

MEDIZIN DER ZUKUNFT – PRÄVENTIV, PRÄDIKTIV UND PERSONALISIERT?

Seit Kurzem bieten weltweit einige Dutzend Firmen – meist über das Internet – spezielle Untersuchungen des Erbguts für Privatpersonen an. Diese Tests sollen Aufschluss darüber geben, ob die betreffende Person ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für häufig vorkommende »Zivilisationskrankheiten« aufweist. Die Kenntnis ihres individuellen Risikos soll Risikopersonen dazu bewegen, vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen und Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen, um den Ausbruch der Krankheit ganz zu vermeiden oder ihren Verlauf günstig zu beeinflussen. Einer der prominentesten Anbieter, das erst kürzlich gegründete Unternehmen mit dem sinnigen Namen 23andMe (»Meine Chromosomenzahl und ich«), hat den Preis seines Genomchecks innerhalb eines Jahres von ursprünglich 999 US-Dollar auf 399 US-Dollar gesenkt, womit sich der Kundenkreis noch einmal erweitert haben dürfte. Zwar raten Experten derzeit von diesen Angeboten als »medizinisch nicht sinnvoll« ab und empfehlen gesundheitsbewussten Menschen, das Geld lieber für Trainingseinheiten im Fitnessstudio zu investieren. Diese Testangebote sind jedoch die ersten Vorboten einer »individualisierten Medizin«, die in etwa 20 Jahren unser Gesundheitssystem entscheidend prägen könnte.

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel des Zukunftsreports »Individualisierte Medizin«, bereits in der Frühphase der forschungs- und gesundheitspolitischen Diskussion über die Zukunftsoption der individualisierten Medizin zu analysieren,

- > welche Entwicklungslinien in den Lebenswissenschaften zu einer individualisierten Medizin beitragen können,
- > wie der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik und die möglichen künftigen Entwicklungen einzuschätzen sind,
- > welche Implikationen sich für die Technikentwicklung und die Einbettung dieser Techniken in das zukünftige Gesundheitssystem ergeben, wenn sie einen Beitrag zu einer individualisierten Medizin leisten sollen, und
- > welche Implikationen sich aus einer individualisierten Medizin für die medizinische Versorgung, für Unternehmen und Krankenversicherung ergeben könnten.

Eine individualisierte Medizin stellt in Aussicht, Qualitäts- und Kostenziele in der gesundheitlichen Versorgung durch eine auf das Individuum maßgeschneiderte Gesundheitsversorgung zu errei-

chen und damit auch dem steigenden Gesundheitsbewusstsein von Bürgerinnen und Bürgern Rechnung zu tragen. In einer individualisierten Medizin sollen

- > Krankheiten genauer und früher erkannt werden, um mit besserer Aussicht auf Erfolg Präventionsmaßnahmen ergreifen oder Therapien einleiten zu können,
- > zutreffendere Prognosen erstellt und damit die Therapie besser an den Krankheitsverlauf angepasst werden,
- > aus den verfügbaren Therapieoptionen gezielt diejenigen ausgewählt werden, die für den jeweiligen Patienten bzw. Krankheitstyp mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam sind.

Die Maßschneiderung durch Individualisierung beruht in den meisten Entwicklungslinien, die der individualisierten Medizin zuzurechnen sind, auf einer über den bisherigen Status quo hinausgehenden Unterteilung der Patientenpopulation in klinisch relevante Untergruppen (sog. Stratifizierung), z.B. in Gruppen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko oder in Gruppen, die besonders gut auf eine bestimmte Therapie ansprechen. Leitend ist dabei die Annahme, dass Diagnosen, Risikospe-

zifizierungen und Interventionen umso zielgenauer sein können, je mehr bzw. je spezifischere Kriterien zur Gruppeneinteilung herangezogen werden. Für diese Unterteilung werden in der individualisierten Medizin neue und spezifischere Biomarker auf der Ebene des Genoms, des Transkriptom, des Proteoms, des Metaboloms sowie der Morphologie und Zellbiologie herangezogen, die vor allem aus der Genom- und Postgenomforschung und molekularen Medizin hervorgehen (Kasten). Voraussetzung hierfür sind Detektions- und Messverfahren für diese Biomarker, wie z.B. Genchips oder hochauflösende und hochspezifische bildgebende Verfahren.

Zwar wird durch den Begriff der individualisierten Medizin suggeriert, dass die Aufteilung in Teilpopulationen bis hin zu Einzelpersonen geführt wird. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, der Praktikabilität und des Nutzens ist dies jedoch nicht zu erwarten, sodass der Begriff einer »stratifizierten Medizin« besser zuträfe.

TRENDS IN WISSENSCHAFT UND TECHNIK

Zurzeit liegt der Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten und der Technologieentwicklung auf der Identifizierung und Charakterisierung neuer Biomarker und der Entwicklung von Mess-, Auswertungs- und Testverfahren für diese Biomarker. Am intensivsten untersucht und am weitesten fortgeschritten sind die Identifizierung von genomischen Biomarkern für Gene, die mit komplexen Krankheiten assoziiert sind, sowie die Entwicklung der dafür erforderlichen Hochdurchsatztechnologien (DNA-Sequenzierung, »Genchips«). Noch nicht so weit fortgeschritten und technologisch auch anspruchsvoller ist die Erforschung von Markern auf Transkriptom-, Proteom- und Metabolomebene sowie die Aufklärung ihrer jewei-

DIE VIELEN »OMS« DER BIOMEDIZIN

Molekulare Medizin zielt darauf ab, krankhafte Veränderungen von Lebewesen auf Zell- und Molekülebene zu erklären und therapeutisch zu beeinflussen. Hierbei werden Methoden und Erkenntnisse von Grundlagenfächern wie Molekularbiologie und -genetik, Zellbiologie, Physiologie sowie Entwicklungsbiologie berücksichtigt und auf klinische Fragestellungen der Humanmedizin angewandt. Stand in der Vergangenheit die Analyse *einzelner* Gene, Proteine, Signalmoleküle und Stoffwechselprodukte im Vordergrund, ist seit dem Abschluss der Totalsequenzierung des menschlichen Erbguts 2002 ein Paradigmenwechsel zu verzeichnen: Verstärkt werden Forschungsansätze verfolgt, die die Gesamtheit *aller* Erbanlagen (*Genom*), aller aktiven Gene (*Transkriptom*), aller Proteine (*Proteom*) oder aller Stoffwechselprodukte (*Metabolom*) analysieren. Dies wird durch hochparallele, miniaturisierte Hochdurchsatzverfahren möglich, wie z.B. chipbasierte Verfahren (»Genchips«).

Die *Genomforschung* hat die Aufgabe, die Gesamtheit der Gene (Genom) in Abhängigkeit vom Gesundheits- bzw. Krankheitszustand des Menschen zu analysieren, um die Grundlage zur Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiemethoden zu schaffen. Dazu gehört es, das Genom kartografisch zu erfassen, Gene im Erbmaterial zu lokalisieren und krankheitsrelevante Genombereiche auf ihre Funktionen hin zu untersuchen. Die dabei anfallenden enormen Datenmengen werden mit bioinformatischen Methoden erfasst und ausgewertet. In analoger Weise befasst sich die *Postgenomforschung* mit der Funktionsaufklärung von Genen und Lebensprozessen und analysiert dazu Transkriptome, Proteome, oder Metabolome.

Biomarker sind objektive Messgrößen zur Bewertung von normalen und krankhaft veränderten biologischen Prozessen. Als Biomarker können biochemische oder anatomische Messgrößen dienen (z.B. Cholesterinspiegel im Blut, Durchmesser von Blutgefäßen). Biomarker können zudem auf der Ebene des Genoms (z.B. Anzahl und Struktur der Chromosomen, Vorliegen bestimmter Mutationen), des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms ermittelt werden.

ligen Funktion und Interaktion. Es wird erwartet, dass die Postgenomforschung in den kommenden 20 Jahren eine überwältigende Fülle an Biomarkern hervorbringen wird. Allerdings hält die zeit- und ressourcenintensive Untersuchung, ob diese Biomarker auch für eine klinische Anwendung geeignet sind, mit dem Tempo der Identifizierung neuer Biomarker nicht Schritt.

Zurzeit fokussieren die Forschungsarbeiten auf einzelne Biomarkerklassen, die mit den verfügbaren Technologien einer Messung zugänglich sind.

Dies reicht jedoch nicht aus, um ein umfassendes Verständnis des Krankheitsgeschehens auf molekularer Ebene zu erarbeiten. Es wird erwartet, dass die derzeit jeweils messtechnisch bedingten, biomarkerklassenspezifischen Wissensbestände in den kommenden 10 bis 15 Jahren mithilfe der Systembiologie, spezieller Analyse- und Auswertungssoftware und geeigneter Datenbanken zu einem Gesamtbild zusammengeführt werden.

Auf diese Weise kann, so Experteneinschätzungen, in den kommenden 20

Jahren die Technologie- und Wissensbasis für eine individualisierte Medizin erarbeitet werden. Sie würde ein umfassendes Verständnis der Entstehung und des Verlaufs von Krankheiten auf molekularer Ebene, die Aufklärung von Gen-Umwelt- und Gen-Ernährungs-Interaktionen sowie ein umfassendes Verständnis der Determinanten von gesundheitsförderndem Verhalten bzw. Ernährungsverhalten ermöglichen.

Die Nutzung dieser prognostizierten Technologie- und Wissensbasis für eine individualisierte Medizin ist jedoch nur eine von mehreren Möglichkeiten. Noch gilt das Augenmerk vor allem dem grundlegenden Erkenntnisgewinn über die den jeweiligen Krankheiten zugrunde liegenden biologischen und molekularen Prozesse, der Generierung neuer Hypothesen für die weitere Forschung, der konzeptionellen Erweiterung der Forschungsansätze und der Bereitstellung von Forschungsressourcen für weiterführende Arbeiten. Forschende Pharmaunternehmen wenden die Erkenntnisse vor allem mit dem Ziel an, auf diese Weise die Effizienz ihrer pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zu steigern, ohne jedoch eine Überführung in die klinische Anwendung im Sinne einer Individualisierung systematisch anzustreben. Auch daraus kann gefolgert werden, dass sich eine individualisierte Medizin nicht »automatisch« und zwangsläufig aus einer Zunahme entsprechender Technologie- und Wissensbestände ergeben wird, solange nicht explizit Anreize geschaffen werden bzw. ressourcenstarke Akteure strategische Schwerpunkte setzen.

INTEGRATION IN DIE MEDIZINISCHE VERSORGUNG

Wegen des frühen Entwicklungsstadiums und des geringen Kommerzialisierungs- und Verbreitungsgrads wird die individualisierte Medizin in den kommenden zehn Jahren nur geringe

– positive wie negative – Wirkungen entfalten können. Es ist dabei durchaus anzunehmen, dass die Einführung in die medizinische Anwendung eher am technisch Machbaren bzw. an wissenschaftlicher oder ökonomischer Attraktivität orientiert sein könnte als am klinischen Nutzen, da die Erarbeitung einer soliden Wissensbasis zur Beurteilung der neuen Verfahren hinsichtlich ihrer Validität und den Bedingungen ihres »sinnvollen« klinischen Einsatzes eine sehr anspruchsvolle und langwierige Aufgabe ist.

Dies könnte auf der einen Seite dazu führen, dass ein gegenüber dem Status quo letztlich besseres Verfahren wegen des unzureichenden Nachweises seiner klinischen Validität und seines klinischen Nutzens keine breite Anwendung findet. Auf der anderen Seite könnte ein vorschneller, zu breiter Einsatz nicht ausreichend validierter Test- und Diagnoseverfahren Befunde liefern, deren klinische Relevanz falsch interpretiert wird bzw. die nicht unmittelbar bewertbar sind. Wird beispielsweise bei gesunden Freiwilligen eine nichtinvasive Magnetresonanztomografie des Gehirns durchgeführt, so findet man bei etwa 20 % der Probanden von der Norm abweichende Strukturen. Dies sind jedoch nur bei rund 2 % der Probanden tatsächlich krankhafte, behandlungsbedürftige Veränderungen.

Die Unterscheidung, ob es sich um krankhaft veränderte oder lediglich ungewöhnliche Strukturen handelt, kann meist erst nach einer genaueren Abklärung in weiteren, möglicherweise invasiven Untersuchungen festgestellt werden, oder es werden zumindest Folgeuntersuchungen zur weiteren Beobachtung geplant. Allerdings liegt selbst nach Ausschöpfen aller diagnostischen Möglichkeiten nicht immer ein klares Ergebnis vor. Die Folgeuntersuchungen können zusätzliche Gesundheitsrisiken und finanzielle Belastungen für

den Patienten bergen und erhebliche psychische Belastungen bei betroffenen Personen und ihren Angehörigen verursachen. Während Leistungsanbieter von dem – ggf. erheblichen – zusätzlichen Ressourcenaufwand (Personal, Geräte, Kosten, Zeit) möglicherweise profitieren können, sind eher nachteilige Effekte für die Gesundheitsversorgung insgesamt, sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für die Krankenkassen als Kostenträger zu erwarten. Insbesondere könnte dies zu einer Fehlallokation von knappen Ressourcen in Richtung Tests und Interventionen (z.B. vorsorgliche operative Entfernung von Gewebsveränderungen) führen, die letztlich keine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung bewirken. Aus diesen Erwägungen heraus muss dafür gesorgt werden, dass keine unzureichend vali-

dierten Verfahren in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden.

Entsprechend international anerkannter Bewertungsschemata für neue Testverfahren muss dafür insbesondere die analytische Validität, die klinische Validität und der klinische Nutzen bewertet werden (Kasten). Insgesamt steht der Diskurs darüber erst am Anfang, welche Nachweise konkret für neue Testverfahren mit welchem Verbindlichkeitsgrad und von welchen Akteuren im Gesundheitswesen zu erbringen sind, um

- › eine Marktzulassung zu erlangen,
- › die Tests und Verfahren in der Gesundheitsversorgung außerhalb klinischer Studien anzuwenden,
- › eine Kostenerstattung der Verfahren durch Kostenträger wie z.B. ge-

VON DER VALIDITÄT ZUM NUTZEN

Validität ist ein wichtiges Gütekriterium für Testverfahren. Sie gibt den Grad der Genauigkeit an, mit dem ein Testverfahren das misst, was ermittelt werden soll bzw. wie tauglich die Schlüsse sind, die aus diagnostischen bzw. analytischen Messwerten gezogen werden. Was bei der Bewertung neuer Testverfahren konkret geprüft werden sollte, um sicherzustellen, dass valide (»gute, sinnvolle«) Tests in die Gesundheitsversorgung eingeführt werden, ist in international anerkannten, jedoch unverbindlichen Bewertungskonzepten spezifiziert. Für genetische Tests steht hierfür z.B. das in den USA entwickelte ACCE-Modell zur Verfügung. Wesentliche Elemente für die Bewertung sind:

- › Analytische Validität: Die analytische Validität gibt an, inwieweit das Testverfahren geeignet ist, die interessierende Messgröße (z.B. das Vorliegen bestimmter Genvarianten in einer Blutprobe, die Konzentration bestimmter Proteine und Proteinvarianten in einer Blutprobe) fehlerfrei, reproduzierbar und verlässlich zu bestimmen.
- › Klinische Validität: Die klinische Validität beschreibt die Fähigkeit eines Tests, die Krankheit, die ermittelt werden soll, zu entdecken bzw. vorherzusagen, also z.B. wie gut ein Test, der Alzheimer-assoziierte Proteine im Blut bestimmt, auch Personen identifiziert, die an Alzheimer erkrankt sind bzw. künftig erkranken werden. Ärzte müssen die klinische Validität von Testverfahren kennen, um entscheiden zu können, ob die Anwendung eines Tests bei einer bestimmten Person sinnvoll ist oder nicht.
- › Klinischer Nutzen: Der klinische Nutzen gibt an, ob der Test dazu führt, dass der Patient letztlich eine genauere Diagnose oder eine bessere Behandlung erhalten kann als ohne Test.

setzliche- oder private Krankenkassen zu erlangen.

Von der Ausgestaltung der jeweiligen Anforderungen und ihrem Verbindlichkeitsgrad hängt wesentlich ab, ob diese Tests die klinische Entscheidungsfindung verbessern und zur Erreichung gesundheitspolitischer Zielsetzungen beitragen können, in welchem Ausmaß und welcher Geschwindigkeit diese Tests in die klinische Praxis eingeführt werden und ob es für Unternehmen wirtschaftlich attraktiv ist, Testverfahren für die individualisierte Medizin zu entwickeln und anzubieten. Der Bereitstellung dieser Informationen kommt somit eine Schlüsselrolle für die künftige Entwicklung der individualisierten Medizin zu. Vor diesem Hintergrund sind Maßnahmen erforderlich, die sich richten auf

- die Generierung der Wissensbestände zur Bewertung von analytischer und klinischer Validität sowie klinischem Nutzen,
- die Erschließung entsprechender Wissensbestände für Bewertungs- und Entscheidungsprozesse,
- die Nutzung der Ergebnisse entsprechender Bewertungen für Entscheidungsprozesse.

Insbesondere in der Forschungsförderung wurden in jüngster Zeit in Deutschland zahlreiche Maßnahmen im Bereich der sogenannten translationalen Forschung implementiert, die die analytische und klinische Validierung von biomarkerbasierten Verfahren zum Ziel haben und die damit eine bislang in der Förderlandschaft existierende Lücke schließen sollen. Darüber hinausgehend sind Forschungsförderer, Forschungseinrichtungen, in diesem Bereich aktive Unternehmen sowie Krankenkassen angesprochen, zum Aufbau der für Entscheidungsprozesse erforderlichen Evidenz beizutragen und diese dann auch ihren Entscheidungen zugrunde zu legen.

PATIENTEN IM MITTELPUNKT?

Der Begriff »individualisierte Medizin« weckt die Erwartung, dass hier Patientinnen und Patienten in besonderer Weise in den Mittelpunkt gestellt werden und ihrer spezifischen Gesundheitssituation sowie ihren Präferenzen Rechnung getragen wird. Es werden sich die erhofften positiven individuellen und kollektiven Gesundheitseffekte einer individualisierten Medizin aber nur realisieren lassen, wenn Bürgerinnen und Bürger nicht nur dazu bereit sind, Untersuchungen zur Ermittlung ihres persönlichen Erkrankungsrisikos durchführen zu lassen, sondern auch in der Lage sind, das Testergebnis in ein – aus medizinischer und gesundheitspolitischer Perspektive – »sinnvolles« und angemessenes gesundheitsbezogenes Handeln umzusetzen, z.B. durch eine Änderung der Lebensführung hin zu einem gesünderen Lebensstil oder die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen.

Hierfür ist ein hohes Maß an Gesundheitskompetenz bei den Patientinnen und Patienten erforderlich. Auf absehbare Zeit werden eine hohe Aufgeschlossenheit gegenüber Maßnahmen der individualisierten Medizin, materielle und kognitive Voraussetzungen zu ihrer Nachfrage und Nutzung mit größerer Wahrscheinlichkeit bei gesundheitsbewussten, bildungsnahen Personen in sozial gehobenen und einkommensstarken Schichten anzutreffen sein, die damit auch zu einer bevorzugten Zielgruppe entsprechender medizinischer Leistungsangebote werden. Umgekehrt werden Menschen aus bildungsfernen und sozial benachteiligten Milieus Schwierigkeiten haben, Zugang zur individualisierten Medizin zu erlangen. Dies sollte ihnen durch zielgruppenspezifische Maßnahmen erleichtert werden.

Dass Risikopersonen sich wie oben skizziert verhalten werden, ist jedoch

eine bislang empirisch ungeprüfte Annahme. Aus der Gesundheits-, Versorgungs- und Präventionsforschung weiß man, dass Menschen auch ganz anders mit derartigen Tests und ihren Ergebnissen umgehen könnten. Überhaupt ist es bemerkenswert, dass diese Fragestellung bislang höchstens punktuell untersucht wurde. Daher besteht dringender Bedarf, das Wissen über das künftige Adressaten- und Nutzerverhalten durch entsprechende sozialwissenschaftliche Forschung zu erweitern. Die Ergebnisse sollten für die Gestaltung der Technik und der Rahmenbedingungen ihres Einsatzes genutzt werden, um die gesundheitsbezogenen Ziele unter Berücksichtigung der Präferenzen und des Verhaltens der Zielgruppe erreichen zu können.

Nicht zuletzt sind Patientinnen und Patienten vor allem von Krankheit konkret Betroffene, die Unterstützung bei der Bewältigung des Krankheitsgeschehens erwarten bzw. erhoffen – auch durch das ärztliche Personal, und auch über die rein medizinische Behandlung hinaus. Eine individualisierte Medizin stellt Optionen zur Bewältigung von Krankheit bereit, die befund- und krankheitsprozessorientiert sind. Von Kranken wird häufig aber gerade eine Medizin als »individuell« empfunden, die in besonderem Maße die seelische Dimension und die Frage, wie mit der Krankheit weitergelebt werden kann, im Arzt-Patient-Verhältnis thematisiert und Handlungsoptionen entwickelt. Hierzu leistet eine individualisierte Medizin im beschriebenen Sinn keine unmittelbaren Beiträge. Vielmehr sind gerade bei schweren Erkrankungen mit denjenigen Verfahren der individualisierten Medizin, die prädiktiv-probabilistische Informationen liefern, besondere psychische Belastungen verbunden. Zudem muss die schwierige Aufgabe gelöst werden, die Testergebnisse zu interpretieren und in Alltagshandeln umzusetzen. Dies weist auf die Notwendigkeit hin, die

Leistungserbringung in der individualisierten Medizin in Kontexte einzubetten, die im Bedarfsfall den Betroffenen durch »sprechende Medizin« und psychosoziale Unterstützung Hilfestellung leisten.

AKZENTVERSCHIEBUNGEN IM GESELLSCHAFTLICHEN DISKURS

Die mit der individualisierten Medizin in Aussicht gestellten Untersuchungsmöglichkeiten zur Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken sind mit einer bemerkenswerten Akzentverschiebung im Diskurs verknüpft. Hatten bislang Solidarität mit und Nichtdiskriminierung von Kranken sowie das Recht des Einzelnen auf Selbstbestimmung einen hohen Stellenwert, so werden zunehmend Leitbilder der individuellen Verantwortung und der bürgerlichen Mündigkeit propagiert. Damit wird of-

fensichtlich das Ziel verfolgt, Personen stärker im Hinblick auf ihre Verantwortung für Dritte und eine Solidarität mit der Gemeinschaft in die Pflicht zu nehmen, sei es im Kontext der Bereitstellung von Körpersubstanzen und Informationen für Forschungszwecke, der Durchführung populationsweiter Screenings, der Einflussnahme auf das individuelle Gesundheitsverhalten, der Legitimierung von Zuzahlungen für Gesundheitsleistungen oder der Ausgestaltung von Krankenversicherungskonditionen. Wie weit diese Inpflichtnahme von Personen gehen darf, ob und wie sie legitimiert werden kann und welche wirksamen und ethisch angemessenen Wege hier beschritten werden können, wird in den kommenden Jahren immer wieder Gegenstand der gesundheitspolitischen Diskussionen sein – auch und gerade im Kontext der individualisierten Medizin.

KONTAKT

Dr. Bärbel Hüsing
0721/6809-315
baerbel.huesing@isi.fraunhofer.de

HINWEISE ZUR VERÖFFENTLICHUNG

Der TAB-Zukunftsreport »Individuelle Medizin und Gesundheitssystem« wird voraussichtlich im Januar 2009 als TAB-Arbeitsbericht Nr. 126 erscheinen.