Aus dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin

Prof. Dr. S. Schicktanz

im Zentrum Psychosoziale Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Exploration medizinethischer Implikationen individualisierter Medizin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom aus Sicht von Ärzten und Forschern - eine empirisch-ethische Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Arndt Christian Heßling

aus Kiel

Göttingen 2013

Dekan		:	Prof. Dr. H. K. Kroemer
I.	Berichterstatterin	:	Prof. Dr. S. Schicktanz
II.	Berichterstatter/in	:	Prof. Dr. A. Müller-Dornieden
III.	Berichterstatter/in	:	Prof. Dr. R. Mausberg
Tag der mündlichen Prüfung:			07.07.2014

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG ... 1
2. ZIEL UND FRAGESTELLUNG DER STUDIE ... 5
2.1. Verhältnis von ethischer Analyse und empirischen Studien ... 7
2.2. Aufbau der Arbeit ... 8
3. METHODEN UND MATERIAL ... 10
3.1. Literaturrecherche zur Fachdebatte ... 10
3.2. Medizinethische Analyse anhand zentraler ethischer Prinzipien ... 11
3.2.1. Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress ... 13
3.2.2. Kritik an der Prinzipienethik ... 14
3.2.3. Die vier Prinzipien nach Beauchamp und Childress ... 15
3.2.3.1. Respekt vor der Autonomie des Patienten ... 15
3.2.3.2. Nichtschädigung ... 17
3.2.3.3. Wohltun ... 18
3.2.4. Gerechtigkeit ... 19
3.2.5. Anwendung der vier Prinzipien in der vorliegenden Arbeit ... 20
3.3. Empirisch qualitative Forschung anhand von Experteninterviews ... 20
3.3.1. Erstellung des Interviewleitfadens ... 21
3.3.2. Gegenstand der empirischen Studie: Die KFO 179 ... 23
3.3.3. Durchführung der Qualitativen Interviewstudie ... 26
3.3.3.1. Datenerfassung und Transkription ... 26
3.3.3.2. Datenstrukturierung und Datenanalyse ... 28
4. FORSCHUNGSSTAND ... 34
4.1. Stand der medizinisch-biologischen Forschung ... 34
4.1.1. Pharmakogenetik ... 37
4.1.2. Genexpressionsanalysen ... 38
4.1.2.1. Mammaprint™ ... 40
4.1.3. Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms ... 43
4.1.3.1. Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms ... 45
4.1.3.2. Bezug der aktuellen Behandlung zur Forschung der KFO 179 ... 49
4.2. Stand der medizinethischen und sozialwissenschaftlichen Diskussion ... 50
4.2.1. Gesetzliche Grundlage genetischer Diagnostik in Deutschland ... 50
4.2.2. Sozialwissenschaftliche Forschung zur Bedeutung und Veränderung der Arzt-Patienten-Kommunikation in der Onkologie ... 53
4.2.2.1. Das Konzept der Partizipativen Entscheidungsfindung ... 56

4.2.2.2. Informationsverständnis und Informationsweitergabe in klinischen Studien und der klinischen Behandlung 57
4.2.3. Medizintheoretische und medizinethische Aspekte des Umgangs mit der Genauigkeit von Testresultaten prognostischer Tests 60
4.2.3.1. Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit im Arzt-Patient-Verhältnis . 64
4.2.3.2. Einstellungen von Patienten zu genetischen Tests und deren Genauigkeit 66
4.2.4. Medizinethische Aspekte des Einsatzes eines zukünftigen Rektumchips 68
4.2.4.1. Respekt vor der Autonomie des Patienten und der Rektumchip 68
4.2.4.2. Nichtschädigung und der Rektumchip 71
4.2.4.3. Wohltun und der Rektumchip 74
4.2.4.4. Gerechtigkeit und der Rektumchip 75
5. ERGEBNISSE DER QUALITATIVEN EMPIRISCHEN STUDIE 77
5.1. Derzeitige Therapiesituation und Forschungsmotivation 78
5.2. Bedeutung des negativ und positiv prädiktiven Wertes eines Rektumchips 84
5.3. Umgang mit Unsicherheit und Wahrscheinlichkeiten 89
5.4. Aufklärung und Autonomie des Patienten 92
5.5. Mögliche Beeinflussung des Arzt-Patient-Verhältnisses 99
5.6. Datenschutz 102
6. DISKUSSION 107
6.1. Methodenkritik 107
6.2. Diskussion der Ergebnisse 109
6.2.1. Moralische Konflikte der derzeitigen Therapiesituation 110
6.2.2. Bedeutung des negativ und positiv prädiktiven Wertes eines Rektumchips und der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten 112
6.2.3. Der Einfluss eines Rektumchips auf die Autonomie des Patienten und das Arzt-Patienten-Verhältnis 114
6.2.4. Bedeutung von prädiktiven genetischen Daten und Datenschutz 119
6.3. Zusammenfassung 122
7. ANHANG 128
7.1. Interviewleitfaden 128
7.2. Post-OP-Plan 130
7.3. Literaturverzeichnis 130

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Allgemeine Fragenkomplexe des Interviewleitfadens
Tabelle 2: Spezifizierte Fragenkomplexe des Interviewleitfadens
Tabelle 3: Teilprojekte der KFO 179: 2007-2010
Tabelle 4: Unterteilung der Interviewten nach verschiedenen Kriterien
Tabelle 5: Transkriptionsempfehlungen gemäß O´Connell und Kowal
Tabelle 6: Codes 1. Ordnung
Tabelle 7: Codes 2. Ordnung
Tabelle 8: Paraphrasierung, Generalisierung und Reduktion der Interviews
Tabelle 9: Auswertungskategorien
Tabelle 10: St.Gallen-Kriterien
Tabelle 11: TNM-Klassifikation

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-FU	5-Fluoruracil
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
CPG	Cytosin phosphat Guanin
DNA / DNS	Desoxyribonukleinsäure / desoxyribonucleic acid
DRZE	Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Association
GI-Cancer	gastrointestinal cancer
GVK	Gemeinsamer Verbundkatalog
Gy	Gray
HGP	Humangenomprojekt
KFO 179	klinische Forschergruppe 179
KRK	kolorektales Karzinom
mRNA	messenger RNA
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NPW	negativ prädiktiver Wert
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEF	Partizipative Entscheidungsfindung
PPW	positiv prädiktiver Wert
RNA / RNS	Ribonukleinsäure / ribonucleic acid
RT/CT	Radio-/Chemotherapie
SDM	shared decision making
SNP	single nucleotid polymorphism
TME	totale mesorektale Exzision
TNM-Klassifikation	Mit der TNM Klassifikation wird die Tiefeninfiltration (T) des Primärtumors, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N) und das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M) angegeben.
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor

ABSTRACT

Die sogenannte individualisierte Medizin ist ein aufkommendes Konzept in der klinischen Forschung und Praxis. Wir haben eine sozio-empirische Interview-Studie mit Mitgliedern einer führenden deutschen Forschergruppe (KFO 179) hinsichtlich des Einsatzes individualisierter Medizin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom durchgeführt. Ziel der Befragung war es, ein Spektrum an professionellen Einschätzungen und persönlichen Meinungen bezüglich der sozialen Aspekte und moralischen Konflikte zu ermitteln, die Ärzte und Forscher mit der Etablierung einer individualisierten Medizin in Form eines Rektumchips im klinischen Alltag verbinden. Bislang gibt es nur wenige Einblicke, wie Experten derartige Probleme beurteilen. Die Interviews mit den Forschern und Ärzten (n=19) basierten auf einem themenzentrierten Interviewleitfaden. Anhand des Interviewmaterials wurde eine qualitative Inhaltsanalyse durchgeführt, bei der das Computerprogramm Atlas.ti unterstützend genutzt wurde. Die Prinzipienethik von Beauchamp und Childress diente bei der Ergebnisanalyse als Orientierung und Grundlage für die anschließende Diskussion des Materials im Kontext der aktuellen medizinethischen Forschung. Als wesentliches Ergebnis der Inhaltsanalyse stellten wir folgende sechs Punkte fest: (1) Unzufriedenheit mit den Ergebnissen der jetzigen Standardtherapie, (2) unterschiedliche Forderungen und Bewertungen bezüglich der Zuverlässigkeit eines Tests, von dessen Ergebnis zukünftig abhängig gemacht werden könnte, ob Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom eine neoadjuvante RT/CT erhalten oder nicht (Rektumchip), (3) unterschiedliche Strategien bezüglich des Umgangs mit Unsicherheit und Wahrscheinlichkeiten hinsichtlich diagnostisch-genetischer Tests und der damit zusammenhängenden Aufklärung, (4) die möglichen positiven und negativen Einflüsse des Einsatzes eines Rektumchips auf die Patientenautonomie und (5) das Arzt-Patienten-Verhältnis sowie (6) die von den Befragten empfundene Bedeutung des Datenschutzes genetischer Informationen, die im Rahmen der Forschung und Anwendung einer individualisierten Medizin vermehrt anfallen werden. Insgesamt zeigte sich die Erhebung einer empirischen Untersuchung sehr nützlich, um Einschätzungen von Experten auf dem Gebiet der individualisierten Medizin hinsichtlich möglicher damit verbundener moralischer Entscheidungskonflikte zu sammeln. Es kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegenden Studienergebnisse genutzt werden, um sie mit denen von zukünftigen Studien zu vergleichen, die die von Patienten empfundenen moralischen Konflikte einer individualisierten Medizin präsentieren. Dabei könnte ein solcher Vergleich der Interessen und Probleme, die die beteiligten Parteien mit dem Einsatz einer individualisierten Medizin verbinden, dahingehend genutzt werden Missverständnisse zu benennen, im Idealfall abzubauen und überzogenen Erwartungshaltungen wirkungsvoll entgegenzuwirken.

1. EINLEITUNG

Am 24. Juni 2009 hielt der Deutsche Ethikrat unter dem Titel „Die Medizin nimmt´s persönlich“ ein Symposium zum Thema der Individualisierung der Medizin ab. Verschiedene Experten referierten sowohl über den medizinisch-biologischen Forschungsstand als auch über mögliche medizinethische Aspekte einer individualisierten Medizin. Für die abschließende Plenumsdiskussion wurde die Frage nach den damit verbundenen Herausforderungen für das Arzt-Patienten-Verhältnis aufgeworfen und wie der Schutz des Patienten[1] durch eine umfassende und allgemein verständliche Aufklärung und Informierte Einwilligung sichergestellt werden könne. Die Vorsitzende des Symposiums, die Hamburger Sozialwissenschaftlerin Regine Kollek, schloss mit den Worten ab, dass eine Wissenschaft, die sich mit dem Leitbild einer individualisierten Forschung präsentiere, auch eine Verantwortung besäße, wie sie ihre Entwicklungen propagiere.

Dies verdeutlicht, dass die Ansätze einer modernen individualisierten Medizin nicht nur mit Veränderungen der Krankheitsbehandlung einhergehen, sondern dass diese auch mit Einflüssen auf das soziale Verhältnis zwischen Arzt und Patient verbunden sein können und somit medizinethische[2] Relevanz besitzen (Marx-Stölting 2007). Schnelle Fortschritte in der Genomforschung und verwandten Fachbereichen versprechen eine neue Ära der *individualisierten* bzw. *personalisierten* Gesundheitsversorgung und Krankheitsvorbeugung, welche neue Medikamente, diagnostische Tests und Screenings beinhaltet, die auf der individuellen genetischen Anlage der Patienten und Krankheitsbiomarkern basieren (Khoury et al. 2008). Wie auch durch das angesprochene Symposium des Deutschen Ethikrats gezeigt werden kann, ist die Terminologie der individualisierten Medizin bzw. personalisierten Medizin erläuterungswürdig. Die Aussage, dass das Zeitalter der personalisierten Medizin begonnen habe (Khoury 2010), könnte vom Patienten durchaus so verstanden werden, dass die persönliche Zuwendung zu ihm hin an Bedeutung gewonnen habe. Die Möglichkeiten von nebenwirkungsärmeren und effizienteren Therapien müssen in diesem Zusammenhang nicht logischerweise die erste Assoziation des Patienten sein. In den Situationen, in denen die beiden Begriffe verwendet werden, geht es jedoch häufig

[1] Im weiteren Text werden aus Gründen der besseren Lesbarkeit die Ausdrücke: Patient, Mitarbeiter, Forscher bzw. Arzt verwandt, wobei damit immer - wenn nicht ausdrücklich angegeben - beide Geschlechter gemeint sind.

[2] Die Ethik ist ein Teilbereich der philosophischen Wissenschaft. Sie beschäftigt sich mit den durch Menschen verübten Handlungen und deren moralischem Charakter und mit den Grundlagen und Bedeutungen spezifischen menschlichen Handelns. Zu unterscheiden sind in diesem Zusammenhang verschiedene Ansätze ethischer Forschung, welche beispielsweise das Handeln von Personen oder Gruppen innerhalb einer Gesellschaft auf dessen moralischen Inhalt untersuchen (deskriptive Ethik) oder bestehende Normen und Werte auf spezifisches Handeln beziehen und in diesem Zusammenhang auch Handlungsempfehlungen aussprechen (Angewandte Ethik). Die Medizinethik als Teilbereich der ethischen Wissenschaft beschäftigt sich mit moralischem Handeln im medizinischen Bereich. Dabei ist es vor allem dem konkreten Druck moralischer Problemstellungen innerhalb der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts geschuldet, dass sich in großem Ausmaß mit Normen und Werten bei der medizinischen Behandlung neu auseinandergesetzt wurde. Bestimmend waren dabei vor allem die Fortschritte in der medizinischen Behandlung wie beispielweise Organtransplantation, In-Vitro-Fertilisation oder Dialyse (Düwell 2002).

darum, den Patienten mit seiner Erkrankung einer genetisch bzw. molekulargenetisch klassifizierten Gruppe zuzuordnen, der er in seiner Enzymausstattung und seinem Medikamentenmetabolismus ähnelt, um eben dieses Ziel zu erreichen.

Vereinfacht ausgedrückt versteht sich der Ansatz der Forschung, die diese Begriffe nutzt, nicht als Ansatz, der sich mit dem Menschen als „Person" auseinandersetzt bzw. den Menschen als „Individuum" erkennt, sondern vielmehr als Ansatz einer präziseren Therapie durch präzisere Diagnostik und Prognostik, indem Krankheiten genauer anhand ihrer genetischen Grundlage klassifiziert werden. Der Begriff der personalisierten Medizin scheint bezogen auf die bioethische Debatte des Themas der missverständlichere Begriff zu sein. Der klassische „Personenbegriff" nimmt keinen Bezug auf die biologische Spezies, er ist speziesneutral und sein Gebrauch macht daher keinen Sinn im Kontext einer auf genetischen Unterschieden basierenden Medizin (Kipke 2001). Die simple Bezeichnung einer „präziseren Medizin" oder der von Hüsing vorgeschlagenen Begriff einer „stratifizierenden Medizin" (Hüsing 2010) durch genetische bzw. molekulargenetische Untersuchungen scheint sinnvoller. Da beide Begriffe jedoch nach wie vor in der biomedizinischen Forschung genutzt werden, soll auch hier durch ihre Nutzung Bezug auf diese Forschung genommen werden können. Gebraucht wird in der vorliegenden Arbeit ausschließlich der Begriff der individualisierten Medizin, da die beiden Begriffe in der biomedizinischen Forschung synonym gebraucht werden und er verglichen mit dem Begriff der personalisierten Medizin weniger missverständlich zu sein scheint. Der Gebrauch des Begriffs der individualisierten Medizin in dieser Arbeit bezieht sich explizit auf den Gebrauch in der aktuellen biomedizinischen Forschung im Rahmen von genetischen und molekulargenetischen Untersuchungen.

Übergeordnetes Ziel der individualisierten Medizin ist es, die Therapieentscheidung von Ärzten zu unterstützen. Im Bereich der medizinischen Behandlung wird sie verstärkt als Mittel der tertiären Prävention[3] genutzt. Besonders im Bereich von chronischen Krankheiten wie Herz-Kreislauferkrankungen und onkologischen Erkrankungen soll sie in Zukunft verstärkt zum Einsatz kommen. Die beiden Hauptmodalitäten der individualisierten Medizin durch tertiäre Prävention stellen dabei pharmakogenetische Tests und zunehmend Genexpressionsanalysen dar (Hildt 2006). Unter der Anwendung dieser Tests soll es in

[3] Die Prävention von Krankheiten wird in drei verschiedene Kategorien der Prävention eingeteilt. Es handelt sich dabei um Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Das Ziel von Primärprävention ist die Erhaltung der Gesundheit eines Individuums oder einer Population. Dies geschieht beispielsweise durch Informationsweitergabe. Verhalten, die potentiell schädlich sind, sollen dadurch vermieden, Verhalten, die vorteilhaft sind, sollen gefördert werden. Sekundärprävention ist eine Form der Früherkennung. Durch die Anwendung eines Brustkrebs-Screenings soll beispielsweise die Erkrankung in einem frühen Stadium erkannt werden. Dies soll eine bessere Therapie und Prognose für die Patienten ermöglichen, als es bei einer späteren Diagnose der Fall gewesen wäre. Tertiärprävention kommt zum Tragen, wenn Patienten bereits erkrankt sind. Sie beinhaltet Methoden, die den Progress der Erkrankung verlangsamen und die Komplikation der Therapie reduzieren sollen.

Zukunft vermehrt möglich sein, das Ansprechen auf Therapien und den Krankheitsverlauf von Patienten besser vorhersagen zu können.

Bei der Behandlung verschiedener onkologischer Erkrankungen besteht das Problem, dass unterschiedliche Patienten zum Teil sehr heterogen auf die gleiche Medikation ansprechen. Während ein Teil der Patientengruppe von einer Therapie profitiert, entstehen aus dieser für einen anderen Teil der Gruppe keine positiven Effekte und unter Umständen ausschließlich Nebenwirkungen (Ghadimi et al. 2005, Liersch et al. 2010). Die Auswertung genetischer Daten durch pharmakogenetische Tests und Genexpressionsanalysen könnte dabei bereits vor der Applizierung bestimmter Therapien einen Aufschluss darüber geben, ob ein Patient auf die Therapie ansprechen wird oder nicht. Falls das Ergebnis eines solchen Tests ein Ansprechen vorhersagt, könnte anschließend eine Therapie verordnet werden und das Vertrauen der Ärzte und Patienten in die Therapie gestärkt werden (Rippe et al. 2004). In dem Fall, dass ein Testergebnis ein Nichtansprechen prognostiziert, könnte mit einer Therapieverstärkung, einer anderen Therapie oder einem Aussetzen der Therapie, abhängig von dem Wunsch des Patienten, reagiert werden. Der erwünschte Erfolg und die reine Möglichkeit, solche Testungen durchzuführen, gehen jedoch nicht gleichzeitig mit einer Legitimation einher. Der Einsatz von solchen Testungen ist mit einer großen Anzahl von medizinethisch relevanten Themen verbunden, die bereits bei der Erforschung und anschließend bei dem Einsatz solcher Testungen in Erwägung gezogen werden müssen. Hier setzt meine Arbeit an.

Neue Entwicklungen und Behandlungsmodalitäten können die Sicht der Gesellschaft auf die Medizin verändern. Ergebnisse genetischer Tests und die Speicherung von persönlichen Daten, wie sie im Rahmen einer individualisierten Medizin durchgeführt werden und anfallen, sind sensible Themen, die in Deutschland zuletzt 2009 durch das Gendiagnostikgesetz (GenDG) geregelt wurden (Bundestag 2009). Durch die Generierung neuen Wissens werden auch neue Elemente der Unsicherheit und Unausgewogenheit erzeugt (Nowotny et al. 2001), die über rechtliche Probleme hinausgehen können. Von einem möglichen Umbruch in der Medizin und einer Konfrontation mit Unsicherheit ist der Patient als Laie im gleichen Maße betroffen wie sein behandelnder Arzt. Patienten sind unter Umständen dahingehend verunsichert, wie die gewonnen Daten genutzt werden können, ob ihre persönlichen Daten ausreichend geschützt sind und ob ihnen aufgrund ihrer genetischen Variationen ein Therapienachteil oder unter Umständen gar keine Therapie widerfährt. Sie könnten sich durch die Identifizierung als *Nichtansprecher*[4] stigmatisiert oder diskriminiert fühlen. Außerdem könnten Patienten Probleme mit der Bewertung von Testergebnissen haben, da

[4] Der Begriff Nichtansprecher wird in der vorliegenden Arbeit für Patienten genutzt, welche anhand eines zukünftigen genetischen oder molekulargenetischen Tests klassifiziert werden könnten und deren Klassifizierung darauf hinweist, dass sie nicht auf die bisherige Standardtherapie ansprechen.

viele von ihnen in der Interpretation von Wahrscheinlichkeiten nicht geschult sind. Diese können immer nur zu einem gewissen Prozentsatz eine richtige Aussage hinsichtlich eines zukünftigen Ansprechens oder Nichtansprechens geben. Ärzte sind daher in der Kommunikation mit dem Patienten gefordert, ihnen die Möglichkeiten und Probleme einer genombasierten individualisierten Medizin aufzuzeigen. Das Thema der individualisierten Medizin ist somit mit Bezug auf die Informierte Einwilligung, die Patientenbeteiligung und die Partizipative Entscheidungsfindung[5] von Bedeutung.

Viele nationale und internationale Richtlinien betonen, dass der Patient nicht nur das Recht hat, über die Ergebnisse der Diagnostik und die Therapiemöglichkeiten aufgeklärt zu werden, sondern dass er jeder Art der Intervention aktiv zustimmen muss. Zahlreiche Patientenumfragen kamen in den letzten Jahren zu dem Ergebnis, dass sich viele Patienten mehr Beteiligung innerhalb der Therapie wünschen (Rockenbauch et al. 2009). Grundlage der Beteiligung des Patienten an der Therapieentscheidung ist eine gezielte Aufklärung des Patienten und die Akzeptanz seitens des Arztes, den Patienten als Partner in der Entscheidungsfindung anzuerkennen. Gerade in komplexen Bereichen wie der Onkologie stellt die gezielte Aufklärung eine große Herausforderung dar. Erschwerend für die Aufklärung kann dabei hinzukommen, dass viele onkologische Behandlungen innerhalb von Studien stattfinden und dass sich die onkologische Behandlung und Forschung in vielen Situationen kaum trennen lassen (Hallowell et al. 2008). Die gezielte Aufklärung ist jedoch vonnöten, um eine Wahrung der Patientenautonomie zu ermöglichen, die neben dem Prinzip des Wohltuns und der Nichtschädigung (siehe 3.) zu einem großen Teil die normative Grundlage des ärztlichen Handels definiert (Strech 2005). Diesbezüglich ist es von Interesse, ob der Einsatz einer genombasierten, individualisierten Medizin die Aufklärung des Patienten weiter erschweren oder sie womöglich erleichtern könnte.

Der Stellenwert, den der moderne Ansatz einer individualisierten Medizin bei der Therapie vieler Patienten einnehmen könnte, schlägt sich in der Relevanz medizinethischer und medizinsoziologischer Studien nieder. Ergebnisse solcher Studien können dazu genutzt werden, die Selbstreflexion der Ärzte anzustoßen und somit zu einer Verbesserung der Praxis zu führen. Des Weiteren könnten sie zu einer öffentlichen, informierten Diskussion über die Möglichkeiten und die Grenzen einer individualisierten Medizin führen. Bis jetzt haben sich viele Arbeiten mit dem Thema einer modernen individualisierten Medizin auf die medizinisch-biologischen Aspekte und Technikfolgeabschätzungen konzentriert (Hüsing et al. 2008). Die Arbeiten, die sich auf die medizinethischen Implikationen des Themas

[5] Die Partizipative Entscheidungsfindung stellt die gemeinsame Entscheidung des Patienten und des Arztes in den Vordergrund. Durch eine explizit geförderte Teilnahme des Patienten an der Therapieentscheidung soll er informiert die Vorgehensweise der Therapie mit seinem Arzt besprechen und eine für ihn akzeptable Entscheidung treffen.

konzentrierten und auch mögliche Konsequenzen für das Verhältnis zwischen Arzt und Patient aufgegriffen haben (Kollek 2004), fanden häufig auf theoretischer Basis und anhand von Literaturrecherche statt. Empirische Untersuchungen zur Praxis zu diesem Thema wurden bis jetzt kaum durchgeführt (Rogausch et al. 2006). Folglich ist die empirische Untersuchung aus der Sicht der Medizinethik von erheblicher Relevanz für die allgemeine Forschung einer individualisierten Medizin. So ist es beispielsweise wichtig, ob und wenn ja wie eine Beeinflussung des Arzt-Patienten-Verhältnisses stattfindet, da sie sich auch auf die Akzeptanz und die Nutzung einer solchen Medizin auswirken wird.

2. ZIEL UND FRAGESTELLUNG DER STUDIE

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit besteht in der Analyse von Interviews, die im Jahre 2009 und 2010 zum Thema der individualisierten Medizin mit Ärzten und Forschern eines onkologischen Forschungsprojektes durchgeführt wurden. Dieses beschäftigt sich seit 2007 mit der Erforschung einer individualisierten Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Das Ziel der Forschungsgruppe ist es, weitere Erkenntnisse über den genetischen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen und dem Nichtansprechen auf die derzeitige Standardtherapie einer neoadjuvanten Radio- und Chemotherapie (RT/CT) zu gewinnen. Unter Zuhilfenahme der Forschungsergebnisse sollen Patienten zukünftig *vor* Beginn der Therapie hinsichtlich ihres Ansprechens auf die Therapie klassifiziert werden. Durch dieses Vorgehen erhofft man sich bei der zukünftigen Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms eine nebenwirkungsärmere und effizientere Therapie.

Die exemplarische Befragung der interdisziplinären Gruppe, die sich mit der Erforschung einer genetischen Diagnostik *einer* Erkrankung beschäftigt, bietet dabei den Vorteil, dass man in den Interviews einen festen Bezugspunkt in einem komplexen und medizinisch-biologisch weitläufigen Feld hat. Sie kann weiter als Beispiel dienen, da ihre Forschung im Rahmen der Onkologie stattfindet, die ein zentrales Thema der individualisierten Medizin ist. Die Analyse der Interviews soll dabei einen Beitrag zur aktuellen Forschung in der Medizinethik sein, indem sie die medizinethischen Implikationen des Themas aus Sicht der Akteure (Ärzte und Forscher) genauer untersucht und die moralischen Konflikte benennt, welche seitens der Interviewten mit einer individualisierten Medizin verbunden werden. Dies ist von Relevanz, damit die biomedizinische Ethik auf den vermehrten Umgang mit genetischem Material im klinischen Alltag reagieren kann (Lunshof 2006). Dabei ergibt sich der Stellenwert einer solchen Untersuchung auch daher, dass sich die biomedizinische Ethik zwar mit allgemeinen Problemen *und* konkreten klinischen Problemen der Genforschung beschäftigt hat, die Schnittstellen jedoch wenig untersucht sind. Zukünftige Fortschritte, die es möglich machen werden, einen routinemäßigen Zugriff auf genetische Informationen zu erhalten und auch zu nutzen, bedürfen einer verantwortungsvollen Medizin. Das von der

Medizinethik vertretene Paradigma, das Individuum zu schützen, steht im Kontext der genetischen Forschung immer stärker in Spannung zum Interesse der Allgemeinheit, bevölkerungsrelevante Daten zu sammeln, welche wiederum für eine individualisierte Medizin genutzt werden können (Lunshof 2006).

Indem die Aussagen der interviewten Forscher und Ärzte bezüglich einer zukünftigen auf Biomarkern basierenden individualisierten Medizin miteinander verglichen und die Kernaussagen der Widersprüche und Übereinstimmungen offengelegt werden, sollen die Argumente derjenigen analysiert werden, die sich zurzeit besonders intensiv mit diesem Forschungsgebiet auseinandersetzen. Die Befragung von Experten auf diesem Gebiet erscheint dabei sinnvoll, da es noch nicht absehbar ist, inwiefern genetische Variationen trotz der vorliegenden Informationen in Zukunft bei der Entwicklung von neuen Medikamenten und der Behandlung von Patienten Berücksichtigung finden werden (Kollek 2004). Die Erkenntnis, dass sich die Wissenschaft nicht einfach nur parallel zu Gesellschaft entwickelt, sondern dass Interaktionen zwischen ihnen zur gegenseitigen Beeinflussung führen (Nowotny et al. 2001), zeugt von weiterer Relevanz empirischer Arbeiten für das Thema. Dabei gilt es auch in zukünftigen Untersuchungen festzustellen, inwiefern das öffentliche Interesse an einer individualisierten Medizin zunimmt und mit welchen Wünschen und Ängsten dieses Interesse verbunden ist. Durch die Offenheit von Ärzten und Forschern, sich zu sozialen und ethischen Aspekten dieses Themas zu äußern, können dabei weitere Kommunikationsgrundlagen geschaffen werden.

Durch die vorliegende Arbeit soll mithilfe einer empirischen Studie außerdem aufgezeigt werden, welche Ziele die Ärzte und Forscher durch eine Individualisierung der Medizin in der Onkologie verwirklicht wissen wollen und wie sie mit den Unsicherheiten einer individualisierten Medizin umgehen. Dies ist aus medizinethischer Sicht interessant, da als eines der Hauptziele einer individualisierten Medizin die Verringerung von Nebenwirkungen und die gezieltere Behandlung der Patienten genannt werden. Dies könnte beinhalten, dass sich mit der individualisierten Medizin auch eine Therapieform entwickelt, die weniger therapiefixiert ist und den Nebenwirkungen von Therapien einen hohen Stellenwert beimisst. Des Weiteren sollen die Einschätzungen der Experten dahingehend verglichen werden, inwiefern sie annehmen, dass durch komplexe und neue, auf genetischen Tests beruhenden Diagnoseverfahren die Patientenautonomie beeinflusst wird und wie sie die Akzeptanz von Patienten bezüglich genetischer Tests in diesem Zusammenhang einschätzen. Gerade bei den onkologischen Therapien, deren Ziele nicht die Heilung, sondern lebensverlängernde Maßnahmen und Erhaltung der Lebensqualität sind, ist dies von besonderer Bedeutung. Sollten die Ärzte und Forscher vermuten, dass es bestimmte Veränderungen im Verhältnis zwischen Arzt und Patient durch die Einführung solcher Tests geben wird, wäre es wichtig, diese Veränderungen so früh wie möglich darzustellen und zu benennen. Dies könnte vor

der routinemäßigen Implementierung solcher Tests für etwaige Probleme bezüglich des Arzt-Patienten-Verhältnisses und Entscheidungsprozesses innerhalb der Therapie im Vorfeld sensibilisieren und entsprechend umgekehrt die Vorteile einer solchen Therapie besser zum Zuge kommen lassen. Im Folgenden soll einerseits zur Erläuterung der Methodenwahl der Zusammenhang von ethischer Forschung und empirischen Studien dargestellt werden, andererseits wird der Aufbau der Arbeit erklärt.

2.1. Verhältnis von ethischer Analyse und empirischen Studien

Der Einsatz von empirischen Untersuchungen hat als Beitrag zur Beantwortung medizinethischer Fragestellungen in den letzten Jahren stark zugenommen (Schicktanz und Schildmann 2009). Dabei wird deutlich, dass die angewandte Ethik zunehmend als ein interdisziplinärer Diskurs angesehen wird, an dem neben Philosophie, Theologie, Rechtswissenschaften, Medizin, Natur- und Ingenieurswissenschaften auch die Sozial - und Kulturwissenschaften beteiligt sind (Schicktanz und Schildmann 2009).

Bevor jedoch der Forderung nach einer Medizinethik, die sich als integrierte Disziplin aus Sozialwissenschaften und Ethik versteht, nachgegeben werden kann, muss laut Düwell zunächst der Wert von empirischen Arbeiten für die Medizinethik beschrieben werden (Düwell 2009). Es ist die Aufgabe der Ethik, moralische Urteile kritisch zu reflektieren und zu prüfen. Die Medizinethik hat die Aufgabe, dies im Bereich medizinischer Handlungen zu tun. Düwell ist der Meinung, dass der Einsatz von empirischen Untersuchungen zur Begründung moralischer Urteile beitragen können muss, um im Rahmen einer medizinischen Ethik gerechtfertigt zu sein (Düwell 2009). Dies ist jedoch problematisch, da aus dem Vorhandensein moralischer Vorstellungen, wie sie durch eine empirische Untersuchung gewonnen werden, nicht automatisch auf deren Geltung geschlossen werden kann (Marx-Stölting 2007). Birnbacher argumentiert diesbezüglich, dass empirische Forschung nicht unbedingt hinsichtlich der Begründung, wohl aber bei der Entdeckung ethischer Probleme eine Rolle spielen kann (Birnbacher 1999). Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass in einer Kultur zu einer bestimmten Zeit ein gewisses Einverständnis darüber besteht, was moralisch richtig oder falsch ist. Da Moralauffassungen über die Zeit und verschiedene Kulturen hinweg jedoch auch variieren, muss von vornherein festgehalten werden, dass Fragestellungen der Medizinethik abhängig von den Faktoren der Zeit und der Kultur sind (Schöne-Seifert 2005).

Ein empirisches Vorgehen in der Ethik bietet zum einen die Möglichkeit, die moralischen Ansichten bestimmter Gruppen, wie die von Ärzten, Angehörigen oder Patienten mit der *common morality* einer kulturellen Gemeinschaft zu vergleichen (Scarano 2002). Zum anderen können Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie sich moralische Vorstellungen in einer Gesellschaft über die Zeit hinweg verschieben, bzw. unterschiedlich stark gewichtet

werden. Durch ein empirisches Vorgehen kann dabei erfasst werden, welche Vorgänge zu einer bestimmten Zeit von einer Gesellschaft überhaupt als moralisch relevant empfunden werden. Folglich kann die Empirie als Hilfsmittel einer Metaethik[6] eingesetzt werden, deren Anspruch es weder ist, moralische Aktionen zu beschreiben (deskriptive Ethik[7]) noch direkte moralische Aussagen zu tätigen (normative Ethik[8]) (Düwell 2002). Vielmehr soll sie darstellen, inwieweit überhaupt eine moralische Entscheidung vorliegt. Ebenso kann und wird die empirische Beschreibung der Moral bzw. moralischen Handelns laut Scarano für einen deskriptiven Zugang zur Moral genutzt werden (Scarano 2002). Dabei kann die Prinzipienethik von Beauchamp und Childress (siehe 3.2) herangezogen werden, um darzustellen, warum man die Untersuchung für relevant hält und welche moralischen Entscheidungskonflikte in der aktuellen Situation bestehen könnten (siehe 4.2.4).

Die Prinzipien von Beauchamp und Childress, die in Kapitel 3.2 vorgestellt werden, haben per se einen normativen Charakter. In dieser Arbeit werden sie allerdings deskriptiv genutzt, um moralische Konflikte, welche durch den Einsatz individualisierter Medizin zum Tragen kommen, zu beschreiben. Durch die Veranschaulichung der moralischen Konfliktsituation in Zusammenhang mit der Erfassung des praktischen Vorgehens durch die empirische Ethik können Rückschlüsse auf das moralische Handeln von Personen gezogen werden. In diesem Zusammenhang gewinnt das Experteninterview (siehe 3.3) an Bedeutung, da es die Möglichkeit bietet, ethische Konflikte, die durch den Einsatz bestimmter Mittel in der medizinischen Behandlung aufgeworfen werden, wahrzunehmen. Dabei geht es nicht in erster Linie darum, Normen und Urteile zu begründen, sondern viel eher darum, moralische Konflikte wahrzunehmen und zu entdecken, um sie für einen offenen Diskurs benennen zu können. Durch die enge Fokussierung eines Themengebietes innerhalb eines Experteninterviews soll dies möglich und mit dieser Arbeit umgesetzt werden.

2.2. Aufbau der Arbeit

In der Einleitung (siehe 1.) wird zunächst auf den Begriff der individualisierten Medizin eingegangen. Außerdem werden medizinethisch relevante Punkte aufgegriffen, die durch die Etablierung einer individualisierten Medizin in den Vordergrund gedrängt werden. In der

[6] Zu Beginn des 20 Jahrhunderts hat sich neben den Theorientypen der deskriptiven und normativen Ethik die Metaethik als eigenständige Disziplin gebildet. In der Metaethik wird der von der normativen und deskriptiven Ethik nicht besprochene Bezugspunkt erörtert, was überhaupt ein moralisches Urteil ausmacht und inwiefern sich dieses moralische Urteil von anderen Urteilen und Handlungen unterscheidet. Dabei kann die Metaethik sowohl den normativen wie auch den deskriptiven Zugang zu Moral ermöglichen (Scarano 2002).

[7] Deskriptive Ethik beschreibt moralisches Handeln, ohne es zu bewerten. Sie ist somit normativ neutral (Scarano 2002), fokussiert jedoch trotzdem auf moralische Urteile, um diese zu erwähnen oder zu betonen und sie in den Gesamtzusammenhang der Rahmenhandlung zu stellen, innerhalb dessen ein moralisches Urteil gefällt wurde.

[8] Es gibt unterschiedliche normative Ethiken, welche sich unterschiedlichen Gegenstandsbereichen widmen und in unterschiedlichen Traditionen verwurzelt sind. Der Kerngedanke einer normativen Ethik ist jedoch, eine Art Regelwerk aufzustellen, anhand dessen man sich orientieren kann, welche moralischen Vorgaben bezüglich bestimmter Handlungen bestehen. Die normative Ethik ist somit bewertend im Bezug auf bestimmte Handlungen (Scarano 2002) und kann diese in einem gewissen Maße legitimieren bzw. verurteilen.

Fragestellung (siehe 2.) werden der gedankliche Ansatz der vorliegenden Arbeit und ihr Aufbau erläutert. Die Arbeit stellt dabei eine interdisziplinäre Arbeit dar. Die in den Sozialwissenschaften weit verbreitete Methodik der Durchführung von Experteninterviews wird genutzt, um die aus medizinethischer Sicht relevanten Punkte einer tertiären Prävention durch genetische Tests in ihrer Übereinstimmung mit den Meinungen von Ärzten und Forschern zu untersuchen.

In dem Methodenkapitel (siehe 3.) werden sowohl die Methodik der angewandten ethischen Forschung (siehe 3.2), die angewandte Methodik der Interviewdurchführung und die Analyse der Interviews (siehe 3.3) behandelt. Im Kapitelabschnitt 3.2 wird auf das weit verbreitete bioethische Modell der Prinzipienethik von Beauchamp und Childress eingegangen, da es als Ansatz für die vorliegende Arbeit dient. Anhand dieser wird untersucht, welche moralischen[9] Konflikte eine auf Gendiagnostik basierende Medizin aufwirft. Dabei werden die „Prinzipien der mittleren Ebene“ von Beauchamp und Childress zunächst im Kapitelabschnitt 3.2 vorgestellt. Im Kapitelabschnitt 3.3 wird die Methode der empirischen Untersuchung behandelt, die zur Datengewinnung von Interviewmaterial genutzt wurde. In diesem Kapitelabschnitt wird außerdem das Forschungsobjekt die „Klinische Forschergruppe 179“ (KFO 179) vorgestellt und begründet, warum diese Gruppe zur exemplarischen Untersuchung herangezogen wurde.

Zum tieferen Verständnis der Forschungsgrundlage wird in den Kapitelabschnitten 4.1 und 4.2 zum einen auf den derzeitigen Forschungsstand der medizinisch-biologischen Forschung und zum anderen auf den Forschungsstand der medizinethisch-sozialwissenschaftlichen Diskussion eingegangen. Im Kapitelabschnitt 4.1 soll die derzeitige Bedeutung von individualisierter Medizin am Beispiel von pharmakogenetischen Tests und Genexpressionsanalysen in der klinischen Anwendung betrachtet werden. Dabei werden konkrete klinische Beispiele für den Einsatz individualisierter Medizin in der Onkologie genannt. In diesem Kapitelabschnitt wird außerdem die derzeitige Behandlungsempfehlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms beschrieben und darauf eingegangen, welche Rolle eine individualisierte Medizin bei der Behandlung dieser Krankheit bereits spielt. Im darauffolgenden Kapitelabschnitt 4.2 wird das Arzt-Patienten-Verhältnis betrachtet und sowohl näher auf die Rolle des Arztes als auch auf die Rolle des Patienten in der Onkologie aus ethischer und sozialwissenschaftlicher Sicht eingegangen. Bei der Fokussierung auf die Rolle des Arztes wird hier konkret der Umgang mit Unwissenheit und Unsicherheit aufgenommen. Nach der Einführung der vier Prinzipien von Beauchamp und Childress in Kapitelabschnitt 3.2 werden sie im Kapitelabschnitt 4.2.4. zur Auffindung, Analyse und

[9] Als moralisch gelten Handlungen, welche innerhalb einer Gesellschaft als gut oder zu befürwortend angesehen werden. Als unmoralisch werden in diesem Zusammenhang Handlungen von der Gesellschaft angesehen, welche schlecht oder verwerflich sind. Die Moral bildet sich somit aus einem generell bestehenden Wertesystem, dem die Angehörigen einer Gesellschaft in gleichem Maße verbunden sind.

Strukturierung ethischer Probleme (Schicktanz 2002) im Forschungsfeld der individualisierten Medizin genutzt.

Kapitel 5 ist der Kern dieser Arbeit. Hier werden die empirischen Ergebnisse der Interviews vorgestellt und die wesentlichen Aussagen der Ärzte und Forscher einander gegenübergestellt, indem die Einstellungen und Meinungen der Befragten bezüglich der neuen Tests und deren Einfluss auf ihre Arbeit und das Arzt-Patienten-Verhältnis themenbezogen gegliedert werden. Dies geschieht innerhalb der Auswertungskategorien (siehe 3.3), welche bei der Analyse der Interviews gebildet wurden. In Kapitel 6 werden die Ergebnisse, im Zusammenhang mit den bei der Analyse der Interviews erstellten Auswertungskategorien, den vier Prinzipien von Beauchamp und Childress und dem derzeitigen Forschungsstand der Ethik und Sozialwissenschaften, diskutiert. Dies beinhaltet, die Einschätzungen der befragten Ärzte und Forscher zu betrachten, ihre Bedeutungen für die zukünftige Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im Rahmen einer genetisch individuellen Therapie zu analysieren und im Kontext der bisherigen Forschung zu besprechen. Das Kapitel schließt mit einem Ausblick auf den weiteren Forschungsbedarf zu diesem Thema.

3. METHODEN UND MATERIAL

Das folgende Methoden- und Materialkapitel gibt einen Einblick in die verschiedenen Arbeitsschritte der vorliegenden Arbeit. Es zeigt auf, anhand welcher Richtlinien gearbeitet wurde, welche ethischen Grundgedanken zur Bearbeitung der Fragestellung herangezogen wurden und auf welches Material sie angewandt wurden. In dem Kapitelabschnitt 3.1 wird auf die Literaturrecherche zur bestehenden Fachdebatte eingegangen. Kapitelabschnitt 3.2 dient der Vorstellung der in dieser Arbeit genutzten Prinzipien von Beauchamp und Childress. „Die vier moralischen Regeln, die auch als *Leitideen* für die Medizinethik verstanden werden können“ (Schicktanz 2002), dienen in der Arbeit als heuristisches Mittel, um die medizinethische Relevanz einer individualisierten Medizin zu beschreiben. Anschließend wird im Kapitelabschnitt 3.3 sowohl die Methode des qualitativen Experteninterviews beschrieben als auch auf die Erstellung des Interviewleitfadens und auf die Auswertung des Interviewmaterials eingegangen.

3.1. Literaturrecherche zur Fachdebatte

Vor der Erstellung des Interviewleitfadens für die Befragung der Mitarbeiter der KFO 179 wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Diese betraf unter anderem folgende Themen: Arzt-Patienten-Verhältnisse in der onkologischen Behandlung, ethische Implikationen einer individualisierten Medizin, Patientenautonomie, Informierte Einwilligung und die hier im Fokus stehende Erkrankung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms.

Des Weiteren wurden Fachliteratur für die Methodik der Experteninterviews, das Verfahren der qualitativen Inhaltsanalyse und die Bedeutung verschiedener ethischer Moraltheorien recherchiert. Die Recherche wurde in verschiedenen Literaturfachdatenbanken durchgeführt. Dabei konzentrierte sich die Suche vor allem auf die bibliographische Datenbank Medline des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI), wobei die Recherche mittels Pubmed über das Internet durchgeführt wurde. Weiter wurde die Informations- und Dokumentationsstelle IDEM und das Archiv des deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) genutzt. Ebenfalls wurde mit der Onlinesuchmaschine Google Scolar unter anderem anhand von Schlagwörtern aus den oben genannten Themen recherchiert. Außerdem wurde die Literaturrecherche deutschlandweit in überregionalen Katalogen wie beispielsweise dem Gemeinsamen Verbundkatalog (GVK) durchgeführt. Des Weiteren wurde die Literatur auch interaktiv genutzt, indem die in verschiedenen Aufsätzen und Büchern verwendeten Referenzen ebenfalls als Fachliteratur hinzugezogen wurden.

3.2. Medizinethische Analyse anhand zentraler ethischer Prinzipien

Individualisierte Medizin anhand genetischer Tests besitzt ein großes Potential, Therapieentscheidungen in Zukunft zu beeinflussen. Zurzeit besteht beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ein moralischer Konflikt bezüglich des Einsatzes einer neoadjuvanten (präoperativen) RT/CT. Einerseits soll keinem Patienten eine Therapie vorenthalten werden, die unter Umständen seine Heilungschancen verbessern könnte, andererseits soll kein Patient unnötiger Weise den Nebenwirkungen einer Therapie ausgesetzt werden, unter der sich seine Prognose nicht verbessert.

In Zukunft könnte die Entscheidung für oder gegen eine Therapie zunehmend vom Einsatz genetischer Diagnostik abhängen. In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung moralischer Konflikte, die mit einer solchen Diagnostik einhergehen können, bedeutend. Medizinethische Theorien bieten dabei die Möglichkeit, die verschiedenen Dimensionen eines moralischen Konflikts zu identifizieren und anschließend zu analysieren. Da die Behandlung von Patienten im klinischen und ambulanten Alltag auf spezifischen Entscheidungen beruht, gilt es festzustellen, wodurch diese Entscheidungen motiviert sind und aufgrund welcher ethisch-moralischen Grundlagen sie getroffen werden. Im Arzt-Patienten-Verhältnis könnten diese Erkenntnisse genutzt werden, um zu besprechen, wie sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient die moralischen Konflikte einschätzen und mit ihnen umgehen wollen. Da eine Vielzahl von ethischen Theorien, wie beispielsweise der Utilitarismus oder der Kantianismus vorliegen, ist es für eine konkrete Analyse sinnvoll, einen spezifischen Theoriehintergrund auszuwählen. Die Theorien beruhen auf unterschiedlichen Auffassungen darüber, wie und anhand welcher Kriterien über moralische Fragen zu

entscheiden ist. Dabei können sich ethische Theorien begründungslogisch hinsichtlich eines deduktiven, kasuistischen und kohärentistischen Ansatzes unterscheiden, aber auch normativ in den Moralvorstellungen, die sie als Prämisse vertreten (Schöne-Seifert 2005). Der deduktive Ansatz geht davon aus, Urteile aus allgemeinen Theorien abzuleiten. Dabei beruhen diese Theorien meist auf einem grundlegenden Prinzip, welches bei der Entscheidungsfindung im Mittelpunkt steht. Beim kasuistischen Ansatz geht die moralische Urteilsbildung hingegen von Einzelfallerkenntnissen aus. Der kohärentistische Ansatz versucht schließlich, kontextsensitive moralische Urteile mit einer unvollständigen Theorie zu verbinden, indem er sowohl eine Argumentation „von oben nach unten“ wie der deduktive Ansatz als auch „von unten nach oben“ wie der kasuistische Ansatz zulässt. Kohärentistische Ansätze beruhen auf der Vorstellung, dass allgemein geteilte Moralvorstellungen existieren, wie sie etwa von Vertretern der Menschenrechte und in der ärztlichen Berufsmoral vorausgesetzt werden. Ausgangspunkt solcher Ansätze sind geteilte plausible Überzeugungen und moralische Konsense, die mit anderen Annahmen kohärent gemacht und dabei gegebenenfalls verändert werden sollen (Nida-Rümelin 2005). Das Ziel ist es, hierbei ein möglichst konsistentes und zusammenhängendes Netzwerk von Normen und Argumenten zu entwickeln, dessen Bestandteile einander wechselseitig erklären und im Idealfall widerspruchsfrei sind (Schicktanz 2002).

Eine ausführliche Erläuterung eines kohärentistischen Ansatzes in der Medizinethik leisteten Beauchamp und Childress 1979 mit ihrem Buch „Principles of biomedical ethics“, welches 2009 bereits in der 6. Auflage erschienen ist. Ihnen zufolge sollte die moralische Beurteilung eines Problems am besten mit Prinzipien und Regeln beginnen, welche sich aus einer *„common morality“* ergeben (Vieth 2010). Für die Bearbeitung des vorliegenden Themas wurde der kohärentistische Ansatz der Prinzipienethik von Beauchamp und Childress ausgewählt. Die „mittleren Prinzipien“ von Beauchamp und Childress sind eine anerkannte Basis des medizinethischen Argumentierens und werden in konkreten ethischen Diskursen häufig genutzt. Dabei können viele moralische Fragen bezüglich medizinischer Behandlungen als Konflikte zwischen den verschiedenen Prinzipien aufgeschlüsselt und anschließend besprochen werden. Auf diese Weise können die Prinzipien sowohl zur deduktiven als auch zur induktiven Betrachtungsweise moralischer Konflikte dienen, wie es im vorliegenden Fall gewünscht ist. Im Folgenden werden die einzelnen Prinzipien näher erklärt, außerdem wird auch auf eine generelle Kritik an den Prinzipien an sich eingegangen. Weiterführend wird geschildert, wie die Prinzipien in dieser Arbeit verwendet werden.

3.2.1. Die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress

Der Ansatz der „Prinzipien der biomedizinischen Ethik“ von Beauchamp und Childress hat die medizinethische Debatte, insbesondere im angloamerikanischen Sprachraum und inzwischen auch in Deutschland, stark geprägt. Er wird für die Bearbeitung allgemeiner ethischer Problemfelder ebenso herangezogen wie für die Beurteilung konkreter ethischer Dilemmata im klinischen Alltag (Marckmann 2000). Einen großen Einfluss auf die Etablierung dieses Ansatzes hatte der *Belmont Report* aus dem Jahr 1979. Dieser Bericht war das Ergebnis einer durch den US-amerikanischen Kongress eingesetzten Kommission, die zwischen 1974 und 1978 ethische Prinzipien und Richtlinien für die Durchführung medizinischer Forschung am Menschen erarbeiten sollte. Der Grund für die Etablierung dieser Kommission waren unakzeptable Praktiken, die bei dem *Tuskegee Syphilis Experiment* [10] in den 1970er Jahren publik geworden waren.

In dem genannten Bericht wurden drei Prinzipien vorgestellt, die als ethische Grundlage der medizinischen Forschung dienen sollten. Das Prinzip des Respekts gegenüber Personen besagt, dass Probanden vor der Teilnahme an einem Versuch über diesen aufgeklärt werden und selbst einwilligen müssen. An zweiter Stelle steht die Forderung nach einer kritischen Nutzen-Risiko-Abwägung der Forschung, die das Prinzip des Wohltuns berücksichtigt. Drittens gehört das Prinzip der Gerechtigkeit dazu, das in einer fairen Auswahl der Versuchspersonen zum Ausdruck kommt (The National Commission for the Protection Of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research 1978). Die erste Auflage der *Principles of Biomedical Ethics* von Tom L. Beauchamp, der selbst an der Erarbeitung des Belmont Report beteiligt war, und James F. Childress erschien etwa zeitgleich mit dem Belmont Report. Die Prinzipien von Beauchamp und Childress erweiterten die Prinzipien des Belmont Report um das Prinzip der Nichtschädigung und hatten den Anspruch, als normativer Rahmen für die Behandlung ethischer Probleme und Themen der Biomedizin verwendet zu werden. Nachdem die *Principles* innerhalb kurzer Zeit einen hohen Bekanntheitsgrad erlangt hatten, wurden sie zunehmend in andere Sprachen übersetzt und dienen als internationales Standardwerk (Rauprich 2005). Lehre, Forschung und Praxis greifen auf diese Prinzipien zurück, wodurch sich im englischsprachigen Raum der Begriff „Principlism“ (Clouser und Gert 1990) und in Deutschland der Begriff „Prinzipienethik“ für diesen ethischen Ansatz etabliert hat.

[10] Beim Tuskegee Syphilis Experiment wurde an Syphilis erkrankten und sozial schwachen Afroamerikanern eine spezielle, kostenlose Behandlung angeboten. Tatsächlich erhielten diese jedoch nur Placebos. Ziel des Experiments war es, die natürliche Ausbreitung der Krankheit zu untersuchen (Rauprich 2005).

3.2.2. Kritik an der Prinzipienethik

Die Kritik an der Prinzipienethik weist zwei Hauptmerkmale auf, die sich den Anhängern eines deduktiven und denen eines kasuistischen Ansatzes zuordnen lassen. Die Kritik der Anhänger eines deduktiven Ansatzes sieht die Abkehr von einer einheitlichen Moraltheorie als den eigentlichen Fehler der Prinzipienethik. Clouser und Gert zufolge ist die Nutzung von Prinzipien in konkreten Kontexten ohne die Einbettung in eine einheitliche Moraltheorie nicht möglich (Clouser und Gert 1990). Es sei nicht eindeutig, für welches Prinzip man sich entscheiden soll, wenn zwei oder mehrere von ihnen Entscheidungen in verschiedene Richtungen zuließen. Holm greift diesen Punkt auf und schreibt, dass der prinzipienorientierte Ansatz aus diesem Grund anfällig dafür sei, von Intuitionen, Vorurteilen oder Interessen geleitet zu werden (Holm 1995).

Die andere, eher kasuistisch motivierte Kritik, gründet sich auf den Standpunkt, dass die Prinzipien sich noch weiter von den Moraltheorien entfernen müssten und es besser sei, Prinzipien aus konkreten, situationsbezogenen Analysen und Beurteilungen zu entwickeln. Die Kritiker argumentieren, dass die von der *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* entwickelten Prinzipien auch aus einem konkreten Fall heraus entstanden seien, als die moralischen Verfehlungen innerhalb des Tuskegee Syphilis Experiments aufgedeckt wurden. Um Patienten vor solchen Situationen zu schützen, wurden die drei Prinzipien (siehe 3.2.1) aus der Praxis heraus entwickelt (Strong 2000). Die Kritik an den Prinzipien von Beauchamp und Childress führte zu einer verstärkten und wichtigen Auseinandersetzung mit einer richtigen Methodik der biomedizinischen Ethik, konnte jedoch die weite Verbreitung des prinzipienorientierten Ansatzes nicht aufhalten (Rauprich 2005). Beauchamp und Childress reagierten in den weiteren Auflagen ihres Buches auf die Kritik. Sie versuchten, auch anhand von Entwicklungen, welche sich im Bereich der biomedizinischen Ethik ergaben, ihre Ansätze weiter zu entwickeln. Auch in Deutschland gewinnt die Prinzipienethik zunehmend an Bedeutung. Eine systematische Auseinandersetzung mit ihr ist bis jetzt jedoch nur in einem begrenzten Umfang erfolgt (Rauprich 2005, Quante und Vieth 2003).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Kritik scheint der Einsatz der Prinzipienethik von Beauchamp und Childress zur Identifizierung und Beurteilung der medizinethischen Implikation von genetischen Tests zur Unterstützung der Therapieentscheidung sinnvoll. Wichtig ist es, im Auge zu behalten, dass eine ethische Überzeugung nicht unbedingt richtig zu sein hat und philosophische Geltung beanspruchen darf, nur weil die Mehrheit sie teilt (Düwell 2002). Mit den Prinzipien kann also versucht werden, zu kontrollieren, ob unser Tun und Denken im Speziellen mit unserem Tun und Denken im Allgemeinen übereinstimmt, nicht jedoch, ob es per se richtig ist. Der Ansatz ermöglicht es, durch das Abwägen der

Prinzipien auch bei unterschiedlichen Moralvorstellungen Entscheidungen zu treffen, kann jedoch nicht allein begründen, weshalb etwas getan werden soll. Dennoch eignet sich der Ansatz sehr gut, um Konflikte zu identifizieren (Schicktanz 2002) und eine Entscheidungsgrundlage und somit auch die Hilfestellung zur Lösung von moralischen Konflikten zu ermöglichen. Der Bezug zum Kontext bei gleichzeitiger Berücksichtigung der medizinethischen Prinzipien bietet dabei die Möglichkeit, einen direkten Aufschluss darüber zu gewinnen, mit welchen moralischen Konflikten eine genetische Testung und deren Ergebnis vor der Anwendung einer Therapie verbunden sein könnte.

3.2.3. Die vier Prinzipien nach Beauchamp und Childress

In diesem Kapitelabschnitt sollen die verschiedenen medizinethischen Prinzipien von Beauchamp und Childress im Einzelnen eingeführt werden. Außerdem wird dabei ein Einblick in die Thematiken gegeben, in denen sich die einzelnen Prinzipien entwickelt haben und von denen sie beeinflusst wurden. Der kohärentistische Ansatz nach Beauchamp und Childress zieht vier Prinzipien zur Bewertung medizinethischer Probleme heran: Respekt vor der Autonomie des Patienten, Nichtschädigung, Wohltun und Gerechtigkeit (Beauchamp und Childress 2009). Dabei stehen diese vier Prinzipien gleichberechtigt ohne vorgegebene Hierarchie nebeneinander. Die Prinzipien sind als Prima-Facie-Pflichten anzusehen, gelten also nicht absolut, sondern unter dem Vorbehalt, dass kein Konflikt zwischen unterschiedlichen moralischen Verpflichtungen auftritt. Im Konfliktfall sind die Prinzipien gegeneinander abzuwägen, wobei nach Möglichkeit den im Widerspruch stehenden Prinzipien gemeinsam Rechnung getragen werden muss (Beauchamp und Childress 2009).

3.2.3.1. Respekt vor der Autonomie des Patienten

Der Begriff der Autonomie wird unterschiedlich interpretiert und ist nicht fest definiert. In der Medizinethik spielt besonders die Autonomie bei konkreten Patientenhandlungen wie Zustimmungen, Ablehnungen oder Forderungen von Behandlungen eine Rolle (Schöne-Seifert 2005). Mit dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten wird nicht der Zustand eines voll autonomen Individuums angestrebt, sondern dem Patienten ein bestimmter Grad an Autonomie zugesprochen, damit seine Entscheidung in einem bestimmten Fall als selbstbestimmt angesehen werden kann. Hierfür müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: Erstens muss der Patient „frei“ sein, also unabhängig von anderen und von Einflüssen, die ihn kontrollieren könnten. Zweitens muss er die Fähigkeit besitzen, seine eigene Entscheidung zu verstehen und zu begründen, auf welcher Grundlage er sie fällt (Beauchamp und Childress 2009). Dem Patienten müssen hierfür alle relevanten Informationen für die Entscheidungsfindung zur Verfügung stehen, er muss diese verstanden haben, seine Entscheidung aufgrund seiner Informationslage selbst begründen und Risiko-Nutzen-Überlegungen anstellen können (Marx-Stölting 2007). Sinn dieses Prinzips soll also

nicht sein, dass der Patient seine Entscheidung vollständig autonom trifft, sondern dass Manipulation vermieden und eine Therapieentscheidung getroffen wird, die für den Patienten akzeptabel ist (Beauchamp und Childress 2009).

Der wichtige Bestandteil des Autonomieprinzips, vor Eingriffen am Patienten dessen Zustimmung einzuholen, soll dabei in Form einer *Informierten Einwilligung* durchgeführt werden, für die bestimmte Bedingungen bestehen. Diese setzten sich - gemäß dem zuvor Gesagten - aus den vier Grundkomponenten: Kompetenz, Freiwilligkeit, Informiertheit und Zustimmung zusammen. Das Modell der Informierten Einwilligung, welches als wichtiger Bestandteil des Arzt-Patienten-Verhältnisses angesehen wird (Beauchamp und Childress 2009) und einen verpflichtenden Charakter für den Arzt hat, wird in einer großen Anzahl von europäischen (Europarat 1999, Europäische Union 2000, Europarat 2007) und internationalen Dokumenten anerkannt und in seiner Bedeutung unterstrichen (The National Commission for the Protection Of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research 1978, World Medical Association 1997, Council of International Organizations of Medical Sciences 2002). Dabei stellen die modernen Entwicklungen und technischen Neuerungen, die in der Medizin heutzutage eingesetzt werden können, teilweise große Herausforderungen für das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten dar, da mit ihnen auch neue Risiken und Komplikationen einhergehen können (Funke 1996). Neue Möglichkeiten der Medizin wie beispielsweise die künstliche Ernährung und Beatmung von Patienten, welche aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen nicht mehr dazu in der Lage sind, sich selbst und ihre Wünsche hinsichtlich einer Therapie mitzuteilen, können zu Interessenskonflikten zwischen Ärzten, Patienten und Angehörigen führen (Beauchamp und Childress 2009).

In Fällen wie diesen kann eine zuvor verfasste Patientenverfügung helfen, welche die Wünsche des Patienten hinsichtlich der eingetretenen Situation und der nun durchzuführenden oder zu unterlassenden Therapie bestimmt. Im Jahr 2009 wurde die Patientenverfügung nach § 1901a Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) gesetzlich neu geregelt. Patientenverfügungen sind nun für die Ärzte bindend und Wünsche des Patienten müssen akzeptiert werden.

Gesetze wie dieses und Richtlinien, welche den Arzt in seinem Handeln gegenüber dem Patienten reglementieren und leiten sollen, setzen sich häufig mit gesellschaftlichen Problemen und aktuellen Behandlungsoptionen auseinander. In einer Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Thema Behandlungsverweigerung des Patienten änderte sich zwischen 1993 und 1998 die Empfehlung an den Arzt grundlegend: Hieß es zunächst, der Arzt solle „*Kranken, die eine notwendige Behandlung ablehnen, helfen, ihre Einstellung zu überwinden*“ (1993), so lautet die heutige Formulierung, er solle „*Kranken, die eine notwendige Behandlung ablehnen, helfen, die Entscheidung zu überdenken*“ (1998). Der

Onkologe Bernhard Wörmann, der Tumorpatienten berät und informiert, formuliert dies ähnlich, indem er sagt, dass man Patienten überzeugen und nicht überreden solle (Bahnsen 2007). Vergleichbare Stellungnahmen der Ärztekammer geben einen Aufschluss darüber, dass in der Gesellschaft eine zunehmende Tendenz zur Autonomie bei der Entscheidung bezüglich medizinischer Verfahren besteht und dieser Wunsch auch in den Richtlinien der betreuenden Ärzte zunehmend Widerhall findet.

Dieser Trend, der Autonomie und Meinung des Patienten eine sehr hohe Gewichtung zu geben, welcher im 20. Jahrhundert begann (Hildt 2006), verstärkt sich derzeit weiter. Heutzutage müssen alle Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, über das Ziel der Studie informiert sein und über Risiken und Nutzen der Behandlung in Kenntnis gesetzt werden (Funke 1996). Außerdem müssen sie alternative Behandlungsoptionen zur Auswahl gestellt bekommen und umfassend über den Ablauf der Studie in Kenntnis gesetzt werden. Des Weiteren muss ihnen das Recht eingeräumt werden, jederzeit und ohne die Angabe von Gründen aus einer medizinischen Studie auszuscheiden, ohne fürchten zu müssen, eine schlechtere Behandlung zu erfahren (Wiesemann et al. 2005).

3.2.3.2. Nichtschädigung

Risiken und mögliche Schäden durch die Therapie sollen durch das Prinzip der Nichtschädigung vom Patienten ferngehalten werden. Das Gebot der Nichtschädigung bzw. Leidensvermeidung hat eine elementare Bedeutung in der allgemeinen Ethik (Schicktanz 2002) und wird auch in der Verpflichtung des Arztes, anderen Personen nicht willentlich Schaden zuzufügen (Reitz 2007) deutlich, die bereits im Hippokratischen Eid niedergelegt ist (Lichtenthaeler 1984).

Um die Bedeutung der Nichtschädigung zu verdeutlichen, ist in diesem Zusammenhang eine nähere Definition der Schädigung notwendig. Unter Schädigungen werden von Beauchamp und Childress in erster Linie physische Verletzungen, einschließlich Schmerzen, Beeinträchtigungen und Tod verstanden (Beauchamp und Childress 2009). Auch psychische Verletzungen fallen darunter, wenn sie direkt mit dem medizinischen Eingriff zusammenhängen (Schicktanz 2002). Das Prinzip der Nichtschädigung wird bei Beauchamp und Childress in Bezug auf seinen philosophischen Grundcharakter „One ought not to inflict harm“ (Beauchamp und Childress 2009 S. 151) näher definiert, um es besser von dem nahe verwandten Prinzip des Wohltuns abgrenzen zu können. Dabei begründen sie, warum sie nicht wie andere Autoren moralische Grundätze der Nichtschädigung und des Wohltuns unter nur einem Prinzip zusammenfassen, indem sie die Prinzipien durch jeweils drei Regeln voneinander abgrenzen. Ihre Regeln der Nichtschädigung enthalten erstens die Unterlassung einer Handlung, welcher zweitens unparteiisch Folge geleistet werden muss und welche drittens moralisch und rechtlich geboten ist. Im Unterschied dazu repräsentieren

die Regeln des Wohltuns erstens eine Aufforderung zu einer aktiven Handlung, der zweitens nicht in jedem Fall unparteiisch gefolgt werden muss und deren Unterlassung in den meisten Fällen drittens nicht juristisch bestraft wird (Beauchamp und Childress 2009). Die Zuordnung einer Behandlungssituation zu den jeweiligen Regeln mag in Einzelfällen unscharf sein. Konflikte zwischen dem potentiellen Nutzen und dem potentiellen Schaden entstehen vor allem durch subjektives Empfinden wie beispielweise die Bewertung von Lebensqualität im Verhältnis zu Überlebenszeit.

Mit Blick auf das Prinzip der Nichtschädigung machen Beauchamp und Childress außerdem deutlich, dass zwischen Handlungen unterschieden werden muss, zu denen der Arzt verpflichtet ist und denen, die lediglich optional oder gar untersagt sind, um den Patienten nicht zu schädigen. In besonderer Weise gehen sie hierbei auf die Lebensqualität des Patienten ein. Diesbezüglich steht im Vordergrund, wie die Bewertungen einer *Verpflichtung* zu behandeln, einer *Option* zu behandeln oder gerade einer Pflicht, nicht zu behandeln, zusammenhängen (Beauchamp und Childress 2009). Bei Beauchamp und Childress wird dabei angeführt, dass die Nichtbehandlung eines Patienten durchaus gerechtfertigt sein kann, wenn die Lebensqualität gering ist und davon ausgegangen werden kann, dass die Therapie mehr Schaden als Vorteil für den Patienten bringt. Die Entscheidung, eine Therapie durchzuführen, benötigt demzufolge begründete Kriterien bezüglich der Vorteile und Nachteile, damit die Lebensqualität nicht willkürlichen Entscheidungen der behandelnden Ärzte unterliegt (Beauchamp und Childress 2009).

3.2.3.3. Wohltun

Das Prinzip des Wohltuns ist, wie schon erwähnt, mit dem Prinzip der Nichtschädigung eng verbunden und wird daher häufig mit diesem zusammen diskutiert. Es geht jedoch über das Prinzip der reinen Nichtschädigung hinaus und weist den Arzt dazu an, dem Patienten Gutes zu tun und ihm Vorteile durch die Therapie zu verschaffen (Beauchamp und Childress 2009). Das Prinzip fordert zu einer aktiven Handlung auf, verpflichtet allerdings nicht kategorisch dazu, jederzeit allen Menschen gegenüber wohltuend zu handeln, da dies als nicht möglich angesehen wird. Es beschreibt vielmehr die konkrete Pflicht des Arztes, sich am Wohl des Patienten zu orientieren, dessen Rechte zu wahren, ihm zu helfen und vor Gefahren zu schützen. Daraus ergibt sich, „dass nur die Nichtschädigungsregel im strengen Sinne eine direkte Pflicht“ ist, während „bei einer engen Beziehung zwischen Subjekt und Objekt (zum Beispiel Eltern und Kindern) die Aufforderung zu helfen vorrangig sein“ kann (Schicktanz 2002 S. 138). Die Idee, dass man im Zweifelsfalle eher der gegebenen Pflicht der Nichtschädigung als der moralischen Aufforderung des Wohltuns nachkommt, treffe folglich in einer solchen Situation nicht unbedingt zu.

Für das Arzt-Patienten-Verhältnis gilt es dabei, die Frage zu beantworten, ob die Situation des hilfsbedürftigen Patienten und des behandelnden Arztes ebenfalls ein solch enges zwischenmenschliches Verhältnis darstellt (Schicktanz 2002). Bei der Umsetzung der Prinzipien des Wohltuns und der Nichtschädigung spielt für den Arzt außerdem das Nützlichkeitsprinzip bzw. Nutzen-Prinzip eine tragende Rolle. Er muss Vorteile, Risiken und auch Kosten der Therapien so abwägen, dass das beste Resultat für die Gruppe erzielt wird, die von seiner Handlung betroffen ist. Dabei erlaubt das Nützlichkeitsprinzip unter bestimmten Bedingungen, für einen großen Nutzen vieler Patienten einen „zumutbaren" Schaden weniger Patienten in Kauf zu nehmen (Marx-Stölting 2007), wie es zum Beispiel bei Impfungen der Fall ist.

3.2.3.4. Gerechtigkeit

Das Bewusstsein für das Prinzip der Gerechtigkeit in der Medizinethik hat sich vor allem aus Erkenntnissen der Knappheit medizinischer Ressourcen und der Ungleichbehandlung von Patienten aufgrund einer bestimmten Rassen- oder Geschlechterzugehörigkeit, eines Alters oder sozialen Status gebildet (Schicktanz 2002). Einer Ungleichbehandlung soll Beauchamp und Childress zufolge durch Fairness Abhilfe geschaffen werden, indem „keine Person aufgrund von Eigenschaften bevorzugt oder benachteiligt werden darf, die sie durch den Zufall und nicht durch eigene Verantwortung erhalten hat" (Reitz 2007 S. 43). John Rawls' Auffassung, dass Fairness nicht nur eine antidiskriminatorische, sondern auch eine kompensatorische Komponente beinhalten muss (Rawls 1988), wird von Beauchamp und Childress ausgeweitet und zur Begründung eines allgemeinen gesellschaftlichen Anspruchs auf Gesundheitsversorgung herangezogen. Ihnen zufolge kommt es bei einer fairen Behandlung nicht in jedem Falle darauf an, dass jede Verletzung, Krankheit und Behinderung voll kompensiert werden müsse, allerdings sollten die Beeinträchtigungen soweit wie möglich gelindert werden (Reitz 2007). In der Medizinethik sind vor allem die Verteilungsgerechtigkeit und die Verfahrensgerechtigkeit von großer Bedeutung. Auch bei Beauchamp und Childress wird im Hinblick auf das Prinzip der Gerechtigkeit der Aspekt der Verteilungsgerechtigkeit neben dem der Fairness in besonderem Maße gewürdigt. Gemäß der Verteilungsgerechtigkeit sollen Nachteile, Vorteile, Nutzen und Schaden so fair verteilt sein, dass der Patient, der Nachteile ertragen muss, auch von Vorteilen profitiert (Beauchamp und Childress 2009). Schlussendlich gilt es zu bedenken, dass das Prinzip der Gerechtigkeit auch die Einflüsse des ärztlichen Handelns auf das Gesundheitswesen erfasst und sich in diesem Punkt von den anderen drei Prinzipien unterscheidet. Es geht diesbezüglich weit über das individuelle Arzt-Patienten-Verhältnis hinaus (Rauprich 2005) und nimmt die weitere, gesellschaftliche Dimension der Medizin in den Blick.

3.2.4. Anwendung der vier Prinzipien in der vorliegenden Arbeit

Die vier Prinzipien nach Beauchamp und Childress dienen in fast jedem Arbeitsschritt dieser Arbeit als wichtige Orientierungspunkte. Zunächst wurden sie auf das bei der Literaturrecherche zusammengestellte Material angewendet. Bei diesem Arbeitsschritt wurden Einschätzungen darüber entwickelt, inwiefern verschiedene Aspekte der individualisierten Medizin medizinethisch relevant sind. Diese Aspekte werden im Kapitelabschnitt 4.2.4 mit Bezug zu den vier Prinzipien aufgeführt. Die auf diese Weise gewonnenen Einsichten wurden für die Erstellung des Interviewleitfadens genutzt, um in den Interviews gezielt auf bestimmte Konflikte bei der Befolgung der verschiedenen Prinzipien eingehen zu können (siehe 3.3.1). Ebenso finden sich die Prinzipien im Ergebnisteil (siehe 5.) wie auch im Diskussionsteil (siehe 6.) als Leitfaden der Erkenntnisgewinnung und der Interpretation der Ergebnisse im Kontext aktueller medizinethischer Literatur wieder.

3.3. Empirisch qualitative Forschung anhand von Experteninterviews

Für die Untersuchung der Fragestellung, welche moralischen Konflikte Ärzte und Forscher mit der Implementierung einer individualisierten Medizin verbinden, wurde die sozialwissenschaftliche Methodik einer qualitativen Interviewstudie gewählt. Qualitative Interviews spielen eine wichtige Rolle in ethnografischen, auf teilnehmender Beobachtung basierenden, Forschungsprojekten. In dieser Arbeit wurden die Interviews als Experteninterviews durchgeführt. Beim Experteninterview „interessiert der Experte nicht als ganze Person in ihrer Individualität, sondern nur als Repräsentant einer Gruppe“ (Galuschko und Voltz 2011 S. 54). Diese Gruppe besteht in der vorliegenden Arbeit aus Ärzten und Forschern, die sich mit der Erstellung von genetischen und molekulargenetischen Tests zur Etablierung einer individualisierten Medizin auseinandersetzen. Die Mitarbeiter der KFO 179 können in diesem Zusammenhang als repräsentative Experten dieser Gruppe angesehen werden. Das Wissen, welches die Ärzte und Forscher dabei als Experten auszeichnet, grenzt sich von dem Alltagswissen der Probanden bzw. Patienten deutlich ab (Galuschko und Voltz 2011).

Über Sinn und Rolle des Experteninterviews findet innerhalb der empirischen Sozialforschung besonders im Hinblick auf methodisch-methodologische Fragen und die Bedeutung des Expertentums ein kritischer Austausch statt (Bührmann 2004). Das qualitative Interview zeigt Hopf zufolge eine Reihe möglicher Schwachpunkte, die er als Kunstfehler benennt. Diese seien die Tendenz zu einem dominierenden Kommunikationsstil, die Probleme mit passiv-rezeptiven Anteilen des Interviewens und eine aus Unsicherheit resultierende Unfreiheit des Interviewers im Umgang mit dem Interviewleitfaden (Hopf 2003). Die Tendenz zu einem dominierenden Kommunikationsstil könne zu einer Häufung von suggestiven Fragen führen. Ebenso könnten bewertende und kommentierende Aussagen

seitens des Interviewers vorkommen. Unsicherheit im Umgang mit dem Leitfaden könne außerdem zum Verlust des Erkennens interessanter und nicht antizipierter Themen führen.

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt diese Punkte dahingehend, dass sehr frei mit dem Interviewleitfaden gearbeitet wurde und den Befragten viel Zeit zur Beantwortung von Fragen gewährt wurde. In dem Fall, dass einer der interviewten Experten ein bestimmtes Themengebiet des Leitfadens ansprach, bevor es im Interview vorgesehen war, wurde dies berücksichtigt und zunächst darauf eingegangen. Dabei orientierte sich die Interviewführung der Studie lediglich an dem zuvor erstellten Interviewleitfaden und legte die Abfolge der Fragen nicht fest. Außerdem wurde das durch Hopf für das Experteninterview geforderte aktive Fragen und Nachfragen des Interviewers sowie sein vorsichtiges Argumentieren und Aufbauen von möglichen Gegenpositionen berücksichtigt (Hopf 2003). Die durchgeführten Interviews können somit als relativ flexible teilstandardisierte bzw. halb strukturierte Interviews (Mayring 2007) betrachtet werden. Bei dieser Art des Interviews orientiert sich der Forscher am Leitfaden des Interviews, lässt jedoch gleichzeitig Spielräume für Nachfragen, Frageformulierungen und Abfolge der Fragen (Hopf 2003). Dabei greift der Interviewleitfaden (siehe 7.1) die verschiedenen medizinethischen Fragekomplexe, welche anhand der Prinzipien von Beauchamp und Childress (siehe 4.2.4) näher erarbeitet wurden, auf. Anhand der Experteninterviews konnten so gemeinschaftliche und unterschiedliche Ansichten innerhalb einer sehr spezialisierten Gemeinschaft bezüglich des spezifischen Themas der individualisierten Medizin zunächst deduktiv sowie induktiv erarbeitet werden.

3.3.1. Erstellung des Interviewleitfadens

Vor der Erstellung des Interviewleitfadens wurden unter Kenntnisnahme der derzeitigen medizinethischen Diskussion zum Thema der individualisierten Medizin Fragenkomplexe definiert, welche als Grundlage des Interviewleitfadens dienen sollten. Tabelle 1 zeigt die in diesem Arbeitsschritt erstellten Fragenkomplexe.

Allgemeine Fragenkomplexe des Interviewleitfadens

Welche Motivation haben die Ärzte und Forscher bei der Implementierung der individualisierten Medizin?
Welche Vor- und Nachteile erwarten die Ärzte und Forscher durch den zukünftigen Einsatz der individualisierten Medizin für den Patienten?
Welche Bedeutung wird die individualisierte Medizin für die Rolle des Arztes spielen?
Welchen Einfluss wird die individualisierte Medizin auf die Informierte Einwilligung des Patienten und die Patientenautonomie haben?
Welche Bedeutung hat der zukünftige Einsatz genetischer Untersuchungen im Kontext des Schutzes von sensiblen genetischen Daten für Ärzte und Forscher?
Welche Veränderungen in der Beziehung zwischen Arzt und Patient erwarten Ärzte und Forscher durch den Einsatz der individualisierten Medizin?

Tabelle 1

Unter Zuhilfenahme der vier Prinzipien von Beauchamp und Childress wurden diese Fragenkomplexe spezifiziert und zu drei Fragenkomplexen zusammengefasst. Anhand dieser drei Fragenkomplexe wurde der Interviewleitfaden erstellt (siehe 7.1). Die Fragenkomplexe lassen sich dabei nicht gänzlich einzelnen Prinzipien der Prinzipienethik zuordnen. Vielmehr spielt eine Kombination der Grundzüge der verschiedenen Prinzipien bei allen Fragenkomplexen eine Rolle. Tabelle 2 zeigt die erarbeiteten Fragenkomplexe, welche durch den Interviewleitfaden abgedeckt werden sollten.

Spezifizierte Fragenkomplexe des Interviewleitfadens

Fragenkomplex 1 (Einstellung zur individualisierten Medizin durch genetische Tests): Welche Bedeutung wird der Testvalidität, dem positiv prädiktiven Wert, dem negativ prädiktiven Wert und dem Umgang mit Unsicherheit und Unwissenheit beigemessen?
Fragenkomplex 2 (Evaluation der derzeitigen Patientensituation und Bewertung, was ein Test wie der Rektumchip[11] für den Patienten bedeuten können): Welcher Einfluss auf die Patientenerwartungen, klinische Forschungssituation, Informierte Einwilligung und Patientenautonomie könnten von dem Einsatz eines Rektumchips ausgehen?
Fragenkomplex 3 (Bedeutung eines zukünftigen Rektumchips für das Arzt-Patienten-Verhältnis): Welchen Herausforderungen unterliegt das Arzt-Patienten-Verhältnis derzeit, welchen bei der Nutzung eines Rektumchips und wie nehmen die Befragten die Einstellung der Patienten bezüglich genetischer Diagnostik und deren Informierten Einwilligung wahr?

Tabelle 2

[11] Zur besseren Lesbarkeit wird der von der KFO 179 angestrebte Test zur prätherapeutischen Klassifizierung von Patienten in eine Gruppe von Ansprechern und in eine Gruppe von Nichtansprechern auf die neoadjuvante RT/CT Rektumchip genannt. Der Name Rektumchip wurde in Anlehnung an Mikroarraychips gewählt, in deren Form die Forschungsarbeit der KFO in Zukunft Gestalt annehmen könnte. Diesbezüglich wird betont, dass ein solcher Test der KFO 179 bei der Durchführung dieser Arbeit noch nicht vorlag. Diese Benennung durch den Autor geschieht ausschließlich zum besseren Verständnis und dient dem Zweck der besseren Lesbarkeit.

Der Fragenkomplex 1 beinhaltet mit den Fragen zum positiv prädiktiven Wert und negativ prädiktiven Wert erstens einen Schwerpunkt hinsichtlich der beiden Prinzipien Nichtschädigung und Wohltun. Zweitens zielen die Fragen hinsichtlich des Umgangs mit Unsicherheit auf das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten sowie die Prinzipien des Wohltuns und der Nichtschädigung ab. Fragenkomplex 1 wird im Interviewleitfaden durch die Fragen F7 - F11 repräsentiert. Der Fragenkomplex 2 stellt das Autonomieprinzip hinsichtlich der derzeitigen Therapie und hinsichtlich einer zukünftigen Therapie anhand eines Rektumchips in den Vordergrund. Innerhalb des Interviewleitfadens wird er in erster Linie durch die Fragen F5, F6 und F19 - F24 abgebildet. Mit dem speziell auf das Arzt-Patienten-Verhältnis fokussierten Fragenkomplex 3 werden die vier Prinzipien wiederum im gleichen Maße aufgegriffen. Fragenkomplex 3 wird innerhalb des Interviewleitfadens durch die Fragen F12 - F16 sowie F22 und F24 abgedeckt.

3.3.2. Gegenstand der empirischen Studie: Die KFO 179

Die Ärzte und Forscher, die an der vorliegenden empirischen Studie teilnahmen, waren alle Mitarbeiter der klinischen Forschergruppe 179 (KFO 179). Die KFO 179 wurde Ende des Jahres 2007 in der chirurgischen Abteilung für Viszeralchirurgie an der Universitätsmedizin Göttingen gegründet. Das Ziel der Forschungsgruppe, die zum Zeitpunkt der empirischen Studie von Herrn Prof. Dr. Heinz Becker und Herrn Prof. Dr. B. Michael Ghadimi geleitet wurde, ist es mehr über die biologische Basis des individuellen Tumoransprechens bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen[12] (KRK) herauszufinden. Aufgrund der gewonnenen Informationen innerhalb der KFO sollen prädiktive Tests entwickelt werden, die es erlauben vorherzusagen, wie ein bestimmter Patient auf die mögliche Therapie ansprechen und ob er davon profitieren wird. Obwohl neue Therapien, wie die neoadjuvante RT/CT mit einem besseren Therapieergebnis verbunden sind (siehe 4.1.3), ist häufig nicht klar, warum einige Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom auf die RT/CT ansprechen und andere nicht. In einer Vorläuferstudie der KFO 179 konnten an einem Set von 23 Patienten signifikante Unterschiede des Genexpressionslevels bei 54 Genen zwischen den Patienten, die auf die neoadjuvante RT/CT angesprochen hatten und denen, die nicht angesprochen hatten, festgestellt werden. Das Tumorverhalten hätte anhand dieser Gene in 83% der Fälle richtig vorhergesagt werden können, mit einem positiv prädiktiven Wert von 0,78 und einem negativ prädiktiven Wert von 0,86 (Ghadimi et al. 2005). Die KFO 179 versucht dieses Genset von 54 Genen zu evaluieren, reproduzierbar zu machen und weitere Gene ausfindig zu machen, deren Expressionsverhalten eine Aussage über die Prognose des Patienten zulassen könnten. Im Rahmen dieser Arbeit konnte bereits erneut ein Zusammenhang von Genexpressionsprofilen und Tumoransprechen festgestellt werden (Liersch et al. 2009b).

[12] Das kolorektale Karzinom ist mit 36.300 Neuerkrankungen und 13.756 Todesfällen pro Jahr bezüglich Morbidität und Mortalität die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland (Husmann et al. 2010).

Sollten sich diese Ergebnisse zukünftig bestätigen lassen, könnte dies dazu führen, dass Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom *vor* Therapiebeginn auf Ansprechen oder Nichtansprechen der neoadjuvanten RT/CT getestet werden können.

Die KFO 179 setzt sich aus verschiedenen Teilprojekten zusammen, die nicht alle direkt mit der Genexpressionsanalyse zu tun haben. Sie stellt im Bereich der individualisierten Medizin durch genetische und molekulare Forschung ein innovatives Konzept interdisziplinärer Arbeit dar. Die Ergebnisse sind dabei von nationalem und internationalem Interesse medizinischer Forschung, wie durch die beiden Kongresse „1st International Meeting on Molecular-Based Treatment of GI-Cancer“ und „2nd International Meeting on Molecular-Based Treatment of GI-Cancer“ im September 2009 und im März 2013 gezeigt werden konnte. Das Ziel, welches von allen Subprojekten zusammen verfolgt wird, kann als eine Spezifizierung und Verbesserung der Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms anhand von prognostischen Markern beschrieben werden. Tabelle 3 zeigt die Zielsetzung und Arbeitsaufgaben der einzelnen Teilprojekte und deren Aufteilung zum Zeitpunkt der Befragung, die innerhalb der ersten Förderungsperiode der KFO 179 durch die DFG (2007-2010) stattfand. Der Test, der durch die Erstellung des Gen-Sets und die Information aus den anderen Teilprojekten entstehen soll und somit als das Motiv der KFO 179 angegeben werden kann, wird im Folgenden in Anlehnung an die zunehmend genutzten Mikroarraychips (siehe 4.1) als *Rektumchip* (siehe Tabelle 2 / Fußnote 12) bezeichnet.

Teilprojekte der KFO 179: 2007-2010

TP1	Erforschung des Gen-Sets, welches mit dem Ansprechen auf die Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms in Verbindung gebracht werden konnte. Forschungsmaterialien asservieren und pseudonymisieren.
TP2	Funktionelle Validierung der ermittelten Gene und Untersuchung der Korrelationen des veränderten Expressionsstatus und des veränderten Verhaltens von Krebszellen.
TP4	Untersuchung des Ansprechens von Tumoren auf verschiedene Therapien anhand bildgebender Verfahren durch Bestimmung des Tumorausmaßes im Immuno-Pet.
TP5a	Etablierung eines Biomarker-Sets zur weiteren Risikostratifizierung der Patienten hinsichtlich einer erneuten Malignommanifestation.
TP5b	Erforschung des Mismatch-repair Gens beim KRK.
TP6	Erforschung des Zusammenhangs von Toxizität der neoadjuvanten Therapie und des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie, Erstellung einer Risikozuweisung für Patienten Nebenwirkungen zu entwickeln und Untersuchung genetischer Variabilität der Patienten in verschiedenen Proteinen, welche an der Verarbeitung der Strahlenschäden oder der Verstoffwechselung der Chemotherapeutika beteiligt sind.
TP7	Erforschung der Rolle der IGF-Achse in Kombination mit anderen Wachstumsfaktor-Signalwegen bei der Resistenz oder des Ansprechens von KRKs auf eine neoadjuvante RT/CT.
TP8	Etablierung einer Biobank. Auswertung und Verwaltung biostatistischer Daten und Datenmangement.

Tabelle 3

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Befragten nach Berufserfahrung, Geschlecht, Teilprojekt und Expertentum. Die vorgenommene Unterteilung in Ärzte und Forscher ergibt sich aus der unterschiedlichen Ausbildung der Befragten und durch ihre Angaben zu ihrer derzeitigen Tätigkeit. Einige der Befragten gaben an, dass sie zwar eine medizinische Ausbildung haben, sich derzeit jedoch mehr mit der medizinischen Forschung als mit der medizinischen Behandlung auseinandersetzten. Diese Personen wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls der Gruppe der Forscher zugerechnet

Unterteilung der Interviewten nach verschiedenen Kriterien

Berufserfahrung in Jahren	<5 Jahre:4	>5 Jahre:4	>10 Jahre:7	>20 Jahre: 3	>30 Jahre: 1
Expertentum	5 Forscher	14 Ärzte			
Geschlecht	17 Männer	2 Frauen			
Teilprojekte(a)[13]	TP1: 4	TP2: 3	TP4: 2	TP5a: 3	TP5b: 2
	TP6: 4	TP7: 2	TP8: 2		
Teilprojekte(b)[14]	TP1: 12	TP2: 7	TP4: 6	TP5a: 5	TP 5b: 6
	TP6: 14	TP7: 7	TP8: 8		

Tabelle 4

3.3.3. Durchführung der Qualitativen Interviewstudie

Im Rahmen der Arbeit wurden Interviews mit 19 Mitarbeitern der KFO179 durchgeführt. Die Interviews wurden vom Autor Arndt Heßling mit der Unterstützung von Frau Prof. Dr. Silke Schicktanz zwischen Juni 2009 und Januar 2010 geleitet. Es wurden 22 Mitarbeiter der KFO 179 gefragt, ob sie für ein Interview zu Verfügung stünden, das sich mit der Frage beschäftigt, welche bioethischen Überlegungen mit der Einführung von Genexpressionsanalysen und pharmakogenetischen Tests bei der Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verbunden sein könnten. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle Teilprojekte durch die durchgeführten Interviews erfasst wurden. Doktoranden, welche noch keinen Abschluss hatten, wurden nicht in die Interviewstudie einbezogen. Die Teilnahme an den Interviews war freiwillig. Alle angefragten Mitarbeiter der KFO 179 sagten zu. Aufgrund von Krankheiten und zeitlichen Problemen wurden letztlich jedoch nur 18 Interviews mit 19 Interviewpartnern (ein Doppelinterview) durchgeführt.

3.3.3.1. Datenerfassung und Transkription

Die Mehrzahl der Mitglieder der KFO 179, die nach der Möglichkeit für einen Interviewtermin gefragt wurden, hatte nur wenig Zeit, um für ein Interview zur Verfügung zu stehen. Die Datenerhebung zog sich über 7 Monate hin und es wurden 17 Mitarbeiter und 2 Mitarbeiterinnen der KFO 179 interviewt, welche entweder innerhalb der Forschung und / oder in der klinischen Behandlung tätig waren. Alle 18 Interviews wurden persönlich durchgeführt, an Orten, die sich die Teilnehmer ausgesucht hatten. Die meisten der Interviews fanden zwischen 8.00 und 18.00 Uhr während des normalen Klinikbetriebs

[13] Befragte Mitarbeiter der verschiedenen Teilprojekte (Mehrfachnennung)
[14] Damalige Mitarbeiterzahl der verschiedenen Teilprojekte (Mehrfachnennung)

innerhalb von Räumen des Universitätsklinikums Göttingen statt. Die Interviews dauerten zwischen 40 und 90 Minuten und wurden mit der Zustimmung der Teilnehmer mit einem Aufnahmegerät aufgezeichnet. Die Audiodateien, die im Rahmen der Interviews entstanden, wurden pseudonymisiert und anschließend vollständig transkribiert.

Bei der Transkription der Interviews wurde darauf geachtet, dass alle gesprochenen Informationen vollständig pseudonymisiert wurden. Nachdem alle Interviews abgeschlossen waren, wurden den 19 Interviewteilnehmern die Pseudonyme KFO 1 - KFO 19 zugeteilt. Das Gesprochene der Teilnehmer wurde verschriftlicht. Dabei waren vier verschiedene Arten der Verschriftlichung möglich: Standardorthographie, literarische Umschrift, eye dialect und phonetische Umschrift[15]. Die Transkription der durchgeführten Interviews beschränkte sich auf die Standardorthographie. Diese orientiert sich an der schriftlichen Sprache und macht das Transkribieren einfach und effizient. Die „dabei entstehenden Ungenauigkeiten hinsichtlich der Trennung phonetischer und orthographischer Kriterien werden wegen der leichteren Lesbarkeit des Transskripts im Vergleich zu einer phonetischen Umschrift in Kauf genommen“ (Selting et al. S.7). Besonderheiten der Sprache, wie das Auslassen von Lauten oder die Angleichung aufeinander folgender Laute werden hierbei vernachlässigt. Für die Analyse der Expertenmeinungen wurden diese Aspekte als irrelevant erachtet. Die bei der Transkription berücksichtigten Empfehlungen von O´Connell und Kowal für Transkriptionen von Gesprächen sind in Tabelle 5 aufgeführt (O´Connell und Kowal 1995).

Transkriptionsempfehlungen gemäß O´Connell und Kowal

Es sollten nur solche Merkmale des Gesprächsverhaltens transkribiert werden, die auch tatsächlich analysiert werden.
Um die Eindeutigkeit von Notationszeichen zu sichern, sollten Buchstaben für die Darstellung verbaler Merkmale von Äußerungen und Interpunktionszeichen nur in ihrer gebräuchlichen Funktion verwendet werden.
Subjektive Wahrnehmungen und / oder Kategorisierungen von Transkribierenden sollten nicht als objektive Messung notiert werden.
In einem Transskript soll deutlich erkennbar zwischen Beschreibungen, Erklärungen, Anmerkungen und Interpretationen unterschieden werden.
Bei der Analyse von Transskripten soll berücksichtigt werden, dass Transkribierende als Sprachnutzer nicht selten unzuverlässig transkribieren. Daher müssen die Audiodaten für einen bestimmten Zeitraum als Sicherheit und zur Wiederprüfung erhalten bleiben.

Tabelle 5

[15] Die literarische Umschrift berücksichtigt sprachliche Abweichungen wie etwa in der Elision von *„e“* in *„gehn“* für *„gehen“* oder in der Assimilation *„haste“* für *„hast du“*. Durch den eye dialect soll die Umgangssprache möglichst lautgetreu abgebildet werden, wie etwa bei *„askche“* für *“asked you“*. Nach internationalem phonetischen Alphabet wird bei der phonetischen Umschrift eine mündliche Äußerung in phonetisch-phonologischen Kategorien dargestellt, etwa bei *„[ge:n]* für *„gehn“* (Kowal und O´Connell 2003).

Hinsichtlich der Berücksichtigung der Empfehlungen ergaben sich keine besonderen Probleme. Längere Satzpausen, Wiederholungen, unvollständige Sätze. Auf Wunsch einzelner Interviewteilnehmer wurden Audiodateien direkt nach der Transkription gelöscht.

3.3.3.2. Datenstrukturierung und Datenanalyse

Die Auswertungskategorien und Auswertungsinstrumente für das Leitfadeninterview, das wie bei dieser Studie im Sinne einer qualitativen Forschung konzipiert und geführt wurde, entstanden, wie bei Schmidt angeführt, in der Auseinandersetzung mit dem gewonnenen Material (Schmidt 2003) unter Berücksichtigung des aufgrund der ethischen Fachdebatte konstruierten Interviewleitfadens. Auf diese Weise wurde erreicht, dass eine der offenen Fragetechnik angemessene Auswertung des Materials mit nicht vorfixierten Themenkatalogen durchgeführt werden konnte, da sich diese nur in geringerem Umfang vor der Erhebung entwerfen lassen (Schmidt 2003). Dem Entwurf von bestehenden Themenkatalogen wurde indes soweit Rechnung getragen, als dass Kodierungen nicht vollständig frei anhand des Materials entwickelt, sondern gleichzeitig unter Berücksichtigung des zugrunde liegenden Leitfadens erarbeitet wurden. Dabei besteht der Grundgedanke der qualitativen Inhaltsanalyse weiter darin, deren Systematik für qualitative Analyseschritte beizubehalten, ohne vorschnelle Quantifizierungen vorzunehmen (Mayring 2003). Die Auswertungsstrategie, die bei der Analyse des Leitfadeninterviews verfolgt wurde, enthält mehrere Schritte: Zunächst wurden in der Auseinandersetzung mit dem Material sogenannte Kodierungen für die Strukturierung und Auswertung gebildet (Codes 1. Ordnung). Diese wurden in einem zweiten Schritt erprobt, überarbeitet und verfeinert (Codes 2. Ordnung). Mit Hilfe der Codes 2. Ordnung ging es weiter darum, das gesamte Material zu kodieren. Aufgrund der Kodierung wurden dann Übersichten erstellt, die im letzten Auswertungsschritt eine Grundlage zur Auswahl einzelner Fälle für die vertiefende Einzelfallanalyse darstellten. Diese werden im Ergebnisteil (siehe 5.) mit Hilfe der aus dem Material gebildeten Auswertungskategorien (siehe Tabelle 9) analysiert.

Für die Bildung der Auswertungskategorien wurde das Material, in diesem Falle die vollständig und wörtlich transkribierten Interviews, intensiv und wiederholt durchgelesen, kodiert und reduziert. Hierbei wurde, wie von Schmidt empfohlen, computerunterstützt gearbeitet. Das hierzu verwendete Programm war Atlas.ti. Beim ersten Arbeitsgang wurden die verschiedenen Interviews noch nicht vergleichend betrachtet, sondern die einzelnen im Interview vorkommenden Themen und Aspekte notiert. Jedoch wurden Ähnlichkeiten und Unterschiede für die kommenden Auswertungsschritte bereits festgehalten. Parallel dazu wurden, basierend auf der Grundlage der entworfenen Fragenkomplexe (siehe 3.3.1) des Interviewleitfadens und der in den Interviews aufgeworfenen Themen, Kodierungen in Form der Codes 1. Ordnung formuliert. Es wurden Definitionen für die verschiedenen Codes 1.

Ordnung erstellt, die eine eindeutige Zuordnung des Interviewmaterials bei dem Kodieren mit den Codes 1. Ordnung ermöglichen sollten. Des Weiteren wurden während des Kodierens Ankerbeispiele aus dem Interviewmaterial entnommen und den jeweiligen Codes 1. Ordnung zugeordnet, um eine fortgehende Orientierung beim Kodieren zu erlauben. Neben der Definition der Codes und der Nutzung von Ankerbeispielen wurde außerdem ein Kodierleitfaden erstellt. In diesem wurden Regeln formuliert, anhand derer Problemen der Abgrenzung zwischen verschiedenen Codes begegnet wurden. Tabelle 6 zeigt die alphabetisch sortierten Codes 1. Ordnung, welche nach mehrmaligem Lesen des Materials in Zusammenhang mit dem Interviewleitfaden erstellt und auf das Interviewmaterial angewendet wurden. Die Codes 1. Ordnung haben somit sowohl einen deduktiven wie auch induktiven Charakter.

Codes 1. Ordnung

Arzt-Patienten-Verhältnis
Aufklärung und Öffentliche Transparenz
Chancen und Potentiale
Interdisziplinarität
Kosteneinsparungen
Kritik am Rektumchip
Risiken und Gefahren
Umgang mit genetischen Daten
Umgang mit Unwissenheit und Unsicherheit
Validität genetischer Tests

Tabelle 6

Im folgenden Schritt wurden Unterkodierungen erarbeitet (Codes 2. Ordnung), die es ermöglichen sollten, bei der weiteren Sichtung des Materials eine feinere Kodierung zu erzielen. Dadurch wurde die Arbeit, wie von Mayring empfohlen, entscheidend strukturiert und präzisiert (Mayring 2003). Anhand der Codes 2. Ordnung wurden alle Interviews einzeln mit Hilfe des Computerprogramms Atlas.ti kodiert. Die Codes 2. Ordnung wurden in diesem Schritt auf das Material selbst angewandt. Tabelle 7 zeigt alle Codes 2. Ordnung, welche auf das Material angewandt wurden. Auch für die Codes 2. Ordnung wurden Definitionen erstellt und Ankerbeispiele aus dem Interviewmaterial entnommen, die den jeweiligen Codes 2. Ordnung zugeordnet wurden, um eine fortgehende Orientierung beim Kodieren zu ermöglichen. Des Weiteren wurde der Kodierleitfaden aufgrund der Codes 2. Ordnung

angepasst und präzisiert. Da die Codes 2. Ordnung eine Spezifizierung und Verfeinerung der Codes 1. Ordnung darstellen, sind auch diese sowohl deduktiver als auch induktiver Natur.

Codes 2. Ordnung

Aktuelle Behandlungsproblematik des Rektumkarzinoms
Arztmeinung zur Patientensituation
Arzt-Patienten-Kommunikation: Aufklärung
Arzt-Patienten-Kommunikation: Veränderungen
Arzt-Patienten-Kommunikation: Zukünftiger Test
Arzt-Patienten-Verhältnis und Autonomie
Bedeutung des Rektumchips für den Arzt
Bisherige Therapie: Qualität
Bisherige Therapiewahl: Einzelentscheidungen
Bisherige Therapiewahl: Güte der Diagnostik
Bisherige Therapiewahl: Randomisierung
Bisherige Therapiewahl: Standardisierte Therapie
Bisherige Therapiewahl: Übertherapie
Bisherige Therapiewahl: Untertherapie
Brustkrebs
Datenschutz: Arztverhalten
Datenschutz: Patientenverhalten
Die Rolle des Arztes in der klinischen Studie
Die Rolle des Patienten in der klinischen Studie
Gesundheitsversorgung und Kostenfaktoren
Individualisierung
Interdisziplinäre Arbeit: Innerhalb der KFO
Interdisziplinäre Arbeit: Innerhalb der KFO – Ethik
Interdisziplinäre Arbeit: Klinikalltag
Interdisziplinäre Arbeit: Zukunft

Klinische Forschung vs. Klinische Betreuung
Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie
Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie
Öffentliche Transparenz
Patientenverständnis der Diagnose, der Therapie und der Forschung
Persönliche Äußerungen der Mitarbeiter zu Therapie und Rektumchip
Pharmakogenetik
Qualitätsaspekte der gegenwärtigen Forschung: Allgemein
Qualitätsaspekte der gegenwärtigen Forschung: Genetik
Qualitätsaspekte der gegenwärtigen Forschung: KFO Studie
Qualitätsaspekte der gegenwärtigen Forschung: Studien
Qualitätsaspekte der gegenwärtigen Forschung: Tumorerkrankungen
Rektumchip im Arzt-Patienten-Verhältnis
Stellungnahmen zu prädiktiven Gentests
Test für Nichtbehandlung
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Akzeptanz des Tests
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Güte des Tests
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Konsequenzen der Grunderkrankung
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Pro Behandlung
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Pro Toxizitätsvermeidung
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Stellenwert im Klinikalltag
Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Sensitivität vs. Spezifität
Umgang mit informierten Patienten
Umgang mit Wahrscheinlichkeiten
Vorteile für Studienpatienten

Tabelle 7

Die anhand der Codes 2. Ordnung kodierten Interviewabschnitte wurden anschließend in ihrer Informationsfülle reduziert. Diese beiden Arbeitsschritte dienten dazu, sich auf wesentliche Inhalte konzentrieren zu können und sie für die Analyse des Materials

zugänglich zu machen. Mit den 50 verschiedenen Codes 2. Ordnung wurde darauf geachtet, anhand einer differenzierten Kodierung den Informationsverlust im Vorhinein so gering wie möglich zu gestalten. Im Folgenden soll ein Beispiel zeigen, wie kodierte Textpassagen bearbeitet wurden, damit ihre Inhalte in Einzelfallanalysen untersucht werden konnten:

Die folgenden 4 Zitate wurden unter dem Code 2. Ordnung: *Umgang mit Unsicherheit des zukünftigen Chips: Pro Behandlung* kodiert.

KFO 1: Ich glaube es ist schlimmer, wenn man sagt: Er ist ein Non-Responder, aber er ist in Wirklichkeit ein Responder. …Weil ich ihm dann Therapie vorenthalte. Wenn ich denke, er ist ein Responder und ich ihn therapiere, er aber in Wirklichkeit ein Non-Responder ist, gut, dann kassiert er die Nebenwirkungen. Aber ich glaube, damit tut man dem Patienten eher einen Gefallen.

KFO 2: Das ist echt schwer. Da kann ich ihnen keinen Cut-Off geben. Was wir hier immer für uns diskutieren, ist, was wir lieber in Kauf nehmen würden. Ob ein Patient oder der Tumor des Patienten auf die Therapie anspricht, wir denken, er tut es nicht und der Patient bekommt mehr Therapie, als er eigentlich gebraucht hätte, also eine Übertherapie, dann ist das etwas, womit ich besser leben könnte. So würde ich das persönlich bei mir auch wollen. Aber ich kann Ihnen jetzt nicht sagen ab wann. So oder so. Das ist aber schwierig.

KFO 11: Ich denke, jemandem die neoadjuvante Vortherapie sozusagen vorzuenthalten, obwohl es gar nicht hätte sein müssen, wäre, glaube ich fatal. Also sozusagen, wenn jemand falsch als Nicht-Responder klassifiziert wird. Ich denke, dass wäre der Super-GAU.

KFO 12: Also man hat, glaube ich, nicht so viel Angst davor, den einen überzutherapieren, sondern den anderen unterzutherapieren. Und das ist natürlich immer problematisch, weil man im Einzelfall nie wissen wird, wie wäre es gelaufen, wenn man ihn doch vortherapiert hätte. Wäre es dann besser gelaufen, wäre es schlechter gelaufen, also das ist schon problematisch.

Die Aussagen wurden paraphrasiert, generalisiert und schließlich reduziert (siehe Tabelle 8). Der Schritt der Paraphrasierung bestand aus der Streichung weniger oder nicht inhaltsreicher Informationen wie Wiederholungen oder Ausschmückungen und der Textübertragung in eine einheitliche Sprachebene. Der anschließende Schritt der Generalisierung wurde genutzt, um die Paraphrasen auf ein Abstraktionsniveau zu bringen. Bei der Generalisierung galt es bereits einen direkten Bezug auf die zu untersuchenden Annahmen herzustellen. Im dritten Schritt wurde eine Reduktion des Materials vorgenommen, indem inhaltsgleiche Informationen zusammengefasst bzw. gestrichen wurden. Unter der Zuhilfenahme theoretischer Vorannahmen wurden nur Informationen übernommen, die von zentralem Inhalt schienen. Die entstandenen Reduktionen dienten dazu, die Auswertungskategorien aufzubauen. Die auf diese Weise gewonnenen Reduktionen wurden beim erneuten Durchlesen des Interviewmaterials sinngemäß überprüft.

Paraphrasierung, Generalisierung und Reduktion der Interviewaussagen

KFO	Paraphrase	Generalisierung	Reduktion
1	Man tut den Patienten eher damit einen Gefallen, wenn sie falsch als Responder erkannt werden, als dass sie falsch als Non-Responder erkannt werden.	Für das Patientenwohl ist eine Übertherapie akzeptabler als eine Untertherapie.	Im Zweifel ist die Übertherapie anzustreben. Vorenthaltung aufgrund von Fehlergebnissen: schlimmstes Szenario. Interner Austausch über Bedeutung der Gütekriterien des Tests. Angst zu wenig zu therapieren.
2	Schwer zu beantworten. Diskussion innerhalb der Forschergruppe. Im Zweifelsfall lieber eine Übertherapie durchführen. Auch bei eigener Erkrankung lieber Übertherapie.	Wichtige Gruppendiskussion über den Konflikt. Im Zweifelsfall Übertherapie. Selbst würde auch eine Übertherapie bevorzugt werden.	
11	Vorenthaltung der neoadjuvanten Therapie aufgrund einer falschen Klassifizierung wird im übertragenen Sinne verglichen mit dem größten anzunehmenden Unfall.	Fehlerhafte Klassifizierungen als Nichtansprecher sind nicht zu akzeptieren.	
12	Eher nicht so viel Angst davor zu viel Therapie anzuwenden, als zu wenig. Entscheidung bleibt im Einzelfall schwierig.	Weniger Angst vor Übertherapie als vor Untertherapie.	

Tabelle 8

Anschließend wurden die Reduktionen neben wörtlichen Zitaten der Interviewten genutzt, um in Form von sechs verschiedenen Auswertungskategorien (siehe Tabelle 9) die als medizinethisch relevant erachteten Inhalte der Interviews im Ergebnisteil aufzugreifen, strukturiert zusammenzufassen und zu analysieren. In den eckigen Klammern, die innerhalb der Zitate in Kapitel 5 genutzt werden, befinden sich Texteinschübe des Autors. Sie wurden bei der Auswertung des Interviewmaterials genutzt, um den Sinn der Aussagen aufrecht zu erhalten sowie grammatikalische Fehler des transkribierten Interviewmaterials zu verbessern, um eine bessere Lesbarkeit zu ermöglichen. Die Nutzung von drei aneinandergereihten Punkten zeigt in dem zitieren Interviewmaterial eine Kürzung des jeweiligen Zitats an. Auch diese Maßnahme soll der besseren Lesbarkeit und dem besseren Textverständnis dienen. Im Diskussionsteil werden, die in dem Ergebnisteil anhand der Auswertungskategorien analysierten Aussagen der Ärzte und Forscher unter der Zuhilfenahme der Prinzipienethik und der assoziierten medizinethischen und sozialwissenschaftlichen Diskussion, besprochen.

Auswertungskategorien

Derzeitige Therapiesituation und Forschungsmotivation
Bedeutung des negativ und positiv prädiktiven Wertes eines zukünftigen Rektumchips
Umgang mit Unsicherheit und Wahrscheinlichkeiten
Aufklärung und Autonomie des Patienten
Mögliche Beeinflussung des Arzt-Patienten-Verhältnisses
Datenschutz

Tabelle 9

Die Auswertung und Interpretation des Materials geschah folglich anhand eines Kategoriensystems, welches sowohl theoriegeleitet und somit deduktiv als auch durch die spätere Analyse des Materials induktiv erarbeitet wurde. Als heuristisches Mittel der Vergegenständlichung wurden dabei die vier Prinzipien der biomedizinischen Ethik von Beauchamp und Childress genutzt.

4. FORSCHUNGSSTAND

Das Kapitel 4 befasst sich mit dem Forschungsstand der medizinisch-biologischen Forschung (4.1), dem Forschungsstand der medizinethischen und sozialwissenschaftlichen Forschung (4.2.1 - 4.2.3) und den moralischen Konfliktsituationen, die durch den Einsatz eines Rektumchips entstehen könnte(4.2.4), die anhand der Prinzipien von Beauchamp und Childress erarbeitet wurden. Im Kapitelabschnitt 4.1 sollen zunächst zentrale Begriffe erklärt werden, die in einem engen Zusammenhang mit der derzeitig postulierten individualisierten Medizin stehen. Des Weiteren sollen Beispiele der individualisierten Medizin vorgestellt werden. Anschließend soll auf die Erkrankung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms und auf die klinische Forschergruppe KFO 179 eingegangen werden, die versucht, die Therapie dieser Erkrankung zu individualisieren.

4.1. Stand der medizinisch-biologischen Forschung

Tumorerkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Etwa 25-30% der Todesfälle in Deutschland sind auf Krebserkrankungen zurückzuführen. Im Jahr 2006 lag die geschätzte Anzahl an Krebsneuerkrankungen in Deutschland bei 426.800 Männern und Frauen. Im selben Jahr sind 210.930 Männer und Frauen in Deutschland an einer Krebserkrankung gestorben (Husmann et al. 2010). Hinsichtlich onkologischer Erkrankungen sind in Ländern mit hoch entwickelten Gesundheitssystemen zwei Trends zu beobachten, zum einen eine zunehmende Inzidenz und zum anderen eine sinkende Mortalität. Die Zunahme der erfassten Neuerkrankungen kann durch eine frühere und

verbesserte Diagnostik erklärt werden, während die rückläufigen Mortalitätsraten aus kontinuierlich verbesserten Behandlungsmethoden und neuen Arzneimitteln resultiert (Gundermann et al. 2010). Von der insgesamt verbesserten Therapie profitieren jedoch nicht alle Patienten im gleichen Maße, denn teilweise zeigen Tumorerkrankungen ein sehr heterogenes Ansprechen auf ein und dieselbe Therapie. Behandlungen, die bei einem Patienten zu einer exzellenten Langzeitprognose führen, sind in anderen Fällen von einer weitgehenden Therapieresistenz (Liersch et al. 2010) und keiner Verbesserung der Krankheitsprognose gekennzeichnet. In diesem Zusammenhang propagiert die aktuelle Forschung in der Onkologie vermehrt die Möglichkeiten und den Nutzen einer Individualisierung der Medizin. Der Begriff einer individualisierten Medizin ist in diesem Kontext als eine *präzisere* Medizin zu verstehen. Durch die genauere molekulargenetische Testung individueller Unterschiede zwischen Patienten und der beispielsweise damit verbundenen unterschiedlichen Aktivität von Enzymen und Transportern wird versucht die Patienten, abhängig von der über sie gewonnenen Information, einer nebenwirkungsarmen und erfolgreichen Therapie zuzuführen. Individualisierte Medizin ist in diesem Zusammenhang also nicht als vollständig neuer Ansatz der Therapie von Patienten anzusehen. Es werden lediglich immer spezifischere Diagnose- und Therapieverfahren bis hin zur Untersuchung großer Teile des menschlichen Genoms eingesetzt, um die Therapieziele zu verwirklichen oder ihnen näher zu kommen. Bei der Literaturrecherche in der Online-Bibliothek der U.S. National Library of Medicine lässt sich feststellen, dass in den letzten Jahren ein Trend zur Nutzung des Begriffes der individualisierten Medizin entstanden ist. Während sich in der Online-Bibliothek insgesamt 2628 Publikationen zu den Themen „*individualisierte Medizin“* oder „*personalisierte Medizin“* (Suche: „personalized medicine“ or „individualized medicine“) finden lassen, stammen 2006 davon aus den letzten drei Jahren und 917 aus dem letzten Jahr (Stand 21.07.2011). Bei einer genaueren Recherche kann man feststellen, dass Publikationen, in denen diese Begriffe benutzt werden (Suche: „personalized medicine“ or „individualized medicine“ and oncology), häufig Bezug auf die onkologische Forschung nehmen (248 der insgesamt 2628 Publikationen und 106 der 917 Publikationen im letzten Jahr). Des Weiteren zeigt sich bei der Recherche, dass die Publikationen eng mit dem Thema der genetischen Forschung (Suche: „personalized medicine“ or „individualized medicine“ and genetics) einhergehen (1391 der insgesamt 2628 Publikationen bzw. 386 der 917 Publikationen). Viele der Publikationen, die Bezug auf eine individualisierte bzw. eine personalisierte Medizin nehmen, beziehen sich dabei direkt auf die beiden Hauptmodalitäten der tertiären Prävention anhand genetischer Tests. Dies sind, wie bereits in der Einleitung erwähnt, zum einen pharmakogenetische Tests (516 der insgesamt 2628 Publikationen) (siehe 4.1.1) und zum anderen Genexpressionsanalysen (281 der insgesamt 2628 Publikationen) (siehe 4.1.2).

Der Vollständigkeit halber soll nun kurz die biologische Grundlage der Forschung zur individualisierten Medizin erklärt werden. Die menschliche DNS ist das Trägermolekül der menschlichen Erbinformation. Das menschliche Genom besteht aus ungefähr 3,2 x 10^9 Basenpaaren der Desoxyribonukleinsäure (DNS). Zwei menschliche Individuen, die nicht miteinander verwandt sind, unterscheiden sich in weniger als 0,1 % ihrer DNS. Ausgehend von einer Anzahl von 3,2 x 10^9 Basenpaaren unterscheiden sie sich in 1-10 Millionen Basenpaaren. Die Bausteine der DNS werden Nukleotide genannt. Unterschiede innerhalb der DNS zweier Individuen bestehen somit durch eine unterschiedliche Abfolge von Nukleotiden. Diese Unterschiede werden ausgehend von der genetischen Information, die alle Menschen teilen, als Mutationen bezeichnet. Tragen mehr als 1% der Bevölkerung einer Population die gleiche Mutation an einer bestimmten Stelle der DNS, wird diese als *single nucleotid polymorphism* (SNP) bezeichnet. Heutzutage geht man davon aus, dass zwischen SNPs und individueller Reaktion auf Medikamente ein bedeutender Zusammenhang besteht. SNPs spielen jedoch höchstwahrscheinlich nicht nur eine sehr wichtige Rolle bezüglich des unterschiedlichen Ansprechens von Patienten auf Medikamente, sondern auch, wenn Tumorzellen unterschiedlich auf Chemotherapie oder Strahlentherapie reagieren (Azria et al. 2008). Die meisten Krebserkrankungen entstehen aufgrund von Mutationen innerhalb der DNS. Diese Mutationen werden auch dafür verantwortlich gemacht, wie gut oder schlecht die Tumorzellen auf eine applizierte Therapie ansprechen. Durch die gezielte Erforschung genetischer Variationen erhofft man sich ein besseres Verständnis über individuelle Krankheitsentstehung und Medikamentenwirkungen zu erhalten. Wenn bestimmte genetische Polymorphismen mit der Medikamentenwirkung oder Krankheitsentwicklung in Zusammenhang gebracht werden könnten, könnte dies dazu genutzt werden, Patienten anhand dieser Informationen zu klassifizieren. Parameter könnten dabei beispielsweise das Risiko für das Wiederauftreten einer Tumorerkrankung oder ein verzögerter sowie beschleunigter Um- und Abbau eines Medikamentes sein. Der Begriff einer individualisierten Medizin bezeichnet folglich die Einordnung von Patienten und Erkrankungen anhand ihres individuellen genetischen Profils. Im Prinzip bildet diese *individualisierte Medizin* dabei lediglich eine Diagnose anhand genetischer Unterschiede ab. Durch die Vielzahl der gleichzeitig untersuchbaren Gene stellt dieser Ansatz eine neue Möglichkeit dar, multifaktorielle Erkrankungen wie Krebs und Herz-Kreislauferkrankungen besser zu untersuchen. Dies hängt damit zusammen, dass man bei diesen Krankheiten von einer Vielzahl von Genen ausgeht, die mit der Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht werden können.

4.1.1. Pharmakogenetik

Die Idee einer gezielten Therapie anhand genetischer Variationen ist nichts wesentlich Neues. Die Erkenntnis, dass einzelne Polymorphismen zu unterschiedlichen Arzneimittelreaktionen führen können, führte bereits in den 1960er Jahren zur Etablierung des medizinischen Fachbereichs der Pharmakogenetik (Evans und Relling 1999, Meyer 2004, Bhasker und Hardimann 2010). Die Ziele, welche häufig mit dem Fortschritt der Pharmakogenetik in Verbindung gebracht werden, lassen sich vor allem den drei Bereichen: Forschung, Entwicklung und der Anwendung pharmakogenetischer Tests zuordnen. Einerseits sollen optimierte Medikamente und die Ursache für Krankheitsgrundlagen gefunden werden. Anderseits sollen Medikamente sicherer und effizienter werden (Hopkins et al. 2006). „Angetrieben durch die Fortschritte der Genomforschung - und nicht zuletzt wohl auch von dem Bedarf an praktischen Anwendungen für das Humangenomprojekt[16] (HGP) weckt die Pharmakogenetik hochgesteckte Erwartungen“ (Kollek 2004 S.11). In den vergangenen Jahren konnten immer mehr genetische Polymorphismen entdeckt werden, welche teilweise mit schweren Nebenwirkungen bei bestimmten Medikamenten in Verbindung gebracht werden konnten (Steiner et al. 2005, Shahrokni et al. 2009). Dies hat dazu geführt, dass bereits an einigen Kliniken vor der Behandlung mit bestimmten Medikamenten eine Untersuchung auf die jeweiligen Polymorphismen stattfindet, um den einzelnen Patienten nicht unnötig schweren Nebenwirkungen auszusetzen. Die Anwendung pharmakogenetischer Tests in der Praxis steht bis jetzt jedoch in keinem Verhältnis zu dem Forschungsaufwand, welcher in der bisherigen Grundlagenforschung bezüglich des menschlichen Genoms betrieben wird. Eine Studie, die sich mit dem möglichen Einsatz pharmakogenetischer Tests im Zusammenhang mit der Applizierung von Chemotherapeutika beschäftigte, stellte ein Fünf-Stufen-Modell hinsichtlich des Forschungsstandes derzeitiger pharmakogenetischer Projekte auf. Unterschieden wurden folgende fünf Stufen: 1. Feststellung der Rolle von Genen bei der Arzneimittelreaktion, 2. Screening und Identifizierung von genetischen Markern, 3. Validierung genetischer Marker, 4. Klinische Anwendung und 5. Ökonomischer Effekt der Pharmakogenetik. Dabei kam man zu dem Schluss, dass sich derzeit der Hauptteil der Forschung auf der zweiten und dritten Stufe bewegt und nach wie vor ein großer Mangel an pharmakogenetischen Tests für häufig verwendete Chemotherapeutika besteht (Huang und Ratain 2009). Das Problem der Umsetzung von Grundlagenforschung in pharmakogenetische Tests, die in der klinischen

[16] Die Ziele des 1990 in den USA gegründeten HGPs waren 1. alle menschlichen Gene zu identifizieren, 2. die Sequenz der menschlichen DNS zu determinieren, 3. Datenbanken und Datenanalysen für die Ergebnisse zu schaffen und 4. die ethischen, rechtlichen und sozialen Belange des HGPs zu ermitteln. Die Ergebnisse dieses Projektes sollen einen Beitrag zur Forschung hinsichtlich der Evolution des Menschen, der Entstehung von Krankheiten und dem Zusammenhang von Umweltbedingungen und menschlicher Vererbung leisten (Venter et al 2001). Im Jahre 2001 wurde schließlich fünf Jahre vor dem geplanten Studienende die erfolgreiche Sequenzierung des menschlichen Genoms bekanntgegeben.

Praxis angewendet werden können, bezieht sich dabei nicht nur auf den Fachbereich der Onkologie. Bislang gibt es nur eine sehr überschaubare Anzahl pharmakogenetischer Tests, die im klinischen Alltag Anwendung finden. Die Prognose „By 2010, personalized medicine should be in place“ (Kollek 2004 S.11), welche 2001 von Liggett in Bezug auf die Realisierung der Versprechen der Pharmakogenetik geäußert wurde (Liggett 2001), hat sich bis jetzt nicht bewahrheitet. Allerdings wurde auch schon am Anfang der 2000er Jahre angemahnt, dass es wichtig sei, die Ansprüche an die Pharmakogenetik realistisch zu bewerten, da die Weiterentwicklungen von gezielteren und effektiveren Therapien weiterhin einen mühsamen Weg darstellen werde (Lindpaintner 2002).

4.1.2. Genexpressionsanalysen

Auf der Basis der Informationen, welche durch die Arbeit des HGPs gewonnen wurden, steht aktuell vor allem die Genexpression der menschlichen Zellen im Mittelpunkt des Interesses. Bei der Genexpression handelt es sich um die zelluläre Biosynthese eines spezifischen Genprodukts, wie beispielsweise RNA oder Proteine (Bach et al. 2004). Mit der Hilfe von Genexpressionsanalysen, die auf der Mikroarraytechnologie[17] beruhen, kann man heute nicht nur Informationen über die Gene einer Zelle erhalten, sondern auch die Zellaktivität unter verschiedenen Bedingungen untersuchen. Genexpressionsanalysen ermöglichen somit eine qualitative und quantitative Aussage über die Aktivität von Genen (Schade et al. 2007).

Die quantitative und qualitative Analyse kann dabei Expressionsunterschiede in Bezug auf eine Referenzzelle untersuchen. Somit kann beispielsweise die Expression von stimulierten und nicht stimulierten Zellen (Ciraci et al. 2010) sowie von Wildtyp- und Mutantenzellen (Zhang et al. 2010) verglichen werden. Weiterhin kann auch die Expression von Tumorzellen eines Patienten mit denen eines anderen verglichen werden, um ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie genetisch zu begründen. Die Expressionsanalysen dienen häufig dazu, die Menge an generierter mRNA zu untersuchen, welche eine Zelle in bestimmten Situationen produziert. Aus der gestiegenen oder gesunkenen Exprimierung einer mRNA kann auf die Synthetisierung und den Bedarf eines Proteins geschlossen werden, welches durch die betreffende mRNA kodiert wird. Eine gestiegene Menge an mRNA in einer Krebszelle, die für einen bestimmten Rezeptor in der Zelle kodiert, könnte auf

[17] Die Mikroarraytechnologie beruht auf der Hybridisierung von Nukleinsäuren. Dabei lagern sich komplementäre Nukleinsäure-Einzelstränge spezifisch aneinander. Auf den Objektträger, den sogenannten Mikroarraychip, werden dafür Proben der DNS mit einer bekannten Sequenz aufgebracht (Schober 2002). Diese auf dem Mikroarray in fester Position aufgebrachten DNS-Stränge von unterschiedlicher Basenlänge werden *Probes* genannt. Aus dem Gewebe, welches mit einem Mikroarray untersucht werden soll, werden Nukleinsäuren gewonnen. Diese stellen die sogenannten *Targets* dar. Vor der Hybridisierung werden die Target-Nukleinsäuren mit fluoreszierendem Farbstoff markiert. Durch einen Scanner kann nach der Hybridisierung von Probes-Nukleinsäuren und Target-Nukleinsäuren die Intensität der Fluoreszenz der einzelnen Testfelder gemessen werden (Schober 2002). Auf diese Weise kann man das Vorhandensein (Qualität) und die Anzahl (Quantität) von bestimmten Nukleinsäuren in dem untersuchten Gewebe bestimmen.

einen Zusammenhang zwischen vermehrter mRNA-Exprimierung, dem beeinflussten Rezeptor und der Krebserkrankung hinweisen. Ein Zielort zukünftiger Therapie könnte dann beispielsweise der durch die mRNA beeinflusste Rezeptor sein.

Bei der Untersuchung möglicher Toxizität durch ein Medikament könnten Genexpressionsanalysen dahingehend helfen, dass sie das Expressionsniveau von enzymkodierenden Genen untersuchen, welche für den Um- und Abbau des Medikaments verantwortlich sind (Magic et al. 2007). Eine Genexpressionsanalyse, welche die FDA[18] bereits zuließ und auf der Mikroarraytechnologie basiert, ist der AmpliChip® von Roche® (de Leon 2009). Er untersucht die Expression sogenannter Zytochrome, welche im menschlichen Organismus für den Um- und Abbau von Medikamenten bedeutsam sind. Die Zytochrome sind an der Verstoffwechselung vieler Medikamente beteiligt, welche beispielsweise im Rahmen neurologischer Erkrankungen, Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des Herzkreislaufsystems appliziert werden. Durch die Untersuchung der Expression der Zytochrome und des damit verbundenen Um- und Abbaus der Medikamente können Patienten dahingehend unterschieden werden, ob sie ein Medikament schnell oder langsam abbauen. Die Applizierung der Medikamente kann von dieser Klassifizierung abhängig gemacht und Überdosierungen ebenso wie Unterdosierungen eines Medikamentes besser reguliert werden.

Die immer höher werdende Leistung von Sequenzierungsrobotern macht es inzwischen zudem möglich, dass innerhalb sehr kurzer Zeit und im Rahmen übersichtlicher Kosten die Expression und Aktivität von mehreren tausend Genen gleichzeitig untersucht werden kann. So kann bereits das gesamte menschliche Genom in einem Zeitraum von wenigen Tagen und mit einem ungefähren Kostaufwand von 2000 Dollar untersucht werden (Lunshof et al. 2010). Mit Hilfe von Mikroarraytechnologie können auch vorher bestimmte Gene untersucht werden, welche sich für die Diagnose oder Prognose einer Krankheit bei vorherigen Untersuchungen als relevant herausgestellt haben. Damit könnten derartige Tests ein wesentliches Werkzeug der aktuellen Forschung sein. Sie werden daher auch in der KFO 179 zur Erforschung von krankheits- und prognoserelevanten Genen genutzt. Es gibt jedoch bekannte Probleme, die mit prognostischen Mikroarray-Signaturen[19] verbunden sind. Diese sind unter anderem die Instabilität, zu optimistische Voraussagungen und inadäquate Validierung (Koscielny 2008). Sie wirken sich auch auf den Zulassungsprozess von Mikroarrays in der klinischen Praxis aus, was sich in der bis jetzt sehr überschaubare Anzahl von zugelassenen Arrays deutlich zeigt. Ein weiteres Problem besteht darin, dass viele

[18] Die Food and Drug Administration (Nahrungs- und Medikamenten Behörde) ist eine US-amerikanische Behörde, die dem Gesundheitsministerium unterstellt ist und sowohl für die Lebensmittelüberwachung als auch für die Arzneimittelzulassung zuständig ist.

[19] Mit Signaturen sind in dem vorliegenden Fall, die Gesamtheit jener Gene bzw. ihrer Expression gemeint, deren Untersuchung als signifikant für eine präzisere Klassifizierung einer Erkrankung anerkannt wurden.

Forschungsgruppen kein Interesse daran haben, ein Gensetting einer anderen Forschungsgruppe durch eigene Forschung zu bestätigen, da sie weder ihre Gelder noch die häufig schwer zu beschaffenden Gewebe für eine solche Arbeit „aufopfern“ möchten (Marshall 2004). Diese Probleme sind durch die intensive Forschung in den letzten Jahren zwar nicht gelöst worden, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass ein Großteil der Nichtreproduzierbarkeit auf fehlender Sachkenntnis im Umgang mit der Technologie gründete (Couzin 2006). Im Folgenden sollen der Nutzen und die Probleme, die mit der Nutzung von Mikroarrays zusammenhängen, am Beispiel des MammaPrint™ von Agendia™ dargestellt werden, welcher bereits 2007 von der FDA zugelassen wurde. Dieses Beispiel soll veranschaulichen, welcher Nutzen und welche Probleme mit der Erstellung und Etablierung einer Genexpressionsanalysen durch die KFO 179 einhergehen können.

4.1.2.1. Mammaprint™

Der MammaPrint™ ist einer der wenigen mikroarraybasierten Tests neben dem AmpliChip® CYP 450, der bereits in die klinische Praxis eingeführt wurde (Li et al. 2008). Der auf einer Signatur von 70 Genen basierende MammaPrint™ wird benutzt, um die Entscheidung hinsichtlich einer adjuvanten Therapie bei einer Brustkrebserkrankung zu unterstützen (Straver et al. 2010). Der MammaPrint™ bietet dabei ein binäres Ergebnis, welches die Patientin entweder in eine Hochrisikogruppe einteilt, in der die Patientin eine Hormontherapie und Chemotherapie erhalten soll oder in eine Niedrigrisikogruppe, in der die Patientin *nur* eine Hormontherapie erhalten soll (Ray 2009). Die Gruppe der Hochrisikopatientinnen definiert sich durch ein hohes Risiko, nach der Operation an einem Wiederauftreten des Brusttumors zu erkranken. Durch das binäre Ergebnis, welches einen eindeutigen Vorschlag bezüglich der Therapie gibt, soll die Entscheidung hinsichtlich einer Chemotherapie vereinfacht werden.

Die derzeitige Risikoeinstufung für das Wiederauftreten des Tumors orientiert sich an klinischen Parametern. Dazu werden die Größe des Tumors, der Lymphknotenstatus, das Alter der Patientin und einige weitere Faktoren herangezogen, welche zusammen die sogenannten St.Gallen-Kriterien darstellen (siehe Tabelle 10).

St.Gallen-Kriterien

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Anzahl der befallenen Lymphknoten	Kein befallener Lymphknoten	Kein befallener Lymphknoten, aber ein weiteres Kriterium oder (1-3 befallene Lymphknoten und Östrogen und/oder Östrogen/Progesteron positiv und Her2/neu negativ)	Mehr als 4 befallene Lymphknoten oder 1 - 3 befallene Lymphknoten und ein weiteres Kriterium
Tumorgröße	T1 max. 2cm	T2 - T4 größer als 2 cm	-
Differenzierung	G1	G2 - G3	-
Tumoreinbruch		Invasion in die Gefäße	-
Hormonstatus	Östrogen/Progesteron positiv	Östrogen/Progesteron negativ	Östrogen/Progesteron negativ
Her2/neu Status	Her2[20]/neu-negativ	Her2/neu-positiv	Her2/neu-positiv
Alter	35 Jahre und älter	35 Jahre und älter	-

Tabelle 10 (Goldhirsch et al. 2007)

Eine Studie, die Bezug auf die St. Gallen-Kriterien nimmt, hat gezeigt, dass mindestens 33 Patientinnen den St.Gallen-Kriterien folgend behandelt werden müssten, damit eine Patientin von der Behandlung profitiert (Bueno-de-Mesquita et al. 2007). Demzufolge erhielten 32 von 33 Patientinnen unnötigerweise eine adjuvante (postoperative) Chemotherapie und nähmen damit verbundene Nebenwirkungen in Kauf, damit bei *einer* Patientin das Wiederauftreten eines Tumors vermieden werden könnte. Eine aktuelle Vergleichsstudie von St.Gallen-Kriterien und MammaPrint™ hat gezeigt, dass Patientinnen, die nach den klinisch-pathologischen Kriterien der St.Gallen-Kriterien ein mittleres Risiko für das Wiederauftreten einer Tumorkrankheit haben, bei einer zusätzlichen Mammaprint™-Testung in eine Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe eingeteilt werden können (Kunz 2010). Ausgehend von der Studie, in der 34 der 44 getesteten Patientinnen nach den St.Gallen-Kriterien ein mittleres Risiko besaßen, könnte eine zusätzliche Testung mit dem Genexpressionsprofil eine weitere Orientierung im zukünftigen klinischen Alltag geben, die eine gezieltere und nebenwirkungsärmere Therapie ermöglicht. Zahlen und Studien wie diese zeigen, dass Ärzte bei der Nachbehandlung von Brustkrebserkrankungen dringend Hilfsmittel zur Verbesserung der Diagnostik brauchen, um vertretbare Entscheidungen bezüglich der Therapie ihrer

[20] Die Abkürzung Her2neu steht für humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor. Her2neu gehört zu der Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren. Er stimuliert die Zellproliferation und hemmt die Apoptose (programmierter Zelltod).

Patientinnen machen zu können. Befürworter von Genexpressionstests werben damit, dass diagnostische Hilfsmittel wie der MammaPrint™ die Lücke des Nichtwissens, ob eine Therapie erfolgsversprechend ist oder nicht, weiter schließen könnten. Dies geht auch aus der Vorschlagsänderung für das OPS 2009 der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie hervor, indem angeregt wird, den MammaPrint™ mit in die Entgeltsysteme aufzunehmen.

Bisher ist jedoch nicht abzusehen, inwieweit der Test von Ärzten angenommen oder empfohlen wird. Die aktuelle Interdisziplinäre S3-Leitlinie[21] für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms gibt keine Empfehlung für die Nutzung eines Mikroarraytests, da die Validität solcher Tests sich erst noch beweisen müsse (Kreienberg et al. 2008). Außerdem werden bereits Stimmen laut, dass die Limitationen prognostischer Tests wie die Instabilität der Genliste, zu optimistische Ergebnisanzeigen und inadäquate Validierung auch mögliche Schwachstellen des bereits zugelassenen MammaPrints™ sind (Michiels et al. 2007, Koscielny 2008). Die Studie, aus der das Genexpressionset hervorging, auf dem heute der MammaPrint™ beruht, (van't Veer et al. 2002) benutzte dafür Proben von 78 Patienten, die einer Kohorte von 97 vorher ausgesuchten Patienten mit einer Brustkrebserkrankung im frühen Stadium (T1-T2) und ohne axillaren Lymphknotenbefall angehörten. Bei einer erneuten Evaluierung des Materials wurden 500 mal zufällig 78 der 97 Proben ausgesucht und jeweils die 50 Gene bestimmt, die am stärksten mit den 70 publizierten Genen übereinstimmten. Das Ergebnis war, dass lediglich 14 der 70 Gene in über der Hälfte der Evaluierungen auftauchten und dass 10 Gene in über der Hälfte der Evaluierungen auftauchten, die nicht zu den vorher 70 evaluierten Genen gehörten (Koscielny 2008). Dies ist ein Hinweis für eine zu bedenkende Instabilität der Genliste. Ein-Dor geht davon aus, dass mehrere tausend biologische Proben nötig seien, um eine stabile Liste an Genen zu erhalten (Ein-Dor et al. 2006). Die Hypothese, dass *eine* Signatur mit dem Wiederauftreten des Tumors verbunden ist, wiederspricht der Aussage, dass Brustkrebs eine heterogene Erkrankung ist (Koscielny 2008). Subramanian zufolge hat bis jetzt die Anwendung solcher Tests noch keine große klinische Akzeptanz gefunden. Er geht davon aus, dass dies unter Umständen mit den Widersprüchen von Studien zusammenhängt, welche die Vor- und Nachteile von Genexpressionstests, wie dem MammaPrint™, hervorheben. Hier sollten in Zukunft mehr kritische Evaluationen von veröffentlichten Genexpressionssignaturen helfen, Ärzte bei der Entscheidung bezüglich des Einsatzes solcher Signaturen zu unterstützen (Subramanian und Simon 2010).

[21] Medizinische Leitlinien sollen den Arzt, den Patienten und beteiligte Gruppen (Angehörige, Pflegepersonal) bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Anwendung oder Unterlassung von Therapien unterstützen. Die Leitlinien sind keine Richtlinien und sind somit auch nicht für den Arzt bindend. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) teilt die Leitlinien in 3 Entwicklungsstufen ein, von S1 bis S3 ein. S3-Leitlinien stellen dabei die höchste Qualitätsstufe der Leitlinien da.

4.1.3. Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms

Die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und Männern in Deutschland ist das kolorektale Karzinom. Das KRK ist ein bösartiger Tumor, welcher in den unterschiedlichen Abschnitten des Dickdarms und des Rektums auftreten kann. Jährlich werden in Deutschland zwischen 30 und 40 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner gemeldet (Leischner 2007). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Etwa 45 % der Patienten sterben innerhalb von 10 Jahren an dieser Erkrankung (Hölzel et al. 2009).

Die Diagnostik des KRKs beinhaltet eine große Anzahl von Untersuchungen, die vorwiegend das lokale Ausmaß der Erkrankung, den Befall regionärer Lymphknoten, das Vorliegen von Fernmetastasen und die Infiltration anderer Organe ermitteln sollen (Schmiegel et al. 2008). Auf der Basis dieser Diagnostik kann das KRK des Patienten in verschiedene Stadien eingeteilt werden, welche für Prognose und Therapie der Patienten entscheidend sind. Die beiden wichtigsten Klassifikationssysteme, die bei der Diagnostik des KRKs verwendet werden, sind die TNM- (siehe Tabelle 11) und die UICC-Klassifikation (Rösch 2009).

TNM-Klassifikation

T Primärtumor	N Regionäre Lymphknoten	M Fernmetastasen
TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden	NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	MX Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
T0 Kein Anhalt für Primärtumor	N0 Keine regionäre Lymphknoten-Metastasen	M0 Keine Fernmetastasen vorhanden
Tcis Carcinoma in situ	-	-
T1 Tumor infiltriert Submucosa	N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten	M1 Fernmetastasen vorhanden
T2 Tumor infiltriert Muscularis Propria	N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten	-
T3 Tumor infiltriert in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes, perikolisches oder perirektales Gewebe	-	-
T4 Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Gewebe und / oder perforiert das viszerale Peritoneum	-	-

Tabelle 11 (Jehle et al. 2003)

Wie auch bei anderen Tumorerkrankungen wird beim KRK die TNM-Klassifikation prätherapeutisch im Rahmen des klinischen Stagings erfasst (cTNM) und postoperativ mithilfe des histologischen Materials (pTNM) vorgenommen. Die TNM-Klassifikation, welche seit 1968 durch die Union internationale contre le cancer (UICC) durchgeführt wird, wurde ab der zweiten Auflage auch durch das American Joint Commitee on Cancer unterstützt und gilt mittlerweile weltweit als Goldstandard bei der Tumorklassifizierung (Junker 2010). Unter Zuhilfenahme der Informationen, die bei der TNM-Klassifikation des Tumors gemacht werden können, kann die Tumorerkrankung in eines von vier UICC-Stadien eingeteilt werden. Anhand des jeweiligen UICC-Stadiums werden verschiedene Therapieempfehlungen ausgesprochen. Auch die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nutzt die TNM-Klassifikation und die UICC-Klassifikation, um Therapieempfehlungen zu formulieren (Schmiegel et al. 2008). Diese stellt zwar keine bindende Richtlinie für diejenigen dar, die in der Prävention und Therapie des KRK im ambulanten und stationären Sektor tätig sind, soll jedoch als Entscheidungshilfe dienen. Des Weiteren wird Ärzten empfohlen, Abweichungen von den Leitlinien zu dokumentieren und zu begründen (Schmiegel et al. 2008). Für die Behandlungsempfehlungen ist außerdem das histologische Grading des Tumors von Bedeutung. Das Grading, welches aus einer histologischen Begutachtung von Tumormaterial besteht, macht eine Aussage darüber, ob die Tumorzellen gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3) oder undifferenziert (G4) sind, bzw. ob die Differenzierung nicht beurteilt werden kann (GX). Dieser Vergleich zum normalen Gewebe dient beispielsweise bei Vorliegen eines pT1[22] Tumors zusammen mit dem Vorliegen von Lymphgefäßeinbrüchen zur Unterscheidung zwischen *„Low-risk"*-Klassifikation (G1, G2 und keine Lymphgefäßeinbrüche [L0]) oder *„High-risk"*-Klassifikation (G3, G4, und/oder Lymphgefäßeinbrüche [L1]). Abhängig von einem hohen oder einem niedrigen Risiko, welches sich auf die Wahrscheinlichkeit zukünftiger Lymphknotenmetastasen bezieht, werden unterschiedliche Therapieempfehlungen ausgesprochen (Schmiegel et al. 2008). Bei der Erstellung von S3-Leitlinien wird zunehmend das Prinzip einer Evidenzbasierten Medizin[23] (EbM) verfolgt und auch durch die Gesundheitspolitik gefordert (Kreienberg et al. 2008). Da die Behandlung von Patienten mit einem KRK sehr aufwendig und kompliziert ist, sollte diese von einem klinisch erfahrenen multidisziplinären Team durchgeführt werden, welches die Fachbereiche der Strahlentherapie, Chemotherapie und Chirurgie verknüpft. Auf diese Weise erhöht sich die Chance, das Wiederauftreten des Tumors zu verhindern und Komplikationen im Rahmen der Therapie zu vermeiden (O´Neil und Tepper 2007).

[22] pT1 bedeutet, dass der Tumor die Submucosa infiltriert und das dies durch eine pathologische Untersuchung gesichert wurde (p).

[23] Die Grundlage einer Evidenzbasierten Medizin ist, dass die Entscheidungen, die bezüglich der Therapie getroffen werden, anhand gesicherter und überprüfter Informationen getroffen werden sollen.

Ungefähr 60% der KRKs sind im Rektum lokalisiert. Die anderen 40% verteilen sich auf das Sigma mit 20%, das Zäkum und den aufsteigenden Dickdarm mit 10% und den restlichen Dickdarm mit 10%. Histologisch gesehen gibt es zwar nur geringe Unterschiede zwischen den Tumoren, aufgrund ihrer unterschiedlichen Lokalisation im Darm werden die Tumore jedoch entweder als Kolonkarzinom oder als Rektumkarzinom klassifiziert. Klinisch werden zusätzlich Phänomene in der Karzinogenese beschrieben, die das Kolonkarzinom vom Rektumkarzinom unterscheidet. Dies sind unter anderem Unterschiede im Mikrosatelliten-Instabilitäts-Status, in der chromosomalen Instabilität und in den Methylierungsmustern von CPG-reichen Promotorinseln, den sogenannten CPG-methylator Phänotypen. Als Grenzmarke zwischen Kolonkarzinom und Rektumkarzinom gilt in Europa eine Distanz von 16 cm zwischen aboralem Tumorrand und Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop (Rösch 2009). Die Therapie des Rektumkarzinoms unterscheidet sich von der des Kolonkarzinoms. Beim Rektumkarzinom besteht ein höheres Risiko für ein lokales Wiederauftreten nach einer adäquaten lokalen Therapie. Die klinische Forschergruppe KFO 179 untersucht die biologische Basis des *lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms*, welches sich nach der UICC-Stadieneinteilung entweder im Stadium II oder III befindet. Daher wird im Weiteren vor allem auf die Therapie dieser spezifischen Tumorerkrankungen eingegangen.

4.1.3.1. Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms

Die drei allgemeinen Hauptmodalitäten der onkologischen Therapie sind derzeit Operation, Chemotherapie und die Strahlentherapie (Newman und Blackhall 2010). Auch im Falle des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms kommen diese drei Modalitäten im Rahmen des sogenannten multimodalen Behandlungskonzeptes zum Einsatz (Sauer et al. 2004, Liersch et al. 2009a, Valentini et al. 2009). Dieses basiert auf einer neoadjuvanten RT/CT mit dem Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil (5-FU; siehe unten), einer anschließenden Operation mit dem Ziel einer kompletten Entfernung des Tumors und einer postoperativen Chemotherapie sowie in individuellen Fällen auch einer postoperativen Strahlentherapie. Zur präoperativen Radiotherapie stehen abhängig von der Tumorinfiltration prinzipiell zwei Fraktionierungsschemata zur Verfügung: die Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy in Einzeldosen von 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, unmittelbar gefolgt von der Operation, und die konventionell fraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 45 - 50,4 Gy in 25 - 28 Fraktionen, gefolgt von der Operation nach 4 - 6 Wochen. Parallel zu der konventionell fraktionierten Bestrahlung wird bei cT4-Tumoren eine zweimalige 120 Stunden Infusion von 5-FU während der 1. und 5. Bestrahlungswoche empfohlen (Schmiegel et al. 2008). Auf diese Weise kann unter Umständen ein *Downsizing* (Größenabnahme des Tumors) oder *Downstaging* (Therapie führt zu einer niedrigeren UICC-Klassifizierung) des

Tumors erreicht werden (Sauer et al. 2004), was für eine erfolgreiche R0-Resektion und somit eine komplette Entfernung des Tumors nach der Operation bedeutsam ist.

Eine R0-Resektion des Tumors gilt als einzige Heilungschance des KRKs (Jehle et al. 2003). Allen Patienten, bei denen ein UICC Stadium II oder III diagnostiziert wird, wird empfohlen, sich einer Operation zu unterziehen. Diese beinhaltet entweder eine tiefe anteriore Rektumresektion mit Mesorektumexzision oder bei tiefliegenden Tumoren eine abdominoperineale Rektumexstirpation mit Anlage eines endständigen künstlichen Darmausganges. Das chirurgische Vorgehen ist dabei abhängig vom Sitz, Stadium und histologischen Grading des Tumors (GX-G4). Verschiedene Studien haben belegt, dass in Zentren, in denen eine hohe Anzahl von Rektumkarzinomen mit dem UICC-Stadium II-III operiert wird, die Anzahl an lokalem Wiederauftreten niedriger ist. Dies wird vor allem an einer höheren Qualität der chirurgischen Therapie festgemacht (Meyerhardt et al. 2004). Sofern keine neoadjuvante RT/CT erfolgt ist, sollte in den Stadien II und III eine adjuvante RT/CT erfolgen. Hierdurch wird die 5-Jahres-Überlebensrate um 10 bis 15% verbessert. Bei einem Stadium III-Tumor des oberen Rektumdrittels wird auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet. Insgesamt variiert die Prognose zwischen den verschiedenen UICC-Stadien des KRKs stark. Diese hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung, der Erfahrung des Chirurgen und dem histologischen Grading ab (Jehle et al. 2003). Während die 5-Jahresüberlebensrate beim UICC-Stadium I bis zu 98% beträgt, liegt diese beim UICC-Stadium II bei bis zu 88% und beim UICC-Stadium III bei bis zu 58% (Junginger et al. 2002). Beim UICC-Stadium IV liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei bis zu 5%.

Zum Teil sind die oben angeführten Therapieregime erst seit wenigen Jahren Bestandteil der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. In den letzten 20 Jahren hat sich aufgrund einer hohen Anzahl von Studienergebnissen und der Orientierung hin zu einer EbM die Therapie stark verändert. Metaanalysen konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Wiederauftretens des Tumors bei einer präoperativen Strahlentherapie im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Behandlung um 46% niedriger war. Währenddessen lag die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Wiederauftretens bei einer postoperativen Strahlentherapie im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Behandlung um 36% niedriger (Colorectal Cancer Collaborative Group 2001). Dies führte abgesehen von einer weiteren Empfehlung einer postoperativen Strahlentherapie zu der Empfehlung einer präoperativen Strahlentherapie (Schmiegel et al. 2008). In der EORTC- Studie 22921, die den Einfluss der 5-FU-basierten Chemotherapie zusammen mit einer neoadjuvanten Radiotherapie evaluierte, konnte außerdem gezeigt werden, dass die präoperative Chemotherapie wesentlich häufiger protokollgerecht appliziert wurde (82% vs. 42,9%) als die postoperative Chemotherapie. Von den 506 Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhalten sollten, begannen 26,9% niemals die adjuvante Therapie (Schäfer

et al. 2007). Inwieweit dies möglicherweise mit einer reduzierten Bereitschaft von Patienten zusammenhängt, die erfolgreich operiert wurden und sich einer weiteren Therapie nicht unterziehen wollten, wurde in dieser Studie nicht untersucht.

In den 1990er Jahren hat sich die totale mesorektale Exzision (TME) als ein neuer Operationsstandard etabliert (Schäfer et al. 2007). Dies hat dazu geführt, dass die Lokalrezidivrate von 25% bei einer konventionellen Operation auf 10% gesenkt werden konnte (Bölke et al. 2005). Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass durch die TME die autonomen Beckennerven geschont werden können und es zu einer deutlichen Reduzierung postoperativer Blasenfunktionsstörungen kommt. Dies ist im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten wichtig, da diese häufig durch postoperative Blasenfunktionsstörungen beeinträchtigt werden (Junginger et al. 2004). Der Einsatz der neoadjuvanten RT/CT soll außerdem die Rate an komplett entfernten Tumoren mit Sphinktererhalt erhöhen. Hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten nach der Therapie eines Rektumkarzinoms spielt dies eine besondere Rolle (Bujko et al. 2006), da es Patienten unter Umständen die Anlage eines dauerhaften künstlichen Darmausganges erspart. Die Aufmerksamkeit wird in letzter Zeit zunehmend auf die postoperative Lebensqualität gerichtet, da auch innerhalb der Gesellschaft der Stellenwert der Lebensqualität und des Körperempfindens unter der Therapie vermehrt zur Geltung kommt (Di Betta et al. 2003). Insgesamt hat die verbesserte Therapie des KRKs dazu geführt, dass sich die Überlebenszeit von Patienten mit dieser Erkrankung in den letzten 20 Jahren verdoppelt hat (Bujanda et al. 2010). Der größte Einfluss auf die verbesserte Prognose ist dabei auf den Einsatz von Chemotherapie (Velenik et al. 2010) und die reduzierte postoperative Mortalität zurückzuführen (Andreoni et al. 2007).

Dennoch ist anzumerken, dass sowohl die Strahlen- als auch die Chemotherapie in der Regel mit Nebenwirkungen für die Patienten verbunden sind. Mögliche Langzeitnebenwirkungen der Bestrahlung sind Stenosen, Schrumpfblase, Fisteln, chronische Proktitis und Krebsinduktion[24]. Die Nebenwirkungen einer Behandlung mit 5-FU können sehr stark variieren. Hier ist unter anderem die Myelosupression[25] zu nennen, welche zusammen mit der gastrointestinalen Toxizität die häufigste der dosislimitierenden Nebenwirkungen ist (Saif et al. 2009). Weitere Nebenwirkungen sind Brechreiz, Übelkeit, erhöhte Infektanfälligkeit, orale Schleimhautentzündung, Durchfall, Abschuppung der Handflächen und Fußsohlen, Müdigkeit, Geschmacksveränderungen, Gewichtsabnahmen und selten

[24] In dem Fall, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Aufnahme eines Stoffes und dem Auftreten einer Tumorerkrankungen besteht, ist eine Krebsinduktion durch den Stoff möglich.

[25] Unter Myelosupression versteht man die Unterdrückung der normalen Blutbildung im Knochenmark. Diese Unterdrückung kann zu einem Mangel an Blutplättchen, roten und weißen Blutkörperchen führen. Eine Myelosupression kann zu einer Schwächung des Immunsystems und einer gesteigerten Infektanfälligkeit führen. Der Mangel an roten Blutkörperchen kann zu einem Sauerstoffmangel führen und der Mangel an Blutplättchen zu einer verstärkten Blutungsrisiko führen. Eine Myelosupression kann lebensbedrohlich sein.

kardiologische und neurologische toxische Nebenwirkungen (Young et al. 1999, Midgley und Kerr 2000). Die Nebenwirkungen und die Lebensqualität unter der Therapie werden dabei von Patienten sehr unterschiedlich bewertet. In einer kleinen Befragung von 12 Patienten mit einem KRK, welche mit 5-FU behandelt worden waren, wurden beispielsweise Abgeschlagenheit und Mundschleimhautentzündungen als sehr schlimme Nebenwirkungen genannt (Young et al. 1999).

Auch die Behandlungsoptionen und Therapieregime für Patienten mit einem bereits metastasierten KRK haben sich in den letzten 15 Jahren signifikant verändert. Die Entwicklung von Zytostatika wie Irinotecan, Oxaliplatin und Capecitabine sowie monoklonaler Antikörper gegen den EGFR und VEGF wie Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab haben die Therapieoptionen erweitert und das Therapieergebnis verbessert (Schmiegel et al. 2008). Die Einführung der Chemotherapiekombination eines Flourpyramidin mit entweder Oxaliplatin oder Irinotecan als Erstlinien- und Zweitlinientherapie für fortgeschrittene und metastatische Erkrankungen hat zu einem Ansprechen von 50% und einem medianen gesamten Überlebenszeitraum von ungefähr 20 Monaten geführt (Midgley et al. 2009). Die Hinzugabe von Bevacizumab zur Erstlinientherapie und Cetuximab für Patienten, die nicht auf Irinotecan ansprachen, hat nur einen geringen Anteil am verlängerten Gesamtüberleben der Patienten, verursacht jedoch hohe Kosten (Midgley et al. 2009). Insgesamt steigen mit den zahlreicher werdenden therapeutischen Möglichkeiten die direkten Kosten sowie die indirekten Kosten durch die Folgen einer erhöhten Toxizität weiter an (Midgley et al. 2009).

Je besser Patienten identifiziert werden könnten, die von einer Therapie profitieren, desto mehr wäre der Einsatz von neuen, unter Umständen teuren Präparaten gerechtfertigt. Dies kann als Motivation für individualisierte Therapie auf Basis von Biomarkern im Feld dieser Krebsentität in den vergangenen Jahren gesehen werden. Besonderes Interesse besteht daran, vorhersagen zu können, wie das klinische Ansprechen auf die Therapie verlaufen wird, um jene Patienten herauszufiltern, die starke Nebenwirkungen von den Medikamenten haben werden (Ferraldeschi 2010). Für die Routineanwendung in der Praxis gibt es jedoch zurzeit bis auf den KRAS-[26]Mutationsstatus keinen prognostischen Marker, von dem die Therapieempfehlung eines Medikaments beim Rektumkarzinom abhängig gemacht wird. Es gibt zwar weitere vielversprechende pharmakogenetische Tests für das KRK, welche bis jetzt jedoch durch ein Fehlen von Evidenz in nicht-standardisierten Studien (Retrospektive Analyse, niedrige Anzahl an Patienten, verschiedene Endpunkte, unterschiedliche Patienten-subsets) nicht in die Klinik integriert werden konnten. Diese Tests werden eine prospektive

[26] KRAS ist ein Gen, welches das Zellwachstum steuert. Die Proteine, welche durch KRAS kodiert werden, haben eine Einfluss auf viele Signalwege der Zelle. Seit August 2008 ist die S3-Leitlinienempfehlung für oder gegen die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab beim metastasierten KRK von dem Mutationsstatus von KRAS abhängig. Nur in dem Fall, dass das untersuchte Tumorgewebe keine Mutation im KRAS-Gen enthält, wird eine Therapieempfehlung ausgesprochen (Schmiegel et al. 2008).

Validierung benötigen, damit sie zusätzlich, wie der KRAS-Test, als standardisiertes Management durchgeführt werden können (Ferraldeschi 2010).

4.1.3.2. Bezug der aktuellen Behandlung zur Forschung der KFO 179

Die komplexen Phänotypen, die dafür verantwortlich sind, wie ein Tumor auf eine RT/CT reagiert, basieren höchstwahrscheinlich nicht nur auf dem Expressionslevel eines einzelnen oder nur weniger Gene. Das Therapieansprechen hängt wahrscheinlich eher von einer Vielzahl von Genen und ihrer gegenseitigen Interaktion ab. Aus diesem Grund ist es wichtig, Methoden zu entwickeln, die es erlauben, genetische Wege und Netzwerke zu erforschen, um tumorspezifische Signaturen zu finden. Der MINDACT-Trial[27] hat dazu geführt, eine prognostische Signatur (Buyse et al. 2006), auf der der MammaPrint™ beruht, in den klinischen Alltag zu implementieren. Erst vor kurzer Zeit konnte ein sehr nützlicher, 144 Gene enthaltender Test entwickelt werden, der für die Prognose von Patienten mit einem Neuroblastom genutzt werden soll (Oberthuer et al. 2010). Trotzdem beinhaltet die Anwendung von Genexpressionstests bei der Patientenbetreuung weiterhin Schwierigkeiten (Subramanian und Simon 2010). Für das Rektumkarzinom fanden bis zum jetzigen Zeitpunkt mehrere Versuche statt, Signaturen zu finden, die Hinweise auf das Ansprechen und Nichtansprechen von Patienten auf die Therapie machen könnten (Watanabe et al. 2006, Kim et al. 2007, Rimkus et al. 2008). Bis jetzt wurde jedoch keine Signatur validiert.

Die Schwerpunkte der KFO 179 liegen darin, die Marker, die in einer vorherigen Studie mit dem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie in Verbindung gebracht wurden, zu validieren und neue Marker zu finden. Wie zuvor bereits beschrieben, beschränkt sich die KFO 179 jedoch nicht auf die alleinige Erforschung genetischer Marker. Auch histopathologische Merkmale der Erkrankung werden untersucht, um in Zukunft genauere Aussagen über das Ansprechen, Nichtansprechen und die weitere Prognose des KRKs geben zu können. Dabei konnte beispielsweise bereits festgestellt werden, dass ein positiver postoperativer Lymphknotenstatus mit einem verkürzten erkrankungsfreien Überleben und Gesamtüberleben einhergeht (Sprenger et al. 2010). In Verbindung mit einem Genexpressionstest, der in Zukunft Aufschluss über das Ansprechen oder Nichtansprechen auf eine 5-FU-basierte neoadjuvante Therapie gibt, könnte diese Information genutzt werden, um Patienten entweder eine besonders intensive oder eine sehr milde neoadjuvante Therapie zukommen zu lassen. In der KFO 179 erhofft man sich durch die stärkere Unterscheidung von Patientengruppen, bei denen unterschiedliche Therapieerfolge mit genetischen und histologischen Eigenschaften ihres Tumors in Verbindung gebracht werden können, in Zukunft eine Individualisierung der Therapie des KRKs zu ermöglichen.

[27] Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy (Mikroarray Untersuchungen bei negativen Lympfknotenstatus könnte Chemotherapie verhindern)

4.2. Stand der medizinethischen und sozialwissenschaftlichen Diskussion

Der vermehrte Einsatz genetischer Tests in der Medizin wird in der medizinethischen und sozialwissenschaftlichen Diskussion intensiv kommentiert. Hierbei spielen vor allem Probleme für den Patienten und den behandelnden Arzt, die sich aus der Anwendung einer solchen Technik ergeben, eine Rolle. Weiterhin wird diskutiert, welche Grundlage geschaffen werden muss, um diesen Problemen zu begegnen. Im folgenden Kapitelabschnitt 4.2.1 soll auf die rechtliche Grundlage genetischer Diagnostik in Deutschland und ihre Auswirkung auf die Nutzung eines zukünftigen Rektumchips eingegangen werden. Anschließend wird im Kapitelabschnitt 4.2.2 auf die aktuelle sozialwissenschaftliche Forschung zur Bedeutung und Veränderung der Kommunikation zwischen Arzt und Patient in der onkologischen Behandlung eingegangen. Kapitelabschnitt 4.2.2.2 dient dazu, einen genaueren Einblick in den Zusammenhang von klinischen Studien und klinischer Behandlung zu erlangen und zu erfassen, wie in diesem Kontext mit Informationen und Informationsweitergabe umgegangen wird. Im Kapitelabschnitt 4.2.3 geht es darum, den Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit bei der Anwendung diagnostischer Tests zu erfassen. In den Kapitelabschnitten 4.2.4.1 bis einschließlich 4.2.4.4 werden die vier Prinzipien von Beauchamp und Childress genutzt, um die moralischen Konflikte der Forschung und des Einsatzes eines zukünftigen Rektumchips zu analysieren. Diese Kapitelabschnitte bilden dabei die Grundlage, um die in den Interviews erhobenen Informationen im Kontext der aktuellen sozialwissenschaftlichen und medizinethischen Forschung analysieren und diskutieren zu können.

4.2.1. Gesetzliche Grundlage genetischer Diagnostik in Deutschland

Für die Anwendung genetischer Diagnostik gibt es rechtliche Neuerungen, welche dem Arzt bestimmte Vorgehensweisen vorschreiben. Die im Zusammenhang mit der Arbeit des *Human Genome Projects* aufgetrennten Befürchtungen, dass Menschen anhand ihrer genetischen Disposition diskriminiert werden könnten, hatten die Inkraftsetzung des Genetic Information Nondiscrimination Act im Jahre 2008 in den USA zur Folge. In Deutschland wurde ein Jahr später das Gesetz zu genetischen Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) am 21.07.2009 vom deutschen Bundestag verabschiedet. Es hat laut § 1 des Gendiagnostikgesetzes den Zweck: „*die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten zu bestimmen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren“* (Bundestag 2009). In § 2 des Gendiagnostikgesetzes, heißt es, dass das Gesetz *nicht* für genetische Untersuchungen und Analysen und den Umgang mit genetischen Proben und Daten zu Forschungszwecken gilt.

Wenn man davon ausgeht, dass ein zukünftiger Rektumchip zunächst in Studien eingesetzt werden würde, hieße das für die Patienten womöglich, dass sein Einsatz nicht unter die Anwendung des GenDG fiele. Würde ein Rektumchip im klinischen Alltag eingesetzt, ist davon auszugehen, dass dies nur unter Anwendung des Gendiagnostikgesetzes geschehen dürfte: laut § 3 wurde definiert: *2. „Im Sinne des Gesetzes ist genetische Analyse eine auf die Feststellung genetischer Eigenschaften gerichtete Analyse c) der Produkte der Nukleinsäuren (Genproduktanalyse)"* (Bundestag 2009).

Auch eine Genexpressionsanalyse, welche voraussichtlich die Grundlage eines zukünftigen Rektumchips sein wird, muss als eine solche Analyse angesehen werden. Im Sinne des § 3 Absatz 7 des GenDG sind sowohl ein pharmakogenetischer Test als auch eine Genexpressionsanalyse eine diagnostische Untersuchung zu medizinischen Zwecken. Demnach ist „*eine diagnostische genetische Untersuchung eine Untersuchung mit dem Ziel a) der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung, … c) der Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können"* (Bundestag 2009). Außerdem werden laut § 3 Absatz 11 aus solchen Analysen gewonnene Daten als genetische Daten angesehen. Laut § 3 Absatz 8 wären jedoch weder pharmakogenetische Tests noch Genexpressionsanalysen in jedem Fall eine Art von „*prädiktiven genetischen Untersuchungen mit dem Ziel einer Abklärung einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen"* (Bundestag 2009), da hier explizit die zukünftige Erkrankung im Vordergrund steht und nicht von einer Testung bei bereits bestehender Erkrankung zur genaueren Klassifizierung der Erkrankung gesprochen wird. Dies ist von Bedeutung, da unter §7 des Gesetzes geregelt ist, dass „*prädiktive genetische Untersuchungen nur durch Fachärzte und Fachärztinnen der Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden dürfen"* (Bundestag 2009). Im Falle einer Genexpressionsanalyse oder eines pharmakogenetischen Tests kann man jedoch nicht pauschal davon ausgehen, dass sie *nur* diagnostische genetische Untersuchungen sind und keinen prädiktiven Wert haben. Beide Untersuchungen können sowohl diagnostisch als auch prädiktiv genutzt werden. Es hängt somit speziell davon ab, ob die Fragestellung der Untersuchung ein diagnostisches[28] oder prädiktives[29] Ziel hat.

[28] Der Mammaprint™ von Agendia™ kann als diagnostische Untersuchungsmethode anhand einer Genexpressionsanalyse beschrieben werden. Anhand des Tests werden Patientinnen entweder in eine Hochrisikogruppe für das Widerauftreten einer Brustkrebserkrankung oder in eine Niedrigrisikogruppe für das Widerauftreten einer Brustkrebserkrankung eingestuft. Die Diagnostik dient in diesem Fall dazu, die Entscheidung hinsichtlich weiterer Therapieschritte zu erleichtern (siehe 4.1).

[29] Prädiktiv können Genexpressionsanalysen beispielsweise bei Gesunden eingesetzt werden, die ihre Prädisposition bezüglich bestimmter Erkrankungen erfahren sollen. Anhand von solchen Analysen kann den

Die zur Zeit große Anzahl an Aufsätzen, Symposien und Kongressen zum Thema des Gendiagnostikgesetzes spiegeln das große Interesse wider, welches aus medizinischer, ethischer und rechtlicher Sicht in den letzten Jahren bezüglich dieses Themas entstanden ist. Bei der Betrachtung des Gendiagnostikgesetzes durch Fachpersonal wird durchaus gewürdigt, dass es dem Gesetzgeber gelungen ist, klare gesetzliche Regelungen zu schaffen, die den notwendigen Schutz vor Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften gewährleisten (Fenger 2010).

Es gibt jedoch viele Punkte innerhalb des Gesetzes, welche von mehreren Seiten kritisiert werden, so z.B. bezüglich einer Situation, in der Daten anfallen, welche auch für nahe Verwandte des Getesteten von Interesse sein könnten. Hier wird das Gesetz als überarbeitungswürdig beschrieben (Heyers 2009). Dies greift ein Problem auf, welches auch beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom auftreten könnte. Speziell in der vorliegenden Forschungssituation, in der die Genexpression vieler verschiedener Gene bezüglich ihrer Relevanz für das Ansprechen der Patienten mit Rektumkarzinom auf die neoadjuvante RT/CT untersucht werden, ist die Wahrscheinlichkeit gegeben, dass zusätzliche für den Patienten interessante prädiktive Informationen gewonnen werden können. Das Ergebnis eines *whole genome arrays*[30], bei dem die Genexpression aller Gene untersucht wird, könnte dabei Aufschluss über die Disposition für nicht untersuchungsrelevante Krankheiten, wie z.B. Alzheimer, geben. Diese Daten hätten durchaus einen prädiktiven Aussagewert, der relevant für den Getesteten und dessen Familie sein könnte. Außerhalb einer Studiensituation verpflichtet eine solche genetische Untersuchung zum Angebot einer genetischen Beratung für die durch das Gesetz geschützten Personen durch einen Humangenetiker. Dies ist sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt von Bedeutung, da das GenDG keine Hilfestellung bezüglich der Situationen gibt, in denen unabhängig von der gezielten Forschung genetische Prädispositionen des Patienten erkannt werden, über die sie der behandelnde Arzt möglicherweise gerne aufklären würde. Auch in dem Fall, dass ein Patient nachfragt, ob zusätzliche für ihn interessante genetische Prädispositionen im Rahmen der Forschungssituation erkannt wurden, enthält das GenDG aufgrund der nicht berücksichtigten Forschungssituation keine Information dazu, ob ein Arzt jeglicher Fachrichtung oder ein Humangenetiker bzw. Ärzte mit speziellen Zusatzausbildungen ein solches Gespräch führen sollten.

Fragestellenden vorhergesagt werden, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, im Laufe ihres Lebens an bestimmten Krankheiten wie beispielsweise Alzheimer zu erkranken.

[30] Ein *whole genome array* kann die Genexpression von vielen tausend Genen gleichzeitig untersuchen. Wenn bei der zukünftigen Forschung noch genauer festgestellt werden soll, welche Gene für das Ansprechen und Nichtansprechen auf eine neoadjuvante Therapie von Bedeutung ist, ist die Durchführung von *whole genome arrays* sehr wahrscheinlich (siehe 4.1).

In einer Forschungssituation, welche nicht explizit durch das GenDG berücksichtigt wird und in der neben dem eigentlichen Forschungsziel Daten anfallen, welche ein Arzt oder Forscher für kommunikationswürdig hält, wird auch gleichzeitig das Recht des Patienten auf Nichtwissen (siehe 4.2.4.1) an Bedeutung gewinnen. Durch § 7 des GenDG ist geregelt, dass in Zukunft nicht für jede genetische Untersuchung die Aufklärung durch Humangenetiker und ähnlich ausgebildete Ärzte vonnöten ist, sondern auch von Ärzten ohne eine derartige Ausbildung durchgeführt werden kann. Die Unterscheidung im Gesetz wird hierbei bezüglich einer diagnostischen genetischen Untersuchung, welche von allen Ärzten durchgeführt werden darf, und einer prädiktiven genetischen Untersuchung gefällt, welche *„nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt- , Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden“* (Bundestag 2009), dürfen. Somit wird einem möglicherweise nicht gerechtfertigten hohen Arbeitsaufwand entgegengewirkt.

Es ist jedoch fragwürdig, warum ein Gesetz, das sich explizit mit dieser Thematik auseinandersetzt, es vernachlässigt, dass ein Großteil der medizinischen Behandlung in der Onkologie sehr eng mit der Forschung verbunden ist und somit zum Teil von vornherein nicht vom GenDG erfasst wird. Außerdem berücksichtigt die Nichtbeachtung der Forschungssituation auch nicht, dass sich Patienten in Zukunft genötigt fühlen könnten, Genexpressionsanalysen und ähnliche Tests an sich durchführen zu lassen, wenn ihre Studienteilnahme von einem solchen Test abhängig gemacht wird. Anhand der Prinzipien von Beauchamp und Childress könnte hier beispielsweise argumentiert werden, dass die Prinzipien der Achtung der Autonomie und der Nichtschädigung, welche praktisch beide im §1 des GenDG aufgeführt werden, hinsichtlich einer Forschungssituation vom GenDG unbeachtet bleiben. Hier besteht weiterhin eine Lücke, welche durch die medizinethische Diskussion bedacht werden muss und welche durch die Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes noch nicht geklärt wurde und somit umso wichtiger erscheint.

4.2.2. Sozialwissenschaftliche Forschung zur Bedeutung und Veränderung der Arzt-Patienten-Kommunikation in der Onkologie

Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts gab es kaum Studien, die sich direkt mit dem Aufklärungsgespräch in der Onkologie beschäftigt haben (Ford et al. 1996). Erst in den letzten Jahren hat die Anzahl an Arbeiten zu diesem Thema zugenommen. Mehrere Studien haben die Art des Kommunikationsverhaltens im Arzt-Patienten-Verhältnis während der klinischen Behandlung als signifikanten Faktor bezüglich des Grades an Zufriedenheit und des Krankheitsausgangs des Patienten aufgezeigt (Suarez-Almazor 2004). Travado stellt fest, die Kommunikation zwischen Arzt und Patient sei gerade für eine inhaltsreiche

Betreuung in der Onkologie ein entscheidender Faktor (Travado et al. 2005). Es wird zunehmend akzeptiert, dass die Kommunikation in vielerlei Hinsicht eine wichtige Rolle in der Behandlung spielt und einen signifikanten Einfluss auf die psychosozialen Erfahrungen des Patienten, das Symptommanagement, die Behandlungsentscheidungen und die Lebensqualität haben kann. Thorne et al. betonen basierend auf einer von ihnen durchgeführten Analyse von bestehenden empirischen Arbeiten, dass eine mangelhafte Kommunikation den Einsatz unnötiger Therapien erhöht und außerdem die Zufriedenheit der Patienten reduziert (Thorne et al. 2005).

Lehman et al. führten ebenfalls eine Analyse bestehender empirischer Arbeiten durch, um die Bedeutung der Arzt-Patienten-Kommunikation mit Bezug auf die psychische Belastung von Krebspatienten und deren Inanspruchnahme von Unterstützungsangeboten zu untersuchen. Sie kommen dabei zu zwei wesentlichen Kernaussagen: Zum Ersten müsse aufgrund der ihnen vorliegenden Daten besonders darauf geachtet werden, die kommunikativen Bedürfnisse von Krebspatienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs zu erfassen. Zweitens legten die ihnen vorliegenden Daten nahe, den vorliegenden Kenntnisstand bezüglich der kommunikativen Bedürfnisse von Krebspatienten bei der Erarbeitung von Curricula von medizinischen und psychologischen Aus-, Fort-, und Weiterbildungen stärker zu berücksichtigen (Lehmann et al. 2009). Eine vermehrte Anzahl an Forschungsergebnissen konnte außerdem zeigen, dass das Kommunikationsverhalten von Ärzten gerade bei der Behandlung chronisch kranker Patienten, wie es häufig auch Krebspatienten sind, einen positiven Einfluss auf die Genesung der Patienten haben kann (Harkness 2005, Lehmann et al. 2009).

Forscher, die sich mit diesen Zusammenhängen befassen, sehen es dabei als positiv, dass ihre Ergebnisse auch zunehmend von Krebsforschern mit Interesse verfolgt werden (Arora 2003). Arora, der sich in einer Arbeit mit der bestehenden Literatur über ärztliches Kommunikationsverhalten beschäftigt, kommt zu dem Ergebnis, dass noch ein großer Bedarf an Untersuchungen besteht, die den Zusammenhang von ärztlicher Kommunikation und Therapieerfolg oder Misserfolg untersuchen (Arora 2003). Gerade innerhalb der Onkologie besteht eine tägliche Herausforderung darin, den Bedürfnissen des Patienten nachzukommen und gleichzeitig komplexe Informationen in einer emotionalen Situation unter einem beständigen Termindruck zu vermitteln. Diese Situation führt häufig zu einer generellen Unzufriedenheit der Krebspatienten, die beispielsweise hinsichtlich der Bereitstellung von Informationen oder hinsichtlich der Aufmerksamkeit für psychosoziale Bedürfnisse ihre Unzufriedenheit bekunden. (Bredart et al. 2005). In Studien konnte unter anderem auch gezeigt werden, dass die Patientenzufriedenheit bei der Behandlung durch Onkologen, die ein Kommunikationstraining absolviert hatten, anstieg.

Diese Erkenntnisse haben bereits dazu geführt, dass in der Schweiz ein Kommunikationstraining ein obligatorischer Bestandteil der Weiterbildungsmaßnahmen zum Facharzt für Onkologie ist (Grulke 2005). Ein solches Training scheint auch deswegen besonders wichtig zu sein, da Krebspatienten häufig bestimmte Informationen nicht verstehen, nicht aufnehmen oder unzureichend vermittelt bekommen. Eine Studie von Gatellari mit 244 Krebspatienten führte zu dem Ergebnis, dass nur wenige der Patienten ihre Heilungschancen und wahrscheinliche verbleibende Überlebenszeit korrekt einschätzen konnten (Gattellari et al. 1999), während die meisten jedoch das Therapieziel und die Bedeutung ihrer Erkrankung verstanden. Es kommt jedoch nicht nur auf eine reine Informationsweitergabe an, sondern auch darauf, inwiefern der Patient in die Therapieentscheidung eingebunden wird. So zeigte eine Studie von Dowsett, dass insbesondere dann, wenn Krebspatienten eine schlechte Prognose hatten, ein patientenfokussiertes[31] Verhalten favorisiert wurde (Dowsett et al. 2000).

Bei dieser Studie wurden 113 Brustkrebspatientinnen und 48 ihrer Freunde und Verwandten Videos mit Arzt-Patienten-Gesprächen gezeigt und anschließend befragt. Während das Ergebnis der Bevorzugung eines patientenfokussierten Verhaltens bei schlechter Prognose signifikant war, war dies bei einer guten Prognose nicht der Fall. Nur ein Drittel der Befragten sprachen sich bei einer guten Prognose für ein arztfokussiertes Verhalten aus. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Schwere der Krebserkrankung das Arzt-Patienten-Verhältnis, den Anspruch des Patienten auf eine bestimmte Art der Aufklärung und seine Teilnahme an der Therapieentscheidung beeinflusst. Eine weitere Studie zeigte, dass auch das Alter der Patienten einen Einfluss darauf hat, inwieweit diese wünschten, mit in die Therapieentscheidung eingebunden zu werden. Besonders ältere Patienten befürworteten ein arztfokussiertes Verhalten (Cox et al. 2006). In Deutschland tritt mittlerweile ein patientenfokussiertes Verhalten, welches auch von den meisten Patienten gewünscht wird, immer weiter in den Fokus sozialwissenschaftlicher Untersuchungen (Klemperer 2003, Loh 2006, Loh 2007a). Dabei werden für den hohen Stellenwert einer stärkeren Patientenbeteiligung vor allem zwei Gründe angeführt. Zum einen werde durch die steigende Verfügbarkeit medizinischer Information das Informationsgefälle zwischen Arzt und Patienten immer geringer. Zum anderen führt die derzeitige Entwicklung der Forschung zu immer mehr und besser belegten Therapiemöglichkeiten. Dies beinhaltet eine gewisse Notwendigkeit, die Effektivität und die Nebenwirkungen dieser Möglichkeiten unter der Berücksichtigung der Patientenbedürfnisse abzuwägen (Simon und Harter 2009). Derzeit wird versucht, die Bemühungen für eine stärkere Patientenbeteiligung, wissenschaftlich fundiert unter dem

[31] Ein patientenfokussiertes Verhalten beinhaltet ein eher affektives Verhalten (Empathie, Offenheit, Rückversicherung) und eine stärkere Beteiligung des Patienten am Entscheidungsprozess. Bei einem arztfokussierten Verhalten ist der Arzt besonders zielorientiert, legt ein Verhalten von hoher Kontrolle an den Tag und tendiert dazu, weniger empathisch zu sein.

Namen der *Partizipativen Entscheidungsfindung* (PEF) (Loh 2006), mehr und mehr in den klinischen Alltag verschiedener medizinischer Fachbereiche, wie beispielsweise der Inneren Medizin, zu integrieren. Dabei ist es auch die Aufgabe von sozialwissenschaftlichen Studien, die Bedürfnisse der Patienten zu untersuchen und zu analysieren.

4.2.2.1. Das Konzept der Partizipativen Entscheidungsfindung

Die Beteiligung der Patienten an dem deutschen Gesundheitssystem kann derzeit auf drei verschiedenen Ebenen beschrieben werden. Dies sind die Makroebene als Einflussnahme der Patienten auf die Regeln des Versorgungssystems, die Mesoebene von Institutionen, die Patienteninformationen und Beratung fördern und die Mikroebene, die sich auf die aktuelle Behandlungsentscheidung im Arzt-Patienten-Gespräch konzentriert (Loh et al. 2007a). In den letzten Jahren hat das Modell des shared decision-making (SDM) bzw. der PEF auf der Mikroebene aufgrund der sozialen und juristischen Geltung der Informierten Einwilligung Bedeutsamkeit erlangt. Vor allem bei Therapieentscheidungen betreffs schwerwiegender Erkrankungen, in denen Abwägungen zwischen Lebensqualität und Lebenszeit gefällt werden müssen, gewinnt dieses Modell immer mehr an Bedeutung. Eine Studie aus dem Jahr 2002 (Dierks und Seidel 2005) konnte zeigen, dass ungefähr 59% der beteiligten Patienten eine PEF wollten. 29% befürworteten einen stärkeren Einfluss auf die Therapieentscheidung und zogen es als Patient vor, eine Entscheidung für sich selbst zu treffen. Nur 13% der Beteiligten wollten, dass die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsentscheidungen allein von ihrem Arzt durchgeführt werden sollten. Außerdem zeigte eine weitere Studie (Loh et al. 2006), dass in einem Zeitraum von 12 Monaten nur 44% der befragten Patienten davon ausgingen, dass sie adäquat in den Entscheidungsprozess der Behandlung eingeschlossen wurden. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass das Thema der PEF in der medizinischen Ausbildung kaum Beachtung findet. Bei einer Befragung im Jahr 2006 gaben nur 12 von 23 befragten universitären Instituten, die für die medizinische Ausbildung im Bereich des Arzt-Patienten-Verhältnisses an der jeweiligen Universität zuständig sind, an, dass sie Konzepte des SDM in ihr Curriculum aufgenommen hätten[32] (Loh et al. 2007a).

Das Ungleichgewicht, welches zwischen dem Wunsch nach Aufklärung und Partizipation an der Therapieentscheidung und der Verwirklichung in der Praxis besteht, ist einer der zentralen Punkte, mit der sich die derzeitige Forschung bezüglich des Arzt-Patienten-Verhältnisses beschäftigt. Zurzeit gibt es mehrere Forschungsprojekte, deren Ziel es ist, die Partizipation des Patienten an den Therapieentscheidungen zu verbessern. Seit der Gründung des Forschungskonsortiums „Patient als Partner in der medizinischen

[32] Diesbezüglich muss bedacht werden, dass möglicherweise nicht alle universitären Institute mit den selben Begrifflichkeiten arbeiten und der Begriff des shared decision-making somit unter Umständen auch aufgrund anderer Namensgebung nicht in den jeweiligen Curricula auftaucht.

Entscheidungsfindung“, das von dem deutschen Gesundheitsministerium gefördert wird, ist die Forschung zur PEF in Deutschland durchgehend erkennbar (Loh et al. 2007a). Es wurden fünf Studien im Bereich der Psychiatrie und Neurologie und fünf Studien im Bereich der Inneren Medizin zum Thema des SDM begonnen, darunter auch eine Studie, die sich mit Brustkrebs beschäftigt. Außerdem wurde ein Fragebogen erstellt und validiert, welcher den Grad an durchgeführter PEF messen sollte (Simon et al. 2006). In einer randomisierten Studie wurde in München der Einfluss von Entscheidungshilfen bei Patienten mit neu diagnostiziertem Brustkrebs untersucht. Innerhalb eines Jahres wurden der Eindruck und das Empfinden der Patienten bezüglich der Arzt-Patienten-Interaktion, der Lebensqualität, des Stresses, der gesundheitsbezogenen Kontrollüberzeugung, der Entscheidungskonflikte und des Körperempfindens untersucht. Patienten der Interventionsgruppe erfuhren weniger Entscheidungskonflikte, höhere gesundheitsbezogene Kontrollüberzeugung und ein besseres Körperempfinden über den angegebenen Zeitraum (Vodermaier et al. 2011).

In diesem Zusammenhang ist es für diese Arbeit wichtig, aufzugreifen wie sich die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im Feld der Forschung der PEF verhalten könnte. Die neoadjuvante Therapie hat zwar dazu geführt, dass bei weniger Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom die Erkrankung wieder auftritt (siehe 4.1.3), jedoch erleiden einige Patienten Nebenwirkungen, ohne Therapieerfolge zu erreichen. Dieser Punkt spricht in Hinblick auf die oben erwähnten sozialwissenschaftlichen Studien dafür, dass die Förderung einer PEF in dieser Krankheitssituation von Patienten begrüßt werden könnte. Diesbezüglich ist es von Interesse, wie die derzeitige Partizipation dieser Patienten innerhalb der Therapiesituation von ihnen selbst und von den Ärzten wahrgenommen wird. In Hinblick auf diese Frage soll durch die hier vorliegende Arbeit beantwortet werden, wie die Ärzte und Forscher die derzeitige Partizipation der Patienten und unter Umständen vorliegenende Wünsche der Patienten nach mehr oder weniger Partizipation wahrnehmen. Anhand dessen können in der Diskussion Rückschlüsse darüber gewonnen werden, wie stark Motive wie die Autonomie des Patienten mit in den Forschungsansatz des untersuchten Konsortiums einfließen.

4.2.2.2. Informationsverständnis und Informationsweitergabe in klinischen Studien und der klinischen Behandlung

Die von der KFO 179 durchgeführte Forschung erfolgt parallel zur der klinischen Behandlung der Patienten mit Rektumkarzinom. Die Patienten, die sich an der Forschung der KFO 179 beteiligen, sind sowohl in klinischer Behandlung als auch in die klinische Forschung eingebunden. In diesem Zusammenhang ist es folglich nicht nur wichtig, die Arzt-Patienten-Kommunikation im Allgemeinen sondern auch speziell im Rahmen klinischer Forschung aufzugreifen. Klinische Forschung und klinische Betreuung von Patienten werden in der

Medizinethik als separate Felder betrachtet, da sie durch unterschiedliche Motive vorangetrieben werden (Schöne-Seifert 2005). Im klinischen Alltag werden Patienten individuell behandelt. Die Risiken, die bei der Behandlung eingegangen werden, können durch das Wohl, welches man durch die Behandlung für den Patienten bezweckt, gerechtfertigt werden (Hallowell et al. 2008).

Klinische Forschung hingegen ist in der Regel unabhängig von der individuellen Behandlung des Patienten und hat den Zweck, Hypothesen zu bestätigen. Es geht daher weniger darum, die Bedürfnisse des einzelnen Patienten zu befriedigen (Chen 2003), als für zukünftige Patienten etwas zu entwickeln. Die Unterschiede verwischen allerdings in der Praxis leicht. Hiermit sind medizinethische Probleme verbunden. Ein besonders gutes Beispiel liefert gerade die Onkologie. In einer qualitativen Studie, die von 2007 bis 2008 in England durchgeführt wurde und in der 28 klinische Mitarbeiter und 12 klinische Forscher in der Onkologie befragt wurden, die alle auf dem Gebiet der Krebsgenetik tätig waren, kamen die Verfasser der Studie zu dem Ergebnis, dass sowohl Forscher als auch Ärzte das Feld der Forschung und das Feld der klinischen Betreuung in der Onkologie als kaum trennbar betrachteten (Hallowell et al. 2008). Innerhalb klinisch-onkologischer Studien sind folglich besondere Anforderungen an die Informierte Einwilligung der Patienten zu richten. Die Patienten sollten über das Ziel der Studie aufgeklärt und über ihren Nutzen und eventuell möglichen Schaden informiert werden (siehe 3.2.3.1). Von besonderer Bedeutung ist dabei eine verständliche und realistische Darstellung der unter Umständen nur sehr geringen Heilungschancen (Marckmann und Wiesing 2007). Folgt man einer Untersuchung von Slevin, ist die Bereitschaft lebensbedrohlich erkrankter Patienten, Therapieverfahren mit einer geringen Erfolgsaussicht in Anspruch zu nehmen, um keine Chance unversucht zu lassen, relativ hoch. Nach dieser Studie akzeptierten 53% der Patienten eine aggressive, nebenwirkungsreiche Behandlung mit einer Heilungschance von nur 1%, während von den befragten Pflegekräften und Ärzten aus der Onkologie nur etwa 13,5% und 20% einer solchen Therapie zugestimmt hätten (Slevin et al. 1990). Es ist jedoch nicht so, dass eine vollständige Aufklärung des Patienten immer zu einem besseren Verständnis des Patienten führt. Komplizierte Aufklärungsbögen und medizinische Details verwirren und verunsichern Patienten sogar zum Teil (Grossman et al. 1994). Es kommt also nicht auf die reine Informationsmenge an, sondern auf ihre Qualität.

So konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass, obwohl sich ein Großteil der Patienten (90%) gut aufgeklärt fühlte, 74% der Patienten nicht erkannten, dass sie keine Standardtherapie erhielten. Außerdem waren sie sich weder eines zusätzliches Risikos bewusst (63%), noch hatten sie wahrgenommen, dass die Effektivität der Behandlung noch nicht erwiesen war (70%) (Joffe et al. 2001). Auch von den beteiligten Ärzten waren sich nur 46% darüber im Klaren, dass die Studie darauf abzielte, die Therapie von zukünftigen

Patienten zu verbessern (Joffe et al. 2001). Hieraus werden die eigentliche Bedeutung der Informierten Einwilligung und die Abhängigkeit von der Qualität der Aufklärung deutlich. Ein Patient mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie Krebs ist unter Umständen weniger aufnahmebereit für Informationen als ein nicht lebensbedrohlich erkrankter Patient (Marckmann und Wiesing 2007). Studienergebnisse wie die von Joffe et al. zeigen, dass die Kommunikation zwischen Arzt und Patient innerhalb klinischer Studien für viele Patienten nicht zufriedenstellend ist. Diesbezüglich stellt sich die Frage, wie die Kommunikation verbessert werden kann und inwiefern akzeptiert werden muss, dass verschiedene Patienten unterschiedliche Anforderungen stellen werden und unter Umständen nur zu einem unterschiedlichen Grad zufriedenzustellen sind. Bezüglich der Studiensituation zur Erforschung des Rektumchips soll in dieser Arbeit analysiert werden, wie Ärzte und Forscher die Kommunikation mit den Patienten innerhalb der Studie einschätzen. Des weiteren soll untersucht werden, inwiefern die Mitarbeiter der KFO davon ausgehen, dass die Forschungssituation die Erwartungshaltung der Patienten hinsichtlich einer erfolgreichen Therapie beeinflusst, und wie ein zukünftiger Rektumchip diese Erwartungshaltung ihrer Meinung nach beeinflussen könnte.

Die Forschergruppe der KFO 179 stellt außerdem eine gute Grundlage für eine empirische Untersuchung zur Arzt-Patienten-Kommunikation im Bereich der individualisierten Medizin dar, da zentrale Themen wie das Abwägen zwischen Überlebenszeit und Lebensqualität sowie der Umgang mit Unsicherheit in ihrem Forschungsfeld relevant sind. Eine Studie, die sich damit beschäftigte, inwiefern Patienten mit fortgeschrittenen Krebskrankheiten über eine palliative Therapie informiert werden, zeigte ein sehr heterogenes Bild bezüglich der ärztlichen Vorgehensweise bei der Aufklärung. Allen Patienten wurde vermittelt, dass ihre Erkrankung nicht heilbar und tödlich sei. Die meisten Patienten wurden jedoch nicht eindeutig darüber aufgeklärt, inwieweit eine palliative Chemotherapie ihre Überlebenszeit beeinflusst. Manchen Patienten wurde die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie sogar überhaupt nicht unterbreitet (Audrey et al. 2008).

Das Wissen darum, dass Ärzte Patienten unvollständig aufklären und ihnen Informationen vorenthalten, ist nicht nur aus rechtlicher Sicht problematisch. Die Erkenntnis darüber, dass manche Nebenwirkungen für Patienten akzeptabler zu sein scheinen als andere (Young et al. 1999) verdeutlicht, wie wichtig es ist, dass Patienten umfassend und korrekt über Therapie, Nebenwirkungen und Prognose aufgeklärt sind. Dies ist auch im Zusammenhang mit dem vorliegenden Forschungsprojekt von hoher Tragweite. Wenn man davon ausgeht, dass in Zukunft die Therapieentscheidung bezüglich einer neoadjuvanten RCT davon abhängig gemacht wird, ob ein Genexpressionstest den jeweiligen Patienten als Ansprecher oder Nichtansprecher auf die Therapie klassifiziert, muss auch in Erwägung gezogen werden, was bei der Aufklärung bezüglich eines solchen Tests zur Geltung kommen muss.

In diesem Zusammenhang könnte es für einige Patienten von Interesse sein, mit welcher Wahrscheinlichkeit ihre Klassifizierung als Ansprecher oder Nichtansprecher zutrifft. Denn gerade die Wahrscheinlichkeiten einer richtigen bzw. einer falschen Klassifizierung könnten sich auf die Akzeptanz oder Ablehnung einer unter Umständen nebenwirkungsreichen (siehe 4.1.3) Therapie auswirken.

Die Befragung von Experten, die zurzeit ihren Patienten eine neoadjuvante RT/CT empfehlen und somit den deutschen Leitlinien für die Erkrankung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms folgen, kann dabei Aufschlüsse darüber geben, inwiefern derzeitig die Unwissenheit bezüglich eines Ansprechens der Therapie kommuniziert wird. Da es zur Zeit noch kaum Daten bezüglich der Testkommunikation von Genexpressionsanalysen wie beispielsweise dem Mammaprint™ gibt, können durch die Befragung gleichzeitig Informationen darüber gewonnen werden, inwiefern die Experten die zukünftige Testunsicherheit für vermittlungsnotwendig halten. Auf diese Weise könnte sowohl ein stärkerer Einblick in die derzeitige Arzt-Patienten-Kommunikation, als auch zukünftige Arzt-Patienten-Kommunikation beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom unter der Anwendung eines Rektumchips gewonnen werden. Diesbezüglich soll der folgende Kapitelabschnitt 4.2.3 einen Überblick über den bisherigen Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit geben.

4.2.3. Medizintheoretische und medizinethische Aspekte des Umgangs mit der Genauigkeit von Testresultaten prognostischer Tests

Ein großes Dilemma ärztlichen Handelns ist, dass der tatsächliche Nutzen medizinischer Interventionen im individuellen Fall prinzipiell unsicher bleibt und nur in Wahrscheinlichkeiten ausgedrückt werden kann (Pewsner et al. 2001). Auch die Ergebnisse von Genexpressionsanalysen sind einer bestimmten Wahrscheinlichkeit unterworfen und nie rein deterministische Werte. Dies liegt daran, dass in der Genexpressionsanalyse eine Fülle von Daten angesammelt werden, die dann alle zusammen betrachtet werden. Der Arzt muss daher im Umgang mit Wahrscheinlichkeiten geschult werden, um dem Patienten zu vermitteln, welche Reichweite diese für ihn haben. Im Gegensatz zur Vorsorge (Primärprävention) und Früherkennung (Sekundärprävention) stellen pharmakogenetische Tests und Genexpressionstests bei Patienten im Rahmen einer Krebserkrankung ein diagnostisches Mittel zur Umsetzung einer Tertiärprävention dar (Kollek und Lemke 2008). Dabei geht es darum, eine Krankheitsverschlechterung oder ein Wiederauftreten des Tumors zu verhüten. Diagnostische Untersuchungen wie ein pharmakogenetischer Test oder ein Genexpressionstest können dies erzielen, indem einerseits die Patienten identifiziert werden, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von einer Therapie profitieren, und andererseits Patienten, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit keinen Vorteil von der Therapie haben

werden. Wird ein solcher Test vor dem Beginn einer Therapie eingesetzt und die Therapie zumindest teilweise von diesem Test abhängig gemacht, so muss sich der behandelnde Arzt fragen, welche Konsequenzen die Testung für den Patienten haben könnte.

Zu diesem Zweck sollte der Arzt laut Strech folgende vier Punkte bezüglich des Tests bedenken: 1. die Qualität und Quantität des intendierten Nutzens; 2. die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des intendierten Nutzens; 3. die Qualität und Quantität der nichtintendierten Nebenwirkungen und 4. die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der nicht intendierten Nebenwirkungen (Strech 2005). Diese sollen im Folgenden ausführlich im Sinne eines zukünftigen Rektumchips erläutert werden.

Die Qualität und Quantität des intendierten Nutzens einer solchen Untersuchung sollte bei positiver Klassifizierung als Ansprecher auf die neoadjuvante RT/CT nicht nur in der Senkung der krebsspezifischen sondern in der Senkung der Gesamtmortalität liegen. Im Idealfall sollten also nicht nur Informationen über ein besseres Therapieansprechen bestehen sondern auch, ob die Behandlung zu einer Verlängerung der Lebenszeit führt. Die Qualität des intendierten Nutzens einer Klassifizierung als Ansprecher besteht in der Entscheidungsunterstützung hinsichtlich einer Therapie. Die Qualität des intendierten Nutzens einer Klassifizierung als Nichtansprecher besteht hingegen in der Nichtanwendung einer für den Patienten unnötigen Therapie, der Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen und der Möglichkeit der Therapieanpassung. Testungen mit negativem Testergebnis, welches beispielsweise bei der Sekundärprävention als ein potentieller Vorteil gesehen wird, da man Patienten mit dem Wissen, dass sie höchstwahrscheinlich keine Krebserkrankung haben (Strech 2005), entlasten kann, könnten in diesem Fall aber auch mit negativen Folgen einhergehen. Patienten könnten sich im Fall der Klassifizierung als Nichtansprecher möglicherweise um eine Therapieoption gebracht fühlen (siehe 4.2.4). Die Aussage des negativen Tests steht in einem sehr engen Verhältnis zu den darauf folgenden Therapieoptionen. Ein negatives Testergebnis kann für den Patienten unterschiedliche Folgen haben, wie beispielsweise keine Medikamente zu erhalten, die Gabe eines anderen Medikamentes, sowie eine Erhöhung oder eine Verringerung der Dosis. Diese Folgen führen wiederum zu moralischen Konflikten beispielsweise zwischen Wohltun, Nichtschädigung und Gerechtigkeit (siehe 4.2.4). Den Folgen entsprechend unterschiedlich werden vermutlich auch die Reaktionen der Patienten sein, mit denen der Arzt konfrontiert wird.

Der intendierte Nutzen ist auch mit Bezug auf die Quantität des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms bedeutsam. Die geschätzten Anzahl an bösartigen Neuerkrankungen des Darms pro Jahr lag in Deutschland im Jahre 2006 bei 36.300 Männern und 32.440 Frauen (Husmann et al. 2010). Ungefähr 60% dieser bösartigen Neuerkrankungen befinden sich im Rektum (siehe 4.1.3). Bei einer durchschnittlichen Stadienverteilung von UICC-Stadium I:

19,9%, UICC-Stadium II: 26,5%, UICC-Stadium III: 28,6% und UICC-Stadium IV: 25% bedeutet das eine Neuerkrankungszahl von ca. 22.725 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (UICC II/III) im Jahr 2006. Wenn ein zukünftiger Rektumchip flächendeckend eingesetzt werden würde, könnte zukünftig durchschnittlich diese Anzahl von Patienten von dem intendierten Nutzen der Testung betroffen sein.

Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des intendierten Nutzens hängt von dem positiv prädiktiven Wert und dem negativ prädiktiven Wert eines zukünftigen Rektumchips ab (siehe 4.2.4.2). Ähnlich wie bei dem Screening auf eine Krankheit wird auch in diesem Kontext die *„number needed to treat"*[33] an Wichtigkeit zunehmen. Da bei Reihenuntersuchungen die meisten Patienten, die an der Untersuchung teilnehmen, gesund sind, liegt die *„number needed to treat"* teilweise sehr hoch. Im Falle des Mammographiescreenings müssen 1000 Patientinnen untersucht werden, damit eine Patientin von dem Testergebnis profitiert (Gigerenzer 2001). Bei dem zukünftigen Einsatz von Genxepressionsuntersuchungen zur Therapieentscheidung bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wird die *„number needed to treat"* sehr viel geringer sein. Ausgehend von der Überlegung, dass die Mehrzahl der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom von einer neoadjuvanten RCT profitiert, läge die „number needed to treat" beispielsweise bei zwei, wenn der Test die Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% richtig als Ansprecher bzw. Nichtansprecher klassifizieren kann. Die beiden Beispiele des Mamma- und des Rektumkarzinoms sollen veranschaulichen, wie sich die Wahrscheinlichkeiten von Testgenauigkeiten zur diagnostischen Fragestellung und dem Zeitpunkt der Diagnostik im Sinne einer Sekundär- bzw. Tertiärprävention verhalten. Dabei wird deutlich, dass sich die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten des intendierten Nutzens eines Mammographiescreenings und eines zukünftigen Rektumchips vor allem durch die verschiedene Vortestwahrscheinlichkeit ergibt.

Qualität und Quantität der *nichtintendierten Nebenwirkungen* der Testung könnten, wie oben bereits erwähnt, zum einen eine bei falsch positiver Klassifizierung (siehe 4.2.4.2) als Ansprecher fälschlicherweise applizierte RT/CT und zum anderen eine bei falsch negativer Klassifizierung als Nichtansprecher fälschlicherweise *nicht* applizierte RT/CT sein. In dem Fall, dass klassifizierte Nichtansprecher nach dem Therapieschema eine besonders starke RT/CT erhalten sollen, um die geringe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu verbessern, könnte sich aufgrund einer falsch negativen Klassifizierung als Nichtansprecher auch eine fälschlicherweise applizierte Übertherapie ergeben.

[33] Die *„number needed to treat"* bezieht sich auf Behandlungsverfahren oder ein diagnostisches Verfahren und gibt die Anzahl der Patienten an, die eine bestimmte Behandlung erhalten müssen bzw. eine bestimmte Diagnostik erhalten müssen, damit ein Patient von dem Verfahren profitiert.

Der vierte Punkt, der laut Strech bedacht werden sollte, ist die *Wahrscheinlichkeit* der nichtintendierten Nebenwirkung oder der nichtintendierten falsch positiven oder falsch negativen Testung. Diese wirkt sich auf die *„number needed to harm“* und somit auf die Anzahl der Patienten aus, die getestet werden müssen, bis ein Patient falsch klassifiziert wird. Ähnlich wie schon in dem oben genannten Beispiel wird sich diese Zahl deutlich von der Zahl der *„number needed to harm“* bei Reihenuntersuchungen unterscheiden. Hölzel führt diesbezüglich auf, dass beim Mammographiescreening beispielsweise bei 20 Patientinnen die falsch positive Diagnose Brustkrebs gestellt wird, bevor eine Brustkrebserkrankung richtig erkannt wird (Hölzel 2002). In Studien, die sich mit den falsch positiven Testungen beschäftigen, konnte zum Teil festgestellt werden, dass die *Hälfte aller Frauen*, die bei einem Mammographiescreening in den USA falsch positiv getestet worden war, psychologische Betreuung in Anspruch nehmen musste (Hölzel 2002). Die Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven oder einer falsch negativen Testung und somit der Eintritt von nichtintendierten Nebenwirkungen wird bei der Einordnung in Ansprecher und Nichtansprecher beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom niedriger liegen als beim Mammographiescreening. Dies liegt daran, dass das Patientenkollektiv, wie bereits angeführt, komplett erkrankt ist und die Diagnostik und die Behandlung im Rahmen einer Tertiär- und nicht im Rahmen einer Sekundärprävention stattfinden. Dennoch müssten die Konsequenzen einer neoadjuvanten Übertherapie bis hin zu einer fälschlicherweise nicht angewendeten neoadjuvanten Therapie bedacht werden.

Aus der beschriebenen Problematik der möglichen Ungenauigkeit von Testresultaten lassen sich moralische Forderungen an den Arzt ableiten. Der Arzt muss ein Verständnis dafür entwickeln, welche Kriterien eine Rolle spielen, um eine angemessene Nutzen-Schaden-Abwägung durchzuführen (Strech 2005). Die Erfahrung, welche Patienten bis jetzt auf die Therapie angesprochen haben und welche nicht, liefert dem Arzt keine Information darüber, wie sie sich bei einem zukünftigen Patienten auswirken wird. Aus diesem Umstand ergibt sich für den Arzt eine Zunahme des Stellenwerts der externen Evidenz der Formen der Krebstherapie. Das bedeutet, dass er selbst über die Therapieregime einen hohen Informationsgewinn unter einem möglichst niedrigen systemischen Fehler der Informationsgewinnung erzielen sollte und somit dem Ideal einer EbM folgt (Sackett et al. 1996). Eine solche Forderung würde sich gleichfalls auf einen zukünftigen Einsatz eines Rektumchips auswirken, woraus sich eine Verpflichtung des Arztes ergibt, den Gehalt eines zukünftigen Testergebnisses für den jeweiligen Patienten zu beurteilen und ihm erklären zu können. Die stellt unter Umständen eine große Herausforderung für den Arzt dar.

Da durch den Einsatz immer neuer Therapieregime in der Onkologie das Therapiesetting oft sehr unübersichtlich wird, wird eine externe Evidenz mit einer niedrigen Fehlerquote immer unwahrscheinlicher. Das beinhaltet, dass es einem Arzt immer schwerer fallen wird, aus dem

Angebot der vielen Informationen gezielt und unter der bestmöglichen Vermeidung jeglicher Fehler diejenigen zu nutzen, welche für seinen Patienten wichtig sind. Am Beispiel des KRKs wird dies besonders bei der palliativen Behandlung der fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankung deutlich (siehe 4.1.3.). Auf dem Gebiet der palliativen Behandlung hat der Zuwachs an Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren zwar kaum zu einer durchschnittlichen Lebensverlängerung der Patienten geführt, dennoch zu erhöhten Kosten und vermehrten Nebenwirkungen (siehe 4.1.3).

Das Zusammenspiel der Wahrscheinlichkeiten von Nutzen und Schaden und der Arzt-Patienten-Beziehung führt zu neuen Problemen, die berücksichtigt werden sollten, um eine gute EbM im klinischen Alltag zu ermöglichen. Hierzu gehört die Einsicht bezüglich der eingeschränkten Möglichkeit der Patienten *und* Ärzte, Wahrscheinlichkeiten zu interpretieren. Die unterschiedlichen Situationen eines Mammographiescreenings und die Durchführung eines zukünftigen Rektumchips erlauben die Hypothese, dass zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Diagnostik ein unterschiedlich hohes Maß an Genauigkeit oder Ungenauigkeit der Diagnostik akzeptiert wird bzw. werden könnte. Hinsichtlich des Rektumchips ist hierbei von Interesse, welchen Ermessensspielraum Forscher und Ärzte in der Situation des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms und folglich welche Genauigkeit oder Ungenauigkeit sie im Rahmen der Anwendung eines solchen Tests am Patienten subjektiv als ausreichend empfinden.

4.2.3.1. Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit im Arzt-Patient-Verhältnis

Der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten ist letztendlich ein Umgang mit Unsicherheit. Im Folgenden soll unter anderem auf die Begriffe der Unwissenheit und Unsicherheit eingegangen werden, wie sie in dieser Arbeit genutzt werden und was für eine Bewandtnis der Umgang mit Unsicherheit für den Patienten haben kann. Der Kapitelabschnitt soll im Weiteren dazu dienen, zu eruieren, inwiefern der Umgang mit Unsicherheit bei dem Einsatz eines Rektumchips von Bedeutung sein kann, um Einblicke zu geben, welche Bedürfnisse Patienten und Ärzte beim Umgang mit Unsicherheit haben. Ausgehend von der derzeitigen Forschungssituation, dass es keine prognostischen Marker hinsichtlich des Ansprechens auf eine neoadjuvante RT/CT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom gibt (siehe 4.1.3), ist die momentane Therapieempfehlung eine Empfehlung unter Unwissenheit[34]. Man weiß zwar, dass einige Patienten profitieren und andere nicht, man weiß jedoch nicht, warum dies der Fall ist. Der Einsatz eines zukünftigen Rektumchips verschiebt diese Situation von einer

[34] Die Begriffe der Unsicherheit und Unwissenheit werden in dieser Arbeit im Bezug auf die Diagnostik und die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms benutzt. Unwissenheit bezieht sich dabei auf das Nichtwissen der Ärzte und Forscher hinsichtlich des Ansprechens von Patienten auf die neoadjuvante Therapie vor der Anwendung der Therapie. Die Unsicherheit bezieht sich auf eine statistische Unsicherheit, die unter dem Einsatz des Rektumchips gegeben sein wird.

Empfehlung unter Unwissenheit hin zu einer unter Unsicherheit. Davon ausgehend, dass die Patienten anhand einer Genexpressionsanalyse ihres Rektumkarzinoms nicht zu 100% richtig klassifiziert werden können, werden Patienten auch in Zukunft falsch zugeordnet werden. Die Unsicherheit, ob eine Diagnose richtig gestellt ist oder nicht, ist ein Faktor, der in der medizinischen Praxis regelmäßig auftritt und Konfliktpotential zwischen dem Patienten und dem betreuenden Arzt erzeugen kann (Ghosh 2004, Donner-Banzhoff 2008). Da dies eine potentielle Störung des Arzt-Patienten-Verhältnisses darstellt, ist es wichtig, festzustellen, welche Strategien zurzeit angewendet werden, um dieser Unsicherheit zu begegnen. Durch die Benennung und Untersuchung solcher Strategien könnten diese beispielsweise bei der Erarbeitung neuer Curricula für die Aus-, Fort- und Weiterbildung von medizinischem Personal genutzt werden, um solche Konflikte zu reduzieren. Empirische Untersuchungen könnten in diesem Zusammenhang dahingehend unterstützend zur Geltung kommen, dass sie unterschiedliche Strategien von Ärzten in genannten Situationen beobachtend begleiten und mit dem vom betroffenen Arzt und Patienten geäußerten subjektiven Empfinden bezüglich der Situation vergleichen.

Bei der Befragung krebskranker Patienten konnte gezeigt werden, dass eine patientenfokussierte Kommunikation Unsicherheiten, die sie bezüglich ihrer Erkrankung verspüren, vermindern kann und außerdem das Vertrauen der Patienten in den Arzt gestärkt wird (Arora et al. 2009). Obwohl Unsicherheit in der Praxis ein natürlicher Umstand bleiben wird, gibt es Strategien, um sie verständlich zu machen und so das Vertrauen der Patienten in den Arzt und die Behandlung zu steigern. Diese beinhalten Gosh zufolge die beste erhaltbare evidenzbasierte Information zusammen mit der Beachtung der Kernpunkte der klinischen Praxis, die eine akkurate Anamnese enthält. Des Weiteren sollte ein Modell der gemeinsamen Entscheidungsfindung gewählt werden (Ghosh 2004). Bezüglich der Aufklärung von Patienten mit Krebserkrankungen kann gezeigt werden, dass es sowohl Ärzte gibt, die befürchten durch die Weitergabe unsicherer Prognosen die Angst der Patienten zu vergrößern und ihre Hoffnung und ihr Vertrauen zu reduzieren (Ogden et al. 2002), als auch Ärzte, die hoffen, dass eine solche Informationsweitergabe die Unsicherheit und Angst beim Patienten mindert (Hagerty et al. 2005).

In diesem Zusammenhang konnte bereits in der Vergangenheit in einer Studie festgestellt werden, dass Patienten bezüglich ihrer Prognose teilweise lange eine optimistische Unsicherheit gewährt wurde, während sich die betreuenden Ärzte bezüglich der Prognose immer sicherer wurden (Davis 1960). Die Interviewstudie von Davis et al. ging über einen Zeitraum von zwei Jahren und beschäftigte sich mit der Kommunikation zwischen Ärzten und Eltern von Kindern, die an Poliomyelitis litten. Davis kam zu dem Ergebnis, dass Ärzte zu einem Zeitpunkt, zu dem die Prognose für sie selbst immer deutlicher wurde, die Eltern über diese Prognose nicht in Kenntnis setzten. Dabei wurde von einem der befragten Ärzte

gesagt, dass er versuchen würde, nicht zu viel zu erzählen, sondern dass es besser für die Eltern wäre, die Prognose auf einem natürlichen Wege zu erfahren. Eine Studie von Hagerty konnte dabei verdeutlichen, dass ein realistischer und offener Ansatz hinsichtlich der wahrscheinlichen Prognose und somit auch ein offener Umgang mit Unsicherheit von Patienten mit Krebserkrankungen befürwortet wurde (Hagerty et al. 2005).

Mit dem Rektumchip soll der bisherigen Unsicherheit bezüglich der Therapieentscheidung begegnet werden. Es gibt jedoch auch Unsicherheiten, die überhaupt erst durch die Anwendung des Tests entstehen. Dies sind Fehler in der Testinterpretation und oder eine falsche Zuordnung als Ansprecher oder Nichtansprecher (siehe 4.2.4.2). Dem Autonomieprinzip nach Beauchamp und Childress soll dieser Unsicherheit begegnet werden, indem der Patient über seine Krankheit, deren Folgen und die Therapiekonsequenzen einschließlich Nebenwirkungen aufgeklärt wird und die Diagnoseart und Therapieform verstehen kann (siehe 4.2.4.1). Außerdem gibt es Formen der Unsicherheit, die nicht auf rein physiologischen Wahrscheinlichkeitsparametern des Tests oder seiner Fehlinterpretation beruhen. Dies sind unter anderem die Befangenheit von Arzt und Patient gegenüber dem Anderen und verschiedene Werte und Meinungen von Arzt und Patient (Ghosh 2004). Diesbezüglich muss in Zukunft beobachtet werden, wie auch diese Formen der Unsicherheit von der Anwendung einer Genexpressionsanalyse beeinflusst werden könnten. Mögliche Beeinflussungen könnten dabei auf Seiten des Patienten bestehen, wenn er das Gefühl haben könnte, bei der Therapieentscheidung auf das Testobjekt reduziert zu werden.

Beim Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit eines zukünftigen Rektumchips ist von Interesse, inwiefern diese von Bedeutung für die Ärzte im Umgang mit einem solchen Test sind. Außerdem sollen Einschätzungen der Mitarbeiter der KFO 179, wie diese Punkte die Akzeptanz der Patienten hinsichtlich der Inanspruchnahme einer solchen Testung beeinflussen könnten, gewonnen und analysiert werden. Das daraus entstehende Material sollte vergleichend genutzt werden, um zukünftig zu analysieren, ob Ärzte und Patienten im Forschungsbereich der individualisierten Medizin ähnliche Bedenken hinsichtlich des Umgangs mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit haben.

4.2.3.2. Einstellungen von Patienten zu genetischen Tests und deren Genauigkeit

Die Einstellung bezüglich genetischer Untersuchungen ist, gesehen auf die Gesamtbevölkerung in verschiedenen europäischen Staaten, sehr heterogen (Halman 1997). In einer Studie von Balck, bei der 2076 Personen im Alter zwischen 14 und 95 Jahren befragt wurden, konnte eine insgesamt positive Einstellung der deutschen Bevölkerung gegenüber genetischen Tests festgestellt werden (Balck et al. 2009). Im Vergleich zu einer ähnlichen Studie, die Balck in Finnland durchgeführt hatte, zeigte sich jedoch, dass sich die in Deutschland befragten Personen skeptischer gegenüber genetischen Tests äußerten und

diese teilweise stärker missbilligten als die finnische Vergleichsgruppe. Eine dänische Studie konnte zeigen, dass die Akzeptanz genetischer Tests durch Laien eng damit verbunden war, ob diese davon ausgingen, dass sie einen medizinischen Vorteil von den Studienergebnissen haben könnten oder nicht (Henneman et al. 2006). Eine Studie von Bassett beschäftigte sich Anfang des 21. Jahrhunderts mit der Akzeptanz eines genetischen Tests, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Alzheimer-Erkrankung angeben sollte. Angehörige von Alzheimer-Patienten wurden gefragt, ob und unter welchen Umständen sie eine genetische Testung, die ihnen eine Antwort darüber gäbe, ob sie selbst an Alzheimer erkranken würden, durchführen ließen. Bassett kam zu dem Ergebnis, dass 20% der Befragten den Test unter allen Umständen ablehnen würden, auch wenn seine Vorhersagewahrscheinlichkeit 100% wäre. Das Interesse an einer solchen Testung sinkt weiter mit steigenden Wahrscheinlichkeitswerten für eine falsch positive bzw. eine falsch negative Testung. Dabei fällt auf, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine falsch positive Testung zu einem stärkeren Akzeptanzverlust führt als eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen Testung. Daraus kann gefolgert werden, dass es Patienten problematischer finden, fälschlicherweise als zukünftiger Alzheimer-Patient klassifiziert zu werden, als fälschlicherweise nicht als zukünftiger Alzheimer-Patient klassifiziert zu werden (Bassett et al. 2004). Im Vergleich zum Rektumchip, der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom in Ansprecher und Nichtansprecher hinsichtlich einer neoadjuvanten RT/CT einteilen können soll, befindet man sich hier in einer anderen Situation. Zum einen ist der Test hinsichtlich einer zukünftigen Alzheimer-Erkrankung eine Form von Sekundärprävention, da noch keine bekannte Erkrankung vorliegt, und zum anderen gibt es bei dieser Erkrankung zur Zeit weniger Therapiemöglichkeiten und keine Heilungschancen im Gegensatz zum Rektumkarzinom. Bezüglich der vorliegenden Arbeit ist von Interesse, ob und wenn, wie die Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven oder falsch negativen Klassifizierung durch einen Rektumchip die Akzeptanz der Patienten mit Rektumkarzinom und der behandelnden Ärzte gegenüber eines solchen Tests beeinflusst und welche Bedeutung eine solche Beeinflussung auf das Verhältnis zwischen Arzt und Patient haben könnte. Zur Entwicklung von Hypothesen kann hier eine Studie über die Akzeptanz von pharmakogenetischen Tests zur tertiären Prävention von Asthmaerkrankungen herangezogen werden. In der Studie von Rogausch et al. wurde eine Hausarzt- und Patientenbefragung durchgeführt, ob beide Gruppe Bedenken hinsichtlich einer pharmakogenetischen Testung vor der Abgabe eines Asthmamedikaments hätten. Die meisten Patienten (96%) und die Mehrzahl der Ärzte (52%) befürworteten die Möglichkeit einer solchen Testung für eine Erkrankung wie Asthma Bronchiale. Dieser Studie zufolge verbinden die Ärzte mit einer solchen Testung vor allem eine erfolgreiche und nebenwirkungsarme Therapie, befürchten jedoch auch, dass die Patienten sich unter Druck

gesetzt fühlen könnten, eine solche Testung durchführen zu lassen, um diese Therapie zu erhalten. Einige der Patienten äußerten hingegen Angst vor einer solchen Klassifizierung, da ihnen Medikamente verwehrt werden könnten (Rogausch et al. 2006). Als Ergebnis betonte die Studie unter anderem, dass es wichtig sei, Ärzte und Patienten mit Informationen bezüglich einer solchen Testung und der ihr zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeiten zu versorgen, um unrealistische Ängste und unrealistische Hoffnungen zu vermeiden. Insgesamt kann man den Eindruck gewinnen, dass auf dem Gebiet der genetischen Forschung eine starke Verbindung zwischen der Akzeptanz der Patienten und deren Wunsch besteht, selbst von dieser medizinischen Entwicklung zu profitieren (Moutel et al. 2005). Dies verdeutlicht mit Bezug auf genetische Tests noch einmal, dass eine gezielte Information *nicht* nur für Patienten von Gewicht ist, bei denen ein solcher Test in Zukunft nach vorheriger Evaluierung im Rahmen einer EbM angewendet wird, sondern auch, dass die Patienten, deren Daten erst zur Erstellung solcher Tests genutzt werden, sich durchaus Hoffnung machen, von der weiterführenden Forschung profitieren zu können. Dabei ist im besonderen Maße darauf zu achten, diese Patienten über Forschungsfortschritte aufzuklären und ihnen keine übertriebenen Hoffnungen bezüglich des eigenen Vorteils durch die Forschung zu vermitteln.

4.2.4. Medizinethische Aspekte des Einsatzes eines zukünftigen Rektumchips

Im Methodenkapitel wurden die Prinzipien nach Beauchamp und Childress vorgestellt (siehe 3.2). Im Folgenden sollen nun die medizinethischen Aspekte, die mit dem Einsatz eines zukünftigen Rektumchips verbunden sein könnten, anhand der Prinzipien analysiert werden. Dies geschieht unter Einbeziehung der in Kapitel 4.1 gewonnen Informationen zur aktuellen Forschung bezüglich der Diagnostik und Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms und der in Kapitel 4.2 beschriebenen Forschungsergebnisse bezüglich der aktuellen sozialwissenschaftlichen Diskussion hinsichtlich der Arzt-Patienten-Kommunikation und des Umgangs mit Wahrscheinlichkeiten und Unsicherheit.

4.2.4.1. Respekt vor der Autonomie des Patienten und der Rektumchip

In den Kapitelabschnitten 4.2.1 bis einschließlich 4.2.3.2 wurde ausgiebig auf die derzeitige Forschung zum Arzt-Patienten-Verhältnis, auf die Geltung der Autonomie des Patienten und die Akzeptanz von Ärzten und Patienten gegenüber genetischen Tests eingegangen. Es konnte gezeigt werden, dass die sozialwissenschaftliche Forschung im Augenblick zu dem Ergebnis kommt, dass sich das Arzt-Patienten-Verhältnis schon seit Längerem dahingehend in einem Umbruch befindet, dass Patienten ein höheres Maß an Partizipation einfordern (siehe 4.2.2). Dass der Patientenautonomie insgesamt im klinischen Alltag und im Forschungsbereich ein höherer Stellenwert beigemessen wird (Schramme 2002, Schöne-

Seifert 2005, Simon und Harter 2009), kann auch an Forschungsprogrammen nachgewiesen werden, mit deren Hilfe die Umsetzung einer besseren Beteiligung des Patienten an therapierelevanten Entscheidungen wie beispielsweise in Form einer PEF (Loh et al. 2007a, Vodermaier et al. 2011) (siehe 4.2.2.1) unterstützt werden soll. Weiter konnte auch in den Kapitelabschnitten, die sich mit dem Umgang mit Wahrscheinlichkeiten diagnostischer Tests beschäftigten, (siehe 4.2.3. – 4.2.3.2) gezeigt werden, dass es auf die Situation, in welcher ein genetischer Test durchgeführt wird, ankommt, ob der Test von den Patienten akzeptiert oder abgelehnt wird.

Im Falle der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, die zukünftig womöglich mit einem Rektumchip in Ansprecher und Nichtansprecher auf eine RT/CT klassifiziert werden sollen, ist ähnlich wie bei dem von Rogausch in einer empirischen Studie beschriebenen Test (4.2.3.2) davon auszugehen, dass die meisten Patienten den Test befürworten werden. Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern von einer autonomen Entscheidung zur Durchführung eines solchen Tests gesprochen werden kann, falls die Therapie, in diesem Fall die RT/CT, absolut davon abhängig gemacht werden sollte, dass der Patient der Durchführung eines Rektumchips zugestimmt hat. Dabei bezieht sich diese Frage unter anderem auf die Befürchtungen der von Rogausch befragten Ärzte, die davon ausgingen, dass Patienten dazu genötigt werden könnten, einen pharmakogenetischen Tests durchführen zu lassen, wenn die Medikamentenabgabe an diesen Test gekoppelt ist (Rogausch et al. 2006). Falls einem Patienten, der eine prätherapeutische Klassifizierung ablehnt, gleichzeitig die Therapie verwehrt werden würde, könnte in diesem Zusammenhang nicht von einer autonomen Entscheidung gesprochen werden. Mit Bezug auf die hier besprochene Therapie wird folglich von Bedeutung sein, wie die Befragten den Zusammenhang von zukünftiger Testung und davon abhängiger zukünftiger Therapieoption einschätzen.

Der Aspekt der Ablehnung der Durchführung eines Rektumchips ist auch mit Bezug auf das Recht des Patienten auf Nichtwissen bedeutsam. Diesem Recht nach kann der Patient die Informationsweitergabe bzw. das Erlangen bestimmter Information über seine Erkrankung auch ablehnen, und dem Patienten darf aufgrund dieser Entscheidung kein Nachteil entstehen (Beauchamp und Childress 2009). Folglich wäre es nicht vereinbar mit diesem Recht des Patienten, dass ihm aufgrund der Ablehnung der Durchführung eines Rektumchips die damit verbundene Therapie verwehrt werden würde. Das Recht auf Nichtwissen kann in diesem Zusammenhang augenscheinlich zu einem moralischen Konflikt zwischen dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten und des Prinzips der Nichtschädigung führen. Dieser könnte entstehen, wenn der Patient auf der einen Seite den Test ablehnt und sich auf der anderen Seite zukünftig ein Arzt verpflichtet fühlen könnte, den

Test durchzuführen, um unnötige Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch diesbezüglich ist von Bedeutung, wie die Ärzte und Forscher einen solchen moralischen Konflikt bewerten.

Das Recht des Patienten auf Nichtwissen ist rein über einen zukünftigen diagnostischen (siehe 4.2.1) Rektumchip hinaus von großer Relevanz für prädiktive genetische Daten, die innerhalb der Forschungsarbeit der KFO 179 über ihn gewonnen werden könnten. Bei der Forschung mit genetischem Material, wie es bei der KFO 179 der Fall ist, besteht die Möglichkeit, dass genetische Daten des Patienten anfallen, die einen prädiktiven Charakter (siehe 4.2.1) haben und für ihn im Hinblick auf seine zukünftige Gesundheit relevant sein könnten (Nuffield Council on Bioethics 2003). Das Anfallen solcher Daten erzeugt moralische Konflikte, die alle vier Prinzipien betreffen. Im Sinne des Prinzips des Respekts vor der Autonomie des Patienten kann argumentiert werden, dass Patienten sowohl das Recht auf die Weitergabe solcher Informationen haben, als auch das Recht *nicht* über prädiktive genetische Informationen, die bei der Forschung gefunden wurden, in Kenntnis gesetzt zu werden. Ärzte und Forscher könnten bei der Erkenntnis bestimmter prädiktiver Informationen dem Prinzip des Wohltuns folgend argumentieren, dass sie sich verpflichtet fühlen, den Patienten über diese aufzuklären, um dessen Gesundheit so weit wie möglich zu erhalten. Weiter könnten Daten anfallen, die für den Um- und Abbau von anderen, womöglich sehr gängigen Arzneimitteln von Relevanz sind, und es könnte seitens der Ärzte und Forscher anhand des Prinzips der Nichtschädigung argumentiert werden, dass sie diese Information an den Patienten weitergeben möchten. Schließlich kann aufgrund des Prinzips der Gerechtigkeit argumentiert werden, dass Patienten, denen ein potentieller Schaden entsteht, wie beispielsweise ein Zeitverlust aufgrund der Teilnahme an der Forschung der KFO 179, auch Vorteile zukommen müssen (Beauchamp und Childress 2009). Das Recht auf die Mitteilung von Forschungsergebnissen könnte somit nicht nur anhand des Prinzips des Respekts vor der Autonomie des Patienten (Marx-Stölting 2007), sondern auch anhand der drei anderen Prinzipien (siehe 3.2.4 und 4.2.4.4) festgemacht werden.

Im Kapitelabschnitt 4.2.1 konnte gezeigt werden, dass in der deutschen Gesetzgebung durch das Gendiagnostikgesetz versucht wird, die Diskriminierung von Patienten durch genetische Testungen zu unterbinden. In diesem Zusammenhang kommt auch dem Datenschutz genetischer Daten eine besondere Rolle bei. Dabei soll in dieser Arbeit mit Hinblick auf die Autonomie des Patienten untersucht werden, welche Bedeutung die Mitarbeiter der KFO 179 dem Datenschutz beimessen und welche Rolle ihrer Meinung nach der Datenschutz bei der Entscheidung eines Patienten, einen zukünftigen Rektumchip durchführen zu lassen, spielen könnte. Hinsichtlich des Prinzips des Respekts vor der Autonomie des Patienten ist außerdem die Arzt-Patienten-Kommunikation bezüglich des Rektumchips von Bedeutung. Im Kapitelabschnitt 4.2.2.2 wurde auf das Informationsverständnis von Ärzten und Patienten und auf die Informationsweitergabe von Ärzten an Patienten eingegangen. Es konnte gezeigt

werden, dass gerade im Bereich onkologischer Studien und onkologischer Behandlung die Informationsüberlastung ein Problem für den Arzt darstellt und dass Situationen auftreten, in denen sich Patienten zwar gut informiert fühlen, jedoch das Behandlungssetting, in dem sie sich befanden, nicht verstanden hatten (Joffe et al. 2001). Die komplexe diagnostische Grundlage eines zukünftigen Rektumchips (siehe 4.1) geht mit der Frage einher, ob diese zusätzliche Schwierigkeit auch ein Handicap für die Informierte Einwilligung (siehe 4.2.3) des Patienten und somit seiner autonomen Entscheidung darstellt. Dementsprechend gilt es zu analysieren, wie Ärzte und Forscher diese Situation einschätzen.

4.2.4.2. Nichtschädigung und der Rektumchip

„Das Nichtschädigungsprinzip ist das am besten zur Rechtfertigung pharmakogenetischer Forschung geeignete Prinzip“ (Marx-Stölting 2007 S. 246). Diese Aussage von Marx-Stölting lässt sich durchaus auf die Forschung der KFO 179 und ihr Ziel in Form des Rektumchips ausweiten. Primäres Ziel dieses Tests ist es, bei der Diagnostik des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms prätherapeutisch zwischen Ansprechern und Nichtansprechern einer neoadjuvanten RT/CT zu unterscheiden, um den einzelnen Patienten vor unnötigem Nebenwirkungen dieser Therapie (siehe 4.1.3) zu bewahren. Dem Nichtschädigungsprinzip zufolge könnte in Zukunft sogar eine Verpflichtung seitens des Arztes bestehen, eine solche Testung durchzuführen, wenn er dadurch Nebenwirkungen für den Patienten vermeiden kann (siehe 3.2.3.2). Abhängig von der Sicherheit des Testergebnisses könnte folglich ein Gebot für den Arzt bestehen, einen solchen Test auch zu nutzen, wenn dieser ihm zur Verfügung steht. Dabei ist anzumerken, dass eine Klassifizierung als Ansprecher oder als Nichtansprecher immer nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zutrifft.

Der Rektumchip, an dem die Mitarbeiter der KFO 179 arbeiten, wird unter anderem auf einer Genexpressionsanalyse beruhen (siehe 4.1). Die Genexpressionsanalyse beinhaltet Wahrscheinlichkeiten hinsichtlich der Aussage, ob ein Patient ein Ansprecher oder ein Nichtansprecher auf eine neoadjuvante RT/CT ist. Um die jeweilige Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse einer Testung schnell verständlich und anschaulich zu machen, werden unter anderem die Begriffe der Spezifität, der Sensitivität, des positiv prädiktiven Werts und des negativ prädiktiven Werts genutzt. Im klinischen Alltag werden die Begriffe Sensitivität und Spezifität genutzt, um die Validität von klinischen Tests zu beschreiben. Sensitivität und Spezifität sind Werte, die als Gütekriterien herangezogen werden. Sensitivität[35] ist definiert als: „Anzahl der Patienten, die von einem Test richtig positiv (rp) erkannt wurden“ geteilt durch „die Summe der Patienten, die von dem Test richtig positiv erkannt wurden und der Patienten, die von dem Test falsch negativ erkannt wurden (fn) (Pewsner 2001, Schneider et

[35] Beispiel: Bei einem Test werden 50 Patienten als richtig positiv klassifiziert und 1 Patient als falsch negativ. 50/50+1 = 0,98. Der Test hat eine Wahrscheinlichkeit von 98%, alle Patienten zu erkennen, die positiv sind. Die Sensitivität des Tests beträgt folglich 98 %.

al. 2010).“ Die Spezifität ist definiert als: „Anzahl der richtig negativ erkannten Patienten“ geteilt durch „die Summe der richtig negativ erkannten Patienten und der falsch positiven erkannten Patienten.“ Bei hoher Spezifität eines Tests ist also die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass man auch wirklich gesund ist, wenn das eigene Testergebnis negativ ist.

$$\text{Sensitivität} = \frac{rp}{rp + fn} \qquad \text{Spezifität} = \frac{rn}{rn + fp}$$

Im klinischen Alltag benutzt man neben den Begriffen *Spezifität* und *Sensitivität* häufig den *positiv prädiktiven Wert* (PPW) und *negativ prädiktiven Wert* (NPW). Der PPW eines Tests ergibt sich aus: „der Summe aller Patienten, die richtig positiv erkannt wurden, geteilt durch die Summe aller Patienten, die richtig positiv und aller Patienten die falsch positiv erkannt wurden“, „der NPW ergibt sich aus der Summe aller Patienten die richtig negativ erkannt wurden, geteilt durch die Summe aller Patienten, die richtig negativ und aller Patienten, die falsch negativ erkannt wurden.“

$$\text{PPW} = \frac{rp}{rp+fp} \qquad \text{NPW} = \frac{rn}{rn+fn}$$

Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, bei denen in Zukunft eine Genexpressionsanalyse vor der Therapieentscheidung durchgeführt wird, sind der PPW und der NPW mit Bezug auf das Prinzip der Nichtschädigung von zentraler Bedeutung. Bei einer Testung soll das Genmaterial darauf untersucht werden, ob der Patient auf eine Therapie ansprechen (positive Testung) könnte oder nicht (negative Testung). Wäre der PPW des Tests 1, spräche jeder Patient auf die Therapie an, der als Ansprecher erkannt wurde, wäre der NPW 1, spräche keiner der Patienten, die als Nichtansprecher klassifiziert wurden, auf die Therapie an. Im ersten Fall bekäme kein Patient eine Therapie, die ihm nicht hilft. Im zweiten Falle würde keinem Patienten eine Therapie verweigert, die ihm geholfen hätte. Wünschenswert ist es, dass sowohl der NPW und der PPW eines Tests hoch sind[36]. Gerade in der Entstehungsphase des Tests und seiner möglichen Nutzung in Studien kann ein relativ hoher Unterschied zwischen PPW und NPW bestehen. Man muss sich bei der Erstellung

[36] Die gleichzeitige Optimierung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW ist nicht möglich, da sie sich gegenseitig beeinflussen. Ein Test, anhand dessen beispielsweise fast alle Patienten als Ansprecher klassifiziert werden, wird eine hohe Sensitivität haben. Ein solcher Test wird jedoch auch viele Patienten falsch positiv erkennen, wodurch keine optimalen Werte der Spezifität und des PPWs erzielt werden können. Ob der Optimierung der Sensitivität oder der Spezifität eine höhere Bedeutung beigemessen wird, hängt von der Situation ab, in der ein solcher Test eingesetzt wird. Bei einer Therapie, die nicht für jeden Patienten gute Ergebnisse erzielt und gleichzeitig mit einer sehr hohen Toxizität einhergeht, kann argumentiert werden, dass falsch positive Klassifizierungen als Ansprecher nicht so akzeptabel sind wie falsch negative Klassifizierungen als Ansprecher. Bei einem Suchtest hingegen, bei dem es beispielsweise darum geht, eine hochansteckende Erkrankung zu diagnostizieren, ist eine falsch negative Klassifizierung, die dazu führen könnte, dass der Patient nicht behandelt wird oder womöglich weitere Patienten infiziert, weniger akzeptabel als eine falsch negative Klassifizierung, welche anschließend durch einen Bestätigungstest mit einer hohen Spezifität ausgeschlossen werden könnte.

eines bestimmten Testverfahrens also zunächst dafür entscheiden, welchem der beiden Werte man einen höheren Stellenwert einräumt. Die Entscheidung, bei der Generierung eines neuen Tests sich eher hinsichtlich eines hohen PPWs oder eines hohen NPWs zu orientieren, enthält damit bereits eine Wertung von Vermeidung von Nebenwirkungen einerseits und der Applizierung einer richtigen Therapie andererseits. Räumt man einem hohen NPW mehr Bedeutung ein als einem hohen PPW, ist dies gleichbedeutend damit, dass man mehr Nebenwirkungen in Kauf nimmt, um eine hohe Anzahl von Patienten erfolgreich zu therapieren. Dies soll anhand eines Beispiels verdeutlicht werden:

Von 100 Patienten mit einer fiktiven Erkrankung sind 60 der Patienten Ansprecher und 40 der Patienten Nichtansprecher bezüglich der Standardtherapie. Der Test erkennt 59 der Ansprecher richtig (rp) und 10 der Nichtansprecher falsch (fp). Gleichzeitig erkennt der Test 30 der Nichtansprecher richtig (rn) und 1 Ansprecher falsch (fn). Der Test hätte einen PPW von 0,86 und einen NPW von 0,97. Wenn die Therapieentscheidung von diesem Testergebnis abhängig gemacht würde, erhielten 10 Patienten eine Therapie, die ihnen nicht helfen würde und einem Patienten würde eine hilfreiche Therapie vorenthalten.

Beim Gegenbeispiel mit umgekehrten PPW und NPW erhielte nur ein Patient eine Therapie, die ihm nicht hilft, und deren Nebenwirkungen, und 10 Patienten würde eine Therapie vorenthalten werden, die ihnen geholfen hätte. Forschern, die der Vermeidung von Nebenwirkungen Vorrang einräumen, wird folglich die Entwicklung eines Tests mit hohem PPW wichtiger sein als die eines mit hohem NPW, da in diesem Fall der Schädigung durch Nebenwirkungen ein höheres Gewicht beigemessen wird als dem Nachteil durch Nichtgabe. Dies verdeutlicht, dass ein moralischer Konflikt zwischen Wohltun und Nichtschädigung in diesem Fall nicht erst bei der zukünftigen Patientenbehandlung, sondern bereits bei dem Entwicklungsprozess eines zukünftigen Rektumchips entsteht.

In den Abschnitten 4.2.3.1 und 4.2.3.2 wurde bereits auf Empfehlungen für den Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Studien eingegangen, die sich mit der Akzeptanz von Ärzten und Patienten hinsichtlich genetischer Tests mit Bezug auf ihre Genauigkeit befassen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die von den Ärzten und Patienten akzeptierte Testungenauigkeit sehr eng mit der jeweiligen Diagnose bzw. der Therapie zusammenhing. Die vorliegende Arbeit hat auch die Aufgabe, zu analysieren, welche Priorität die Forscher, die an dem Rektumchip arbeiten, der Testgenauigkeit einräumen und wie sich dies auf den Punkt der Nichtschädigung in Bezug zum Einsatz eines Rektumchips auswirken könnte. Dabei ist aus medizinethischer Sicht von besonderem Interesse, ob das Motiv der Forscher und Ärzte der KFO, einen Rektumchip zu etablieren, eher darin liegt, den Patienten unter allen Umständen vor unnötigen Nebenwirkungen zu schützen oder dem Patienten unter keinen Umständen eine möglicherweise wirkungsvolle Therapie zu verwehren. Da dem

Prinzip der Nichtschädigung folgend bei einer gewissen Testsicherheit auch von einer möglichen Verpflichtung des Arztes zur Durchführung eines solchen Test gesprochen werden kann, ist außerdem von Relevanz zu untersuchen, welchen Stellenwert die beteiligten Forscher einem solchen Test in der zukünftigen Diagnostik einräumen.

4.2.4.3. Wohltun und der Rektumchip

Die derzeitige Anwendung neoadjuvanter Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom kann mit dem Nützlichkeitsprinzip begründet werden. Man geht davon aus, dass man der Mehrzahl der Patienten mit der derzeitigen Therapie hilft und die Prognose der Patienten verbessern kann (siehe 4.1). Aus diesem Grund werden alle Patienten behandelt, um eine möglichst positive Bilanz zu erzielen, allerdings zu Lasten Derjenigen, die auf die Therapie nicht ansprechen und dennoch Nebenwirkungen erfahren. Auch bei der Etablierung eines Rektumchips wird das Nützlichkeitsprinzip (siehe 3.2.3.3) eine große Rolle spielen. Wie unter dem Prinzip der Nichtschädigung bereits beschrieben, kann das Ziel einer solchen Testentwicklung als die Reduktion von Nebenwirkungen bei Nichtansprechern und fundierte Unterstützung der Therapie für Ansprecher angesehen werden. Für das Abwägen zwischen Spezifität, Sensitivität, PPW und NPW bei der Erstellung und Erforschung einer solchen Testung ist das „Nützlichkeitsprinzip“ von Bedeutung. Dem Nützlichkeitsprinzip zufolge, aufgrund dessen es akzeptabel ist, eine geringe Anzahl von Patienten *falsch* zu therapieren, um eine erfolgreiche Therapie von vielen zu ermöglichen, wird der Optimierung des NPW mehr Beachtung als derjenigen des PPW geschenkt. Somit könnte der Befürchtung davor, einem Patienten eine Therapie vorzuenthalten, die ihm geholfen hätte, Tribut gezollt werden. Sollte bei der Befragung der Mitarbeiter der KFO 179 gezeigt werden können, dass sie die Optimierung des NPWs der Optimierung des PPWs eines zukünftigen Rektumchips vorziehen sollten, wäre dies ein Hinweis darauf, dass das Motiv der Forschung zwar in der Vermeidung von Nebenwirkungen liegt, diese Vermeidung jedoch nicht dazu führen darf, dass einem Patienten aufgrund einer falschen Klassifizierung eine Therapie verwehrt wird, von der er profitiert hätte. So oder so werden in Zukunft weniger Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom als bisher eine neoadjuvante RT/CT erhalten, falls ihre Therapie von dem Ergebnis eines Rektumchips anhängig gemacht werden sollte. Mit einer solchen Klassifizierung, die es bisher bei dieser Therapieentscheidung nicht gab, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass man Patienten eine Therapie vorenthält, die ihnen geholfen hätte. Durch den Einsatz des Rektumchips würde man folglich akzeptieren, eine gewisse Anzahl an Patienten fälschlicher Weise nicht zu behandeln, um vielen Patienten die Nebenwirkungen einer Therapie zu ersparen, die ihnen nicht geholfen hätte. Hinsichtlich des moralischen Konflikts zwischen Wohltun und Nichtschädigung, der diesem Punkt zu Grunde liegt, muss untersucht werden, inwiefern die Ärzte und Forscher es akzeptieren, dass

Patienten aufgrund eines falschen Testergebnisses möglicher Weise nicht therapiert werden, wie sie ihre Motive begründen und wie sie versuchen, diesen Konflikt zu lösen.

Die Befürchtung des fälschlichen Vorenthalts einer womöglich prognoseverbessernden Therapie beim Einsatz individualisierter Medizin anhand von pharmakogenetischen Tests (siehe 4.1.1) und Genexpressionsanalysen (siehe 4.1.2) könnte außerdem zu einer größeren Anzahl an Off-Label-Use Verschreibungen führen (Nuffield Council on Bioethics 2003, Marx-Stölting 2007). Unter Off-Label-Use versteht man Verschreibungen von Medikamenten oder therapeutischen Maßnahmen, die außerhalb ihres eigentlichen Bestimmungskontextes genutzt werden. In Zukunft könnte es mehr Medikamente geben, die nur in Kombination mit einem pharmakogenetischen Test oder einer Genexpressionsanalyse zugelassen werden. Ähnlich könnte es sich bei der neoadjuvanten RT/CT des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verhalten, wenn diese nur nach vorheriger Klassifizierung in Ansprecher und Nichtansprecher appliziert werden darf. Sollte ein Testergebnis dafür sprechen, dass der Patient nur mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit von der Therapie profitiert oder höchstwahrscheinlich starke Nebenwirkungen haben wird, dürfte der Arzt den Patienten dem Ergebnis zu Folge nicht therapieren. Falls es jedoch zurzeit keine anderen Behandlungsmaßnahmen für den Patienten gibt und eine starke oder lebensbedrohliche Nebenwirkung auszuschließen ist, könnte eine Verabreichung auch unter Nichtberücksichtigung des Testresultats zu rechtfertigen sein (Nuffield Council on Bioethics 2003). Auch in dem Fall, in dem ein Patient trotz Nichtansprecherstatus die Therapie wünscht, um jede Therapiemöglichkeit zu nutzen und somit auf einer Verteilungsgerechtigkeit besteht, könnte ein Off-Label-Use zulässig sein.

Ein möglicher Off-Label-Use einer neoadjuvanten RT/CT bei einem Patienten, der durch einen zukünftigen Rektumchip als Nichtansprecher klassifiziert wird, könnte folglich je nach Situation Konflikte zwischen dem Prinzip des Wohltuns und dem Prinzip der Nichtschädigung oder zwischen dem Prinzip der Nichtschädigung und dem Prinzip der Gerechtigkeit auslösen. Diesbezüglich sind auch die Aussagen der Mitarbeiter der KFO 179 wichtig, inwiefern sie einschätzen, dass eine zukünftige Therapie abhängig von einer vorherigen Klassifizierung gemacht wird und wie sie in einer solchen Situation die Möglichkeit eines Off-Label-Use bewerten.

4.2.4.4. Gerechtigkeit und der Rektumchip

Auch die Verteilungsgerechtigkeit (siehe 3.2.3.4) ist bei der Klassifizierung von Ansprechern und Nichtansprechern einer neoadjuvanten RT/CT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom von Bedeutung. Die Klassifizierung als Nichtansprecher könnte als potentieller Nachteil empfunden werden, da hier zunächst keine Therapieempfehlung für die sonst empfohlene RT/CT (siehe 4.1.3) besteht. Der Punkt der Verteilungsgerechtigkeit

spräche dafür, dass diesem Nachteil auch mit Vorteilen begegnet werden müsste. Ferraldeschi zeigt exemplarisch am Test zur Identifizierung, ob eine Mutation des KRAS-Gens vorliegt oder nicht (siehe 4.1.3.), dass durch eine solche Klassifizierung zukünftig Patienten eine gewisse Therapie vorenthalten werden könnte. Sie geht anhand des Beispiels der KRAS-Mutation davon aus, dass sich Patientengruppen stigmatisiert und diskriminiert fühlen könnten, wenn sich herausstellen sollte, dass es aufgrund ihrer Mutation schwierig ist, ihnen eine erfolgreiche Therapie zukommen zu lassen und sie aufgrund einer solchen Klassifikation als therapieresistent gelten. Ihr zufolge wird im Zusammenhang mit einer solchen Klassifizierung bedeutsam sein, inwieweit mit einem erhöhten Forschungsaufwand für Patienten mit einer solchen Mutation reagiert wird, um dem Gefühl eines Nachteils durch eine solche Testung vorzubeugen (Ferraldeschi 2010).

Dies könnte im vorliegenden Fall ein Motiv für eine gezielte Forschung hinsichtlich neuer neoadjuvanter Therapieansätze für Nichtansprecher sein. Ein Motiv, solche Forschung zu betreiben, wird jedoch auch eng mit den Gründen für das Nichtansprechen zusammenhängen. Sollten diese bei der Gruppe der Nichtansprecher sehr heterogen sein, wird das Interesse der Pharmaindustrie für die Erforschung neuer Medikamente dementsprechend gering sein. Pharmazeutische Konzerne haben kein Interesse daran, Medikamente herzustellen, für die der Bedarf absehbar sehr klein ist (Kollek 2004). Dies könnte in der beschriebenen Situation der Fall sein, wenn sehr viele unterschiedliche Polymorphismen (siehe 4.1) für das unterschiedliche Ansprechen auf eine Therapie verantwortlich sein sollten (Nuffield Council on Bioethics 2003). Dann könnte eine Kategorisierung als Nichtansprecher auf die derzeitige neoadjuvante Therapie dazu führen, dass der Patient keine Vortherapie zur Operation erhält und auch weiter kein Interesse daran besteht, eine Vortherapie für ihn zu entwickeln. Eine Klassifizierung als Nichtansprecher enthielte damit ein gewisses Diskriminierungspotential.

Die Diskussion um den Informationsgehalt von genetischem Material hat in Deutschland bereits die Gesetzgebung hinsichtlich genetischer Diagnostik beeinflusst (siehe 4.2.1) und ist außerdem mit einem Einfluss auf die öffentliche Wahrnehmung von genetischen Untersuchungen verbunden (Nuffield Council on Bioethics 2003). Die Gesetzgebung hinsichtlich genetischer Information hat in den Vereinigten Staaten (Genetic Information Non Discrimination Act 2008) und in Deutschland (Gendiagnostikgesetz 2009) festgelegt, dass Menschen aufgrund ihrer genetischen Information nicht diskriminiert werden dürfen. Damit wurde auch auf Einzelfälle reagiert, bei denen dies der Fall gewesen war: Im Jahre 2004 verwehrte das Land Hessen einer Lehrerin die Verbeamtung auf Probe, da ihr Vater an der Huntingtonschen Krankheit litt und die Amtsärztin von einem erhöhten genetischen Risiko für eine spätere gleiche Erkrankung und eine folgende Arbeitsunfähigkeit ausging. Anschließend wurde der Klage der Lehrerin gegen diesen Beschluss mit der Begründung

stattgegeben, dass eine gesundheitliche Eignung nach *damaliger* Gesetzeslage nur dann angezweifelt werden könne, wenn die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung höher sei als die Wahrscheinlichkeit nicht zu erkranken. Dies war in der vorliegenden Situation mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit nicht der Fall (Schmitz und Wiesing 2005).

Dabei soll dieses Beispiel belegen, wie real die mögliche Diskriminierung aufgrund von genetischen Informationen auch in Deutschland werden kann. Mit Bezug auf die Intention, durch das Gendiagnostikgesetz die Diskriminierung von Patienten zu verhindern und durch den Einsatz von besonders geschulten Personal der Vermittlung prädiktiver genetischer Daten einen besonderen Tribut zu zollen, ist hinsichtlich der vorliegenden Arbeit von Interesse, dass die Studien- und Forschungssituation hierbei bewusst ausgegliedert wurde. Hinsichtlich des Gerechtigkeitsprinzips ist diesbezüglich zu fragen, inwiefern moralische Konflikte dadurch aufgeworfen werden, dass die Behandlung augenscheinlich sehr vulnerabler Patienten, die sich womöglich im Zusammenhang mit der Behandlung ihrer akuten Erkrankung auch zur Teilnahme an einer parallel stattfindenden Forschungsarbeit verpflichtet fühlen könnten, gerade nicht vom Gendiagnostikgesetz berücksichtigt wird. Da das Gendiagnostikgesetz zu Beginn der Interviewstudie jedoch noch nicht verabschiedet war, wurde darauf verzichtet, gezielte Fragen bezüglich des Gesetzes zu stellen.

Im Kapitel 4.2.2 konnte gezeigt werden, dass Patienten häufig gar nicht verstanden, dass ihre Behandlung innerhalb einer Studie stattfindet. Des Weiteren erhofften sich Patienten häufig einen Vorteil durch klinische Studien, auch wenn sie vorher explizit darauf hingewiesen wurden, dass die Ergebnisse höchstwahrscheinlich noch nicht für sie selbst genutzt werden können, sondern vielmehr der Behandlung zukünftiger Patienten dienen. Auf das Prinzip der Gerechtigkeit hin bezogen, wurden die Mitarbeiter der KFO 179 gefragt, wie die Patienten über den Fortschritt der KFO 179 aufgeklärt werden und ob sie davon ausgehen, dass sich die Patienten durch die Teilnahme an der Forschungsarbeit der KFO 179 einen persönlichen Nutzen erhoffen. So sollten Aufschlüsse darüber gewonnen werden, inwiefern innerhalb des Forschungskonsortiums über mögliche Probleme einer gerechten Behandlung von Studienteilnehmern einer genetischen Forschung debattiert wird und wie dies möglicherweise im Rahmen der Forschung berücksichtigt wird.

5. ERGEBNISSE DER QUALITATIVEN EMPIRISCHEN STUDIE

In den Kapitelabschnitten 4.1 und 4.2 wurde auf den für die vorliegende Arbeit bedeutenden medizinischen und sozialwissenschaftlichen Forschungsstand eingegangen. In den Kapitelabschnitten 4.2.4.1 bis einschließlich 4.2.4.4 wurden die in den vorherigen Kapitelabschnitten besprochenen medizinethisch relevanten Aspekte im Rahmen der Prinzipien von Beauchamp und Childress aufgegriffen und die damit einhergehenden moralischen Konflikte gegenübergestellt. Im Ergebnisteil werden nun die Interviews mit den

Mitarbeitern der KFO 179 bezüglich dieser moralischen Aspekte mittels der im Methodenteil (siehe 3.3) vorgestellten Auswertungskategorien erfasst. Anhand der Auswertungskategorien (Tabelle 9), die nach der Kodierung und Sichtung des Interviewmaterials gebildet werden konnten, sollen im Folgenden die für die medizinethische Diskussion als relevant erkannten Interviewinhalte thematisiert werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass an ihnen beispielhaft dargestellt werden kann, welche moralischen Konflikte bei der derzeitigen Therapieentscheidung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms aus Sicht der Befragten vorliegen, welche moralischen Konflikte durch den Einsatz eines zukünftigen Rektumchips aufgeworfen werden könnten und wie diese von den Mitarbeitern der KFO bewertet werden.

Die kursiv geschriebenen Textpassagen stellen dabei die pseudonymisierten Aussagen der verschiedenen Ärzte und Forscher dar. Die unterstrichenen Begriffe: wenige, einige und die Mehrheit werden als qualitative Quantifizierer genutzt. Mit diesen soll veranschaulicht werden, dass sich bis zu 10% (wenige), etwa 30% (einige) oder mehr als 50% (die Mehrheit) der Befragten in ähnlicher Weise zu einem Thema oder zu einer Frage äußerten. Bei der Beantwortung von Fragen kam es auch immer wieder vor, dass Themengebiete bereits angesprochen wurden, welche nach dem Leitfaden erst später angesprochen werden sollten. In solchen Fällen wurde dann direkt auf das Thema eingegangen und eine möglicherweise später vorgesehene Frage nicht mehr gestellt oder abgewandelt. Aus diesem Grund steht nach jeder kursiv geschriebenen Testpassage in Klammern, in welchem Fragenkontext die Aussage des jeweiligen Arztes, der Ärztin, des Forschers oder der Forscherin gemacht wurde. Im Anhang (siehe 7.1) ist der Interviewleitfaden aufgeführt und mit der Nummerierung der jeweiligen Fragen versehen.

5.1. Derzeitige Therapiesituation und Forschungsmotivation

Die Ärzte und Forscher benannten hinsichtlich der derzeitigen Therapiesituation des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms mehrere Probleme. Diese entstünden zum einen durch Nichtanwendung einer neoadjuvanten RT/CT bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom und zum anderen gerade durch die Anwendung dieser Therapie. Die Problematik der *Nichtanwendung* sei, dass in vielen deutschen Kliniken den Therapieempfehlungen der S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“, die beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom eine neoadjuvante RT/CT vorsieht (Schmiegel et al. 2008) (siehe 4.1), nicht Folge geleistet werde. Dies bedeutet, dass den Befragten zufolge viele Patienten nicht die Therapie bekämen, die ihre Prognose und ihren Krankheitsverlauf nach dem heutigen Kenntnisstand bestmöglich beeinflusst. Einer der Ärzte sagte diesbezüglich:

KFO 4: Aber wir dürfen oder wir müssen uns vor Augen halten, dass zur Zeit Patienten … systematisch falsch therapiert werden. [Der Chefarzt] entscheidet, ich will gar keine Vortherapie. … Das heißt, mit dem Wissen, was wir zurzeit haben, therapiert der systematisch alle Patienten falsch. Mal hart ausgesprochen. Das ist [das] Worst-Case -Szenario und das ist, um es auch einmal klar auszusprechen, [was] in dem Großteil der deutschen Kliniken der Fall [ist] (F8).

Die Problematik der *Anwendung* einer neoadjuvanten RT/CT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom bestehe darin, dass Patienten zum Teil sehr heterogen auf die angewandte neoadjuvante RT/CT ansprächen. Während einige Patienten gut auf die Therapie ansprechen, gäbe es bei anderen Patienten keinen Therapieerfolg. So sagte zum Beispiel einer der Befragten:

KFO 1: Das ist ja leider nicht so, dass die Patienten, die wir … mit 5-FU behandeln, dass die einigermaßen laufen. Ich sag mal 10-15% laufen super und 10-15% laufen uns total aus dem Ruder. Und um die Patienten geht es uns ja eigentlich (F8).

Dies sei vor allem aus zwei Gründen problematisch. Erstens litten die Patienten unter den Nebenwirkungen der Therapie, ohne von der Therapie zu profitieren. Zweitens bestehe die Möglichkeit, dass die Krankheit unter der neoadjuvanten RT/CT weiter fortschreite und dass eine sofortige Operation für die Prognose des Patienten möglicherweise besser gewesen wäre. Dies lässt sich an der Aussage von KFO 13 zeigen:

KFO 13: Dann gibt es aber auch Patienten, die haben … eine ganz hohe Toxizität, die behandeln wir vor und die [werden] unter dieser Behandlung, [die] teilweise … mit schwer auszuhaltenden Nebenwirkungen assoziiert [ist], … in dieser Phase der neoadjuvanten Therapie inoperabel (F7).

Die Problematik, die sich hieraus ergibt, kann aus ethischer Sicht als Konflikt zwischen dem Prinzip des Wohltuns und dem Prinzip der Nichtschädigung angesehen werden (siehe 3.2 und 4.2.4). Zum einen obliegt es dem Arzt, dem Patient eine Therapie zukommen zu lassen, von der er profitiert und durch die er möglicherweise geheilt werden könnte. Zum anderen ist den Ärzten bekannt, dass eine gewisse Anzahl an Patienten mehr Schaden als Nutzen aus der Therapie zieht. Die Situation, die zu diesem Entscheidungskonflikt führt, ist, dass die Ärzte derzeit vor der Applizierung der neoadjuvanten Therapie nicht wissen, bzw. nicht genau bestimmen können, wer von der Therapie profitiert und wer nicht und wie die Prognose der einzelnen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom aussehen könnte. Dies wird auch aus der Aussage von KFO 4 deutlich:

KFO 4: Der Patient kommt heute rein. Oder zwei Patienten [kommen rein]. Rechts und links, sitzen bei Ihnen und Sie machen zwei Gespräche mit den Patienten. Sie wissen nicht, welcher von den Patienten Metastasen entwickelt und wer keine Metastasen entwickelt (F2).

Von einigen Ärzten und Forschern wird als zentrales Motiv der Forschungsarbeit der KFO 179 benannt, dieses Unwissen, welchen Krankheitsverlauf man bei den verschiedenen Patienten erwarten könne und darüber, ob ein Patient von der Therapie profitieren werde, zu

verringern. Auf diese Weise erhoffe man sich, ähnlich wie es bereits bei anderen Erkrankungen gelungen sei, prognose- und therapierelevante Informationen zu finden. Diese könne man bei der Therapieentscheidung von zukünftigen Patienten einsetzen, um die Wahrscheinlichkeit zu reduzieren, dass ein Patient eine Therapie erhalte, von der er nicht profitiere. Dies geht auch aus den Äußerungen von KFO 1 und KFO 8 hervor.

KFO 1: Alles, was besser als Münze werfen ist, … ist schon besser als jetzt. Das ist ja auch unser Problem. Es gibt nichts. Es gibt keine klinischen Marker, die uns vorher sagen, im Ansatz, wer von was profitiert. Das ist bei anderen Krankheitsbildern ganz anders. Unsere Lieblingsbeispiele Neuroblastom oder Mamma. Die haben klinische Scores und die Aufgabe [der Forscher] ist es, diese Scores zu verfeinern und zu verbessern. Wir haben nichts außer einer Münze, die wir theoretisch [werfen] (F8).

KFO 8: Ich glaube wirklich, das Ziel [der Forschung] ist es eine Grundlage zu schaffen, auf der Entscheidungen getroffen werden können (F7).

Diese Aussagen machen deutlich, dass die Entscheidung zur Applikation einer neoadjuvanten RT/CT nach Studiendaten (Schmiegel et al. 2008) eine Entscheidung unter bestem derzeitigen Wissen, jedoch für den einzelnen Patienten eine Entscheidung unter Unwissenheit ist. Dieser Unwissenheit soll durch die Anwendung von Tests wie einem zukünftigen Test zur Unterscheidung von Ansprechern und Nichtansprechern begegnet werden.

Während des Zeitraums, in dem die vorliegende empirische Studie durchgeführt wurde, erhielten alle Patienten, deren Daten von der KFO 179 untersucht wurden, eine neoadjuvante RT/CT. Wie zuvor und in Kapitel 4.1 bereits beschrieben, entspricht dies zwar den Empfehlungen der Leitlinien, es ist jedoch den Befragten zufolge in Deutschland nicht überall gängige Praxis. Dabei wurden die Patienten zufällig (randomisiert) in zwei Gruppen aufgeteilt, die sich hinsichtlich des Chemotherapeutikums, welches während der neoadjuvanten Therapie genutzt wurde, unterschieden. Die eine Gruppe erhielt nur das Chemotherapeutikum 5-FU, die andere Gruppe erhielt die Chemotherapeutika 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin. Auf diese Weise wurde zum einen eine Therapie verabreicht, welche laut Studienergebnissen vielen Patienten als neoadjuvante Therapie hilft (5-FU). Zum anderen wurde mit der Kombination von 5-FU und Oxaliplatin eine intensivierte Therapie verabreicht. Unabhängig von der Forschungsarbeit der KFO 179 befanden sich die Patienten demzufolge in einer Medikamentenstudie. In der CAO/ARO/AIO 04 Studie, die von Erlangen aus geleitet wird und an der sich verschiedene deutsche Kliniken beteiligen, wird die Wirksamkeit der beiden genannten Therapiearme für die neoadjuvante Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms miteinander verglichen. So sollen neue Therapieregime erprobt werden, von denen man sich ein besseres Ansprechen als auf die bisherige Therapie verspricht. In dem zu Beginn der Arbeit der KFO 179 ausgegebenen Forschungsvorhaben wird davon ausgegangen, dass es bei dem Versuch, die Patienten in Ansprecher und

Nichtansprecher zu klassifizieren, auch eine Gruppe von Patienten geben könnte, die nicht klar in Ansprecher oder Nichtansprecher unterschieden werden könne. Eine solche Klassifizierung als *intermediärer* Ansprecher könnte zum Anlass genommen werden, dem Patienten eine Therapie mit anderen Chemotherapeutika zukommen zu lassen (Ghadimi et al. 2005). Dabei wird davon ausgegangen, dass bei einer positiven Bewertung der Therapie der CAO/ARO/AIO 04 Studie das Therapieregime mit 5-FU *und* Oxaliplatin eine mögliche Alternative für eine solche Gruppe von Intermediäransprechern wäre. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das primäre Ziel der Einteilung in Ansprecher und Nichtansprecher auf die RT/CT durch zukünftige Tests nicht in der Vermeidung von Nebenwirkungen liegt, sondern darin, dem Patienten eine wirksamere Therapie zukommen zu lassen. Dies kann zum einen bedeuten, dass man klassifizierten Nichtansprechern vor der Therapie keine neoadjuvante RT/CT zukommen lässt und zum anderen, dass man die präoperative Therapie bei einer unklaren Klassifizierung intensiviert (5-FU + Oxaliplatin). Dies könnte zu vermehrten Nebenwirkungen führen, die in Kauf genommen werden würden, um den Patienten effizienter zu therapieren. Der Konflikt zwischen Anwendung und Nichtanwendung einer RT/CT bei einem Patienten, der nicht klar identifiziert werden konnte, würde in einem solchen zukünftigen Studienszenario nicht nur zu einer neoadjuvanten RT/CT, sondern sogar zu einer intensivierten RT/CT führen.

Um den Kontrast zwischen Anwendung und Nichtanwendung einer Therapie noch stärker herauszuarbeiten, wurde den Ärzten und Forschern die Frage gestellt, ob sie sich eine Situation in der Zukunft vorstellen könnten, bei der ein Test auf die Nichtbehandlung eines Patienten ausgerichtet sei, die über die reine Nichtgabe der RT/CT hinausgeht. Diese Situation würde eine extreme Situation hinsichtlich des Prinzips der Nichtschädigung darstellen, da das Testergebnis praktisch eine Verpflichtung zur kompletten Nichtbehandlung beinhalten könnte (Beauchamp und Childress 2009). Von der Mehrheit wurde diese Frage verneint: Mit Bezug auf die Erkrankung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms sei laut KFO 2 der Sinn einer solchen Testung nicht gegeben.

KFO 2: Bei dem Tumorstadium, über das wir jetzt hier reden, gibt es das sowieso nicht, weil diese Patienten eigentlich alle potentiell heilbar sind (F13).

Außerdem wird durch die Antworten deutlich, dass es viele Ärzte kaum akzeptieren können, einen Patienten nicht zu behandeln, wenn immer noch eine Restwahrscheinlichkeit besteht, dass der Patient von einer Therapie profitieren könnte. Dies geht zum Beispiel aus den Aussagen von KFO 2 und KFO 15 deutlich hervor.

KFO 2: Ich denke, insgesamt würde sich jeder Mediziner sehr schwer damit tun, einen Patienten mit einer Krebserkrankung nicht zu behandeln. Gar nicht therapieren kann ich mir gerade überhaupt nicht vorstellen (F13).

Heßling: Wie würden Sie mit einem Patienten umgehen, dessen Testergebnis eine Nichttherapie vorschlägt? KFO 15: Im Augenblick gedanklich eigentlich nur, … - sonst wäre ich kein Arzt -, indem man noch eine stärkere Therapie sucht, den Krebs zu bekämpfen. … Das ist leicht für mich, weil man bis jetzt sagt: „ Für die kann man nichts tun!" Also muss man mit noch größeren Kanonen drauf schießen. So sind wir gebahnt (F13).

Diese Aussagen erlauben einen Einblick in das Selbstbild der Ärzte, die sich in der gegebenen Lage in jedem Fall verpflichtet fühlen, eine potentiell kurative Therapie durchzuführen, auch wenn diese mit enormen Nebenwirkungen verbunden und unter Umständen wenig effektiv ist. Einer der Befragten sagte außerdem, dass ein Test auf Nichtbehandlung an sich unerwünscht sei, da kein Arzt ein Interesse daran habe, die Maßnahmen seiner Disziplin aus dem Therapiekonzept herauszunehmen. Alle Disziplinen wollten stets ein breites Aufgabenfeld haben und hätten kein Interesse daran, durch einen Test, dessen Resultat eine Nichtbehandlung sei, auf ein mögliches Therapiefeld zu verzichten. Dies formulierte KFO 4 wie folgt:

KFO 4: Das … Problem ist eher, dass Sie als Chirurg sagen: „Ich operiere einen nicht." Da kommt das für die Klinik viel mehr zum Tragen, weil, das ist praktisch ein Fall weniger. … Von daher wäre ein Chirurg überhaupt nicht daran interessiert, die OP herauszunehmen und ein Internist nicht daran interessiert, die Chemotherapie herauszunehmen. Ein Strahlentherapeut ist überhaupt nicht daran interessiert [auf eine Strahlentherapie zu verzichten]. Das ist eher die Gefahr. Die Gefahr droht von den Fachkollegen: „Doch, das operieren wir jetzt. Könnte ja stenosegefährdet sein." Ich glaube eher, der Druck kommt da aus den eigenen Reihen oder aus der Fachgesellschaft und den behandelnden Fachdisziplinen (F13).

Insgesamt wird zur aktuellen Therapiesituation des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms von den befragten Experten der klinischen Forschergruppe 179 gesagt, dass die für den Patienten zur Zeit beste Option diejenige innerhalb einer randomisierten klinischen Studie sei. Alles, was besser ist als die randomisierte Studie, sei schon ein Fortschritt in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Zurzeit existieren noch keine prognostischen Tests, die eine Aussage darüber zulassen, wie die Krankheit eines Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verlaufen wird und ob er auf die Therapie ansprechen wird oder nicht. Dieser Unwissenheit wurde im Zeitraum dieser Studie am Uniklinikum Göttingen und den Kliniken, die sich an der Studie beteiligten, begegnet, indem man den Patienten mit 5-FU entweder ein Chemotherapeutikum zukommen ließ, von dem man in der neoadjuvanten Therapiesituation bereits wusste, dass es die Heilung von vielen Patienten unterstützt oder indem man sie mit 5-FU + Oxaliplatin Chemotherapeutika behandelte, wodurch man sich bessere Heilungschancen für die Patienten erhoffte. Wie in Kapitel 3 bereits beschrieben, sind die Prinzipien von Beauchamp und Childress als Prima-Facie-Pflichten anzusehen. Dies bedeutet, dass sie bis auf Widerruf Geltung haben. Zunächst soll bei einer medizinischen Behandlung allen Prinzipien der gleiche Respekt gezollt werden. Überträgt man das Vorgehen in der Studie auf die Prinzipen von Beauchamp und Childress, wird bei der einen Hälfte der Patienten (Therapiearm A mit 5-FU) dem Prinzip

des Wohltuns Vorrang gegeben, indem man Patienten eine Therapie verabreicht, von der viele Patienten profitieren, andere Patienten jedoch nicht profitieren oder vielleicht sogar Schaden nehmen. Bei der anderen Hälfte der Patienten (Therapiearm B mit 5-FU + Oxaliplatin) entfernt man sich höchstwahrscheinlich noch stärker von einer nebenwirkungsarmen Therapie. Es wird weiterhin ein Medikament appliziert, welches vielen Patienten bei dieser Erkrankung hilft und bei einigen Patienten nicht hilft, jedoch schwere Nebenwirkungen haben kann, unter der Prämisse, die Prognose von noch mehr Patienten zu verbessern. Dies könnte, wenn man von einer Konfliktsituation zwischen den Prinzipien des Wohltuns und der Nichtschädigung ausgeht, zu Lasten des Prinzips der Nichtschädigung gehen und als eine noch stärkere Gewichtung des Prinzip des Wohltuns angesehen werden.

Unabhängig von der parallel laufenden Studie der CAO/AIO/ARO 04, in der ein neues Therapieregime (Therapiearm B = 5-FU + Oxaliplatin) mit dem erprobten Therapieregime (Therapiearm A = 5-FU) verglichen wird, ist das Forschungsziel der KFO 179, Ansprecher von Nichtansprechern zu unterscheiden, ein Ansatz, der vorwiegend dazu gedacht ist, Therapien zu vermeiden, die erfolglos und gleichzeitig nebenwirkungsbehaftet sind. Ihm liegt das Motiv zu Grunde, dass die derzeitige Nutzen-Schaden-Abwägung nicht zufriedenstellend ist und bestmöglich verbessert werden soll. Dies wird auch durch die Aussagen der befragten Ärzte und Forscher deutlich:

KFO 04: Das heißt, die haben wir falsch therapiert. Ihr haben wir Lebensqualität geraubt, [sie] hat Toxizität bekommen, lag im Krankenhaus, hat ihr Leben nicht mehr genossen und ist dann gestorben. Und das wissend, denke ich, alles was über 50% ist, [ist] besser, als es jetzt ist (F8).

So wird auch von den Mitgliedern der KFO 179 die Forschung vor allem durch das Prinzip der Nichtschädigung gerechtfertigt. Sowohl in dem Fall, dass zukünftig klassifizierte Nichtansprecher keine neoadjuvante RT/CT erhalten werden als auch in dem Fall, dass nicht klar klassifizierte Patienten eine intensivierte neoadjuvante RT/CT erhalten werden, sind dies Strategien zur Vermeidung unnötiger Therapien. Im Fall von zukünftig klassifizierten Nichtansprechern wird es die Vermeidung einer wirkungslosen und nebenwirkungsreichen Therapie sein. Im Fall einer unklaren Klassifizierung bzw. der Aussage eines intermediären Ansprechers wird es die Vermeidung einer Therapie (5-FU) sein, die durch eine stärkere Therapie ersetzt werden wird (beispielsweise nach Erprobung 5-FU + Oxaliplatin), um eine bessere Heilungschance zu erzielen. Die vorliegende Situation zeigt zum einen den sehr klassischen Forschungsweg auf, immer effektivere Medikamente und Therapieregime durch ihre Prüfung in randomisierten Studien zu entwickeln (Wade et al. 2009). Zum anderen zeigt die Forschung der KFO 179, deren Ziel die Kategorisierung in Ansprecher und Nichtansprecher ist, dass es seitens der medizinischen Forschung und Betreuung durchaus akzeptiert wird, Therapieregime zu beschränken und zu revidieren, um eine bessere Lebensqualität der Patienten zu gewährleisten.

5.2. Bedeutung des negativ und positiv prädiktiven Wertes eines Rektumchips

Im Kapitelabschnitt 4.2.4.2 wurde bereits die mögliche medizinethische Implikation des positiven und negativen prädiktiven Wertes eines zukünftigen Rektumchips angesprochen. Diesbezüglich wurden die Ärzte und Forscher in den Interviews gefragt, ob sie eher einen hohen positiven oder einen hohen negativen prädiktiven Wert eines Rektumchips bevorzugten. Hierzu betonten die Interviewten, dass ein solcher Test nie mit hundertprozentiger Wahrscheinlichkeit eine richtige Aussage bezüglich des Ansprechens oder des Nichtansprechens auf eine Therapie geben werde. Einer der Befragten sagte:

KFO 16: Also es ist erst mal schwierig, weil kein Test je eine hundertprozentige Voraussage gemacht hat. Also kein Test hat jemals einen hundertprozentigen prädiktiven Wert. Weder negativ noch positiv (F5).

Mit Bezug auf die Abwägung zwischen positiven und negativen prädiktiven Werten war sich die Mehrheit der Ärzte und Forscher allerdings einig, dass es wichtig sei, einen hohen NPW als Grundlage eines solchen Tests zu haben. Dies bedeutet, dass die Befragten einen Test wollten, der so wenig Patienten wie möglich falsch als Nichtansprecher identifiziert, da diesen eigentlichen Ansprechern sonst womöglich die Therapie vorenthalten werden würde. Einer der Ärzte sagte beispielsweise:

KFO 1: Ich glaube, es ist schlimmer, wenn man sagt: „Er ist ein Non-Responder [Nichtansprecher]". Aber er ist in Wirklichkeit ein Responder [Ansprecher]. … Weil ich ihm dann Therapie vorenthalte. Wenn ich denke, er ist ein Responder [Ansprecher], und ich ihn therapiere, er aber in Wirklichkeit ein Non-Responder ist [Nichtansprecher], gut, dann kassiert er die Nebenwirkungen(F8b).

Einer der Ärzte verbindet diese Problematik direkt mit einer *Angst* davor, dem Patienten eine Therapie nicht zukommen zu lassen, von der er vielleicht profitiert hätte. Dabei enthält seine Sorge, dem Patienten eine potentiell hilfreiche Therapie vorzuenthalten, wiederum den moralischen Entscheidungskonflikt zwischen Wohltun und Nichtschädigung und eine stärkere Gewichtung des Wohltuns:

KFO 12: Also man hat … nicht so viel Angst davor, den einen überzutherapieren, sondern [eher] den anderen unterzutherapieren. Und das ist natürlich immer problematisch, weil im Einzelfall wird man [es] nie wissen. Wie wäre es gelaufen, wenn man ihn doch vortherapiert hätte? Wäre es dann besser gelaufen, wäre es schlechter gelaufen? Also das ist schon problematisch. Individualisierung ist zwar gut aber … bringt doch auch gewisse Unsicherheiten mit sich. Zumal das alles auf statistischen Ebenen beruht (F9).

Die Mehrheit der Ärzte und Forscher sagte, ein Test, der einem eher eine richtige Auskunft darüber gäbe, ob ein Patient therapiert werden müsse, sei sinnvoller als ein Test, der einem eher eine richtige Auskunft darüber gäbe, ob ein Patient nicht therapiert werden müsse. Von einigen Ärzten wurde erwähnt, dass sie es zusätzlich als *schlimm* empfänden, wenn die Patienten aufgrund eines fehlerhaften falschen Testergebnisses nicht therapiert werden würden, obwohl sie möglicherweise profitiert hätten. Hierfür wird unter anderem aufgeführt, dass in dem Fall, dass ein Patient fälschlich als Nichtansprecher erkannt werde, diesem eine

Standardtherapie verwehrt werde. Bei nicht akut lebensbedrohlichen Krankheiten könne dies eher akzeptabel sein, als im Falle des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms, bei dem eine Nichtbehandlung bei vielen Patienten zu einem Versterben aufgrund der Krankheit führt, was nur schwer zu vertreten sei. Dies sei vor allem dadurch bedingt, dass die Erkrankung potentiell heilbar ist.

Wie oben bereits in den Aussagen der Befragten deutlich wird, hängt die Orientierung zu einem hohen negativen prädiktiven Wert auch eng mit der Krankheit, ihren Konsequenzen und der durch die Therapie entstehenden Nebenwirkungen zusammen. Obwohl alle befragten Forscher und Ärzte mehr oder weniger zu einem hohen negativen prädiktiven Wert tendieren, unterscheiden sich ihre Ansichten und Empfindungen hinsichtlich der Nebenwirkungen stark. Dies wird besonders durch die Antworten verdeutlicht, als die Mitarbeiter der KFO 179 gefragt wurden, welche Bedenken sie bei dem Einsatz eines solchen Arrays am Patienten hätten. Dabei sagten einige[37] der befragten Ärzte, dass sie die Nebenwirkungen, die bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom durch die neoadjuvante RT/CT entstehen, in den meisten Fällen als gut kontrollierbar und nicht so schwerwiegend wie bei anderen Tumorerkrankungen und deren Therapie einstufen. Zwei der Befragten sagten hinsichtlich ihrer Bewertung der Nebenwirkungen beispielsweise:

KFO 14: Die RT/CT ist zwar ein Eingriff, aber es ist auch nicht so, dass das jetzt solche Nebenwirkungen hat, wie andere RT/CT-Therapien, wo man optisch auch Haarausfall hat und all die anderen Sachen, also von den Patienten, die haben eigentlich subjektiv sehr wenig. Ja, ich denke, dass muss man auch unterscheiden. Habe ich eine RT/CT, die so aggressiv [ist], dass der Patient wirklich leidet? Auch für sich selber mit Haarausfall, Durchfall, Erbrechen, dem es richtig schlecht geht? Oder haben wir eine RT/CT Therapie, die wir ja eigentlich haben, wo das durch die Radiologen auf dieses kleine Feld beschränkt wird … also ich habe noch keine Patienten erlebt, der mir gesagt hat: „ Das war grauenhaft!“ oder: „ Das habe ich nicht vertragen.“ Das sind wirklich ganz wenige (F9).

KFO 12: … diese Therapie, die ja wie gesagt nicht nebenwirkungslos ist, aber relativ gut verträglich für die meisten Patienten zum mindestens und wenn sie Nebenwirkungen haben, sind die eigentlich relativ gut zu kontrollieren. Der ein oder andere muss mal stationär aufgenommen werden: Elektrolytausgleich … Übelkeit, Erbrechen (F9).

Auf der anderen Seite sagte die Mehrheit der befragten Ärzte und Forscher, die sich zu dem Thema der Nebenwirkungen äußerten, dass sie diese zum Teil als sehr gravierend empfänden und teilweise kritisch beobachteten. Dies lässt sich besonders gut an der Aussage von KFO 11 illustrieren:

KFO 11: Anderseits ist es natürlich auch so, dass man in dem jetzigen Status auch Patienten therapiert, denen die ganze Vortherapie nichts bringt. Und 5-FU und besonderes das mit dem Oxaliplatin kombiniert ist ja auch

[37] Da es in dem Interviewleitfaden keine gezielte Frage zu der Bewertung der Nebenwirkungen gibt, gelten die qualitativen Quantifizierer in diesem Zusammenhang nur für die Ärzte und Forscher, die selbst die Bewertung von Nebenwirkungen ansprechen.

nicht eine so besonders angenehme Therapie. Man hat relativ hohe Toxizität, die auch meiner Meinung nach relativ stark [ist], … das Gesamtleben beeinflusst und die Lebensqualität mindert. (F8).

Die Nebenwirkungen, mit denen sich die therapierten Patienten auseinandersetzen müssen, seien zum Teil sehr belastend. Neben Erbrechen und Übelkeit werden dabei von den Ärzten die Entzündung des Anus durch die angewandte RT/CT und der oft gleichzeitig auftretende Durchfall als sehr belastend eingeschätzt. Noch schlimmer seien diese Nebenwirkungen, wenn man nach der applizierten Therapie einigen Patienten mitteilen müsse, dass die Therapie ihnen nicht geholfen und sich die Erkrankung unter der erfolglosen Therapie vielleicht sogar noch verschlechtert habe. Wie oben bereits erwähnt, hat die unterschiedliche Einschätzung der Nebenwirkungen keinen direkten Zusammenhang damit, dass allen Befragten ein hoher NPW wichtiger ist als ein hoher PPW. Abgesehen davon scheint die unterschiedliche Empfindung der Stärke der Nebenwirkungen jedoch teilweise einen Einfluss auf die gesamte Akzeptanz eines zukünftigen Rektumchips zu haben. Dies wird besonders durch die Antworten auf die Frage deutlich, wie valide ein solcher Test sein müsste, damit die Befragten es verantworten könnten, die neoadjuvante RT/CT zu unterlassen.

Diese Frage, die den Ärzten und Forschern im Zusammenhang mit der Frage nach dem Abwägen zwischen dem PPW und NPW gestellt wurde, sollte noch mehr Informationen zu dem möglichen Einsatz eines Rektumchips geben. Mit der Validität des Tests ist in diesem Kontext die Wahrscheinlichkeit gemeint, mit der die Aussage des Tests wirklich zutrifft. Die Validität setzt sich also praktisch aus den absoluten Wahrscheinlichkeiten des PPWs und des NPWs zusammen. Die Aussagen darüber, wie valide ein Test sein sollte, sind folglich Aussagen darüber, wie hoch der PPW bzw. der NPW des Tests sein müssen, damit er von den Ärzten und Forschern als Entscheidungskriterium genutzt werden würde.

Die Mehrheit der Ärzte betont in diesem Zusammenhang zunächst, dass der Einsatz eines möglichen Rektumchips noch in weiter Ferne läge. Dies liege daran, dass die möglichen Ergebnisse der KFO zunächst noch durch mehrere unabhängige Studien belegt werden müssten, bevor man einen solchen Test erstellen könne. Des Weiteren sagte die Mehrheit der Ärzte und Forscher, dass ein solcher Test nur dann sinnvoll und in seinem Einsatz akzeptabel wäre, wenn er eine sehr hohe Validität hätte. Von den Befragten, die in diesem Zusammenhang Prozentangaben benutzen, wurden in der Mehrheit Werte um 90% und höher angegeben, damit sie den Einsatz eines solchen Tests für sinnvoll hielten. Beispielsweise sagte KFO 16:

KFO 16: Na, ich erwarte eine Voraussage ab 95%. Darunter wird alles dann doch wieder unsicher. Wenn das nicht erreicht werden kann, hat es nur einen beschränkten Nutzen in meinen Augen, außer man hat eben etwas Komplementäres, was die Aussagekraft soweit steigert, dass man solche Wahrscheinlichkeiten erreicht. ... Also all das, was in Richtung würfeln geht, bringt dem Patienten … nichts, und führt gegebenenfalls auch zu Fehlentscheidungen (F8).

Bei den Aussagen bezüglich der Validität eines Tests wird jedoch auch deutlich, dass die Ärzte, welche die Nebenwirkungen sehr unterschiedlich bewerten, in Einzelfällen auch eine sehr unterschiedliche Einstellung zu der benötigten Validität eines solchen Tests haben. Eine der befragten Personen, die die Nebenwirkungen als eher unkritisch und im Vergleich zu den Nebenwirkungen anderer RC/CT als weniger belastend für den Patienten beschrieb, sagte, dass ein solcher Test nur anzuwenden sei, wenn seine Voraussage zu praktisch 100% zuträfe. In einem anderen Falle sei der Einsatz eines solchen Tests abzulehnen, da seine zu hohe Fehlerquote in diesem Fall dazu führen könne, dass Patienten keine Therapie erhielten, obwohl sie sie vertragen hätten.

KFO 14: Also, der Anspruch muss natürlich extrem hoch sein. Also, ich versuche jeden Patienten so zu behandeln, als würde ich mich oder meine Angehörigen behandeln, und will natürlich das Optimum. Das ist ja klar und ich glaube für mein Gefühl, wenn da schon einer von tausend rausfallen würde, würde ich das schon als schrecklich empfinden. Der eine kann ja sozusagen mein Angehöriger sein. Also der Test muss 100% ... weiß ich, gibt es nicht, aber [mit] 99,99 Prozent muss er wirklich sagen können: „ [Die neoadjuvante Therapie] bringt den Patienten nichts (F8).“

Einer der Befragten, der sich sehr kritisch bezüglich der Nebenwirkungen der Therapie äußert, formuliert den Vorteil eines solchen Tests bei der Mitentscheidung in der Therapie anders. Solange der Vorhersagewert besser sei als 50:50, wäre dieser bereits ein Fortschritt zur jetzigen Therapie. Dabei könne eine Testung mit einer Validität von beispielsweise 60% oder 80% dazu genutzt werden, in zukünftige Studien eingebaut zu werden und somit die Therapie der Patienten nach und nach zu verbessern. Dabei setzt er den Vorteil eines solchen Vorgehens direkt in Verbindung mit der Vermeidung von *unnötigen* Nebenwirkungen. Er äußerte sich diesbezüglich wie folgt:

KFO 4: Und wie er mir das das erste Mal gesagt hat, habe ich mir gedacht 65% das hört sich ja schlecht an. Aber es ist besser als 50%. Deswegen bin ich zurzeit … gar nicht so pessimistisch. Wenn wir 65% Wahrscheinlichkeitssicherheit haben, dann baue ich das eben in eine prospektive Studie ein. Genauso wie ich jetzt weiß, dass wir Patienten falsch therapieren. Die bekommen Vortherapie über ein halbes Jahr, mit Operation und Klinik und bekommen drei Monate später Metastasen und sterben. Das war alles für die umsonst (F8).

Interessant ist die Sicht auf Nebenwirkungen während der Therapie auch hinsichtlich der Sicht auf den Therapieplan. Zurzeit sieht der Therapieplan des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms vor, dass Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie vorbehandelt, anschließend operiert werden und abschließend noch eine adjuvante Therapie erhalten (siehe 4.1). Hier wurde von Mitarbeitern KFO 179 erwähnt, dass ihnen bekannt sei, dass die adjuvante Therapie von den Patienten oft nur schwer akzeptiert werden könne, da für sie die Behandlung der Krankheit häufig mit der Operation mental abgeschlossen sei.

KFO 12: Gerade an dem Punkt nach der Operation[haben einige Patienten gesagt], sie möchten keine weitere Therapie mehr. Weil ... irgendwo ist die Therapie abgeschlossen. Wenn der Tumor raus ist, sozusagen dann

wächst das für die aus dem Kopf raus. Und wenn es nur prophylaktisch ist, ist [es] auf jeden Fall noch notwendig, eine systemische Therapie zu geben, die überall im Körper wirkt und nicht nur lokal im kleinen Becken (F 12).

Diese Aussage spiegelt sich auch in einer von der KFO 179 unabhängigen Studie wieder, nach der 26,9% einer Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, für die eine adjuvante Therapie nach erfolgter Therapie geplant war, diese nie begonnen haben (Schäfer et al. 2007). Der Studie zufolge müssen die Beweggründe, warum die Patienten diese Therapie nicht antraten, genau erforscht werden. Die Aussage von KFO 12, dass die Therapie für die Patienten in manchen Fällen mit der Operation psychologisch abgeschlossen sei, könnte bei einer solchen Erforschung als Ausgangspunkt dienen. Sie zeigt auf, dass Patienten abhängig von der Therapiesituation, in der sie sich befinden, unterschiedliche Entscheidungen treffen und möglicherweise Nebenwirkungen auch unterschiedlich stark akzeptieren. Dabei kann die Hypothese aufgestellt werden, dass einige Patienten in der Situation vor der Entfernung des Tumors die Nebenwirkungen und Umstände einer Chemotherapie als akzeptabel und nach der Entfernung des Tumors als nichtakzeptabel einschätzen.

Die Mehrheit der befragten Ärzte und Forscher sehen also in der Anwendung eines möglichen zukünftigen Rektumchips nur dann einen Vorteil zu der jetzigen Therapiesituation, wenn er eine sehr hohe Validität aufweist. Falls die Ärzte und Forscher abwägen könnten, ob der positive prädiktive Wert oder eher der negative prädiktive Wert optimiert werden solle, würden sie sich eher für den negativen prädiktiven Wert entscheiden. Auf diese Weise könnte es in den meisten Fällen vermieden werden, dass ein Patient eine Therapie nicht erhält, von der er profitiert hätte. Insgesamt wird durch die Aussagen deutlich, dass die Problematik der Nebenwirkungen bedacht wird, besonders in den Fällen wenn die Patienten nicht von der Therapie profitieren. Dennoch wird dies im Gegensatz zu einer nicht applizierten Therapie bei potentiellen Ansprechern als das kleinere Übel angesehen. Mit Bezug auf die medizinethische Relevanz des Tests, die in diesem Zusammenhang darin besteht, dass zukünftig Patienten aufgrund eines Rektumchips Therapien vorenthalten werden könnten bzw. unnötige Nebenwirkungen vermieden werden, zeigt sich eine Tendenz in Richtung einer Entscheidung für eine Therapie. Die Vermeidung von Nebenwirkungen ist dem Erzielen einer erfolgreichen Therapie im Stellenwert untergeordnet. Gegenüber der jetzigen standardisierten Therapieempfehlung zeichnet sich jedoch eine zukünftige Therapieempfehlung unter Einsatz eines möglichen Rektumchips durch einen stärker werdenden Stellenwert der Beachtung der Nebenwirkungen ab.

5.3. Umgang mit Unsicherheit und Wahrscheinlichkeiten

Die fehlende Möglichkeit der Vorhersage, welcher Patient von einer neoadjuvanten RT/CT profitieren wird, führt derzeitig dazu, dass den meisten Patienten eine solche empfohlen wird, damit keinem Patienten eine Therapie vorenthalten wird, die ihm potentiell geholfen hätte. Ein zukünftiger Rektumchip wird ein bestimmtes Wissen über die Grundlage für das Ansprechen oder Nichtansprechen der Patienten auf die Therapie enthalten. Die Aussage des Tests wird ein Wahrscheinlichkeitswert bezüglich des Ansprechens und Nichtansprechens der Patienten auf die Therapie sein. Dabei wird ein solcher Test keine hundertprozentige Antwort darüber liefern können, ob der Patient wirklich ein Ansprecher oder ein Nichtansprecher ist. Es besteht immer eine Restwahrscheinlichkeit, dass der Test eine falsche Aussage liefert und der Patient aufgrund des Tests *nicht* richtig therapiert wird. Da die Ärzte in Zukunft unter Umständen einen Test wie den Rektumchip benutzen, um Therapieentscheidungen für Patienten zu fällen, erscheint es wichtig, sie bezüglich ihrer Bewertung dieser Unsicherheit zu befragen. In diesem Zusammenhang muss ermittelt werden, wie sich diese Unsicherheit auf die Kommunikation mit dem Patienten auswirkt. Dabei gab es vier Punkte, die bei der Befragung der Ärzte und Forscher hinsichtlich des Umgangs mit Unsicherheit auffielen. Diese im Folgenden behandelten Punkte stellen lediglich ein Ergebnis der Interviewanalyse dar, können jedoch nicht allgemein auf den Umgang mit Unsicherheit übertragen werden und stellen auch keine wissenschaftliche Theorie zum Umgang mit Unsicherheit dar. Sie beziehen sich erstens auf die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Testaussage, zweitens auf die Auswirkung auf die Therapieentscheidung, drittens auf den Stellenwert eines solchen Tests in der Therapie und viertens auf die Kommunikation des Testergebnisses mit den Patienten. Dabei gibt die Mehrheit der Ärzte und Forscher zu dem ersten Punkt an, dass man eine solche Unsicherheit weitestgehend von vornerein vermeiden müsse, indem man nur einen Test einsetzte, der mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit eine richtige Aussage mache (siehe 5.2). Bezüglich des zweiten Punktes müsse einer gewissen unvermeidbaren Unsicherheit des Tests, so einigen Ärzten zufolge, eher mit einer weiteren Übertherapie begegnet werden, um die Vorenthaltung einer potentiell kurativen Therapie zu vermeiden. Dies geht beispielsweise aus einer Aussage von KFO 17 hervor:

KFO 17: … ich würde eher etwas machen. [Es] … darf auf gar keinen Fall jemand untertherapiert werden. Im Zweifelsfall lieber jemanden operieren oder bestrahlen, der vielleicht nicht davon profitiert, als jemandem die Operation oder die Bestrahlung vorenthalten, der darunter leidet [keine kurative Therapie zu erhalten] (F11).

Hinsichtlich des dritten Punktes ist die Mehrheit der Ärzte und Forscher sehr kritisch und macht viele Bedenken geltend. Bezüglich des Stellenwertes eines solchen Tests gehen die Ärzte davon aus, dass man die Therapie nie komplett von einem solchen Test abhängig machen dürfe. Einer der Befragten sagte:

KFO 11: Das geht ja nicht. Ich meine, du kannst ja nicht bei jedem Patienten eine intensivierte RT/CT machen, selbst wenn er der ideale Responder ist. … Wenn er von der Lunge dafür nicht geeignet ist, muss man das angleichen. So ein Test kann natürlich nicht eine ärztliche Entscheidung ersetzen (F10).

Es wird jedoch betont, dass gerade wenn der Test eine hohe Validität hat, dies dazu führen könnte, dass er einen hohen Stellenwert bezüglich der Therapieentscheidung einnehmen kann. Diesbezüglich sagte KFO 16:

KFO 16: Es mag sein, dass das bei einzelnen Erkrankungen einen hohen Stellenwert bekommt, wenn die Tests mit einer entsprechenden Treffsicherheit auch wirklich arbeiten und dann hat es in der Tat eine große Bedeutung, weil es dann eben tatsächlich zu dem führt, was propagiert wird, also zu einer individualisierten Krebstherapie. Aber das setzt eben eine entsprechende Validität dieser Tests voraus (F10).

Dabei wird durchaus betont, dass in Zukunft die Gefahr bestünde, dass die Aussagekraft eines solchen Tests überbewertet und der Patient zu sehr auf das Testergebnis reduziert würde. Solche Aussagen spiegeln auch Bedenken der aktuellen medizinethischen Debatte von prognostischen Gentests wieder. Dort werden Bedenken geäußert, dass aufgrund einer solchen Testung andere Patientendaten vernachlässigt werden könnten (Kollek und Lemke 2008). Die Aussagen der Befragten zeigen, dass auf Seiten der Ärzte und Forscher durchaus ein Problembewusstsein hierfür entsteht. Sie schätzten sogar solch ein Szenario als durchaus realistisch ein. KFO 3 und KFO 5 sagten diesbezüglich:

KFO 5: Also es kommt natürlich immer individuell auf den Arzt drauf an. Es gibt Leute, die das gut einschätzen können, gut reflektieren können diese Tests und Patienten auch gut klarmachen können. Es gibt aber auch Ärzte, die sagen, der Test sieht so und so aus und sie müssen jetzt so oder so behandelt werden. Das ist unschön für den Patienten. So würde ich als Patient nicht behandelt werden wollen. Da wird vielleicht alles zu sehr reduziert auf diese Tests und der Patient geht dann in der immer moderner werdenden Diagnostik unter (F24).

KFO 3: Man muss die richtige Position für den Genomtest finden, damit man ihn nicht überbewertet (F24).

Der vierte Punkt, welcher auch von der Mehrheit der Ärzte und Forscher angesprochen wurde, ist die Kommunikation dieser Unsicherheit mit dem Patienten. Dabei wurde ihr eine große Bedeutung beigemessen, gleichzeitig jedoch auch auf die Problematik dieser Kommunikation eingegangen. Der Unsicherheit bezüglich eines möglicherweise falschen Testergebnisses müsse auf die Weise Rechnung getragen werden, dass das Testergebnis und sein Unsicherheitsfaktor ausführlich mit den Patienten besprochen werden. Dies kann anhand der Aussagen von KFO 14 und KFO 16 illustriert werden.

KFO 14: ich denke, was grundsätzlich ganz wichtig ist, ist das Gespräch mit dem Patienten, für mich zum mindesten. Dass man sagt: „Das ist so und so. So und so sind die Studienergebnisse. Das und das wissen wir. Wir wissen z.B. anhand Ihres genetischen Profils, eine RT/CT-Therapie bringt nichts. Das ist aber auch eine Studie“. Ich denke, dass hängt dann auch sehr von dem Sicherheitsbedürfnis dieses Patienten ab. … Ich denke, dass muss man sehr gut mit dem Patienten besprechen und da denke ich, hat der Patient auch ein sehr großes Mitspracherecht (F11).

KFO 16: Weil der Patient natürlich denkt, ich wüsste etwas, was mit hundertprozentiger Wahrscheinlichkeit zutrifft. Und das ist in der Regel dem Patienten eher schwer zu vermitteln, dass so etwas nicht existiert. … Und ich würde eigentlich in einem Gespräch immer darauf hinweisen, dass das nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zutrifft. Und nicht als absolutes Maß der Dinge genommen werden kann.

Die Vermittlung dieser Unsicherheit sei schwierig, da die Kommunikation in vielerlei Hinsicht eine große Herausforderung sei. Dabei wurde von den Ärzten und Forschern erwähnt, dass die Aufklärung der Patienten und die Kommunikation zwischen Arzt und Patient mit einer Reihe von Problemen behaftet seien und der Einsatz des Rektumchips durchaus einen Einfluss auf die Aufklärung des Patienten haben könnte. Da dieser Punkt auch im Kontext der insgesamt angesprochenen derzeitigen Problematik der Patientenaufklärung und der Arzt-Patienten-Kommunikation von Bedeutung ist, wird er in dem nächsten Kapitelabschnitt aufgegriffen.

Wenn man die Strategien des Umgangs mit Unsicherheit der Ärzte und Forscher in der Gesamtheit sieht, wird deutlich, dass moralische Entscheidungskonflikte eine Rolle spielen, die die Befragten unterschiedlich lösen. Die vier Punkte: die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Testaussage, das Verhalten unter Unsicherheit, der Stellenwert eines Rektumchips in der Therapieentscheidung und die Kommunikation des Testergebnisses mit den Patienten werden von der Mehrheit der Ärzte und Forscher benannt, jedoch unterschiedlich stark betont. Dabei kann die Art und Weise, wie einige Ärzte betonen, dass sie im Falle einer Unsicherheit eher ein Übertherapieren bevorzugen würden als eine *verstärkte* Annäherung oder Distanzierung zu gewissen Prinzipien gewertet werden. Die Betonung einiger Ärzte, dass ein solches Testergebnis besonders gut mit dem Patienten kommuniziert werden muss, kann als eine stärkere Annäherung an das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten angesehen werden. Die Unterstreichung einer weiteren Therapie unter Unsicherheit könnte hingegen für die Bevorzugung eines eher paternalistischen[38] Arzt-Patienten-Verhältnisses stehen (siehe 4.2.3). Unter dem Aspekt des Wohltuns versucht der Arzt hier, die seiner Meinung nach beste Entscheidung für den Patienten zu fällen. Hierdurch

[38] Der Begriff *Paternalismus* bedeutet im medizinischen Kontext die väterliche Fürsorge des Arztes für den Patienten (Wolf 1989). Beauchamp und Childress gehen zur näheren Klassifizierung des Paternalismus und der ihm zugrundeliegenden Problematik auf die Unterscheidung von Joel Feinberg in einen „starken“ und einen „schwachen“ Paternalismus ein (Beauchamp und Childress 2009). Ein stark paternalistisches Verhalten durch den Arzt beinhaltet hiernach Interventionen, die zum Wohle des Patienten sein sollen, obwohl der Patienten sich gegen diese Intervention ausgesprochen hat, informiert, freiwillig und autonom ist. Dies geschieht auch durch die Einschränkung der Informationen, die dem Patienten zugänglich sind und das Umgehen der informierten und freiwilligen Entscheidung des Patienten. Beispielsweise kann hier die Nichtunterrichtung von Eltern über die Prognose ihrer an Poliomyelitis[38] erkrankten Kindern durch die behandelnden Ärzte in einer von Davis in den 1950er Jahren durchgeführten Studie herangezogen werden (siehe 4.2.3.1). Vom schwachen Paternalismus wird beispielsweise gesprochen, wenn ein Patient unter Umständen eigene Wünsche nicht äußern kann, beispielsweise wenn er bewusstlos ins Krankenhaus eingeliefert wird, aber davon ausgegangen werden kann, dass eine Behandlung im Sinne des Patienten ist und seinen Wünschen entspricht. Auch die Situation des Unterschreibens einer „Informierten Einwilligung“ wird von manchen Autoren als schwacher Paternalismus angesehen. Dies wird damit begründet, dass der Patient in dieser Situation unter Umständen etwas unterschreibt, um eine Behandlung zu erhalten, obwohl er das Geschriebene wohlmöglich nicht genau verstanden hat. Auf diese Weise dient die Informierte Einwilligung der Legitimation eines „schwach“ paternalistischen Verhaltens (Vossenkuhl 2009).

werden allerdings die Prinzipien der Achtung der Autonomie des Patienten und der Nichtschädigung zurückgestellt. Wichtig ist es, dabei noch einmal anzumerken, dass sich die vier Prinzipien nicht gegenseitig ausschließen. Vielmehr ist es von Bedeutung, welche Aspekte die Ärzte und Forscher für wichtig erachten, sich eher dem einen oder einem anderen Prinzip anzunähern. Aus den in diesem Kapitelabschnitt zitierten Aussagen geht dabei immer wieder der Aspekt einer Verantwortung gegenüber dem Patienten hervor. Wie bereits beschrieben, unterscheidet sich dabei die Betonung einer starken Verantwortung hinsichtlich einer Aufklärung, die ein genaues Verständnis der Diagnostik und Behandlungssituation für den Patienten mit sich bringt, von der Betonung der Verantwortung, im Zweifelsfall zu therapieren.

5.4. Aufklärung und Autonomie des Patienten

Im Kapitelabschnitt 4.2.4.1 wurde bereits aufgeführt, dass Patienten nach dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten die Möglichkeit gegeben sein muss, ein diagnostisches Prozedere wie einen zukünftigen Rektumchip abzulehnen, ohne persönliche Nachteile zu erfahren. Dies könnte der Fall sein, wenn Patienten Angst hätten, aufgrund eines Testergebnisses keine Therapie zu erhalten, wenn sie befürchteten, aufgrund einer bestimmten Klassifizierung diskriminiert zu werden oder wenn sie ihr Recht auf ihren Anspruch auf Nichtwissen nehmen würden. Die befragten Ärzte und Forscher gingen jedoch nicht davon aus, dass die Patienten aufgrund solcher Ängste und Befürchtungen keine Testung an sich vornehmen lassen würden. Dies begründeten sie damit, dass den Patienten auch ohne neoadjuvante Therapie ein weiteres Therapiekonzept zur Verfügung stünde. Eine Klassifizierung als Nichtansprecher wäre folglich nicht gleichbedeutend mit dem kompletten Vorenthalten einer Therapie und das Potential einer Diskriminierung somit geringer. Außerdem könnten Patienten entgegen einer Empfehlung für einen Therapieverzicht eine neoadjuvante Therapie erhalten, wenn sie diese trotzdem wünschten. Ein größeres Problem sahen die befragten Ärzte und Forscher eher in der Kommunikation des zukünftigen Testergebnisses. Mit einigen Ausnahmen waren die Ärzte der Meinung, dass es schwierig sei, den Patienten umfassend über die derzeitige Standardtherapie zu informieren.

KFO 12: Das ist ja schon relativ komplex, dem Patienten den ganzen Ablauf zu erklären und … auch die Entwicklung, die dazu geführt hat, dass man ihn nicht primär operiert, sondern dass man das in den letzten 15 Jahren gelernt hat, dass man eben erst mal diese Vorbehandlung macht, wartet und dann operiert (F 12).

KFO 13: Das ist für mich ein ganz elementares Therapiegrundprinzip, dass ich halt einen Konsens erhalte. … Aber das ich da im klinischen Alltag sozusagen an die Grenzen stoße weil das ist nicht mehr zu vermitteln.

Das Ideal einer patientenfokussierten Entscheidungsfindung wird generell befürwortet, aber aufgrund der Komplexität der Informationen als schwierig beschrieben. Von den Ärzten wird erwähnt, dass sie dazu geneigt seien, den Patienten, soweit es ihnen möglich sei,

aufzuklären. Dabei greifen sie den Punkt auf, dass zu einer guten Kommunikation zwischen Arzt und Patient unter anderem die Vermittlung der Diagnosefindung und die dazugehörigen Informationen gehören, wie dies auch aus der Literatur hervorgeht (Ghosh 2004). Patienten würden es allerdings bevorzugen, wenn die Information so einfach wie möglich wäre. Daher würden die Ärzte diese auch häufig vereinfacht darstellen. Die aufwendige Aufklärung, wie sie nach dem Leitbild einer offiziellen Informierten Einwilligung stattfinden müsste, würde von Seiten der Ärzte dabei eher als Zumutung empfunden. Die Patienten seien diesbezüglich oft nicht an den medizinischen und technischen Details interessiert, sondern daran, dass ihnen geholfen würde.

KFO 04: Es gibt Patienten, die wollen auch keine ausgedehnte Aufklärung, die sagen: „ Ja, machen Sie". Habe ich immer wieder, diese Patienten (F 19).

KFO 15: Der hat einfach gesagt: „Das interessiert mich überhaupt nicht, was Sie sagen. Können Sie das entfernen?" Ich sag: „ Ja, kann ich entfernen." „Ja, dann machen Sie das".

KFO 10: Ich glaube, in der Regel wünschen sich Patienten auch von Ärzten doch relativ klare Hilfe. … Also man muss sich im Einzelnen fragen, was das bedeutet. An welcher Stelle, in welcher Situation wirklich der Patient gefragt werden muss … [und] an welcher Stelle das eigentlich unvernünftig ist, einem Patienten, der viele medizinische Informationen nicht hat, … zu belasten und damit zu überfordern (F22).

Die Tatsache, dass die technische Komplexität der Diagnostik durch die Einführung von Tests wie dem Rektumchip noch weiter zunehmen könnte, wurde von einigen der Befragten als problematisch angesehen. Außerdem führe auch die Studiensituation, in der sich die Patienten befänden, zu einer Anzahl von Aufklärungsbögen, die für den Patienten kaum noch zu überschauen wäre.

KFO 9: Also die erschrecken dann immer eher über die Vielzahl von Aufklärungsbögen … und das ist ja auch schon, … wenn man da alles Mögliche aufführen muss, was eigentlich[für] die Patienten … oft gar nicht relevant … ist, was sie überhaupt nicht interessiert, was sie aber abschreckt. Wenn sie das lesen und dieses und jenes und was bedeutet das alles für mich? Dabei ist das meistens halt nur aus irgendwelche bürokratischen Dingen dahin geschrieben und hat für die Patienten eigentlich gar keine Relevanz (F 14).

Die Informationen, die heutzutage in der modernen Arraychiptechnologie gewonnen werden (siehe 4.1), erfordern ein hohes Maß an Expertentum derjenigen, die sie im klinischen Alltag einsetzen. Gerade aus diesem Grund werden auch Tests bevorzugt, die dem Arzt und dem Patienten eine binäre Antwort geben, wie es bei dem MammaPrint™ der Fall ist (siehe 4.1). Wenn Patienten die Art und Weise, wie ihre Therapieempfehlung entstanden ist, hinterfragten, wäre dies womöglich mit einer Komplexität der Aufklärung verbunden, der der Arzt selbst nicht gerecht werden könne. Wie oben bereits erwähnt, gehen die meisten der Befragten jedoch davon aus, dass eine solch genaue Information von dem Patienten meistens sowieso nicht gewünscht sei. Außerdem führten die Befragten an, dass man den Patienten mit der Komplexität der Informationen überfordere. Vielmehr sei es bei der

Aufklärung durch den Arzt wichtig, den Test als ein Hilfsmittel zu präsentieren, welches bei der Therapieentscheidung als Hilfestellung fungieren könne.

KFO 19: Und die Hauptstrategie ist eigentlich, den Patienten zu helfen, die Tumorerkrankung zu bewältigen und wenn man das schafft, gewinnt die Aussagekraft einer genetischen Tumorinformation … für den Patienten … untergeordneten Stellenwert. So würde ich das sagen. Patienten sind nicht mehr so naiv, dass die sagen: „Jetzt haben die da was gefunden, ja, nein, wunderbar ich muss jetzt in diese Richtung gehen." Das hängt nur davon ab, wie es von den Ärzten, die das anbieten, verkauft wird. (F 14).

Auch der Zeitmangel wurde als Grund für die vielen Kompromisse hinsichtlich der Aufklärung von Patienten angeführt. Dabei wurde die Ablehnung einer detaillierten Aufklärung seitens einiger Ärzte in deren Aussagen besonders deutlich. Diese führten zum Teil aus, dass eine komplexe Aufklärung nur dann erfolge, wenn sie vom Patienten explizit gewünscht sei. Man versuche eher, Konflikten aus dem Weg zu gehen und hoffe, dass die Patienten nicht zu viel nachfragen.

KFO 6: Gut, vorausgesetzt natürlich, der Patient möchte es erklärt haben. Natürlich würde ich versuchen, da jedem Konflikt aus dem Weg zu gehen. Man muss nicht gleich komplexe Themen aufreißen, wenn da der Wunsch nicht vorhanden ist. (F12)

KFO 9: Ich meine, manchmal gibt es da welche, die fragen dann, ob die von dem Ergebnis noch irgendetwas … oder ob sie es erfahren könnten. … Man kann sagen: „Sie können da und da immer mal anrufen". Steht auf dem Erklärungsbogen ja auch drauf die Kontaktdaten, dass machen sie … hoffentlich nicht, weil bis sich daraus irgendetwas ergibt, was für den Patienten anwendbar ist, da muss man sicherlich ein paar Jahre warten und die Tumorpatienten, ob die das dann noch erleben, das ist dann sicherlich fraglich (F5).

Um ein großes Spektrum der Ärztemeinung hinsichtlich ihres Aufklärungsverhaltens zu gewinnen, wurden die Ärzte und Forscher gefragt, welche Reaktionen sie von einem Patienten erwarteten, falls er aufgrund eines zukünftigen Tests keine RT/CT bekäme, sein Zimmernachbar, der an derselben Krankheit leide, aber schon. Die Antworten der Befragten sollten Aufschluss darüber geben, welche Reaktionen die Ärzte von den Patienten durch eine Klassifizierung in Ansprecher und Nichtansprecher erwarteten. Der Frage liegt die - in den Aussagen bestätigte - Hypothese zu Grunde, dass die Aufklärungssituation durch die Einführung eines möglichen Rektumchips komplizierter und aufwendiger wird. Zunächst wird ein solches Szenario von den befragten Ärzten als durchaus realistisch eingeschätzt, da sich viele Patienten untereinander über die angewandte Therapie austauschen. Bei der Bewertung dieser Situation gingen einige der Ärzte davon aus, dass eine Komplexität bezüglich der Therapieentscheidung entstehe, die den Patienten nur schwer zu vermitteln sei.

KFO 13: Die Komplexität … ist dem Patienten nicht mehr zu vermitteln. Dass sie sozusagen aufgrund des Wissens dann eine eigenständige Entscheidung treffen können. Man kann das im Prinzip nur auf dem Level machen. „ Das sind Medikamente, die haben die und die Wirkung und die und die Nebenwirkung. Weil, das ist ja auch das, was ein Patient aushalten muss. Aber wie gesagt, da kann ich sicherlich ... das ist auch eine höheres Ansinnen von mir, das wirklich dem Patienten zu kommunizieren. [Das ist aber] extrem schwierig. Wie wollen sie

einem achtzigjährige Orthopädie-Meister [Beispiel für durchaus gebildete Patienten] erklären, was eine [Therapie] gegen den EGF Rezeptor bedeutet. Das ist ganz schwierig(F12).

Es wurde jedoch von einigen der befragten Ärzte angeführt, dass eine vergleichbare Art der Aufklärung bereits schon stattfände, da es unabhängig von zukünftigen genetischen Tests zur Klassifizierung in Ansprecher und Nichtansprecher bereits Faktoren gäbe, die unterschiedliche Therapieregime bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen zur Folge hätten. Patienten mit einem derartigen Karzinom im oberen Drittel des Rektums würden direkt operiert. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom in den unteren zwei Dritteln des Rektums würden erst im Anschluss an die neoadjuvante RT/CT operiert. Praktisch litten die beiden Gruppen an unterschiedlichen Krankheiten. Diesen Patienten müsse man jetzt bereits erklären, warum sie nicht dieselbe Therapie erhalten würden.

KFO 12: Ja, ich denke schon, dass man das vermitteln kann … mal ganz abgesehen davon ist das so, dass Patienten mit Rektumkarzinomen an unterschiedlichen Krankheiten leiden, wenn man sich nur die Höhenlokation ansieht, … die Individualisierung ist schon dahingehend erfüllt, dass Patienten mit einem Tumor im oberen Drittel eben primär operiert werden. Und es ist ja manchmal auch so, dass solche Patienten zusammen mit einem im Zimmer liegen oder auf einem Flur. Und das habe ich schon mitbekommen, dass sich die Patienten darüber unterhalten haben. … Und die [Patienten] haben dann auch gefragt … das musste man dann natürlich erst noch einmal erklären. Das ist ja schon relativ komplex, dem Patienten den ganzen Ablauf zu erklären und so ein bisschen auch die Entwicklung, die dazu geführt hat, dass man ihn nicht primär operiert. Und der andere eben nicht, weil er davon anscheinend nicht profitiert. (F12)

Die Tatsache, dass dieser Kommunikationsbedarf der Patienten explizit besteht, wird in einigen der Interviews durchaus deutlich. Diesbezüglich stellten die befragten Ärzte klar, dass die Bedeutung der jetzt schon stattfindenden individualisierten Therapie gut vermittelbar sei. Wenn Patienten derzeit individuell vorgenommene Therapieentscheidungen nicht verstünden, sei die Kommunikation mit ihnen generell kompliziert und nicht von der jeweiligen Therapie oder Diagnose abhängig.

KFO 18: Das ist jetzt schon so, dass die eigentlich aus ihrer Sicht die gleiche Erkrankung haben. [Wenn die] zu uns in die Abteilung kommen … unterhalten [die] sich alle. Die kennen sich alle … nach einer gewissen Zeit, weil das ein Behandlungszeitraum über sechs Wochen ist, so dass dann teilweise schon die Frage kommt: „ Warum muss denn der Herr Meyer nur 4 Wochen kommen oder sechs Wochen kommen und ich muss 7 Wochen kommen, das kann ja wohl irgendwo nicht sein.“ Das heißt, diese Gespräche gibt es jetzt schon, weil die Therapien schon völlig individualisiert sind [individuelles Strahlengebiet], so dass das eigentlich schon Alltag ist. Und das kann man auch sehr gut erklären, den meisten Leuten, und denen, den man es nicht erklären kann, wird man auch nur andere Sachen schwerlich erklären können.

Die Mehrheit der Befragten, die am Anfang angab, wenig Patientenkontakt zu haben, fanden diese Fragen hingegen schwer zu beantworten. Einer der Befragten dieser Gruppe sagte, dass er glaube, dem Patienten sei die Therapieentscheidung durch einen solchen Test besser zu vermitteln als die derzeitige Situation der Randomisierung.

KFO 9: Ich glaube, dass das dem Patienten besser zu vermitteln ist als das Zufallsprinzip. Und der Unterschied ist, wenn sie sich vorstellen, die gleiche Erkrankung … dann ist die Erkrankung halt doch nicht gleich. Sie sieht nur nach außen so aus. Sie ist aber genetisch anders. Und das kann man dann ganz leicht sagen: „Das wird jetzt nach bestem Wissen therapiert." Und es ist weit besser vermittelbar als zu sagen: „Das ist das Zufallsprinzip." Das Zufallsprinzip kann man nur damit begründen, dass man sagt: „Es gibt bis jetzt den Standard, den kriegt er ja auf jeden Fall … aber bei uns, wenn ihr damit einverstanden seid, testen wir aus … was sich durch praktische Studien … was wahrscheinlich wirksam oder mit einer großen Wahrscheinlichkeit [wirksam ist]."

In diesem Zusammenhang wurde von einigen Ärzten ausgeführt, dass den Patienten die unter Umständen begrenzte Aussagekraft des Tests vermittelt werden müsse, damit er die Aussage des Tests für sich nutzen könne. Dabei habe sich der Arzt in seiner Empfehlung an den Patienten zurückzunehmen und die Entscheidungen des Patienten zu akzeptieren.

KFO 4: Ich glaube, wir werden ganz sicher sehr offen mit unseren Patienten reden. Kritisch und selbstkritisch und nicht euphorisch und bestimmend sagen, so und so ist das richtig. Und dann wird wahrscheinlich der Patient, - da wird dann der Arzt auch hier wieder in seiner Entscheidung ein wenig zurücktreten müssen -, entscheiden ob er damit leben kann oder nicht leben kann (F12).

Aus einer Vielzahl von Aussagen, die besonders von den klinisch tätigen Ärzten geäußert wurden, geht außerdem hervor, dass die Mehrheit der Patienten und somit potentieller Studienteilnehmer hilfsbedürftig, abhängig, dankbar und im Weitesten sehr willig sei, dass zu tun, was der Arzt ihnen empfiehlt.

KFO 1: …85 bis 90% sagen: „Machen Sie das so, wie Sie denken." Das ist einfach so. …und wenn ich denen jetzt erklären würde, dass wir hier ihre DNA auf einen Glasslide kippen und der [Test] uns sagt: „Therapieren Sie so und so, dann sagen die, machen Sie das (F16)."

KFO 6: Meine Erfahrung ist, ich habe auch mit Chemo-Patienten gearbeitet und da ist es ganz oft so, [dass] man Therapiealternativen anbieten [muss]. Die meisten Patienten wollen einfach, dass man denen die Entscheidung abnimmt. Eigentlich war das eine Überforderung [der Patienten], gerade weil die meisten nicht das medizinische Wissen haben. Der Patient möchte jemand haben, [bei dem] er seine Verantwortung ablegen kann ... „und der Doktor soll das entscheiden und der soll das Beste für mich machen (F21)."

Dabei wurde die Beziehung zum Arzt als wichtig charakterisiert, um den Patienten in seiner Situation zu betreuen. Wichtig sei dies besonders im Umgang mit Patienten, bei denen sich ein ungünstiger Krankheitsverlauf abzeichne und die Gesundung unwahrscheinlich sei.

KFO 1: Die brauchen ja in meinen Augen irgendetwas, woran sie glauben können … und selbst wenn es nur der tägliche Gang zum Onkologen ist, ... dass man aufstehen muss, dass man raus muss, dass man vor die Tür muss, dass man einen geregelten Ablauf hat. Ich denke, dass es da ansonsten auch viele Patienten gibt, die im Nichts verschwinden würden (F13).

Die Situation der Therapie innerhalb einer Studie biete dem Patienten außerdem den Vorteil, dass er sehr stark umsorgt wäre und sich kaum selbst um etwas kümmern müsse. Dies werde auch von den Patienten erkannt und als sehr positiv wahrgenommen.

KFO 14: Also jetzt von der KFO ... das läuft jetzt nicht so lange wie andere Studienpatienten. Ich glaube schon, dass man das generell auf Studienpatienten … ausdehnen kann und wir haben vorher auch schon X andere

Studien gemacht. … Und das ist natürlich schon so, dass Studienpatienten ganz anders an die Klinik gebunden werden, als nicht-Studienpatienten. Sprich, Studienpatienten haben ein ganz striktes Regime. Ich würde sagen, 90% von denen kommen gerne und finden das eigentlich gut, dass sie ihre Termine [haben], … dass sie angerufen werden, dass sie sich um nichts kümmern müssen. 10 % von denen sind wahrscheinlich eher genervt. Weil die kommen, es ist nichts mehr, und eigentlich möchten sie auch nicht mehr daran erinnert werden (F5).

Von der Mehrheit der Ärzte der klinischen Forschergruppe wird weiterhin angemerkt, dass es kaum Patienten gäbe, die nicht an der Studie und an der Forschungsarbeit der KFO 179 teilnähmen. Sie sprächen sich also weder gegen die Studie aus, in der die neoadjuvante Applikation von 5-FU und 5-FU + Oxaliplatin verglichen werde, noch gegen die genetische Datenerhebung und Datenaufbewahrung, die durch die Arbeit der KFO 179 entstehen soll. Die Ärzte betonten dabei, dass Patienten ein Recht auf Nichtbehandlung oder Nichtteilnahme an der Studie hätten. Dies nähmen die Patienten jedoch kaum für sich in Anspruch. Die Mehrheit der Ärzte ist davon überzeugt, dass die Therapie innerhalb der randomisierten Studie derzeit die bestmögliche Therapie für die Patienten ist. Diese Ansicht geben sie auch an den Patienten weiter. Die Motive der Patienten für eine Studienteilnahme seien dabei zum einen der Wunsch, geheilt zu werden und zum anderen, die bestmögliche Therapiesituation in Anspruch zu nehmen. Außerdem werde den Patienten vermittelt, dass zukünftige Patienten von den Ergebnissen des Forschungsprojektes der KFO 179 profitieren könnten. Auch dies sei bei einer gewissen Anzahl der Patienten als Motivation für die Beteiligung an der Forschungsarbeit der KFO zu sehen.

KFO 2: Davon, dass wir Blutproben entnehmen und Tumorproben entnehmen, davon profitiert der Patient ja Null. Davon hat er nichts , dass muss man ganz klar so sagen und das besprechen wir auch mit den Patienten und ich sagen ihnen das auch, dass sie davon nichts haben, aber dass sie damit zukünftigen Patienten die Möglichkeit geben, eine bessere Therapie zu bekommen. Und das ist eigentlich auch das, warum alle Patienten teilnehmen. Also bei mir hat auch noch nie ein Patient gesagt, nein er möchte nicht teilnehmen. Bei mir gibt es das nicht. Also ich würde das natürlich auch akzeptieren, aber es gibt keine Patienten, die sagen: „ Ich möchte das nicht“ (F5).

Dabei gäbe es kaum Patienten, die sich von der genetischen Forschung innerhalb der klinischen Studie Vorteile für sich selbst versprächen. Dieses Szenario werde *nicht* von den Ärzten an die Patienten vermittelt und auch im Aufklärungsbogen explizit verneint. Dennoch wird von den Ärzten nicht ausgeschlossen, dass sich einige der Patienten durchaus Hoffnungen machen könnten, selbst von den Forschungsfortschritten zu profitieren.

KFO 6: … ich denke mal, es gibt bestimmt Patienten, die hoffen, dass da für sie persönlich eine Info [he]rüberkommt, dass sie davon selber profitieren, was in der Regel ja eher unwahrscheinlich ist…(F5).

Außerdem seien die Patienten damit überfordert, sich in der Situation der Krankheitsbewältigung damit zu beschäftigen, welchen persönlichen Nutzen sie aus den Studienergebnissen ziehen könnten.

KFO 6: Ich glaube, es gibt auch ganz viele Menschen, ganz viele Patienten, die sich in einer solche Situation gar nicht [damit] befassen können, was das eigentlich bedeutet. Die willigen ein und „gut ist". Ich glaube, ein Großteil erwartet da nicht viel. Die machen das mit. Das ist so mein Eindruck (F5).

Auch gingen die Patienten eher oberflächlich mit dem Schutz ihrer genetischen Daten um, da sie sich in einer ernsten lebensbedrohlichen Situation befänden (siehe 5.6). Im Gegensatz zu der Mehrzahl der Patienten, die als eher hilfsbedürftig beschrieben wurden, berichteten einige Ärzte auch von informierten Patienten, die der Studie und der Forschungsarbeit der KFO eher kritisch gegenüberstehen. Hinsichtlich dieser Patienten, die eher älteren Alters, gebildet und informiert seien, beschrieben sie Probleme bei der Aufklärung und bei der Einwilligung.

Insgesamt wird bei der Auswertung der Interviews deutlich, dass der Aufklärung und einerseits der Autonomie des Patienten zwar eine große Bedeutung beigemessen wird, andererseits auch eine Reihe bedenkenswerter Probleme bei der derzeitigen Aufklärungssituation existieren. Der von den Patienten geforderte Umfang der Aufklärung hinsichtlich der Diagnostik und der Therapieentscheidung sei sehr individuell. Es gäbe eine Vielzahl von Patienten, die nicht besonders stark über ihre Erkrankung aufgeklärt werden wollten und sich bei der Therapieentscheidung völlig auf die Entscheidung des Arztes verließen. Dies läge zum Teil daran, dass einige Patienten ihre Krankheit negierten und sich nur so wenig wie möglich mit ihr auseinandersetzten. Diese Aussagen implizieren, dass die meisten Patienten ein paternalistisches Behandlungskonzept bevorzugen. Diesem Konzept folgend, verlassen sie sich bewusst auf die Einschätzungen und Therapieempfehlungen der Ärzte. Die Aussagen, dass viele der Patienten gar nicht genau aufgeklärt werden wollten, erwecken den Eindruck, dass in vielen Fällen im engeren Sinne keine *Informierte Einwilligung* vorliegt und keine PEF von den Patienten eingefordert wird. In diesem Punkt wiedersprechen die Aussagen der Ärzte den sozialwissenschaftlichen Forschungsergebnissen, die besagen, dass sich viele Patienten schlecht aufgeklärt fühlten und gerne einen größeren Einfluss auf die Therapieentscheidungen nähmen (siehe 4.2). Wenn die Aussagen der Ärzte tatsächlich die Meinungen der Patienten widerspiegelten, wäre dies auch grundsätzlich bedeutsam für Ärzte und ihre Rolle bei der Therapieentscheidung. Ein geringes Ausmaß der Aufklärung kann zwar durchaus von den Patienten gewünscht sein. Es wird auch durch das Recht der Patienten auf Nichtwissen unterstützt (siehe 3.2.3.1). Es ist jedoch nachzufragen, wie sich dies auf die Erwartungshaltung der Patienten gegenüber ihren behandelnden Ärzten auswirkt. Die Einführung von diagnostischen und prognostischen Tests wie dem Rektumchip könnte die Erwartung wecken, eine für sie sehr individuelle Therapie zu erhalten, die nur wenige Fehler enthält. Das Anspruchsdenken der Patienten, optimal behandelt und geheilt zu werden, könnte folglich zunehmen und die Bedeutung einer solchen Testung von den Patienten

sogar überbewertet werden. (siehe 5.3) In diesem Zusammenhang wird wichtig sein, inwiefern mit dem Thema solcher Tests und dem Beginn einer *individualisierten Medizin* in Zukunft umgegangen wird und wie dies die öffentliche Meinung beeinflusst. Möglicherweise steigende Ansprüche sind in diesem Zusammenhang für die Ärzte wichtig, da sie mit diesen umgehen müssen und ihnen unter Umständen nicht gerecht werden können. Gerade in diesem Zusammenhang wäre eine gezielte Aufklärung darüber, was der Test leisten kann und was er nicht leisten kann, von besonderer Tragweite für das Verhältnis zwischen Arzt und Patient, wie es auch in einer der bereits zitierten Aussagen zu Geltung kommt.

5.5. Mögliche Beeinflussung des Arzt-Patient-Verhältnisses

Mit dem Hintergrundwissen, dass eine gute Kommunikation während der Behandlung von hohem Stellenwert für den Patienten und dessen physiologisches und psychologisches Wohl ist (siehe 4.2.2), stellt sich die Frage, inwieweit der Einsatz von Tests wie dem Rektumchip die Möglichkeit hat, das Arzt-Patienten-Verhältnis und die ihm zugrunde liegende Kommunikation zu beeinflussen. Den Ärzten und wissenschaftlichen Mitarbeitern der KFO 179 wurde diesbezüglich die Frage gestellt, welche persönlichen Hoffnungen sie mit der Einführung eines Rektumchips innerhalb der Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms verbinden würden und ob sie von Veränderungen im Arzt-Patienten-Verhältnis durch eine solche Einführungen ausgingen. Die Antworten variierten sehr stark. Einige Ärzte gingen davon aus, dass sich durch den Einsatz eines solchen Tests kaum etwas am Arzt-Patienten-Verhältnis und der zugrundeliegenden Kommunikation ändern werde. Es sei lediglich ein zusätzlicher Test, der in die Diagnostik mit eingebunden werde. Beispielsweise sagte KFO 1:

KFO 1: Ich glaube, da ändert sich nicht viel. Wir nehmen auch jeden Tag Labor[werte] ab. Ich glaube nicht, dass uns das weiter weg bringt vom Patienten... [und] in Richtung einer Labormedizin bringt (F24).

Einige andere wiederum vertraten die Meinung, dass ein solcher Test durchaus die Gefahr in sich berge, dass ein Arzt das Testergebnis überbewerten und hinter der immer moderner werdenden Diagnostik den Patienten übersehen könnte (siehe 5.3). Dies könne dazu führen, dass der Arzt sich beim Abwägen der Therapie zu stark auf ein solches Testergebnis verließe und sich von diesem die Therapieentscheidung abnehmen ließe. KFO 5 sagte:

KFO 5: Ja, es kann sein, dass der Arzt es sich zu einfach macht, vielleicht zur sehr auf den Test vertraut und sich dahinter versteckt (F24).

Dies könne zu einem geringeren Vertrauen des Patienten gegenüber dem Arzt führen, was weiter zu einem weniger positiven Arztbild seitens des Patienten führen könne. Es könnte jedoch einigen der Befragten zufolge auch dazu kommen, dass der Patient eine solche Testung als eine stärkere Auseinandersetzung des Arztes mit der Problematik von Nebenwirkungen und Therapiebedarf ansähe und sich damit das Verhältnis zwischen Arzt

und Patient positiv verändere. Dies kann beispielsweise durch die Aussage von KFO 4 illustriert werden:

KFO 4: Also, ob sich das positiv entwickelt, weiß ich nicht. Es kann auch sein, dass der Arzt auf einmal von dem Patienten nicht mehr so positiv gesehen wird, weil der einfach nur noch so mit ein paar Flecken ankommt……Ich glaube, es wird sich positiv verändern, weil es zeigt, dass wir uns mehr um die Patienten kümmern(F24).

Es wurde außerdem angemerkt, dass die Einführung eines zukünftigen Rektumchips mit einer gesteigerten Erwartung des Patienten bezüglich des Therapieergebnisses verbunden sein könnte, da der Patient wahrscheinlich davon ausginge, er werde richtig kategorisiert und anschließend optimal therapiert. Eine möglicherweise steigende Erwartungshaltung wurde von KFO 16 aus mehreren Gründen als problematisch benannt. Zum einen gab er an, dass er sich durch die vermutete steigende Erwartungshaltung der Patienten belastet fühle, da er dieser nicht gerecht werden könne. Als Grund für die Erwartungshaltung gab er dabei die Vermutung an, dass die Bedeutung der Wahrscheinlichkeitsaussage des Tests nur schwer eingeschätzt werden könne:

KFO 16: Deswegen glaube ich eher, dass mich die Erwartungshaltung des Patienten belasten wird, weil der Patient natürlich denkt, ich wüsste etwas, was mit hundertprozentiger Wahrscheinlichkeit zutrifft. Und das ist in der Regel dem Patienten eher schwer zu vermitteln, dass so etwas nicht existiert.

Zum anderen stellte er die Vermutung an, dass Patienten durch einen solchen Test abhängiger vom Arzt würden, da sie selbst die Testergebnisse nicht interpretieren könnten. Folglich müssten sie sich bei der anschließenden Therapiewahl besonders stark auf den Arzt verlassen. Ihm zufolge verliere der Patient dadurch allerdings nicht an Autonomie:

KFO 16: Der Patient wird abhängiger, da der Arzt mehr Wissen akkumuliert bezüglich der Prognose des Patienten und [der Arzt] kann diese nutzen, um bestimmte therapeutische Entscheidungen für den Patienten zu treffen. Der Patient verliert dadurch nicht an Autonomie, aber seine Rolle wird nicht gestärkt.

Wenn seine Vermutungen jedoch wirklich einträten, wäre dies bedeutsam für die autonome Entscheidung des Patienten. Von der Mehrheit der Ärzte wurde immer wieder geäußert, dass die Therapieentscheidung letztendlich beim Patienten läge. Ausgehend davon, dass der zukünftige Patient die Diagnosestellung immer weniger versteht, wird er jedoch keine fundierte eigene Entscheidung bezüglich der Therapie treffen können. Er wird sich, wie es auch schon in den vorherigen Kapiteln beschrieben wurde, am ehesten in seiner Entscheidung dem Vorschlag des betreuenden Arztes anschließen. Diesbezüglich kann die Forderung der Ärzte, dass am Ende der Patient autonom entscheiden soll, tatsächlich in vielen Fällen gar nicht erfüllt werden, da ihm häufig die Grundlage fehlen wird, eine autonome Entscheidung zu treffen.

Diese Gegebenheit ist für eine Analyse der moralischen Entscheidungskonflikte, die durch den Einsatz eines Rektumchips ausgelöst werden, von erheblicher Tragweite. Beauchamp und Childress zufolge kann ein Problem bei der Therapieentscheidung entstehen, wenn die

Entscheidung des Patienten gegen die Empfehlung des Arztes ausfällt. In diesem Fallen entsteht ein moralischer Entscheidungskonflikt zwischen der Wahrung der Autonomie des Patienten und dem Wohltun für den Patienten, da davon auszugehen ist, dass der Arzt dem Patienten mit seiner Therapie helfen möchte (Beauchamp und Childress 2009). Dabei würden verschiedene der Befragten in der oben geschilderten Situation diesen Entscheidungskonflikt von vorherein vermeiden, indem dem Patienten keine wirkliche Autonomie in der Therapiesituation ermöglicht wird. Das Ergebnis wäre ein Arzt-Patienten-Verhältnis, welches viele Aspekte eines paternalistischen Verhältnisses enthielte und nur wenige Elemente einer partizipierten Entscheidungsfindung, wie sie vermehrt gefordert wird.

Zu einer weiteren möglichen Veränderung des Arzt-Patienten-Verhältnisses durch die Einführung eines solchen Tests gehört auch, dass die Rolle des Arztes an sich beeinflusst werden könnte. Die meisten Befragten zeigten eine unterschiedliche Einstellung hinsichtlich der Beeinflussung der Arztrolle durch die Einführung eines Tests wie dem Rektumchip. Positiv wurde erwähnt, dass ein solcher Test das „Bauchgefühl", aufgrund dessen heutzutage Therapieentscheidungen häufig gefällt würden, durch eine EbM ersetzen könnte. KFO 4 sagte diesbezüglich:

KFO 4: In vielen [Krankenhäusern] wird [der Patient nach] der Entscheidung der Chefs [therapiert]. Der [eine] Patient wird so therapiert, der [andere] Patient wird so therapiert, also aus dem Bauchgefühl und der persönlichen Erfahrung heraus. …Zwischen der rein persönlichen Entscheidung des Arztes … und der Randomisierung ... [möchten] wir ein drittes Standbein haben. ... Mit dem wir vielleicht ein bisschen mehr evidenzbasiert, … bisschen mehr objektiv [behandeln können]. … Dass man sagt: „ So sieht das Profil aus. Die [einen] müssen 5-FU haben. Die [anderen] dürfen kein 5-FU haben." Das wäre der absolute Wunschtraum. Ich glaube nicht, dass wir dahin kommen werden. Ich glaube, wo wir hinkommen werden und hinkommen müssen, ist ein drittes Standbein, wonach man Therapieentscheidungen ableiten kann (F2).

Gerade diese Tendenz erscheint anderen Befragten teilweise problematisch. Einer der Befragten hielt es für fragwürdig, dass sich Ärzte mit viel Erfahrung gerne auf ein solches Testergebnis einlassen und ihm in ihrer Therapieempfehlung folgen würden.

KFO 2: Schwieriger fände ich, wenn ich sozusagen eine Gegenfrage stellen darf. Das größere Problem sehe ich, ob die Chefärzte und Universitätsprofessoren akzeptieren würden, dass ein Test darüber entscheiden soll, wie sie einen Patienten behandeln sollen (F13).

Andererseits stellt es sich nach der Meinung der Mehrheit der Befragten ohnehin als problematisch dar, wenn ein einzelner Test die komplexe medizinische Entscheidung dominiert und somit die professionelle Erfahrung, die bei der Betreuung von Patienten wichtig sei, in den Hintergrund dränge.

KFO 12: … ich glaube, dass [es] für viele behandelnde Ärzte schwer [ist], sich zu beugen, [vor dem] was man sozusagen errechnet hat. Ganz unabhängig davon, wie sinnvoll das jetzt ist, aber dass man dann sozusagen nur noch ein Ausführungsorgan ist und die Therapie dann durchführt, wie dann irgendein Test , ein genetischer oder

ein molekularbiologischer Test sozusagen einem vorgibt… Unabhängig davon, dass man weiß, dass der seine Schwächen haben wird und gar nicht perfekt sein kann.

Durch diese Aussagen wird nochmals die zum Anfang der Auswertung angesprochene Problematik zwischen EbM und der auf Erfahrungen beruhenden *Expertenentscheidung* deutlich. Die Befürchtung, dass der Test den Arzt nur noch zu einem Ausführungsorgan macht, kann dabei auch als Befürchtung vor einem gewissen Aufgabenverlust interpretiert werden, da manche Ärzte davon ausgehen, ihre persönliche Expertise könne im Rahmen der Anwendung einer EbM an Bedeutung verlieren. Interessant ist diese These auch hinsichtlich der Verantwortung für die Therapieentscheidung. Wenn die Patienten im Rahmen diagnostischer Tests wie dem Rektumchip die Art und Weise der Diagnostik schlechter verstehen und sich bezüglich der Therapieentscheidung stärker auf die Entscheidung des Arztes verlassen sollten, bedeutet dies eine größere Verantwortung des Arztes. Dabei ist fraglich, inwiefern ein solcher Verantwortungsverlust von den Patienten akzeptiert wird und wie die Ärzte mit einer stärkeren Verantwortung umgehen**,** gerade mit Bezug auf eine mögliche fehlerhafte Nichtanwendung der neoadjuvanten RT/CT. Aus diesem Grund scheint es wichtig, den Patienten besonders verständlich zu machen, dass die Testung vor der Applizierung der Therapie eine präzisere, aber keine individuelle Therapieentscheidung erlaubt. Aus medizinethischer Sicht ist im Hinblick auf die Auswirkung eines Rektumchips auf das Arzt-Patienten-Verhältnis von Bedeutung, dass beide Parteien verstanden haben müssen, welche Veränderungen dieser Test zur bisherigen Vorgehensweise bewirkt. Dies ist zum einen die erhöhte Wahrscheinlichkeit, Nebenwirkungen zu vermeiden, die mit einer uneffektiven Therapie einhergegangen wären. Zum anderen ist es die erhöhte Wahrscheinlichkeit, anhand einer falschen Klassifizierung eine Therapie nicht zu erhalten, die ein krankheitsfreies Überleben wahrscheinlicher gemacht hätte.

5.6. Datenschutz

In den Kliniken werden heutzutage immer mehr Datenbanken angelegt, die Informationen von Patienten und deren Krankheiten speichern. Auch die KFO 179 hat ein Teilprojekt, welches sich ausschließlich mit der Datensicherung, der Datenvernetzung zwischen den unterschiedlichen Teilprojekten und dem Datenschutz der Patienten beschäftigt. Bezüglich der Erfassung genetischer Daten und genetischer Informationen, die bei zukünftigen Genexpressionsanalysen und pharmakogenetischen Tests entstehen, sollte geklärt werden, wie die Einstellung der Ärzte bezüglich dieses Themas ist und welche Einstellung sie von Seiten der Patienten erwarten. Im Rahmen der Interviews wurden zu diesem Thema Fragen gestellt. Diese zielten darauf ab, zu eruieren welchen Umgang die Ärzte mit genetischen Daten für sinnvoll halten. Außerdem war von Interesse, für wie relevant die Ärzte den

Datenschutz erachten und wie die Kommunikation über Datenschutz erfolgt und erfolgen sollte. Die Einstellung der deutschen Bevölkerung gegenüber genetischen Tests ist allgemein positiv (Balck et al. 2009). Dennoch ist das Szenario denkbar, dass Patienten in eine Genexpressionsanalyse zur Klassifizierung in Ansprecher und Nichtansprecher nicht einwilligen, da sie einen Datenmissbrauch befürchten, der sowohl Konsequenzen für sie selbst als auch für ihre Angehörigen haben könnte. Auf die Frage hin, ob die Ärzte davon ausgingen, dass Patienten aufgrund einer möglichen Sorge vor Datenmissbrauch nicht in eine zukünftige Testung wie eine Genexpressionsanalyse oder einen pharmakogenetischen Test einwilligen würden, gingen die Meinungen auseinander. Generell waren sich alle Befragten darüber einig, dass der Schutz von Patientendaten wichtig sei. Die Mehrheit der Befragten ging davon aus, dass eine potentielle Angst vor Datenmissbrauch vor allem von dem Szenario geprägt sei, dass der Patient durch mögliche Datenweitergabe negativ in seinem Beruf oder in seinem Versicherungsstatus beeinflusst werden könnte. Diesbezüglich sagten KFO 12 und KFO 9:

KFO 12: Das ist ja meistens für die Patienten dieses Horrorszenario, dass Krankenversicherungen von diesen Daten profitieren und einen dann nicht mehr versichern (F14).

KFO 9: Natürlich kann man da viel draus machen. Aber die Frage ist dann immer, wer kriegt die Information? Natürlich, wenn das dann an irgendwelche Versicherer gelangt, das ist ja auch für eine Familie und ihre Kinder relevant, wenn da jetzt als Nebenbefund herauskommt. … Da ist vielleicht ein [hohes] Risiko für eine Depression. Wenn auf irgendwelchen solchen Wegen dann [die Informationen] vom Versicherer zum Arbeitgeber gelangen. Das ist dann natürlich ein Problem und das darf halt nicht sein (F14).

Dabei ging aus den Aussagen immer wieder hervor, dass die Befragten diese Angst für nicht gerechtfertigt hielten und dass dies eher eine Sorge sei, die von Datenschützern und Juristen geschürt werde. Nur ein relativ kleiner Teil von Patienten hätte im Prinzip wirklich stärkere Bedenken. Außerdem könne einer solchen Sorge durch die Feststellung begegnet werden, dass die Versicherungen und der Arbeitgeber keinen Zugriff auf die Daten der Patienten haben. Der Patient sei nicht dazu verpflichtet, seinen Arbeitgeber oder seine Versicherung über die Prädisposition von Erkrankungen aufzuklären. In diesem Zusammenhang wurde von der Befragten auch das Gendiagnostikgesetz angesprochen, nach dem der Schutz solcher Daten vor Versicherungen und Arbeitgebern gewährleistet sei.

KFO 7: Man muss natürlich dann den Patienten darauf hinweisen, dass die Weitergabe an Dritte, was solche Informationen betrifft, absolut verboten ist. Das schließt natürlich die Versicherung mit ein. Und das ist ja auch durch das neue Gendiagnostik-Gesetz geregelt (F14).

Bezüglich der Sorge von Datenmissbrauch ging die Mehrheit der Befragten zwar davon aus, dass einzelne Patienten durchaus eine solche haben könnten, nicht jedoch davon, dass diese für die Patientenentscheidung einen relevanten Einfluss habe könnte. Dies läge vor allem an zwei Gründen. Zum einen befänden sich die Patienten in einer lebensbedrohlichen

Situation. In dieser Situation wäre die oberste Priorität des Patienten die Heilung und nicht der Schutz sensibler genetischer Daten:

KFO 3: Ich denke, dass sich die Patienten nicht viele Sorgen darum machen. Die haben ein akutes Problem und die möchten, dass ihnen geholfen wird. Die unterschreiben alles und das ist das Gefährliche daran. Meines Erachtens ist es deshalb so wichtig, dass es staatlich reguliert ist (F14).

Zum anderen wird von den Ärzten und Forschern die Situation hinsichtlich einer potentiellen Angst vor dem Missbrauch genetischer Daten so eingeschätzt, dass die meisten Menschen und somit auch Patienten relativ unkritisch bezüglich des Umgangs mit solchen Daten seien. KFO 10 und KFO 16 sagten diesbezüglich:

KFO 10: Wir haben in der Allgemeinmedizin vor 5 Jahren schon eine Befragung mit etwa 300 Patienten durchgeführt und auch gesehen, dass im Prinzip, soweit man das sehen kann … die meisten Patienten da eigentlich relativ sorglos sind. … Und wir wissen, dass Patienten teilweise erstaunlich sorglos mit ihren zum Teil sehr persönlichen Daten umgehen (F14).

KFO 16: Ich glaube, die Patienten sind erstaunlich unkritisch, und meine Erfahrung ist, wenn man Patienten um genetische Daten bittet, dass dem eigentlich gerne nachgekommen wird. Die Patienten machen sich wenig Gedanken darüber, was mit ihren Daten passiert. Vielleicht ist das ein genereller Trend in der Gesellschaft, dass die Leute kein Gefühl dafür haben, was man mit Daten alles anstellen kann, jedenfalls nicht im Moment (F14).

Die beiden Umstände, die nach Meinung der Ärzte und Forscher einen eher unkritischen Umgang mit Daten durch den Patienten bewirken, sind also einerseits die empfundene Notsituation und andererseits das generell unkritische Denken der Patienten. Dabei wurde von mehreren befragten Ärzten und Forschern angesprochen, dass diese Situation nicht unproblematisch sei. Vielmehr verlange sie eine besondere Verantwortung der Ärzte und Forscher. Gerade die Krankheitssituation, in der Patienten unter Umständen auch in Untersuchungen und Studien einwilligten, zu denen sie sonst nicht ihre Zustimmung gegeben hätten, stelle eine besondere Verantwortung dar, strenge Datenschutzrichtlinien zu verfolgen. KFO 3 sagte diesbezüglich:

KFO 3: Da gibt es die Erfahrung, dass sich das vom Zeitpunkt her sehr stark unterscheidet. Ein gesunder Patient sagt: „Niemals lasse ich das mit meinen Daten machen." Sobald der Patient jedoch irgendetwas hat, verändert sich die Meinung da radikal. Ich denke, ich würde das auch machen lassen. Wenn es nötig wäre, so einen Test machen zu lassen, um die nötige Therapieform zu bekommen, würde ich persönlich so einen Test machen. Aber als gesunder Patient würde ich es nicht machen, nicht freiwillig (F14).

Insgesamt wurde das Thema des Schutzes von genetischen Daten von den befragten Mitarbeitern der KFO 179 als sehr wichtig beschrieben. Die Mehrheit der Befragten ging davon aus, dass man Patienten durch eine gute und gezielte Aufklärung darüber, dass ihre Daten anonymisiert und pseudonymisiert würden, eine mögliche Angst vor einem potentiellen Missbrauch nehmen könne. Aus diesem Grund glaubte die Mehrheit der Befragten auch nicht, dass zukünftige Patienten eine solche Testung aufgrund von Datenschutzbedenken ablehnen würden. Bei der Befragung wurde deutlich, dass die Ärzte

und Forscher für das Thema des potentiellen Datenmissbrauchs genetischer Daten sehr sensibilisiert waren. Außerdem äußerten sich einige der Ärzte und Forscher positiv hinsichtlich von Bestrafungen und Sanktionen für diejenigen Ärzte und Forscher, die fahrlässig mit solchen Daten umgingen und so einen Datenmissbrauch unter Umständen ermöglichen. KFO 9 äußerte sich diesbezüglich wie folgt:

KFO 9: Das ist strafbar. … Man muss da mit Sanktionen drohen und das ist genauso, wie man auch andere Sachen unterbindet. Man kann nicht alles zulassen. Weil, wenn man alles zulässt, dann kommt man ganz schnell dahin, dass jeder macht, was er will. Das funktioniert halt leider nicht und das ist halt das Problem des technischen Fortschritts. Also es kann auch sinnvoll sein, aber wir brauchen auch immer mehr Reglementierungen (F14).

Des Weiteren wurde die Gefahr einer potentiellen Benachteiligung der Patienten, wie zum Beispiel in Form schlechterer Versicherungskonditionen durch die Messung möglicher genetischer Dispositionen, als gering eingeschätzt. Eine solche Benachteiligung ließe sich dadurch vermeiden, dass man keine Varianten messe, von denen man jetzt bereits wisse, dass sie für bestimmte Erkrankungen prädisponieren, aber für die aktuelle Untersuchung nicht relevant sind. Bei den Untersuchungen der KFO 179 wird beispielsweise die Untersuchung einer Variante, die einen Aufschluss über eine mögliche zukünftige Alzheimererkrankung geben könnte, vermieden. Auf diese Weise kann im Vorhinein vermieden werden, dass Daten erhoben werden, die Fragen hinsichtlich der Patientenaufklärung aufwerfen oder deren Missbrauch man befürchten könnte. KFO 10 führte dafür das folgende Beispiel an:

KFO 10: Es gibt Labors, da weiß der eine, was der andere für Genvarianten hat, weil man das mal gemessen hat. Man muss eher zum Teil darauf achten, dass eine gewisse Sensibilität dafür entsteht. Wir vermeiden natürlich bestimmte Varianten zu messen, die am Ende doch ernste Konsequenzen haben. ... Also [die Variante] zu [messen, die für] Alzheimer-Erkrankungen prädisponiert. Das, was man jetzt in unserem Zusammenhang nicht misst, weil es sich aus unserem Forschungszusammenhang nicht ergibt und wenn man das messen würde, müsste man sicherlich noch einmal … auch eine andere Ebene an Schutz betreiben. … Wenn man jetzt die genomweiten Analysen macht, die wir jetzt in diesem Bereich so eng auch nicht gemacht haben, dass man das dann auch in diesem Zusammenhang automatisch immer drin hat, dass hätte man dann ja bei den sehr dichten … Mikroarrays dann … gut, dann müssten man sich dessen schon bewusst sein (F14).

Das Missbrauchspotential der durch eine zukünftige Genexpressionsanalyse gewonnenen genetischen Daten, die den Patienten in einen Ansprecher oder Nichtansprecher für eine neoadjuvante Therapie einteilen, scheint nach Angaben der Befragten also gering. Dies gründet zum einen darauf, dass die Daten im Falle einer Studiensituation besonders sorgfältig verschlüsselt werden, zum anderen darauf, dass nur die Gene untersucht werden sollen, die für die Erkrankung als relevant gelten. Außerdem werde laut der Befragten weder dem Arbeitgeber noch Versicherungen Zugriff auf die Daten gewährt und dies sei auch durch das Gendiagnostikgesetz in Deutschland geregelt. Diese geäußerte Meinung einiger

Befragter bezüglich des Gendiagnostikgesetzes ist jedoch *nicht* zutreffend. Zurzeit würde eine Forschungssituation, wie sie im Rahmen dieses Forschungsprojektes gegeben war und höchstwahrscheinlich dann auch bei der Erprobung solcher Tests vorliegt, *nicht* vom Gendiagnostikgesetz berücksichtigt werden. Patienten sind allerdings aufgrund von Datenschutzrichtlinien in jedem Fall geschützt. Die Vermutungen der Befragten, dass die Patienten direkt durch das Gendiagnostikgesetz geschützt seien, ist unter Umständen eine Fehlinterpretation seitens der Ärzte, die zur Zeit der Befragung möglicherweise dem Punkt geschuldet war, dass das Gesetz noch nicht verabschiedet war. Dabei ist in der vorliegenden Situation fraglich, ob die Ärzte auch einen gewissen Schutz von Studienpatienten durch das Gendiagnostikgesetz erwartet hätten, welchem die Gesetzgebung in diesem Umfang nicht nachkam. Bei der Befragung der Ärzte und Forscher zum Thema Datenschutz wurde jedoch auch deutlich, dass durch solche Testungen relevante Informationen entstehen können, die mit der zu behandelnden Erkrankung in keiner Verbindung stehen. Die Daten, welche durch den Test erfasst werden, können nicht nur Informationen über die zu behandelnde Krankheit geben, sondern auch Informationen darüber hinaus, wie zum Beispiel über mögliche Prädispositionen für andere Erkrankungen. Dies könnte zumindest der Fall sein, wenn man nicht gezielt auf die Testung *der* Gene verzichtet, welche mit einer Prädisposition hinsichtlich bestimmter Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. *Whole genome Arrays*, welche zukünftig zunehmend in Forschungssituationen durchgeführt werden und mit denen die Expression sämtlicher Gene untersucht wird, können eine Vielzahl von Informationen enthalten, die für Krankheitsprädispositionen *sprechen*, die nicht mit der gerade behandelten Krankheit in keinem Zusammenhang stehen. Dies wird durch die in diesem Kapitelabschnitt zitierten Aussagen von KFO 9 (S.103) und KFO 10 (S.105) besonders deutlich, als sie von möglichen prädisponierenden Varianten für Depressionen oder einer Alzheimererkrankung sprachen. Sollten solche Informationen gerade innerhalb von Studiensituationen anfallen, muss auch die Frage beantwortet werden, wie mit solchen „unabsichtlich“ gewonnenen Informationen umzugehen ist und ob diese mit dem Patienten besprochen werden müssen. Nur auf diese Weise wäre gewährleistet, dass das Recht des Patienten auf Nichtwissen berücksichtigt werden könnte, falls der Patient über etwaige prädiktive genetische Daten seinerseits nicht informiert werden will. Ebenso bedeutend wie das Recht auf Nichtwissen ist in diesem Zusammenhang aber auch das Recht des Patienten, die Informationen zu erlangen, die über ihn innerhalb der Studie angefallen sind. Wenn der Patient über möglicherweise anfallende und für ihn relevante prädiktive genetische Daten aufgeklärt werden möchte, muss ihm dies auch ermöglicht werden. Der Arzt könnte sich folglich abhängig von der jeweiligen Situation in einem Konflikt zwischen Wohltun, Nichtschädigung und Autonomie befinden. Dies könnte beispielsweise vorliegen, wenn er davon ausginge, dass eine erhobene prädiktive Information seitens des Patienten zur Gesundheitserhaltung

genutzt werden könnte, der Patient die Vermittlung solcher Informationen jedoch im Vorhinein abgelehnt hat (Konflikt zwischen Wohltun und Autonomie). Es könnte ebenso auch ein Beispiel vorliegen, bei dem der Patient keinen oder wenig Einfluss auf eine zukünftige mögliche Erkrankung nehmen kann und der Arzt davon ausgeht, dass die Vermittlung der zugrunde liegenden Prädisposition dem Patienten schadet, der Patient vorher jedoch gesagt hat, dass er über wichtige Prädispositionen aufgeklärt werden möchte (Konflikt zwischen Nichtschädigung und Autonomie). Durch eine vor Studienbeginn durchgeführte Besprechung zwischen Arzt und Patienten, wie mit solchen Ergebnissen umgegangen werden sollte, könnte dieser Problematik begegnet und gleichzeitig das Recht des Patienten auf Wissen bzw. Nichtwissen sowie die Fürsorgepflicht des Arztes besser gewährleistet werden.

6. DISKUSSION

Das Kapitel 6 ist aufgeteilt in die Methodenkritik (6.1), die Diskussion der Ergebnisse (6.2) und die Zusammenfassung und Ausblick (6.3). In der Methodenkritik wird explizit auf die Entscheidung, eine empirische Arbeit durchzuführen, eingegangen und auf die Probleme, die sich bei der Umsetzung der empirischen Arbeit ergaben. Des Weiteren wird auf das ausgewählte Kollektiv in Form der KFO 179 eingegangen und die Entscheidung, eine qualitative Inhaltsanalyse und keine quantitative durchzuführen. In Kapitelabschnitt 6.2 werden die Ergebnisse diskutiert, indem Kernthesen der Analyse zusammengefasst werden und anhand der Prinzipienethik sowie anschließend im Kontext der aktuellen Forschung besprochen werden.

6.1. Methodenkritik

Ethisch-empirische Arbeiten beinhalten eine Vielzahl von Entscheidungen bezüglich des methodischen Vorgehens und eine Anzahl an bekannten und zum Teil stark diskutierten Problemen, welche mit den einzelnen Methoden zusammenhängen. Der folgende Kapitelabschnitt soll einen Überblick darüber geben, welche Probleme es hinsichtlich der methodischen Durchführung der Arbeit gab und aus welchem Grund das verwendete methodische Vorgehen gewählt wurde.

Durch den Einsatz von empirischen Untersuchungen können Probleme sowohl wissenschaftlicher als auch ethischer Art entstehen. Für ethische Problematiken gibt es Folgendes zu bedenken: Es gibt Forschungsvorhaben, welche für die Betroffenen belastenden Charakter haben können, wenn etwa vulnerable Patientengruppen mit relativ intimen Fragen konfrontiert werden (Düwell 2009). Die Verantwortbarkeit dieser Art von Forschung versteht sich folglich nicht von selbst. Es sollte von Arbeiten, die einem ethischen Forschungsauftrag folgen, zu erwarten sein, dass sie sich ihre forschungsethische Verantwortung bewusst machen. Dabei geht Düwell davon aus, dass zumindest drei Fragen

beantwortet werden müssen: Fragen nach der Relevanz und Notwendigkeit der Forschung, Fragen nach der Verantwortung des Forschungsdesigns, sowie Fragen nach Qualifikation der Forscher (Düwell 2009).

Auf die Frage der Relevanz und Notwendigkeit dieser Arbeit wurde schon zu Beginn eingegangen. Die grundlegende Annahme ist, dass eine auf Genexpressionsanalysen und pharmakogenetischen Tests beruhende individualisierte Medizin in Zukunft bei der Patientenbehandlung eine entscheidende Rolle spielen wird. Da sowohl die Erstellung als auch die Nutzung solcher diagnostischer und prädiktiver Tests mit moralischen Konflikten einhergeht, ist es wichtig, die Einstellung der Forscher und Ärzte zu daraus entstehenden Konflikten zu erkennen. Die Frage nach dem Forschungsdesign der Arbeit scheint aus ethischer Sicht nicht problematisch, da Daten vertraulich behandelt werden und nicht davon auszugehen ist, dass die befragten Forscher und Ärzte sich durch die Befragungen mit sehr intimen und persönlichen Konflikten konfrontiert fühlten. Hinsichtlich der Durchführung der Interviews durch den Interviewer wurden die Qualifikationsansprüche an den Forscher, die von Düwell als mögliches Problem angesprochen werden, berücksichtigt (Düwell 2009). Um die angemessene Qualifikation des Forschers sicherzustellen, wurden mehrere Schritte unternommen: Die sozialwissenschaftliche Forschungsmethode wurde zusammen mit der Betreuerin der Promotionsarbeit ausgesucht und besprochen. Die ersten drei Interviews und ein Interview gegen Ende der Materialgewinnung wurden zusammen mit der Betreuerin der Promotionsarbeit durchgeführt. Für den Rahmen der Interpretation der empirischen Studie fand außerdem in einer Gruppe von Wissenschaftlern, die sich mit empirischen Studien befassten, ein Austausch über den Umgang mit empirischen Methoden und qualitativen Inhaltsanalysen statt. Obwohl während der ganzen Studie sehr genau an den eigenen Vorgaben gearbeitet wurde und eine materialnahe Arbeit durchgehend angestrebt wurde, sind unter Umständen dennoch Fehler bei der Interpretation des Interviewmaterials entstanden. Diese haben sich möglicherweise auf die Diskussion des Materials ausgewirkt.

Die Auswahl eines bestimmten Kollektivs im Rahmen einer empirischen Untersuchung stellt eine Begrenzung hinsichtlich der Aussagekraft der Arbeit dar. Im Rahmen der Auswahl der Forschergruppe KFO 179 als Untersuchungsobjekt besteht diese Begrenzung zum einen hinsichtlich der Gruppe, die untersucht wurde (Ärzte und Forscher), und zum anderen hinsichtlich des Krankheitsbildes (lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom). Gleichzeitig bietet diese Begrenzung jedoch auch die Möglichkeit, die medizinethische Bedeutung dieses Themas in dem Kontext der Erstellung von individualisierter Medizin an *einem* Krankheitsbild nachzuvollziehen. Die KFO 179 ist außerdem aus Sicht der empirischen Forschung sehr interessant, da sie innerhalb Deutschlands eine gewisse Ausnahmestellung im Bereich der Erforschung individualisierter Medizin anhand genetischer und molekulargenetischer Untersuchungen innehat. Die Verlängerung der Förderung durch die DFG nach der im

November 2010 durchgeführten Zweitbegutachtung lässt außerdem auf die hohe Kompetenz und Bedeutung der KFO 179 in der medizinischen Forschung schließen. Da die empirischen Ergebnisse im Rahmen der Erforschung individualisierter Medizin innerhalb *einer* Krebstherapie gewonnen wurden, erscheint es auf den ersten Blick hin schwierig, sie zu verallgemeinern. Im Zusammenhang zukünftiger Forschung könnten die vorliegenden Ergebnisse jedoch im Vergleich mit Patientenansichten bezüglich einer individualisierten Therapie genutzt werden, um Interessenkonflikten der unterschiedlichen Parteien zu veranschaulichen und entgegenwirken zu können. Auch falls sich die zukünftige Forschung hinsichtlich individualisierter Medizin weiter auf andere Fachbereiche ausweiten sollte, könnte das Material vergleichend für andere Studien herangezogen werden.

Wie oben bereits geschildert, bilden qualitative Forschungsmethoden einen wesentlichen Schritt innerhalb der vorliegenden Arbeit. Daher musste vor Beginn der Arbeit abgewogen werden, ob eher eine qualitative oder eine quantitative Forschungsmethode dazu geeignet ist, moralische Fragen, die sich durch den Einsatz einer individualisierten Medizin ergeben, zu erforschen und zu benennen. Qualitative Forschungsmethoden gelten als „besonders gut geeignet, um Werte, persönliche Perspektiven, Erfahrungen und kontextuale Umstände zu verstehen, alles Dinge, welche Bedenken der Medizinethik sind“ (Chandros et al. 2001 S.146). Quantitative Forschungsmethoden unterscheiden sich von qualitativen sowohl in ihrer Intention als auch in ihrem Vorgehen, um Ziele zu erreichen. Anhand der für diese Arbeit gewählten qualitativen Forschungsmethode können keine statistischen Aussagen bezüglich der Erfahrungen und in diesem Zusammenhang bestehenden Moralvorstellungen und Überzeugungen gewonnen werden. Eine quantitative Methode, welche am ehesten angemessen ist, wenn „ein vorheriges Verständnis für ein Phänomen“ (Chandros et al. 2001 S. 147) vorhanden ist, scheint im Kontext unserer Forschung aus diesem Grund als nicht angemessen. Die Entscheidung, das Interviewmaterial anhand der qualitativen Analysemethodik nach Mayring aufzuarbeiten, führte zur Distanzierung von einem freieren Konzept wie der Grounded Theory, die es ermöglicht, eine nicht theoretisch vorgestaltete Analyse durchzuführen. Die qualitative Inhaltsanalyse erlaubt es, wie auch von uns gefordert, mit spezifischen Forschungsfragen an ein Material heranzutreten.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung liefern Einsichten wie Ärzte und Forscher, die direkt in die Erforschung der individualisierten Medizin involviert sind, deren Bedeutung für die klinische Praxis und das Arzt-Patienten-Verhältnis bewerten. Dabei muss betont werden, dass sich unsere Studie auf eine bestimmte Forschergruppe beschränkte und innerhalb deutscher Gesetzesrichtlinien und des deutschen Gesundheitssystems betrachtet werden muss. Die meisten der in Kapitel 4 behandelten möglichen moralischen Entscheidungskonflikte in

Zusammenhang mit einer rektumchipbasierten neoadjuvanten RT/CT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom konnten mit den Befragten besprochen und bei der Auswertung des Interviewmaterials aufgegriffen werden. Aus der Analyse der Interviews mit den befragten Ärzten und Forschern gehen dabei mehrere Ergebnisse hervor, die sowohl für die medizinethische als auch für die sozialwissenschaftliche Forschung von Bedeutung sind.

6.2.1. Moralische Konflikte der derzeitigen Therapiesituation

Viele der befragten Ärzte drückten mehrfach ihr Unbehagen gegenüber der derzeitigen Behandlungssituation des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms aus. Sie sehen die neoadjuvante RT/CT als eine Entscheidung unter Unwissenheit an. Aus evidenzbasierten Studien habe sich zwar ergeben, dass die neoadjuvante Therapie gegenüber einer ausschließlich adjuvanten Therapie für mehr Patienten eine bessere Prognose biete, dennoch gäbe es viele Patienten, die nicht von der angewandten Therapie profitierten. Dabei wurden die Nebenwirkungen, die mit der neoadjuvanten Therapie einhergehen, als besonders problematisch beschrieben, wenn die Patienten nicht von der Therapie profitierten und sich ihre Erkrankung unter der neoadjuvanten Therapie weiter verschlechtere. Trotzdem ging die Mehrheit der Ärzte davon aus, dass es eher im Interesse der Patienten sei, diese durch die neoadjuvante Therapie teilweise überzutherapieren, als eine Untertherapie der Patienten zu riskieren. Da aus der Mehrheit der Interviews hervorgeht, dass Patienten den ärztlichen Therapieempfehlungen folgten, kann davon ausgegangen werden, dass fast alle der von den Befragten behandelten Patienten eine neoadjuvante Therapie erhalten. Innerhalb des Therapiekonzeptes wird akzeptiert, dass einige Patienten nicht von der Therapie profitieren, um anderen eine Therapie zu ermöglichen, die ihre Heilungschancen verbessert. Der Therapieansatz folgt somit einem utilitaristischen Prinzip. Individualisierte Medizin durch einen Rektumchip könnte dabei einen weniger stark akkumulierten und einen stärkeren individuellen Nutzen bewirken, was auch als *das* Motiv der Befragten der klinischen Forschergruppe KFO 179 angegeben wurde.

Hinsichtlich des moralischen Entscheidungskonfliktes zwischen Wohltun und Nichtschädigung des Patienten wird folglich dem Prinzip des Wohltuns in der Therapieempfehlung Vorrang gegeben. Auch hinsichtlich des Prinzips der Achtung der Autonomie des Patienten scheint die derzeitige Therapiesituation von besonderer Bedeutung. Es beinhaltet nicht nur die Nichtbeeinflussung einer Person bezüglich ihrer Entscheidung, sondern auch die Weitergabe von Informationen, die für die Entscheidung erheblichen Stellenwert besitzen (Beauchamp und Childress 2009). Aus der Analyse der Interviews geht hervor, dass die befragten Ärzte und Forscher den Einfluss auf die Lebensqualität durch die Nebenwirkungen der neoadjuvanten RT/CT sehr unterschiedlich einschätzten. Wenn man davon ausgeht, dass sie dieses subjektive Empfinden auch auf die

Patienten übertragen, die sie über die Nebenwirkungen der Therapie aufklären, könnte dies die Entscheidung der Patienten beeinflussen. Wenn ein Patient in dieser Form beeinflusst wird, ist es fragwürdig, inwiefern in einer solchen Situation überhaupt eine im weitesten Sinne autonome Entscheidung des Patienten vorliegen kann. Sollte dies nicht gegeben sein, wäre auch eine *Informierte Einwilligung* des Patienten nicht möglich, da diese eine autonome Entscheidung bedingt. In einem solchen Fall steht das Prinzip des Wohltuns in einem gewissen Widerspruch zum Prinzip der Achtung der Autonomie. Ein Beispiel für solch eine Problematik wäre, dass ein Patient aus Angst vor den Nebenwirkungen auf eine neoadjuvante Therapie verzichtete und dies nach der Erfahrung der Ärzte eine gefährliche oder gesundheitsschädliche Entscheidung darstelle (Hildt 2006). Diese Situation könnte eintreten, wenn Patienten Schmerzen und Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Chemotherapie und Strahlentherapie mehr fürchten als eine möglicherweise geringere Überlebenszeit bei Verzicht auf diese Therapie. Eine höhere Bewertung der Lebensqualität gegenüber der Überlebenszeit von Seiten der Patienten konnte bereits in einige Studien festgestellt werden (Breivik et al. 2009). Den befragten Ärzten zufolge gibt es zurzeit jedoch fast keine Patienten, die die neoadjuvante Therapie *nicht* in Anspruch nehmen. Durch die Interviews wird dabei deutlich, dass die Ärzte die Patienten zum Teil von ihrer eigenen Meinung, was für den Patienten das Beste sei, überzeugten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen anderer Studien zum Thema der Arzt-Patienten-Kommunikation im Rahmen onkologischer Erkrankungen, nach denen Ärzte in erste Linie darauf achten, was ihrer eigenen Meinung nach im Interesse des Patienten ist und zum besten Therapieausgang führt (Wackerbarth et al. 2007, Erer et al. 2008).

Daher geht aus der Analyse der Interviews trotz der Aussage, dass am Ende die Patienten über ihre Therapie entscheiden müssten, ein derzeitig eher paternalistisches (siehe 4.2) Modell einer Arzt-Patienten-Beziehung bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms hervor. Die meisten Patienten folgen den Empfehlungen der Ärzte bezüglich der Entscheidung zu einer neoadjuvanten RT/CT und werden in dieser Entscheidung unter Umständen durch eine subjektive Beschreibung der Nebenwirkungen und das Vorenthalten oder den gezielten Einsatz von Informationen beeinflusst. Den Befragten zufolge vertrauen die Patienten sehr stark auf die Entscheidung der Ärzte und appellieren teilweise auch an diese, die Entscheidung für sie zu treffen. Dies bestätigt die Erkenntnis, dass es durchaus Patienten gibt, die eine arztzentrierte Therapieentscheidung bevorzugen (Klemperer 2003), nicht jedoch aktuelle Studienergebnisse, nachdem dies nur wenige der Patienten tun (Loh et al. 2007a). Die Aussagen der Ärzte und Forscher, dass die Mehrheit der Patienten nicht wünschten, an der Therapieentscheidung teilzunehmen, scheint somit in einem Missverhältnis zu den Studienergebnissen zu stehen, die sich mit dem Patientenbedürfnis hinsichtlich der Therapieentscheidung beschäftigt haben.

6.2.2. Bedeutung des negativ und positiv prädiktiven Wertes eines Rektumchips und der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten

Die Einführung einer Genexpressionsanalyse in Form eines Mikroarrays wurde von den meisten Ärzten und Forschern unter der Voraussetzung als sinnvoll erachtet, dass das Ergebnis eine sehr hohe Validität aufweisen würde. In diesem Zusammenhang war es den Befragten besonders wichtig, dass der Test einen hohen negativen prädiktiven Wert haben werde, also nur sehr wenige Patienten von einem solchen Test fälschlicherweise als Nichtansprecher erkannt würden. Es könne somit in den meisten Fällen vermieden werden, dass den Patienten eine Therapie verwehrt werde, welche diesen wahrscheinlich geholfen hätte. Dabei wurde das Szenario, dass Patienten aufgrund eines falschen Testergebnisses eine für sie geeignete Therapie nicht bekämen, von den meisten Befragten als subjektiv Schlimmstes beschrieben. Einige wenige der befragten Ärzte und Forscher äußerten sich jedoch auch dann positiv hinsichtlich des Stellenwerts eines solchen Tests, wenn die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Klassifizierung nur wenig besser wäre als die derzeitige Randomisierung. Ihre Aussagen hingen teilweise eng damit zusammen, dass sie die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie als sehr einflussreiche Faktoren für die Lebensqualität der Patienten empfanden und diese persönlich besonders als schlimm bewerteten, wenn der Patient im Nachhinein nicht von der Therapie profitiert hatte. Ein Test, der einen positiven und negativen Vorhersagewert von beispielsweise 0,6 – 0,8 hätte, könnte ihrer Meinung nach in diesen Fällen schon in evidenzbasierten Studien eine Anwendung finden, um die Therapie der Patienten nach und nach zu verbessern. Das zugrunde liegende Motiv bei der Gruppe, die sich dementsprechend über die Nutzung eines solchen Tests ausgesprochen hatte, kann dabei vor allem als die Wahrung der Lebensqualität derjenigen Patienten, die zur Zeit von der angewandten neoadjuvanten Therapie nicht profitieren, angesehen werden

Der vorliegende Entscheidungskonflikt zwischen Wohltun und Nichtschädigung wird von den Befragten folglich unterschiedlich bewertet. Es waren sich alle einig, dass die Nichtapplizierung einer neoadjuvanten Therapie gut begründet sein muss. Hingegen führt das subjektive Empfinden über die Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten unter einer nicht erfolgreichen Therapie zu einer unterschiedlichen Auffassung darüber, inwiefern ein Therapievorenthalt aufgrund einer falschen Klassifizierung überhaupt akzeptabel ist. Die Entscheidung, einen Test wie den Rektumchip zu entwickeln, zeigt eine interessante neue Tendenz hinsichtlich eines Umdenkens in der Medizin auf. In der Forschung könnte eine Bereitschaft erkannt werden, Therapiekonzepte zu reduzieren und den Nebenwirkungen einen größeren Stellenwert beizumessen. Obwohl die meisten Ärzte davon ausgehen, dass es besser sei, Patienten überzutherapieren anstatt unterzutherapieren, geht aus der aktuellen Forschungssituation ein Konzept hervor, dass weniger stark therapiefixiert ist.

In der ethischen Debatte gibt es bereits erste Ansätze, die sich mit der tertiären Prävention durch genetische Tests beschäftigen. Dies geschah bis jetzt vor allem bezüglich der Einführung von pharmakogenetischen Tests. Dabei kam Marx-Stölting in ihrer ethischen Analyse, ähnlich wie die hier interviewten Ärzte und Forscher, zu dem Ergebnis, dass solche Tests nur dann akzeptabel seien, wenn es so gut wie ausgeschlossen sei, dass aufgrund eines solchen Tests Patienten eine Therapie verwehrt wird, von der sie profitiert hätten (Marx-Stölting 2007). Demzufolge wird von ihr, ebenso wie von den befragten Mitarbeitern der KFO, ein hoher NPW eines solchen Tests gefordert. Diese Argumentation lässt sich auch bei Wittner et al. bei einer Veröffentlichung zur Analyse des MammaPrint™ finden (Wittner et al. 2008). Wittner argumentiert, dass aufgrund des sehr hohen negativen Werts zu fast 1 davon ausgegangen werden könnte, dass den Patienten nicht fälschlicher Weise eine Therapie vorenthalten werde und, dass dies eine individuelle Therapie fördern würde. Gleichzeitig beachtet Wittner bei dieser Argumentation den niedrigen PPW des Tests, der dazu führt, dass 9 von 10 Patienten eine Therapie erhalten, die sie nicht gebraucht hätten, weniger stark. Auch wenn es sich bei Wittner nur um eine Studie handelt, welche den Mammaprint™ an einer Patientenkohorte untersucht hat, für die er ursprünglich nicht vorgesehen war, wird dabei deutlich, wie leicht es möglich ist, die Eigenschaften eines Tests positiv zu beleuchten ohne eventuelle Schwächen stärker zu diskutieren.

Die derzeitige Entscheidung für die Anwendung einer neoadjuvanten RT/CT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wird von den befragten Experten als eine Entscheidung unter Unwissenheit angesehen. Die Einführung eines prognostischen Tests, der die Patienten mit dieser Erkrankung in eine Gruppe von Ansprechern und Nichtansprechern unterscheidet, ersetzt diese Unwissenheit durch das Konzept der Unsicherheit (siehe 4.2), da man nicht genau sagen kann, ob der Test einen Patienten nicht doch falsch einer bestimmten Gruppe zugeordnet hat. Bezüglich des Umgangs mit dieser Unsicherheit wurden von den befragten Experten verschiedene Strategien angeführt, die sie unterschiedlich stark vertraten. Einige der Befragten tendierten mit Bezug auf die Unsicherheit eines solchen Tests zu einer im Zweifelsfall durchgeführten Therapie, anstatt auf diese zu verzichten. Eine andere Gruppe der Befragten äußerte sich zwar auch positiv über die Applikation einer neoadjuvanten RT/CT, wenn das Ansprechen fragwürdig sei, sie betonte aber vor allem die offene Kommunikation mit den Patienten und dass es wichtig sei, die Patienten über diese Unsicherheit aufzuklären. Dabei wird in den Interviews von den befragten Experten angeführt, dass die Vermittlung und der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten im Arzt-Patienten-Kontakt häufig schwierig sind.

Damit wird deutlich, dass sich die angegebenen Strategien leicht mit den Prinzipien von Beauchamp und Childress verbinden lassen. Die verschiedenen Strategien beim Umgang mit Unsicherheit veranschaulichen die moralischen Konflikte zwischen dem Prinzip des

Respekts vor der Autonomie des Patienten und dem Prinzip des Wohltuns, mit dem sich der behandelnde Arzt auseinandersetzen muss. Es ist offenkundig, dass anhand des gewonnenen Interviewmaterials sowohl eine Gruppe identifiziert werden kann, welche im Hinblick auf diesen Konflikt dem Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten eine wichtigere Rolle beimessen (Betonung der Aufklärung) als auch eine Gruppe, die dem Wohltun eine wichtigere Rolle beimessen (im Zweifelsfall Therapie). In den angegebenen Strategien spiegeln sich außerdem die Ergebnisse wider, welche bereits in anderen Arbeiten hinsichtlich des Umgangs von Ärzten mit Risiko und Unsicherheit gewonnen werden konnten.

2004 führte Fuller eine Studie bezüglich des ärztlichen Umgangs mit Unsicherheit durch. Dabei kam er unter anderem zu dem Ergebnis, dass es Ärzten beim Umgang mit Unsicherheit und Unwissenheit wichtig wäre, eine ausbalancierte Position zwischen der Bewahrung der eigenen professionellen Rolle und der Aufforderung an den Patienten, sich mit der Unsicherheit auseinanderzusetzen, zu finden (Fuller 2004). Die Ärzte sähen sich in der Verantwortung gegenüber dem Patienten und dessen Umgang mit Unsicherheit somit zum einen dahingehend verpflichtet, dass sie ihn bei diesem Umgang unterstützen sollten, ihm zum anderen jedoch die Möglichkeit geben sollten, sich selbst mit der Unsicherheit auseinanderzusetzen. Diese Ergebnisse bestätigen besonders die Position der Ärzte und Forscher in der vorliegenden Arbeit, welche sich im Zweifel für eine weitere Therapie und somit für die in ihren Augen sicherere Methode des Abwendens von Schaden entschieden. Die Studie von Fuller kam außerdem zu dem Ergebnis, dass ein stärker auf Vertrauen zwischen dem Arzt und Patienten basierender Ansatz des Umgangs mit Unsicherheit eine bessere Möglichkeit bietet, die Unsicherheit und die anschließende Entscheidung zu teilen. Dieses Ergebnis spiegelt dabei vor allem die Position der zweiten angesprochenen Gruppe der befragten KFO 179 Mitglieder wider, welche bezüglich des Umgangs mit Unsicherheit vor allem die Besprechung dieser Unsicherheit mit dem Patienten betonten. Die Argumentation der KFO 179 Mitglieder zeigt dabei, dass die Möglichkeit von falschen Testergebnissen nicht nur für die Patienten, sondern auch für die Ärzte von besonderer Bedeutung ist. Gleichzeitig stellt diese Aussage ein starkes Argument für die Weitergabe der Informationen über PPW und NPW an den Patienten dar.

6.2.3. Der Einfluss eines Rektumchips auf die Autonomie des Patienten und das Arzt-Patienten-Verhältnis

Die Einschätzungen der befragten Ärzte und Forscher bezüglich einer möglichen Beeinflussung des Arzt-Patienten-Verhältnisses durch die Einführung eines Tests wie dem Rektumchip variierten sehr stark. Einige gingen davon aus, dass die Einführung eines solchen Tests kaum Einfluss auf das Verhältnis zwischen Arzt und Patienten haben wird.

Von der Mehrheit der interviewten Experten wurde jedoch eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren auf das Arzt-Patienten-Verhältnis angesprochen. Dabei wurden sowohl mögliche positive als auch mögliche negative Beeinflussungen des Verhältnisses benannt. Als positiv wurden hervorgehoben, dass den Patienten durch die Einführung einer solchen evidenzbasierten Diagnostik klargemacht werden könne, dass sie sehr gezielt behandelt und dass keine willkürlichen Entscheidungen getroffen werden würden. Als mögliche negative Konsequenz wurde benannt, dass der Patient sich auf den Test reduziert und weniger stark als Person wahrgenommen fühlen könnte. Bezüglich der Kommunikation in der Phase der Therapieentscheidung wurde außerdem angeführt, dass es durch das möglicherweise schlechtere Begreifen der Diagnostik seitens den Patienten dazu kommen könnte, dass sich dieser weiter aus der Therapieentscheidung zurückziehen werde und der Arzt eine noch stärkere Rolle hinsichtlich der Therapieentscheidung einnähme. Eine solche Situation wurde als belastend beschrieben, da durch Tests, welche offensichtlich eine präzisere Therapie versprechen, auch die Erwartungshaltung des Patienten, eine letztendlich erfolgreiche Therapie zu erhalten, steigen könnte. Dies sei besonders problematisch, wenn der Patient davon ausgehe, dass er eindeutig kategorisiert werde, der Arzt jedoch wisse, dass eine solche klare Kategorisierung kaum möglich sei.

Weitere Veränderungen, die mit der Einführung eines Rektumchips einhergehen könnten, wurden in zwei Richtungen bewertet: Die eine Gruppe ging davon aus, dass es anhand von Testergebnissen mittels Rektumchip immer weniger zu reinen „Bauchentscheidungen“ in der medizinischen Behandlung kommen werde und damit die Vorgehensweise einer EbM weiter gestärkt wird. Die andere Gruppe betonte, dass einem solchen Testergebnis eine zu hohe Bedeutung beigemessen werden könnte und damit die professionelle Erfahrung der Ärzte in den Hintergrund gedrängt würde. Die Ärzte begründeten ihre verschiedenen Überzeugungen diesbezüglich entweder dahingehend, dass einige davon ausgingen, dass Patienten sich am liebsten auf die Erfahrung ihrer Ärzte verließen oder dahingehend, dass sie vermuteten, dass Patienten es bevorzugten, nach einer EbM behandelt zu werden.

Hinsichtlich der Beurteilung des Arzt-Patienten-Verhältnisses spielte auch die Beurteilung der Beeinflussung der Autonomie des Patienten eine Rolle. Insgesamt ging aus den Aussagen der Ärzte und Forscher hervor, dass genetische Tests zur tertiären Prävention wie der Rektumchip durchaus zu einer weiteren Erschwerung der Vermittlung der Diagnostikdetails führen können. Gerade bei der Kommunikation zwischen Patienten untereinander darüber, warum sie wie therapiert werden, könnte dies bei einem Nichtverständnis des Tests problematisch sein, da es in diesem Zusammenhang zu dem Gefühl einer unberechtigten Ungleichbehandlung kommen könnte. Außerdem könnte das verminderte Verständnis des Patienten über seine Therapie dazu führen, dass er sich aus dem Entscheidungsprozess bezüglich der Therapie zurückzöge und dem Arzt noch stärker

die Therapieentscheidung überließe. In diesem Zusammenhang könnte sich auch die von einigen der Befragten angesprochene Problematik der angemessenen Durchführung einer *Informierten Einwilligung* verstärken. Auch wenn nicht alle Befragten davon ausgingen, dass viele Patienten Verständnisprobleme bezüglich der derzeitigen Diagnostik und Therapie haben und auch nicht annahmen, dass dies bei einem zukünftigen Rektumchip der Fall sei, weisen viele Aussagen darauf hin, dass dies bereits immer wieder der Fall ist, bzw., dass davon ausgegangen wird, dass es der Fall sein wird. Dies beinhaltet den Aussagen der Interviewten zufolge eine besondere Herausforderung für Ärzte bezüglich der Aufklärung.

Mit Bezug auf die Prinzipienethik zeigen sich bezüglich der Beeinflussung des Arzt-Patienten-Verhältnisses durch einen Rektumchip und der Autonomie des Patienten am ehesten moralische Konflikte zwischen dem Prinzip vor dem Respekt der Autonomie des Patienten und dem Prinzip des Wohltuns. Wenn es in Zukunft immer schwieriger für den Patienten wird, unbeeinflusste Entscheidungen zu treffen, da der Patient nicht alle Informationen der Testung versteht, würde formal in vielen Fällen keine Informierte Einwilligung des Patienten vorliegen. Eine eher paternalistische Entscheidung des Arztes, in dieser Situation zu therapieren, da er aus seiner Sicht im Wohle des Patienten handeln möchte, kann durch das Prinzip des Wohltuns erklärt werden. Wenn eine Aufklärung des Patienten darüber stattfindet und er diese versteht, könnte dies dazu führen, dass die Thematisierung der Nebenwirkungen der Therapie stärker in den Fokus tritt. Schließlich wird die Reduzierung der Nebenwirkungen als eines der größten Motive der Forschung ausgegeben. Dies könnte womöglich nicht nur dazu führen, dass wie von manchen der Befragten angegeben, die Zusagen der Patienten zur Therapie durch das Vertrauen in eine EbM wächst, sondern, dass Patienten, die Angst vor starken Nebenwirkung haben, keine neoadjuvante Therapie in Anspruch nehmen möchten. Eine intensive Kommunikation über die Therapie und deren Nebenwirkungen, welche bei der Aufklärung bezüglich der Notwendigkeit bzw. Möglichkeit einer Testung mit dem Rektumchip angeraten ist, könnte somit unter Umständen zu einer verminderten Akzeptanz der Therapie an sich führen. In der Folge könnten häufiger Konflikte zwischen dem Prinzip der Achtung der Autonomie des Patienten und des Prinzips des Wohltuns entstehen, wenn sich mehr Patienten aus Angst vor Nebenwirkungen gegen die Therapie entscheiden und diese Entscheidung aus Sicht der Ärzte hinderlich für die Gesundung der Patienten ist.

Auch die medizinethische Debatte, die sich auf pharmakogenetische Tests bezüglich einer tertiären Prävention durch genetische Tests bezieht, stellt die Achtung der Autonomie in den Vordergrund und räumt ihr einen hohen Stellenwert ein (Kollek 2004, Marx-Stölting 2007, Kollek und Lemke 2008). Gleichzeitig findet in sozialwissenschaftlichen Forschungsprojekten eine kritische Auseinandersetzung mit der praktischen Umsetzung des Prinzips der Autonomie des Patienten statt. Der von den meisten Ärzten in den Interviews beschriebene

Eindruck, dass die Mehrzahl der Patienten nicht besonders an einer PEF und einer detaillierten Aufklärung interessiert sei, widerspricht den Ergebnissen vieler aktueller sozialwissenschaftlicher Studien. Diese Studien legen unter anderem nahe, dass Patienten mit Krebserkrankungen heutzutage immer stärker an der Therapieentscheidung beteiligt und über ihre Erkrankung und die möglichen Therapien gut aufgeklärt werden möchten (Leighl et al. 2011). Dabei gibt es in Deutschland eine relativ hohe Diskrepanz zwischen dem Wunsch von Patienten nach der Beteiligung an der Therapieentscheidung und der Umsetzung der Beteiligung (Loh et al. 2007b). Von den Ärzten wird in den Interviews erwähnt, dass die endgültige Therapieentscheidung von den Patienten gefällt werden müsse. Die Ergebnisse der sozialwissenschaftlichen Studien zeigen jedoch, dass dies in vielen Fällen nicht so ist. Patienten äußern vermehrt, sie würden schlecht informiert und nur unzureichend an der Therapieentscheidung beteiligt. Dabei konnte in einer Studie von Dowsett gezeigt werden, dass das Interesse der Patienten an Informationen gerade bei unvorteilhaften Prognosen steigt (Dowsett et al. 2000). Wichtig ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass aus der Analyse der durchgeführten Interviews hervorgeht, dass die Fähigkeit der Patienten zu autonomen Entscheidungen bei Anwendung eines möglichen Rektumchips weiter verringert werden könnte. Einige der Interviewten begründen dies damit, dass der Patient zukünftige diagnostische Prozesse eines Genexpressionstests noch weniger verstehen würde als er die bisher genutzten diagnostischen Prozesse verstehe. Dies läge, ähnlich wie bereits von anderen Autoren beschrieben, unter anderem an der reinen Fülle von Informationen und Daten, die das Ergebnis eines Tests bilden und, dass dessen rein mathematisches Ergebnis dem Patienten unter Umständen schwer zu vermitteln sei (Nuffield Council on Bioethics 2010, Gigerenzer 2001). Im Falle, dass der Patient zwar die Grundlage und Bedeutung seiner Erkrankung versteht, nicht jedoch, warum er wie therapiert wird, ist die Informierte Einwilligung des Patienten unmöglich. Um im Falle des Rektumchips eine informierte Entscheidung treffen zu können, müsste der Patient darüber informiert werden, ob der Test eher zu Gunsten eines hohen NPWs oder zu Gunsten eines hohen PPWs entwickelt wurde, um für sich selbst abschätzen zu können, ob er bereit ist, die Zielsetzung in jeweils die eine oder die andere Richtung für sich hinzunehmen. Dies ist von besonderer Tragweite bei Erkrankungen, bei denen es vermehrt um die Abwägung zwischen Überlebenszeit und Lebensqualität geht, so wie zum Beispiel beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom.

Die von manchen der Befragten geäußerte Befürchtung, dass man einer steigenden Erwartungshaltung der Patienten nicht gerecht werden könne und, dass dies zu Spannungen zwischen Arzt und Patienten führen könne, geht auch aus anderen vorliegenden Forschungsergebnissen hervor (Rippe et al. 2004). Marx-Stölting geht in ihrer ethischen Analyse pharmakogenetischer Tests davon aus, dass es sowohl zu einer positiven als auch einer negativen Beeinflussung des Arzt-Patienten-Verhältnisses kommen könne. So bestehe

einerseits die Befürchtung, dass es zu einer Automatisierung des Arzt-Patienten-Verhältnisses kommen könne, in dem das Testergebnis die vorherrschende Rolle in der Therapieentscheidung einnähme. Die von einigen der in der vorliegenden Arbeit Befragten geäußerte Befürchtung, dass einige Ärzte einen solchen Test überinterpretieren könnten, unterstützt diese These von Marx-Stölting. Sie geht wie die meisten der Befragten davon aus, dass ein solcher Test nur ein zusätzliches Hilfsmittel des Arztes sein kann und die Therapieentscheidung nicht allein davon abhängig gemacht werden solle (Marx-Stölting 2007). Als Hilfsmittel in der Therapieentscheidung bieten prädiktive Tests die Möglichkeit, das Arzt-Patienten-Verhältnis zu verbessern und zu festigen. Diese These geht von der Annahme aus, dass durch die Reduzierung von Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Behandlung das Vertrauen der Patienten in die fachliche Kompetenz der Ärzte gestärkt wird (Rippe et al. 2004) und wird sowohl von der bestehenden Literatur als auch von den befragten Experten unterstützt.

Der Aspekt der steigenden Erwartungshaltung auf Seiten des Patienten wird auch bei Rogausch und Brown angesprochen. Mit Bezug auf genetische Tests zur tertiären Prävention konnte Rogausch in einer qualitativen empirischen Studie zeigen, dass Ärzte und Patienten mit dem Einsatz einer solchen Diagnostik ganz unterschiedliche Ziele und Ängste verbanden. Dieser Studie zufolge, die sich mit einer pharmakogenetischen Testung vor der Applikation eines Asthmamedikaments auseinandersetzte, begrüßten 52% der Ärzte und 98% der Patienten die Verfügbarkeit einer solchen Testung. Einige der Patienten hatten jedoch auch Angst vor einer solchen Klassifizierung, da sie annahmen, dass ihnen Medikamente verwehrt werden könnten. Die Ärzte befürchteten eher, dass die Patienten sich unter Druck gesetzt fühlen könnten, eine solche Testung durchführen zu lassen, und dass den Patienten durch eine solche Testung Nachteile seitens einer privaten Krankenversicherung entstehen könnten. Dabei könnte die unterschiedlich hohe Akzeptanz einer solchen Testung auch einen Hinweis darauf geben, dass die Erwartungshaltung der Patienten durch die Verfügbarkeit solcher Tests steigt und mögliche negative Effekte nicht berücksichtigt werden. Aus diesem Grund sei es laut Autorin wichtig, die Patienten durch eine sehr gezielte Information darüber aufzuklären, was ein solcher Test für sie bedeute und welche Konsequenzen dieser für sie habe (Rogausch et al. 2006). Die Ergebnisse unserer Arbeit könnten folglich im Zusammenhang der Ergebnisse von Rogausch für eine gezieltere Aufklärung hinsichtlich der zu erwartenden Therapieergebnisse sprechen. Brown betont im Zusammenhang mit der Anwendung ähnlicher Tests in Studien, dass es weiterhin gilt, eine gewissenhafte Aufklärung der Versuchsperson über zu erwartende Nebenwirkungen und realistische Erfolgschancen durchzuführen (Brown et al. 2004), um Patienten vor einer unrealistischen Hoffnung hinsichtlich der Behandlung zu bewahren. Damit greift er auch die

von den Interviewten betonte Bedeutung des Umgangs mit unrealistischen Erwartungen seitens des Patienten mit Bezug auf die Forschungssituation wieder auf.

Hedgecoe nimmt an, dass aufgrund der derzeitigen teilweise problematischen Aufklärungssituation und der seines Erachtens nach teilweise fragwürdigen Maßnahmen zum Erreichen einer Informierten Einwilligung davon ausgegangen werden muss, dass Patienten die Anwendung genetischer Tests zur tertiären Prävention noch schwerer begreifen werden als zuvor (Hedgecoe 2005). Ebenso wie die befragten Mitarbeiter der KFO 179 geht er davon aus, dass diese Situation neue Ansprüche an die Aufklärungsarbeit der Ärzte stellt. Ihm zufolge stellen die in den letzten Jahren verstärkt gewonnenen Erkenntnisse über den positiven Zusammenhang von Patientenaufklärung, aktiver Patiententeilnahme an der Therapieentscheidung und Krankheitsverläufen Argumente für die Bedeutung einer guten Aufklärung dar. Auf die Situation des Rektumchips übertragen müsste es das Ziel sein, Patientenentscheidungen gezielt zu unterstützen und eine Informierte Einwilligung herbeizuführen, um die positiven Effekte, die sich hieraus für den Patienten ergeben können, zu ermöglichen. Demzufolge bestehe somit auch aus rein medizinischer Sicht ein Interesse daran, eine PEF auch im Rahmen der Implementierung von individualisierter Medizin anhand von genetischen Tests zu fördern.

6.2.4. Bedeutung von prädiktiven genetischen Daten und Datenschutz

Ein weiteres angesprochenes Thema war der Schutz genetischer Daten und die damit verbundene Frage, inwiefern dieses Thema einen Einfluss auf die Nutzung solcher Tests haben könnte. Von den Interviewten wurde angeführt, dass sie dem Schutz genetischer Daten einen hohen Stellenwert beimessen. Außerdem gingen sie nicht davon aus, dass Patienten etwas dagegen hätten, aufgrund von genetischen Informationen therapiert zu werden. Hinsichtlich der potentiellen kritischen Hinterfragung[39] durch Patienten waren sie der Meinung, dass die Patienten eher unkritisch seien. Sie vermuteten teilweise, dass Patienten auch nicht verstünden, welche zusätzlichen Informationen aus solchen Proben gewonnen werden können. Gerade mit dem Unwissen der Patienten ginge daher laut Experten auch eine besondere Verantwortung einher, die Daten der Patienten gut zu schützen[40]. Diesbezüglich wurde auch die Aussage gemacht, dass man in der derzeitigen Forschung explizit darauf verzichte, die Daten von Genen auszuwerten, die für das Auftreten einer

[39] Fragen F14 bis F16 (siehe 7.1) beschäftigten sich mit Fragen hinsichtlich des Datenschutzes genetischer Daten und inwiefern Ärzte und Forscher davon ausgehen würden, dass die öffentliche Diskussion bezüglich des Schutzes von persönlichen Daten Patienten dahingehend beeinflussen könnte, dass sie Tests wie einen Rektumchip ablehnen könnten. Bezüglich der kritischen Hinterfragung von Patienten und somit einer Hinterfragung der Forschung dahingehend, ob die über sie gewonnen Daten sicher seien und nicht von Dritten, die ein Interesse an diesen Daten haben könnten, genutzt werden könnten, äußerten sich die Befragten eher dahingehend, dass sie keine kritischen Hinterfragungen erwarten würden.

[40] Das Teilprojekt 8 der KFO 179 ist ein Teilprojekt, welches sich unter anderem auch mit der Datensicherheit der über die Patienten gewonnenen Daten beschäftigt. Die von einigen der Befragten betonte Verantwortung findet folglich direkt in der Projektumsetzung ihre Aufnahme.

anderen Krankheit sprechen könnten. Das Diskriminierungspotential, welches durch einen Rektumchip entstehen könnte, schätzten die Interviewten als praktisch nicht vorhanden ein, da die Erkrankung bereits ausgebrochen sei und ein zukünftiger Test eine diagnostische und prognostische Funktion, jedoch keine Primärprävention darstelle. Weiter gingen sie darauf ein, dass die Daten, die zukünftig von einem solchen Test erfasst werden würden, kaum für Dritte von Interesse wären und dass die Patienten außerdem durch das Gendiagnostikgesetz geschützt seien.

Die Aussagen, dass Patienten tendenziell keine größeren Bedenken hinsichtlich genetischer Testungen haben, bestätigt das Ergebnis europaweiter Studien (Halman 1997, Henneman et al. 2006, Balck et al. 2009), nach denen die befragten Patienten eher erwartungsvoll und weniger skeptisch gegenüber genetischen Tests waren. Auch die Behauptung, dass das Diskriminierungspotential bei einem zukünftigen Rektumchip eher gering sein werde, ist vereinbar mit Studienergebnissen, denen zufolge das Diskriminierungspotential von dem Kontext der Erkrankung abhängig sei (Hedgecoe 2006). Diesen zufolge bestünde beispielsweise ein erhebliches Diskriminierungspotential in dem Fall, dass eine Gruppe aufgrund der Klassifizierung von der Therapie komplett ausgeschossen würde und als therapieresistent gelte (Ferraldeschi 2010). Des Weiteren ist die teilweise von den Experten geäußerte Aussage, dass die Patientendaten auch durch das Gendiagnostikgesetz geschützt seien, so nicht zutreffend. Dabei könnte diese Falschannahme einiger Befragter auch darin begründet sein, dass zu der Zeit der Befragung das Gendiagnostikgesetz noch nicht verabschiedet war. Eine zukünftige Studiensituation, in der nach und nach Genexpressionsprofile eingesetzt werden, wird nicht vom dem Gendiagnostikgesetz berücksichtigt (siehe 4.1). In einer Stellungnahme des Deutschen Ärztebundes befürwortete dieser, dass Studien- und Forschungssituationen nicht in das Gendiagnostikgesetz eingebunden werden. Kritisch muss diesbezüglich angemerkt werden, dass in der Onkologie klinische Forschung und klinische Behandlung sehr stark miteinander verknüpft sind. Patienten, welche in Zukunft in klinischen Studien anhand von genetischen Tests behandelt werden, stehen nicht unter dem Schutz des Gendiagnostikgesetzes. Diesbezüglich müsste in Zukunft die Frage gestellt und beantwortet werden, ob Patienten einer besonders vulnerablen Gruppe, wie im vorliegenden Fall krebserkrankte Patienten, die aufgrund ihrer aktuellen Situation unter Umständen ein verändertes Verhalten hinsichtlich des eigenen Datenschutzes prozedieren, nicht von diesem Gesetz geschützt werden müssten.

Bezüglich des Anfallens von prädiktiven, gesundheitsrelevanten Informationen, die nicht Ziel der Studie waren, jedoch durch eine Genexpressionsanalyse erfasst werden, müsste außerdem in zukünftigen Studien vor deren Beginn abgeklärt werden, ob Patienten über diese aufgeklärt werden wollen oder nicht. Da davon ausgegangen werden kann, dass diese Informationen auch von Bedeutung für die Angehörigen des Patienten sein können, besteht

hier ein dringender Klärungsbedarf. Durch eine vorherige Klärung bezüglich des generellen Umgangs mit solchen zusätzlichen Informationen könnten Entscheidungskonflikte auf Seiten des Arztes und des Forschers vermieden werden, wenn dieser anhand der genetischen Informationen Krankheitsdispositionen erkennt, die er für mitteilungswürdig hält. Falls in Zukunft eine eindeutige Klärung stattgefunden haben sollte, wie in solchen Situationen zu verfahren ist, wird dies auch bezüglich des Rechts des Patienten auf Nichtwissen von Bedeutung sein. Dieses Recht ist eines der zentralen Themen der medizinethischen Diskussion, die sich mit dem Einsatz von genetischen Tests beschäftigt (Nuffield Council on Bioethics 2003, Nuffield Council on Bioethics 2010). Demnach wird es selbst bei verfügbaren prädiktiven Informationen, die für den Patienten oder seine Verwandten von Bedeutung sind, dem Patienten überlassen sein, ob er diese Informationen erhalten möchte und ob er sie mit seinen Verwandten teilen möchte. Derzeitig wird von der KFO 179 auf die komplexe Situation der Datenweitergabe so reagiert, dass Gene, welche für bestimmte Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer prädisponieren, von vornherein nicht getestet werden, um schwierige Gespräche bezüglich der Aufklärung über eine möglicherweise vorliegende Prädisposition zu vermeiden.

Mit Bezug auf den Datenschutz bleiben aus medizinethischer Sicht insgesamt zwei Fragen unbeantwortet. Einerseits stellt sich die Frage, wie die Ärzte und Forscher darauf reagieren, dass Patienten bei klinischer Forschung in der Gegenwart und wahrscheinlich auch in Zukunft nicht unter dem Schutz des Gendiagnostikgesetzes stehen. Außerdem muss in diesem Zusammenhang geklärt werden, wie mit zusätzlichen Daten umgegangen wird, die sich durch zukünftige Genexpressionsanalysen ergeben. Es ist für das Verhältnis zwischen Arzt und Patient notwendig, den Umgang mit solchen Daten bereits vor der Testung ausführlich zu besprechen und eindeutig zu klären. Hierbei stellt sich nach wie vor auch die Frage, ob Ärzte die Verpflichtung haben, Patienten über mögliche Prädispositionen zu informieren, wenn die Informationen vorliegen, da es mit dem Recht des Patienten Nicht-zu-wissen im Konflikt steht (Beskow and Burke 2010). In diesem Zusammenhang scheinen auch die paternalistischen Vermutungen, dass Patienten *nicht* an solchen Informationen interessiert oder kompetent genug seien, mit diesen Umzugehen problematisch (McCarty et al. 2011). Wie schon in den vorherigen Kapitelabschnitten betont wurde, ergab sich aus einer Vielzahl von Studien ein generell steigendes Interesse von Patienten bezüglich der eigenen Erkrankung und möglicher Behandlungsstrategien. Dies könnte auch für ein wachsendes Interesse an prädisponierenden Faktoren sprechen. In jedem Fall sind mehr Studien nötig, um die Erwartungen und Bedenken von Patienten detailliert mit Bezug auf die Testung für bestimmte Erkrankungen und bestimmte Szenarien zu untersuchen.

6.3. Zusammenfassung

Das Ziel der Studie war es, Expertenmeinungen bezüglich praktischer und moralischer Konfliktpunkte bei genetischen Tests in der Onkologie, welche auf die Entwicklung einer individualisierten Medizin abzielen, am Beispiel des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms zu untersuchen. Es konnte mittels semi-strukturierter Interviews festgestellt werden, dass sowohl Ärzte als auch Forscher einige in der Literatur aufgeworfene Bedenken aus der Praxisperspektive bestätigten und zusätzlich neue Problemperspektiven ansprachen. Die Auswertung der Interviews mit den Ärzten und Forschern bezüglich möglicher medizinethischer Konflikte orientierte sich dabei an der Prinzipienethik von Beauchamp und Childress. Diese beinhaltet die vier Prinzipien: Respekt vor der Autonomie des Patienten, Nichtschädigung, Wohltun und Gerechtigkeit und wurde genutzt, um auf dieser Grundlage die Ergebnisse und die Diskussion zu strukturieren.

Anhand der vier verschiedenen Prinzipien werden mehrere moralische Konflikte der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms deutlich. Durch die derzeitige Anwendung einer neoadjuvanten RT/CT beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom sollen so viele Patienten wie möglich geheilt werden. Der Wirkstoff 5-FU (siehe 4.), der im Rahmen der Therapie verabreicht wird, ist gut erforscht und seit mehreren Jahrzehnten in der onkologischen Therapie etabliert. Der derzeitige Entscheidungskonflikt, welcher durch die vier Prinzipien veranschaulicht werden kann, ist ein Konflikt zwischen Nichtschädigung und Wohltun. In dem Fall, dass alle Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom eine neoadjuvante RT/CT erhalten, können zwar viele Patienten geheilt werden, dennoch hat ein Teil der Patienten keinen Vorteil durch die Therapie (Liersch et al. 2009a) und leidet unter Umständen unter den damit verbundenen Nebenwirkungen. Die Frage der Entscheidung zwischen Überlebenszeit und Lebensqualität wird auf Seiten der Ärzte durch eine starke Bevorzugung des Prinzips des Wohltuns beantwortet, da trotz der Unsicherheit bezüglich eines erfolgreichen Ansprechens auf die Therapie eine starke Fixierung auf die Applikation der neoadjuvanten Therapie in der derzeitigen Praxis besteht. Die Einführung eines zukünftigen Rektumchips wird von einigen der Interviewpartner als ein Bruch mit dieser stark therapiefixierten medizinischen Behandlung angesehen und gleichzeitig als Chance, die Therapiemodalitäten wesentlich weiter zu spezifizieren.

Vordergründig scheint das Motiv der Entwicklung und des Einsatzes eines Rektumchips also besonders gut durch das Prinzip der Nichtschädigung gerechtfertigt zu sein. Explizit wird jedoch von der Mehrzahl der Befragten angegeben, dass ein auf einem falschen Testergebnis beruhender Therapievorenthalt bestmöglich verhindert werden müsste. In mehreren Interviews wird zwar deutlich, dass ein solches Vorenthalten aufgrund eines falschen Testergebnisses zu einem gewissen Grad akzeptiert wird, um auf der anderen Seite

Patienten eine Therapie zu ersparen, von der sie nicht profitiert hätten. Es wird jedoch deutlich, dass es von den Befragten kaum toleriert werden würde, wenn aufgrund eines solchen Tests einem Patienten eine Therapie vorenthalten wird, die ihn womöglich geheilt hätte. Hintergründig besteht das Motiv folglich eher in der Verbesserung der Diagnostik und Therapie als explizit in der Vermeidung von Nebenwirkungen. Durch einen zukünftigen Rektumchip wäre die Behandlung weniger stark therapiefixiert. Der Bedeutung der Nichtschädigung wird dabei ein bisher nicht vorhandener Stellenwert eingeräumt. Dabei ist die Reduzierung von Nebenwirkungen allerdings eher ein Bestandteil einer individualisierten Medizin durch einen Rektumchip, nicht jedoch ihr wesentliches Motiv.

Die Bedeutung des Prinzips der Nichtschädigung wird auch im Folgenden deutlich. Zurzeit besteht keine prätherapeutische Information darüber, ob ein Patient auf die neoadjuvante RT/CT, die beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom angewendet wird, ansprechen wird oder nicht. Folglich ist es auch schwer, eine Verpflichtung zu behandeln, eine Option zu behandeln oder eine Verpflichtung, gerade nicht behandeln, zu begründen. Diese drei Alternativen, die bei dem Prinzip der Nichtschädigung eine grundlegende Rolle spielen (siehe 3), könnten jedoch durch eine prätherapeutische Klassifikation in Ansprecher und Nichtansprecher wie bei einem zukünftigen Rektumchip besser abgewogen werden. Von einer Klassifizierung als Ansprecher bzw. Nichtansprecher könnte, vorausgesetzt die Klassifizierungen wären zu einem sehr hohen Prozentsatz zutreffend, eine Verpflichtung zur Behandlung bzw. eine Verpflichtung zur Nichtbehandlung abhängig gemacht werden. Von einer solchen möglichen zukünftigen Verpflichtung geht beispielsweise auch Marx-Stölting auf dem Feld der Pharmakogenetik aus (Marx-Stölting 2007). Eine Verpflichtung zur Nichtbehandlung könnte dabei subjektiv gegen das Prinzip des Wohltuns sprechen, welches der Arzt stets verfolgen möchte. Es ist somit davon auszugehen, dass durch die Etablierung einer solchen Testung das bereits bestehende Problem der Entscheidung zwischen Überlebenszeit und Lebensqualität stärker fokussiert und der Bedeutung der Lebensqualität ein neuer Rahmen geschaffen wird.

Hinsichtlich des Prinzips des Respekts vor der Autonomie des Patienten stellt sich bereits die derzeitige Behandlungssituation aus der Sicht einiger der Befragten problematisch dar. Sowohl aus Gründen der Komplexität der Informationen und aus Zeitmangel sei es teilweise schwierig, die Patienten umfassend aufzuklären. Außerdem käme es häufig vor, dass Patienten die Informationen, die ihnen mitgeteilt würden, aufgrund ihrer akuten Krankheitssituation negierten. Laut den Befragten hielten sich die Patienten bei ihrer Entscheidung eng an die Empfehlungen des Arztes bzw. forderten teilweise eine Therapieentscheidung durch den Arzt. In den Interviews wurde dabei vermehrt angegeben, dass die Ärzte um eine autonome Entscheidung der Patienten bemüht seien, diese Patienten jedoch häufig ein paternalistisches Verhalten durch den Arzt forderten. In diesem

Zusammenhang ist anhand der Interviewaussagen davon auszugehen, dass die Etablierung eines Rektumchips für das Prinzip des Respekts vor der Autonomie des Patienten von Bedeutung ist. Bezüglich eines zukünftigen Rektumchips gingen die Mitarbeiter der KFO 179 von unterschiedlichen Einflüssen auf die autonome Entscheidung der Patienten aus. Nur einige der Befragten gingen davon aus, dass ein solcher Test Vorteile biete, den Patienten bei der Entscheidungsfindung zu unterstützen und die Entscheidung für den Patienten zu vereinfachen. Zum einen hätte ein solcher Rektumchip den Vorteil, auf Evidenz zu beruhen und könnte so das Vertrauen des Patienten in die Therapie stärken und zum anderen gäbe eine Klassifizierung als Ansprecher oder Nichtansprecher eine jetzt nicht vorhandene Orientierungshilfe. Auch wenn der Patient zukünftig nicht alle Kleinigkeiten der Klassifizierung verstehe, sei ihm dieses binäre System gut nahezubringen und unterstütze so eine Entscheidung durch den Patienten. Andere gingen eher von einer Verkomplizierung der Aufklärung der Patienten aus. Einigen der Befragten räumten ein, dass zukünftige Patienten Schwierigkeiten haben könnten, die Art der Testung und den Wahrscheinlichkeitscharakter der Aussage zu verstehen. Falls dies zutreffe, bestünde in diesen Fällen keine Informierte Einwilligung des Patienten, wenn er sich bei seiner Therapieentscheidung dem Testergebnis anschlösse. Das genaue Verständnis über die Testklassifizierungen als Ansprecher oder Nichtansprecher und die damit verbundenen Wahrscheinlichkeiten einer zutreffenden Testung kann für Patienten jedoch sehr wichtig sein. Patienten haben sehr individuelle Einstellungen zu Nebenwirkungen und Schmerzen (Breivik et al. 2009).

Unter Umständen kann ein Patient mehr Ängste vor schweren Nebenwirkungen haben als vor einer verkürzten Lebenszeit. Gerade hier würde ein zukünftiger Rektumchip einem aufgeklärten Patienten, der die Testung und das Testergebnis versteht und einschätzen kann, die Möglichkeit geben, ein unterstützendes Kriterium für seine Entscheidung zu nutzen. Verschiedene Interviewpartner betonten außerdem, wie wichtig es sei, bei einer zukünftigen Durchführung einer Testung wie einem Rektumchip zu vermitteln, dass diese keine *absoluten* Antworten hinsichtlich einer Empfehlung einer Therapie geben und der Patient trotz Klassifizierung in seiner Therapiewahl frei sei. Damit wird von den Interviewten bewusst oder unbewusst aufgegriffen, dass zukünftige Patienten nicht den Eindruck erhalten dürften, nach einer stattgefundenen Testung keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen zu können. Auf diese Weise greifen sie den mit Bezug auf das Prinzip der Gerechtigkeit relevanten Fall auf, wenn das Ergebnis eines Gentests dazu führen würde, dass Therapien streng mit deren Ergebnissen verbunden wären und es für die Patienten keine Möglichkeit des „Off-Label-Use“ gäbe. Damit befinden sie sich mitten in der medizinethischen Diskussion um pharmakogenetische Tests, bei der es unter anderem darum geht, dass Patienten durch die Testung kein Nachteil entstehen darf und der Patient trotz beispielhafter Klassifizierung als Nichtansprecher das Recht haben sollte, eine Therapie

wählen zu können, um die nicht auszuschließenden Vorteile für sich zu nutzen. Diesbezüglich wird deutlich, dass eine solche Problematik bei der Einführung eines Rektumchips bei der Diagnostik des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms weniger stark ausgeprägt ist. Zum einen soll für alle klassifizierten Gruppen ein Therapieschema bestehen und zum anderen soll dem Patienten zukünftig trotz gegenteiliger Klassifizierung weiterhin die Möglichkeit eingeräumt werden soll, frei über seine Therapie zu entscheiden. Die medizinethisch relevanten Themen der freien Therapieentscheidung des Patienten und des freien Zugangs zu Therapie sind folglich, im Rahmen der Durchführung eines zukünftigen Rektumchips, ganz anders betroffen, als wenn eine Medikamentenabgabe vollständig von einer bestimmten Klassifikation abhängig gemacht werden würde oder wenn es für klassifizierte Nichtansprecher keine Therapiealternative gäbe.

Neben möglichen Problemen, die sich aus dem Einsatz eines Rektumchips ergeben, scheint dieser laut der Interviewten ebenso die Chance neuer Impulse für das Verhältnis zwischen Arzt und Patient zu beinhalten. Auch in diesem Punkt gehen die Erwartungen der Befragten weit auseinander. Als positiv wurde vor allem benannt, dass die Patienten durch den Einsatz EbM stärker auf den Arzt und die Therapie vertrauen und somit das Verhältnis zum Patienten gestärkt wird. Negativ wurde benannt, dass eine zu hohe Erwartungshaltung seitens des Patienten, „individualisiert“ behandelt zu werden, zu einer Erwartungshaltung führt, der der Arzt nicht gerecht werden und die das Arzt-Patienten-Verhältnis stören könnte. Dabei wird deutlich, dass sowohl das negative Szenario als auch das positive Szenario eng mit der Aufklärung von Patienten zusammenhängt und jeweils davon abhängig ist, ob der Patient versteht, dass der Rektumchip nicht mehr und nicht weniger als eine Verfeinerung der bisherigen Diagnostik darstellt. Die vorliegende Arbeit kann Hinweise dafür liefern, dass ein mangelndes Verständnis des Patienten dazu führen könnte, dass die Anwendung von individualisierter Medizin mit Problemen bezüglich des Erlangens einer informierten Einwilligung des Patienten einhergehen kann. In diesem Zusammenhang scheint es deshalb umso wichtiger die Etablierung einer PEF und somit Konzepte, die ein gutes Patientenverständnis fördern ebenfalls im Zusammenhang mit dem zukünftigen Einsatz von individualisierter Medizin einzusetzen. Sonst ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass sich das ohnehin schon bestehende Ungleichgewicht von Expertendasein des Arztes und Laiendasein des Patienten weiterhin verschärft.

Das Bild einer „individualisierten Medizin“ ist bunt und vielseitig, in den meisten Fällen stellt es sich jedoch wie zu Beginn der Arbeit angesprochen als eine neue Art der Diagnostik und Prognostik dar, die zwar in vielen Fällen präziser, nicht jedoch individualisierter ist. Individuell ist sie nur mit Bezug darauf, dass das individuelle Genom eines Patienten im Ganzen oder in geringerem Ausmaße dazu genutzt wird, diesen in seinem Medikamentenmetabolismus bzw. in Bezug auf dessen Erkrankung zu untersuchen. In diesem Zusammenhang wird die

individualisierte Medizin nicht nur im Rahmen von tertiärer Prävention von Bedeutung sein. Ärzte und Forscher der KFO 179 gaben an, dass sie bei ihrer Forschung bis jetzt bereits gezielt darauf verzichteten, Gene zu untersuchen, deren Expression mit möglicherweise in Zukunft des Patienten auftretenden Erkrankungen wie Alzheimer oder Depressionen in Verbindung gebracht werden könnte. Auf diese Weise soll es vermieden werden, dass Daten entstehen, die für den Erkrankten und seine Angehörigen unabhängig von seiner Erkrankung des Rektums von Bedeutung sein könnten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass es in Zukunft verstärkt zu dem Anfallen solcher Daten kommen wird. Damit könnten Ärzte durchaus eine Obligation verspüren, Patienten über bestimmte Prädiktionen aufzuklären. Schließlich könnte auch auf Seite der Patienten der Wunsch wachsen, solche Informationen, die im Kontext der Forschung anfallen, zu erhalten. Die Debatte um diese Daten, welche bereits in den Biobanken im vollen Gange ist, beinhaltet vor allem die Aspekte des Rechts des Patienten auf Nichtwissen.

Die Ergebnisse der Interviewstudie lassen es eher als unwahrscheinlich erscheinen, dass das, was in der Forschung unter individualisierter Medizin verstanden wird, zu einer Konsolidierung des Arzt-Patienten-Verhältnis führen wird (Bottles 2001), sondern zunächst einmal eine große Herausforderung für die Arzt-Patienten-Kommunikation darstellen wird. Mit der begründeten Annahme, dass die jüngere Forschung der Genexpressionsanalyse sich ebenso das Leitbild einer individualisierten Medizin zunutze macht und zunutze machen wird, wie dies bereits bei der pharmakogenetischen Forschung der Fall ist, muss von einer Verpflichtung derjenigen, die diese Forschung anwenden, ausgegangen werden, die Hintergründe des Leitbildes verständlich an die Patienten weiterzugeben. Die Herausforderungen und Verpflichtungen, die hieraus entstehen, werden zum Großteil im Rahmen der Arzt-Patienten-Kommunikation und dem verantwortungsvollen Umgehen mit genetischen Daten auftreten. Eine gute Patientenschulung bei der Durchführung solcher Testungen wird von Nöten sein, um autonome Entscheidungen der Patienten zu gewährleisten. Durch die gezielte Schulung von medizinischem Personal in der Kommunikation von genetischen Informationen und der Aufklärung von Patienten müssen im Verhältnis zwischen Arzt und Patient die Konsequenzen gezogen werden, die sich aus der Erforschung und des Einsatzes einer solchen Medizin ergeben. Dabei wird nicht nur von Bedeutung sein, wie kommuniziert, sondern auch, was kommuniziert wird. Die in Zukunft voraussichtliche immer größer werdende Menge an genetischen Informationen innerhalb von Biobanken muss aus ethischer Sicht mit einer weiteren Diskussion darüber einhergehen, wie mit diesen Daten umgegangen wird. In Zukunft muss außerdem darauf geachtet werden, inwiefern Medikamentenstudien und Therapiestudien mit anderen Studien parallel durchgeführt werden, in denen Patienten anhand ihrer genetischen Informationen klassifiziert werden. In diesem Zusammenhang sollte unbedingt untersucht werden, inwiefern Patienten

primär aus der Angst heraus, ein Medikament außerhalb der Studie nicht zu erhalten, von dem sie sich eine bessere Heilung versprechen, einer Untersuchung ihres Genoms zustimmen, um an der Studie teilnehmen zu können. Dabei muss eine zukünftige Forschung weiter im Detail untersuchen, was Patienten generell von einer individualisierten Medizin erwarten, jedoch auch, wie sie zu Konzepten einer individualisierten Medizin im Einzelnen, wie im Falle des Rektumchips, stehen.

Schlussendlich kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der Interviewstudie mit den Mitarbeitern der KFO 179 ein differenzierteres Bild möglicher ethischer Konflikte einer individualisierten Medizin aufzeigen. Die Ergebnisse ergänzen und kontrastieren bisherige Arbeiten zu diesem Thema. Dabei wird deutlich, wie bedeutsam die Untersuchung der Auswirkungen von individualisierter Medizin im Kontext einzelner Erkrankungen ist, in dem sie angewendet und zu welchem Zeitpunkt sie eingesetzt wird. Auf diese Weise können Missverständnisse und möglicherweise unbegründete Ängste aufgeklärt bzw. abgemildert werden. Im vorliegenden Fall wird beispielsweise deutlich, dass eine Klassifizierung als Nichtansprecher nicht dazu führen soll, dass den Patienten generell eine Therapie verwehrt wird, sondern es lediglich zu einer anderen Therapieempfehlung kommt. Die in der Literatur zu diesem Thema immer wieder geäußerte Befürchtung, dass Patienten aufgrund einer Klassifizierung als Nichtansprecher gar keine Therapie mehr erhalten könnten (siehe 4.2.4), würde in dem vorliegenden Fall folglich nicht zutreffen. Außerdem wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit einer nichtintendierten Nebenwirkung einer individualisierten Medizin zur Tertiärprävention sehr viel geringer ist als bei einer Sekundärprävention, (4.2.3) da sich die Vortestwahrscheinlichkeiten im Allgemeinen stark unterscheiden (Pewsner) 2001. Hier ist somit eine differenzierte Bewertung angebracht, um gezielte Aufklärung zu ermöglichen und etwaige Befürchtungen von falsch positiven oder falsch negativen Klassifizierungen nicht zu verallgemeinern. Einschätzungen und Erkenntnisse wie sie in dieser Arbeit hinsichtlich möglicher Auswirkungen einer individualisierten Medizin auf das Arzt-Patienten-Verhältnis festgehalten wurden, sind wichtig, um schon bei der Implementierung dieser Diagnostik auf mögliche Probleme eingehen zu können. Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die Anwendung einer individualisierten Medizin bei anderen Erkrankungen kann dabei sinnvoll sein, um ersten Hypothesen aufzustellen. Letztendlich werden sich die Konflikte jedoch von Erkrankung zu Erkrankung und von Patient zu Patient unterscheiden, weshalb die Kontextbezogenheit medizinethischer Forschung im Anwendungsbereich der individualisierten Medizin an Bedeutung zunehmen wird.

7. ANHANG

7.1. Interviewleitfaden

Der offene Interviewleitfaden diente als Grundlage für die Interviews. Er wurde je nach Situation und Antwortverhalten der Befragten in seiner Reihenfolge angepasst. Die Interviews wurden mit der medizinethischen Forschungsmotivation der Interviewstudie eingeleitet. Anschließend wurden die Interviewpartner darüber aufgeklärt, dass die Interviews elektronisch aufgenommen werden sollten. Die im folgenden Interviewleitfaden festgeschriebenen Fragen, stellen die Fragen dar, die innerhalb der Auswertung der Interviews besondere Bedeutung hatten.

Personalisierte Diagnostik und Prognostik von Krebserkrankungen durch pharmakogenetische Tests:

Ethische Aspekte und Auswirkungen auf das Arzt-Patienten-Verhältnis aus der Sicht des Arztes und Forschers

Sie arbeiten im Rahmen der KFO 179 am Teilprojekt??? welches sich mit ??? beschäftigt

F1: Welche Aufgaben haben Sie genau innerhalb des Teilprojektes?

F2: Welche Erfahrungen hatten Sie vor ihrer Mitarbeit bei der KFO 179 mit pharmakogenetischen Tests oder der Erarbeitung von pharmakogenetischen Tests und wie würde sie das gewünschte Ergebnis der Forschung beschreiben?

F3: In wieweit haben Sie innerhalb des KFO Projektes mit den Patienten zu tun, deren Gewebe für das Forschungsprojekt untersucht werden?

F4: Welche Verpflichtungen empfinden Sie als Arzt und Forscher gegenüber ihrem Patienten?

F5: Denken Sie, dass die Patienten speziellen Erwartungen durch die Einbindung in die Studie und die damit verbundene Einbindung in die Forschung?

F6: Erklären Sie mir bitte die verschiedenen Behandlungsszenarien, welche sich aus der Ermittlung des response scores ergeben? (Vorlegen des Zettels Post-OP-Plans (Anlage 7.2))

F7: Was geschieht in dem Fall, wenn der ermittelte response score negativ ist.

F8: Wie valide müsste ein solcher Tests sein, damit Sie verantworten könnten die Behandlung von Strahlen und Chemotherapie zu unterlassen?

F8b: Welche Situation halten Sie für bedenklicher: Eine falsch positive oder eine falsch negative Testung?

F9: Welche Bedenken hätten Sie bei dem Einsatz eines solchen Arrays am Patienten?

F10: Welchen Stellenwert kann ein solcher Array bei der Therapieentscheidung einnehmen?

F11: Wie denken Sie könnte der Arzt mit der Unsicherheit umgehen, dass der Array fehlerhaft sein könnte?

F12: Wie denken Sie, würde ein Patient mit Krebsleiden darauf reagieren, wenn er aufgrund eines Tests keine Radio/Chemotherapie bekommt, sein Zimmernachbar, der an derselben Krankheit leidet, aber schon?

F13: Könnten Sie sich eine Situation in der Zukunft vorstellen, bei der ein Testergebnis auf die Nichtbehandlung eines Patienten ausgerichtet sein wird, abgesehen von seiner psychologischen Betreuung?

F14: Denken Sie, dass solche Diskussionen die Patienten verunsichern könnten, ob sie Tests wie einen möglichen Rektumchip zur Informationsgewinnung an sich durchführen lassen sollten oder nicht?

F15: Wir würden Sie einer solchen Unsicherheit begegnen?

F16: Wie würden Sie einen Patienten behandeln, der sich gegen die Durchführung von etablierten Tests ausspricht?

F17: Wie werden die Patienten, deren Daten und genetischen Informationen innerhalb der KFO 179 untersucht werden, über die Fortschritte des Forschungsprojektes informiert?

F 18:Glauben Sie, dass pharmakogenetische Tests zu einer Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem führen werden?

F 19: Glauben sie, dass die Tests, welche Prädispositionen für Krankheiten erkennen sollen, für eine breite Masse zugängig sein werden, oder das sich diese Tests nur wenige leisten könnten?

F 20: Was denken sie ist wichtig bei der Vermittlung der Ergebnisse der erhobenen Tests im Arzt-Patienten-Gespräch?

F 21: In wieweit denken sie, ist ein Patient und somit in den meisten Fällen ein Laie in der Lage mit einem solchen Ergebnis umzugehen und für sich selbst Verantwortung zu übernehmen?

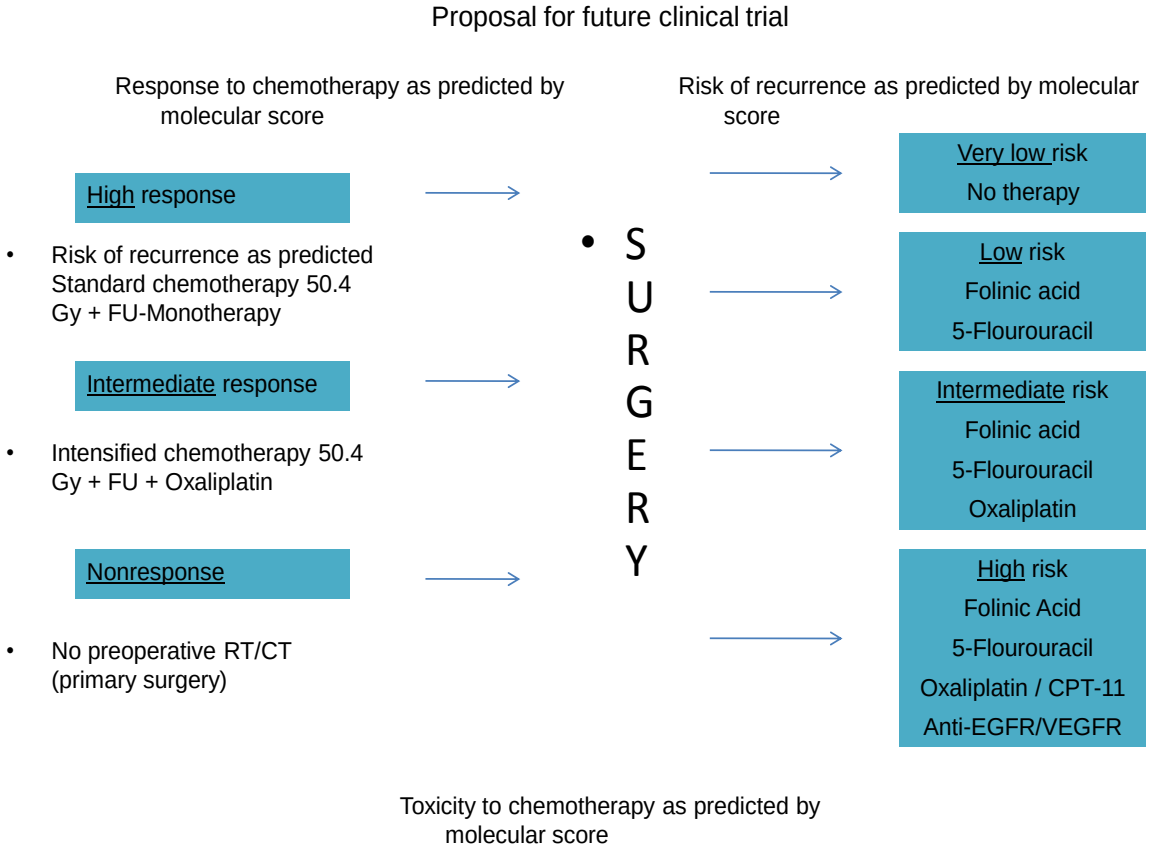
F 22: Welche Bedeutung hätte dies bei der Übermittlung der Ergebnis und wie könnte sich dies auf das Arzt-Patienten-Verhältnis auswirken?

F 23: Denken Sie, dass die Patienten derzeit den Einsatz von Therapien schon als eine Art individualisierte oder personalisierte Medizin ansehen?

F 24: Mich würde interessieren, was Ihre ganz persönlichen Hoffnungen sind, die Sie mit der Einführung des besprochenen Tests verbinden und wie sich Ihrer Meinung nach das Arzt-Patienten-Verhältnis verändern wird?

F 25: Ganz zum Schluss würde Ich Sie gerne noch fragen, was Sie mir für dieses Projekt noch mit auf den Weg geben möchten?

7.2. Post-OP-Plan



7.3. Literaturverzeichnis

Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A (2007): Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. World J Surg Oncol 5 73

Arora NK (2003): Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. Soc Sci Med 57 791-806

Arora NK, Weaver KE, Clayman ML, Oakley-Girvan I, Potosky AL (2009): Physicians' decision-making style and psychosocial outcomes among cancer survivors. Patient Educ Couns 77 404-412

Audrey S, Abel J, Blazeby JM, Falk S, Campbell R (2008): What oncologists tell patients about survival benefits of palliative chemotherapy and implications for informed consent: qualitative study. Bmj 337 a752

Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, Mornex F, Pelegrin A, Dubois JB, Mirimanoff RO, Rosenstein BS (2008): Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. Clin Cancer Res 14 6284-6288

Bach M, Witzel S, Arnold U, Nagel G, Vettin J, Wilck Aydan, Paul T: Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. 261. Auflage. de Gruyter, Berlin 2004

Bahnsen U (2007): Überzeugen nicht überreden. Die Zeit Online, http://www.zeit.de/2007/31/M-Krebs-Interview, Stand: 31.03.2012.

Balck F, Berth H, Meyer W (2009): Attitudes toward genetic testing in a german population. Genet Test Mol Biomarkers 13 743-750

Bassett S, Havstad S, Chase G (2004): The Role of Test Accuracy in Predicting Acceptance of Genetic Susceptibility Testing of Alzheimer's Disease. Genetic Testing 8 120-127

Beauchamp TL, Childress JF: Principles of biomedical ethics. 6. Auflage; Oxford Press, New York 2009

Beskow L, Burke W (2010): Offering individual genetic research results: context matters. Sci Transl Med 2 38

Birnbacher D (1999): Ethics and Social Science: Which Kind of Co-Operation. Ethical Theory and Moral Practice 2 319-336

Bhasker CR, Hardiman G (2010): Advances in pharmacogenomics technologies. Pharmacogenomics 11 481-485

Bölke E, Wettstein M, Budach W (2005): Neoadjuvante und adjuvante Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. Onkologe 11 822-831

Bottles K (2001): A revolution in genetics: changing medicine, changing lives. Physician Exec 27 58-63

Bredart A, Bouleuc C, Dolbeault S (2005): Doctor-patient communication and satisfaction with care in oncology. Curr Opin Oncol 17 351-354

Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L (2009): Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Ann Oncol 20 1420-1433

Brown RF, Butow PN, Butt DG, Moore AR, Tattersall MH (2004): Developing ethical strategies to assist oncologists in seeking informed consent to cancer clinical trials. Soc Sci Med 58 379-390

Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, van't Veer LJ, van Dam FS, Karsenberg K, Douma KF, van Tinteren H, Peterse JL, Wesseling J (2007): Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study. Lancet Oncol 8 1079-1087

Bujanda L, Sarasqueta C, Hijona E, Hijona L, Cosme A, Gil I, Elorza JL, Asensio JI, Larburu S, Enriquez-Navascues JM, Jover R, Balaguer F (2010): Colorectal cancer prognosis twenty years later. World J Gastroenterol 16 862-867

Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP (2006): Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. Radiother Oncol 80 4-12

Bundestag D (2009): Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) Bundesanzeiger Verlag

Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, d'Assignies MS, Bergh J, Lidereau R, Ellis P (2006): Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 98 1183-1192

Bührmann A (2004): Rezension: Alexander Bogner, Beate Littig & Wolfgang Menz (Hrsg.) (2002). Das Experteninterview. Theorie, Methode, Anwendung. Forum Qualitative Sozialforschung / Forum: Qualitative Social Research, 5

Chandros Hull S, Taylor H, Kass N: Qualitative Methods; in: Methods in Medical Ethics; hrsg.v Sugarman J und Sulmasy D; Georgetown University Press, Washington D.C. 2001, 146-168

Chen D (2003): Clinical research and the physian patient relationship. Ann Intern med 138 669-672

Ciraci C, Tuggle CK, Wannemuehler MJ, Nettleton D, Lamont SJ (2010): Unique genome-wide transcriptome profiles of chicken macrophages exposed to Salmonella-derived endotoxin. BMC Genomics 11 545

Clouser KD, Gert B (1990): A critique of principlism. J Med Philos 15 219-236

Colorectal Cancer Collaborative Group (2001): Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358 1291–1304

Cox A, Jenkins V, Catt S, Langridge C, Fallowfield L (2006): Information needs and experiences: an audit of UK cancer patients. Eur J Oncol Nurs 10 263-272

Council of International Organizations of Medical Sciences. CIOMS Guidlines. 2002

Couzin J (2006): Genomics. Microarray data reproduced, but some concerns remain. Science 313 1559

Davis F (1960): Uncertainty in Medical Prognosis Clinical and Functional. Am J Sociol 66 41-47

de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Maw L, Shao A, Allen AC, Chiafari FA, Hillman G, Nikoloff DM (2009): DNA microarray technology in the clinical environment: the AmpliChip CYP450 test for CYP2D6 and CYP2C19 genotyping. CNS Spectr 14 19-34

Di Betta E, D'Hoore A, Filez L, Penninckx F (2003): Sphincter saving rectum resection is the standard procedure for low rectal cancer. Int J Colorectal Dis 18 463-464

Dierks M, Seidel G: Gleichberechtigte Beziehungsgestaltung zwischen Ärzten und Patienten – wollen Patienten wirklich Partner sein?; in: Gemeinsam entscheiden – erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen; hrsg. v. Härter M, Loh A u.a.; Deutscher Ärzteverlag, Köln 2005, 35-44

Donner-Banzhoff N (2008): Umgang mit Unsicherheit in der Allgemeinmedizin. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 102 13-18

Dowsett SM, Saul JL, Butow PN, Dunn SM, Boyer MJ, Findlow R, Dunsmore J (2000): "Communication styles in the cancer consultation: preferences for a patient-centred approach." Psychooncology 9 147-156

Düwell M: Angewandte oder Bereichsspezifische Ethik; in: Handbuch Ethik; hrsg. v. Düwell M, Hübenthal C u.a.; 2. Auflage; Metzler, Stuttgart 2002, 243-247

Düwell, M (2009): Wofür braucht die Medizinethik empirische Methoden? Eine normativ-ethische Untersuchung. Ethik Med 21 201-211

Ein-Dor L, Zuk O, Domany E (2006): Thousands of samples are needed to generate a robust gene list for predicting outcome in cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 103 5923-5928

Erer S, Atici E, Erdemir AD (2008): The views of cancer patients on patient rights in the context of information and autonomy. J Med Ethics 34 384-388

Europäische Union: Charta der Grundrechte der europäischen Union. 2000

Europarat (1999). "Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin " **SEV Nr. 164**.

Europarat (2007). "Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin betreffend biomedizinische Forschung " **SEV Nr. 195**.

Evans WE, Relling MV (1999): Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 286 487-491

Fenger H (2010): Das neue Gendiagnostikgesetz. Gesundheitsrecht 9 57-61

Ferraldeschi R: Pharmacogenetics in Colorectal Cancer; in: Pharmacogenetics: Making Cancer Treatment Safer and More Effective; hrsg. v. Newmann W; Springer Verlag, Heidelberg 2010, 61-86

Ford S, Fallowfield L, Lewis S (1996): Doctor-patient interactions in oncology. Soc Sci Med 42 1511-1519

Fuller R (2004): Managing health risks: junior doctors' views of risk and decision making. J Health Organ Manag 18 155-178

Funke W: Patienten Rechte Ansprüche und Leistungen im Arzt-Patienten-Verhältnis. Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, Hamburg 1996

Galuschko M, Voltz R (2011): Durchführung qualitativer Interviews. Z Palliativmed 12 54-56

Gattellari M, Butow PN, Tattersall MH, Dunn SM, MacLeod CA (1999): Misunderstanding in cancer patients: why shoot the messenger? Ann Oncol 10 39-46

Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, Varma S, Simon R, Montagna C, Fuzesi L, Langer C, Becker H, Liersch T (2005): Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. J Clin Oncol 23 1826-1838

Ghosh AK (2004): Dealing with medical uncertainty: a physician's perspective. Minn Med 87 48-51

Gigerenzer G: Der unmündige Patient; in: Der laufende Schwachsinn; hrsg. v. Michel KM, Karsunke I, u.a.; Rowohlt, Berlin 2001, 1-9

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ (2007): Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 18 1133-1144

Grossman SA, Piantadosi S, Covahey C (1994): Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families? J Clin Oncol 12 2211-2215

Grulke N (2005): Rolle der Arzt-Patienten-Beziehung oft verkannt. INlFolOnkologie 8 266-267

Gundermann C, La Rosée P, Hartmann M (2010): Krankheitskosten in der Onkologie im internationalen Vergleich. Onkologe 16 964-971

Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leighl N, MacLeod C, Tattersall MH (2005): Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. J Clin Oncol 23 1278-1288

Hallowell N, Cooke S, Crawford G, Parker M, Lucasson A (2008): Healthcare professionals' and researchers' understanding of cancer genetics activities: a qualitative interview study. J Med Ethics 35 113-119

Halman L: International Comparisons of Values; in: Gene Technology and the Public. An Interdisciplinary Perspective; hrsg. v. Lundin S, Ideland M. Nordic Academic Press, Lund 1997, 129-144

Harkness J (2005): Patient involvement: a vital principle for patient-centred health care. World Hosp Health Serv 41 12-16

Hedgecoe AM (2005): At the point at which you can do something about it, then it becomes more relevant: informed consent in the pharmacogenetic clinic. Soc Sci Med 61 1201-1210

Hedgecoe AM (2006): Context, ethics and pharmacogenetics. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci 37 566-582

Henneman L, Timmermans DR, Van Der Wal G (2006): Public attitudes toward genetic testing: perceived benefits and objections. Genet Test 10 139-145

Heyers J (2009): Prädiktive Gesundheitsinformationen. Persönlichkeitsrechte und Drittinteressen. MedR 27 507-512

Hildt E: Autonomie in der biomedizinischen Ethik Genetische Diagnostik und selbstbestimmte Lebensgestaltung. Campus Verlag, Frankfurt/M 2006

Hölzel D, Eckel R, Engel J (2009): Metastasierung beim kolorektalen Karzinom Häufigkeiten, Prognose und Folgerungen. Chirurg 80 331-340

Hölzel D, Engel J, Kunath H (2002): Früherkennung. Definitionen und Anforderungen für die Gradwanderung zwischen Nutzen und Schaden. Onkologe 8 1030-1039

Holm S (1995): Not just autonomy - the principles of american biomedical ethics. J Med Ethics 21 332-338

Hopf C : Qualitative Interviews - ein Überblick; in: Qualitative Forschung; hrsg. v. Flick U, Kardoff E, Steinke I; 2. Auflage; Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbeck bei Hamburg 2003, 349-360

Hopkins MM, Ibarreta D, Gaisser S, Enzing CM, Ryan J, Martin PA, Lewis G, Detmar S, van den Akker-van Marle ME, Hedgecoe AM (2006): Putting pharmacogenetics into practice. Nat Biotechnol 24 403-410

Huang RS, Ratain MJ (2009): Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents. CA Cancer J Clin 59 42-55

Hüsing B, Hartig J, Bührlen B, Reiß T, Gaisser S: Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Zukunftsreport. Büro für Technikfolgeabschätzung beim Deutschen Bundestag Arbeitsbericht Nr. 126, Berlin 2008

Hüsing B (2010): Individualised medicine – potentials and need for action. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 104 727–731

Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U: Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des

Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Robert Koch Institut, Berlin 2010

Jehle E, Bokemeyer C, Brand E, Budach W, Buntrock M, Burkart C, Eisold H, Greschniok A, Grund K-E, Günther E: Kolonkarzinom Rektumkarzinom Analkarzinom. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen, Tübingen 2003

Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC (2001): Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. Lancet 358 1772-1777

Junginger T, Hermanek P, Klimpfinger M: Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts I. Springer Verlag, Berlin 2002

Junginger T, Kneist W, Borschitz T (2004): Totale Mesorektumexzision kann urogenitale Dysfunktionen vermeiden. Dtsches Arztebl 101 3110

Junker A (2010): Klassifikation maligner Tumoren. Unverzichtbares Nachschlagewerk. Dtsches Arztebl 107 866

Khoury MJ (2010): Dealing with the evidence dilemma in genomics and personalized medicine. Clin Pharmacol Ther 87 635-638

Khoury MJ, Berg A, Coates R, Evans J, Teutsch SM, Bradley LA (2008): The evidence dilemma in genomic medicine. Health Aff (Millwood) 27 1600-1611

Kim IJ, Lim SB, Kang HC, Chang HJ, Ahn SA, Park HW, Jang SG, Park JH, Kim DY, Jung KH (2007): Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. Dis Colon Rectum 50 1342-1353

Kipke R: Mensch und Person. Der Begriff der Person in der Bioethik und die Frage nach dem Lebensrecht aller Menschen. Logos Verlag, Berlin 2001

Klemperer D: Wie Ärzte und Patienten Entscheidungen treffen. Konzepte der Arzt-Patienten-Kommunikation. Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung. Berlin 2003

Kollek R: Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen: Anspruch und Wirklichkeit der "individualisierten Therapie. Nomos, Baden-Baden 2004

Kollek R, Lemke T: Der medizinische Blick in die Zukunft. Gesellschaftliche Implikationen prädiktiver Gentests. Campus Verlag, Frankfurt/M. 2008

Koscielny S (2008): Critical review of microarray-based prognostic tests and trials in breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 20 47-50

Kowal S, O´Connell DC: Zur Transkription von Gesprächen; in: Qualitative Forschung; hrsg. v. Flick U, Kardoff E, Steinke I; 2. Auflage; Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbeck bei Hamburg 2003, 437–447

Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Berlin 2008

Kunz G (2010): Use of a genomic Tests (MammaPrint TM) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. Gynecol Oncol 283 597-602

Lehmann C, Koch U, Mehnert A (2009): Die Bedeutung der Arzt−Patient−Kommunikation für die psychische Belastung und die Inanspruchnahme von Unterstützungsangeboten bei

Krebspatienten. Ein Literaturüberblick über den gegenwärtigen Forschungsstand. Psychother Psychosom Med Psychol 59 3-27

Leighl NB, Shepherd HL, Butow PN, Clarke SJ, McJannett M, Beale PJ, Wilcken NR, Moore MJ, Chen EX, Goldstein D, Horvath L, Knox JJ (2011): Supporting Treatment Decision Making in Advanced Cancer: A Randomized Trial of a Decision Aid for Patients With Advanced Colorectal Cancer Considering Chemotherapy. J Clin Oncol 15 2077-2084

Leischner H: Onkologie: Basics. Elsevier, München 2007

Li X, Quigg RJ, Zhou J,Gu W, Nagesh Rao P, Reed EF (2008): Clinical utility of microarrays: current status, existing challenges and future outlook. Curr Genomics 9 466-474

Lichtenthaeler C: Der Eid des Hippokrates - Ursprung und Bedeutung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1984

Liersch T, Rothe H, Ghadimi BM, Becker H (2009a): Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Ansätze zur Individualisierung. Chirurg 80 281-293

Liersch T, Grade M, Gaedcke J, Varma S, Difilippantonio MJ, Langer C, Hess CF, Becker H, Ried T, Ghadimi BM (2009 b): Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: correlation of a gene expression-based response signature with recurrence. Cancer Genet Cytogenet 190 57-65

Liersch T, Gaedcke J, Grade M, Sprenger T, Conradi L, Becker H, Ghadimi BM (2010): Molekulare Marker zur Responseprädiktion beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Onkologe 16 779-788

Liggett SB (2001): Pharmacogenetic applications of the Human Genome project. Nat Med 7 281-283

Lindpaintner K (2002): Pharmacogenetics and the future of medical practice. Br J Clin Pharmacol 54 221-230

Loh A, Simon D, Rockenbauch K, Härter M (2006): Partizipative Entscheidungsfindung – Stellenwert und Verbreitung in der medizinischen Ausbildung. Z Med Psychol 15 87-92

Loh A, Simon D, Bieber C, Eich W, Härter M (2007a): Patient and citizen participation in German health care - current state and future perspectives. ZaeFQ 101 229-235

Loh A, Simon D (2007b): Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen. Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. Dtsch Arztebl 104 1483-1488

Lunshof JE (2006): Personalized medicine: new perspectives – new ethics? Personalized Medicine 3 187-194

Lunshof JE, Bobe J, Aach J, Angrist M, Thakuria JV, Vorhaus DB, Hoehe MR, Chiurch GM (2010): Personal genomes in progress: from human genome project to personal genome project. Dialogues Clin Neurosci 12 47-60

Magic Z, Radulovic S, Brankovic-Magic M (2007): cDNA microarrays: identification of gene signatures and their application in clinical practice. J BUON 12 39-44

Marckmann G (2000): Was ist eigentlich prinzipienorientierte Medizinethik? Arztebl Baden Wurtt 12 71-74

Marckmann G, Wiesing U: Ethische Konflikte in der onkologischen Forschung am Menschen; in: Ethische Aspekte der onkologischen Forschung; hrsg. v. Marckmann G, Meran JG. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2007

Marshall E (2004): Getting the noise out of gene arrays. Science 306 630-631

Marx-Stölting L: Pharmakogenetik und Pharmakogentests Biologische, wissenschaftstheoretische und ethische Aspekte des Umgangs mit genetischen Variationen. LIT Verlag, Berlin 2007

Mayring P: Qualitative Inhaltsanalyse; in: Qualitative Forschung; hrsg. v. Flick U, Kardoff E, Steinke I; 2. Auflage; Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbeck bei Hamburg 2003, 468-475

Mayring P: Qualitative Inhaltsanalyse Grundlagen und Techniken. 9.Auflage; Beltz Verlag, Weinheim 2007

McCarty CA, Garber A, Reeser JC, Fost NC (2011): Study newsletters, community and ethics advisory boards, and focus group discussions provide ongoing feedback for a large biobank. Am J Med Genet A 155 737-741

Meyer UA (2004): Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet 5 669-676

Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Schrag D, Ayanian JZ, O'Connell MJ, Weeks JC, Mayer RJ, Willett CG (2004): Impact of hospital procedure volume on surgical operation and long-term outcomes in high-risk curatively resected rectal cancer: findings from the Intergroup 0114 Study. J Clin Oncol 22 166-174

Michiels S, Koscielny S, Hill C (2007): Interpretation of microarray data in cancer. Br J Cancer 96 1155-1158

Midgley RS, Kerr DJ (2000): ABC of colorectal cancer: adjuvant therapy. Bmj 321 1208-1211

Midgley RS, Yanagisawa Y, Kerr DJ (2009): Evolution of nonsurgical therapy for colorectal cancer. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 6 108-120

Moutel G, Duchange N, Raffi F, Sharara LI, Theodorou I, Noel V, de Montgolfier S, Callies I, Bricaire F, Herve C (2005): Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients. Eur J Hum Genet 13 1055-1062

Newman W, Blackhall FH: Principles of Cancer Treatment; in: Pharmacogenetics: Making Cancer Treatment Safer and More Effective; hrsg. v. Newmann W; Springer Verlag, Heidelberg 2010, 1-10

Nida-Rümelin J: Theoretische und angwandte Ethik: Paradigmen, Begründungen, Bereiche; in: Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierug. Ein Handbuch; hrsg. v. Nida-Rümelin J; 2. Auflage; Kröner, Stuttgart 2005, 2-87

Nowotny H, Scott P, Gibbons M: Re-Thinking Science. Knowledge and the Public in an age of Uncertainty. Polity Press, Cambridge 2001

Nuffield Council on Bioethics: Pharmacogenetics ethical issues. London, 2003

Nuffield Council on Bioethics: Medical profiling and online medicine: The ethics of ‘personalised healthcare’ in a consumer age. London, 2010

Oberthuer A, Hero B, Berthold F, Juraeva D, Faldum A, Kahlert Y, Asgharzadeh S, Seeger R, Scaruffi P, Tonini GP (2010): Prognostic impact of gene expression-based classification for neuroblastoma. J Clin Oncol 28 3506-3515

O´Connell DC, Kowal S: Basic principles of transkription; in: Rethinking methods in psychology; hrsg. v. Smith JA, Harre´ Rand L u.a.; Sage, London 1995, 93-105

Ogden J, Fuks K, Gardner M, Johnson S, McLean M, Martin P, Shah R (2002): Doctors expressions of uncertainty and patient confidence. Patient Educ Couns 48 171-176

O´Neil BH, Tepper JE (2007): Current options for the management of rectal cancer. Curr Treat Options Oncol 8 331-338

Pewsner D, Bleuer JP, Bucher HC, Battaglia M, Jüni P, Egger M (2001): Der Intuition auf der Spur? Das Bayes'sche Theorem und die Diagnostik in der Grundversorgung. Schweiz Med Forum 3 41-45

Quante M, Vieth A: Welche Prinzipien braucht die Medizinethik? Vom Ansatz von Beauchamp und Childress; in: Bioethik: Eine Einführung; hrsg. v. Düwell M und Steigleder K; Suhrkamp Taschenbuch Wissenschaften, Frankfurt am Main 2003, 136-151

Rauprich O: Prinzipien in der Biomedizin - Zur Einführung; in: Prinzipienethik in der Biomedizin. Moralphilosopie in der medizinischen Praxis; hrsg. v. Rauprich O und Steger F; Campus Verlag, Frankfut/M. 2005**,** 11-47

Rawls J: Eine Theorie der Gerechtigkeit. 4. Auflage; Suhrkamp Verlag, Frakfurt/Main 1988

Ray T (2009): St. Gallen's Recommendations May Impact Adoption of Leading Breast Cancer Genetic Tests. Pharmacogenomics Reporter 4

Reitz D: Die ethische Beurteilung der Präimplantationsdiagnostik aus der Perspektive der Prinzipienethik (Tom L. Beuachamp/James F Childress) und der feministischen Ethik (Suan Sherwin) Med. Diss. Marburg 2007

Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL, Theisen J, Mages J, Becker K, Nekarda H, Rosenberg R, Janssen KP, Siewert JR (2008): Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 6 53-61

Rippe KP, Bachmann A, Faisst K, Oggier W, Pauli-Magnus C, Probst-Hensch N, Völger M: Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. Zentrum für Technologiefolgeabschätzung, Bern 2004

Rockenbauch K, Geister C, Appel C (2009): PatientInnenbeteiligung aus ÄrztInnensicht - eine qualitative Studie. Psychother Psych Med 60 156-163

Rösch W: Gastroenterologie; in: Innere Medizin. Duale Reihe; hrsg. v. Bob A, Bob K; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009**,** 445-572

Rogausch A, Prause D, Schallenberg A, Brockmöller Jürgen, Himmel W (2006): Patients' and physicians' perspectives on pharmacogenetic testing. Pharmacogenomics 7 49-59

Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray MJA, Haynes BR, Richardson SW (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn´t. BMJ 312 71-21

Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E (2009): Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. J Natl Cancer Inst 101 1543-1552

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351 1731-1740

Scarano N: Metaethik ein systemischer Überblick; in: Handbuch Ethik; hrsg. v. Düwell M, Hübenthal C u.a.; 2. Auflage; Metzler, Stuttgart 2002, 25-35

Schade C, Christoffel G, Glowatz H, Schutz A (2007): Genexpressionsanalyse – Vollautomatische RNA-Aufreinigung mittels Spinsäulen. BIOspektrum 13 526-528

Schäfer C, Dietl B, Koelbl O (2007): "Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom. Nutzen der Chemotherapie bei präoperativer Radiotherapie." Onkologe 13 271-274

Schicktanz S: Organlieferant Tier? Medizin- und Tierethische Probleme der Xenotransplantation. Campus, Frankfurt am Main 2002

Schicktanz S, Schildmann J (2009): Medizinethik und Empirie Standortbestimmungen eines spannungsreichen Verhätnisses. Ethik Med 21 183-186

Schmidt: Analyse von Leitfadeninterviews; in: Qualitative Forschung; hrsg. v. Flick U, Kardoff E, Steinke I; 2. Auflage; Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbeck bei Hamburg 2003, 447-456

Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A (2008): "S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII) S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008." Z Gastroenterol 46 1-73

Schmitz D, Wiesing U (2005): Genetische Analysen an Arbeitnehmern. Brauchen wir eine gesetzliche Regelung? Ethik Med 17 114-126

Schneider A, Löwe B, Barie S, Joos S, Engeser P, Szecsenyi J (2010): How do primary care doctors deal with uncertainty in making diagnostic decisions? The development of the ‘Dealing with Uncertainty Questionnaire’. J Eval Clin Pract 16 431-437

Schober D (2002): Microarrays, Genexpressionsanalyse und Bioinformatik. BIOspektrum 8 307-310

Schöne-Seifert B: Medizinethik; in: Angewandte Ethik. Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch; hrsg. v. Nida-Rümelin J; 2. Auflage; Kröner, Stuttgart 2005, 691-803

Schramme T : Bioethik. Campus Verlag, Frankfurt am Main 2002

Selting M, Auer P, Barden B, Bergmann J, Couper-Kuhlen E, Günthner S, Meier C, Quasthoff U, Schlobinski P, Uhmann S: Gesprächsanalytische Transkripstionssystem (GAT)

Shahrokni A, Rajebi MR, Saif MW (2009): Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma? Clin Colorectal Cancer 8 231-234

Simon D, Harter M (2009): Grundlagen der Partizipativen Entscheidungsfindung und Umsetzungsmoglichkeiten im Rahmen der Selbsthilfe. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 52 86-91

Simon D, Schorr G, Wirtz M, Vodermaier A, Caspari C, Neuner B, Spies C, Krones T, Keller H, Edwards A, Loh A, Härter M (2006): Development and first validation of the shared decisionmaking questionnaire. Pat Educ Counc 63 319-327

Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM (1990): Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. Bmj 300 1458-1460

Sprenger T, Rothe H, Jung K, Christiansen H, Conradi LC, Ghadimi BM, Becker H, Liersch T (2010): Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: do we have indications for individual risk stratification? World J Surg Oncol 8 27

Steiner M, Seule M, Steiner B, Bauer I, Freund M, Kohne CH, Schuff-Werner P (2005): 5-Fluorouracil/irinotecan induced lethal toxicity as a result of a combined pharmacogenetic syndrome: report of a case. J Clin Pathol 58 553-555

Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ, van Tinteren H, van't Veer LJ, Rodenhuis S (2010): The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 119 551-558

Strech D (2005): Der Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und das Vertrauen in die Medizin. Ethische und wissenschaftstheoretische Aspekte einer Evidenz-basierten Medizin am Beispiel der Krebsfrüherkrennung. Ethik Med 17 103-113

Strong C (2000): Specified Principlism: What is it, and does it really resolve Cases better than Casuistry? J Med Philos 25 323-341

Suarez-Almazor ME (2004): Patient-physician communication. Curr Opin Rheumatol 16 91-95

Subramanian J, Simon R (2010): Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use?" J Natl Cancer Inst 102 464-474

The National Commission for the Protection Of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Department of Health, Education, and Welfare, Publication No. (OS) 78-0012, Washington D.C.1978

Thorne SE, Bultz BD, Baile WF (2005): Is there a cost to poor communication in cancer care?: a critical review of the literature. Psychooncology 14 875-884

Travado L, Grassi L, Gil F, Ventura C, Martins C (2005): Physician-patient communication among Southern European cancer physicians: the influence of psychosocial orientation and burnout. Psychooncology 14 661-670

Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, Haustermans K, Maingon P, Overgaard J, Pahlman L, Quirke P (2009): Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). Radiother Oncol 92 148-163

van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse H L, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT (2002): Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415 530-536

Velenik V, Oblak I, Anderluh F (2010): Long-term results from a randomized phase II trial of neoadjuvant combined-modality therapy for locally advanced rectal cancer. Radiat Oncol 5 88

Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA (2001): The sequence of the human genome. Science 291 1304-1351

Vieth A (2010): Rezension: Tom L. Beauchamp, James F. Childress (2009) Principles of Biomedical Ethics. 6. Auflage. Ethik Med 22 171-173

Vodermaier A, Caspari C, Wang L, Koehm J, Ditsch N, Untch M (2011): How and for whom are decision aids effective? Long-term psychological outcome of a randomized controlled trial in women with newly diagnosed breast cancer. Health Psychol 30 12-19

Vossenkuhl W: Gegen den eigenen Willen. Die Ethik des Paternalismus. Zitiert nach Inhaltsangabe des Vortrages (gehalten 16.08.2009) in: Südwestrundfunk SWR2AULA – Manuskriptdienst, Baden-Baden

Wackerbarth SB, Tarasenko YN, Joyce JM, Haist SA (2007): Physician colorectal cancer screening recommendations: an examination based on informed decision making. Patient Educ Couns 66 43-50

Wade J, Donovan JL, Lane JA, Neal DE, Hamdy FC (2009): It's not just what you say, it's also how you say it: opening the 'black box' of informed consent appointments in randomised controlled trials. Soc Sci Med 68 2018-2028

Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Yamamoto Y, Shirane M, Muto T (2006): Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. Cancer Res 66 3370-3374

Wiesemann C, Biller-Andorno N, Frewer A: Forschung am Menschen; in: Medizinethik für die neue AO; hrsg. v. Wiesemann C, Biller-Andorno N, u.a.; Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 97-108

Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A, Dahiya S, Habin K, Bernards R, Haber DA (2008): "Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort." Clin Cancer Res 14 2988-2993

Wolf HP: Arzt und Patient; in: Medizin und Ethik; hrsg.v. Sass H-M; Reclam, Stuttgart 1989, 184-211

World Medical Association (1997): Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. JAMA 277 925-926

Young A, Topham C, Moore J, Turner J, Wardle J, Downes M, Evans V, Kay S (1999): A patient preference study comparing raltitrexed ('Tomudex') and bolus or infusional 5-fluorouracil regimens in advanced colorectal cancer: influence of side-effects and administration attributes. Eur J Cancer Care (Engl) 8 154-161

Zhang L, Wang D, Jiang W, Edwards D, Qiu W, Barroilhet LM, Rho JH, Jin L, Seethappan V, Vitonis A (2010): Activated networking of platelet activating factor receptor and FAK/STAT1 induces malignant potential in BRCA1-mutant at-risk ovarian epithelium. Reprod Biol Endocrinol 8 74

DANKSAGUNG

Ich danke allen Mitarbeitern der KFO 179. Im Besonderen danke ich den Mitarbeitern, die sich mir für die Durchführung der Interviews zur Verfügung stellten und Herrn Prof. Dr. Michael Ghadimi, der sich in großem Maße für die Zusammenarbeit des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität Göttingen mit der KFO 179 einsetzte.

Ich danke Frau Prof. Dr. Silke Schicktanz für die geduldige und beständige Betreuung meiner Dissertationsarbeit sowie den Mitarbeitern des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin, die mich bei der Umsetzung meiner Arbeit unterstützen.

LEBENSLAUF

Am 18.09.1985 wurde ich in Kiel, Schleswig-Holstein, geboren, wo mein Vater zu dieser Zeit als Marineoffizier tätig war. 1990 zog unsere Familie aufgrund einer Versetzung meines Vaters auf Dauer nach Wilhelmshaven um. Nach 4 Grundschuljahren wechselte ich 1996 zur Franziskusschule, einer damals in Niedersachsen typischen „Orientierungsstufe“, welche die Jahrgänge 5 und 6 umfasste. Ab 1998 besuchte ich dann die Cäcilienschule, ein privates Gymnasium in kirchlicher Trägerschaft. Im Sommer 2002 nahm ich an einem 11-monatigen USA-Schüleraustauschprogramm von „Youth for Understanding“ (YfU) teil. In Pleasant Grove, Utah besuchte ich die 12. Klasse der High-School. Auch nach meiner Rückkehr aus den USA blieb ich meiner Austauschorganisation „YfU“ sehr stark verbunden, indem ich ehrenamtlich Nachbereitungstreffen für ehemalige deutsche Austauschschüler und Orientierungsseminare für internationale Schüler in Deutschland organisierte und auch vor Ort als „Teamer“ betreute. Im Frühjahr 2005 legte ich meine Abiturprüfungen in den Leistungskursen Englisch und Politik sowie in den weiteren Prüfungsfächern Chemie und katholische Religion ab.

Nachdem ich meinen Grundwehrdienst als Sanitäter absolviert hatte, schrieb ich mich im April 2006 an der Universität Göttingen für das Studienfach Humanmedizin ein. Im Frühjahr 2008 legte ich meine Physikumsprüfung und im November 2012 mein 2. Staatsexamen ab.

Im Herbst 2008 begann ich meine Promotion in der Abteilung für Ethik und Geschichte der Medizin der Universitätsmedizin Göttingen unter der Anleitung von Frau Prof. Dr. Schicktanz. Seit dem 01. Mai 2013 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen tätig.

Ich lebe mit meiner Frau und unserem 2 Jahre alten Sohn in Göttingen.