



Gen-ethischer Informationsdienst

Pharmakogenetik - Rolltreppe abwärts?

AutorIn

[Lilian Marx-Stölting](#)

Pharmakogenetische Tests sollen Arzneireaktionen vorhersagen und so die Wahl des richtigen Medikaments in der optimalen Dosis ermöglichen. Kritiker warnen vor Risiken und “Dammbriichen”, Befürworter betonen den möglichen medizinischen Nutzen, den die Forschung bringt. Im Folgenden werden solche Dammbriich-Argumente, auch Argumente der schiefen-Ebene genannt, im Kontext der Pharmakogenetik untersucht

Die Pharmakogenetik ist ein Forschungsgebiet, das der Verknüpfung individueller genetischer Variationen mit Arzneireaktionen dient und so die Entwicklung genetisch optimierter Therapien ermöglichen soll (vgl. GID Nr. 145 und 162). Dabei sollen pharmakogenetische Tests Arzneireaktionen vorhersagen und die Wahl des richtigen Medikaments in der optimalen Dosis ermöglichen. Im Schlepptau des Humangenomprojektes boomt das Gebiet seit wenigen Jahren und zahlreiche Studien werden mit unterschiedlichen Medikamenten durchgeführt. Die denkbaren Anwendungen sind vielfältig, sodass es theoretisch zu einer breiten Anwendung pharmakogenetischer Tests kommen könnte. Allerdings ist der tatsächliche klinische Nutzen der Pharmakogenetik derzeit noch völlig unklar bis zweifelhaft (vgl. Kollek et al 2004, Holtzman 2003). Aufgrund des möglicherweise breiten Anwendungspotenzials sind auch ethische und gesellschaftliche Aspekte der Pharmakogenetik ins Blickfeld geraten. Fragen nach dem Umgang mit genetischer Information, nach Datenschutz, Diskriminierungs- und Stigmatisierungspotenzial oder Gerechtigkeitsfragen, die bereits im Kontext anderer Gentests diskutiert wurden und werden, sind auch hier relevant. Dabei spielen auch Dammbriich-Argumente, die auch als Argumente der schiefen Ebene (SE-Argumente) bezeichnet werden, implizit oder explizit eine Rolle.

Argumente der schiefen Ebene

Von einem SE-Argument ist traditionell die Rede, wenn eine Handlung abgelehnt wird, weil sie vermutlich den ersten Schritt einer in der Folge unaufhaltbaren Entwicklung auf ein unerwünschtes Ergebnis hin (“schiefe Ebene”) darstellt. Es wird also durch die umstrittene Handlung eine Kaskade von Vorgängen ausgelöst, welche unaufhaltsam zur unerwünschten Situation führt. SE-Argumente werden in Politik, Recht und Ethik häufig verwendet. Aufgrund ihrer rhetorischen Kraft und der Beschwörung von Horror-Szenarien werden sie in der Ethik kontrovers diskutiert. Ihre Schlagkraft hängt dabei von der Wahrscheinlichkeit der befürchteten Ereigniskette und von der Bewertung der Konsequenzen ab. Zu ihrer Bewertung können einige Kriterien herangezogen werden. So muss es einen ethisch relevanten Unterschied zwischen der umstrittenen Handlung und dem abzulehnenden Ende geben. Sowohl die Handlungskette als auch die Konsequenzen müssen plausibel und klar sein und durch empirische Belege sowie argumentativ unterstützt werden.

Selbstverständlich darf das Argument auch nicht auf Begriffsverwirrungen beruhen (vgl. Guckes 1997; Schubert 2004).

Genetisierung der Gesellschaft

Im Kontext der Pharmakogenetik spielen verschiedene SE-Argumente eine Rolle. So wird befürchtet, die routinemäßige Anwendung pharmakogenetischer Tests und ihre zahlenmäßige Zunahme könnten zum Wegfall kostspieliger und zeitraubender Beratungsgespräche und rechtlicher Einschränkungen für die Nutzung genetischer Tests führen. Die alltägliche Erfahrung pharmakogenetischer Tests könnte die öffentliche Akzeptanz für andere genetische Tests steigern, sodass der beliebige Gebrauch genetischer Tests nicht länger verhindert werden könnte. So würden pharmakogenetische Tests die Türöffner zum breiten Gebrauch genetischer Tests für andere Konditionen (Riewenherm 2001). Dies könnte die Verbreitung von genetischem Reduktionismus und Determinismus unterstützen und zu einer Situation führen, in der die Lebensentwürfe und Möglichkeiten des Individuums durch das genetische Schicksal bestimmt werden. Hierzu ist anzumerken, dass eine mögliche Routine-Anwendung pharmakogenetischer Tests einen relativ lockereren Umgang mit diesen voraussetzt, sodass Beratungsangebote tatsächlich zu kurz kommen könnten. Ein Erfolg des pharmakogenetischen Ansatzes könnte auch zu einer vermehrten Co-Vermarktung von Medikamenten mit passendem Test führen. Verschiedene Anzeichen deuten auf eine Entwicklung von "Lifestyle Gentests" hin, welche in zunehmendem Maße persönliche Entscheidungen der Ernährungsweise, Arbeitsplatzwahl etc. determinieren könnten (z.B. Nutrigenetik, vgl. GID Nr. 158 und 150). Schlagzeilen über (un)mögliche Erfolge und Versprechungen der Genetik fördern Genetisierungstendenzen, und unpräzise Begriffsdefinitionen sowie widersprüchliche Berichte über den Stellenwert von Genen für Krankheitsgeschehen und Arzneireaktionen erhöhen die Unsicherheit noch. Allerdings ist unklar, wieso dies zwangsläufig zur beliebigen Anwendung anderer Tests führen sollte und wieso dies mit genetischer Diskriminierung und Stigmatisierung einhergehen sollte. Eine gesetzliche Einschränkung der Nutzung ist denkbar. Auch könnten pharmakogenetische Tests die Tür zu anderen genetischen Tests nur dann öffnen, wenn es zu einem breiten Einsatz kommt, was nicht zwangsläufig geschehen muss, da ihre klinische Relevanz unsicher ist. Außerdem sind genetische Tests für eine Vielzahl von Konditionen derzeit schon vorhanden und werden bereits eingesetzt, ohne dass pharmakogenetische Tests breit angewandt werden. Von einem ersten Schritt auf eine schiefe Ebene kann also keine Rede sein. Das Argument von der Genetisierung der Gesellschaft ist daher kein überzeugendes SE-Argument gegen die Verwendung pharmakogenetischer Tests, obwohl die Pharmakogenetik ein zusätzlicher Faktor bei der Verstärkung von Genetisierungstendenzen sein könnte. Dass die Art und Weise ihrer Einführung in die Praxis das Gefährdungspotenzial vermutlich entscheidend beeinflussen wird, unterstreicht die Notwendigkeit der Regulierung des Bereichs.

Diskriminierung und Stigmatisierung

Ein weiteres Gefährdungspotenzial wird darin gesehen, dass durch die Verbreitung pharmakogenetischer Tests verschiedene gesellschaftliche Gruppen Gefahr laufen könnten, diskriminiert zu werden. Die Verwendung biologischer Marker könnte Vorurteile verstärken und zu Stigmatisierungen führen. Die Nutzung ethnischer, rassistischer und anderer sozialer Zuschreibungen als Forschungskategorien der pharmakogenetischen Forschung könnte Ideen ihrer biologischen Definierbarkeit unterstützen. Dies könnte rassistische Tendenzen stärken und den Weg zu Diskriminierung sowohl in klinischer Praxis als auch in der Gesellschaft ebnen. Da jedes Forschungsergebnis potenziell missbraucht werden kann, können auch Ergebnisse der Pharmakogenetik missbraucht werden. Der Einfluss der Pharmakogenetik auf Vorstellungen biologischer Merkmale als Marker von wie auch immer gearteter Gruppen- oder gar "Rassen"-Zugehörigkeit wird derzeit kontrovers diskutiert (siehe GID Nr. 163). Unklare Definitionen der Bedeutung des Rassebegriffs und ethnischer Gruppen spielen hier eine Rolle. Gäbe es eines Tages gruppenspezifische Medikamente, würden die Bevölkerungen reicher Länder vermutlich am meisten profitieren. Bestehende Ungerechtigkeiten könnten dadurch verstärkt werden, dass teure pharmakogenetische Therapien für bereits sozial benachteiligte Gruppen nicht zugänglich sein könnten. Allerdings könnte die Pharmakogenetik

bestehende Kategorien sogar aufweichen, weil es für spezifische Fragestellungen die Neugruppierung anhand von SNPs anstelle beispielsweise des Merkmals Hautfarbe ermöglicht (Foster 2003). Auch unterscheiden sich Populationen in der Häufigkeit bestimmter Allele, was dazu führt, dass in klinischen Studien, wenn sie für die Gesamtbevölkerung repräsentativ sein sollen, Vertreter verschiedener Populationen teilnehmen müssten. Kämen die Vorteile, die sich durch eine Anwendung der Pharmakogenetik ergeben können, nur bestimmten Bevölkerungsgruppen zugute, so wäre dies auch ein Resultat bereits bestehender Ungerechtigkeiten. Stigmatisierung, Diskriminierung und Rassismus werden nicht durch die Pharmakogenetik hervorgerufen, sondern allenfalls verstärkt. Auch Diskriminierung im Medizinbereich ist bereits heute in vielen Ländern eine Realität. Das Argument von der Diskriminierung existierender Gruppen ist daher kein gutes SE-Argument. Dennoch verweisen alle erwähnten Punkte des Arguments auf schwerwiegende Probleme und Bedenken, welche berücksichtigt und verhindert werden müssen. Eine neue Methode ist nicht nur danach zu beurteilen, ob sie mit neuartigen Problemen behaftet ist, sondern auch danach, ob sie bestehende Ungerechtigkeiten und Machtstrukturen verstärkt (vgl. Sherwin 1992). Wissenschaftler, welche wie auch immer geartete menschliche Kategorien nutzen, tragen eine besondere Verantwortung, ihre Ergebnisse auf verantwortliche Weise zu präsentieren und Studienteilnehmer zu schützen.

Datenmissbrauch

Für die Expansion pharmakogenetischer Anwendungen und Forschung müssten zunehmend mehr Informationen gespeichert und Biobanken (1) für Forschungszwecke eingerichtet werden. Werden Daten und Proben jedoch erst einmal gesammelt, sind sie auch für andere Zwecke, zum Beispiel forensischer Art, zugänglich. Wenn Behörden Zugang zu diesen Daten bekommen, könnte dies zu Missbrauch führen und dazu benutzt werden, Bürger zu überwachen. Da es keinen absoluten Datenschutz geben kann, ist es möglich, dass Daten missbraucht und die Privatsphäre des Bürgers verletzt wird. Biobanken könnten auch Daten enthalten, die für staatliche Zugriffe von Interesse sein könnten. Für Forschungszwecke und medizinische Zwecke müssen verschiedene Agenten Zugang zu den Daten haben. In Zeiten elektronischer Patientenausweise könnte der Zugang Unbefugter zu persönlichen medizinischen Daten erleichtert werden. Die Nutzung medizinischer und genetischer Daten und anderer Informationen für forensische Zwecke hat in der Vergangenheit bereits stattgefunden. Staaten könnten genetische und andere Informationen nutzen, um nach politischen Feinden oder Kriminellen zu suchen. Nicht nur totalitäre Regime, sondern auch demokratische Staaten könnten Datenschutz zu Gunsten von Sicherheitsinteressen hinten anstellen. Dennoch ist es wichtig festzustellen, dass aufgrund der normalerweise geringen Sensitivität pharmakogenetischer Daten dieses Argument erst dann wichtig ist, wenn zusätzliche Daten aufgenommen werden. Außerdem werden Biobanken nicht nur für pharmakogenetische Zwecke, sondern auch für andere Zwecke erstellt (Engels 2002) und zahlreiche Biobanken existieren bereits. Das Problem ist daher nicht auf die Pharmakogenetik beschränkt. Auch ist das Problem nicht der Pharmakogenetik inhärent, sondern ein Problem der Autorität, welche Zugang zu den Daten verlangt. Pharmakogenetik ist weder der erste Schritt auf eine schiefe Ebene, noch die Ursache für den Missbrauch. Auch das Argument vom Datenmissbrauch ist daher als SE-Argument nur begrenzt überzeugend, aber dennoch von großer Wichtigkeit. Aufgrund der historischen Erfahrung wäre es irrational, das Missbrauchsrisiko nicht anzuerkennen. Die Rahmenbedingungen für die Speicherung von Daten in Biobanken und den Zugang dazu müssen genau begrenzt werden.

Positive SE-Argumente

Obwohl SE-Argumente in der Literatur ausführlich diskutiert wurden und werden, erwähnen nur wenige Autoren die positive Version dieser Argumentationsform. Positive SE-Argumente folgern, dass eine Handlung wünschenswert ist, weil sie eine Handlungskette in Gang setzt, welche zu wünschenswerten Konsequenzen führt (z.B. Guckes 1997; Walton 1992; Groarke et al. 1997). Wie traditionelle (negative) SE-Argumente kommen auch positive SE-Argumente in verschiedenen Formen und mit unterschiedlichen

Ansprüchen vor. Ihre Überzeugungskraft nimmt mit größerem Problempotenzial der umstrittenen Handlung ab. Aufgrund der Häufigkeit dieser Argumente in biopolitischen Debatten ist es bedauerlich, dass sie bislang in der kritischen Diskussion von SE-Argumenten vernachlässigt wurden. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb bei der Bewertung von SE-Argumenten mit zweierlei Maß gemessen wird. Während negative SE-Argumente als verdächtig angesehen werden und verpönt sind, gilt dies nicht in gleicher Weise für positive SE-Argumente. So werden gelegentlich bestimmte Forschungsrichtungen auf eine Art und Weise ins Rampenlicht gerückt, die impliziert, dass ihre Unterstützung automatisch zu neuen Therapien führen wird und Regulierungen diese Entwicklung nur hemmen. Solche Gedankengänge vernachlässigen sowohl die experimentelle und daher unsichere Natur der Forschung, als auch mögliche Alternativen auf dem Weg zum gewünschten Ergebnis. Sie können auch Ängste schüren und Kritik provozieren. Illegitim ist auch ihr rhetorischer Gebrauch, um Kritiker als irrational, kurzsichtig und technikfeindlich zu diskreditieren. Daher müssen positive SE-Argumente genauso sorgfältig überprüft werden wie negative. Im Bereich der Pharmakogenetik werben positive SE-Argumente für die Unterstützung von Forschung und Investitionen in die Pharmakogenetik als notwendige Bedingung für die Realisierung des möglichen Nutzens. So suggeriert der Ausdruck "individualisierte Therapie" beispielsweise eine stärkere Berücksichtigung des Individuums in der Medizin (Feuerstein et al. 2003). Außerdem wird impliziert, dass Leiden durch die Pharmakogenetik vermindert wird und Berechnungen des finanziellen Nutzens werden angestellt. Da durch pharmakogenetische Forschung und Anwendungen neue Einsichten in die Gründe von unerwünschten Arzneimittelreaktionen gewonnen werden könnten, wird die Entwicklung individualisierter Therapien in Aussicht gestellt. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen könnten mit diesen dramatisch reduziert, Krankheiten effizienter geheilt werden, sodass sich der gesamte Gesundheitszustand der Gesellschaft verbessern ließe. Als Ergebnis könnten dann auch die Kosten im Gesundheitsbereich sinken. Die geschilderte Handlungskette ist in manchen Punkten nachvollziehbar. Investitionen in Forschungsvorhaben sind eine notwendige, wenn auch nicht hinreichende Bedingung um das gewünschte Ergebnis zu erreichen. Es gibt Beweise für die Grundannahmen der pharmakogenetischen Prinzipien und einige Beispiele für pharmakogenetisch relevante Polymorphismen, welche häufig zitiert werden (z.B. Nuffield 2003). Zusätzlich gibt es eine kleine Zahl von Beispielen, für die eine klinische Relevanz gezeigt werden konnte (Kollek et al. 2004). Allerdings sind diese Beispiele schon länger bekannt, gehen nicht auf die neue Generation genotyp-basierter Ansätze zurück und sind teilweise umstritten. So ist die klinische Relevanz beim Paradebeispiel TPMT (Thiopurin Methyltransferase) zwar nachweisbar, im Vergleich zu den Visionen und Versprechungen der Pharmakogenetik doch relativ gering, da nur ein Teil der Nebenwirkungen auf genetische Polymorphismen zurückzuführen waren (van Aken et al. 2003, Schmedders et al. 2004). So ist es möglich, dass die Entwicklung stagniert, da Forschung die Grundannahmen falsifizieren könnte. Eine Zwangsläufigkeit der positiven Entwicklung gibt es nicht. Es sprechen verschiedene Gründe gegen eine Realisierung des enormen theoretischen Potenzials (Kollek et al. 2004). Außerdem sind Marketing-Slogans wie der von der "individualisierten Therapie" schlichtweg irreführend (Feuerstein et al. 2003) und erschweren eine rationale Bewertung der Möglichkeiten (vgl. GID Nr. 162). Im Bereich der Pharmakogenetik spielen positive SE-Argumente eine sehr wichtige Rolle als Gegenspieler negativer SE-Argumente. Sie betonen Möglichkeiten und liefern ein Best-case-scenario. Die Überzeugungskraft hängt dabei von den Definitionen, benutzten Metaphern sowie vom Umgang mit "Beweisen" ab, also davon, was genau prognostiziert wird und ob dies übertriebene Erwartungen weckt.

Fazit

Sowohl bei den hier vorgestellten positiven als auch negativen SE-Argumenten ist die Pharmakogenetik nur ein notwendiger, kein hinreichender Schritt für die beschriebenen Handlungsketten und nicht einmal der erste. Sie ist nur ein weiterer Fuß in der Tür, der diese ein Stück weiter öffnet. Bislang überzeugen SE-Argumente im Kontext der Pharmakogenetik daher nicht. Positive SE-Argumente motivieren die Forschung und Entwicklung des Gebietes, sind jedoch sehr kritisch zu sehen und nur dann gerechtfertigt, wenn keine übertriebenen Erwartungen propagiert werden. Da die negativen SE-Argumente im Bereich der Pharmakogenetik auf der unsicheren Annahme basieren, dass das im positiven SE-Argument gezeichnete Szenario eintreten wird und pharmakogenetische Tests breit zugänglich werden, sind sie angreifbar und könnten ungewollt spekulative Versprechungen verbreiten (vgl. Feuerstein et al. 2003). Für den Kontext der

Pharmakogenetik sind sie aber dennoch von großer Bedeutung, da sie auf mögliche Fehlentwicklungen aufmerksam machen und die Notwendigkeit einer Regulierung des Bereichs unterstreichen. Sie sensibilisieren Gesetzgeber und Öffentlichkeit für potenzielle Probleme und sollten sehr ernst genommen werden, auch wenn die Entwicklung vermutlich nicht die beschriebene Wendung nimmt und nicht bis zum bitteren Ende fortschreitet. Politische Entscheidungen sind auch dann noch möglich und nötig, wenn eine Entwicklung bereits im Gange ist. Zwar kann mit den diskutierten SE-Argumenten kein Verbot der Pharmakogenetik gerechtfertigt werden, doch die aufgezeigten Probleme verdeutlichen die Notwendigkeit einer strengen Regulierung des Bereiches. Daher sind die Argumente zwar keine guten SE-Argumente, aber dennoch weder unbegründet noch unnützlich. Wenn Regulierungen und Kontrollen statt eines Forschungsstopps gefordert werden, ist das Argument kein echtes SE-Argument mehr und die Metapher der schiefen Ebene schlichtweg unpassend. Passender wäre das Bild der Rolltreppe (Schubert 2004). Diese ist von Menschen gemacht, auf fortlaufende Energiezufuhr angewiesen und kann sowohl aufwärts als auch abwärts führen. Die Geschwindigkeit ist regulierbar, aktive Bemühungen der Passagiere haben Einfluss auf die Geschwindigkeit, mit der das Ziel erreicht wird - und sie kann stehen bleiben.

Fußnoten

Fußnote:

1. "Biobanken sind privat oder öffentlich unterhaltene Einrichtungen zur langfristigen Speicherung von Substanzen des menschlichen Körpers und zur Speicherung genetischer und anderer medizinisch relevanter Daten und Informationen, die mit diesen Körpersubstanzen in Zusammenhang stehen." E.-M. Engels. Biobanken für die medizinische Forschung – Zur Einführung. In: Biobanken. Tagungsdokumentation. Nationaler Ethikrat 2002. Hamburg. S. 11-22. Die Möglichkeit eines Missbrauchs von Biobanken zu forensischen Zwecken wird in diesem Band ebenfalls erwähnt.

Literatur:

- Engels, E.-M. (2002): Biobanken für die medizinische Forschung – Zur Einführung. In: Biobanken. Tagungsdokumentation. Nationaler Ethikrat 2002. Hamburg. S. 11-22.
- Feuerstein, G.R. et al. (2003): Irreführende Leitbilder. Zum Mythos der Individualisierung durch pharmakogenetische Behandlungskonzepte. Eine kritische Anmerkung. *Ethik in der Medizin* 2, S. 77-86.
- Foster, M.W. (2003): Pharmacogenomics and the social construction of identity. In: *Pharmacogenomics. Social, Ethical and Clinical Dimensions*. M. A. Rothstein. New Jersey, Wiley&Sons, S. 251-266.
- Govier, T. (1982): What's Wrong with Slippery Slope Arguments? *Canadian Journal of Philosophy*; XII(2), S. 303-316.
- Greely, H. T. (2003): Genome Research and Minorities. In: M. A. Rothstein (s.u.), S. 80, zitiert J. Rawls, *A Theory of Justice*. Cambridge, MA. Harvard University Press, 1971.
- Groarke, L; Tindale, C.; Fisher, L. (1997): *Good Reasoning Matters! A Constructive Approach to Critical Thinking*. Toronto, New York. Oxford University Press, 2nd Edition, S. 246-250.
- Guckes, B. (1997): Das Argument der schiefen Ebene / Schwangerschaftsabbruch, die Tötung Neugeborener und Sterbehilfe in der medizinethischen Diskussion. Stuttgart. Gustav Fischer, S. 13.
- Holtzman, N. A. (2003): Clinical Utility of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In *Pharmacogenomics. Social, Ethical and Clinical Dimensions*. M. A. Rothstein. New Jersey, Wiley&Sons, S. 163-185.
- Kollek, R. et al. (2004): Pharmakogenetik : Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen : Anspruch und Wirklichkeit der "individualisierten" Medizin. *Nomos*.
- Lindpaintner, K. (2003): Pharmacogenetics and the future of medical practice. *Journal of Molecular Medicine* 81, S. 141-153.
- Nuffield Council of Bioethics (2003): *Pharmacogenetics: ethical issues*. London.

- Riewenherm, S (2001): Keine Medikamente für Jedermann. GID 145, S. 3-7.
- Rothstein. M.A. (Hrsg.) (2003): Pharmacogenomics. Social, Ethical and Clinical Dimensions. New Jersey, Wiley&Sons.
- Schmedders, M, van Aken, J. Feuerstein, G. Kollek, R. (2004): Pharmakogenetik. GID 162, S. 30ff.
- Schubert, L. (2004): Ethical implications of pharmacogenetics: do slippery slope arguments matter? Bi-oethics 18 (4), S. 361-378.
- Sherwin, S. (1992): No Longer Patient. Feminist Ethics & Health Care. Temple University Press. Philadelphia.
- v. Aken, J. et al. (2003): Prospects and Limits of Pharmacogenetics: the TPMT Experience. American Journal of Pharmacogenomics 3 (3), S. 149-155.
- van der Burg, W. (1998): Slippery Slope Arguments. In Encyclopedia of Applied Ethics. Ruth Chadwick et al. (Hrsg.). San Diego. Academic Press. Vol. 4 (S-Z), S. 129-142. Der Artikel nennt Gründe für die Beliebtheit von SE-Argumenten, S. 139.
- Walton, D. (1992): Slippery Slope Arguments. Oxford. S. 105-109

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:

GID Ausgabe 166 vom Oktober 2004

Seite 41 - 45