem das Konglomerat aller ein sinnvolles Modell ist, um es zu finanzieren. Aber vielleicht können Sie das noch mal begründen, denn auch das Zitat von Herrn Holsboer geht ja so ein bisschen in die Richtung, dass am Ende derjenige, der ein Krankheitsrisiko trägt, stärker durch eine solche Entwicklung belastet ist, als das vorher der Fall war. Ich glaube nicht, dass das wirklich etwas mit dem Finanzierungssystem zu tun hat.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Herr Paul.

**Prof. Dr. Norbert W. Paul:**

Ja, vielleicht zwei ganz kurze Anmerkungen. Mit der einen Anmerkung, Herr Horn, muss ich Sie leider ein bisschen ärgern. Pseudodeterminismus. Es lohnt sich, die Begriffe aufmerksam zu lesen. Die Welt ist nicht so einfach. Und ich sage Ihnen, wie ich das meine. Wir haben drei Jahre lang im Nationalen Genomforschungsnetz ein Begleitforschungsprojekt laufen lassen zum Thema ethische Auswirkungen spezifischer genetischer Marker. Und wir haben natürlich im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes Wissenschaftler getroffen, denen allen klar war, dass genetischer Determinismus Unfug ist. Aber wer sagt Ihnen dann, dass Vorstellungen des Determinismus in den informierten Labors der Pharmaindustrie oder der Forschungseinrichtungen entsteht. Der entsteht – ich bitte, das auch ernst zu nehmen – auf anderer Ebene. Und der entsteht auch nicht zuletzt durch Beratungsangebote in der niedergelassenen Praxis. So viel ist sicher. Ich meine, es gibt ausreichend Untersuchungen zum Beispiel zum Informationsstand von genetischen Beratern. Das will ich jetzt nicht vertiefen. Ich will nur sagen, das sollten wir im Blick haben, und deswegen steht da nicht Determinismus, sondern Pseudodeterminismus. Erste Anmerkung.

Zweite Anmerkung an Herrn Nagel: Das erklärt sich in der Tat nicht von selbst. Und ich weiß, dass ich jetzt natürlich Eulen nach Athen trage, zur Gesundheitsökonomie, aber vielleicht ist es erlaubt, an dieser Stelle auf eine bereits etablierte Praxis hinzuweisen. Die Fallpauschalen funktionieren, zumindest so, wie ich es überblicke, in der allgemeinärztlichen Praxis, aber auch in der ambulanten Praxis, die ich etwas besser überblicke über die Universitätsmedizin, als Mischkalkulation in einer Weise, wie sie nicht vorgesehen ist. Es werden dort Tatbestände, Behandlungstatbestände abgebildet, über Fallpauschalen hinweg, um einen Behandlungsfall überhaupt, sagen wir, am Ende des Tages in der Mischkalkulation – da kommt dann noch PKV, GKV (Private Krankenversicherung, Gesetzliche Krankenversicherung – Anm. d. Geschäftsstelle) – ins Spiel, behandeln zu können. Meine Befürchtung wäre, dass sich das verstärkt, dass sozusagen die Abbildung der tatsächlich erbrachten Leistung noch weniger stark mit der Fallpauschale korreliert und wir dann eine Leistungsinduktion erleben, die uns letztlich das System auch der evidenzbasierten Behandlung um die Ohren fliegen lässt. Das wäre so eine Vermutung.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Gut, vielleicht als Letzte noch Frau Herbert!

**Sibylle Herbert:**

Ja, ich habe eigentlich nur eine kleine Anmerkung. Vor ein paar Tagen – es ist vielleicht zwei Wochen her oder sogar drei Wochen – saßen wir beim Hauptstadtkongress zusammen, u. a. waren Herr Nagel dabei, Herr Hoppe und der Staatssekretär Schröder, und da ging es um Rationierung und Priorisierung, da ging es also sozusagen um die begrenzten Ressourcen. Und jetzt wird hier die Forderung aufgestellt, dass man alle an dem Fortschritt und an einem solchen Medikament teilhaben lassen sollte. Ich bin absolut Ihrer Meinung, nur glaube ich, das ist momentan eine Diskussion, die sehr im Fluss ist, und ich glaube – das habe ich heute auch dargestellt – die begrenzten Ressourcen sind das Begrenzende, nach dem wir uns alle werden richten müssen, ob wir das wollen oder nicht. Und deshalb ist vielleicht eine Diskussion darüber auch erforderlich, was wir uns auf Dauer leisten wollen und wie viel uns Gesundheit wert ist.

**Prof. Dr. Regine Kollek [Mitglied des Deutschen Ethikrates]:**

Vielen Dank! Ich danke zuerst natürlich unserer Referentin und unseren Referenten für ihr Hiersein, für die Impulse, die sie uns gegeben haben für die nächste Diskussion, denn das Thema ist keineswegs wirklich ausdiskutiert, es ist

gerade andiskutiert. Aber genau das war auch unsere Absicht, weil das ein wesentlicher und wichtiger Bestandteil ist, wie Sie jetzt auch erwähnt haben, für die Diskussion um die Allokation von Mitteln im Gesundheitswesen. Also hier greifen auch verschiedene Diskursstränge ineinander.

Erlauben Sie mir nur noch eine letzte Bemerkung. Wir haben dieses Thema personalisierte Medizin nicht deshalb aufgegriffen, weil wir den Begriff propagieren wollen, ganz im Gegenteil, also wir sehen schon die Problematik darin – das hatte ich ja auch gleich am Anfang meines Statements mit aufgegriffen –, aber es ist ein Begriff, der ja nicht nur in der wissenschaftlichen Diskussion ist und in den Überschriften von *Science*, *Nature* oder *New England Journal of Medicine* steht, sondern eben auch diverse Forschungsprogramme in Bewegung gesetzt hat, da steht auch „individualisierte Medizin“ drüber. Und ich denke, was uns das lehrt, ist, dass wir vielleicht auch mit solchen Leitbildern und Begriffen, die wir über unsere Programme schreiben, genauso verantwortlich umgehen sollten wie bei der Verschreibung von Medikamenten. Begriffe sind auch Politik, und wir sollten damit sehr vorsichtig sein und ein wenig zur Aufklärung haben wir vielleicht heute Abend beitragen können.

Ich danke Ihnen allen für Ihr Hiersein und freue mich auf das nächste Forum im Oktober!