



Tagungsdokumentation

# Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer?



# **Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer?**

Vorträge der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012

## **Herausgegeben vom Deutschen Ethikrat**

Jägerstraße 22/23 • D-10117 Berlin

Telefon: +49/30/20370-242 • Telefax: +49/30/20370-252

E-Mail: [kontakt@ethikrat.org](mailto:kontakt@ethikrat.org)

[www.ethikrat.org](http://www.ethikrat.org)

© 2013 Deutscher Ethikrat

Alle Rechte vorbehalten.

Eine Abdruckgenehmigung wird auf Anfrage gern erteilt.

Layout: Torsten Kulick

Umschlaggestaltung: BartosKersten Printmediendesign, Hamburg

Titelillustration: Dirk Biermann

ISBN 978-3-941957-43-5

## INHALT

- Seite 7 >> Vorwort
- Seite 11 >> Heyo Klaus Kroemer  
Personalisierte Medizin – zum Stand der Forschung
- Seite 23 >> Barbara Prainsack  
Personalisierte Medizin aus Sicht des Patienten – Nutzen oder Überforderung?
- Seite 33 >> Jürgen Wolf  
Personalisierte Medizin – neue Anforderungen an den Arzt?
- Seite 39 >> Hardy Müller  
Patientennutzen um jeden Preis?
- Seite 59 >> Heiner Raspe  
Personalisierte Medizin – Ende der Solidarität?
- Seite 71 >> Hagen Pfundner  
Personalisierte Medizin als Herausforderung für die Pharmaindustrie
- Seite 79 >> Jürgen Windeler, Stefan Lange  
Evidenzbasierung und personalisierte Medizin – ein Widerspruch?
- Seite 89 >> Autorinnen und Autoren
- Seite 91 >> Abbildungsnachweis



# Vorwort

Personalisierte Medizin: Dieses Schlagwort steht in den letzten Jahren wie kein anderes für die Hoffnung auf einen durchschlagenden Fortschritt in der Prävention und Therapie schwerer Erkrankungen wie Krebs, Diabetes, neurodegenerative, psychiatrische und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Gemeint ist eine Medizin, die sich an individuellen Merkmalen des kranken Menschen orientiert, um Prädiktion, Therapie und Prognose möglichst passgenau auf den Patienten<sup>1</sup> auszurichten – im Grunde ein Anliegen, das die Medizin seit jeher verfolgt, für das aber die Mittel weitgehend fehlten und mit den Fortschritten in Molekularbiologie und Genetik nun zur Verfügung stehen sollen. Es geht darum, Erkrankungswahrscheinlichkeiten möglichst früh und möglichst präzise vorherzusagen und Erkrankungen durch eine gezieltere Prävention zu verhindern; und es geht darum zu bestimmen, welches Arzneimittel bei einem Patienten zur Therapie geeignet ist und wie es zur Vermeidung von Nebenwirkungen dosiert werden muss. Entweder orientiert sich die personalisierte Medizin dazu an ererbten genetischen Eigenschaften oder an spezifischen Merkmalen des erkrankten Gewebes wie zum Beispiel Biomarkern im Tumorgewebe. Es geht in beiden Fällen um individuelle *biologische* Merkmale, nicht etwa um das, was Philosophie oder Psychologie als individuelle Ausprägungen der Person oder Persönlichkeit bezeichnen. *Genombasierte* und *biomarkerbasierte Medizin* wären hier die jeweils treffenderen Bezeichnungen.

---

<sup>1</sup> Der Einfachheit halber wird in dieser Tagungsdokumentation die maskuline Form für beide Geschlechter verwendet.

Es geht auch nicht – bislang jedenfalls – um eine auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlung, was der auch oft verwendete Begriff „individualisierte Medizin“ suggerieren kann, sondern um immer kleiner werdende Untergruppen von Patienten, die bislang als eine große Gruppe einer einzigen Diagnose wie Lungenkrebs zugeordnet waren. Hierfür wäre wiederum die Bezeichnung *stratifizierende Medizin* angemessener. Die *Gendermedizin*, die die zum Teil erheblichen geschlechtsspezifischen Unterschiede in Symptomatik, Behandlung und Verlauf von Krankheiten untersucht und mit einbezieht, ist der erste naheliegende Schritt einer groben Unterteilung von Patientengruppen in zwei Untergruppen – ein Schritt, der gleichwohl noch lange nicht ausreichend beherrscht gegangen worden ist.

Große Programme sind zur Entwicklung der – molekularbiologisch verstandenen – personalisierten Medizin aufgelegt worden oder sind in Planung. Die Bundesregierung fördert die individualisierte Medizin als eines von sechs Aktionsfeldern innerhalb eines 5,5 Milliarden Euro umfassenden Rahmenprogramms zur Gesundheitsforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und des Bundesministeriums für Gesundheit. 2010 verkündeten die *National Institutes of Health* und die *Food and Drug Administration* in den USA ihre gemeinsame, groß angelegte Initiative zum Aufbau eines „national highway system for personalized medicine“.<sup>2</sup> 25 Millionen Dollar will das *National Human Genome Research Institute* in den nächsten vier Jahren dafür ausgeben. In Großbritannien startete 2011 das *Stratified Medicine Programme*, das in den nächsten Jahren mit 50 Millionen Pfund gefördert werden soll. Und Kanada kommt mit einer gemeinsamen Anstrengung von Gesundheitsministerium und Non-Profit-Organisationen durch ein *Matching-funding*-Programm auf 140 Millionen Dollar, die investiert werden sollen. Die Hoffnungen sind groß. Hans Lehrach vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik will – so die Vision – auf der Grundlage von anatomischen, physiologischen und molekularbiologischen Daten einschließlich einer Gesamtgenomsequenzierung einen „digitalen Zwilling“ für jeden Kranken bauen, das Computermodell eines „virtuellen Patienten“, mit dem jeder Arzt „eine maßgeschneiderte Therapie für seinen Patienten finden“ kann.<sup>3</sup>

Neben großen Erwartungen und auch bereits einigen Erfolgen zum Beispiel beim schwarzen Hautkrebs, dem Melanom, gab es jedoch seit jeher auch kritische Stimmen, die vor allem wirtschaftliche Interessen einer gierigen Pharmaindustrie am Werk sehen, die die Möglichkeit von Erfolgen für mehr als nur wenige Patienten bezweifeln und stattdessen die Forschungsprioritäten lieber daran ausgerichtet sehen wollen, was sie als die tatsächlichen Bedürfnisse von Patienten betrachten. Es würde, wenn es nach ihnen ginge, mehr Geld zum Beispiel in sozialmedizinische oder Versorgungsstudien gesteckt und nicht in die molekularbiologische Forschung.

---

<sup>2</sup> New England Journal of Medicine, vom 22. Juli 2010, Seite 301 ff.

<sup>3</sup> Der Tagesspiegel, vom 28. April 2012, Seite 29.

Zur personalisierten Medizin gibt es bereits eine Vielzahl an Tagungen, Stellungnahmen und Berichten. Warum möchte sich der Deutsche Ethikrat nun auch noch mit diesem Thema befassen? Er möchte eine ganz besondere Perspektive einnehmen: Er möchte nämlich die Patienten in den Vordergrund der Diskussion rücken – diejenigen, die letztlich vom Fortschritt der Medizin profitieren sollen, diejenigen, die krank sind oder zu erkranken drohen, die leiden und Hilfe erwarten, die von Fachwissen *und* Heilkunst abhängig sind, die ihre Daten und Privatsphäre geschützt wissen, ihre Integrität bewahren und sich auf Teilhabe am Fortschritt *und* eine solidarische Gesellschaft verlassen wollen. Es geht um Selbstbestimmung, Fürsorge und Gerechtigkeit – es geht um Menschen und ihre Gesundheit. Vor diesem Hintergrund stellt der Ethikrat folgende Fragen:

- »> Werden Patienten auf dem Prunkwagen der personalisierten Medizin in das Paradies medizinischen Fortschritts gefahren oder werden sie vor den Karren der molekularbiologischen Forschung und der Pharmaindustrie gespannt?
- »> Werden einem Patienten durch innovative Arzneimittel nutzlose Therapien mit belastenden Nebenwirkungen – und der Solidargemeinschaft die Kosten dafür – erspart oder wird er möglicherweise aufgrund statistischer Analysen von einer Therapie ausgeschlossen, die mit nur sehr geringer Wahrscheinlichkeit für nützlich gehalten wird, die aber genau bei ihm persönlich zu vielleicht mehreren Jahren Lebensverlängerung führen könnte?
- »> Was muss geschehen, damit der Patient tatsächlich Zugang zu einer innovativen Therapie und damit zunächst zu einer zuverlässigen Biomarkerdiagnostik hat, die für die Auswahl des geeigneten, personalisierten Arzneimittels erst einmal erforderlich ist? Hier sind die bisher üblichen Verfahren und Regelungen zur Kostenübernahme noch unzureichend.
- »> Wie wird sich die personalisierte Medizin auf die Gesundheitskompetenz und die Selbstbestimmung des Patienten auswirken: Wird der Patient auf einem sich oft gabelnden Diagnose- und Behandlungsweg von einem Arzt mit entsprechender fachlicher und kommunikativer Kompetenz so geführt, dass er gut informiert und beraten seine Selbstbestimmung ausüben kann, oder wird er sich im Labyrinth komplizierter Krankheitsinformationen und komplexer Gesundheitsversorgung verirren?
- »> Wird Medizin zukünftig überhaupt noch im Rahmen einer Arzt-Patienten-Beziehung stattfinden oder werden zunehmend Internetanbieter, denen man sein Genom in Form einer Speichelprobe zur Entzifferung und Deutung zuschickt, eine genombasierte medizinische Information übernehmen?
- »> Werden die Patienten auf eine forschungsgestützte Versorgung vertrauen dürfen? In der Zeitschrift *Nature* wurde jüngst von einem großen Krebsgenomforschungskonsortium eine Studie an 100 Brustkrebstumoren publiziert, in denen

die Forscher sogenannte *Driver*-Mutationen in mindestens 40 Krebsgenen und 73 verschiedene Kombinationen mutierter Krebsgene fanden. Wie kommt man bei solchen Ausdifferenzierungen von Subgruppen zu statistisch validen Daten über einen Therapieerfolg? Und wie stellt man sicher, dass die Diagnostik an nur einer kleinen Tumorphobie nicht zu unvollständigen Befunden und damit einer falschen Therapieentscheidung führt?

- »» Wird die Solidargemeinschaft für die personalisierte Behandlung des Patienten entstehen oder wird sie ihn unter Berufung auf zu hohe Kosten für vielleicht nur wenig nützliche Maßnahmen oder mit dem Hinweis, er hätte die Erkrankung durch einen vorbeugenden Lebensstil verhindern können, in die auch finanzielle Eigenverantwortung entlassen?
- »» Wird der Patient – so ist ganz grundsätzlich zu fragen – besonders erfolgreich behandelt werden oder führt die personalisierte Medizin durch eine zunehmende Biologisierung des Krankheitsverständnisses schleichend zu einer ver-einzelnden, ent-personalisierenden Ausblendung der eigentlich personalen Dimension von Krankheit und Leiden?
- »» Summarisch gefragt: Ist der Patient Nutznießer oder Opfer personalisierter Medizin?

Um diese Fragen zu diskutieren und um zu erfahren, was den gegenwärtigen oder potenziellen Patienten in besonderem Maße am Herzen liegt, hat der Deutsche Ethikrat Experten eingeladen sowie das Gespräch mit dem Publikum gesucht. Die Jahrestagung am 24. Mai 2012 war hierzu ein geeignetes Forum für eine breite Diskussion.

Weitere Informationen sowie Materialien zur Tagung finden Sie auf der Website des Deutschen Ethikrates.

Christiane Woopen  
Vorsitzende des Deutschen Ethikrates

# Personalisierte Medizin – zum Stand der Forschung<sup>\*</sup>

Die Situation ist eigentlich unerträglich. Sie können kein Fachjournal mehr aufschlagen, ohne dass Ihnen individualisierte Medizin entgegenspringt. Daher möchte ich mit folgender Frage beginnen: Woher kommt das? Was treibt personalisierte Medizin? Die meisten Leute werden die Frage dahingehend beantworten, dass sie sagen: Wir haben heute technische Möglichkeiten, Chips, alles Mögliche, und das macht es aus, dass wir Medizin personalisieren oder stratifizieren können. Ich bin aber der Ansicht, dass Technologie nur ein kleiner Teil ist. Und damit möchte ich beginnen.

Der eigentliche Treiber hinter Personalisierung und hinter Stratifizierung wird aus meiner Sicht die veränderte Struktur unserer Bevölkerung, die demografische Entwicklung, sein. Wir haben uns aber mittlerweile daran gewöhnt, dass spätestens 2040 der ursprüngliche Weihnachtsbaum unserer Population auf dem Kopf stehen wird, dass wir überwiegend alte Menschen haben werden. Das regt niemanden mehr wirklich auf.

Wenn Sie sich das etwas detaillierter anschauen und in das Bundesland gehen, in dem ich tätig bin – Mecklenburg-Vorpommern –, dann sehen Sie schon eine etwas dramatischere Entwicklung. Wir gehen einmal in den Ostteil, in den Uecker-Randow-Kreis: Im Jahr 2020, das heißt am Ende der nächsten Legislaturperiode, werden etwa 30 Prozent der Menschen über 65 sein.

---

<sup>\*</sup> Anstelle eines Skripts wird hier der leicht überarbeitete/angepasste Auszug aus der Simultanmitschrift des Deutschen Ethikrates abgedruckt.

Gehen wir in die Mitte dieses Bundeslandes, in die kleine Hansestadt Demmin – sie hat derzeit 12.387 Einwohner –, und schauen uns die Bevölkerungsstruktur an, die unser Sozialministerium für Demmin 2030 prognostiziert hat, kann man sich fragen, ob eine Gesellschaft, deren Anteil der über 60-Jährigen mehr als die Hälfte und der unter 20-Jährigen nur noch knapp 12 Prozent beträgt, noch als Gesellschaft funktioniert. Aber im Kontext des Themas dieser Tagung können Sie klar sagen, dass alle sozialen Versorgungssysteme – auch die Gesundheitsversorgung, so wie wir sie heute haben – auf der Basis einer solchen Bevölkerungsstruktur nicht mehr funktionieren werden.

Demmin ist nicht nur in Mecklenburg-Vorpommern, sondern Demmin ist überall in der Bundesrepublik Deutschland, und was diese veränderte Struktur mit unseren Sozial- und Gesundheitssystemen machen wird, ist aus meiner Sicht in etwa vergleichbar mit dem, was der Tsunami mit der japanischen Küste gemacht hat.

Wie kann man das zusammenfassen? Der demografische Wandel wird zu extrem veränderten Anforderungen an unser Gesundheitssystem führen. Wir beobachten eine Kombination zunehmender Alterung und einen kostenintensiven medizinischen Fortschritt. Es gibt daher keinen anderen Weg, als in Zukunft medizinische Ressourcen anders zu allozieren.

Das ist kein Problem der Bundesrepublik, sondern wir beobachten das weltweit. Daraus resultieren Überlegungen, die im Vorwort schon sehr treffend angesprochen wurden. Es gibt zwei Möglichkeiten, in zukünftigen Gesundheitssystemen zu agieren: Sie können präventiv tätig sein, vorbeugende Maßnahmen ergreifen, um die Entstehung und Entwicklung von Krankheiten zu verhindern, und Sie können den anderen Weg gehen, den ich an dieser Stelle erörtern möchte, nämlich wesentlich stärker als bisher auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapieverfahren verwenden und versuchen, eine hohe Effektivität bei reduzierten Kosten zu erzielen. Mir ist klar, dass Prävention und Individualisierung zwei Seiten der Medaille sind, ich habe sie nur aus didaktischen Gründen getrennt.

Hier ist die Definition individualisierter Medizin: Ziel der individualisierten, personalisierten oder stratifizierten Medizin – ich werde die Begriffe synonym verwenden – ist es, durch modernste Diagnostik und den nachfolgenden Einsatz neuer, auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten oder einzelner Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Effektivität der Behandlung zu steigern, unerwünschte Effekte zu vermeiden und die Kosten zu reduzieren. Das ist das Mantra der individuellen Medizin. Natürlich glaubt niemand im Raum, weil es niemand von uns jemals erlebt hat, dass es eine medizinische Innovation gegeben hat, die initial Kosten gesenkt hat – langfristig ja, kurzfristig in aller Regel nicht. Die Amerikaner bezeichnen dies wie immer sehr einfach und treffend als „the right treatment for the right person at the right time“.

Ist das tatsächlich ein internationales Problem? Um das zu unterstreichen, ein paar Beispiele: Da ist zunächst ein fertig ausgearbeiteter, äußerst lesenswerter Gesetzentwurf von Barack Obama von vor seiner Zeit als amerikanischer Präsident. Dieser Gesetzentwurf enthält viele einzelne Punkte, was man machen müsste, um in Amerika personalisierte Medizin im Gesundheitssystem zu ermöglichen. Er hat dies als Präsident offensichtlich nicht mehr verfolgt, es ist aber sehr lesenswert.

Ein weiteres Beispiel ist der Koalitionsvertrag der derzeitigen Regierungskoalition. Darin steht geschrieben: „Wir ebnen den Weg für eine individualisierte Medizin.“ In der Folge hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung in der Tat Programme zur individualisierten Medizin aufgelegt und unterstützt damit die Forschung in der Bundesrepublik Deutschland.

Es ist nicht nur ein politisches und akademisches Unternehmen, sondern durchaus auch eine Überlegung der Industrie. So hat beispielsweise Hoffmann-La Roche in einem Geschäftsbericht die personalisierte Medizin als Zukunftsstrategie deutlich beschrieben.

Wie kommt das in der Öffentlichkeit an? „Mogelpackung. Das Versprechen der personalisierten Medizin führt in die Irre“, so lautet der Titel eines Artikels aus der Süddeutschen Zeitung vom 19. Juli 2011; der Spiegel veröffentlichte am 8. August 2011 den durchaus lesenswerten Beitrag „Das große Versprechen“. Der Vorstandsvorsitzende des Deutschen Krebsforschungszentrums, Otmar Wiestler, sieht eine neue Ära in der Krebsbehandlung; der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Wolf-Dieter Ludwig, bezeichnet das als unseriös und ethisch nicht vertretbar. Dass innerhalb eines relativ eng umrissenen Themas so diametrale Meinungen auftreten, haben Sie selten, und deswegen lohnt es sich, sich an einem Vormittag damit auseinanderzusetzen.

Ziel meines Beitrags ist nicht, Sie mit Hunderten von Beispielen zu bombardieren, sondern aufzuzeigen, was man machen müsste, um in der klinischen Medizin in Deutschland personalisierte Medizin möglich zu machen, und wo die Möglichkeiten und Grenzen liegen. Nach dieser Einleitung und Problemstellung werde ich auf Populationsuntersuchungen eingehen, darauf, wie eine Übertragung in eine Klinik funktioniert und, um den Bogen zum heutigen Thema zu spannen, auf Ethik und Ökonomie eingehen.

Individualisierung ist eigentlich ein uraltes Thema. Die Pharmakologen, zu denen auch ich gehöre, beschäftigen sich schon ewig mit der Frage, inwieweit wir nicht zu Unrecht alle Patienten mit Arzneimitteln gleichbehandeln, obwohl es in der Realität völlig unterschiedliche Populationsgruppen gibt und all diese Menschen nicht nur phänotypisch unterschiedlich sind, sondern auch genetisch. Darauf nehmen wir zu wenig Rücksicht. Das haben wir uns schon vor vielen Jahren überlegt. Vor 20 Jahren, als ich Postdoc in den USA war, haben wir eine Medikamentenklasse beschrieben, eine Antiarrhythmikaklasse, die in zehn Prozent der Bevölkerung nicht

verstoffwechselt wird. Hier sind 280 Menschen im Raum. 28 von uns können viele häufig eingesetzte Arzneimittel deswegen nicht verstoffwechseln, weil sie einen bestimmten Erbfaktor nicht haben. Ich bin einer davon, es bleiben statistisch 27 von Ihnen, von denen es vermutlich keiner weiß. Es führt zu dramatischen Unterschieden in der Plasmakonzentration. Als wir das damals herausgefunden haben, haben wir gedacht, das wird unmittelbar in die Klinik Eingang finden. Die Leute werden es umsetzen und die Arzneimitteltherapie wird deutlich verbessert. Nichts davon ist passiert. Wir wissen es seit vielen Jahren und es hat praktisch kaum Eingang in die Klinik gefunden. Wir haben dazu im letzten Jahr einen Artikel geschrieben und versucht zusammenzufassen, warum das so ist. Wir haben durchaus einige Beispiele identifiziert, in denen diese Personalisierung in der Arzneimitteltherapie eine Rolle spielen kann. Vielleicht haben wir bis jetzt einfach zu große Kollektive betrachtet.

Ich möchte Ihnen ein Beispiel zeigen: Wenn Sie eine koronare Herzkrankheit haben, bekommen Sie möglicherweise einen arzneimitteluierenden Stent, eine kleine Metallröhre, in Ihr Herzkranzgefäß eingesetzt. Sie müssen dann Medikamente nehmen, die Ihr Blut verdünnen. Diese blutverdünnenden Medikamente wirken erblich bedingt in einem Teil der Bevölkerung nicht. Bei diesen Personen besteht das Risiko, dass sich in diesem kleinen Röhrchen die Thrombozyten zu einem Pfropf zusammenballen und sich das Röhrchen verschließt. Dann besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit zu versterben. Wenn ich vorher weiß, dass das Medikament bei mir nicht wirkt, könnte ich auf andere ausweichen. Vielleicht haben wir also in der Vergangenheit zu große Gruppen betrachtet und die Personen oder die zu behandelnden Patienten zu wenig stratifiziert.

Wir haben daraus die Überlegung angestellt, dass wir personalisierte Medizin vielleicht bisher zu kleinteilig betrachtet haben, dass die Pharmakologie, also die Arzneimitteltherapie, vielleicht wie ein kleines Puzzlestück in einem Gesamtpuzzle personalisierter Medizin ist, das ich mit Ihnen zusammensetzen möchte, um die Fragen zu beantworten: Was brauche ich, wenn ich Medizin individualisieren, personalisieren oder stratifizieren möchte? Was wären die Voraussetzungen? Was müsste ich in der Hand haben, um das erfolgreich tun zu können, zum Beispiel in einem Krankenhaus?

Das Erste, was ich bräuchte: Ich müsste wissen, was normal ist. Das ist einer der häufigsten missachteten Punkte in der gesamten Personalisierung. Wo liegt eigentlich die Referenz? Worauf beziehen wir uns? Damit beschäftigt sich kaum jemand. Wenn Sie die Untersuchungen kritisch betrachten, sind die Referenzgruppen häufig zehn oder 20 Patienten, die zufällig im gleichen Krankenhaus lagen, aber keine wirklich charakterisierte Referenzgruppe. Man braucht aber sehr gut charakterisierte Krankheitskohorten. Die Charakterisierung im Krankenhaus ist eines der problematischsten Dinge. Wenn der Blutdruck, den Sie auf einer Station messen, plus/minus 20 Prozent stimmt, dann brauchen Sie nicht zu versuchen, das Genom mit einer

genetischen Variante einzustellen. Sie brauchen Biobanken, eine sehr gute Analytik und Diagnostik sowie eine sehr gute Bio- und Medizininformatik. Ich werde mich zu allen Punkten kurz äußern und mich etwas länger bei der Referenzgruppe aufhalten, weil ich das für außerordentlich wichtig halte. Anschließend gehe ich kurz auf die Datenlage in der Normalbevölkerung ein. Das mache ich auch deswegen, weil wir uns in Greifswald seit vielen Jahren damit beschäftigen, eine solche Referenzpopulation zu charakterisieren. Ich möchte Ihnen kurz zeigen, wie man das machen kann und wie weit man heute gehen kann. Wir werden es im Anschluss möglicherweise kontrovers diskutieren.

Wir machen bei uns eine Studie, das ist die *Study of Health in Pomerania*. Sie hat initial 4.300 Probanden, läuft seit 15 Jahren und ist jetzt auf 10.000 Probanden ausgeweitet worden. Diese Bevölkerungsuntersuchung wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert, weil nach der deutschen Einheit die Lebenserwartung in diesem Teil Deutschlands um fast acht Jahre geringer als im Westen der Republik war und man vonseiten der Bundesregierung wissen wollte, warum das so ist. Deswegen wurde eine solche Studie aufgelegt.

Was passiert da? Das Ziel ist, die Prävalenz und Inzidenz häufiger Risikofaktoren sowie deren Assoziationen und Interaktionen sorgfältig zu beschreiben. Das hört sich theoretisch an; ich zeige Ihnen einmal, was da praktisch passiert. Die Menschen, die daran freiwillig teilnehmen, werden ausführlich befragt, es werden Proben entnommen, es werden verschiedene Untersuchungen, Echokardiografie und ähnliche Sachen gemacht, alles auf einem extrem hohen Standardisierungsniveau. Es wird zum Beispiel eine sorgfältige Zahnuntersuchung gemacht. Zahnerkrankungen haben extrem hohe Konsequenzen für verschiedene Herz-Kreislauf-Erkrankungen, werden aber kaum in das Gesamtbild einbezogen.

Was mir sehr wichtig ist: Wenn Sie eine repräsentative ältere Population betrachten wollen, können die nicht mehr zu Ihnen kommen, um charakterisiert zu werden, sondern Sie müssen Teams haben, die mit hoher Qualität in die Häuslichkeit gehen und dort die Daten erheben. Das alles wird bei uns seit 15 Jahren gemacht; ich gehe nicht auf die Details ein. Wir glauben, dass das eine der intensivsten Beschreibungen einer Bevölkerung ist, die es weltweit gibt. Dazu haben wir neben diesen vielen Parametern eine Biobank.

Wir hatten also vor ungefähr fünf Jahren eine sehr gut charakterisierte Bevölkerung. Und zu diesem Zeitpunkt explodierte die Technologie, die bereits eindrücklich beschrieben worden ist, und wurde plötzlich verfügbar, zum Beispiel genomweite Analysemöglichkeiten. Wir konnten das seinerzeit aus den Mitteln, die uns das Land zur Verfügung stellte, nicht selbst bewerkstelligen und sind eine Kooperation mit einem großen Partner, nämlich Siemens, eingegangen.

Was kann man da machen? Sie haben solche Chips, die relativ klein sind, etwa drei mal zwei Zentimeter. Alles, was uns voneinander in Beziehung auf erbliche

Varianten unterscheidet – aus unserem gesamten Genom –, ist auf so einem kleinen Chip. Da tun Sie einen Blutstropfen drauf und bekommen dann eine Information über die genetischen Varianten. Wenn Sie eine solche Chipanalyse machen, können Sie einen Zusammenhang herstellen und dann Ideen dahingehend entwickeln, wodurch Krankheiten, die wir häufig in dieser Bevölkerung sehen (wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck), bedingt sind. In Kombination mit internationalen Kollegen führt dies dazu, dass man Erkrankungen hinsichtlich ihrer genetischen Komponenten adressieren konnte, die häufig sind: Bluthochdruck, eine Linksherzvergrößerung und ähnliche Sachen.

Diese Studien sind intensiv kritisiert worden, weil sie erstens viel Geld gekostet haben und zweitens immer nur einen kleinen Teil der Variabilität erklären konnten. Auf der Basis einer solchen Studie an 200.000 Leuten können Sie zwei oder drei Prozent der Variabilität im Bluthochdruck erklären. Deswegen werden diese Studien im Moment vernichtend beurteilt. Ich komme noch einmal darauf zurück, weil es aus meiner Sicht ein schlagendes Beispiel dafür ist, dass wir noch nicht genug verstehen über Daten, die wir bereits in der Hand haben.

Dann haben wir diese Charakterisierung unserer Population noch einen Schritt weiter getrieben und eine Bildgebung aller Probanden dieser Studie – natürlich auf freiwilliger Basis – angeboten, nämlich eine Ganzkörper-Magnetresonanztomografie. Das ist der aktuelle Stand dieser Geschichte: Wir haben fast 3.500 Probanden in einem Magnetresonanztomografen untersucht und sind nach Abschluss dieser Studie in der Lage, die bildgebenden Daten, das heißt die visuellen Daten, mit den phänotypischen und den genetischen Daten zu verknüpfen. Daraus können wir eine einmalige Charakterisierung einer Bevölkerung erzeugen.

In Klammern sei gesagt: Da werden Daten erzeugt, von denen ich immer gedacht hätte, dass es sie schon lange gibt. Wenn Sie sich in ein Magnetresonanztomografen legen – was eine Million Mal in Deutschland gemacht wird –, glauben Sie doch sicher, dass es irgendwo eine Referenzgruppe gibt, wo man sehen kann, was eigentlich normal ist in Relation zu Ihrem Bild. Das ist ein Irrtum. Solche Referenzgruppen gibt es nur in ganz geringem Ausmaß. Hier wird zum ersten Mal in großem Stil so eine Gruppe erzeugt und irgendwann erhalten Sie etwas, was in der klinischen Chemie selbstverständlich ist: Sie entnehmen eine Blutprobe, bekommen eine Referenzgruppe und wissen genau, wo Sie mit Ihren individuellen Werten liegen. So etwas können Sie jetzt erstellen. Das heißt, diese Studie kombinierte Genotypen, Phänotypen und Bildgebung. Damit habe ich etwas in der Hand, was ich möglicherweise in ein universitäres Klinikum übertragen kann. Ich sage es noch einmal: Das Ganze dient dazu, personalisierte Medizin eines Tages möglich zu machen. Was ich Ihnen beschreibe – gleich auch an Beispielen –, sind die Voraussetzungen, die man haben muss, um so etwas machen und um am Ende bewerten zu können, ob tatsächlich alles besser, billiger und effektiver wird.

Der nächste Schritt war die Überlegung, wie ich einen solchen Datensatz in eine Klinik übertragen kann. Dazu haben wir das Programm GANI\_MED bekommen, viel Geld vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und von unserem Land, um dies mit einem ausdrücklich interdisziplinären Ansatz in eine universitäre Klinik einzuführen.

Sie müssen also bestimmte Strukturen schaffen, Sie brauchen eine gute Analytik, Sie müssen Untersuchungen im Krankenhaus durchführen und, was mir extrem wichtig ist und was einem experimentellen Wissenschaftlicher nicht in die Wiege gelegt ist: Wir machen parallel die Gesundheitsökonomie und haben eine begleitende Ethik, die das Projekt steuert und beeinflusst.

Wenn ich auch das in Klammern sagen darf: Als normaler experimenteller Endverbraucher stellt man sich in Deutschland Ethik häufig so vor, dass etwas von vornherein abgelehnt wird oder dass im Nachhinein gesagt wird: Das hättet ihr nicht machen dürfen. Diese interagierende Ethik, die einen experimentellen Prozess beeinflusst und auch gerichtet treibt, scheitert nach meiner Wahrnehmung häufig an kommunikativen Defiziten zwischen den verschiedenen Gruppen. Wir haben versucht, das von vornherein einzubauen.

Wenn Sie eine solche biologische Bank aufbauen möchten, brauchen Sie ein robotergestütztes System, das Ihnen vollautomatisch Proben asserviert – DNA-Proben oder Plasma-Proben. Wir haben so etwas bei uns aufgebaut. Was kann man damit machen? Wenn Sie eine solche vollautomatisierte Probenbank mit Ihrer Routine in der klinischen Chemie verknüpfen, können Sie schnell große Zahlen von Patientenproben generieren. Am Beispiel einer amerikanischen Institution, der *Vanderbilt University* in Nashville, die das gemacht hat, kann gezeigt werden, dass die routineklinische Chemie mit der Biobank verknüpft wurde, womit in kurzer Zeit hohe Probenzahlen geschaffen wurden. Das ist immer etwas unheimlich, wenn so große Mengen Proben gesammelt werden.

Was ist, basierend auf dem Thema dieser Tagung, der Vorteil für den Patienten? Angenommen, Sie sind Träger einer seltenen erblichen Variante, dann besteht heute kaum die Chance, diese in irgendeiner Form in einer Kontrollgruppe zu identifizieren. Bei größeren Zahlen, die gut charakterisiert sind, haben Sie hingegen eine deutlich bessere Chance, Vergleichsdaten zu erzielen. Sie brauchen innovative analytische Methoden. Diese werden bei uns auch eingesetzt, ich möchte Ihnen aber ein Beispiel aus einer führenden amerikanischen Gruppe vorstellen: Die Framingham-Studie, eine ähnliche Untersuchung wie die unsere, aber in viel größerem Maßstab angelegt, hat im letzten Jahr gezeigt, dass sich über eine Messung von fünf Aminosäuren in der Massenspektrometrie – das ist keine besonders schwierige Methode – über eine Dekade vorhersagen lässt, ob jemand einen Typ-2-Diabetes bekommt. Eine solche Zehn-Jahres-Vorhersagemöglichkeit, ob jemand einen Typ-2-Diabetes entwickelt, hat die Implikation, dass dieser individuelle Mensch viel enger begleitet

werden kann als jemand, der ein niedrigeres Risiko hat. Wir haben das in unserer Population mit einer anderen Methode nachgemacht und genau das Gleiche herausbekommen. Das scheint also zu stimmen. Hierin besteht ein hohes Potenzial zur besseren Ressourcenallokation und zur Personalisierung von Medizin.

Wenn Sie eines Tages Diagnostik und Therapie im Krankenhaus machen möchten, müssen Sie in der Klinik Daten generieren können, die eine gleiche Qualität haben, so wie das in der Studie geschieht, die ich Ihnen vorgestellt habe. Wir machen das bei uns aus verschiedenen Gründen bewusst nicht im onkologischen Bereich, sondern bei den großen Volkskrankheiten: den kardiovaskulären, zerebrovaskulären und den Nierenerkrankungen sowie beim metabolischen Syndrom. Wir bauen dabei jedes Mal eine Kohorte auf und das gestaltet sich so: Wir haben eine gesunde Kontrolle – wie ich sie bereits dargestellt habe – und genau „matchende“ Patienten mit einer Erkrankung. Dann können wir die Klinik, die Bildgebung, die Molekularbiologie vergleichen und Risikofaktoren der Erkrankung mit sehr hoher Exaktheit bestimmen. Das alles ist im Aufbau begriffen.

Wenn Sie das in einem Krankenhaus machen wollen, brauchen Sie eine ausgefeilte Informationstechnologie. Bezüglich der Krankenhausinformationstechnologie ist Deutschland ein Dritte-Welt-Staat. Da haben wir einen extremen Nachholbedarf. Wenn Sie in ein Krankenhaus gehen, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Klinik digitalisiert ist. Da sind Daten von Ihnen für die nächsten 20 Jahre im Keller, mit denen keiner mehr etwas macht – es sei denn, Sie gehen erneut in das Haus. Dann wird nachgesehen, was Sie beim letzten Mal hatten. Ansonsten liegen in jedem Krankenhaus Informationen über die Bevölkerung, die man bei adäquater Nutzung sehr positiv im Sinne unseres Gesundheitssystems einsetzen könnte.

Wie handhaben wir das bei uns? Wir haben eine komplett neue Informationstechnologie dafür aufgebaut. Im Rahmen dieser Studie werden mit einem System standardisiert Anamnesen erhoben. Das Ganze ist elektronisch kombiniert mit einer Biobank und im Hintergrund steht ein großes IT-System, das uns in die Lage versetzt, im Rahmen eines *data warehouse* klinische Daten der Klinikpatienten zu integrieren und das Ganze als ein epidemiologisches Forschungswerkzeug zu bauen. Wir sind noch nicht so weit, dass wir es anwenden, sondern ich möchte Ihnen nur zeigen, dass es beste technische Voraussetzungen gibt, wenn man so etwas realisieren möchte.

Ich möchte Ihnen zwei praktische Beispiele zeigen, wozu man das Ganze verwenden kann. Wir nehmen einmal an, dieses *data warehouse* funktioniert. Sie nehmen also einen Datensatz und widmen sich einem häufigen Krankheitsbild. Ein häufiges und gefährliches Krankheitsbild in Vorpommern ist Bluthochdruck. Jeder zweite Vorpommer über 65 hat eine Hypertonie. Wir haben eine recht kranke Bevölkerung bei uns im Nordosten. Wir würden es gerne besser behandeln und präventiv tätig werden. Daher wüssten wir gerne: Wer bekommt einen Bluthochdruck? Sie

werden sagen: Das kann ich Ihnen hundertprozentig sagen: Wenn jemand zu viel isst, raucht und sich nicht bewegt, dann bekommt er einen Bluthochdruck. Das wäre keine Überraschung gewesen. Wir haben uns in einem hypothesenfreien Einwand – Henry Völzke hat das bei uns gemacht – mit dem vorhandenen Datensatz auseinandergesetzt und uns angesehen: Wovon hängt es ab, ob jemand in Pommern einen Bluthochdruck bekommt? Wir fanden völlig überraschend heraus, dass das von einer genetischen (erblichen) Variante abhängt, einem *Single Nucleotide Polymorphism*, und von einem Laborparameter – also von zwei Punkten, die wir bisher überhaupt nicht mit Bluthochdruck assoziiert hatten. Anhand dieser Dinge können wir vorhersagen, ob jemand einen Bluthochdruck bekommen wird.

Wir haben gedacht, dass es das vielleicht nur in Pommern gibt. Daher haben wir es an einer dänischen Population und in Framingham repliziert. Es kommt überall das Gleiche heraus. Das heißt, Sie können auf der Basis eines bisher nicht bekannten Datensatzes vorhersagen, ob jemand Bluthochdruck bekommt. Sicherlich wird jeder hier im Raum verstehen, was man mit so einer Information macht: Wenn jemand ein Risiko hat, können Sie ihn häufiger zum Arzt bitten. Sie können früher feststellen, ob er einen Bluthochdruck entwickelt, und werden dann in der Lage sein, Herzinfarkte oder Schlaganfälle effektiv zu verhindern – und zwar zu vertretbaren Kosten. Das ist für mich ein gutes Beispiel.

Zurück zu diesem genetischen Parameter: Das war ein alter Bekannter, den wir bei den genomweiten Analysen gefunden hatten. Diese genetische Variante allein hat fast überhaupt keinen Beitrag zum Bluthochdruck geleistet. Wenn Sie diese aber mit dem richtigen Phänotyp kombinieren, dann erhalten Sie auf einmal eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit. Wir haben also in vielen Orten Datensätze zur Verfügung, die wir noch nicht komplett verstehen, weil uns bislang die Kombinationsmöglichkeiten fehlen. Man muss einfach intensiv darüber nachdenken.

Noch ein zweites Beispiel: Unser Kardiologe hat eine Therapie der Herzschwäche entwickelt, eine Immunabsorptionstherapie. Dabei wird ein Antikörper, der die Herzfunktion beeinträchtigt, quasi aus dem Blut herausgezogen. Das ist sehr effektiv, aber nur bei 65 Prozent der Patienten. Das wissen wir genau. 35 Prozent der Patienten reagieren nicht auf diese Therapie. Kann man das mit entsprechenden molekularen Methoden vorhersagen? Das kann man. Ich möchte nicht auf die Details eingehen, Sie sehen aber, dass es sich dabei um eine auf einer Gensignatur und einem Antikörperstatus basierenden Prädiktion handelt.

Warum nenne ich diesen Punkt? Ich nenne ihn deshalb, weil wir derzeit überhaupt nichts davon haben, diese Technologie anzuwenden. Im Moment wird unser Klinikum von den Kassen dafür vergütet, diese Prozedur zu machen. Was dabei herauskommt, spielt für die Vergütung keine Rolle. Wenn wir jetzt hergehen und sagen, wir machen diese Diagnostik und schließen deshalb Patienten von der Therapie aus, macht das Krankenhaus in dem derzeitigen Vergütungssystem de facto einen

Verlust. Das heißt, wir haben noch keine Rahmenbedingungen dafür, solche Dinge in die Therapie zu überführen.

Zum Schluss möchte ich kurz auf die Punkte eingehen, die in dem Projekt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden, nämlich ethische und gesundheitsökonomische Fragen. Bei uns auf den klinischen Stationen sind Gesundheitsökonominnen, die messen, ob der Aufwand, den wir betreiben, all das, was wir messen, was natürlich die Kosten steigert, in irgendeiner Form vertretbar ist. Außerdem wollen wir das gerne quantifiziert haben.

Extrem wichtig ist mir die Frage der Probandenethik. Ich greife nur ein kleines Beispiel heraus, weil es weitab von meinem Expertisehorizont liegt. In der Wissenschaft sind internationale Kooperationen üblich. Ich hätte es nicht für möglich gehalten, welche Unterschiede es in der Probandenethik und in der Gesetzgebung zwischen eng kooperierenden Staaten gibt. Einer unserer Kollegen, Martin Langanke, hat in den USA und in Deutschland – in Nashville und in Greifswald – die Wissenschaftsethik und die *privacy protection* miteinander verglichen, die diametral verschieden sind. In den USA gibt es die sogenannte „Opt-out-Regelung“: Wenn Sie in Nashville in das Krankenhaus kommen und nicht möchten, dass Ihre Probe im Keller eingelagert wird, müssen Sie das ankreuzen. Ich hab dort einige Jahre gearbeitet und weiß, dass 15 Prozent der Bevölkerung nicht lesen und schreiben können; insofern ist prima vista erkennbar, dass dieses Vorgehen problematisch ist. Bei uns ist das nicht erlaubt. Trotzdem werden unter Umständen die Daten am Ende in einer Studie zusammengeführt.

Ich halte es für extrem wichtig, dass die Entwicklung in Richtung personalisierte Medizin entsprechend begleitet wird und diese Begleitung dazu führt, dass die Richtung auch adaptiert wird. Das ist bei uns der Fall.

Wo führt das hin, wenn ich zu demselben Thema in fünf Jahren erneut sprechen würde? Wir schaffen im Moment nicht mehr als die Voraussetzung, um herauszubekommen, ob personalisierte Medizin am Ende des Tages tatsächlich das Versprechen einlöst, besser zu sein, zu weniger Nebenwirkungen zu führen. Das machen wir folgendermaßen: Wir schließen die Patienten ein. Wir haben, wie gerade dargestellt, Gruppen, die wir genau bezüglich personalisierter Therapie charakterisieren, und wir vergleichen diese dann mit einer normalen Behandlung. Denn nur wenn Sie in einer prospektiven Studie zeigen können, dass es tatsächlich besser ist, ist es gerechtfertigt, dafür das Geld der Solidargemeinschaft zu verwenden. Bis dahin ist es noch ein weiter Weg.

Bei uns denken wir die Geschichte noch einen kleinen Schritt weiter. Wir gehen davon aus, dass wir die Strukturen der personalisierten Medizin auch in die regionale Versorgung in Vorpommern einbringen können. So haben wir – das hat Wolfgang Hoffmann bei uns gemacht – verschiedene Stufen der Kombination personalisierter Medizin und regionaler Versorgung entwickelt und denken, dass das

möglicherweise ein Schlüssel sein kann, um Gegenden, in denen die ärztliche Versorgung extrem schwierig wird, in Zukunft einer erfolgreichen Krankenversorgung zuzuführen.

Ich wollte Ihnen im Rahmen dieses Beitrags den Stand der Forschung, Möglichkeiten und Grenzen zeigen. Ich bin überzeugt, dass der zentrale Treiber die geänderte Demografie sein wird, die uns zu neuen Wegen zwingt. Personalisierte Medizin ist dabei ein möglicher Ansatz, nicht der einzige, aber einer der Ansätze, die wir konsequent verfolgen sollten. Wir sollten dabei die Möglichkeiten und Risiken im Auge behalten und darauf achten, dass die Werkzeuge, die angewendet werden, so sind, dass man tatsächlich zu einer Beurteilung kommt, dass nicht am Ende des Tages die Beurteilung falsch positiv oder falsch negativ ist. Die technischen Voraussetzungen sind heute weitestgehend vorhanden. Die ökonomischen Fragen warten noch auf eine Klärung. Ich hoffe, dass ich deutlich machen konnte, dass die parallelen ethischen Probleme von besonderer Bedeutung für dieses Themenfeld sind.



# Personalisierte Medizin aus Sicht des Patienten – Nutzen oder Überforderung?

Das Motiv des informierten, selbstbestimmten und in jeder Hinsicht aktiv an relevanten Entscheidungen teilnehmenden Patienten hat in den letzten Jahren an Popularität gewonnen. Doch was bedeutet das Schlagwort des individuellen *empowerment* für die medizinische Praxis? In welcher Hinsicht sind Patientinnen und Patienten heute aktiver, selbstbestimmter oder besser informiert als früher? Wie sind Entwicklungen wie Gentests im Internet oder von Patienten in Online-Foren organisierte medizinische Selbstversuche, deren Ergebnisse in wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert werden, zu bewerten? Welche Bedeutung haben diese Veränderungen konkret für den Bereich der personalisierten Medizin, deren Mission es ist, Prävention, Diagnose, Behandlungsentscheidungen und medizinische Versorgung im Allgemeinen stärker auf die individuellen Eigenschaften von Patienten zuzuschneiden? Dieser Beitrag geht anhand einiger Fallbeispiele auf die Frage ein, welche positiven Möglichkeiten die „partizipatorische Wende“ für die Realisierung der personalisierten Medizin bietet und welchen ethischen und regulatorischen Herausforderungen es zu begegnen gilt.

## Zum Begriff „personalisierte Medizin“

Personalisierte Medizin ist in den letzten Jahren zu einem populären Schlagwort geworden; dies trifft sowohl auf die medizinische Forschung als auch auf die medizinische Praxis zu. Es besteht Grund zur Annahme, dass die Popularität des Begriffes

weiter ansteigt. In letzter Zeit gesellen sich jedoch vermehrt auch andere Begriffe wie jener der Präzisionsmedizin (*precision medicine*)<sup>1</sup>, der „P4-Medizin“ (prädiktiv, präventiv, personalisiert und partizipatorisch)<sup>2</sup> oder der individualisierten Medizin hinzu; von stratifizierter Medizin spricht man schon viel länger<sup>3</sup>. Trotz der wachsenden Beliebtheit, der sich der Begriff der personalisierten Medizin erfreut, ist seine Verwendung äußerst heterogen: Je nach wissenschaftlicher beziehungsweise medizinischer Disziplin und oft auch nach nationalem und institutionellem Zusammenhang wird der Begriff unterschiedlich verwendet. Während manche den derzeitigen „Hype“ um die personalisierte Medizin deshalb kritisieren, weil sie den Begriff sehr weit fassen und argumentieren, dass ärztliche Praxis seit jeher die individuellen Umstände des Patienten in Betracht gezogen hat und deshalb immer schon „personalisiert“ war, definieren andere den Begriff eng und verstehen darunter zum Beispiel ausschließlich Therapieentscheidungen auf der Basis genetischer Marker, die über Medikamentenstoffwechsel Aufschluss geben (Pharmakogenetik).

Die *European Science Foundation* (ESF) startete im Frühsommer des Jahres 2011 eine Vorausschau zum Thema personalisierte Medizin, um sowohl die noch ungenutzten Möglichkeiten als auch die Hürden und Probleme am Weg zur Realisierung der personalisierten Medizin besser zu verstehen. In den darauffolgenden Monaten fand ein intensiver Dialog mit Experten aus verschiedenen Wissenschafts-, Praxis- und Politikfeldern statt, dessen Ergebnis im Dezember 2012 in Form eines umfassenden Berichts veröffentlicht wurde.<sup>4</sup> Im Rahmen dieser Vorausschau (an der die Autorin dieses Beitrages als Leiterin des wissenschaftlichen Komitees beteiligt war) wurde bewusst eine weite Begriffsdefinition gewählt, die – wie wir hoffen – eine Überbetonung genetischer und genomischer Lösungen am Weg zur personalisierten Medizin vermeidet, ohne den Begriff jedoch so weit auszudehnen, dass *jede* Interaktion zwischen Arzt und Patient automatisch in den Begriff mit eingeschlossen wird. Personalisierte Medizin, so die Definition im ESF-Report, bedeutet die Berücksichtigung quantifizierbarer individueller Unterschiede in allen Phasen der medizinischen Forschung und Praxis, soweit dies sinnvoll und möglich ist.<sup>5</sup> Diesem Ansatz zufolge würden beispielsweise therapeutische Maßnahmen auf der Basis bildgebender Verfahren, die Veränderungen der Größe und Dichte eines Tumors als Folge einer Chemotherapie sichtbar machen<sup>6</sup>, unter den Begriff „personalisierte Medizin“ fallen, nicht jedoch notwendigerweise auch das Durchführen einer Heilmassage. Der Begriff der personalisierten Medizin wird auf diese Weise auch von der stratifizierten Medizin unterschieden, die für die medizinische Praxis der Gegenwart

1 Vgl. *National Research Council* 2011.

2 Vgl. Hood 2009.

3 Vgl. zum Beispiel Trusheim/Berndt/Douglas 2007.

4 Vgl. *European Science Foundation* 2012.

5 Vgl. ebd., 13 ff.

6 Vgl. zum Beispiel *European Society of Radiology* 2010; 2011.

kennzeichnend ist und das Einteilen von Patienten in große oder kleine Gruppen anhand von Kriterien bezeichnet, welche für die jeweilige Diagnose- oder Therapieentscheidung relevant sind. Zur Gruppenbildung können weit gefasste Kriterien wie Geschlecht oder Altersgruppe (zum Beispiel die unterschiedliche Dosierung eines Medikaments für Kinder und Erwachsene) oder engere Kriterien wie das Vorhandensein einer bestimmten Genvariante, die die betroffenen Individuen besonders gut oder schlecht auf ein Medikament reagieren lässt, herangezogen werden. Personalisierte Medizin bedeutet nach diesem Verständnis eine weitere Ausdifferenzierung medizinischer Praxis in Richtung Individualisierung.<sup>7</sup>

Unabhängig davon, wie man diesem Verständnis von personalisierter Medizin gegenübersteht, ist unbestritten, dass sich die Rolle von Daten sowohl in der medizinischen Forschung als auch in der medizinischen Praxis in den letzten 15 Jahren stark verändert hat. Dies trifft sowohl auf die Bandbreite als auch auf das Volumen der Daten zu, die uns heute zur Verfügung stehen. Nicht nur in der Genomik, sondern auch in anderen Bereichen medizinischer Forschung und Praxis ist die Datengeneration heute so schnell, einfach und kostengünstig wie nie zuvor. Die Analyse und Interpretation der Daten stellt jedoch mehr denn je eine Herausforderung dar. Sie kann nicht nur nicht mit der Geschwindigkeit der Datengenerierung mithalten, sondern stellt uns vor dem Hintergrund knapper finanzieller und personeller Ressourcen auch immer neu vor die Frage, welche Datensätze wir analysieren und auswerten können und wollen und welche nicht. Solchen Entscheidungen liegen gleichzeitig meist implizite Wertungen der Relevanz dieser Daten zugrunde. Zudem sehen wir uns heute mit einer Vielzahl an Datensätzen konfrontiert, die außerhalb der Klinik – und oft auch ohne expliziten Zusammenhang mit medizinischen und gesundheitlichen Fragen – gesammelt wurden. Beispiele stellen nicht nur zentral archivierte administrative Datensätze dar (zum Beispiel die Wohnorte eines Patienten in den letzten 20 Jahren, welche Rückschlüsse auf Umwelteinflüsse und Lebensstil zulassen), sondern auch die Vielzahl an Daten, die auf Mobiltelefonen und Computern gesammelt werden. Applikationen, die es Läufern ermöglichen, ihre Trainingserfolge zu „tracken“; Apps, die dazu benutzt werden, um mit lächelnden oder schmolgenden Smileys der Außenwelt Auskunft über den momentanen Stimmungsstatus zu geben, oder Menstruationskalender im Smartphone, die im Laufe der Jahre zu wertvollen longitudinalen Datensätzen über die Fruchtbarkeit der betroffenen Frau anwachsen – all diese Instrumente können für klinische Entscheidungen nutzbar gemacht werden. Erste Ansätze dazu gibt es bereits.<sup>8</sup>

In der Nutzbarmachung dieser Daten für die personalisierte Medizin ist die Mitwirkung von Patienten – und Bürgern ganz allgemein, auch wenn sie (noch) keine

7 Vgl. *National Research Council* 2011.

8 Vgl. zum Beispiel Sorbi et al. 2007.

Patienten sind – unabhkömmlich. Patienten haben längst aufgehört, in erster Linie Empfänger von Informationen zu sein. Sie wirken heute in allen Phasen medizinischer Forschung und Praxis mit, von der Datensammlung über die Analyse und Interpretation bis hin zur Anwendung (zum Beispiel Therapieentscheidungen), wie der folgende Abschnitt zeigen wird. Abschließend werden die ethischen und sozialen Herausforderungen diskutiert, die damit verbunden sind.

## Die neue Rolle der Patienten

Im Spätherbst des Jahres 2007 machte eine Firma in den USA Schlagzeilen, die es Personen in aller Welt ermöglichte, einen Genomtest online zu bestellen. Jeder, der über eine Kreditkarte und einen Internetzugang verfügt, hat seither die Möglichkeit, ein „Spuck-Set“ (*spit kit*) zu bestellen, das er mit Speichel füllen und an die Firma zurücksenden muss, um wenige Wochen später die Resultate ebenfalls online abrufen zu können. Nun kann der Kunde sein genetisches Risiko, irgendwann im Leben an einer von über hundert Krankheiten zu leiden, ablesen und erfahren, ob er wahrscheinlich Überträger einer Erbkrankheit ist, wie wahrscheinlich es auf der Basis seiner genetischen Information ist, dass er gut oder schlecht auf verschiedene Medikamente reagiert, und ob er wahrscheinlich blaue oder braune Augen oder gewelltes oder glattes Haar hat.<sup>9</sup> Das Wort „wahrscheinlich“ kommt hier nicht zufällig so häufig vor; die Firmen – wie zum Beispiel *23andMe* in Kalifornien oder *deCODEme* in Island – analysieren nämlich nur die *genetische* Information des Kunden, was die Aussagekraft der Risikokalkulationen erheblich einschränkt. Die meisten der getesteten Krankheiten sind nämlich multifaktoriell, was bedeutet, dass sie auf das Zusammenspiel einer Vielzahl an unterschiedlichen Faktoren zurückgehen und genetische Faktoren damit eine nur beschränkte Rolle spielen. Eine Person, welcher der Online-Genomtest ein erhöhtes Herzinfarktisiko attestiert, kann trotzdem insgesamt – das heißt, wenn man alle anderen, zum Beispiel Lebensstilfaktoren, mit berücksichtigte – ein geringeres Krankheitsrisiko als die Durchschnittsbevölkerung haben. Eine wesentliche Besonderheit dieser Tests stellt auch die Tatsache dar, dass Menschen hier zum ersten Mal die Möglichkeit haben, auf medizinisch relevante genetische Tests direkt, das heißt ohne Involvierung klinischer Experten, zuzugreifen. Es ist insbesondere der letztgenannte Faktor, welcher für den Großteil der heftigen Reaktionen auf diese Tests verantwortlich war und ist. Skeptiker fürchteten, dass Menschen ohne Hilfe medizinischer Experten die Testresultate falsch verstehen könnten, was wiederum zu unbegründeter Sorge oder ebenso unbegründeter Erleichterung führen könne (so wurde etwa befürchtet, dass starke Raucher beschließen könnten, dass

---

9 Vgl. zum Beispiel Prainsack 2010.

Rauchen für sie nicht gefährlich sei, weil sie laut Genomtest ein geringeres Lungenkrebsrisiko als die Durchschnittsbevölkerung haben). Diese Befürchtungen haben sich bisher nicht bewahrheitet; wie wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, scheinen die Testergebnisse weder erhöhte Angst noch positive Veränderungen des Lebensstils auszulösen<sup>10</sup>; und die Anzahl der Online-Genomtestkunden wächst weiter. Die Firma *23andMe* im Speziellen ist jedoch auch in anderer Hinsicht interessant: Sie belässt es nämlich nicht dabei, die Genome ihrer Kunden zu analysieren, sondern ruft diese per E-Mail auch regelmäßig dazu auf, Online-Fragebögen zu Lebensstil, Medikamentenkonsum, in der Familie vorkommenden Krankheiten und anderen relevanten Themen auszufüllen. Diese Daten werden dann zusammen mit der genetischen Information der Testperson aggregiert und analysiert, um genetische „Marker“ für bestimmte Krankheiten oder Merkmale zu finden. Im Sommer 2011 publizierte die Firma in der Fachzeitschrift *PLoS ONE* einen Artikel, in dem über die erfolgreiche Replikation von 180 Phänotypen<sup>11</sup> aufgrund dieser direkt von den Kunden generierten Information berichtet wurde.<sup>12</sup> Dies bedeutet, dass die Firma Korrelationen zwischen Krankheiten beziehungsweise Symptomen einerseits und Genvarianten andererseits, über die das *National Human Genome Research Institute* in den USA auf der Basis genomweiter Assoziationsstudien berichtet hatte, erfolgreich replizierte. Nur griff *23andMe* im Unterschied zu vorangegangenen Studien nicht auf die Krankheits- bzw. Merkmalscharakterisierungen von Klinikern zurück, sondern auf Beschreibungen der betroffenen Personen selbst. In ihrem Artikel argumentierte *23andMe*, dass diese Form der Datengenerierung direkt durch Patienten (oder, wie hier der Fall, durch die Kunden der Firma) in vielen Fällen bessere, weil genauere, Daten liefere als jene, die von Klinikern aufgezeichnet werden. Wie Ethan Basch, ein Onkologe am *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* in New York, argumentierte, sind patientengenerierte Daten auch im Bereich der Pharmakovigilanz dringend vonnöten: Mithilfe klinisch gesammelter Daten sei es nämlich häufig sehr schwierig, funktionelle Veränderungen festzustellen und Nebenwirkungen früh zu erkennen.<sup>13</sup>

Die Sammlung und Nutzung patientengenerierter Datensätze gehört auch zu den vielseitigen Aktivitäten der Plattform *PatientsLikeMe* ([www.patientslikeme.com](http://www.patientslikeme.com)), die 2004 von James Heywood in den USA gegründet worden war. *PatientsLikeMe* wird manchmal als *Facebook* für Patienten bezeichnet, weil es Mitgliedern ermöglicht, Daten und Informationen auszutauschen, Gruppen zu bilden und andere Menschen zu finden, die an derselben Krankheit leiden oder über relevante Informationen

10 Vgl. zum Beispiel McBride/Wade/Kaphingst 2010.

11 Im Unterschied zum Genotyp – der genetischen Charakterisierung eines bestimmten Phänomens – ist der Phänotyp das äußere Erscheinungsbild einer Krankheit oder Eigenschaft (das heißt zum Beispiel die körperliche, psychische oder mentale Manifestation).

12 Vgl. Tung et al. 2011.

13 Vgl. Basch 2010; Basch et al. 2009.

verfügen (der Vergleich mit *Facebook* hinkt jedoch insofern, als *PatientsLikeMe* sich ausschließlich an Patienten und ihre Angehörigen richtet). *PatientsLikeMe* hilft Patienten dabei, klinische Versuche zu finden, die für sie geeignet sind, und informiert über Durchbrüche in der Forschung. Über einen solchen „Durchbruch“ berichtete 2008 die Zeitschrift *PNAS*: Ein italienisches Forscherteam hatte anhand einer Studie mit 44 Patienten vermutet, dass die Einnahme von Lithium, einer Substanz, die unter anderem als Phasenprophylaktikum und zur Steigerung der Wirksamkeit von Antidepressiva verschrieben wird, die Progression der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)<sup>14</sup> verlangsamen könnte.<sup>15</sup> Ermutigt durch diese Nachricht begannen einige Hundert Mitglieder der Plattform *PatientsLikeMe*, die unter ALS litten, mit der Einnahme von Lithium. Mithilfe speziell entwickelter Software zeichneten sie relevante Parameter wie Dosis und Krankheitsverlauf genau auf. Die Resultate dieser selbstorganisierten Studie wurden 2011 in der renommierten Zeitschrift *Nature Biotechnology* publiziert: Sie konnten die Vermutung, dass Lithium zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufes von ALS beiträgt, leider nicht erhärten.<sup>16</sup> Sowohl in einschlägigen internationalen Medien als auch Fachkreisen erregte die Tatsache, dass es sich hier um eine selbstorganisierte medizinische Studie handelte, große Aufmerksamkeit. Sollen solche „kollektiven Selbststudien“ denn in Zukunft auch der vorherigen Genehmigung durch eine Ethikkommission bedürfen, wie es bei klinischen Studien der Fall ist? Wie kann man Patienten davor schützen, dass sie sich durch solche Selbstversuche selbst in Gefahr bringen?

Was die Brisanz dieser Fragen noch erhöht, ist die Tatsache, dass kollektive Selbststudien nicht auf Patienten beschränkt sind. Die in den USA gegründete Initiative *Quantified Self* ist eine Dachorganisation für eine Vielzahl an Projekten und Gruppen in aller Welt, die es sich zum Ziel gesetzt haben, unterschiedliche Aspekte ihres Lebens zu quantifizieren und auszuwerten. Vom Mitführen eines elektronischen Schrittmessers, der seinem Träger darüber Auskunft gibt, wie viele Kilometer er in einer bestimmten Zeit zurückgelegt hat, über Trainingsapplikationen für Smartphones, die von der Pulsfrequenz über die zurückgelegte Route und die Geschwindigkeit alles aufzeichnen, reicht der Bogen bis hin zu Selbstversuchen, die Schlafmuster und Gedächtnisleistung quantifizieren. Die am Smartphone oder mithilfe anderer Instrumente gesammelten Daten können dann von der Versuchsperson selbst ausgewertet werden, um Muster und Regelmäßigkeiten zu erkennen (zum Beispiel die Frage, wann und wie lange ich am besten schlafe, um meine Leistungsfähigkeit und/oder mein Wohlbefinden langfristig zu optimieren). Manchmal werden die individuell gesammelten Datensätze auch mit Datensätzen anderer

---

14 ALS ist eine degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems, die in der Regel in wenigen Jahren zum Tod führt.

15 Vgl. Fornai et al. 2008.

16 Vgl. Wicks et al. 2011.

Gleichgesinnter aggregiert und großflächig nach Mustern untersucht. Auch die Website *CureTogether* ([www.curetogether.com](http://www.curetogether.com)), die von der Direktorin von *Quantified Self* gegründet und 2012 von der Firma *23andMe* erworben wurde, dient genau diesem Ziel. Ähnlich wie bei *PatientsLikeMe* kann man sich hier kostenfrei registrieren lassen und Daten über Symptome und Therapieerfahrungen hochladen. Anders als bei *PatientsLikeMe* bleibt man bei *CureTogether* jedoch anonym; hier geht es nicht in erster Linie um Hilfe zur Selbsthilfe, sondern um eine möglichst genaue Beschreibung von Symptomen und Therapieerfahrungen möglichst vieler Teilnehmer, die dann ebenfalls aggregiert und auf erkennbare Muster hin durchsucht werden. Auf der Basis von Eingaben von über 4.500 Teilnehmern ergab sich zum Beispiel, dass das erfolgreichste Mittel gegen Migräne in dieser Gruppe kein Medikament, sondern die Vermeidung von visuellen und auditiven Reizen, das heißt das Ruhen in einem abgedunkelten und ruhigen Raum, darstellte (Stand: 24. Juni 2012). Als Nutzer dieser Seite hat man zudem die Möglichkeit zu sehen, welche Therapien bei Personen, die ähnliche demografische Parameter und Symptome haben wie man selbst, am besten wirken.

Nicht jeder betrachtet solche Initiativen als Teil einer willkommenen Entwicklung: Was passiert, wenn Menschen gar nicht mehr zum Arzt gehen, sondern sich gleich auf solchen Websites einloggen, ihre Symptome eingeben und dann den Rat der Masse befolgen? Das vielleicht eindrucksvollste Beispiel in dieser Hinsicht stellt der Fall des jungen Italieners Lorenzo Albanello dar, dem im Alter von Anfang 20 eine Blutgefäßfehlbildung im Gehirn diagnostiziert wurde. Albanellos Arzt schlug drei mögliche Interventionsformen vor, die jeweils unterschiedliche Risiken mit sich bringen. Anstatt sich damit zufriedenzugeben, eine zweite fachärztliche Meinung einzuholen und sich mit Freunden und Familienmitgliedern zu beratschlagen, weitete Albanello den Kreis seiner Ratgeber aus. Er stellte seine gesamte Krankengeschichte und sämtliche Unterlagen, wie etwa die dreidimensionalen Aufnahmen der betroffenen Hirnregion, ins Internet und richtete an alle Experten weltweit die Frage: Was raten Sie mir?<sup>17</sup>

Nun darf in der Bewertung von Fällen wie dem des Lorenzo Albanello nicht vergessen werden, dass der aktive Patient beziehungsweise Familienangehörige, der selbst zum Experten für seine Krankheit (bzw. die Krankheit seines Angehörigen) wird, keine Erfindung des 21. Jahrhunderts und schon gar keine Nebenwirkung des Internets ist. Das Internet – und hier vor allem soziale Plattformen und Medien, die nicht nur in einer Richtung Informationen liefern, sondern einen interaktiven Datenaustausch und eine zwei- und mehrseitige Kommunikation ermöglichen – hat das Dasein und die Ausprägung solcher aktiven Patienten jedoch drastisch vereinfacht. Es kostet heute vergleichsweise wenig Zeit und selten Geld, einen potenziell

---

17 Siehe online im Internet: <http://lorenzobrain.blogspot.co.uk> [11.1.2013].

unbeschränkten Personenkreis in einen Dialog zu einem relevanten Thema zu entwickeln. Während es für einzelne Personen früher schwierig war, die Aufmerksamkeit eines relevanten Personenkreises zu gewinnen, sorgen heute eine Vielzahl an Plattformen dafür, dass die „richtigen“ Leute einander finden können. Der Schmerzpatient, der sich über die besten Diagnose- und Therapiemöglichkeiten kundig machen will, ist davon nicht mehr als ein paar Mausklicks entfernt; wenn er dazu bereit ist, kann er auch gleich Informationen über die eigenen Symptome und Therapieerfahrungen hochladen und damit anderen bei ähnlichen Entscheidungen und potenziell sogar der Forschung behilflich sein. Vor dem Hintergrund des Imperativs der personalisierten Medizin, symptom-basierte Krankheitsklassifizierungen durch Datensätze zu ersetzen, die Individuen und Krankheitsstadien auf molekularer Ebene beschreiben und durch Informationen zum Beispiel über Lebensstil ergänzen<sup>18</sup>, stellt die Integration patientengenerierter Daten eine Notwendigkeit auf dem Weg zur personalisierten Medizin dar.

## Nutzen oder Überforderung?

Was bedeutet diese Entwicklung für den Patienten? Die Realisierung der personalisierten Medizin wird häufig als Weg aus der gegenwärtigen Finanzierungskrise der Gesundheitsversorgung weltweit dargestellt, indem sie vor dem Hintergrund einer immer älter werdenden Bevölkerung und kostenintensiverer Behandlungsmethoden Möglichkeiten zur Kostenreduktion bietet. Wenn wir damit aufhören, allen Menschen mit derselben Diagnose die gleiche Therapie zukommen zu lassen, so lautet das Argument, und wenn wir stattdessen Diagnose und Therapie auf die individuelle Situation des Patienten abstimmen, so sparen wir nicht nur in der Therapie, sondern auch in der Behandlung iatrogenen Probleme, das heißt jener Probleme, die durch die Behandlung erst auftauchen. Obwohl diese Argumentation in weiten Teilen plausibel ist, ist das Argument der Kostenreduktion mit Vorsicht zu betrachten; die Einführung der personalisierten Medizin in den klinischen Alltag wird zweifellos neben den Implementationskosten auch laufende Zusatzkosten verursachen (zum Beispiel für neue und aufwendige Diagnose- oder Theranostik-Methoden)<sup>19</sup>. Zudem werden im Kontext der datenintensiven Medizin, in der großflächig sowohl auf klinisch und administrativ kurierte, als auch auf patientengenerierte Daten zugegriffen wird, erhebliche Ressourcen für den Schutz dieser Daten aufgewendet werden

---

18 Vgl. *National Research Council 2011; European Science Foundation 2012.*

19 Der Begriff „Theranostik“ bezeichnet ein Praxis- und Technologiefeld, in dem die Stadien der Diagnose und der Therapie miteinander verschmelzen (zum Beispiel die Integration fluoreszierender Partikel in Therapeutika, die die Nutzung bildgebender Verfahren zur Beobachtung pharmakokinetischer und anderer Prozesse ermöglichen oder erleichtern).

müssen. In der Tat ist die Frage danach, unter welchen Bedingungen Datensätze, die außerhalb der Klinik generiert und später für klinische Entscheidungsfindung nutzbar gemacht werden, eines der großen ungelösten Probleme im Kontext der personalisierten Medizin. Wie können wir sicherstellen, dass diese Daten vor unautorisierten Zugriffen Dritter sicher sind, und wie können wir einer möglichen Diskriminierung vorbeugen?<sup>20</sup> Wo endet die Nützlichkeit von Informationen über Krankheitsdispositionen, für die es keine Behandlungsoptionen gibt?

Andererseits ist zu erwarten, dass die Übertragung bestimmter Aufgaben, die bisher in der Klinik wahrgenommen wurden, auf Patienten beziehungsweise Bürger tatsächlich zu Spareffekten in bestimmten Bereichen führen wird. So könnten Patienten insbesondere im Bereich der Nachsorge und der Pharmakovigilanz technologieunterstützt ihre Therapie beziehungsweise Genesung überwachen, ohne damit die Qualität ihrer Gesundheitsversorgung zu verschlechtern (etwa indem die Überwachungssysteme zentral von Experten betreut werden). Ein positiver Nebeneffekt solcher Lösungen ist die Herausbildung selbstbestimmter und häufig gut über ihre medizinischen Bedürfnisse informierter Menschen.

Genau dieser Vorteil kann jedoch auch zum Problem werden: Dann nämlich, wenn die Möglichkeit größerer Kontrolle der eigenen Gesundheit beziehungsweise Krankheit zur Pflicht wird, diese auch auszuüben. Obwohl die weite Verbreitung von Tablet-Computern und Smartphones die Berührungsängste vieler (vor allem auch älterer) Leute mit dem Internet reduziert hat, bleiben internetbasierte Hilfsmittel für bestimmte Bevölkerungsgruppen, wie etwa sehr alte und gebrechliche, demente oder obdachlose Menschen, nicht oder nur schwer zugänglich. Zudem wäre es ethisch sehr problematisch, den Zugang zu bestimmten Gesundheitsleistungen an die individuelle Bereitschaft zu knüpfen, systematisch Daten preiszugeben und/oder bestimmte Technologien zu nutzen. Auf dem Weg zur personalisierten Medizin, die notwendigerweise datenintensiv sein und auf der Mitwirkung von Patienten und Bürgern bei der Generierung, Analyse und Interpretation von Daten und Informationen beruhen wird, müssen wir frühzeitig Lösungen entwickeln, welche die Benachteiligung jener Menschen vermeiden, die die Kontrolle ihrer Datensätze und der Datennetzwerke, in die diese integriert werden, nicht wahrnehmen können oder wollen.

---

20 Lösungsvorschläge für dieses Problem reichen von Ansätzen, die die Notwendigkeit offenen Konsenses betonen (vgl. Lunshof et al. 2008; Prainsack/Buyx 2013), bis hin zu Vorschlägen, die unter Heranziehung online-basierter Hilfsmittel die Kontrolle seitens der Datensubjekte in allen Phasen der Datengenerierung, -analyse und -interpretation maximieren wollen (vgl. Saha/Hurlbut 2011; Kaye et al. 2012; Dove/Joly/Knoppers 2012). Ein besonders vielversprechendes Modell, das sich in Entwicklung befindet, ist der „portable rechtliche Konsens“ der *Sage-Bionetworks*-Initiative (vgl. Wilbanks 2012).

## Literatur

- Basch, E. (2010): The missing voice of patients in drug-safety reporting. In: *New England Journal of Medicine*, 362 (19), 865–869.
- Basch, E. et al. (2009): Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. In: *Journal of the National Cancer Institute*, 101 (23), 1624–1632.
- Dove, E. S.; Joly, Y.; Knoppers, B. M. (2012): Power to the people: a wiki-governance model for biobanks. In: *Genome Biology*, 13 (5), 158.
- European Science Foundation (Hg.) (2012): *Personalised Medicine for the European Citizen. Towards More Precise Medicine for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Disease (iPM)*. Strasbourg.
- European Society of Radiology (2011): Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). In: *Insights into Imaging*, 2 (6), 621–630.
- European Society of Radiology (2010): White paper on imaging biomarkers. In: *Insights into Imaging*, 1 (2), 42–45.
- Fornai, F. et al. (2008): Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. In: *PNAS*, 105 (6), 2052–2057.
- Hood, L. (2009): A doctor's vision of the future of medicine. In: *Newsweek (Internationale Ausgabe)*, 13.7.2009, 50.
- Kaye, J. et al. (2012): From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research. In: *Nature Reviews Genetics*, 13 (5), 371–376.
- Lunshof, J. E. et al. (2008): From genetic privacy to open consent. In: *Nature Reviews Genetics*, 9 (5), 406–411.
- McBride, C. M.; Wade, C. H.; Kaphingst, K. A. (2010): Consumers' views of direct-to-consumer genetic information. In: *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 11, 427–446.
- National Research Council (Hg.) (2011): *Toward Precision Medicine. Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington.
- Prainsack, B. (2010): Die Verflüssigung der Norm: Selbstregierung und personalisierte Gesundheit. In: Paul, B.; Schmidt-Semisch, H. (Hg.): *Risiko Gesundheit. Über Risiken und Nebenwirkungen der Gesundheitsgesellschaft*. Wiesbaden, 39–53.
- Prainsack, B.; Buyx, A. (2013): A solidarity-based approach to the governance of research biobanks. In: *Medical Law Review* [online veröffentlicht am 16.1.2013, doi:10.1093/medlaw/fws040].
- Saha, K.; Hurlbut, J. B. (2011): Research ethics: treat donors as partners in biobank research. In: *Nature*, 478 (7369), 312–313.
- Sorbi, M. et al. (2007): Mobile Web-based monitoring and coaching: feasibility in chronic migraine. In: *Journal of Medical Internet Research*, 9 (5), e38.
- Trusheim, M. R.; Berndt, E. R.; Douglas, F. L. (2007): Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. In: *Nature Reviews Drug Discovery*, 6 (4), 287–293.
- Tung, J. Y. et al. (2011): Efficient replication of over 180 genetic associations with self-reported medical data. In: *PLoS ONE*, 6 (8), e23473.
- Wicks, P. et al. (2011). Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. In: *Nature Biotechnology*, 29 (5), 411–414.
- Wilbanks, J. T. (2012): *Portable Legal Consent Overview*. Online im Internet: <http://sagecongress.org/WP/wp-content/uploads/2012/04/PortableLegalConsentOverview.pdf> [5.2.2013].

JÜRGEN WOLF

## Personalisierte Medizin – neue Anforderungen an den Arzt?

Neue, effektive Ansätze in der systemischen Krebstherapie sind überfällig. Noch immer entfallen circa 50 Prozent aller Todesfälle in den westlichen Ländern auf Patienten mit einer Krebserkrankung. Zumeist sind dies Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden, das keiner kurativen Operation mehr zugänglich ist. Für diese Patienten war die Chemotherapie über Jahrzehnte die einzige systemische Therapieoption. Trotz beeindruckender Heilungsraten der Chemotherapie bei einem kleinen Anteil der Krebspatienten (beispielsweise beim Hodgkin-Lymphom, den Hodenmalignomen oder den Krebserkrankungen bei Kindern) blieb die Situation für die Mehrzahl der Krebspatienten (beispielsweise mit Karzinomen der Lunge, des Gastrointestinaltrakts oder der Prostata) unbefriedigend, mit Verbesserungen der Überlebenszeit im Bereich von zumeist nur Monaten bei nicht unerheblicher Toxizität. So veränderte sich auch die Krebssterblichkeit in den Jahren 1950 bis 2005 nur unwesentlich, im Gegensatz zur Reduktion der Sterblichkeit an Herzerkrankungen oder zerebrovasculären Erkrankungen.<sup>1</sup> Auch der Einsatz der seit etwa zehn Jahren mit einer großen Erwartungshaltung in die Klinik eingeführten neuen zielgerichteten Therapeutika (*targeted drugs*), zumeist Kinaseinhibitoren oder monoklonale Antikörper, änderte diese Situation zunächst nicht grundlegend. Bei unselektioniertem Einsatz dieser Substanzen konnte entweder kein Überlebensvorteil gezeigt werden oder dieser betrug, vergleichbar mit der Chemotherapie, nur Wochen bis wenige Monate.

---

<sup>1</sup> 1950 Mortality Data: CDC/NCHS, NVSS, Mortality Revised; 2005 Mortality Data: US Mortality Data 2005, NCHS, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

Nur der personalisierte Einsatz der neuen zielgerichteten Therapeutika kann den Durchbruch in der systemischen Krebstherapie bringen. Die beeindruckenden Fortschritte in der (Krebs-)Genomanalyse in den vergangenen Jahren führte zu einem tiefen Verständnis der genomischen Aberrationen, die für die aberrante Signalübertragung in Krebszellen verantwortlich sind. Personalisierte Krebstherapie beruht auf einem präzisen biologischen Verständnis dieser für das maligne Wachstum notwendigen genomischen Veränderungen (*driver mutations*). Die Abhängigkeit der Tumorzelle von diesen Veränderungen (*oncogene addiction*) bedingt die pharmakologische Vulnerabilität und ermöglicht eine effektive zielgerichtete Therapie mit Kinaseinhibitoren oder monoklonalen Antikörpern in molekular definierten Subgruppen.

Eines der ersten und beeindruckendsten Beispiele für den personalisierten Einsatz eines zielgerichteten Medikaments ist die Behandlung von Lungenkrebspatienten mit einer aktivierenden Mutation im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) mit einem gegen den EGFR gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI). Während die mittlere Überlebensrate von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs auch mit Therapie in der Regel unter einem Jahr liegt<sup>2</sup> und der Überlebensvorteil des nicht personalisierten Einsatzes des EGFR-TKIs Erlotinib bei Patienten mit rezidiertem nicht kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) gegenüber Placebo zwei Monate beträgt<sup>3</sup>, liegt die mittlere Überlebensrate von Patienten mit einer EGFR-Mutation, die mit diesem Medikament behandelt werden, bei 27 bis 33 Monaten<sup>4</sup>. Dieser Therapieerfolg ist dadurch begründet, dass die aktivierende Mutation im EGFR das treibende transformierende Prinzip darstellt und die spezifische Blockade somit zur Tumorregression führt. Circa 12 Prozent der Patienten mit NSCLC profitieren bereits heute von diesem Therapieansatz nach der Zulassung zweier EGFR-TKIs für die Erstlinientherapie des EGFR-mutierten NSCLC.

Die fortschreitende genomische Charakterisierung von Tumorerkrankungen führt zu einer stetigen Zunahme von bekannten *driver mutations* und damit zu einer Aufsplitterung der bekannten Tumorentitäten in molekular charakterisierte Subentitäten und für diese entwickelte gezielte Therapien. Beispiele sind die Behandlung von Lungenkrebspatienten mit einer EML4-ALK-Fusion in ihren Tumoren mit ALK-Inhibitoren, die Behandlung von Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom mit BRAF- oder MEK-Inhibitoren oder die Behandlung von Mammakarzinompatientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation mit PARP-Inhibitoren. Alle diese Ansätze sind nicht durch die reine Korrelation von Biomarkern mit klinischen *Outcome*-Daten entwickelt worden, sondern durch das präzise Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen von Abhängigkeit und Vulnerabilität.

---

2 Vgl. Schiller et al. 2002.

3 Vgl. Shepherd et al. 2005.

4 Vgl. Rosell et al. 2009.

Personalisierte Therapie erfordert eine Neubewertung etablierter Nutzenbewertungen in klinischen Studien. In der traditionellen klinischen Forschung der Chemotherapieära dienten Phase-I-Studien in erster Linie der Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis, Phase-II-Studien ermöglichten eine erste orientierende Wirksamkeitsbestimmung, der Wirksamkeitsnachweis (*proof of concept*) wurde schließlich in randomisierten Phase-III-Studien durch den Vergleich mit der Standardtherapie oder mit Placebo erbracht. Zentraler Endpunkt in diesen Studien war zumeist die Gesamtüberlebensrate. Allerdings war die Bestimmung dieses Endpunkts bei einer zunehmenden Zahl an möglichen Rezidivtherapien (nach Beendigung der Studie) aus methodischen Gründen in vielen Situationen nicht mehr möglich. In den letzten Jahren halten sich daher das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben als primäre Endpunkte in europäischen und US-amerikanischen Zulassungsstudien weitgehend die Waage. Personalisierte Ansätze ermöglichen aufgrund der molekularen Selektion der Patienten eine Beurteilung der Wirksamkeit bereits in sehr frühen Stadien der klinischen Entwicklung bis hin zur *First-in-man*-Studie nach Ermittlung der maximal tolerierten Dosis. Bevorzugter Endpunkt ist hier die Kontrolle des Tumorwachstums (partielle/komplette Remission sowie Krankheitsstabilisierung). Ein eindrucksvolles Beispiel eines solchen frühen *proof of concept* liefert die Entwicklung des ALK-Inhibitors Crizotinib. Hier wurden bereits in die erste Phase-I-Studie nach Ermittlung der maximal tolerierten Dosis nur noch Patienten mit einem EML4-ALK-Fusionsgen (Häufigkeit: circa drei Prozent der Patienten) eingeschlossen.<sup>5</sup> Die US-amerikanische Zulassung wurde aufgrund der im historischen Vergleich zur Chemotherapie erhöhten Remissionsraten in zwei frühen, einarmigen Studien erteilt (Gesamtzahl der Patienten: 255, primärer Endpunkt: partielle Remission).<sup>6</sup>

Bei der Entwicklung wirksamer personalisierter Therapien lässt sich ein Überlebensvorteil nicht mehr in randomisierten Studien zeigen. Je wirksamer eine neue Therapie gegenüber der Standardtherapie in der Tumorkontrolle ist, desto mehr greift der Cross-over-Effekt, das heißt, Patienten im Standardarm erhalten nach Beendigung der Studie das neue Medikament im Rezidiv. Beispielsweise gibt es sechs randomisierte Studien zum Vergleich von EGFR-TKIs mit Standardchemotherapie bei EGFR-mutierten Lungenkrebspatienten. Alle diese Studien zeigen eine große Überlegenheit des EGFR-TKIs gegenüber der Chemotherapie bezüglich Ansprechrate, Tumorkontrolle, progressionsfreier Zeit, Toxizität und Lebensqualität. Keine dieser Studien konnte jedoch einen Überlebensvorteil zeigen, weil die Mehrzahl der Patienten aus dem Chemotherapiearm einen EGFR-TKI im Rezidiv erhielt und so beide Studienarme von der Verlängerung des Gesamtüberlebens durch den TKI

<sup>5</sup> Vgl. Kwak et al. 2010.

<sup>6</sup> Siehe online im Internet: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-crizotinib> [10.1.2013].

profitierten.<sup>7</sup> Es erscheint hier dringend geboten, dieser Entwicklung in der Bewertung neuer personalisierter Therapieansätze gerecht zu werden. Darüber hinaus sollten verstärkt Registerdaten zur Beurteilung der Überlebenszeit unter personalisierter Therapie herangezogen werden.

Die Entwicklung und Anwendung personalisierter Therapieansätze bedeutet einen fundamentalen Wandel in der systemischen Krebstherapie. Dies betrifft Veränderungen in den folgenden Bereichen:

- » Personalisierte Krebstherapie beinhaltet eine enorme Aufwertung von Grundlagenforschung (Genomforschung) im Kontext der klinischen Onkologie. Im Unterschied zur weitgehend empirischen Ära der Chemotherapie steht hier die Entwicklung biologisch rationaler Therapien im Vordergrund. Eine enge Interaktion von Grundlagenforschern und Klinikern ist hierfür unabdingbar.
- » Personalisierte Krebstherapie bedarf einer akkuraten und schnellen genomischen Diagnostik in Echtzeit, die jetzt im Zentrum der Therapieentscheidung steht, und damit einer engen Interaktion zwischen Klinikern und molekularen Pathologen.
- » In der beschleunigten klinischen Entwicklung neuer Präparate verschiebt sich der *proof of principle* von den randomisierten Phase-III-Studien zu den sehr frühen Phase-I-Studien. Ein maximaler Informationsgewinn bei diesen genetisch selektierten frühen Studien mit wenigen Patienten erfordert intelligente translationale Studiendesigns.
- » Die Implementierung personalisierter Therapie in der Breite der Versorgung bedeutet den Aufbau von Netzwerken zwischen onkologischen Spitzenzentren, die sowohl die neueste Genomanalytik als auch die Infrastruktur für die Durchführung früher klinischer Studien vorhalten, sowie nicht akademischen Krankenhäusern und Praxen.

Das Netzwerk „Genomische Medizin Lungenkrebs“ im Einzugsbereich des Centrums für Integrierte Onkologie Köln Bonn hat die Strukturen einer solchen Zusammenarbeit zwischen einem onkologischen Spitzenzentrum, peripheren Krankenhäusern und niedergelassenen Onkologen etabliert. Seit 2010 wird hier den beteiligten Partnern für ihre Lungenkrebspatienten eine molekulare Diagnostik zur Identifikation der bekannten therapielevanten Aberrationen kostenlos angeboten. Das Ziel ist eine qualitativ hochwertige molekulare Diagnostik und das Angebot personalisierter Therapien, entweder mit bereits zugelassenen Substanzen (EGFR-TKI, ALK-Inhibitoren) oder im Rahmen früher klinischer Studien. Nach den ersten zwei Jahren konnte bereits gezeigt werden, dass metastasierte Patienten mit einer EGFR-Mutation im Netzwerk eine im Vergleich zum bundesweiten Schnitt deutlich

---

7 Vgl. Wolf 2012.

höhere Behandlungsrate mit EGFR-TKI hatten, was sich in einer mittleren Überlebensrate von 47 Monaten niederschlug. Paradigmatisch zeigt dieses Beispiel das Potenzial breit angelegter personalisierter Therapieansätze, bessere Überlebensraten zu erzielen.<sup>8</sup>

Die Einführung der personalisierten Krebstherapie bedeutet eine gewaltige Herausforderung für die beteiligten Ärzte und Wissenschaftler. Sie stellt neue Ansprüche an Ausbildung, Interdisziplinarität und sektorübergreifendes Denken. Diese Herausforderung anzunehmen, erscheint lohnend, bietet doch die personalisierte Krebstherapie zum ersten Mal für die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden die Aussicht auf eine substanzielle Lebensverlängerung.

## Literatur

- Kwak, E. L. et al. (2010): Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine*, 363 (18), 1693–1703.
- Rosell, R. et al. (2009): Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. In: *New England Journal of Medicine*, 361 (10), 958–967.
- Schiller, J. H. et al. (2002): Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine*, 346 (2), 92–98.
- Shepherd, F. A. et al. (2005): Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine*, 353 (2), 123–132.
- Wolf, J. (2012): EGFR-TKIs in EGFR-mutated lung cancer: setting the new standard for 1st line therapy. In: *Translational Lung Cancer Research*, 1 (1), 3–4.
- Zander, T. et al. (2012): Regional screening network for characterization of the molecular epidemiology of non-small cell lung cancer (NSCLC) and implementation of personalized treatment. In: *Journal of Clinical Oncology*, 30 (18 Supplement), Abstract CRA10529.

---

8 Vgl. Zander et al. 2012.



## Patientennutzen um jeden Preis?\*

Zum Begriff der personalisierten Medizin besteht heute kein gemeinsam akzeptiertes Verständnis. Vor einem Austausch zum Thema ist daher eine mühsame Begriffsbearbeitung notwendig, sonst sind Konflikte und Missverständnisse vorprogrammiert. Der Beitrag beschreibt, mit welchen theoretischen, ideologischen Konstrukten die gesetzliche Krankenversicherung konfrontiert wird und welche Herausforderungen sich für die Solidargemeinschaft daraus ergeben.

Die personalisierte Medizin bietet den Anbietern medizinischer Leistungen vermeintlich große Chancen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung. Ihre Vorzüge werden im Rahmen der deutschen Innovationspolitik und Forschungsförderung angepriesen. Doch wie sind diese hohen Erwartungen bei kritischer Würdigung einzuschätzen? Birgt die personalisierte Medizin Herausforderungen und möglicherweise Gefahren, die vor einem verantwortungsvollen und segensreichen Einsatz untersucht und geklärt sein müssen? Die Generalfrage der Jahrestagung 2012 des Deutschen Ethikrates legt die Beschäftigung mit der Frage nahe, ob neben betroffenen Patienten auch die Solidargemeinschaft als zentrales Element des Gesundheitssystems Nutznießer oder Opfer der personalisierten Medizin ist.

---

\* Aktualisierte und erweiterte Fassung des Beitrags „Chancen und Risiken der ‚individualisierten Medizin‘ für das Gesundheitssystem“ (Müller 2012).

## Personalisierte Medizin – Anspruch und Deutungen

Der Begriff „personalisierte Medizin“ wird in den verschiedensten Ausprägungen genutzt und je nach Provenienz neu gefasst. Nicht nur die Bedeutungsvielfalt und die Missverständnisse erinnern an die babylonische Sprachverwirrung (Genesis 11, 1–9). Auch die mit dem Konzept verbundenen Ansprüche wollen hoch hinaus.

Einige Begriffe, die oft synonym<sup>1</sup> zur personalisierten Medizin zu hören sind, lauten:

- >> individualisierte Medizin,
- >> personalisierte Gesundheit,
- >> informationsbasierte Medizin,
- >> molekulare Medizin,
- >> stratifizierte Medizin,
- >> genomische Medizin.

Für die einen wird die Ära einer „Medizin der Zukunft“ eingeläutet<sup>2</sup>, für die anderen handelt es sich bei der personalisierten Medizin um Etikettenschwindel und Mogelpackung<sup>3</sup>. Im Spektrum der Meinungen und Auffassungen, der Verständnisse und Unverständnisse<sup>4</sup> lassen sich im Wesentlichen drei Grundpositionen ausmachen:

- >> Vertreter *nihilistischer Positionen* betonen, dass die Medizin immer schon personalisiert gewesen sei und die Personalisierung zum Kern des Medizinischen gehöre. Pythagoras' Rat „Meide die Bohne“ würde im Jargon der personalisierten Medizin heute als G6PD-Defekt übersetzt werden.<sup>5</sup> Auch bei Hippokrates findet sich bereits die Empfehlung, Menschen mit Krankheiten und nicht die Krankheiten von Menschen zu behandeln. Originell oder neu sei personalisierte Medizin jedenfalls nicht. Bei diesem Verständnis lohnt sich die weitere gesonderte Befassung mit dem Thema nicht.

---

1 Die Reflexionswissenschaften unterscheiden hingegen; dort wird unter personalisierter Medizin die Berücksichtigung einer Person als Leib-Seele-Einheit verstanden. „Personalisierte Medizin hat ihren Namen erst verdient, wenn sie den Patienten als leib-seelische Einheit [...] in den Mittelpunkt ihres Interesses stellt“ (Woopen 2011, 85f). In der öffentlichen Diskussion wird diese Unterscheidung selten gezogen und die Begriffe, wie im folgenden Text, schlicht synonym verwandt. Zur Vereinfachung wird zudem für den Begriff das Kürzel „InMed“ genutzt.

2 Zum Beispiel auf dem EPMA-Weltkongress 2011, siehe online im Internet: <http://www.epmanet.eu/index.php/world-congress> [19.1.2012].

3 Zum Beispiel die Presseveröffentlichungen „Jedem seine Pille“ (Süddeutsche Zeitung, vom 18. März 2011, Seite 18) und „Ein trügerisches Versprechen“ (Frankfurter Allgemeine Zeitung, vom 5. Mai 2012, Seite 10).

4 Vgl. Windeler 2012.

5 Vgl. Eichhorn 2011.

- » Am häufigsten finden sich in der Diskussion *reduktionistisch-fokussierte Auffassungen*, deren Vertreter unter personalisierter Medizin zielgerichtete Arzneimitteltherapien in spezifischen Behandlungsgebieten, oftmals speziell in der Onkologie, verstehen (Pharmakogenetik, Pharmakogenomik).<sup>6</sup> Mit dieser engen Definition ist der Begriff eingegrenzt und klar bestimmt, die Diskussionen dazu qualifiziert und konkret. Problematisch ist der Begriff, weil er eben auch anders verstanden und benutzt wird.
- » Der ersten Position diametral gegenüber steht ein *holistisches Verständnis* von personalisierter Medizin als eine ganzheitliche, auf die Bürger abgestimmte optimierte Gesundheitsversorgung.<sup>7</sup> Diese Medizin möchte die Prävention und medizinische Versorgung der Bevölkerung umfassend neu regeln und wesentlich bessere Ergebnisse erzielen. Die Entwicklung komme einem Paradigmenwechsel in der Medizin gleich.<sup>8</sup> Dieser Auffassung nach erfordert die Medizin von morgen komplett neue politische Regularien (zum Beispiel zur Regelung der Prävention, Nutzenbewertung oder Eigenverantwortung). Nichts Geringeres als der Anspruch auf ein „neues Recht“ ist inhärent mit dieser Position verbunden.

Die Unschärfe des Begriffs und vor allem die holistische Deutung werfen eine Vielzahl von Problemen auf. Es ist für die gesetzliche Krankenversicherung daher weder angemessen noch verantwortbar, das Thema alleine unter pharmakogenetischen oder -genomischen Gesichtspunkten zu behandeln.

Für die Krankenversicherung sind im Konzept der InMed zwei Kennzeichen von besonderer Relevanz: zum einen das Primat biologischer Merkmale<sup>9</sup> zur Therapieentscheidung, Prädiktion und Prävention von Erkrankungen und zum anderen die prominente und konsequente Einbeziehung und Verantwortlichkeit des Patienten (*consumerisation, responsabilisation*).<sup>10</sup> Diese ergibt sich aus der Prädiktion möglicher Dispositionen (die „Prä-Erkrankungen“ nehmen zu) und der Obliegenheit, sich präventiv zu engagieren. Der Patient sieht sich mit schwierigeren Entscheidungen konfrontiert, weil er nicht mit der realen Situation einer Erkrankung konfrontiert ist, sondern mit deren Möglichkeit beziehungsweise einer erhöhten Wahrscheinlichkeit. Und indem der potenzielle Patient alles über seine potenziellen Krankheiten erfährt, wird seine Verantwortung für sein zukünftiges Wohlergehen steigen.

Die individualisierte Medizin als die „Medizin der Zukunft“ nimmt für sich vier Attribute in Anspruch, die gut mit den vier P beschrieben sind: personalisiert,

6 Vgl. Schlag, in: von Holleben/Pani/Heinemann 2011, 30.

7 Vgl. Niederlag et al. 2010.

8 Vgl. EPMA-Weltkongress 2011.

9 Ein biologisches Merkmal ist hier sehr weit gefasst. Dies können genetische, anatomische, morphologische oder zytologische Informationen sein oder aber auch schlicht das Geschlecht.

10 Siehe auch Hüsing et al. 2008; Nuffield Council on Bioethics 2010.

prädiktiv, präventiv und partizipativ.<sup>11</sup> Ob diese Ansprüche zu erfüllen sind, ist im Folgenden zu überprüfen.

Die personalisierte Medizin oder InMed fragt nach biologischen Merkmalen, aber nicht nach persönlichen Haltungen, Einstellungen, Werten und Wünschen – die sozial-kulturelle Dimension des Menschen bleibt unberücksichtigt. Personalisierte Medizin ist insofern unpersönlich und repräsentiert eine reduktionistische Anthropologie.<sup>12</sup>

## Aktuelle Herausforderungen für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Vertreter eines holistischen Anspruchs der InMed fordern eine Abkehr von bisherigen Regeln. Die gesetzliche Krankenversicherung ist qua Gesetz geregelt. Wenn von Vertretern der InMed neue paradigmatische politische Regularien für das Gesundheitswesen gefordert werden, wird die gesetzliche Krankenversicherung schon heute herausgefordert, obwohl die praktische Relevanz der InMed für die gesundheitliche Versorgung noch weit von einer relevanten Größe entfernt ist. Ein Anspruch aber eines Paradigmenwechsels muss sorgfältig auf seine Implikationen für das Gesamtsystem hin untersucht werden. Ein soziales, rechtliches und ethisches Assessment ist erforderlich.<sup>13</sup> Krankenkassen als Sachverwalter ihrer Versicherten, die die Versorgung aktiv in deren Interesse mitgestalten wollen, können sich dieser Diskussion nicht entziehen.

Bei Versicherten oder allgemein in der Bevölkerung wird personalisierte Medizin als sanfte, den Menschen in seiner leib-seelischen Einheit würdigenden Medizin konnotiert.<sup>14</sup> Genau dies ist InMed aber nicht, personalisierte Medizin ist unpersönlich. Dieses systematische Missverständnis kann als Resultat irreführender Marketingbegriffe gewertet werden.<sup>15</sup> Hier besteht Aufklärungsbedarf – auch durch die Krankenversicherungen.

Zu den Aufgaben der gesetzlichen Krankenversicherung gehört es, die medizinische Versorgung (gemeinsam mit Leistungserbringern und Patienten) zu optimieren (§§ 1, 12, 70 SGB V). Die InMed birgt hierfür zweifellos Chancen, wie die Forschungsschwerpunkte zeigen. Eine intensive Befassung ist daher für innovative Krankenversicherungen notwendig und lohnend.

---

11 Kennzeichen ist die sogenannte partizipative Entscheidungsfindung (*shared decision making*) – zum Stand in Deutschland siehe Härter et al. 2011.

12 Vgl. Maio 2012a, 376 ff.

13 Vgl. Kollek 2012; Maio 2012b.

14 Vgl. Stroth et al. 2007.

15 Vgl. Maio 2012b.

Bei einer Einschätzung von (neuen) Technologien ist neben der Bewertung von Verheißungen gerade auch die Bewertung von Gefahren geboten. Diese Balance scheint in der bisherigen Diskussion aufgrund von Interessenskonflikten nicht gewahrt. Das Spannungsfeld der Interessenslagen lässt sich durch zwei Pole kennzeichnen: Auf der einen Seite steht die Haltung „im Zweifel für Innovationen“, auf der anderen Seite lehrt die Erfahrung aber auch begründete „Zweifel an Innovationen“.<sup>16</sup> So werden die Anbieter der personalisierten Medizin zwangsläufig die positiven Potenziale betonen. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat eine Unternehmensberatung mit einer Studie beauftragt, mit der die Fortschritte und „herausragenden Erfolge“ der personalisierten Medizin herausgestellt werden.<sup>17</sup> Eine Krankenversicherung, die das Interesse ihrer Versicherten ernst nimmt, darf nicht nur die Chancen herausstellen, sondern muss eben auch mögliche Risiken und Herausforderungen ernst nehmen. Verantwortungsethisch ist im Sinne von Hans Jonas ein „Vorrang der schlechten vor der guten Diagnose“ zu fordern. Kurz: Wer die InMed fördern möchte, muss gerade auch die Herausforderungen und die offenen Fragen diskutieren.

Die Beschäftigung mit den Themen hat rechtzeitig zu erfolgen, das heißt im Feld der InMed frühzeitig. Bei einer späten Auseinandersetzung besteht die Gefahr, bestenfalls noch reagieren zu können. Wurden Fakten geschaffen, etwa durch riesige Investitionen in der Forschungsförderung und in der Folge aufseiten der Industrie, kann nicht einmal mehr reagiert werden. Die Gefahr des Irrsinnigen oder der Fehleinschätzung von Entwicklungstendenzen, die bei früher Analyse zwangsläufig eher gegeben ist, ist insofern geringer einzuschätzen und als kleineres Übel einzukalkulieren (Collingridge-Dilemma).<sup>18</sup>

Maßgeblich für die Notwendigkeit einer intensiven Auseinandersetzung sind nicht die heute tatsächlich festzustellenden Anwendungsgebiete oder schlicht die praktische klinische Relevanz<sup>19</sup>, sondern die Erwartungen und Verheißungen, die mit diesen Konzepten verbunden sind. Die Analyse von Unternehmensankäufen und -verkäufen liefert hierfür Anhaltspunkte. So hat etwa das Unternehmen Roche, das sich stark im Bereich der InMed engagiert, im Jahre 2008 den US-Diagnostikspezialisten Ventana für 3,4 Milliarden Dollar übernommen. Der Jahresumsatz von Ventana betrug damals jährlich 200 Millionen Dollar. In Relation zum Jahresumsatz zeugt dieser Kaufpreis von den Wachstumserwartungen.

Die „konstruierte Realität der sogenannten individualisierten Medizin“<sup>20</sup> begründet daher die aktuelle Notwendigkeit seitens der Krankenkassen zur intensiven

<sup>16</sup> Vgl. Müller 2007.

<sup>17</sup> Vgl. Heinemann, in: von Holleben/Pani/Heinemann 2011, 5.

<sup>18</sup> Vgl. Collingridge 1980.

<sup>19</sup> „[B]islang sind allerdings nur überschaubare 14 Wirkstoffe (oder zehn Wirkstoffgruppen) dafür in Deutschland zugelassen“ (Schillinger 2011, 23).

<sup>20</sup> Dabrock 2011.

Beschäftigung mit der InMed (Thomas-Theorem) und nicht die heutige Relevanz der InMed für die Versorgungspraxis.

Eine weitere Notwendigkeit für die gesetzlichen Krankenversicherungen, sich selbst mit dem Thema zu befassen, stellen die möglichen Konsequenzen der InMed für die grundlegende Konstitution des korporatistisch selbstverwalteten Gesundheitssystems dar. Diese Verfassung des deutschen Gesundheitswesens ist gekennzeichnet durch spezifisch deutsche Bedingungen und Befindlichkeiten. Zu nennen sind zum Beispiel die Rolle der Selbstverwaltung, unsere Rationalisierungs(un)debatte, typische deutsche Anforderungen an die Nutzenbewertung, das Beitrags- und Finanzierungssystem, die Beitragspflicht sowie die Parallelität von gesetzlicher und privater Krankenversicherung. In der Folge empfiehlt es sich, die Diskussion über die Implikationen der InMed von deutschen Akteuren im Gesundheitswesen selbst führen zu lassen. Sicher können die Diskussionen im Ausland Anhaltspunkte liefern für die Situation in Deutschland – ersetzen können sie die eigene Diskussion nicht. Gerade die sozialen, rechtlichen und ethischen Konsequenzen, die möglichen Konflikte mit den bisherigen Regelungen im SGB V finden sich nicht in der ausländischen Diskussion zur InMed.<sup>21</sup>

Die personalisierte Medizin wird gelegentlich in Analogie zur Entwicklung „von einem Schrot- hin zu einem Präzisionsgewehr“ beschrieben. Zumindest auf der Ebene der Semantik gilt dies nicht. Der Begriff der sogenannten personalisierten Medizin ist unnormiert, missverständlich und unpräzise. Wird man mit derartigen Begriffen den Ansprüchen einer „präzisen Medizin“ gerecht? Jedenfalls kann eine (medizinische) Behandlung mit unbestimmten Begriffen nicht greifen. Festzustellen ist, dass kritische Positionen zur personalisierten Medizin das Konstrukt als Etikettenschwindel geißeln.<sup>22</sup> Die Diskussion zeigt, dass ein unscharfer Begriff der personalisierten Medizin, der beliebig operationalisiert und interpretiert wird, dem Ziel einer verbesserten Patientenversorgung mehr schadet als nutzt. In Konsequenz dieser Erfahrungen ist eine Normierung des Begriffs zu fordern (über eine Konsensuskonferenz<sup>23</sup> oder Ähnliches) oder aber seine Abschaffung – zumindest die Vermeidung des Begriffs. Es sind längst bessere Alternativen zur sachgerechten Bezeichnung vorgeschlagen worden (zum Beispiel biomarkerbasierte oder stratifizierte Medizin).<sup>24</sup>

Der für die Anliegen der InMed wünschenswerten Vermeidung des Begriffs – er ist unpräzise und führt zu Konflikten – stehen seine Konjunktur und Dignität

21 In dem zentralen Band von Francis Collins (2011) zur personalisierten Medizin findet sich nicht ein Satz zur Konstitution des Gesundheitswesens und möglicher Veränderungen durch die InMed. Das ist dem Band auch nicht vorzuwerfen, handelt es sich doch um ein durch und durch „amerikanisches Buch“.

22 Zum Beispiel die Presseveröffentlichungen „Mogelpackung“ (Süddeutsche Zeitung, vom 19. Juli 2011, Seite 16) und „Ein trügerisches Versprechen“ (Frankfurter Allgemeine Zeitung, vom 5. Mai 2012, Seite 10).

23 Dies war ein Vorschlag von Theodor Dingermann, Biotechnologiebeauftragter des Landes Hessen, auf einer Podiumsdiskussion im Rahmen der PerMediCon am 19. Juni 2012 in Köln.

24 Vgl. Hüsing et al. 2008.

gegenüber. Die Schwerpunkte in der Innovations- und Forschungspolitik werden eher zu einem inflationären Gebrauch der Begriffe individualisierte und personalisierte Medizin führen und damit den Zielstellungen einer besseren Patientenversorgung nicht dienlich sein. Tatsächlich sind bereits Ausdifferenzierungen des Begriffs festzustellen. So wird nicht mehr nur generell von individueller Medizin, sondern bereits von „individuellen medizinischen Fachdisziplinen“ gesprochen, wie etwa der „personalisierten Psychiatrie“<sup>25</sup>. Auch eine Diffusion des Begriffs in andere Sektoren der gesundheitlichen Versorgung ist festzustellen, zum Beispiel wird nun auch die „personalisierte Medizintechnik“ diskutiert.<sup>26</sup>

## Potenziale und Chancen der personalisierten Medizin

Die individualisierte Medizin genießt große Aufmerksamkeit in der Forschungsförderung. Das Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung mit einem Volumen von 5,5 Milliarden Euro für den Zeitraum von 2011 bis 2014 führt in einem der sechs beschriebenen Aktionsfelder die individualisierte Medizin auf.<sup>27</sup> Ende 2011 erfolgte eine Ausschreibung, die speziell ethische, rechtliche und soziale Aspekte moderner, insbesondere prädiktiver Diagnostikverfahren fördert.<sup>28</sup>

Die individualisierte Medizin gilt zudem als der Wachstumsmarkt in der Gesundheitswirtschaft. Das Auslaufen vieler Arzneimittelpatente in der nächsten Zeit bringt pharmazeutischen Unternehmen schwierige Zeiten und lässt Gewinneinbrüche befürchten – es wird von Panik in der Industrie berichtet<sup>29</sup>. Lösungen werden in einer verstärkten Anwendung der InMed gesehen. Der Innovationsbedarf und die Erwartungen von Investoren hätten zur Entwicklung der InMed geführt.<sup>30</sup> InMed gilt als attraktives Investitionsfeld.

Ob mit der Forschungsförderung das Ziel einer besseren Patientenversorgung oder aber Industrie- und Wirtschaftsförderung verfolgt wird, wird diskutiert. Derartige Forschungsschwerpunkte müssen legitimiert und transparent begründet sein, damit sie auch die erstrebenswerte Akzeptanz in den Gesundheitswissenschaften wie in der Bevölkerung finden.

25 Zum Beispiel im Titel der Ausgabe 12/2011 der Zeitschrift Gehirn & Geist: „Personalisierte Psychiatrie: Neue Medizin für die Seele. Forscher suchen nach Biomarkern für maßgeschneiderte Therapie“.

26 Zum Beispiel beim Münchner Medizintechnikforum 2012: „Der individuelle Patient“ – Chancen und Limitierungen Personalisierter Medizintechnik“.

27 Vgl. Deutscher Bundestag 2010.

28 Vgl. Bundesministerium für Bildung und Forschung 2011.

29 Vgl. Wilson 2011.

30 So die Firma Roche auf ihrer Homepage zum Thema personalisierte Medizin, siehe online im Internet: [http://www.roche.com/de/personalised\\_healthcare.htm](http://www.roche.com/de/personalised_healthcare.htm) [7.12.2011].

Eine Bundestagsdebatte<sup>31</sup> nach einem Antrag der SPD vom 5. April 2011 mit dem Titel „Gesundheitsforschung an den Bedarfen der Patientinnen und Patienten ausrichten – Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung überarbeiten“<sup>32</sup> zeigt Facetten der öffentlichen Diskussion auf. Anhand dieser Diskussionen wird deutlich, dass eine Klärung offener Fragen zur Schaffung der notwendigen Akzeptanz für das Thema aussteht.

Gesundheitswissenschaftlich stellt sich die Frage, ob mit dem Schwerpunkt auf die biomarkerstratifizierende Medizin die tatsächlichen Versorgungsbedarfe abgedeckt werden und das Thema ausreichend legitimiert und akzeptiert ist. Was ist mit der soziomarker- oder psychomarkerstratifizierenden<sup>33</sup> Medizin?

Es ist fraglich, ob die Förderung der InMed nicht auch auf Kosten unterversorgter Erkrankungen und Versorgungsstrukturen geht und damit Schwerpunktsetzungen und notwendige Entwicklungen in anderen Versorgungsbereichen behindert: Im Rahmenprogramm finden sich keine Äußerungen zur Entwicklung der evidenzbasierten Medizin, die nach einer Umfrage im *British Medical Journal* Anfang 2007 eine der wichtigsten medizinischen Errungenschaften seit 1840 ist – bedeutsamer etwa als die Bildgebung oder der Einsatz von Computern. Es äußert sich auch nicht zum Ausbau der Patientensicherheit, was angesichts Zigtausender vermeidbarer Todesfälle in diesem Tätigkeitsfeld doch zumindest bemerkenswert ist. Diese beiden Bereiche stehen stellvertretend für das Erfordernis, Forschungs- und Förderschwerpunkte an den aktuellen Versorgungsbedarfen der Patienten zu orientieren.

Ein Hauptproblem der Arzneimitteltherapie sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen und die Tatsache, dass ein Teil der Menschen nicht auf die Medikamente anspricht (Non-Responder). Nur schätzungsweise 25 Prozent der Onkologiepatienten reagieren auf ihre Medikamente, bei der Indikation Alzheimer sind es 30 Prozent, bei Antidepressiva circa 62 Prozent.<sup>34</sup> Schwerwiegende Nebenwirkungen mit Todesfolgen aufgrund von Arzneimittelunverträglichkeiten stellen von der Dimension her eine der vordringlichsten Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung dar. Die personalisierte Medizin räumt mit der bisherigen Idee „one size fits all“ auf und passt die Arzneimittelgabe individuellen, biologischen Merkmalen an. Die Gabe von Arzneimitteln nach bestimmten Tests zur Bestimmung von Wirkmöglichkeiten oder Empfindlichkeiten soll zur Norm werden (*companion diagnostics, theranostics*) und die Arzneimitteltherapiesicherheit und Responder-Raten erhöhen. Die Blockbuster-Medikation gehört damit in manchen Bereichen der Vergangenheit an. An ihre Stelle könnten zukünftig die Tests der Biomarker treten.

---

31 Vgl. Deutscher Bundestag 2011a, 11624 ff.

32 Deutscher Bundestag 2011b.

33 Vgl. Raspe, in diesem Band.

34 Vgl. Spear/Heath-Chiozzi/Huff 2001.

Schätzungsweise 58.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigen das riesige Potenzial, das der personalisierten Medizin zum Ausbau und zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit möglicherweise innewohnt.<sup>35</sup>

Behandlungsfehler sind spätestens nach der Meilensteinpublikation „To Err Is Human“ fester Bestandteil der Prioritätenliste des Gesundheitsmanagements. Die Fehlervermeidungskultur – längst nicht abschließend etabliert – ist in beachtlicher Entwicklung. Verfahren zum klinischen Risikomanagement sind entwickelt und evaluiert. Allein, die Umsetzung und tatsächliche Verbesserung der Situation lässt auch im Jahr 2012 noch auf sich warten. So ist festzustellen, dass eine Dekade nach der gesundheitswissenschaftlichen Klarstellung des Problems die Gesundheitspolitik (der USA) immer noch mit der Aussage konfrontiert wird: „To err is human – to delay is deadly, ten years later, a million lives lost, billions of dollars wasted.“ Die InMed könnte dieser traurigen Feststellung den Boden entziehen. Möglicherweise liegt im Ausbau der Patientensicherheit das größte Potenzial der InMed.

## Auswirkungen auf die Gesundheitsversorgung

Die Erwartungen sind immens: Durch den Einsatz der InMed sollen die medizinische Versorgung verbessert und zugleich die Kosten der Gesundheitsversorgung reduziert werden.<sup>36</sup> Die Einsparpotenziale werden weltweit auf mehrere Hundert Milliarden Dollar beziffert.<sup>37</sup> Die individualisierte Medizin kann Effizienzpotenziale heben, gleichzeitig kann sie auch zu höheren Kosten führen.<sup>38</sup> Aufseiten der Kostenträger ist festzustellen, dass die heutigen Einsatzbereiche der InMed durch hochkostenintensive Behandlungen gekennzeichnet sind, deren Nutzen zudem oftmals infrage steht. Wenn Arzneimittel nur für weniger Patienten eingesetzt werden können und die Entstehungskosten der Arzneimittel gleich bleiben, müssen die Kosten der einzelnen Medikamente (Stückkosten) steigen. Die Unsicherheit in der Nutzenbewertung kann auch nicht überraschen, da mit Neuem keine lange Erfahrung verbunden sein kann<sup>39</sup> und die Medizingeschichte zeigt, dass Neuerungen

35 Zur Bedeutung der Patientensicherheit für die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung und den Aktivitäten zum Ausbau des Risikomanagements engagiert sich in Deutschland das Aktionsbündnis Patientensicherheit.

36 Vgl. von Holleben/Pani/Heinemann 2011.

37 600 Milliarden Dollar (Michael Müller) beziehungsweise 380 Milliarden Dollar (Tobias Ruckes) sind Aussagen, die auf der Euroforum-Konferenz zur personalisierten Medizin am 7. Dezember 2011 in Berlin zu hören waren.

38 Vgl. Greiner/Knittel 2011.

39 Diese Feststellung legitimiert nicht die gängige Praxis. Einzusehen ist, dass mit neuen Verfahren anfangs keine Erfahrung in der Routineversorgung bestehen kann. Nicht akzeptabel ist es jedoch, im Laufe des weiteren Einsatzes keine Untersuchungen zur Bewertung des Nutzens zu verlangen (*coverage with evidence*).

(oder Innovationen)<sup>40</sup> in der medizinischen Versorgung (oft sehr viel) teurer sind als die bisherigen Verfahren.<sup>41</sup> Neben den Erkrankungen des zentralen Nervensystems und den Autoimmunerkrankungen wird heute das Konzept der InMed vor allem im Bereich der Onkologie thematisiert. Die Jahrestherapiekosten der *targeted therapies* erreichen teilweise sechsstellige Euro-Beträge. Die Ausgaben für Krebsmedikamente haben sich weltweit seit 2003 auf 48 Milliarden Dollar im Jahr 2010 erhöht. Das umsatzstärkste Krebsmedikament der Welt kommt aus dem Spektrum der InMed.<sup>42</sup>

Angesichts dieser Eckdaten ist es für die Krankenversicherung unverantwortlich, die Kostenentwicklung im Bereich der InMed nicht zu beobachten und nicht kritisch zu hinterfragen. Beteuerungen seitens pharmazeutischer Unternehmen, der Anstieg sei nur moderat<sup>43</sup>, können Kostenverantwortliche in den Krankenversicherungen nicht entlasten.

Die Diskussion um das derzeit in Beschlussfassung befindliche Patientenrechtegesetz (PatRG) zeigt, dass Patientenrechte vor allem Informationsrechte sind. Patienten haben Anspruch auf umfangreiche Informationen, die Ärzte unterliegen umfangreichen Informations- und Aufklärungspflichten (§§ 630c, 630e RegE PatRG). Pointiert lässt sich festhalten, dass jeder Eingriff in den Körper beziehungsweise in die Gesundheit eines Menschen zunächst den Tatbestand einer Körperverletzung erfüllt, der dadurch legitimiert wird, dass der Patient informiert zustimmt. Medizinische Behandlungen erfordern insofern eine informierte Entscheidung von Ärzten und Patienten. Wird im Regelfall<sup>44</sup> nicht ausreichend und angemessen informiert und verstanden, sind Behandlungen *lege artis* unzulässig. Bereits bei der „bisherigen“ Medizin, bei der nach Indikation die leitliniengerechte Behandlung angestrebt wurde, war die qualifizierte, evidenzbasierte Information über Möglichkeiten, Nutzen und Schaden der Behandlung eine große Herausforderung. Selbst bei massenhaft durchgeführten Interventionen, wie etwa Krebsfrüherkennungsuntersuchungen,

---

40 Zu den Unterschieden der Begriffe und den Erfahrungen der gesetzlichen Krankenversicherung mit Innovationen siehe Müller 2007.

41 Ein oft beklagtes Charakteristikum in der gesundheitlichen Versorgung: Während in anderen Industrien Innovationen alte Verfahren ablösen und zur Kostenreduktion von Verfahren beitragen, bleiben Einsparungseffekte in der gesundheitlichen Versorgung aus.

42 Das Krebsmittel Avastin (Wirkstoff: Bevacizumab) brachte der Firma Roche im Jahr 2010 einen Jahresumsatz von sechs Milliarden Dollar ein. An dieser Stelle darf der Hinweis nicht unterbleiben, dass die amerikanische Arzneimittelbehörde, die *Food and Drug Administration*, für Bevacizumab 2011 die Zulassung bei metastasiertem Brustkrebs zurückgezogen hat (die Europäische Arzneimittelagentur folgte bislang nicht), weil die unerwünschten Arzneimittelwirkungen erheblich waren und der Nutzen marginal. Der Anspruch, die Patientensicherheit zu erhöhen, wurde durch diese Erfahrungen konterkariert. Aktuell hat diese Medikation Aufsehen erregt, da diese im *Pay-for-performance*-Modell eingesetzt werden: Wenn die Medikamente nicht wirken, bekommen die Krankenhäuser die Behandlungskosten vom Arzneimittelhersteller zurückerstattet.

43 Einzelne Analysen belegen starke problematische Kostenanstiege in den Einsatzbereichen der InMed (vgl. Heyder 2011; kontrovers dazu Häußler 2011). Für eine verantwortungsvolle Thematisierung der Kostenentwicklung sind dies hinreichende Belege. Wird diese Frage ausgeklammert oder negiert, verhindert man Vorkehrungen zum Schutz vor „Kostenlawinen oder -explosionen“.

44 Abweichungen von dieser Regel sind etwa Notfallbehandlungen oder nicht vorhandene Zustimmungsfähigkeit.

erforderten die Entwicklung und Bereitstellung angemessener Informationen für Ärzte und Patienten viele Jahre und gewaltige Anstrengungen („Sauberes Wissen“).<sup>45</sup> Vielfach sind die legitimen Ansprüche an gute Arzt- und Patienteninformation sowie an die Umsetzung<sup>46</sup> bis heute nicht erfüllt.

Die InMed verschärft diese Anforderung in mehrfacher Hinsicht: Auf der einen Seite sind die Verfahren komplexer, die Entwicklung der Technologie verläuft unvergleichlich rasant, die Halbwertszeit des Wissens verkürzt sich weiter und die Informationsbedarfe und -erfordernisse werden spezifischer und umfanglicher. Auf der anderen Seite ist die Befähigung von Ärzten wie Patienten, die neuen Möglichkeiten richtig anzuwenden, gering. Der Leiter des amerikanischen Humangenomprojekts und heutige Direktor der *National Institutes of Health*, Francis Collins, stellt in seiner bereits populären Darstellung der personalisierten Medizin fest, dass ein Leser seines Bandes bestimmt schon mehr von personalisierter Medizin wisse als ein durchschnittlicher Arzt.<sup>47</sup> Diese Aussage wird bis zum Beweis des Gegenteils auch für Deutschland gelten. Auch bei vielen Patienten darf unterstellt werden, dass deren Gesundheitsbildung (*health literacy*)<sup>48</sup> für einen verantwortungsvollen Einsatz der InMed derzeit nicht ausreichend ist. Zieht man Lehren aus dem Gendiagnostikgesetz oder aus den Forderungen im Zusammenhang mit dem anstehenden Patientenrechtegesetz, so wird die personalisierte Medizin bei der Erhebung und Interpretation von Biomarkerbefunden eine äußerst umfangreiche Aufklärung und Beteiligung der Patienten erforderlich machen. Die Haftungsrisiken des Arztes werden im Zuge der personalisierten Medizin beträchtlich steigen. Ebenso der Informationsbedarf der Versicherten. Wie diese objektiven Informationsbedarfe und subjektiven Informationsansprüche, kurz: die notwendigen Informationen, erstellt, implementiert sowie evaluiert und die Akteure aufgeklärt werden können, ist bislang nicht diskutiert, geschweige denn geklärt. Die Informationserfordernisse zeigen sich damit als die Achillesferse der InMed.

Angesichts zusätzlicher Kosten medizinischer Verfahren ist auch der Nutzen der Verfahren zu belegen. Dieser Nachweis ist gerade für die Akzeptanz und weitere Entwicklung der InMed von größter Bedeutung. Die individualisierte Medizin wurde interessanterweise zu Beginn als Widerspruch zur evidenzbasierten Medizin in

45 Vgl. Schaefer/Weißbach 2012.

46 Vgl. Gendiagnostik-Kommission 2011; Deutscher Bundestag 2012.

47 Vgl. Collins 2011, 326.

48 Verfechter der Idee und Theorie der Gesundheitsmündigkeit gehen davon aus, dass Patienten befähigt werden müssen, am Ende souverän am Behandlungsprozess mitwirken zu können. Die von der Politik, der Selbstverwaltung und in den Gesundheitswissenschaften geforderte Patientenautonomie muss erschaffen werden. Voraussetzung für souveräne Patienten, informierte Entscheidungen oder partizipative Entscheidungsfindung sind hinreichende Informationen für Patienten und Ärzte. Zur Bedeutung des *patient empowerment* für die Versorgung vgl. allgemein Gigerenzer/Gray 2011; speziell aus Sicht der Krankenversicherung Müller 2010.

Stellung gebracht.<sup>49</sup> Für die Bewertung der InMed sollten die Anforderungen qualifizierter Nutzenbelege nicht gelten.<sup>50</sup> Angesichts der Kostenbedeutung des Feldes und noch mehr aufgrund der oftmals unklaren Nutzenlage ist die Forderung nach geringeren Evaluationsbedarfen unverständlich und riskant – das Gegenteil wäre die logische Folge. InMed und evidenzbasierte Medizin dürfen keine Gegensätze sein.<sup>51</sup> Gerade bei fraglichen Effekten sind Nutzenbelege und Absicherungen der Verfahren notwendig. Richtig ist, dass die Methodik der evidenzbasierten Medizin herausfordert. Das Methodeninventar ist jedoch grundsätzlich geeignet, die Fragestellungen der InMed zu beantworten.<sup>52</sup> Wenn evidenzbasierte Medizin nicht fälschlicherweise mit der Anwendung von Methoden gleichgesetzt wird, sondern darunter die wissenschaftliche Fundierung des medizinischen Handelns verstanden wird, bleibt die evidenzbasierte Medizin für Krankenversicherungen alternativlos die Methode der Wahl zur Bewertung medizinischer Verfahren.<sup>53</sup>

Die Aufspaltung von Patientengruppen im Zuge der personalisierten Medizin in immer kleinere Untersuchungs- und Behandlungseinheiten läuft in letzter Konsequenz auf spezifisch-singuläre Verfahren hinaus.<sup>54</sup> Durch InMed wird damit jede Erkrankung zur „seltenen Erkrankung“, jedes Medikament wird zum „orphan drug“. Die Resultate der Orphanisierung können nicht weiter mit den bisherigen Begründungslogiken des Gesundheitssystems beherrscht werden. Die Legitimation und Gestaltung solidarischer Gesundheitsversorgung für eine Bevölkerung folgt einer kollektiven Rationalität. Entscheidungen werden für Gruppierungen statistisch abgesichert getroffen und begründet. Die personalisierte Medizin dagegen ist in ihren Begründungen logisch individuell-rational verfasst und im Wesentlichen kasuistisch. Die Logiken von kollektiver (statistischer) und individueller (kasuistischer) Rationalität sind disparat (inkommensurabel): Was für ein Individuum klug ist, muss nicht zwangsläufig für das Kollektiv klug sein, wie sich eindrucksvoll am spieltheoretischen Modell des Gefangenendilemmas demonstrieren lässt<sup>55</sup>. Wird dieser Unterschied in den Denk- und Begründungsweisen in der „neuen Medizin“ gegenüber

49 Vgl. Novartis 2005.

50 Vgl. erster Entwurf des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes, in dem *orphan drugs* aus der Nutzenbewertung ausgenommen waren – später nur noch jene unter einem Jahresumsatz von 50 Millionen Euro –, oder die Forderung, gerade bei der Nutzenbewertung der InMed Studien einen geringen Stellenwert zuzuschreiben und stattdessen mehr auf einzelne Berichte zu vertrauen (vgl. Sibylle Herbert auf dem Forum Bioethik „Die Medizin nimmt's persönlich“ des Deutschen Ethikrates vom 24. Juni 2009).

51 Vgl. Olberg/Perleth 2012; Arnold/Bokemeyer 2010; Windeler 2012.

52 Vgl. Windeler 2012.

53 Zu fordern ist eigentlich eine Bewertung der Gesundheitspolitiken (von der evidenzbasierten Medizin zur evidenzbasierten Gesundheitspolitik).

54 De facto werden diese nicht erreichbar sein, eine Tendenz geht jedenfalls in diese Richtung. In pointierter Überspitzung bedeutete dies für jeden Versicherten ein eigenes SGB V.

55 Ein simples Beispiel für das Auseinanderfallen individueller und kollektiver Logik: Beim Verdacht der Insolvenz einer Bank ist es für den einzelnen Akteur klug, möglichst früh sein Geld abzuheben und zu sichern. Aus kollektiver Sicht ist dieses individuell kluge Verhalten das denkbar schlechteste Verhalten. Es führt zwangsläufig zur Insolvenz der Bank und damit zum Niedergang des Systems.

der bisherigen Medizin nicht explizit offengelegt und behandelt<sup>56</sup>, sind Konflikte vorprogrammiert. Der Hiatus zwischen individueller und kollektiver Logik wird so unreflektiert zum Spaltplatz öffentlich finanzierter Krankenversicherung(en).

Für Krankenversicherungen besonders relevant ist ein Effekt der InMed, der sich als Orphanisierung der Budgets abzeichnet. Wenn mit dem Anspruch der InMed die medizinischen Indikationen und Entitäten vielfältiger und unvergleichbar werden, hat das vielfältigere und unvergleichbare Kosten(blöcke) zur Folge – mit Konsequenzen für die Kosten- und Budgetverantwortlichen. Das Volumen der einzelnen Blöcke im Vergleich zum Gesamtbudget einer Krankenversicherung schwindet, auch wenn die Gesamtbelastungen insgesamt gleich bleiben oder sogar ansteigen. Problematisch ist, dass diese einzelnen, oft sehr kleinen Blöcke und deren Fraktionierung schwerer zu überblicken und zu managen sind – wenn diese überhaupt noch etwa im Rahmen des Versorgungsmanagements zu fassen sind. Die InMed wird Budgets und Budgetverantwortliche singularisieren, mit negativen Konsequenzen für das gesetzlich geforderte, systemrelevante Kosten- und Versorgungsmanagement von Krankenkassen.

Die technischen Möglichkeiten bestimmen unsere Krankheits- und Gesundheitskonzepte. Erst wenn sich zum Beispiel ein Blutwert ermitteln lässt, kann er zur Bestimmung und Diagnose einer Erkrankung beitragen. Nach der technischen Ermittlung ist die Operationalisierung und Interpretation der Werte für die Definition von Erkrankungen entscheidend. In der Vergangenheit haben wir gesehen, welchen Einfluss die Neujustierung von Normwerten (etwa zum Blutdruck) für die Prävalenz von Erkrankungen haben kann. Über Nacht wurde ein Großteil der Bevölkerung zu Kranken, allein weil die Normwerte für den Blutdruck verändert wurden. Nicht zuletzt auch die einfache Verfügbarkeit der Messungen wird unser Verständnis von Erkrankungen und vor allem auch ihrer Behandlung samt dem Verhältnis von Arzt und Patient verändern.

Zur Illustration dieses Phänomens kann der Lungenfunktionstest dienen.<sup>57</sup> Die Spirometrie erforderte zunächst einen stationären Aufenthalt der Probanden. Nachdem handliche Peak-Flow-Meter, von jedem Patienten im Bedarfsfalle anzuwenden, verfügbar waren, veränderten sich das Konzept der Atemwegserkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten. Epidemiologische Untersuchungen wurden möglich. Das Peak-Flow-Meter veränderte die Arzt-Patienten-Beziehung und schuf neue Verantwortlichkeiten bei Patient und Arzt. Der Patient erhob nun selbst die Werte, die Interpretation wurde gemeinsam mit dem Arzt vorgenommen. Wenn also mit der InMed die steigende Bedeutung von Biomarkern, verbunden mit einer neuen Dimension von Prädiktion und Verantwortung, Einzug in die Behandlung hält, wird dies

56 In dem von manchen Vertretern der InMed geforderten neuen Medizinparadigma ist der Begriff der Population/des Kollektivs nicht vorgesehen. Dies kollidiert mit unserem solidarischen Gesundheitswesen.

57 Vgl. Boenink 2010.

auch unsere Krankheits- und Präventionskonzepte verändern. Die Konsequenzen für das Krankheitsspektrum (zum Beispiel ein Shift zu den „Prä-Erkrankungen“) sind von Relevanz für die gesetzlichen Regelungen der Gesundheitsversorgung (SGB V) und damit auch heute schon zentral für die gesetzlichen Krankenversicherungen.

## Sozialpolitische und sozialetische Implikationen für die gesetzliche Krankenversicherung

Mit der InMed werden die Prädiktion und Prävention von Erkrankungen sowie die Verantwortlichkeit des Individuums betont. Anhänger radikaler Ideen gehen davon aus, dass die meisten Erkrankungen schon anhand unserer „genetischen Zwillinge“, die in Computeralgorithmen übertragen und modelliert werden, vorhergesagt werden und dass wir über ausreichende Therapiemöglichkeiten verfügen, alle Erkrankungen zu bezwingen. Werden diese sicher radikalen Darstellungen zugrunde gelegt, zeigen sich weitreichende Konsequenzen für die solidarische Krankenversicherung:

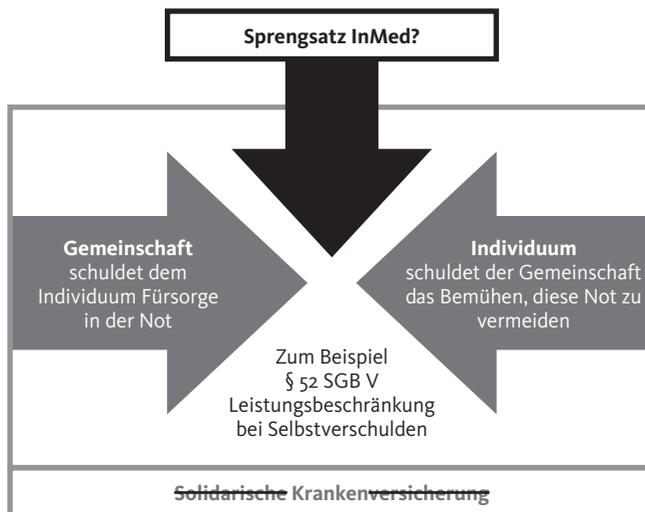


Abb. 1: Einfluss der individualisierten Medizin auf die Prinzipien der solidarischen Krankenversicherung<sup>58</sup>

Aus der Logik der für die InMed kennzeichnenden Prädiktion und Prävention von Erkrankungen folgt die Annahme, dass vermehrt individuelle Erkrankungen

<sup>58</sup> Frei nach Zeh 2009, 58.

vorhersehbar und vermeidbar seien. In letzter Konsequenz würden damit individuelle Risiken *ex ante* kalkulierbar. Das hätte Auswirkungen auf die Idee der Versicherung und führte in letzter Konsequenz zur Erosion des Versicherungsprinzips. Versichern lassen sich nur in Kohorten variierende Risiken. Werden nach dem Anspruch der InMed alle Erkrankungen jedes einzelnen Menschen prädiktiv erkannt, lässt sich für jeden Menschen sein finanzieller Bedarf zur Bewältigung seiner Erkrankungen kalkulieren. Bei Menschen ohne vorhergesagte Gesundheitsrisiken entfällt die Notwendigkeit und damit die Bereitschaft, in eine Versicherung zu investieren. Diese Menschen sind aber die Säule des Versicherungskollektivs. Ihr Kennzeichen ist der positive Deckungsbeitrag, das heißt, sie zahlen mehr in den Topf ein, als sie aus dem Topf für ihre Erkrankungen benötigen. Ohne diese Klientel lässt sich keine Versicherung betreiben.

Solidarität und Nichtdiskriminierung unter den Mitgliedern sind konstitutive Elemente der gesetzlichen Krankenversicherung. Individualisierte Medizin dagegen fokussiert auf die Verantwortung des Einzelnen und stellt auf seine Besonderheiten ab. Damit stehen zentrale Grundannahmen in der gesetzlichen Krankenversicherung und in der InMed einander diametral gegenüber: Welches sind die absehbaren – und mögliche unabsehbare – Folgen dieser antagonistischen Prinzipien?

Die gesetzliche Krankenversicherung als Solidargemeinschaft schuldet dem Individuum Fürsorge in der Not. Sie fragt nicht nach Prädispositionen für eine Erkrankung. Auch das Prinzip des Verschuldens einer Erkrankung ist der gesetzlichen Krankenversicherung praktisch fremd. Dieses Privileg verlangt vonseiten der Versicherten, dass diese alles unternehmen, um nicht in Not zu geraten.<sup>59</sup>

Die InMed unterstellt die Vorhersagbarkeit und verstärkte Vermeidbarkeit von Erkrankungen. Im Falle von Erkrankungen ist daher ein persönliches Verschulden nahezulegen und eine persönliche Haftung abzuleiten, in deren Folge Erkrankungen nicht mehr solidarisch abgesichert werden können. Aus einer Möglichkeit der Vorsorge wird eine Pflicht zur Gesundheit.<sup>60</sup> In Deutschland wurde mit der Gesundheitsreform 2008 bereits das Prinzip des Selbstverschuldens in das Gesetz zur Krankenversicherung (SGB V) eingeführt. Bislang ohne praktische Bedeutung<sup>61</sup> ist aber heute schon bei Selbstverschulden die Behandlung auf Krankenkassenkosten in speziellen Fällen ausgeschlossen (§ 52 SGB V). Die individualisierte Medizin in Kombination mit einer tendenziell totalitären Präventionsidee legt eine Ausweitung von Fällen nahe, die zukünftig nicht mehr solidarisch finanziert werden. Die skizzierte Entwicklung ist nicht determiniert, sie muss nicht schlecht oder vermeidbar sein. Möglicherweise sind Prädiktion und Prävention zukünftig Garanten für eine

<sup>59</sup> Vgl. Zeh 2009, 58.

<sup>60</sup> Vgl. Eberbach 2010; ders. 2011; Maio 2012b.

<sup>61</sup> Erst ein Skandal um fehlerhafte Silikonbrustimplantate Anfang 2012 hat diese Regelung erstmals zu einer breiten Öffentlichkeit verholfen.

rationale Krankenversicherung. Solange aber die Frage im Raum steht, ob InMed möglicherweise zur Erosion sinnstiftender Grundlagen solidarisch finanzierter Gesundheitssysteme führt, ist es gerade aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung notwendig, die Diskussion um soziale, rechtliche und ethische Implikationen einer InMed intensiver zu führen.

Um die InMed zum Nutzen für die Patienten einsetzen zu können, wird diese uns noch etliche Anstrengungen kosten:

- » Eine qualifizierte Auseinandersetzung erfordert den Verzicht auf unpräzise und irreführende Begriffe. Eine präzisere Medizin verdient präzise Begriffe. Der Begriff „personalisierte Medizin“ konnte diesen Anforderungen bislang nicht genügen.
- » Die Forschungspriorität InMed unter Berücksichtigung der Frage, ob dieser Schwerpunkt der Innovationspolitik und der Forschungsförderung zulasten anderer aktueller Versorgungsbedarfe geht, ist weiter zu legitimieren.
- » Gesundheitsbildung beziehungsweise Gesundheitsmündigkeit der Patienten verbunden mit qualitätsgesicherten, evidenzbasierten Informationen für die Leistungserbringer müssen garantiert sein. Stehen diese Informationen für Versicherte und Ärzte nicht zur Verfügung, kann man den subjektiven Informationsbedarfen und objektiven Informationsrechten nicht gerecht werden. Diese Informationserfordernisse sind die Achillesferse der individualisierten Medizin.
- » Die individualisierte Medizin ist aus sozialversicherungsrechtlicher Sicht grundsätzlich zu prüfen. Dazu benötigen wir weiter gehende Anstrengungen – nicht zuletzt aufseiten der Kostenträger.

## Literatur

Arnold, A.; Bokemeyer C. (2010): Studien und personalisierte Medizin in der Onkologie? In: Onkologie, 33 (Supplement 7), 25–29.

Boenink, M. (2010): Molecular medicine and concepts of disease: the ethical value of a conceptual analysis of emerging biomedical technologies. In: *Medicine, Health Care and Philosophy*, 13 (1), 11–23.

Bundesministerium für Bildung und Forschung (2011): Richtlinien zur Förderung von Forschungsvorhaben in dem Gebiet der ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte moderner, insbesondere prädiktiver Diagnostikverfahren. In: *Bundesanzeiger*, 63 (180), 4241–4243.

Collingridge, D. (1980): *The Social Control of Technology*. London.

Collins, F. S. (2011): *Meine Gene – mein Leben*. Auf dem Weg zur personalisierten Medizin. Heidelberg.

Dabrock, P. (2011): Die konstruierte Realität der sog. individualisierten Medizin. Sozialethische und theologische Anmerkungen. In: Schumpelick, V.; Vogel, B. (Hg.): *Medizin nach Maß*. Individualisierte Medizin – Wunsch und Wirklichkeit. Freiburg im Breisgau; Basel; Wien, 239–267.

Damm, R. (2011): Personalisierte Medizin und Patientenrechte – Medizinische Optionen und medizinrechtliche Bewertung. In: *Medizinrecht*, 29 (1), 7–17.

- Deutscher Bundestag (Hg.) (2012): Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. BT-Drs. 17/10488.
- Deutscher Bundestag (Hg.) (2011a): Stenografischer Bericht: 102. Sitzung. BT-Plenarprotokoll 17/102.
- Deutscher Bundestag (Hg.) (2011b): Antrag der Abgeordneten René Röspel [...] und der Fraktion der SPD: Gesundheitsforschung an den Bedarfen der Patientinnen und Patienten ausrichten – Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung überarbeiten. BT-Drs. 17/5364.
- Deutscher Bundestag (Hg.) (2010): Unterrichtung durch die Bundesregierung: Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung. BT-Drs. 17/4243.
- Eberbach, W. H. (2011): Juristische Aspekte einer individualisierten Medizin. In: *Medizinrecht*, 29 (12), 757–770.
- Eberbach, W. H. (2010): Kommt eine verbindliche „Gesundheitspflicht“? – Eine Territion. In: *Medizinrecht*, 28 (11), 756–770.
- Eichhorn, A. C. (2011): Gendiagnostik in der Personalisierten Medizin. Fakten, Fragen, Translationen. Vortrag am 29. November 2011 auf der IIR-Konferenz „Health Technology Assessment (HTA) & Pharmaökonomie“ in Wien.
- Fojo, T.; Grady, C. (2009): How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. In: *Journal of the National Cancer Institute*, 101 (15), 1044–1048.
- Gendiagnostik-Kommission (2011): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 54 (11), 1248–1256.
- Gigerenzer, G.; Gray, M. (Hg.) (2011): *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions. Envisioning Health Care 2020*. Cambridge.
- Greiner, W. (2012): Wirtschaftliche Potenziale individualisierter Medizin. In: *G+G Wissenschaft*, 12 (1), 22–26.
- Greiner, W.; Knittel, W. (2011): Wirtschaftliche Potentiale individualisierter Medizin. In: *Pharmacoeconomics*, 9 (1), 45–54.
- Härter, M. et al. (2011): Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 105 (4), 263–270.
- Häussler, B. (2011): Arzneimittel gegen Krebs: Kommt eine Kostenlawine? Vortrag am 26. Februar 2011 auf dem 9. Lilly-Jahressymposium „Onkologie, quo vadis?“ in Berlin.
- Heyder, R. (2011): Hinterfragt: Keine Kostenlawine in der Onkologie? Ist die IGES-Studie plausibel? Vortrag am 26. Februar 2011 auf dem 9. Lilly-Jahressymposium „Onkologie, quo vadis?“ in Berlin.
- Hüsing, B. et al. (2008): Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. TAB-Arbeitsbericht, Nr. 126. Berlin.
- Kollek, R (2012): Individualisierung der Medizin: medizintheoretische und gesellschaftliche Implikationen eines mehrdeutigen Leitbilds. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 106 (1), 40–45.
- Kollek, R. et al. (2004): Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der „individualisierten Medizin“. Baden-Baden.
- Lazarou, J.; Pomeranz, B. H.; Corey, P. N. (1998): Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. In: *JAMA*, 279 (15), 1200–1205.

- Ludwig, W.-D. (2012): Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und „zielgerichteten“ medikamentösen Therapien in der Onkologie. In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 106 (1), 11–22.
- Maio, G. (2012a): Mittelpunkt Mensch: Ethik in der Medizin. Ein Lehrbuch. Stuttgart.
- Maio, G. (2012b): Chancen und Grenzen der personalisierten Medizin – eine ethische Betrachtung. In: G+G Wissenschaft, 12 (1), 15–19.
- Müller, H. (2012): Chancen und Risiken der „individualisierten Medizin“ für das Gesundheitssystem. In: Welt der Krankenversicherung, 2 (1), 40–46.
- Müller, H. (2010): Stellenwert von Patienteninformation und -kommunikation im Versorgungsmanagement der gesetzlichen Krankenversicherung – Web 2.0 als Infrastruktur zur Mündigkeit in der Gesundheitsversorgung. In: Koch, C. (Hg.): Achtung: Patient online! Wie Internet, soziale Netzwerke und kommunikativer Strukturwandel den Gesundheitssektor transformieren. Wiesbaden, 163–218.
- Müller, H. (2007): Mythos Innovation? Anmerkungen zu medizintechnischen Entwicklungen aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung. In: Groß, D.; Jakobs, E.-M. (Hg.): E-Health und technisierte Medizin. Neue Herausforderungen im Gesundheitswesen, Berlin; Münster, 101–111.
- Niederlag, W.; Lemke, H. U.; Rienhoff, O. (Hg.) (2010): Personalisierte Medizin und Informationstechnologie. Innovative Konzepte, realisierte Anwendungen, gesellschaftliche Aspekte. Dresden.
- Niederlag, W.; Lemke, H. U.; Rienhoff, O. (2010): Personalisierte Medizin und individuelle Gesundheitsversorgung. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 53 (8), 776–782.
- Niederlag, W. et al. (Hg.) (2010): Personalisierte Medizin. Sind wir auf dem Weg zu einer individualisierten Gesundheitsversorgung? Dresden.
- Novartis (Hg.) (2005): Individualisierte contra Evidenzbasierte Medizin? Pressemitteilung vom 5. Juli 2005 zum Symposium der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung „Patientenorientierte Therapieprinzipien – ist individualisierte Medizin vorstellbar?“. Online im Internet: <http://idw-online.de/de/news120162> [11.2.2013].
- Nuffield Council on Bioethics (Hg.) (2010): Medical Profiling and Online Medicine: the Ethics of ‘Personalised Healthcare’ in a Consumer Age. London.
- Olberg, B.; Perleth, M. (2012): Individualisierte Medizin – Hype oder Heilsbringer? In: G+G Wissenschaft, 12 (1), 7–14.
- Schaefer, C.; Weißbach, L. (2012): Das Gesundheitssystem braucht mehr Eigenverantwortung. In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 106 (3), 199–204.
- Schillinger, G. (2011): Pille nach Maß: Heilung für jeden? In: Gesundheit und Gesellschaft, 14 (11), 22–27.
- Schilsky, R. L. (2008): How not to treat cancer. In: Lancet Oncology, 9 (6), 504–505.
- Spear, B. B.; Heath-Chiozzi, M.; Huff, J. (2001): Clinical application of pharmacogenetics. In: Trends in Molecular Medicine, 7 (5), 201–204.
- Stroth, S. et al. (2007): Ratlose Patienten? Gesundheitliche Information und Beratung aus Sicht der Bevölkerung. Bremen.
- Von Holleben, M.; Pani, M.; Heinemann, A. (2011): Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011. Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen der Personalisierten Medizin. München.
- Willems, D. L. (1995): Tools of Care. Explorations into the Semiotics of Medical Technology. PhD thesis Rijksuniversiteit Limburg. Maastricht.
- Wilson, D. (2011): Patent woes threaten drug firms. In: New York Times, vom 7.3.2011, A1.

Windeler, J. (2012): Individualisierte Medizin – unser (Un)Verständnis. In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 106 (1), 5–10.

Woopen, C. (2011): Personalisierte Medizin – Prädiktion ohne Prävention und Therapie ohne Diagnostik? In: Schliesky, U.; Ernst, C.; Schulz, S. E. (Hg.): Die Freiheit des Menschen in Kommune, Staat und Europa. Festschrift für Edzard Schmidt-Jortzig. Heidelberg et al., 841–854.

Zeh, J. (2009): Corpus Delicti. Ein Prozess. Frankfurt am Main.



# Personalisierte Medizin – Ende der Solidarität?

Der aktuelle Stand der Krebstherapie ist, trotz vieler und punktuell sogar dramatischer Fortschritte zum Beispiel im Bereich der Leukämien und Lymphome, weiter unbefriedigend. Die übliche Behandlung mit Zytostatika ist zu ungezielt. Sie treffen gesunde Zellen und Gewebe oft ebenso wie bösartige; sie treffen einmal auf suszeptible, auf die Behandlung ansprechende Ziele und anderswo auf resistente, oft sogar in einem Tumor. Es wäre ohne Zweifel ein Gewinn, könnten Zytostatika zielgenauer, effektiver und effizienter eingesetzt werden.<sup>1</sup>

Dies nicht nur in der Tumorbehandlung ins Werk zu setzen, ist die Vision der sogenannten „personalisierten Medizin“; dies ist ihr Versprechen. Aber wir wissen: Ohne Visionen gibt es in der Medizin keinen Fortschritt. Dennoch ist die personalisierte Medizin auch kritisiert worden. Ich beschränke mich auf einige kurze Hinweise.

## Grenzen der personalisierten Medizin

Als ich das erste Mal von personalisierter Medizin hörte, hatte ich eine nostalgische Assoziation. Um 1970 erschienen zwei wichtige Aufsätze: einer von dem Londoner Psychoanalytiker Michael Balint<sup>2</sup> und der zweite von dem Kieler Internisten

---

<sup>1</sup> Vgl. Ludwig/Fetscher/Schildmann 2009; Ludwig 2012.

<sup>2</sup> Vgl. Balint/Ball/Hare 1969; vorbereitet wurde das Projekt einer patientenzentrierten Medizin durch das von Michael Balint 1957 erstmals veröffentlichte Buch „The Doctor, the Patient and the Illness“ (deutsch: Der Arzt, der Patient und die Krankheit).

Karlheinz Engelhardt<sup>3</sup>. Beide stellten Varianten einer „patientenzentrierten Medizin“ vor. Engelhardt ging es um „die klinische Annäherung an die durch Beobachtung am Krankenbett und im Arztzimmer zu belegende These, dass jede Krankheit mit zahlreichen menschlichen Problemen verbunden ist, deren Beachtung oder Nichtbeachtung auf das Krankheitsbild zurückwirkt“.<sup>4</sup>

Diese Annäherung kann auf verschiedenen Wegen geschehen: durch Erzählungen, zu denen der Patient ermutigt wird (*narrative-based medicine*)<sup>5</sup>, durch ein professionell geführtes Erstgespräch, eine gezielte Anamnese oder auch mithilfe standardisierter Fragebögen. Balint und Engelhardt (und die bei diesem im Hintergrund stehende anthropologische Medizin Viktor von Weizsäckers) hätten gute Gründe, einem hoch standardisierten und damit *ex ante* stark einengenden Vorgehen das Prädikat „personalisierte Medizin“ zu verweigern. Umso weniger kommt er dem zu, was sich heute mit diesem Begriff schmückt.

Es geht der aktuellen personalisierten Medizin allein um spezifische *biologische* Dispositionen; sie sollen mithilfe von (molekulargenetischen) *Biomarkern* vergegenwärtigt werden. Sie sind von dem, was wir üblicherweise „Person“ nennen, kategorial zu unterscheiden.<sup>6</sup> Auch der schwächere Begriff „individualisierte Medizin“ scheint noch überzogen. Es geht ja gerade nicht um Unteilbares oder Ungeteiltes, sondern um Merkmale, die eine/r mit vielen anderen teilt. Am sinnvollsten ist es, von biologisch stratifizierender Medizin zu sprechen. Deren ultimative Stufe wäre erreicht, wenn jede Gruppe, jedes Stratum, aus genau einem einzigen Patienten bestünde<sup>7</sup>, für den dann eine genau passende Intervention zur Verfügung stünde. Insofern hat die personalisierte Medizin, seemännisch gesprochen, ein älteres Schiff gekapert und segelt nun unter falscher Flagge.

Hieran anschließend ist die biologistische Einseitigkeit der aktuellen personalisierten Medizin hervorzuheben. Denn natürlich gibt es auch zahlreiche therapeutisch relevante „Psycho- und Soziomarker“. So sind im Zusammenhang mit Raucherentwöhnungsprogrammen die Stadien der Änderungsbereitschaft nach dem transtheoretischen Modell praktisch relevant geworden.<sup>8</sup> Oder: Die Behandlung vieler chronisch Kranker wird durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Depressivität komplizierter. Diese kann leicht identifiziert und separat behandelt werden. Oder: Prekäre Lebenslagen machen es vielen Patienten unmöglich, sich im Sinne medizinischer Rationalität „vernünftig“ zu verhalten.

---

3 Vgl. Engelhardt 1971a.

4 Vgl. Engelhardt 1971b, VI.

5 Vgl. Greenhalgh/Hurwitz 1998.

6 Wenn wir unter „Person“ den sich in einzigartigem Aussehen, Befinden und Verhalten ausdrückenden Wesenskern, sozusagen die Essenz eines Menschen, verstehen.

7 Vgl. Corander et al. 2012.

8 Vgl. Meyer et al. 2007.

Daher ist es – jedenfalls bei den sogenannten Volkskrankheiten<sup>9</sup> – sinnvoll, zugleich ein Bündel heterogener Risikofaktoren zu berücksichtigen, wie es der für das Vereinigte Königreich entwickelte Risikoschätzer QRISK2 für kardiovaskuläre Risiken tut.<sup>10</sup> Er umfasst die Variablen Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck, behandelte Hypertonie, Gesamtcholesterin/HDL, Linksherzhypertrophie, Body-Mass-Index, familiäre Belastung, Deprivationsgrad der Wohnregion, ethnische Zugehörigkeit und vier eventuell gleichzeitig bestehende somatische Krankheiten (rheumatoide Arthritis, chronische Nierenerkrankung, Diabetes, Vorhofflimmern). Er weist darauf hin, dass die Entstehung somatischer Erkrankungen in verschiedene Kontexte eingebunden ist, die von nichtbiologischen Faktoren, auch ökologischen (!), kodeterminiert sind.

Die *klinisch* entscheidende Frage ist nicht, ob ein (molekulargenetischer) Biomarker *auch* Risiken oder Prognosen abzuschätzen erlaubt, sondern ob er gegenüber etablierten Methoden einen sicheren Zusatznutzen und kein zusätzliches Schadenpotenzial aufweist.<sup>11</sup>

In manchen Bereichen haben diagnostische Biomarker, wie erwähnt, erhebliche therapeutische Bedeutung erlangt. Man denke an die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie und des HER2-positiven Brustkrebses. Auf der anderen Seite stehen auch beim Mammakarzinom<sup>12</sup> und bei der koronaren Herzkrankheit<sup>13</sup> diverse molekulargenetische Biomarker ohne zurzeit erkennbaren klinischen Nutzen.

Aber auch im Bereich der klinisch relevant gewordenen Biomarker geht es bisher immer noch um Wahrscheinlichkeiten, das heißt um Probabilismus, nicht um Determinismus. Eine theoretisch anregende Frage ist, ob dies nur der aktuellen epistemischen Situation geschuldet ist und somit überwunden werden kann oder ob wir grundsätzlich von nur schätzbaren, weil nicht vollständig durchschaubaren und modellierbaren Risiken und Wirksamkeiten ausgehen müssen.

Die Fragestellung lässt sich mit den Ergebnissen einer sogenannten N=1-Studie erläutern.<sup>14</sup> In dieser Studie wurde einer einzigen Person für jeweils eine Woche ein niedrig dosiertes Antidepressivum oder ein Placebo verordnet. Es ging um die Wirksamkeit von Amitriptylin bei einem Krankheitsbild (Fibrositis), das vor allem durch multilokuläre Schmerzen gekennzeichnet ist. Die Behandlung erstreckte sich über drei mal acht Wochen, davon stand die Person je vier zufällig ausgewählte einzelne Wochen unter Verum, je vier unter Placebo. Als Effektivparameter galten subjektive Angaben, verdichtet in einer siebenfach abgestuften Skala. Alles in allem erwies sich Amitriptylin dreimal dem Placebo überlegen, das heißt, es ist mit hoher

9 Vgl. Ropers 2012.

10 Vgl. Hippisley-Cox et al. 2008.

11 Vgl. Kavousi et al. 2012.

12 Vgl. Reeves et al. 2010; Mealiffe et al. 2010.

13 Vgl. Wang et al. 2006; Gaziano et al. 2008.

14 Vgl. Guyatt et al. (1988); Lillie et al. 2011.

Wahrscheinlichkeit wirksam. Dennoch zeigte sich, dass ein und derselbe Patient (mit ein und derselben Genetik und vermutlich geringen Biomarkerschwankungen) auf ein und dasselbe Medikament (beziehungsweise Placebo) deutlich unterschiedlich reagiert hat. Man kann einwenden, dass es hier unter anderem um ein altes Medikament, um einen biologisch nicht näher charakterisierten Patienten, um Schmerz und um seine mehrfache Messung ging.

Wird man in der Medizin mit biologisch sehr viel gezielteren Interventionen am unsteten Subjekt Patient, an Messwiederholungen und an Messfehlern vorbeikommen? Bis zum Beweis des Gegenteils bleibt es (für den Autor) vorerst bei der Frage, nicht ob, sondern in welchem Ausmaß wir weiter mit dem Problem stochastischer Wirksamkeiten und Risiken werden leben müssen.

Und daran schließt sich die normativ gewichtige Frage an, auf welche immer nur unsicher zu schätzenden Wahrscheinlichkeiten wir präventiv oder therapeutisch reagieren wollen, um Therapien einerseits als sinnvoll bis hoch prioritär vorzuschlagen oder sie andererseits als sinnlos, weil gar nicht oder nur subliminal wirksam, unberücksichtigt zu lassen. Es fehlt bisher an Überlegungen zu Schwellenbereichen für klinische und mehr noch für systemische Reaktionen.

Schließlich ist eine weitere Schattenseite der personalisierten Medizin anzusprechen: Sie ist eine leichte Beute der sogenannten Gesundheitswirtschaft, sei es auf dem ersten Markt der gesetzlichen Krankenversicherung, sei es auf dem zweiten der individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) oder dem dritten des internetbasierten Direkthandels. Und die Geschäfte gehen umso besser, je weiter und vager begrenzt der Hof ist, den man mit Risikoanzeigen und sogenannten Präkrankheiten um medizinisch klar definierte und potenziell gefährliche Erkrankungen (Karzinome, Diabetes, koronare Herzkrankheit) legen kann. An dieser „Krankheitserfindung“ (*disease mongering*) ist ein Teil der personalisierten Medizin beteiligt; sie trägt damit zur Medikalisierung von früher unbemerkten und de facto geringen Gesundheitsrisiken bei.<sup>15</sup>

*Zusammengenommen* erlauben es die skizzierten Einseitigkeiten, Grenzen und Risiken des Konzepts der personalisierten Medizin bisher nicht, eine bevorstehende Revolutionierung der klinischen Medizin zu wähen – wie es der hymnisch formulierte „Forward Look“ der *European Science Foundation* getan hat:

“Healthcare is on the brink of a revolution precipitated by dramatic advances on biomedical research. The ability to distinguish, at the molecular level, what makes one person different from another lies at the heart of this fundamental shift in medicine. The medicine of the future will be personalized, predictive and preventive, which could result in better health and more cost-effective health care for European citizens.”<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Vgl. Moynihan/Heath/Henry 2002; Moynihan 2010.

<sup>16</sup> Online im Internet: <http://www.esf.org/index.php?id=7988> [29.4.2012].

## Solidarität in der gesetzlichen Krankenversicherung

Unsere gesetzliche Krankenversicherung ist nach § 1 Satz 1 SGB V als „Solidargemeinschaft“ verfasst. Allgemein gesprochen bilden sich Solidargemeinschaften dort, wo wahrscheinliche, aber individuell nicht vorhersagbare Lebensrisiken nicht mehr von Einzelnen, sondern nur als Gruppe auf festerem gemeinschaftlichen Grund (*in solido*) bewältigt werden können.

Die Gruppenbildung erfolgt auch in der gesetzlichen Krankenversicherung zur gegenseitigen, wenn hier auch unpersönlichen Hilfe. Es ist die Großorganisation Krankenversicherung, die hilft; und sie tut dies vor allem dadurch, dass sie medizinische Sachleistungen zusagt und *ex post* finanziert, um „die Gesundheit der Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu bessern“ (§ 1 Satz 1 SGB V). Die Mittel hierzu erhält sie aus den Beiträgen ihrer Mitglieder; im Jahr 2010 summierten sie sich auf rund 160 Milliarden Euro.

Solidarität ist aber nicht nur zweck-, sondern auch wertrational; sie ist ethisch nicht neutral; sie beinhaltet eine altruistische, auf das Wohl anderer orientierte Moralität – wie sie sich im Titel einer Denkschrift der Evangelischen Kirche in Deutschland ausdrückt: „Und unsern kranken Nachbarn auch!“<sup>17</sup>

Solidarität beinhaltet soziale Nähe und damit auch Rücksichtnahme auf die Interessen anderer Mitglieder der Gruppe – Haltungen, die einem rationalen Egoismus nicht ohne Weiteres einleuchten. Solidarität ist ein Faktor der „Verwirklichung sozialer Gerechtigkeit und sozialer Sicherheit“ (§ 1 Abs. 1 Satz 1 SGB I).

Und sie beinhaltet Gegenseitigkeit. Neben verbrieft Zusage, Ansprüche, Rechte der Mitglieder einer Solidargemeinschaft treten bestimmte Erwartungen und Pflichten, in der gesetzlichen Krankenversicherung zuerst die der Versicherungs- und Beitragspflicht. Weitere Pflichten sind vielfach normiert – durch Gesetze, Richtlinien, Verträge, Appelle. Einen solchen Appell formuliert § 1 Satz 2 SGB V:

„Die Versicherten sind für ihre Gesundheit mitverantwortlich; sie sollen durch eine gesundheitsbewusste Lebensführung, durch frühzeitige Beteiligung an gesundheitlichen Vorsorgemaßnahmen sowie durch aktive Mitwirkung an Krankenbehandlung und Rehabilitation dazu beitragen, den Eintritt von Krankheit und Behinderung zu vermeiden oder ihre Folgen zu überwinden.“

Die Beitragseinnahmen decken die Finanzierung der zugesagten medizinischen Sachleistungen. Dies wäre bei der privaten Krankenversicherung nicht anders. Jedoch verwirklicht die gesetzliche Krankenversicherung sechs weitere sehr konkrete Solidaritäten: Gesunde Versicherte zahlen für Gesundheitsgefährdete und Kranke,

<sup>17</sup> Evangelische Kirche in Deutschland 2011.

ohne dass diese Risikozuschläge hinnehmen müssten; Junge zahlen für Alte, Männer für Frauen (Risikosolidarität); Gutverdienende zahlen (bis zur Beitragsbemessungsgrenze) absolut mehr als schlecht Verdienende (Einkommenssolidarität); Singles zahlen für Familien mit nur einem berufstätigen Partner und Kinderarme für Kinderreiche (familiäre Solidarität). Mit diesen sechs Teilsolidaritäten ist eine Umverteilung in Gang gesetzt, sie folgt dem Grundsatz, dass starke Schultern mehr als schwache tragen können und sollen. Solidarität zielt hier auf einen „interpersonalen Lastenausgleich“.<sup>18</sup>

Die Leistungen einer Solidargemeinschaft sind jedoch nicht unbegrenzt. Sie sind durch eine Vielzahl von unbestimmten Rechtsbegriffen definiert. Nach § 12 Abs. 1 SGB V müssen sie „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“. Sie haben „dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen“ (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Die Versorgung soll „bedarfsgerecht“ und sie soll zudem „gleichmäßig“ sein (§ 70 Abs. 1 Satz 1 SGB V). Andererseits soll die Prävention „einen Beitrag zur Verminderung sozial bedingter Ungleichheit von Gesundheitschancen erbringen“ (§ 20 Abs. 1 Satz 2 SGB V). Somit können Versicherte nicht alle möglichen medizinischen Leistungen beanspruchen und Ärzte und Kassen dürfen nicht alles und jedes veranlassen beziehungsweise finanzieren. Die gesetzliche Krankenversicherung steht ausdrücklich nicht für das jeweilige Optimum an medizinischer Versorgung, nicht für „Spitzenmedizin um jeden Preis“, wie es das Hessische Landessozialgericht formuliert hat.<sup>19</sup> Ihre Leistungszusage liegt aber weit oberhalb der sogenannten Grundversorgung und noch weiter oberhalb des „medizinischen Existenzminimums“.<sup>20</sup>

Der Leistungskatalog ist im Einzelnen durch den Gesetzgeber, durch untergesetzliche Normgeber (vor allem durch den Gemeinsamen Bundesausschuss) und durch Rechtsprechung definiert. Hierfür maßgebend sind heute die, wie es (in § 35b SGB V) heißt, fachlich „anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“.<sup>21</sup> Konzept und Methoden der evidenzbasierten Medizin sind seit 1999 ein zunehmend bedeutsamer Faktor unseres Leistungs- und Leistungserbringerrechts geworden.<sup>22</sup> Damit haben sich Gesetzgeber, Gemeinsamer Bundesausschuss und Sozialrechtsprechung auf einen einheitlichen Bewertungsmaßstab zur Beurteilung von Wirksamkeit, Nutzenchancen und Schadenrisiken aller diagnostischen und therapeutischen Methoden verpflichtet.

18 Vgl. Neumann/Nicklas-Faust/Werner 2005, 46 ff.

19 Vgl. Urteil des Hessischen Landessozialgerichts L 1 KR 298/10 vom 7. Mai 2012.

20 Vgl. Neumann 2006.

21 Vgl. Raspe/Sawicki 2010.

22 Zuerst in dem später aufgehobenen § 137e SGB V, in dem von „evidenzbasierten Leitlinien“ die Rede war.

## Personalisierte Medizin – eine Gefahr für die Solidarität?

Abschließend soll es um die mit dem Titel gestellte Frage gehen. Die Antwort ist: Ja, die personalisierte Medizin beinhaltet einige (genauer: sieben) relevante Risiken für die gesetzliche Krankenversicherung als Solidargemeinschaft:

1. Zuerst ist noch einmal auf die teils überzogenen, teils irreführenden Zusagen hinzuweisen. Sie sind von klinischer, molekulargenetischer, sozialmedizinischer und medizinethischer Seite kritisiert worden. Dies hat den Schwindel und Medienrummel nicht verhindern können. Der Hype um die personalisierte Medizin lenkt von den beachtlichen Erfolgen der real existierenden klinischen Medizin ab<sup>23</sup> – und entwertet sie. Ein beliebter Topos ist in diesem Zusammenhang die bisher angeblich vorherrschende rein reaktive *One-size-fits-all*-Medizin – so als gäbe es keine Gynäkologie (nur für Frauen), als würden alle weiblichen Karzinome gleichbehandelt, als hätte man sich nie um das TNM<sup>24</sup>-Stadium oder den Östrogenrezeptorstatus des Mammakarzinoms gekümmert und als spiele heute die Berücksichtigung von HER2/neu<sup>25</sup> keine Rolle.
2. Nach meiner Einschätzung gehört es zu den Utopien der personalisierten Medizin, dass sie eines Tages im Bereich der häufigen Erkrankungen individuelle Prognosen ohne jede Unsicherheit stellen könne. Sollte es so weit kommen, dann würde dies das Solidaritätsprinzip der gesetzlichen Krankenversicherung herausfordern; jedenfalls dann, wenn jeder seine exakten Krankheitsrisiken für alle anderen lesbar sozusagen auf der Stirn trägt. Unsere Risikosolidarität lebt bisher auch von der stochastischen Natur der bisherigen Risikoschätzungen und Prognosen.
3. Angesichts der bisherigen Preisgestaltung im Feld der personalisierten Medizin kann man sich, ginge es so weiter, Gedanken um die finanzielle Stabilität der gesetzlichen Krankenversicherung und die Grenzen kollektiver Zahlungsbereitschaft machen. Wäre es für uns denkbar, Holland und Israel zu folgen? Beide Länder stellen für medizinische Innovationen nur begrenzte Budgets zur Verfügung. Hier konkurriert ein blendend neues Onkologikum mit Begleitdiagnostik nicht mit allen eingeführten medizinischen Methoden, sondern mit anderen Innovationen. Es ist eine grundsätzliche Frage, wie viel eine Solidargemeinschaft in die gleichmäßige Versorgung ihrer Mitglieder mit gesicherten Methoden und wie viel in den sich einseitig beschleunigenden Fortschritt und dessen wieder ungleichmäßige Verteilung investieren will. Konkret gefragt: Brauchen wir das

<sup>23</sup> Vgl. Windeler 2012.

<sup>24</sup> TNM steht für *tumor-node-metastasis* und gibt die Größe des Tumors, dessen Ausdehnung zu den Lymphknoten und Metastasierung an.

<sup>25</sup> HER2/neu steht für *human epidermal growth factor receptor 2* und gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren.

allerneueste „personalisierte“ Biologikum in einer Situation, in der ein erheblicher Teil der Patienten mit zum Beispiel chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nicht erkannt beziehungsweise mit herkömmlichen Mitteln unzureichend behandelt ist?

4. Es wäre auch solidaritätsgefährdend, für unterschiedliche Methoden unterschiedliche Evaluationserfordernisse einzuräumen. In der Literatur zur Evaluation der personalisierten Medizin ist mehr von Simulationen und Modellierungen die Rede als von den für andere Methoden geltenden empirischen Evaluationsmethoden.<sup>26</sup> Solidarität impliziert, wie erwähnt, Verteilungsgerechtigkeit. Und diese wäre auch dadurch verletzt, wenn für unterschiedliche Behandlungsmethoden unterschiedliche Anforderungen für Wirksamkeits- und Nutzenbelege gelten würden. Man kann die personalisierte Medizin nicht von den Beweislasten, Zeit- und Geldaufwänden freistellen, die sich mit der evidenzbasierten Medizin entwickelt haben. Und diese sind, wie es Studien im Bereich der seltenen Erkrankungen belegen, auch dort zu erfüllen, wo sehr kleine Patientengruppen – wirksam (!) – behandelt werden können. Ausnahmen gelten bei uns nur für notstandsnahe Situationen. An dieser Stelle muss deshalb noch einmal auf die Gefahren von unzureichend geprüften Methoden hingewiesen werden: Sie bestehen in noch unerkannten Risiken, unsicherer Nutzenschätzung, falschen Hoffnungen, der Ablenkung von real existierenden Möglichkeiten, ökonomischer Ineffizienz, der Erosion der mühsam erreichten klinischen Evaluation und damit der Erosion der Medizin als Handlungswissenschaft.
5. Ein ganz anderes Risikopotenzial ist in dem biologischen Reduktionismus der herrschenden personalisierten Medizin zu sehen. Dieser hat mehrere Facetten: Einerseits unterstellt er in seiner kruden Variante eine Programmbiologie beziehungsweise Programmgenetik<sup>27</sup>, die wissenschaftlich obsolet ist (Stichwort: Epigenetik<sup>28</sup>; Umwelteinflüsse); andererseits fokussiert er nur einen einzigen Kontext von Krankheit, die biologische Verfassung der von ihr Betroffenen. Er blendet alles aus, was sonst noch für das Krank- und Wiedergesundwerden, das Kranksein, die Prognose und Therapie eines Kranken mitbestimmend ist: die Person der Kranken, ihr Verhalten und Befinden, die Vorstellungen und Präferenzen ihrer Lebenswelt, ihre Ernährung, ihre Arbeit und Freizeit, ihre Beziehungen zu anderen Menschen, auch zu Ärzten und Therapeuten im Kontext unterschiedlicher Gesundheitssysteme, finanzielle Rahmenbedingungen und so weiter.<sup>29</sup> Und damit kann man die provokante Frage stellen, ob es eigentlich Unterschiede gäbe zwischen einer sogenannten personalisierten (aber sonst dekontextualisierenden)

---

<sup>26</sup> Vgl. Lehrach 2012.

<sup>27</sup> Vgl. Rehmann-Sutter 2010.

<sup>28</sup> Vgl. Stein 2012.

<sup>29</sup> Vgl. Weiner et al. 2010; Cesuroglu et al. 2012.

Humanmedizin und einer personalisierten Veterinärmedizin, wenn biologische Stratifikation ihr entscheidendes Kennzeichen bliebe.

6. Als *ein* Risiko der Bestimmung molekulargenetischer Biomarker wurde vonseiten der Medizinethik die „Besetzung“ eines Bereichs genannt, „der bisher privates Eigentum war: die Zeit vor der Erkrankung, die Zeit des noch gesunden Lebens“<sup>30</sup>. Und so führen solche Messungen zu einer Erweiterung eines problematischen Bereichs, des Bereichs der sogenannten Präerkrankungen. Einen solchen Bereich gibt es inzwischen auch bei sehr seltenen Speichererkrankungen wie zum Beispiel bei Morbus Pompe. Er beruht auf einem genetisch determinierten Enzymdefekt mit diversen Varianten. Ein landesweites genetisches Screening in Österreich hat zu dem unerwarteten Befund geführt, dass sich für Morbus Pompe ein Fall unter rund 9.000 Neugeborenen fand<sup>31</sup>, während klinisch fundierte Schätzungen bisher von Häufigkeiten um 1 zu 40.000 ausgingen. Es soll sich bei den zusätzlichen Fällen überwiegend um erst im Erwachsenenalter auftretende milde, vielleicht sogar asymptomatische Formen dieser Krankheit handeln. Was sollen wir aus solchen Risikobefunden präventiv oder therapeutisch machen und was kollektiv finanzieren? Hier sei noch einmal auf das Problem der Risiko- und Interventions-schwellen hingewiesen.
7. Damit sind wir alle am Ende nur „noch-gesund“, weil alle Träger irgendwelcher, aber doch bestimmter und bestimmbarer Risiken sind.<sup>32</sup> Dies könnte sich solidaritätsfördernd auswirken.

Manche dieser Risiken dürften durch ein angemessenes Gesundheitsverhalten positiv zu beeinflussen sein. Im Bericht des Büros zur Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag zur personalisierten Medizin war 2008 von einer „zunehmenden gesellschaftlichen Erwartung an Einzelne, [...] Eigenverantwortung durch entsprechendes Gesundheitsverhalten und finanzielle Beiträge auszuüben“, die Rede.<sup>33</sup>

Hier stehen wir an einem Scheideweg: Prävention qua soziale Unterstützung oder Prävention und therapeutische Mitwirkung als rechtlich normierte individuelle Pflicht. Der Weg in Richtung Pflicht ist am sozialrechtlich deutlichsten wohl in § 6 SGB XI (Soziale Pflegeversicherung) besprochen:

„(1) Die Versicherten sollen durch gesundheitsbewußte Lebensführung, durch frühzeitige Beteiligung an Vorsorgemaßnahmen und durch aktive Mitwirkung an Krankenbehandlung und Leistungen zur medizinischen Rehabilitation dazu beitragen, Pflegebedürftigkeit zu vermeiden.“

30 Gadebusch Bondio/Michl 2010.

31 Vgl. Mechtler et al. 2012; Fletcher/Wilcken 2012.

32 Vgl. Kollek 2012.

33 Hüsing et al. 2008, 8.

(2) Nach Eintritt der Pflegebedürftigkeit haben die Pflegebedürftigen an Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und der aktivierenden Pflege mitzuwirken, um die Pflegebedürftigkeit zu überwinden, zu mindern oder eine Verschlimmerung zu verhindern.“

Diesen Weg weiterzugehen, begegnet juristischen<sup>34</sup>, ethischen<sup>35</sup> und praktischen Bedenken. Sie alle sind im Zusammenhang mit dem viel häufigeren und stärkeren Risikofaktor Rauchen ausreichend diskutiert worden.

Und so wäre es aus meiner Sicht unangemessen und unsolidarisch, aus Ergebnissen der sogenannten natürlichen Lotterie unmittelbar eine sanktionsbewehrte Gesundheitspflicht der Betroffenen abzuleiten. Solidarisch wäre es, ihnen Mittel bereitzustellen, die sie befähigen, die Risiken zu verstehen und ihnen aktiv nach ihren dann gegebenen Möglichkeiten und Präferenzen zu begegnen.

Es spricht viel dafür, dem schon zitierten moralischen Appell des § 1 Satz 2 SGB V sozial und kulturell mit Mitteln des sozialen Marketings Nachdruck zu verschaffen. Ein Erfolg setzte aber voraus, das den Appell tragende Solidarprinzip mit seiner Wechselseitigkeit von Anspruch und Gegenanspruch generell zu stärken, auch mit und durch seine emotiven Komponenten – und Solidarität nicht für eine romantisierende und unzeitgemäße Form sozialer Steuerung zu halten.<sup>36</sup>

## Literatur

- Balint, M.; Ball, D. H.; Hare, M. L. (1969): Unterrichtung von Medizinstudenten in patientenzentrierter Medizin. In: *Psyche*, 23 (7), 532–546.
- Buyx, A. M. (2008): Personal responsibility for health as a rationing criterion: why we don't like it and why maybe we should. In: *Journal of Medical Ethics*, 34 (12), 871–874.
- Cesuroglu, T. et al. (2012): Public health perspective: from personalized medicine to personal health. In: *Personalized Medicine*, 9 (2), 115–119.
- Corander, J. et al. (2012): The rocky road to personalized medicine: computational and statistical challenges. In: *Personalized Medicine*, 9 (2), 109–114.
- Eberbach, W. H. (2010): Kommt eine verbindliche „Gesundheitspflicht“? – Eine Territion. In: *Medizinrecht*, 28 (11), 756–770.
- Engelhardt, K. (1971a): „Patienten-zentrierte“ Medizin. In: *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 113 (21), 803–809.
- Engelhardt, K. (1971b): *Der Patient in seiner Krankheit*. Stuttgart.
- Evangelische Kirche in Deutschland (Hg.) (2011): „Und unsern kranken Nachbarn auch!“ Aktuelle Herausforderungen der Gesundheitspolitik. Gütersloh.

---

34 Vgl. Eberbach 2010; Welti 2012.

35 Vgl. Marckmann/Möhrle/Blum 2004; Buyx 2008.

36 Vgl. Kaufmann 1984.

- Fletcher, J.; Wilcken, B. (2012): Neonatal screening for lysosomal storage disorders. In: *Lancet*, 379 (9813), 294–295.
- Gadebusch Bondio, M.; Michl, S. (2010): Die neue Medizin und ihre Versprechen. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 107 (21), A1062–A1064.
- Gaziano, T. A. et al. (2008): Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. In: *Lancet*, 371 (9616), 923–931.
- Greenhalgh, T.; Hurwitz, B. (1998): *Narrative Based Medicine. Dialogue and Discourse in Clinical Practice*. London.
- Guyatt, G. et al. (1988): A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. In: *CMAJ*, 139 (6), 497–503.
- Hippisley-Cox, J. et al. (2008): Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. In: *BMJ*, 336 (7659), 1475–1482.
- Hüsing, B. et al. (2008): *Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. TAB-Arbeitsbericht*, Nr. 126. Berlin.
- Kaufmann, F.-X. (1984): Solidarität als Steuerungsform – Erklärungsansätze bei Adam Smith. In: Kaufmann, F.-X.; Krüsselberg, H.-G. (Hg.) (1984): *Markt, Staat und Solidarität bei Adam Smith*. Frankfurt am Main; New York, 158–184.
- Kavousi, M. et al. (2012): Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. In: *Annals of Internal Medicine*, 156 (6), 438–444.
- Kollek, R. (2012): Individualisierung der Medizin: medizinteoretische und gesellschaftliche Implikationen eines mehrdeutigen Leitbilds. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 106 (1), 40–45.
- Lehrach, H. (2012): A revolution in healthcare: challenges and opportunities for personalized medicine. In: *Personalized Medicine*, 9 (2), 105–108.
- Lillie, E. O. et al. (2011): The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? In: *Personalized Medicine*, 8 (2), 161–173.
- Ludwig, W.-D. (2012): Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und „zielgerichteten“ medikamentösen Therapien in der Onkologie. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 106 (1), 11–22.
- Ludwig, W.-D.; Fetscher, S.; Schildmann, J. (2009): Teure Innovationen in der Onkologie – für alle? Überlegungen zu Voraussetzungen für eine rationale Pharmakotherapie und ethische Herausforderungen. In: *Der Onkologe*, 15 (10), 1004–1014.
- Marckmann, G.; Möhrle, M.; Blum, A. (2004): Gesundheitliche Eigenverantwortung. Möglichkeiten und Grenzen am Beispiel des malignen Melanoms. In: *Der Hautarzt*, 55 (8), 715–720.
- Mealiffe, M. E. et al. (2010): Assessment of clinical validity of a breast cancer risk model combining genetic and clinical information. In: *Journal of the National Cancer Institute*, 102 (21), 1618–1627.
- Mechtler, T. P. et al. (2012): Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. In: *Lancet*, 379 (9813), 335–341.
- Meyer, C. et al. (2007): Proactive interventions for smoking cessation in general medical practice: a quasi-randomized controlled trial to examine the efficacy of computer-tailored letters and physician-delivered brief advice. In: *Addiction*, 103 (2), 294–304.
- Moynihan, R. (2010): Merging of marketing and medical science. In: *BMJ*, 341 (7775), 698–700.
- Moynihan, R.; Heath, I.; Henry, D. (2002): Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. In: *BMJ*, 324 (7342), 886–891.

- Neumann, V. (2006): Das medizinische Existenzminimum. In: *Neue Zeitschrift für Sozialrecht*, 15 (8), 393–397.
- Neumann, V.; Nicklas-Faust, J.-N.; Werner, M. H. (2005): Wertimplikationen von Allokationsregeln, -verfahren und -entscheidungen im deutschen Gesundheitswesen (mit Schwerpunkt auf dem Bereich der GKV). Gutachten im Auftrag der Enquête-Kommission „Ethik und Recht der Modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages, 15. Legislaturperiode. Kommissions-Drucksache 15/238.
- Raspe, H.; Sawicki, P. (2010): Die „in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ – ein Vorschlag. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 104 (8–9), 653–660.
- Reeves, G. K. et al. (2010): Incidence of breast cancer and its subtypes in relation to individual and multiple low-penetrance genetic susceptibility loci. In: *JAMA*, 304 (4), 426–434.
- Rehmann-Sutter, C. (2010): Ethik des molekularen Blicks. In: *Focus Uni Lübeck*, 27 (1), 30–34.
- Ropers, H.-H. (2012): Späte Einsicht. Die Genomforschung wendet sich seltenen Krankheiten zu. Forschungsbericht des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik. Online im Internet: [http://www.mpg.de/5011107/Genomforschung\\_Seltene\\_Krankheiten](http://www.mpg.de/5011107/Genomforschung_Seltene_Krankheiten) [22.1.2013].
- Stein, R. A. (2012): Epigenetics and environmental exposures. In: *Journal of Epidemiology & Community Health*, 66 (1), 8–13.
- Wang, T. J. et al. (2006): Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. In: *New England Journal of Medicine*, 355 (25), 2631–2639.
- Weiner, S. J. et al. (2010): Contextual errors and failures in individualizing patient care: a multicenter study. In: *Annals of Internal Medicine*, 153 (2), 69–75.
- Welti, F. (2012): Gleichheit in der Gesundheitsversorgung. In: *Sozialrecht + Praxis*, 2/2012, 71–92.
- Windeler, J. (2012): Individualisierte Medizin – unser (Un)Verständnis. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 106 (1), 5–10.

# Personalisierte Medizin als Herausforderung für die Pharmaindustrie

Die forschende Arzneimittelindustrie nutzt Wissenschaftstrends. Ein solcher Wissenschaftstrend ist die Nutzung der molekularen oder genetisch basierten Diagnostik und die sich darauf aufbauende Medizin kombiniert mit der Informationstechnologie und der Möglichkeit der Informationsverarbeitung. Dies wird heute weltweit auch unter dem Begriff „personalisierte Medizin“ subsumiert.

Das Geschäftsmodell der forschenden pharmazeutischen Industrie ist es, mit Forschung und Innovation erfolgreich zu sein. Das in der Arzneimitteltherapie bisher praktizierte „One-fits-all-Prinzip“ führt dazu, dass je nach Indikationsgebiet 20 bis 80 Prozent der behandelten Patienten einen ungenügenden Nutzen aus ihren Medikamenten ziehen oder Nebenwirkungen ausgesetzt sind, die unter Umständen vermeidbar wären. Die personalisierte Medizin ist eine Weiterentwicklung auf dem Weg zur effektiveren Therapie. Das heißt nicht, individuelle Therapien für jeden Patienten zu entwickeln, sondern Patientengruppen zu identifizieren, die von einer Therapie besonders profitieren, oder die auszuschließen, die besonders starke Nebenwirkungen entwickeln. Dies wird auch als „stratifizierende Arzneimitteltherapie“ verstanden. Diese stratifizierende Arzneimitteltherapie wird eine Systemrelevanz haben, weil sie neben den Vorteilen bezogen auf den Erkenntnisgewinn für eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln auch zu einer Veränderung der Akzeptanz und der Vergütung von Gesundheitsleitungen führen wird.

Es ist bekannt, dass Patienten mit identischer Diagnose auf die Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel unterschiedlich ansprechen können. Während sich die Behandlung für den einen Patienten als gut wirksam erweist, kann sie bei einem

anderen Patienten keinen Nutzen erzielen. Mögliche Ursachen sind individuelle Merkmale des Patienten oder krankheitsspezifische Faktoren, welche die Wirkungsweise von Medikamenten beeinflussen. Wenn aber alle Patienten mit derselben Diagnose die gleiche Therapie erhalten (populationsbasierter Ansatz), können weder individuelle Patientenmerkmale noch krankheitsspezifische Faktoren adressiert werden. Daten zufolge erzielt bis zu jedes dritte eingesetzte Arzneimittel nicht die gewünschte Wirkung, sodass nur etwa zwei Drittel aller Patienten von ihrer medikamentösen Therapie profitieren.<sup>1</sup>

Darüber hinaus können unerwünschte Nebenwirkungen die Therapie nachteilig beeinflussen. Nach Schätzungen von Experten sterben in Deutschland jährlich circa 16.000 bis 25.000 Menschen an den Nebenwirkungen von Arzneimitteln<sup>2</sup>, in den USA einer Metaanalyse zufolge 76.000 bis 137.000 Patienten<sup>3</sup>. Dies ist eine unzufriedenstellende Situation: für Patienten und Ärzte, weil weder Wirkung noch Nebenwirkung präzise kalkuliert werden können, und für Kostenträger, weil Behandlungen bezahlt werden, deren Wirksamkeit und Sicherheit in vielen Fällen suboptimal sind.

Für die Pharmaindustrie sind zu einer Zeit, in der die klinischen und regulatorischen Hürden für die Markteinführung neuer Medikamente höher werden, zwei Aspekte wichtig: Reduktion der Kosten für breit und groß angelegte klinische Studien und Verkürzung der Studiendauer. Die Behandlungsoption genauer auf definierte Patientenpopulationen zuzuschneiden und damit besser einschätzen zu können, welche Patienten höchstwahrscheinlich auf eine bestimmte Therapie ansprechen werden, adressieren beide Aspekte.

Personalisierte Gesundheitslösungen sind in gewisser Weise nichts Neues. Schon immer waren Ärzte bemüht, Behandlungen auf den Patienten abzustimmen. Seit Jahrzehnten verwenden Ärzte Blutzuckertests, um den Insulinbedarf von Patienten mit insulinabhängigem Diabetes zu bestimmen. Neuere Beispiele für eine von der Diagnostik geleitete Therapie sind die Kontrolle der Viruslast und die Ermittlung des Virusgenotyps bei Patienten, die mit dem HI- oder Hepatitis-C-Virus infiziert sind. Diese Tests messen die virale Belastung im Blut des Patienten und können Resistenzen der Viren gegen bestimmte Arzneimittel feststellen. Anhand dieser Informationen können Ärzte besser entscheiden, wie lange und wie aggressiv die Infektion eines Patienten zu behandeln ist, welche Kombination von Arzneimitteln verabreicht werden soll und wann das Medikament gewechselt oder die Dosierung verändert werden muss.

Völlig neue Perspektiven eröffnen sich durch die Dynamik des wissenschaftlichen Fortschritts im Bereich der Molekularbiologie, insbesondere durch die

---

1 Vgl. Spear/Heath-Chiozzi/Huff 2001.

2 So der Bremer Gesundheitsforscher Gerd Glaeske am 8. November 2007 gegenüber der Deutschen Presse-Agentur.

3 Vgl. Lazarou/Pomeranz/Corey 1998.

Entschlüsselung des menschlichen Erbguts. Durch die Erforschung der Biologie und die Behandlung von Krankheiten auf molekularer Ebene werden die Ursachen von Krankheiten zunehmend genauer bekannt. Die Einblicke in molekulare Prozesse, die Genomik und Proteomik sowie die Gentechnologie haben in den letzten Jahren zu einer Wissensexplosion geführt, die neue Möglichkeiten für wirksamere Behandlungen eröffnet. In der Arzneimittelforschung kommen neue Technologien zum Einsatz, um Moleküle im Körper zu finden, die sich gut als Zielstrukturen (Targets) für Medikamente eignen könnten. In der Krebstherapie bedeutet das beispielsweise, Strukturen im Tumor zu finden, die für diesen Tumor typisch sind und im gesunden Gewebe nicht oder nur in geringem Maße auftreten. Gelingt das, können gezielt Arzneimittel gegen diese Strukturen entwickelt und nebenwirkungsarm eingesetzt werden.

Mit der molekularen Diagnostik rückt ein völlig neuer Ansatz ins Blickfeld des Interesses, der die therapeutische Praxis nachhaltig beeinflusst. Krankheiten sind multifaktoriell bedingt und neben Umweltfaktoren, Ernährung und Lebensstil spielt die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krankheiten. Innerhalb einer großen Patientenpopulation können so bestimmte Gruppen identifiziert werden, die verschiedene Behandlungsansätze benötigen. Diese Stratifizierung der Patienten bildet den Kern der personalisierten Medizin, indem Patientengruppen mit unterschiedlichen (zum Beispiel genetischen) Merkmalen auch unterschiedlich behandelt werden – durch unterschiedliche Medikamente oder auch durch unterschiedliche Dosierungen des gleichen Arzneimittels. Die therapeutische Stratifizierung erfolgt mithilfe von sogenannten Biomarkern. Zunächst ist ein Biomarker allgemein definiert als eine objektive Messgröße zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen. Bekannte, klassische Biomarker sind zum Beispiel der Blutdruck oder der Blutzuckerspiegel.

Erst die wissenschaftlichen Fortschritte im Bereich der Molekularmedizin haben seit den 80er-Jahren ermöglicht, sehr viel aussagekräftiger und präziser in der Biomarkerentwicklung voranzuschreiten. Hierbei werden neue, aus der Genom- und Postgenomforschung und molekularen Medizin hervorgehende Biomarker sowie entsprechende Verfahren zu ihrer Messung, zum Beispiel bildgebende Verfahren, herangezogen. Die „therapeutische Stratifizierung mithilfe von Biomarkern“ heißt, Arzneimittel aufgrund *genetischer* Profile oder spezifischer Krankheitsmuster genauer auf ihre Wirkung bei bestimmten Patientengruppen zuzuschneiden. Mit dem Biomarker sollen aus dem gesamten Patientenkollektiv diejenigen Personen herausgefiltert werden, die eine größere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie haben. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit, der Praktikabilität und des Nutzens ist eine Stratifizierung bis zu „Gruppen“, die nur noch von Einzelpersonen

besetzt sind, nicht möglich. Der Terminus „personalisierte Medizin“ darf nicht dahingehend (miss)verstanden werden, dass jede einzelne Person ihr individuelles Arzneimittel – bildhaft gesprochen: einen maßgeschneiderten Anzug – bekommt. Vielmehr bedeutet der Terminus, dass die stratifizierten Personengruppen entsprechend ihren gemeinsamen (zum Beispiel genetischen) Merkmalen optimiert behandelt werden – bildhaft gesprochen: den Anzug in verschiedenen Größen angeboten bekommen, aber nicht maßgeschneidert.

Bisher befindet sich die biomarkerbasierte Stratifizierung noch in einem frühen Entwicklungsstadium, sodass aktuell erst wenige Produkte Marktreife erlangt haben. Der Nutzen der Biomarkerforschung liegt derzeit vor allem im grundlegenden Erkenntnisgewinn über die den jeweiligen Krankheiten zugrunde liegenden biologischen und molekularen Prozesse, in der Bereitstellung von Ressourcen, Methoden und neuen konzeptionellen Ansätzen sowie in der Generierung von Hypothesen für weiterführende Forschungsarbeiten zur Steigerung der Effizienz der präklinischen und klinischen Forschung in der Pharmaindustrie.

Zielsetzung der personalisierten Medizin ist es, die Gesundheitsversorgung mit Arzneimitteln auf längere Sicht qualitativ zu verbessern, sicherer und effizienter zu machen. Basierend auf neuen Erkenntnissen über die molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung werden:

- » die Wirksamkeit von Arzneimitteln durch entsprechende diagnostische Tests sichergestellt,
- » die Dosierung von Arzneimitteln optimiert,
- » die Sicherheit der Arzneimitteltherapie erheblich erhöht und potenzielle Nebenwirkungen bereits vor Therapiebeginn abgeschätzt und entsprechende Vorkehrungen getroffen,
- » unwirksame Therapien und damit einhergehende Kosten vermieden,
- » Erkrankungsrisiken abschätzbar, sodass präventive Maßnahmen eingeleitet beziehungsweise Krankheiten rechtzeitig behandelt werden können.

Neue und auf Patientengruppen zugeschnittene Arzneimittel sind heute schon Realität. Insofern ist die personalisierte Medizin mehr eine Evolution als eine Revolution. Auf der Internetseite des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller sind diejenigen Arzneimittel aufgelistet, bei denen bereits heute vor der Anwendung ein Gentest (oder ein Test, der den Genstatus indirekt ermittelt) vorgeschrieben oder empfohlen wird.<sup>4</sup> Die Auflistung bezieht sich auf Deutschland und basiert auf öffentlichen Bekanntmachungen wie zum Beispiel dem öffentlichen Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur.

---

4 Siehe online im Internet: <http://www.vfa.de/personalisiert> [22.1.2013].

Die personalisierte Medizin schafft einen Nutzen für alle Beteiligten im Gesundheitswesen – vor allem für Patienten – und kann dadurch auch den ökonomischen Erfolg innovativer Pharmaunternehmen steigern. Der wirtschaftliche Erfolg der vermeintlichen „Marktreduktion“ infolge der therapeutischen Stratifizierung liegt in den Chancen für alle Beteiligten:

- » Für Patienten erhöhen sich die Erfolgsaussichten und der Erfolg einer Therapie signifikant, bei gleichzeitig sinkenden Nebenwirkungen.
- » Ärzte können mithilfe von diagnostischen Tests diejenigen Patienten identifizieren, die für eine Therapie infrage kommen. Damit lassen sich Indikationsstellung und Therapieauswahl optimieren. Anhand spezifischer Biomarker können Vorhersagen zu den Erfolgsaussichten einer Therapie getroffen werden – bereits vor Beginn der Therapie und durch Monitorierung während der laufenden Therapie. Das erhöht die Behandlungssicherheit klinisch signifikant.
- » Für Kostenträger liegen die Vorteile der personalisierten Medizin in erster Linie in der Erhöhung der Kosteneffizienz. Unnötige Kosten aufgrund von vermeidbaren Nebenwirkungen oder einem Nichtansprechen auf das Arzneimittel werden vermieden. Die Steigerung der Kosteneffizienz liegt auch im Interesse einer auf Kostendämpfung orientierten Gesundheitspolitik.
- » Die Erhöhung der Behandlungssicherheit und die Sicherstellung eines Behandlungserfolgs wird zum entscheidenden Argument in der Diskussion bei der Marktzulassung und Erstattung durch die Kostenträger.

Dies ist verbunden mit einer Neuorientierung der pharmazeutischen Industrie: Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln für kleinere Patientengruppen. Das macht Sinn, wenn der klinische Nutzen stärker zunimmt als die Größe der Zielgruppe abnimmt. Die Kosten für den einzelnen Patienten werden möglicherweise höher, aber durch Vermeidung von Fehlbehandlungen können die Systemeffizienz und die Versorgungsqualität gesteigert werden. In erster Linie entscheidend ist, dass der Patient profitiert. Hier gibt es heute schon Beweise für den hohen Nutzen der personalisierten Medizin: Bei Brustkrebskrankungen profitieren erstmals die Patientinnen von einer stratifizierenden Arzneimitteltherapie, die bisher die schlechteste Überlebensprognose hatten. Beim sogenannten schwarzen Hautkrebs gibt es erstmals seit über 30 Jahren Therapiefortschritte mithilfe der stratifizierenden Arzneimitteltherapie.

Aus Sicht des Pharmaunternehmens bietet die personalisierte Medizin jedoch noch weitere Vorteile: Durch die Fokussierung auf definierte Patientengruppen lassen sich die Ausgaben für Marketing und Vertrieb senken. Effektivitäts- und Effizienzsteigerungen in Forschung und Entwicklung sind ebenfalls möglich. Klinische Studien sind ein Kostentreiber in der Pharmaentwicklung. Bis dato werden

überwiegend in unspezifischen, populationsbasierten klinischen Prüfungen große Patientenzahlen rekrutiert, um Behandlungserfolge nachzuweisen. Die personalisierte Medizin wird zukünftig klinische Prüfungen an kleineren, therapeutisch stratifizierten Patientenpopulationen ermöglichen. An den Studien nehmen selektiv nur noch solche Patienten teil, die aufgrund von Biomarkern beziehungsweise einem genetischen Profil für die Behandlung geeignet sind. Damit können die Anzahl der Patienten und die Dauer der klinischen Prüfung reduziert und so potenziell Kosten gespart werden. Die personalisierte Medizin ist auch ein strategischer Vorteil, um sich im Wettbewerb zu differenzieren.

Die Rahmenbedingungen für einen zielgerichteteren Ansatz in der Medizin sind in Deutschland noch nicht optimal. So sind zum Beispiel die Zeitabläufe, die Zulassungsvoraussetzungen, die Bewertungs- und Erstattungsverfahren für Arzneimittel und Diagnostika nicht aufeinander abgestimmt. Diese Inkongruenz unserer Zulassungs- und Erstattungssysteme verursacht unnötige Kosten, statt Nutzen und Effizienzen aus der neuen Technologie zu ziehen.

Die personalisierte Medizin ist unter anderem auf genetische Untersuchungen angewiesen – dafür müssen entsprechende gesellschaftliche Voraussetzungen geschaffen werden. Die gesellschaftliche Akzeptanz ist ein wichtiges Kriterium, das heißt, genetische Untersuchungen dürfen nicht automatisch negative Assoziationen hervorrufen. Wer die schon heute existierenden Möglichkeiten und die zukünftigen Chancen, die sich durch personalisierte Medizin eröffnen, klar kommuniziert, wird auf ein zunehmend größeres Verständnis und eine höhere Akzeptanz für dieses innovative Therapiekonzept stoßen. Dazu trägt die öffentliche Diskussion anlässlich der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates dankenswerterweise bei.

Vier Punkte könnten die Erfolgsaussichten der personalisierten Medizin steigern:

- » Die Pharma- und Diagnostikindustrie verpflichtet sich, gemeinsam validierte Testverfahren und Biomarker zu entwickeln.
- » Die Aus- und Weiterbildung der Ärzteschaft im Bereich der therapiebestimmenden oder therapiebegleitenden Diagnostik muss verbessert werden.
- » Die aktuellen Erkenntnisse der personalisierten Medizin sollten in die entsprechenden Behandlungsleitlinien aufgenommen werden.
- » Die Zulassungs- und Erstattungsvoraussetzungen medizinisch notwendiger und wirtschaftlicher diagnostischer Testung müssen angepasst werden.

Die personalisierte Medizin ist die konsequente Weiterentwicklung des Geschäftsmodells innovativer und forschender pharmazeutischer Unternehmen und der Schlüssel für eine effektivere und effizientere Arzneimittelversorgung – auch wenn es bis dahin noch ein langer und steiniger Weg ist. Wir legen heute den Grundstein für die Medizin, die uns im Jahr 2020 zur Verfügung stehen wird.

## Literatur

DiMasi, J. A.; Grabowski, H. G. (2007): The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? In: *Managerial and Decision Economics*, 28 (4–5), 469–479.

Flaherty, K. et al. (2009): Phase I study of PLX4032: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. In: *Journal of Clinical Oncology*, 27 (15 Supplement), Abstract 9000.

Hüsing, B. et al. (2008): Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. TAB-Arbeitsbericht, Nr. 126. Berlin.

Lazarou, J.; Pomeranz, B. H.; Corey, P. N. (1998): Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. In: *JAMA*, 279 (15), 1200–1205.

PricewaterhouseCoopers (Hg.) (2007): *Pharma 2020: The Vision. Which Path Will You Take?* Online im Internet: [http://www.pwc.de/de\\_DE/de/gesundheitswesen-und-pharma/assets/PHARMA\\_2020.pdf](http://www.pwc.de/de_DE/de/gesundheitswesen-und-pharma/assets/PHARMA_2020.pdf) [22.1.2013].

Spear, B. B.; Heath-Chiozzi, M.; Huff, J. (2001): Clinical application of pharmacogenetics. In: *Trends in Molecular Medicine*, 7 (5), 201–204.



## Evidenzbasierung und personalisierte Medizin – ein Widerspruch?

Bevor die im Titel formulierte Frage behandelt und – dies sei bereits angedeutet – schnell beantwortet werden soll, muss natürlich eine Vorbemerkung zum Begriff „personalisierte Medizin“ erfolgen. Jeder Vortrag zu diesem Thema fängt mit dem Versuch einer Begriffsdefinition an. Die Schnittmengen dieser Definitionen sind begrenzt. Ein so unscharfer, dehnbarer Begriff ist offensichtlich nichtssagend und verzichtbar. Es ist ein intentionaler Begriff, der inhaltlich nichts bedeutet. Er stört die Kommunikation viel mehr, als dass er sie befördert. Er wirkt kritikimmunisierend, denn in der Vielfalt der Bedeutungen kann jeder sagen: „Was du kritisiert hast, stimmt mit meiner Definition nicht überein.“ Ein solcher Begriff ist entbehrlich.

Unabhängig von einer konkreten Definition ist mit personalisierter Medizin offensichtlich irgendeine Form von neuer, verbesserter Handlungsoption gemeint. Die Handlungsoption basiert auf und bedient sich einer Untergruppenbildung. Hierzu könnte banalerweise das Geschlecht herangezogen werden, aber auch andere anamnestische und diagnostische Informationen bis hin zu molekularbiologisch begründbaren Biomarkern.

Ein denkbarer Widerspruch zwischen Evidenzbasierung und personalisierter Medizin ist schon deshalb schnell auflösbar, weil evidenzbasierte Medizin in ihrer – einzigen! – Definition formuliert, dass sie sich der besten verfügbaren Evidenz bedient. Damit ist also beschrieben, dass auch Erkenntnisse unzureichender Studien oder Expertenansichten einer Evidenzbasierung nicht widersprechen. Dem Konzept der evidenzbasierten Medizin zufolge ist die Qualität solcher Evidenz schwach und damit erheblich fehlerträchtiger als die Erkenntnisse aus guten, aussagekräftigen

Studien. Letztere sind aber auch für die Fragen durchführbar und notwendig, die sich in Zusammenhang mit sogenannter personalisierter Medizin stellen. Insofern ist ein Widerspruch nicht erkennbar.

Führt man sich die beiden wesentlichen Aspekte einer personalisiert genannten Medizin vor Augen, so kann man sie als Frage der richtigen Klassifikation einerseits und Frage des patientenorientierten medizinischen Nutzens oder Zusatznutzens andererseits benennen. Beide Fragen sind nicht neu.

In einer der verbreiteten Risikoeinteilungen für Personen (*SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation*)<sup>1</sup> wurden, hier bezogen auf ein Zehn-Jahres-Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, fünf Marker, fünf Patientenmerkmale, einbezogen: Geschlecht, Rauchen, Cholesterin, Alter und systolischer Blutdruck. Die stetigen Merkmale wurden in wenige Klassen unterteilt. Es entsteht eine 2x2x5x5x4-Matrix mit 400 Zellen (Abbildung 1). Personen, bei denen man sich für das kardiovaskuläre Risiko interessiert, können bezüglich dieser Risikomarker in 400 verschiedene Gruppen eingeteilt werden.

Einerseits stellt sich also jetzt die Frage: Ist diese Einteilung richtig? Beschreibt die Einstufung einer Person zuverlässig das Risiko dieser Person? Wie groß ist die Fehlerrate? Dies ist das klassische Problem bei diagnostischen Tests. Wenn man eine größere Zahl von Einzelinformationen parallel oder sequenziell betrachtet, dann kann die Frage komplex werden, aber im Grundsatz ist sie eine, die nach der Güte einer Klassifikation mit Methoden der evidenzbasierten Medizin bearbeitet und beantwortet werden kann.

Wenn man sich die Matrix genauer ansieht, wundert man sich natürlich, dass es nicht etwa 400 verschiedene Farben sind, sondern nur sieben. Ohne jetzt zu genau die Datengrundlage dieses konkreten Beispiels zu hinterfragen, ist der Grund für 400 oder sieben Farben, das heißt die Grundlage dafür, 400 oder sieben Gruppen unterscheiden zu müssen, der, zu prüfen, ob es eigentlich einen Unterschied in den Handlungsmöglichkeiten gibt. Die entscheidende Frage ist also, ob sich Therapie oder andere Interventionen zwischen Personen der 395. und der 396. Zelle unterscheiden. Und ist man sich sicher, dass diese unterschiedlichen Handlungsoptionen zu Vorteilen, und zwar zu unterschiedlichen Vorteilen, für die beiden Patientengruppen 395 und 396 führen? Wenn nicht, reicht auch eine Unterteilung in 100, 20 oder eben sieben Gruppen.

---

1 Im Rahmen des SCORE-Projekts sind Daten aus zwölf europäischen Kohortenstudien zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammengefasst worden, um das kardiovaskuläre Sterberisiko zu berechnen.

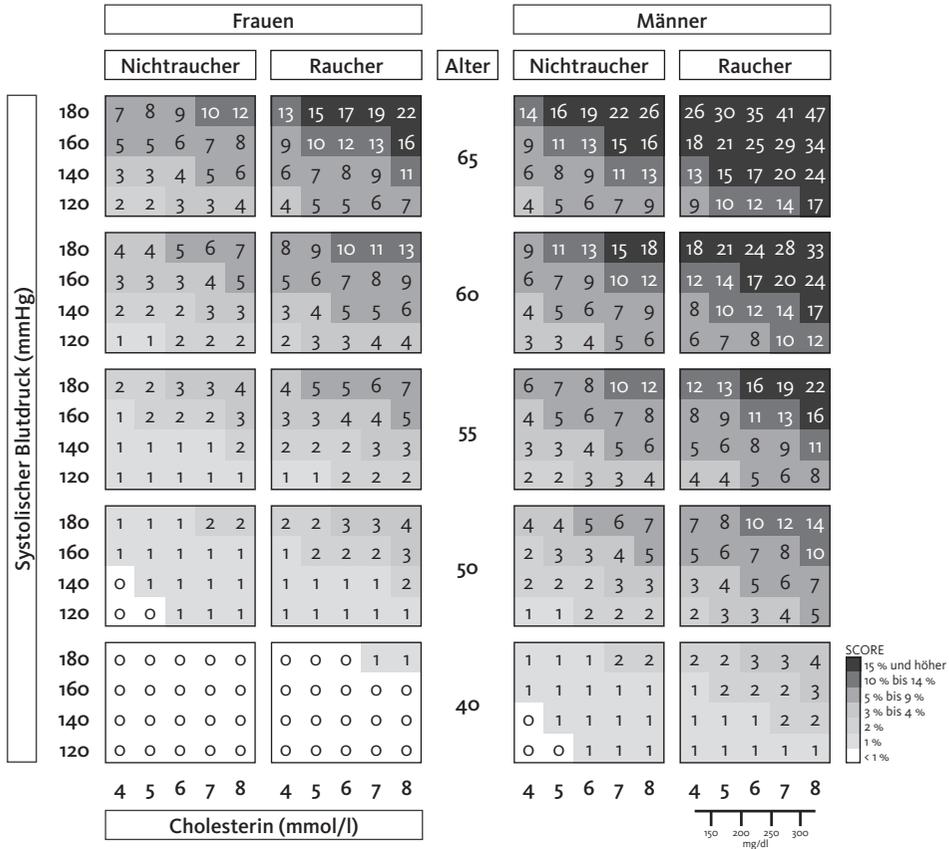


Abb. 1: Kardiovaskulärer Risikoscore (SCORE) zur Illustration des Prinzips personalisierter Medizin<sup>2</sup>

Für die sieben unterschiedlichen Risikostrata kann man jetzt argumentieren: Diese müssen unterschiedlich behandelt werden oder unterschiedliche Präventionsleistungen oder -empfehlungen erhalten, weil es im Ergebnis einen Unterschied macht, ob sie alle gleich oder nach den sieben Klassen unterschiedlich behandelt werden. Methodisch nennt man eine solche Situation eine Wechselwirkung oder Interaktion: In den unterschiedlichen Risikoklassen bestehen unterschiedliche Interventionseffekte.

Diese zentrale Frage nach der Wechselwirkung bedeutet, dass die Bestimmung eines Markers nur dann sinnvoll ist, wenn Patienten in Abhängigkeit vom Ergebnis dieses Markers unterschiedlich behandelt werden (oder allgemeiner ausgedrückt:

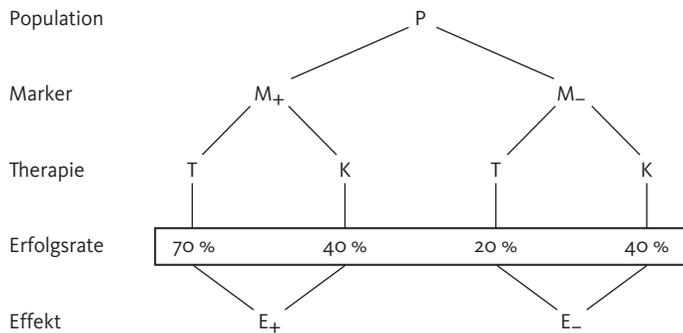
2 European Society of Cardiology 2012.

unterschiedliche Konsequenzen erfahren) *und* von diesen unterschiedlichen Behandlungen unterschiedliche Vorteile haben.

Die Wechselwirkung zwischen dem Ergebnis eines Biomarkers und einem Interventionseffekt sollte man in prospektiven vergleichenden Studien, am besten in randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*), untersuchen.<sup>3</sup> In sogenannten Prognosestudien, in denen lediglich der Krankheitsverlauf bei Patienten innerhalb der verschiedenen Risikostrata ohne Vergleich von Therapieoptionen beobachtet wird, kann die Wechselwirkung nicht untersucht werden. Bedauerlicherweise ist es so, dass die wissenschaftliche Literatur zu Biomarkern voll von Prognosestudien ist<sup>4</sup>, während prospektiv vergleichende Studien, in denen auch Wechselwirkungen untersucht werden können, noch eine Ausnahme bilden.

Um mögliche Konsequenzen und Interpretationen zu verdeutlichen, sollen im Folgenden wesentliche Szenarien betrachtet werden. P beschreibt eine Population von Patienten oder auch Gesunden (wenn man Präventionsmaßnahmen betrachtet). M beschreibt einen Marker oder eine Markerkombination. Hier gibt es zwei Ausprägungen: Der Marker ist positiv oder der Marker ist negativ, eine einfache Situation. Der Effekt einer Intervention ist durch den Unterschied der Anwendung gegenüber der Nichtanwendung, hier als T für Therapie und K für Kontrolle, beschrieben.

Das erste Szenario sieht so aus: ein deutlicher positiver Effekt in der markerpositiven Gruppe und eine deutliche Unterlegenheit, ein Schaden, in der markernegativen Gruppe. Methodisch bezeichnet man dies als eine qualitative Interaktion, weil der Effekt in zwei entgegengesetzte Richtungen geht.



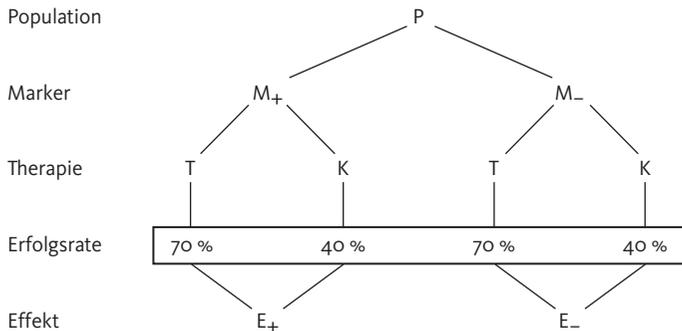
**Abb. 2:** Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 1)

<sup>3</sup> Vgl. Sargent et al. 2005.

<sup>4</sup> Vgl. Ioannidis/Tzoulaki 2010.

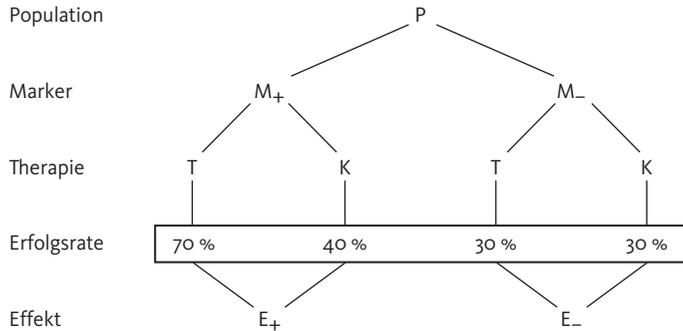
Nur auf dieses Ergebnis bezogen, kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die Bestimmung des Markers sinnvoll ist, weil man durch die Messung dieses Markers sagen kann: Diese Patienten sollte ich behandeln, sie haben einen Vorteil davon, und diese Patienten sollte ich nicht behandeln, sie haben einen Schaden davon. Für diese Aussage werden zunächst Nebenwirkungen und andere Aspekte der Therapie nicht betrachtet. Eine solche Analyse ist grundsätzlich aber auch für höher aggregierte Endpunkte (zum Beispiel auch für QALYs) durchführ- und interpretierbar. Diese Situation ist einfach zu interpretieren, vermutlich aber eher selten.

Im zweiten Szenario sind die Effekte, also die Unterschiede zwischen T und K, gleich. Die Interpretation ist ebenfalls einfach: Es gibt keine Interaktion. Das Ergebnis des Markers liefert keine Information darüber, bei welchen Patienten(gruppen) die Effekte der Therapie besonders groß sind und bei welchen nicht. Für eine Therapieentscheidung braucht man den Marker nicht und sollte ihn daher nicht verwenden. Es sei an dieser Stelle auf den unten ausführlicher thematisierten Punkt hingewiesen, dass für ein solches Ergebnis und die daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen Informationen über den Therapieeffekt in der markerneгатiven Gruppe unabdingbar sind.



**Abb. 3:** Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 2)

Im dritten Szenario gibt es bei markerpositiven Patienten den schon bekannten deutlichen Effekt, bei negativen aber keinen Unterschied zwischen der Therapie und der Kontrolle, also keinen Effekt der Therapie. Der Effekt ist unterschiedlich in den Gruppen M<sub>+</sub> und M<sub>-</sub>, es besteht eine Wechselwirkung, die im Prinzip auch „qualitativ“ ist.



**Abb. 4:** Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 3)

Nach dem üblichen Vorgehen sollte man die Therapie in der Gruppe  $M_-$  aufgrund des fehlenden Nutzens, also der fehlenden Erfolgsaussichten, nicht einsetzen. Diese Interpretation erhält allerdings erst durch die zusätzliche Berücksichtigung von Schadensaspekten ihre besondere Dringlichkeit, nicht schon allein durch den primären Schadensnachweis wie in Szenario 1.

Diesem Szenario kommt jedoch in Zusammenhang mit den biologischen Grundlagen personalisierter Medizin eine herausgehobene Bedeutung zu. Durch sehr viele Äußerungen zieht sich die Ansicht, dass auf der Basis der zugrunde liegenden (molekular)biologischen Erkenntnisse, genauer gesagt des biologischen Modells, dieses das biologische Standardszenario ist, eine Art Default. Die Grundlage dieses Defaults wiederum, die aus dem biologischen Modell abgeleitete These, dass in der Gruppe  $M_-$  auch gar kein Effekt eintreten kann beziehungsweise zu erwarten ist, führt dazu, den Arm  $M_-$  in Studien gar nicht zu betrachten.

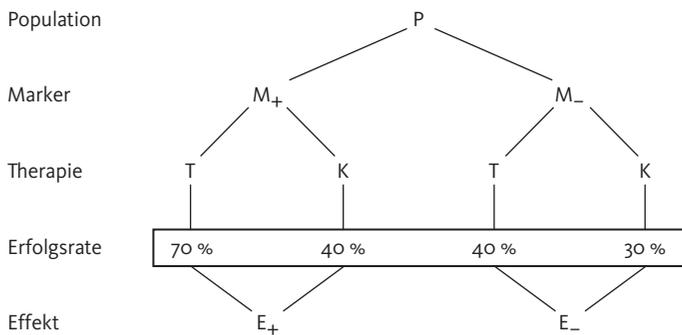
Ein solches – häufiges – Vorgehen wird als Anreicherungsdesign (*enrichment design*) bezeichnet.<sup>5</sup> Man setzt den Biomarker ein, führt aber die Therapiestudie nur für die Patienten mit dem positiven Biomarker durch. Die restlichen Patienten werden nicht behandelt und auf der Basis des biologischen Modells „da kann es keinen Effekt geben“ nicht weiter untersucht. Auch die umgekehrte Situation, dass nur die Patienten mit einem „negativen“ Markerergebnis in die Studie eingeschlossen werden, ist denkbar, zum Beispiel um Deeskalationsstrategien zu untersuchen.

Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin, die in den letzten Jahrzehnten immer wieder das Scheitern biologischer Modelle bei Aussagen zum Nutzen von Interventionen erlebt hat, kann dieser naive biologische Modellglauben ein gravierendes Problem darstellen. Nicht zur Bildung von Hypothesen – dazu sind solche Modelle notwendig –, wohl aber, wenn es um Aussagen zum Nutzen von Interventionen geht. Es

<sup>5</sup> Vgl. Simon 2010.

gibt Beispiele, dass solche Aussagen gut funktionieren.<sup>6</sup> Diese sind aber Ausnahmen und basieren auf einfachen Zusammenhängen. In der Regel erweisen sich biologische Modelle als unvollständig und unzureichend, was Aussagen zum Nutzen von Interventionen angeht.

Der blinde Fleck, den Enrichment-Designs systematisch erzeugen, führt dazu, dass die in den Szenarien 1 bis 3 beschriebene Situation gar nicht erkannt werden kann. Für 1 und 3 mag dies nicht so problematisch sein, da die Patienten, die eine Therapie aufgrund der Erkenntnisse dieser Szenarien nicht bekommen sollten, diese auch ohne die Erkenntnisse nicht bekommen würden. Für Szenario 2 ist dies von erheblicher Relevanz, da Enrichment-Designs keine Antwort auf die Frage zulassen, ob man den Marker überhaupt für die Therapieentscheidung benötigt – und darauf, ob das biologische Modell stimmt. Ebenfalls problematisch wird es aber bei Szenario 4: Es gibt in der markerpositiven Gruppe einen deutlichen Effekt, aber auch in der markernegativen Gruppe gibt es einen Effekt, wenn auch in geringerem Ausmaß – eine quantitative Wechselwirkung.



**Abb. 5:** Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 4)

Nur dann, wenn wir ohne weitere Erwägungen schlussfolgern würden, dass die markernegativen Patienten die Therapie wegen des kleineren Effekts nicht bekommen sollten, wären wie in den Szenarien 1 und 3 die Entscheidungen mit diesen Erkenntnissen die gleichen wie ohne. Es stellt sich jedoch unmittelbar die Frage, wie groß denn der Abstand zwischen den Effekten in M<sub>+</sub> und M<sub>-</sub> sein muss/darf, um eine solche unmittelbare Entscheidung zu rechtfertigen. Und spätestens dann wird deutlich, dass eine Entscheidung über die Anwendung oder Nichtanwendung einer Therapie

<sup>6</sup> Vgl. Mallal et al. 2008.

in der markerneгатiven Gruppe überhaupt nur auf der Basis von empirischen Erkenntnissen über die Effekte in dieser Gruppe getroffen werden kann.

Diese Situation wird noch gravierender, aber nicht grundsätzlich anders, wenn durch den Einsatz eines Biomarkers nicht über den Einsatz einer neuen Therapie, sondern über die Anwendung beziehungsweise Nichtanwendung einer bisher für die gesamte Patientengruppe etablierten Therapie entschieden werden soll, das heißt, für eine der Gruppen aus der Bestimmung des Biomarkers unter Umständen der Verzicht oder eine dementsprechende Modifikation dieser Standardbehandlung resultiert.

Die Frage nach der Einordnung des Therapieeffekts betrifft natürlich unmittelbar die Frage des Einsatzes des Markers. Wenn alle Patienten die Therapie bekommen, auch wenn die Effekte für einige Subgruppen kleiner/größer sind als für andere – eine im Übrigen völlig normale Konstellation –, dann braucht man den Marker nicht für eine Therapieentscheidung. Wenn die Patientengruppen mit dem kleineren Effekt die Therapie deshalb nicht bekommen sollen, wäre der Biomarker dagegen unmittelbar entscheidungsleitend. Wenn der Biomarker „nur“ als eine unter vielen Informationen gesehen wird, auf deren Grundlage eine Entscheidung über die Therapie gefällt wird, wäre natürlich die konsequente Frage, ob dieser Biomarker dann überhaupt bei allen gemessen werden muss, denn bei einigen/vielen Patienten könnte ja die Entscheidung für die eine oder andere Therapie aufgrund von anderen Informationen bereits feststehen oder getroffen werden.

Zentraler Punkt dieser Ausführungen ist aber, dass es diese Situationen geben kann, wenn man nicht einem gegebenenfalls inakzeptablen biologischen Modellglauben aufsitzt. Es gibt empirische Ergebnisse, die zeigen, dass es diese Situation gibt. In einer Studie, 2005 publiziert, zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs mit Trastuzumab waren nur Patientinnen eingeschlossen, die HER2-positiv waren.<sup>7</sup> Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Verbesserung des *disease free survival* und eine Erhöhung der Gesamtüberlebensrate, aber nur in der Gruppe, die positiv getestet worden ist. Die negativ Getesteten hat man nicht angeschaut. Folgeuntersuchungen haben aber ergeben, dass auch bei Patientinnen mit HER2-negativem Primärtumor Verbesserungen erreicht werden können.<sup>8</sup> Das biologische Modell ist offenbar unvollständig. Nur mit diesen Erkenntnissen kann man eine Entscheidungsgrundlage dazu gewinnen, ob man den Biomarker zur Therapieentscheidung braucht und wie die Abwägung zwischen möglicherweise größeren und kleineren Effekten ausfallen sollte.

Man kommt daher sicher nicht umhin, in den hier skizzierten aussagefähigen Studien Erkenntnisse zu gewinnen, welches der vier Szenarien vorliegt und wie groß

---

<sup>7</sup> Vgl. Romond et al. 2005.

<sup>8</sup> Vgl. Mandrekar/Sargent 2009; Georgoulas et al. 2012.

der Unterschied in den Effekten tatsächlich ist. Nur auf dieser Basis können letztlich Entscheidungen über den Nutzen der Diagnostik-Therapie-Kombination getroffen und Patienten in angemessener Weise behandelt werden.

Die hier skizzierten Studien sollten und können gemacht werden. Sie sind gemacht worden, wie das folgende Beispiel eindrucksvoll zeigt. Bei Patienten mit gravierenden Herzbeschwerden, einer instabilen Angina pectoris, wurde in einer randomisierten Studie verglichen, ob eine konservative oder eine invasive Therapie für die Patienten vorteilhafter ist.<sup>9</sup> Details sind an dieser Stelle nicht erforderlich. Gleichzeitig wurde in dieser Studie bei allen Patienten ein Biomarker, hier das Troponin I, gemessen. In einer solchen Studie kann man nun die Interaktion zwischen dem Unterschied der Therapien und dem Ergebnis des Biomarkers gut untersuchen.

Das Ergebnis dieser Studie war, dass der Abstand der Ereigniskurven (konservativ gegen invasiv) bei der Gruppe mit erhöhtem Troponin I viel größer ist als bei niedrigen Werten: Eine invasive Therapie ist deutlich vorteilhafter als eine konservative. Bei Patienten mit niedrigem, normalem Troponin I ist kaum ein Unterschied zu sehen. Ein Nichtstatistiker würde sogar sagen, dass die invasive Kurve hier etwas oberhalb der konservativen Kurve ist, also ein umgekehrter Effekt (den man aber nicht überbewerten sollte). Trotzdem würde man in dieser Situation und bei der Wahl zwischen einer invasiven oder konservativen Behandlung sagen müssen: Bei den Patienten mit erhöhtem Troponin sollte man invasiv therapieren, das bringt den Patienten im Vergleich zur konservativen Therapie mehr; in der Situation mit niedrigem Troponin ist es egal, was den Erfolg angeht.

Natürlich gehen in die Therapieentscheidung noch weitere Aspekte ein: Ist der Patient operabel? Möchte er das überhaupt? Was hat er für Vorstellungen? Was hat er für ein Risikoprofil? Welche Begleiterkrankungen treten auf? Aber die evidenzbasierte Grundlage ist die beobachtete Interaktion.

Fazit: Das Ziel von personalisierter Medizin – wie jeder Form von Medizin – ist es, Patienten besser zu versorgen. Die Mittel sind in einer spezifischen Definition biomarkergestützte therapeutische Interventionen, die unterschiedlich sind, je nachdem, wie der Biomarker ausfällt. Die Frage ist: Erreicht man mit diesem Mittel das Ziel? Die geeignete Methode zur Beantwortung der Frage ist eine prospektive vergleichende Interventionsstudie, in der man sich – und das ist der entscheidende Unterschied zu üblichen Studien – für die Interaktion der Intervention mit dem Biomarker interessieren muss. Solche Fragen und Studien gehören zum üblichen Spektrum evidenzbasierter Medizin. Ein Widerspruch ist nicht erkennbar.

---

9 Vgl. Morrow et al. 2001.

## Literatur

European Society of Cardiology (Hg.) (2012): SCORE – European High Risk Chart. Online im Internet: <http://www.escardio.org/communities/EACPR/Documents/score-charts-2012.pdf> [22.1.2013].

Georgoulas, V. et al. (2012): Trastuzumab decreases the incidence of clinical relapses in patients with early breast cancer presenting chemotherapy-resistant CK-19mRNA-positive circulating tumor cells: results of a randomized phase II study. In: *Annals of Oncology*, 23 (7), 1744–1750.

Ioannidis, J. P. A.; Tzoulaki, I. (2010): What makes a good predictor? The evidence applied to coronary artery calcium score. In: *JAMA*, 303 (16), 1646–1647.

Mallal, S. et al. (2008): HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. In: *New England Journal of Medicine*, 358 (6), 568–579.

Mandrekar, S. J.; Sargent, D. J. (2009): Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. In: *Journal of Clinical Oncology*, 27 (24), 4027–4034.

Morrow, D. A. et al. (2001): Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Results from a randomized trial. In: *JAMA*, 286 (19), 2405–2412.

Romond, E. H. et al. (2005): Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. In: *New England Journal of Medicine*, 353 (16), 1673–1684.

Sargent, D. J. et al. (2005): Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. In: *Journal of Clinical Oncology*, 23 (9), 2020–2027.

Simon, R. (2010): Clinical trials for predictive medicine: new challenges and paradigms. In: *Clinical Trials*, 7 (5), 516–524.

# Autorinnen und Autoren

*Heyo Klaus Kroemer*, geb. 1960, Prof. Dr. rer. nat., von 1998 bis 2012 Professor für Pharmakologie und Toxikologie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; von 2000 bis 2012 Dekan der Medizinischen Fakultät und wissenschaftlicher Vorstand der Universitätsmedizin Greifswald; seit 2012 Dekan, Vorstandssprecher und Vorstand Forschung und Lehre der Universitätsmedizin Göttingen.

*Stefan Lange*, geb. 1962, PD Dr. med., seit 2005 stellvertretender Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Köln.

*Hardy Müller*, geb. 1965, seit 2002 bei der Techniker Krankenkasse in der Stabsstelle Unternehmensentwicklung, als Leiter Versorgungsmanagement/Projekte und in der Stabsstelle Versorgungs- und Vertragsmanagement; seit 2009 am Wissenschaftlichen Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen; seit 2011 Mitglied im geschäftsführenden Vorstand des Aktionsbündnisses Patientensicherheit.

*Hagen Pfundner*, geb. 1960, Dr. rer. nat., seit 2006 Vorstand der Roche Pharma AG, verantwortlich für das Pharmageschäft in Deutschland und Geschäftsführer der Roche Deutschland Holding GmbH; seit 2011 Vorstandsvorsitzender des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller; Mitglied des Vorstandes des Instituts für Marktorientierte Unternehmensführung der Universität Mannheim und Mitglied im Hochschulrat der Dualen Hochschule Baden-Württemberg Lörrach.

*Barbara Prainsack*, geb. 1975, Dr. phil, seit 2012 Reader (Associate Professor) am Department of Social Science, Health and Medicine am Londoner King's College; seit 2011 Gastprofessorin am Centre for Biomedicine and Society, Brunel University, West London; seit 2011 Honorary Senior Research Fellow, Department of Twin Research & Genetic Epidemiology am St. Thomas' Hospital, London; seit 2009 Mitglied der Österreichischen Bioethikkommission, seit 2010 Mitglied der Britischen Royal Society of Arts.

*Heiner Raspe*, geb. 1945, Prof. Dr. med. Dr. phil., seit 2004 Vorsitzender der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Medizinischen Universität zu Lübeck; seit 2010 Seniorprofessor für Bevölkerungsmedizin an der Universität zu Lübeck.

*Jürgen Windeler*, geb. 1957, Prof. Dr. med., seit 2001 außerplanmäßige Professor für Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie an der Ruhr-Universität Bochum; seit 2010 Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Köln.

*Jürgen Wolf*, geb. 1959, Prof. Dr. med., internistischer Onkologe, seit 2012 Professor für interdisziplinäre translationale Onkologie an der Universität zu Köln; seit 2006 Ärztlicher Leiter des Centrums für Integrierte Onkologie am Universitätsklinikum Köln; seit 2005 Chairman der Lungenkrebs-Studiengruppe Köln und seit 2010 des Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs.

*Christiane Woopen*, geb. 1962, Prof. Dr. med., seit 2009 Professorin für Ethik und Theorie der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln; seit 2009 Mitglied des wissenschaftlichen Beirates des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und stellvertretende Vorsitzende der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln; seit 2008 Mitglied und seit 2012 Vorsitzende des Deutschen Ethikrates; seit 2010 Mitglied des International Bioethics Committee der UNESCO.

# Abbildungsnachweis

- Seite 52: Einfluss der individualisierten Medizin auf die Prinzipien der solidarischen Krankenversicherung
- Seite 81: Kardiovaskulärer Risikoscore (SCORE) zur Illustration des Prinzips personalisierter Medizin
- Seite 82: Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 1)
- Seite 83: Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 2)
- Seite 84: Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 3)
- Seite 85: Mögliche Ergebnisse bei einem Interaktionsdesign (Szenario 4)