

## 4. Lesmüller-Vorlesung

am 11. Juli 2001 im Buchner Hörsaal der Ludwig-Maximilians-Universität  
Department für Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung  
Butenandtstraße 5 - 13, München

### **Biologie im Spannungsfeld zwischen Fortschritt und Angst: Eine Herausforderung auch für uns Apotheker**

*Prof. Dr. Theodor Dingermann*

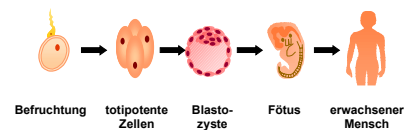
Ich habe die Vorlesung unter das Thema "Biologie im Spannungsfeld zwischen Fortschritt und Angst: Eine Herausforderung auch für uns Apotheker" gestellt, da ich glaube, dass wir in unserem Gesundheitswesen an der Schwelle einer Zeit stehen, wo es für den Hilfe Suchenden immer schwerer wird, das nachzuvollziehen - das zu verstehen und dem schließlich auch zuzustimmen -, was auf der Basis aktuellen Wissens gemacht werden sollte, um optimal therapeutisch versorgt zu werden.

Ich glaube ferner, dass wir damit in unserem Gesundheitswesen an der Schwelle einer Zeit stehen, wo wir Apothekerinnen und Apotheker uns überlegen müssen, wie wir uns diesem Problem nähern und wie wir uns einbringen können und einbringen wollen, um an der Umsetzung des unaufhaltsamen Fortschritts teilzunehmen.

Beginnen möchte ich meinen Vortrag mit einem Zitat eines der berühmtesten Bürger Frankfurts - der Stadt, in der ich forsche und in der ich mich an der Ausbildung des pharmazeutischen Nachwuchses beteilige. In einem Lehrgedicht mit dem Titel "Die Metamorphosen der Pflanzen" aus dem Jahre 1798 schreibt Johann Wolfgang von Goethe:

"Alle Gestalten sind so ähnlich,  
und keine gleicht der anderen,  
Und so deutet das Chor  
auf ein geheimes Gesetz  
auf ein heiliges Räthsel".

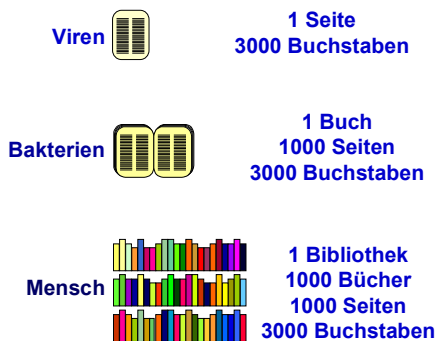
#### Wie wird der Mensch zum Menschen



Vor 10 Jahren fassten Biologen, Genetiker und Biochemiker den kühnen Entschluss, dieses Rätsel um die Gestalten endgültig zu lüften, das geheime Geisteswerk zu erforschen, das den Mensch zum Menschen macht und doch gleichzeitig so unterschiedliche Individuen schafft, wie sie heute hier bei dieser 4. Lesmüller-Vorlesung versammelt sind. Ein Unternehmen, das eine klare Vision, unerschrockenen Mut, eine solide finanzielle Basis und eine gehörige Portion Langmut erforderte.

Ich spreche vom Humanen Genom-Projekt, das in einem heroischen Kraftakt die vollständige Bauanleitung des Menschen, also sein komplettes Erbgut mit ca. 3 Milliarden Buchstaben entschlüsseln wollte. Dieses Projekt wurde gerade eben abgeschlossen.

Das Genom-Konsortium und die amerikanische Biotech-Firma Celera Genomics haben vor drei Monaten in den Top-Wissenschaftsjournalen Science und Nature simultan ihre Resultate publiziert.



Nachdem schon seit Jahren die Genome unzähliger Viren mit einer durchschnittlichen Kodierkapazität von einer Seite à 3000 Buchstaben bekannt waren, nachdem in den letzten Jahren mehr und mehr bakterielle Genome mit einer Kodierkapazität eines ganzen Buches à 1000 Seiten à 3000 Buchstaben entschlüsselt wurden, liegt nun der Bauplan des Menschen vor, der einer klassischen Bibliothek mit mehr als 1000 Bänden à 1000 Seiten à 3000 Buchstaben entspricht.

Ganze Heerscharen molekularer Exegeten werden sich in den kommenden Jahren darauf stürzen, die versteckten Botschaften in dieser genetischen Bibliothek zu entschlüsseln.

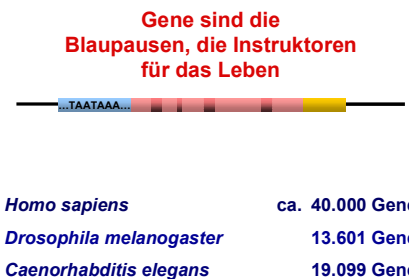
Für Biowissenschaftler werden Harry-Potter-Nächte anbrechen, wie es kürzlich mein Kollege Prof. Werner Müller-Esterl formulierte. Faszination, die immer schon die modernen Biowissenschaften begleitet hat, wird wieder einmal die Triebfeder unvorstellbar effizienten Forschens.

Und fast alles, was hinterfragt, erforscht und aufgeklärt wird, wird ausstrahlen auf den Menschen, wenn es darum geht, seine Gesundheit zu erhalten oder Krankheiten zu heilen.

Genomforschung wird zur Herausforderung für unser Gesundheitswesen. Genomforschung wird zur - für viele bisher nur in ihrem Unterbewusstsein wahrgenommenen - Hoffnung vor dem Hintergrund quälender Angst vor Krankheit und Leid. Nur deshalb ist die Gesellschaft bereit, Unsummen in diese Forschung zu investieren und Wissenschaftler mit immer neuen Programmen zu noch effizienterem Forschen zu animieren.

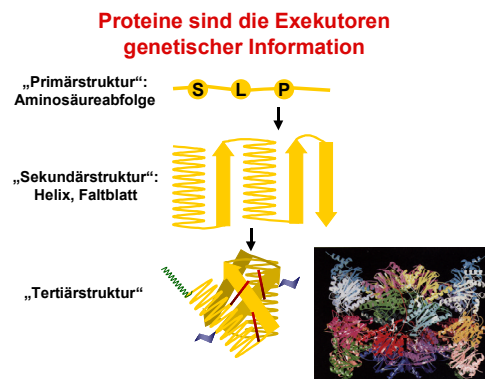
Zunächst werden sich diese Wissenschaftler nun den Passagen widmen, die die Pläne für Eiweißmoleküle, die Proteine, enthalten.

Hierbei handelt es sich um die Gene, die Instrukturen allen Lebens. Zählt man alle diese "kodierenden" Bereiche, die Gene, so kommt man auf eine erstaunlich - manche mögen sagen eine enttäuschend - geringe Zahl.



Knapp 40.000 Gene reichen offensichtlich aus, um das Baumaterial für einen Menschen zu beschreiben. Frühere Schätzungen lagen eher bei 100.000 - 150.000 Genen. Quantitativ hat also der Mensch offensichtlich kaum mehr als dreimal so viel zu bieten als die Fliege *Drosophila melanogaster* oder kaum mehr als doppelt so viel der Wurm *Caenorhabditis elegans*. Aber vielleicht überrascht Sie das ja gar nicht.

Wenn die Gene die Blaupausen, die Instrukturen für das Leben sind, dann sind die Proteine die Exekutoren, die ausführenden Werkzeuge.



Diese spalten und verknüpfen, funken und empfangen, löchern und dichten ab, leiten und iso-

lieren mit großer Präzision und faszinierender Anmut.

Kennt man erst die Form und Funktion dieser molekularen Maschinen, so kann man gezielte, rationale Strategien entwerfen, diese Apparate an- oder auszuschalten, zu verlangsamen oder zu beschleunigen, oder sie gar umzufunktionieren.

Die Stoffe, die an den Knöpfen und Hebeln der Proteinmaschinen drehen, sind Arzneimittel - Wirkstoffe, die hochschnellenden Blutdruck bändigen, wehmütige Stimmungen aufhellen oder unkontrolliertem Wachstum Einhalt gebieten.

Das Genomprojekt wird einen ungeahnten Schub bei der Entwicklung neuer, noch gezielter einsetzbarer - weil unter Hellsicht entwickelter Medikamente bewirken, die das heutige Arsenal an Therapien erweitern, verändern und umwälzen werden. Diese Zauberkugeln, meine Damen und Herren sind es, die uns in der ein oder anderen Weise alle hier und heute verbinden.

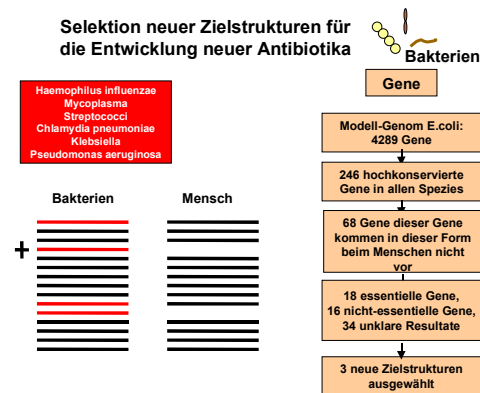
Während die Forschung ohne Atem zu holen dem Geheimnis des Lebens immer schneller und immer tiefer auf die Schliche kommt, werden die meisten von Ihnen, meine Damen und Herren, und mit Ihnen praktisch die ganze Gesellschaft zur Reaktion verdammt sein, die ganz unterschiedlich ausfallen wird.

- Ärztinnen und Ärzten werden immer neue Werkzeuge bereit gestellt werden, mit denen Krankheiten noch genauer charakterisiert und noch effizienter behandelt werden können.
- Apothekerinnen und Apotheker werden immer stärker das Gespräch mit den Patienten zu suchen haben, um die stetig komplexer werdenden Therapiestrategien zu erklären und die überforderten Patienten bei der therapeutischen Stange zu halten.
- Die Krankenkassen werden damit zu kämpfen haben, nicht dem immer stärker drohenden Konflikt zwischen Solidarität und dem meist unverschuldetem Risiko des Einzelpatienten zu erliegen.

- Und der Patient wird vor der schwierigen Frage stehen, einer Therapieoption, die er meist nicht einmal mehr ansatzweise versteht, seine Zustimmung zu geben oder die Zustimmung zu versagen - auf eigenes Risiko, mit unabsehbaren Konsequenzen.

Lassen Sie mich für Sie, liebe Studentinnen und Studenten und für Sie liebe Kolleginnen und Kollegen in der Praxis die Tür zur Forschung nur ein ganz klein wenig öffnen, Ihnen nicht mehr als eine Ahnung zu geben, von dem was da kommt, d.h. vom dem, mit dem wir uns intensiv beschäftigen müssen, wenn wir nicht riskieren wollen, dass wir - als Apothekerinnen und als Apotheker, als Arzneimittelfachleute, für die wir uns zu recht halten - intellektuell abgehängt werden.

Wirkstoffe werden auf ganz andere Weise entwickelt werden, als viele von uns das noch erlernt oder vielleicht sogar praktiziert haben. Rationalität, auf der Basis der Detailinformation, wird den Fortschritt bei den Arzneimitteln bringen. Und immer gilt es dabei, nicht nur wirksame sondern auch verträgliche Arzneimittel zu suchen und zu entwickeln. So wird sich die Strategie vollkommen ändern, wie am Beispiel der Antibiotika-Forschung deutlich wird.



Begann man früher mit der Suche nach Stoffen, die das Wachstum von Bakterien inhibierten, widmet man sich heute zunächst der Auswahl molekularer Ziel-Strukturen, den durch ganz bestimmte Gene kodierten so genannten Targets, gegen die man den Tot bringenden Wirk-

stoff entwickeln will. Geleitet wird diese Suche zunächst von Effizienz und Verträglichkeit, nicht primär von der Wirksamkeit.

Auf der Basis der Detailkenntnisse verschiedener bakterieller Genome ermittelt man zunächst die Gemeinsamkeiten dieser Genome, um einen Wirkstoff zu entwickeln, der in der Lage ist, unterschiedliche Bakterien gleichermaßen unschädlich zu machen. In unserem Beispiel, in dem das Genom des Darmbakteriums *Escherichia coli* mit den Genomen 6 anderer Mikroorganismen verglichen wird, können 246 Gene ausgemacht werden, die hochkonserviert in allen 7 Organismen vorkommen. Diese Gene werden dann verglichen mit dem menschlichen Genom, um sicherzustellen, dass ein Wirkstoff nicht etwa dem Menschen schadet. Verträglichkeit ist an dieser Stelle das primäre Ziel.

Das Ergebnis dieser Analyse: Von den 246 hochkonservierten bakteriellen Genen kommen 68 in dieser Form beim Menschen nicht vor - ideale Targets also, da Wirkstoffe gegen diese Zielstrukturen beim Menschen keine Andockstellen finden sollten.

Schließlich werden die verbliebenen Gene getestet, in wie weit sie für bakterielles Wachstum essentiell sind, d.h. in wie weit die Bakterien ohne diese Gene bzw. deren Protein-Produkte nicht überleben können. In unserem Beispiel sind das 18 Gene, mehr als genug, um sich an die Arbeit der Wirkstoffsuche zu machen.

So ist man gezwungen, noch einmal eine Endauswahl zu treffen, sich auf die besten Kandidaten zu konzentrieren, um schnell zum Ziel zu kommen und auf dem Markt bestehen zu können.

In unserem Beispiel wurden drei Gene ausgewählt, für deren Produkte die Suche nach einem hemmenden Wirkstoff begonnen werden kann. Was folgt, ist klassische Wirkstoffentwicklung, allerdings mit einer gewissen Sicherheit, nach einem Breitbandantibiotikum mit guter Verträglichkeit zu suchen.

Noch ist es eine Vision, bald jedoch Realität und Routine:

Der Blick auf die genetische Konstitution eines Patienten wird bald ebenso selbstverständlich, wie die Messung des Blutdrucks oder die Bestimmung des BMIs (der hoffentlich akzeptablen Proportion zwischen Gewicht und Größe), die Erhebung eines Blutbilds oder der Blick auf den Röntgenfilm.

Dabei ist der Zusammenhang zwischen Krankheiten und genetischer Konstitution seit langem klar. Der Zustand von Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen erklärt das Auftreten eines Tumors. Und der Funktionsverlust eines Ionenkanals durch die Deletion einer einzigen Aminosäure ist die Ursache für die Mukoviszidose, einer der häufigsten Erbkrankheiten unter uns Kaukasiern.

In der Tat hat jede Krankheit ein genetisches Korrelat, das man entweder - wie im Falle der Erbkrankheiten - mit in die Wiege gelegt bekommen hat, oder das man in gewissem Maße verschuldet oder unverschuldet erworben hat.

Viel weniger bekannt - dabei doch ebenso selbstverständlich - ist das genetische Korrelat der Arzneimittelwirksamkeit und der Arzneimittelverträglichkeit.

Dieser Zusammenhang wurde deshalb bisher nicht gesehen oder nicht beachtet, da er kaum nachweisbar war. Dies wird sich ändern, denn Werkzeuge liegen bereit, im therapeutischen Vorfeld diese wichtigen Fragen zu klären.

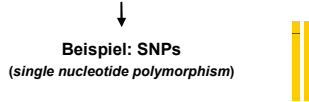
Zwei Fragen werden die Therapieentscheidung in Zukunft beeinflussen:

- Welches Medikament ist für die Behandlung der diagnostizierten Erkrankung angemessen?
- Ist das Medikament bei dem konkreten Patienten wirksam und wird es von dem Patienten vertragen?

### Mutationen vs. Polymorphismen

Mutationen sind Krankheits-relevant

Polymorphismen sind Arzneimittel-relevant

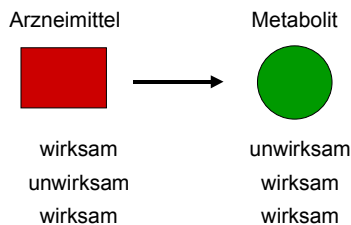


Sprechen wir im Falle von Krankheitsrelevanten genetischen Veränderungen von Mutationen, da sie sich unmittelbar auf die Gesundheit des Menschen auswirken und somit in ihrer Auswirkung unmittelbar erkannt werden, so sprechen wir bei Arzneimittelrelevanten genetischen Veränderungen von Polymorphismen. Diese sind oft viel subtiler, in dem sie nur einen einzigen Buchstaben im Genom betreffen.

Wir bezeichnen derartige Mutationen als SNP, den single nucleotide polymorphisms

Für eine gute Therapie können derartige Genveränderungen entscheidend sein. Ein Beispiel mag dies verdeutlichen: Arzneimittel werden in aller Regel im Körper chemisch umgewandelt, metabolisiert, wie wir sagen - u.a. auch, um sie für die Ausscheidung vorzubereiten. Dabei ist alles denkbar, was die Wirksamkeit betrifft.

### Arzneimittel werden metabolisiert

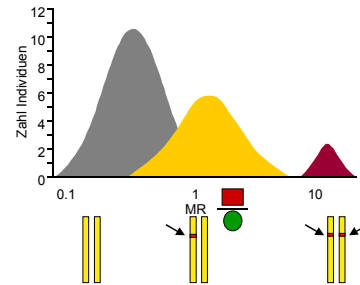


Der Arzneistoff kann alleine wirksam sein und der Metabolit unwirksam, der Metabolit kann wirksam sein und das Arzneimittel unwirksam - wir sprechen dann von einem Prodrug - oder beide Formen können wirksam sein.

Bei diesem komplexen Szenario kann man sich vorstellen, dass eine gute Wirksamkeit und eine

gute Verträglichkeit nur dann sichergestellt sind, wenn alle Menschen das Arzneimittel im Sinne der Metabolisierung mehr oder weniger gleich behandeln. Das ist aber keineswegs der Fall.

### Spartein-Metabolismus (CYP2D6)



Im Falle des so genannten Spartein-Metabolismus, der durch ein Enzym gesteuert wird, das die Fachleute liebevoll CYP2D6 rufen, unterscheiden wir schnelle Metabolisierer, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Einnahme des Medikamentes wenig Wirkstoff und statt dessen viel Metabolit in ihrem Blut zirkulieren haben, von langsamen Metabolisierern, bei denen genau umgekehrt nach wie vor viel Wirkstoff und nur ganz wenig Metabolit vorliegt.

Ja, schauen wir genau hin, dann können wir auch "intermediäre Metabolisierer" ausmachen. Bei denen geht alles etwas langsamer, aber es geht! Und der Grund liegt in den Genen.

Bei den schnellen Metabolisierern scheint alles in Ordnung zu sein.

Die intermediären Metabolisierer haben eine Mutation - einen SNP - in einem der beiden homologen Chromosomen, weshalb nur eine Metabolisierungsmaschine funktionstüchtig ist. Dadurch verlangsamt sich der wichtige Prozess des Arzneimittel Um- und Abbaus deutlich.

Und bei den langsamen Metabolisierern befindet sich ein relevanter Defekt auf beiden Chromosomen. Praktisch nichts geht mehr!

Ein Polymorphismus, in einem Gen, in einem oder in beiden Chromosomen legt also die Eigenschaft fest, wie schnell wir die Modell-Substanz Spartein metabolisieren können.

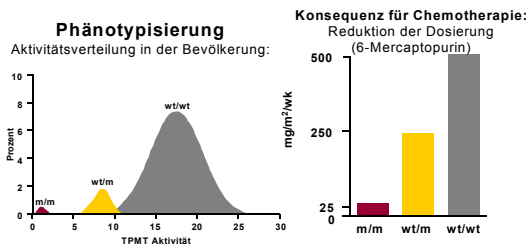
### Klinisch relevante Substrate für CYP2D6

nach Linder et al (1997) Clin Chem 43:254-266

<p><b>Antiarrhythmika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amiodaron</li> <li>Encainid</li> <li>Flecainid</li> <li>Mexilitin</li> <li>N-Propylamalin</li> <li>Propafenon</li> <li>Spartein</li> </ul> <p><b>Antidepressiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Imipramin</li> <li>Desimipramin</li> <li>Amitriptylin</li> <li>Nortriptylin</li> <li>Clomipramin</li> </ul>	<p><b>Beta-Blocker</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Propranolol</li> <li>Timolol</li> <li>Bufuralol</li> <li>Metoprolol</li> </ul> <p><b>Neuroleptika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perphenazin</li> <li>Thioridazin</li> </ul> <p><b>Anderere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Codein</li> <li>Debrisoquin</li> <li>Amphetamine (Ecstasy!)</li> <li>Indoramin</li> <li>Phenformin</li> </ul>
---	--

Und da das betroffenen Genprodukt nicht nur den obsoleten Wirkstoff Spartein metabolisiert sondern eine Vielzahl wichtiger anderer Arzneistoffe, darunter Antiarrhythmika, Betablocker, Antidepressiva, Neuroleptika und andere wichtige Medikamente, wird die Relevanz dieses einen genetischen Buchstabens augenblicklich deutlich. Denn alle, die nicht wie die Norm reagieren - und das sind bis zu 10 % der Bevölkerung - erfahren Nebenwirkungen unterschiedlicher Schweregrade, wenn sie ein solches Medikament einnehmen.

### TPMT Polymorphismus (Thiopurin-Methyltransferase)



Und geht es hier noch darum, ob ein Arzneimittel mehr oder weniger gut vertragen wird, so geht es bei dem so genannten TPMT-Polymorphismus - bei der Frage nach der Funktionstüchtigkeit des Metabolismuszyns Thiopurin-Methyltransferase - im ungünstigsten Fall um Leben oder Tod, - nicht etwa aufgrund einer schweren Krankheit, sondern aufgrund einer ganz bestimmten Therapie, der sich

schwer kranke Patienten unterziehen müssen. Auch hier gibt es schnelle, intermediäre und langsame Metabolisierer - je nach dem wie aktiv die Thiopurin-Methyltransferase bei dem jeweiligen Patienten arbeitet, jedoch mit ganz anderen Konsequenzen. Bleibt diese Mutation unentdeckt und wird ein langsamer Metabolisierer statt mit der für ihn angepassten Dosis von 5 % der Normaldosis oder ein intermediärer Metabolisierer mit der Hälfte der Dosis therapiert, die nur der schnelle Metabolisierer verträgt, befindet sich der Patient in akuter Lebensgefahr.

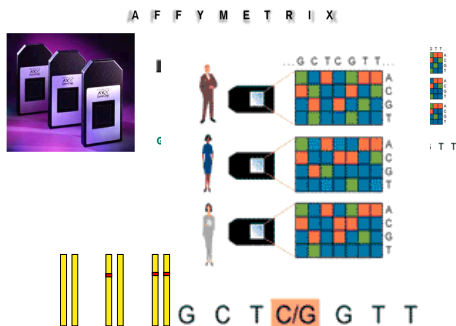
Wir können heute diese Veränderungen diagnostizieren, und in naher Zukunft wird dies routinemäßig möglich sein. Der Chip wird es richten. Die Frage ist, wollen wir das und können wir uns das leisten?

Aber lassen Sie mich diese Frage zurückstellen, um Ihnen eine weitere Konsequenz aus der Genomforschung zu schildern. Polymorphismen, die wir bisher als Wirkstoffrelevant charakterisiert haben, können unter ganz bestimmten Umständen auch Krankheitsrelevant werden. Das heißt, man kann genetische Zustände definieren und diagnostizieren, die als Vorstufen einer Krankheit anzusehen sind. So können wir nicht nur den genetischen Status "gesund" oder den genetischen Status "krank" diagnostizieren, sondern wir können auch den genetischen Status "gefährdet" erkennen. Dieser genetische Status "gefährdet" wird dann krankheitsrelevant, wenn der Mensch eine bestimmte andere Mutation erwirbt.

Auch hier hilft der Chip.

Sollte uns das interessieren, oder ist das akademische Spielerei? Ich meine, es sollte interessieren, und ich will das erklären.

Ich denke jeder der hier Anwesenden hat den Begriff "Brustkrebs-Gen" schon einmal gehört. Die Wissenschaftler bezeichnen dieses Gen als BRCA-Gen, eben das Brustkrebs-Gen.



Nimmt dieses Gene durch eine Mutation in der Graphik eine rote Farbe an, wird es gefährlich. Zwei rote Gene auf jeweils einem der homologen Chromosome bedeutet, dass die Patientin an Brustkrebs erkrankt ist. Ein rotes Gen zeigt an, dass diese Patientin mit einem hohen Risiko lebt, an Brustkrebs zu erkranken. Und tatsächlich - ca. 5 % der Brustkrebserkrankungen entstehen so, dass die Patientinnen mit einem genetischen Fehler in einem der beiden BRCA-Gene auf den beiden homologen Chromosomen geboren wurden.

Dabei handelt sich zwar nicht um eine Erbkrankheit, wohl aber um ein Erbrisiko. Fängt das zweite, intakte Gen auch eine Mutation ein, erkranken die Frauen an Brustkrebs.

Das bedeutet, dass Menschen, die bereits mit einer Mutation in einem der beiden BRCA-Gene geboren werden, ein viel größeres Risiko haben, - sie sind "gefährdeter" - an Brustkrebs zu erkranken als Menschen, die in all ihren Zellen zwei intakte BRCA-Gene tragen.

Dies ist nur ein Beispiel für die neuen Möglichkeiten der Diagnostik, die sich unmittelbar aus der Genomforschung ableiten.

Die Diagnostik der Postgenom-Ära beschränkt sich somit nicht mehr ausschließlich auf den Nachweis von Krankheiten, sondern immer mehr auch auf den Nachweis von Krankheitsrisiken.

Dies ist Chance und Risiko zugleich.

- Chance für die Patienten, die durch eine genaue Kenntnis von Krankheitsrisiken und Krankheitsursachen deutlich mehr Aussicht

auf Heilung oder Aussicht auf eine angemessene Behandlung - und damit auch auf Heilung - erwarten können, als ohne Diagnostik. Denn beispielsweise Krebs ist nur dann eine tödliche Krankheit, wenn er zu spät erkannt wurde. Krebs wird in aller Regel geheilt, wenn er sehr früh - z.B. nur als Anlage - diagnostiziert wird.

- Risiko für die Patienten, die durch falsche Rückschlüsse aus der Risikodiagnose oder durch falsche Ratschläge zu Konsequenzen getrieben werden, die völlig unangemessen sind. Berichte von prophylaktischen Brustamputation bei betroffenen Amerikanerinnen muten förmlich skurril an und können meines Erachtens nur verständnisloses Kopfschütteln hervorrufen.
- Aber auch Risiko für die Patienten, das leider darin besteht, dass diese Informationen missbraucht werden könnten. Dies wäre in jedem Fall schlimm. Besonders schlimm wäre der missbräuchliche Umgang jedoch mit Informationen zu Krankheitsveranlagungen, zu Krankheitsrisiken. Denn diese müssen ja nicht zwangsläufig in das fatale Ereignis münden. Sie machen nur ein solches Ereignis wahrscheinlicher, als im Falle des risikofreien Mitmenschen.
- Chance für Versicherungsträger, die auf der Basis einer möglichst genauen Diagnostik größte therapeutische Effizienz und umfangreichste Vorsorge erwarten können.
- Risiko für die Versicherungsträger, der vermeintlichen Verlockung zu erliegen, so genannte Risikopatienten aus der Solidargemeinschaft auszuschließen oder sie überproportional zu belasten.

Und seien dies nicht bereits der Probleme genug, füllt ganz aktuell eine Abkürzung die Schlagzeilen der Presse, die eine weitere Form der Diagnostik beschreibt: PID - die Präimplantationsdiagnostik.

Stand Diagnostik bisher für das Erkennen von Krankheiten, mag Diagnostik sich künftig verstärkt den Krankheitsrisiken widmen, so deutet sich mit der PID ein Verfahren an, das nicht nur das Potential besitzt, Krankheiten zu erken-

nen oder Krankheitsrisiken auszumachen, sondern das darüber hinaus die Möglichkeit zur Selektion bietet.

Nicht nur theoretisch eröffnet sich eine Möglichkeit, von der guten therapeutischen Praxis abzuweichen, manifeste Fehler zu korrigieren oder auf mögliche Risiken angemessen zu reagieren, sondern aus einer Kollektion in vitro erzeugter Embryos durch ausgeklügelte Diagnostik den vermeintlich besten Embryo auf Kosten vermeintlich unterlegener Embryos auszuwählen und nur diesem vermeintlich besseren Embryo eine Weiterentwicklung - das Weiterleben - im schützenden Uterus zu ermöglichen.

Vielleicht kann man ein solches Vorgehen verstehen und akzeptieren, wenn es um die Abwägung zwischen schwer krank und gesund geht. Zweifelsohne inakzeptabel ist ein solches Verfahren jedoch, wenn es um Kriterien geht, die klar jenseits von Krankheit und Gesundheit liegen. Was hier denkbar ist, erspare ich mir zu erläutern.

Auf Grund der geschilderten Risiken, die sicherlich nicht vollständig aufgezählt sind, gerät Diagnostik - und da sie sich unmittelbar aus der Genomforschung ableitet, auch die Genomforschung selbst - unter Verdacht. Im Bewusstsein der Gesellschaft scheinen die Chancen der Diagnostik gegenüber den Risiken der Diagnostik - und damit die Chancen der Genomforschung gegenüber den Risiken der Genomforschung - zurückzutreten. Und dies wird sich dramatisch für unser Gesundheitswesen auswirken. So besteht die reale Gefahr, dass durch den Fortschritt beim Erkenntnisgewinn biologischer Fakten und Zusammenhänge das Gesundheitssystem einen herben Rückschritt erfährt.

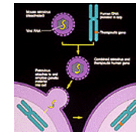
Dies, meine Damen und Herren, gilt es zu verhindern. Denn verweigert sich der Patient einer angemessenen Diagnostik, können effiziente Therapien erst gar nicht eingesetzt werden, da sie ein Höchstmaß an Detailkenntnissen voraussetzen.

### Konsequenzen aus den neuen Möglichkeiten und neuen Strategien

Forderung nach besserem Schutz der Patienten vor Missbrauch umfangreicher diagnostischer Daten.

↳ Schutz vor Diskriminierung und Ausschluss

- durch die Gesellschaft
- durch Arbeitgeber
- durch Versicherungsträger

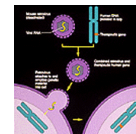


Die Forderung nach einem umfassenden Schutz der Patienten vor Missbrauch umfangreicher diagnostischer Daten, ist eine Forderung, die jetzt und nicht erst demnächst einzulösen ist. Der Schutz vor Diskriminierung und Ausschluss durch die Gesellschaft, durch den Arbeitgeber oder durch einen Versicherungsträger muss schnellstmöglich gesichert werden.

### Konsequenzen aus den neuen Möglichkeiten und neuen Strategien

Strenge Indikations- und strikte Verfahrensvorgaben bei der Anwendung der Präimplantationsdiagnostik,

- ↳
- um Selektion zu unterbinden
  - krankheitserkennende Diagnostik aber zu ermöglichen.



Und den Phantasien im Zusammenhang mit der Präimplantationsdiagnostik muss der Boden entzogen werden, in dem die Anwendung und die Verfahren detailliert geregelt werden, um auch dieses noch umstrittene Verfahren im Sinne krankheitserkennender Diagnostik einsetzen zu können.

Doch lassen Sie uns zu den Zauberkugeln, den Wirkstoffen zurückkehren. Da alle Krankheiten ein genetisches Korrelat besitzen, das sich in Biomolekülen manifestiert, die nicht mehr richtig oder die gar nicht mehr funktionieren, bestehen auch in Zukunft kaum andere Möglichkeiten, als diese Fehlfunktionen durch andere Moleküle - eben durch Arzneimittel - zu korrigieren oder zu ersetzen.

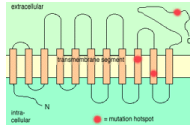


Arzneimittel und nichts anderes werden die Erfolgsstory der Medizin schreiben, auch - oder gerade auch - in der Postgenom-Ära. Unter Hellsicht entwickelte Wirkstoffe werden auch in Zukunft an den Knöpfen und Hebeln fehl-funktionierender Proteinmaschinen drehen, sie werden hochschnellenden Blutdruck bändigen, wehmütige Stimmungen aufhellen und unkontrolliertem Wachstum Einhalt gebieten.

### Konsequenzen aus neuen Erkenntnissen und neuen Strategien

Zugewinn einer enormen Fülle von Detailwissen über genetische Information und deren Realisierung

- Eine Vielzahl neuer Zielstrukturen für neue Medikamente
- Effizientere und gezieltere Behandlung bisher nicht heilbarer Krankheiten



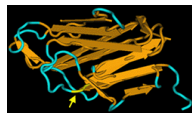
Und sie werden neue Indikationen erobern, und damit Krankheiten behandelbar machen, vor denen wir heute noch in vielen Fällen kapitulieren müssen.

Nach wie vor fehlen uns durchschlagende Therapieoptionen bei so wichtigen Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den fortgeschrittenen Stadien, Parkinson und Alzheimer, um nur einige wenige zu nennen.

### Konsequenzen aus neuen Erkenntnissen und neuen Strategien

Eine deutliche Ausweitung der Diagnostik hin zur Diagnostik von Krankheitsrisiken

- Erweiterung des Arzneimittelschatzes durch "Prophylaktika"



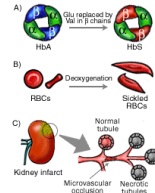
Und Arzneimittel werden immer stärker zur Krankheitsvorbeugung entwickelt werden,

weil wir Dank der Genomforschung in die Lage versetzt werden, Risiken viel konkreter zu definieren, als das bisher möglich

### Konsequenzen aus neuen Erkenntnissen und neuen Strategien

Möglichkeit der Identifizierung von Respondern und Non-Respondern

- Gezielterer Einsatz von Medikamenten
- Bessere, kostengünstigere und kürzere klinische Studien
- Kürzere Entwicklungszeiten für neue Wirkstoffe



war.

Arzneimittel lassen sich auch gezielter einsetzen, da im Vorfeld einer konkreten Arzneimitteltherapie Responder von Non-Respondern erkannt werden können.

Diese Möglichkeit wird auch die Entwicklung neuer Wirkstoffe revolutionieren, denn auch im Vorfeld klinischer Studien werden sich Non-Responder sicher aussondern lassen. Firmen, die dieses Know-how anbieten, schießen derzeit wie Pilze aus dem Boden.

### Konsequenzen aus neuen Erkenntnissen und neuen Strategien

Möglichkeit der Vorhersage unerwünschter Wirkungen bei bestimmten Patienten

- Steigerung des Sicherheitsprofils durch Einschränkung der Indikation für definierte Patientenkollektive

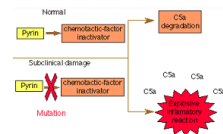


Schließlich werden die Medikamente der Post-Genom-Ära auch sicherer, da für den einzelnen Patienten die Risiken einer Arzneimitteltherapie immer klarer vorhersehbar werden.

## Konsequenzen aus neuen Erkenntnissen und neuen Strategien

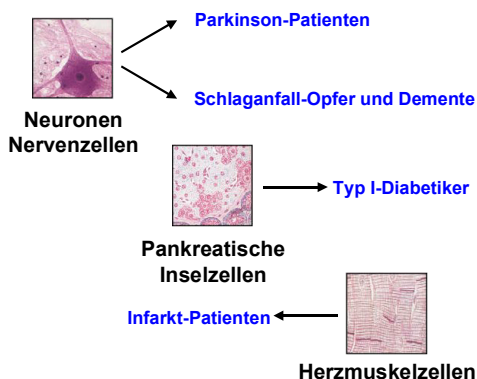
Wechsel vom

- "one size fits all"-Medikament zum
- "right drug, right dose, right patient"-Konzept



Wir werden uns verabschieden von der "one size fits all"-Ära zum "right drug, right dose, right patient"-Konzept.

Und wenn heute so viel über Stammzellen und deren noch ungestestetem Potential geredet wird, so behaupte ich, dass auch diese Therapeutika zu den Medikamenten zu zählen sind.



Denn sollten sich die aufgezeigten Verheißungen bewahrheiten, nach denen Stammzellen zu neuen Neuronen und Nervenzellen bei Parkinson-Patienten, Schlaganfallopfern und Demenzen zu Herzmuskelzellen bei Infarkt-Patienten oder zu pankreatischen Inselzellen bei Typ I-Diabetikern ausdifferenzieren lassen, dann werden diese Zellen vor ihrem Einsatz am Patienten in den Krankenhausapotheken landen, um von dort den Ärzten bereit gestellt zu werden. Stammzellen - wenn sie denn den Weg in die Klinik schaffen, wovon ich ausgehe - werden nicht nur wie Arzneimittel eingesetzt werden, sondern ihr Einsatz wird auch eine Logistik erfordern, wie sie auch heute bereits beim Einsatz anderer Biotechnologika erforderlich ist.

Noch einmal: Arzneimittel und nichts anderes werden die Erfolgsstory der Medizin schreiben

Vor diesem Hintergrund muss man sich schon wundern, um es moderat zu formulieren, dass gerade das Arzneimittel als Preistreiber unseres Gesundheitswesens ausgedeutet wurde und dessen Gebrauch einzuschränken in einigen Köpfen als wichtigstes Planziel im Rahmen dieses immer komplexer und teurer werdendes Gesundheitssystems definiert wurde. Und wenn man schon einmal beim Einsparen ist, dann kann man doch gleich auch noch die Apothekerschaft wegrationalisieren.

Die Kette oder gar das Internet sollen die Retter unseres Gesundheitssystems sein?

## Apothekerin und Apotheker

**Mittler  
zwischen**

**Fortschritt und Angst**

Welch verhängnisvoller Irrtum, meine Damen und Herren. Denn eben weil das Gesundheitswesen immer komplizierter, für den Laien immer abstrakter und für viele daher emotional immer weniger akzeptabel wird, brauchen wir dringender denn je den Arzneimittelfachmann, die Apothekerin und den Apotheker, auch als Mittler zwischen Fortschritt und Angst.

So ist die Genomforschung nicht nur eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen. Die Genomforschung ist gleichermaßen eine Herausforderung für unseren Berufsstand.

Fit machen und fit halten lautet die Forderung.

Natürlich werden die Konsequenzen der Genomforschung zu einer intellektuellen Herausforderung für jeden einzelnen Apotheker - für manchen vielleicht zu einer Überforderung. Strukturen und Strategien, die heute in den

Lehrbüchern stehen, werden in hoher Frequenz ergänzt durch Strukturen und Strategien, für die die Lehrbücher erst noch geschrieben werden müssen.

Zusätzlich werden wir Apotheker uns aber ganz entscheidend daran beteiligen können - ja müssen, wie ich meine -, unseren Kunden, den Patientinnen und Patienten zu erklären, welche Konsequenzen die vielen neuen Entwicklungen für sie haben. Warum sie letztlich doch wohl von diesen Entwicklungen profitieren werden, obwohl sie sich innerlich unglaublich fürchten.

Dies ist auch eine Variante von pharmaceutical Care oder Patienten-orientierter Pharmazie, vielleicht von Klinischer Pharmazie, von der heute im Berufsstand so viel die Rede ist.

Der Apotheker als Gesundheitsberater, als Vermittler zwischen Angst und Fortschritt, wird mehr gefragt sein, denn je.

Das ist die Herausforderung, die die Genomforschung an unseren Berufsstand stellt. Bekommen Sie, die hier anwesenden Kolleginnen und Kollegen, da nicht ein wenig feuchte Hände? Fühlen Sie sich fit, sich dieser Aufgabe, die die Gesellschaft Ihnen zugedacht hat, zu stellen?

- "Life long learning" wird harte Realität.
- "Life long learning" als Konsequenz der Genomforschung wird für uns zur Herausforderung.

Denn nur solange der weitläufig bekannte Slogan

### **"Fragen Sie Ihren Apotheker"**

nicht nur eine leere Phrase ist, sondern wirklich Sinn macht, wird man auf diese Profession nicht verzichten können.

Und unser Gesundheitswesen wird davon profitieren.

### **Vivat Pharmacia**

Zum Vortragenden:

Prof. Dr. Theodor Dingermann, geb. 1948. Studium der Pharmazie in Erlangen. Promotion 1980 im Fach Biochemie. Zweijähriger Postdoc-Aufenthalt an der Yale-University USA. 1987 Habilitation in den Fächern Biochemie und Molekularbiologie. 1990 Ruf auf eine C4-Professur an die Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a. M. Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bundesapothekerkammer und im Vorstand der Akademie für Pharmazeutische Fortbildung LAK Hessen. Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel“ und stellvertretender Vorsitzender des Ausschuss „Pharmazeutische Biologie“ der Arzneibuchkommission. Mitglied der Delegiertenversammlung der LAK Hessen. 1998 - 2000 Vizepräsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt. Von 1996 bis 1999 Vizepräsident und seit 2000 Präsident der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Professor Dr. rer. nat. Theo Dingermann

Institut für Pharmazeutische Biologie  
Biozentrum Niederursel  
Marie-Curie-Straße 9  
60439 Frankfurt

