
Individualisierte Medizin – was kommt auf uns zu?

Bärbel Hüsing

1. Was ist individualisierte Medizin?

Der Begriff der „individualisierten Medizin“, im angelsächsischen Sprachraum meist als „personalisierte Medizin“ bezeichnet, weckt die Assoziation, es handele sich um eine Medizin, die dem kranken Menschen in besonderer Weise zugewandt sei. Tatsächlich versammeln sich unter diesem Begriff jedoch zahlreiche, heterogene Entwicklungen, denen teilweise das Potenzial eines Paradigmenwechsels in der Gesundheitsversorgung zugeschrieben wird.¹ Das Spektrum dieser Entwicklungen reicht von patientenindividuell gefertigten Impfstoffen, autologen Zelltherapien, Arzneimitteltherapien mit zugehörigen pharmakogenetischen Tests über die Prädiktion individueller Erkrankungsrisiken auf der Basis der Totalsequenzierung des Erbguts und dem vorsorgenden Gesundheitsmanagement der eigenverantwortlich agierenden Selbstzahlenden bis hin zur Komplementärmedizin.²

In aktuellen Studien wird diese Vielfalt in fünf Konzepte der Individualisierung strukturiert,³ die sich folgendermaßen charakterisieren lassen:

Therapeutische Unikate. Unter therapeutischen Unikaten werden Interventionen verstanden, die patientenindividuell angefertigt werden und nur für die Zielperson, nicht jedoch für andere Personen in gleicher Weise wirksam sind. In diese Gruppe fallen beispielsweise autologe Zelltherapien, bei denen Patientinnen und Patienten mit speziell aufberei-

teten Zellpräparaten behandelt werden, die ihnen selbst zuvor entnommen worden waren;⁴ patientenspezifische Tumorstoffimpfungen, mit denen das Immunsystem mit Antigenen, die dem patienteneigenen Tumor entstammen, dazu angeregt werden soll, die Immunantwort gegen den Tumor zu richten,⁵ oder auch komplexe Bestrahlungsprotokolle in der Tumorthherapie: Mittels verschiedener bildgebender Verfahren werden Daten erhoben, aus denen die Lage, Größe und Strahlenempfindlichkeit des Tumorgewebes sowie ein darauf optimal abgestimmtes Bestrahlungsprotokoll errechnet werden, um das Tumorgewebe wirksam zu eliminieren, ohne umliegendes Gewebe zu schädigen.⁶

Biomarker-basierte Stratifizierungen. In der Medizin ist seit langem bekannt, dass Patientinnen und Patienten, die in Bezug auf Symptome und Diagnose einheitlich erscheinen, durchaus unterschiedlich auf dieselbe Therapie ansprechen bzw. in unterschiedlichem Maße Nebenwirkungen zeigen können. Ursachen hierfür können zum einen in unterschiedlichen Krankheitsursachen liegen, sodass sich die Krankheitsätiologie – trotz ähnlicher klinischer Symptome – auf molekularer Ebene unterscheidet und daher auch unterschiedliche Therapien angezeigt wären. Zum anderen kann die Ursache in interindividuellen Unterschieden innerhalb der Patientengruppe mit derselben Krankheit liegen. Ein Beispiel hierfür sind genetische Unterschiede in der Verstoffwechslung von Arzneimittelwirkstoffen,⁷ aber auch Unterschiede im Lebensstil, der Umwelteinflüsse etc. können hierzu beitragen. Ziel ist es, mithilfe von objektiven Messgrößen, sogenannten Biomarkern, einheitlich erscheinende Patientengruppen in klinisch relevante Untergruppen (sogenannte Strata) zu unterteilen, um diese Untergruppen dann differenziert zu behandeln. Diese Vorgehensweise wird seit Langem in der Medizin praktiziert; die jeweilige Differenzierung in Untergruppen spiegelt dabei den Stand von Wissenschaft und

Technik, aber auch die Evidenz über den klinischen Nutzen und die Praktikabilität und Bezahlbarkeit der jeweiligen Differenzierung wider. Unter dem Begriff der „individualisierten Medizin“ werden heutzutage vor allem solche biomedizinischen Ansätze zur Stratifizierung subsumiert, bei denen die Biomarker für die Stratifizierung aus der Genom- und Postgenomforschung hervorgehen und damit vor allem molekular bzw. über bestimmte Techniken ihrer Messung charakterisiert sind. Zwar suggeriert der Begriff der „individualisierten Medizin“, dass letztlich ganz individuelle Therapien entwickelt und verabreicht werden sollen. Tatsächlich handelt es sich aber nur um eine – gegenüber dem heutigen Stand des Wissens – weitergehende Stratifizierung, sodass der Begriff der „stratifizierenden Medizin“ zutreffender wäre.⁸

Biomarker-basierte Stratifizierungen von einheitlich erscheinenden Bevölkerungsgruppen zur Ermittlung individueller Risikoprofile. Das oben skizzierte Prinzip der biomarkerbasierten Stratifizierungen für Therapien lässt sich auch auf die Prävention übertragen. Ziel ist es, anhand von Biomarkern Bevölkerungsgruppen, für die statistisch einheitliche Risiken für eine bestimmte Krankheit bestehen, weiter in Gruppen mit höherem und niedrigerem Risiko zu unterteilen. In Bezug auf die Gesundheit der Bevölkerung könnten dann Hochrisikopersonen gezielt bzw. bevorzugt präventive Maßnahmen angeboten werden.⁹ Zu beachten ist, dass es sich hierbei nach wie vor um prädiktiv-probabilistische Aussagen über den möglichen künftigen Gesundheitszustand einer Person, aber keine sichere zukunftsbezogene Aussage handeln wird. Unter Individualisierung im Kontext der Prävention bzw. der Ermittlung individueller Risikoprofile wird auch der Umgang mit diesen Risiken entsprechend der individuellen Präferenzen oder auch die informationstechnische Unterstützung bei Präventionsmaßnahmen (z. B. durch persönliche digitale Assistenzprogramme) genannt.

Direct-to-consumer-Angebote von Gesundheitsdienstleistungen. Getrieben durch den Trend zur Individualisierung in der Gesellschaft, der sich auch im Gesundheitssystem beispielsweise durch ein Streben nach höherer Autonomie und Patientensouveränität manifestiert und Individuen mehr Kontrolle über bzw. Verantwortung für ihre Gesundheit ermöglicht bzw. abverlangt, werden vermehrt Gesundheitsdienstleistungen direkt Patientinnen und Patienten bzw. Konsumentinnen und Konsumenten angeboten. Hierzu zählen beispielsweise Angebote zur Erstellung von Genprofilen und zur Sequenzierung des individuellen Genoms, die von mehreren Dutzend Firmen weltweit, meist über das Internet, offeriert wird¹⁰ und beispielsweise der Ermittlung eines individuellen Risikoprofils für bestimmte Erkrankungen dienen soll. Hierzu zählt auch die präventive Nutzung von bildgebenden Verfahren wie Computertomografie oder Magnetresonanztomografie, um durch regelmäßige Ganzkörperscans frühzeitig Hinweise auf eventuelle Gesundheitsstörungen und Abweichungen zu erlangen.¹¹

Internetbasierte Gesundheitsdienste (Online medicine). Informations- und Kommunikationstechnologien und das Internet bieten einerseits Gesundheitsinformationen und -beratung für Patientinnen und Patienten, für Bürgerinnen und Bürger, andererseits auch die Möglichkeit der Kommunikation und des Austausches mit medizinischem Fachpersonal und Mitpatienten. Schließlich – und dies durchaus in Ergänzung und Synergie zu den oben genannten Konzepten der direct-to-consumer-Angebote und der Ermittlung individueller Risikoprofile durch biomarkerbasierte Stratifizierung – wird ebenfalls angeboten, Gesundheitsdaten zum Monitoring des individuellen Gesundheitszustands in einer persönlichen Gesundheitsakte zu erheben bzw. zu verwalten.¹²

Insgesamt zeigt sich, dass sich unter dem Begriff der individualisierten Medizin ein „bunter Strauß“ sehr heterogener Entwicklungen versammelt und sich das Gebiet am ehesten als Bündel von Szenarien beschreiben lässt, das zwischen den Achsen bzw. Treibern „medizinischer Bedarf“, „wissenschaftlich-technische Entwicklungen“ sowie „Individualisierung im Gesundheitswesen“ aufgespannt wird. Jedes dieser Konzepte hat spezifische Ziele, Anwendungen und Problembereiche, sodass eine differenzierte Analyse und Diskussion der jeweiligen Konzepte erforderlich ist.

Die Konzepte der biomarkerbasierten Stratifizierung erweisen sich dabei als zwar eingängige, aber sehr postgenomforschungs- und technikgetriebene Szenarien. Sie vernachlässigen, dass eine Stratifizierung in der Medizin seit Langem erfolgreich praktiziert wird, und sie berücksichtigen nicht, wie eine Integration der (vermeintlich?) neuartigen Möglichkeiten der Stratifizierung in bereits bestehende Strukturen, Abläufe und Stratifizierungen erfolgen kann.

In allen Konzepten der Individualisierung, die eine größere Patientenautonomie und Konsumentensouveränität ermöglichen bzw. erfordern, kranken die üblicherweise in der Literatur vorgestellten Szenarien daran, dass Patientinnen und Patienten meist holzschnittartig als „bereitwillige Rezipienten“ der Segnungen der Forschung, als Selbstzahler und Kunde in den Blick genommen werden, ohne das gesamte Spektrum ihrer Interessen, Kompetenzen und Rollen zu berücksichtigen und ohne die Zielgruppe originär zu ihren Einstellungen, Präferenzen und Zielen zu befragen.¹³

Diese Szenarien und Konzepte dienen in einer Initiierungsphase vermutlich primär der Entwicklung von Visionen und der Attraktion von Ressourcen für die Human- und Postgenomforschung, nicht zuletzt, um aufzuzeigen, wie aus der grundlagenorientierten Postgenomforschung nicht nur Erkenntnisgewinn, sondern auch Nutzen für die medizinische Versorgung für komplexe Volkskrankheiten erwachsen könne.¹⁴

In den folgenden Abschnitten möchte ich den Schwerpunkt auf die biomarkerbasierte stratifizierende Medizin legen. Dabei werde ich den Thesen nachgehen, dass nach dieser Initiierungsphase mit dem Ziel der Vision und Attraktion von Ressourcen eine Pionierphase folgte, in der grundsätzliche Beleg für die Konzepte der individualisierten Medizin zu erbringen war, und dass sich nunmehr eine Phase der Umsetzung, einer Verbreiterung, aber ggf. auch einer Umorientierung anschließt. Hieraus wird dann der Handlungsbedarf abgeleitet.

2. Pionierphase und Proof of Concept

Gegenstand der Pionierphase der biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin war das Generieren von Informationen über Biomarker-Krankheits-Assoziationen. Voraussetzungen hierfür waren neue Technologien zur Identifizierung von Biomarkern, Referenzsysteme als Forschungsressource (z. B. Sequenz des menschlichen Referenzgenoms)¹⁵, Biobanken, IT-Infrastrukturen sowie epidemiologische Untersuchungen und genomweite Assoziationsstudien an großen Populationen, die nunmehr ergänzt werden durch die Totalsequenzierung individueller Genome (z. B. im Rahmen des Personal-Genome-Projekts oder des 1000-Genome-Projekts).¹⁶

In dieser Pionierphase zeigte sich deutlich, dass diese Art der Forschung eine professionelle, systematisch aufgebaute, international interoperable Forschungsinfrastruktur und entsprechende Forschungsk Kooperationen erfordert. Dies wird beispielsweise an den Biobanken deutlich, die von „gewachsenen Strukturen“ zu systematisch implementierten Forschungsressourcen weiterentwickelt werden müssen, da der Zugang zu einer ausreichend großen Zahl qualitativ hochwertiger, standardisiert gewonnener Biomaterialproben mit zugehörigen Gesundheitsinformationen mittler-

weile einen Flaschenhals für groß angelegte Studien zur Identifizierung von Biomarker-Krankheits-Assoziationen darstellt. Zugleich stellen sich nicht nur neue Herausforderungen durch die Forderung nach interinstitutioneller und internationaler Interoperabilität, sondern es müssen auch hohe rechtliche und ethische Standards in Bezug auf die informierte Zustimmung sowie den Persönlichkeitsschutz von Probandinnen und Probanden implementiert und möglichst international harmonisiert werden.¹⁷

Diese „Großforschung“ erfordert zudem ein hohes Maß an internationaler Standardisierung, sei es von Versuchs- und Studienprotokollen, Analysemethoden, Berichtsformaten für Ergebnisse, Auswertelgorithmen oder Datenbanken, um internationale Interoperabilität und Kooperationen zu ermöglichen. Um die Datenflut interpretieren zu können, sind Bioinformatik und Systembiologie sowie Simulationen und Modellierungen unabdingbar.¹⁸

Gleichzeitig haben die groß angelegten genomweiten Assoziationsstudien insofern ernüchternde Ergebnisse gebracht, als die neu identifizierten genomischen Biomarker nur einen kleinen Beitrag zur Erklärung des Krankheitsgeschehens und des erblichen Anteils leisten.¹⁹ Dies macht noch einmal deutlich, dass die zugrunde liegende Perspektive von Krankheit als molekularem Ereignis ein reduktionistischer Ansatz ist und zudem ein alleiniger Fokus auf Gene der Komplexität des Krankheitsgeschehens grundsätzlich nicht Rechnung tragen kann. Somit ist es zum einen erforderlich, auch andere Biomarkerklassen wie Gentranskripte, Proteine oder Stoffwechselprodukte zu integrieren, was wiederum nur mit Hilfe der Systembiologie und entsprechender Modellbildung gelingen kann. Zum anderen müssen die genomfokussierten Ansätze um die Erforschung von sozialen Faktoren, Umwelt- und Lifestylefaktoren sowie von Gen-Umwelt-Interaktionen ergänzt werden, wenn ein umfassendes Verständnis des Krankheitsgeschehens gewonnen werden soll.

Nach anfänglicher Zurückhaltung ist nunmehr eine Zunahme des Interesses und der Aktivitäten der Pharmaindustrie zu verzeichnen. In Bezug auf Medikamente, bei denen ein molekularer Test durchzuführen ist, um diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen das Medikament überhaupt wirksam ist bzw. schwere Nebenwirkungen vermieden werden können, konnte der Nachweis der prinzipiellen Machbarkeit in Einzelfällen erbracht werden: In Deutschland sind zehn Medikamente zugelassen, bei denen ein molekularer Test als therapiebestimmende bzw. -begleitende Diagnostik durch die Zulassung vorgeschrieben ist (Tab. 1); weitere Kandidaten befinden sich in der Pipeline. Gemessen an der Gesamtzahl der in Deutschland zugelassenen Medikamente handelt es sich jedoch nur um eine kleine Nische des Arzneimittelmarkts.

Um derartige „Paketlösungen“ aus Arzneimittelwirkstoff und therapiebestimmendem bzw. -begleitendem Diagnostikum zur Zulassungsreife zu bringen, sind in der Pharmaindustrie Änderungen von internen Strukturen und Prozessen erforderlich, da sowohl Diagnostikum als auch Wirkstoff parallel entwickelt werden müssen. Zudem müssen noch tragfähige Geschäftsmodelle erprobt werden, wie die sehr unterschiedlichen Welten der Arzneimittel und der Diagnostika synergistisch zusammengebracht werden können: zum einen liegen die Kompetenzen meist nicht in demselben Unternehmen vor, zum anderen sind für die Marktzulassung die Anforderungen der unterschiedlichen Regulierungsregimes des Arzneimittel- bzw. Medizinprodukterechts zu erfüllen, und schließlich sind Marktbedingungen, Kunden und Nutzer sowie Kostenerstattungsbedingungen für Arzneimittel und Diagnostika durchaus unterschiedlich.

Die häufig geäußerte Befürchtung, durch die Stratifizierung der Patientengruppen, für die Arzneimittel zu entwickeln sind, müsse nicht nur vom in der Pharmaindustrie leitenden Blockbuster-Geschäftsmodell Abschied genom-

men werden, sondern es käme vielmehr auch zu einer „Orphanisierung“ des Arzneimittelmarkts, die ökonomisch unattraktiv sei, ist in dieser Ausschließlichkeit wahrscheinlich nicht stichhaltig: Neben sehr umsatzstarken „niche busters“ sind auch Anwendungen möglich, in denen der größere Anteil der Umsätze mit dem diagnostischen Test (statt mit dem Arzneimittel) erwirtschaftet wird, wenn dieser bei allen Patienten durchgeführt wird, unabhängig davon, wer letztlich mit dem Arzneimittel behandelt wird.²⁰ Dennoch wird es eine Einzelfallbeurteilung erfordern, inwieweit eine ökonomische Attraktivität vorhanden ist. Schlüsselfaktoren hierfür sind therapeutischer Effekt in der Zielpopulation, Biomarkerprävalenz, klinische Performanz des Biomarkers, sowie Kostenerstattung, maximale Marktdurchdringung und Adoptionsgeschwindigkeit in der Klinik.

Tab. 1: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe, vor deren Anwendung ein (Gen-)Test vorgeschrieben ist.

Medikament	Krankheit	Test auf	Zugelassen seit
Abacavir	HIV/AIDS	Nebenwirkung	2/2008
Dasatinib	Leukämie	Wirksamkeit	11/2006
Erlotinib	Lungenkrebs	Wirksamkeit	9/2005
Gefitinib	Lungenkrebs	Wirksamkeit	7/2009
Imatinib	Leukämie	Wirksamkeit	11/2001
Lapatinib	Brustkrebs	Wirksamkeit	6/2008
Maraviroc	HIV/AIDS	Wirksamkeit	9/2007
Nilotinib	Leukämie	Wirksamkeit	11/2007
Panitumumab	Darmkrebs	Wirksamkeit	12/2007
Trastuzumab	Brustkrebs	Wirksamkeit	8/2000

Quelle: European Public Assessment Reports (EPAR) (<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>) sowie <http://www.vfa.de/individuell>, Stand Herbst 2010.

Zurzeit liegt der Fokus der Forschung auf der Identifizierung neuer Biomarker. Während neue Biomarker von grundsätzlichem Wert für den Erkenntnisgewinn sind, setzt ihre rationale Nutzung in der Gesundheitsversorgung voraus, dass die Biomarker-Krankheitsassoziationen klinisch validiert sind. Darunter versteht man die experimentelle Klärung, inwieweit ein Biomarker tatsächlich das Vorliegen bzw. Eintreten einer Krankheit anzeigt. Diese Validierung ist ein zeit- und ressourcenaufwendiger Prozess. Zum einen kann die Validierung mit dem Tempo der Identifizierung neuer Biomarker, die mit Hilfe hochparalleler Hochdurchsatztechnologien erfolgt, nicht Schritt halten. Zum anderen bestehen durchaus Rahmenbedingungen, die es ermöglichen bzw. sogar begünstigen, nicht ausreichend klinisch validierte Biomarker in die Patientenversorgung einzuführen, was das Risiko von Fehlallokationen von Ressourcen, von Fehl- und Überversorgung der Patienten und ihrer körperlichen, seelischen und finanziellen Belastung birgt.²¹

3. Handlungsbedarf und -optionen für die nähere Zukunft

Um den Übergang von der Pionierphase in eine breitere Umsetzung zu meistern, ergibt sich in den folgenden Bereichen Handlungsbedarf:

- Umgang mit der technologieinduzierten neuen Qualität der Information in Forschung und Klinik;
- Transfer in die klinische Anwendung: Validierung und klinischer Nutzen;
- geeignete Modelle für biomarkerbasierte stratifizierende Medizin in Forschung und Klinik.

Diese Handlungsbereiche werden im Folgenden näher erläutert.

3.1 Technologieinduzierte neue Qualität der Information

Die im Rahmen der Postgenomforschung entwickelten Technologien zur Identifizierung und Messung von Biomarkern werden die Möglichkeiten signifikant erweitern, Informationen über den „biologischen Zustand“ von Patientinnen und Patienten zu erlangen. Dabei handelt es sich um eine technologiebedingt neue Qualität der personenbezogenen Information, für die Normen und Standards weiterentwickelt werden müssen, wie damit umzugehen ist.

Totalsequenzierungen individueller Genome, hochparallele Messung zahlreicher Gentranskripte, Proteine oder Stoffwechselprodukte sowie hoch auflösende bildgebende Verfahren ermöglichen es, zahlreiche Krankheiten zugleich, und dies ohne konkrete medizinische Fragestellung, zu untersuchen. Dabei ist in hohem Maße mit Überschussinformationen und Zufallsbefunden zu rechnen. Der Begriff „Zufallsbefund“ bezeichnet einen unerwartet erhobenen Befund, für den zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und der nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurde. Gleichzeitig werden Daten mit prädiktiv-probabilistischem Charakter gewonnen werden können, deren klinische Relevanz (noch) unbekannt ist. Es zeichnet sich ab, dass dadurch ethische und rechtliche Prinzipien, die bislang für den Umgang mit medizinischen genetischen Informationen begleitend gewesen sind, in der bisher praktizierten Form nicht mehr anwendbar bzw. zu gewährleisten sein könnten: Dies betrifft beispielsweise die Ausgestaltung der Aufklärung und informierten Zustimmung, die Gewährleistung des Rechts auf Nichtwissen, den Datenschutz durch Pseudo- und Anonymisierung, den Schutz vor missbräuchlicher Nutzung von Genomdaten. Hierfür sind Modelle wie eine generische Zustimmung, eines „open consent“, vorgeschlagen worden,²² bedürfen aber noch der breiteren Diskussion. Zufallsbefunde bedürfen insbesondere in Forschungskontexten der besonderen Beachtung, da sie zum einen erfordern, dass medizinisch ausgebildetes

Personal zur Beurteilung der Befunde zur Verfügung steht, zum anderen die Implementierung geeigneter Prozesse im Umgang mit diesen Zufallsbefunden und ihrer Mitteilung an Probanden verlangen.

Da die klinische Relevanz von Befunden aus nicht ausreichend validierten Untersuchungsverfahren oft nicht unmittelbar bewertbar ist bzw. die Untersuchungsergebnisse fälschlicherweise als ein behandlungsbedürftiger Befund gedeutet werden, werden zur genaueren Abklärung häufig weitere Untersuchungen durchgeführt oder zumindest Folgeuntersuchungen zur weiteren Beobachtung geplant. Diese können auch zusätzliche Gesundheitsrisiken und finanzielle Belastungen für den Patienten bergen und erhebliche psychische Belastungen bei betroffenen Personen und ihren Angehörigen verursachen. Auch nach Ausschöpfen aller diagnostischen Möglichkeiten liegt nicht notwendigerweise ein klares Ergebnis vor. Außerdem sind die Folgeuntersuchungen mit teilweise erheblichem zusätzlichem Ressourcenaufwand (Personal, Gerät, Kosten, Zeit) verbunden. Während Leistungsanbieter hiervon ggf. profitieren können, sind eher nachteilige Effekte für die Gesundheitsversorgung, Patientinnen und Patienten und die Krankenkassen als Kostenträger zu erwarten. Insbesondere führt dies zu einer Fehlallokation von knappen Ressourcen in Richtung Tests und Interventionen, die keine Verbesserung des Gesundheitszustandes herbeiführen und somit indirekt die Allokation der zur Verfügung stehenden Ressourcen in Richtung wirksamer Interventionen verhindern.²³

Sollten individuelle Risikoprofile im Präventionskontext in breiterem Umfang erhoben werden, könnte dies trotz des prädiktiv-probabilistischen Charakters der Informationen zu einer Verschiebung der gesellschaftlichen Interpretation von „noch gesund“ und „schon krank“ beitragen. Neben einer Medikalisierung präsymptomatischer Zustände könnte dies auch mit einem Übergang von einem passiven zu einem aktiven Konzept von Gesundheit

verbunden sein: Gesundheit wäre dann nicht mehr vom Schicksal abhängig, sondern ein aktiv herbeizuführender Zustand, der allerdings den Bürgerinnen und Bürgern lebenslanges Selbstmanagement und gesunde Lebensführung abverlangen würde.²⁴

3.2 Transfer in die klinische Anwendung: Validierung und klinischer Nutzen

Ob sich die Potenziale einer biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin realisieren lassen werden, hängt wesentlich davon ab, wie gut es gelingen wird, aus der Fülle der neu identifizierten Biomarker-Krankheitskorrelationen diejenigen Biomarker und Testverfahren bis zur validierten klinischen Anwendung zu bringen, die einen medizinischen Bedarf adressieren und von klinischem Nutzen sind, sodass durch ihren Einsatz die medizinische Entscheidungsfindung befördert und ein besseres Behandlungsergebnis, gemessen an patientenrelevanten Outcomes, erzielt wird. Hierzu ist durch FuE-Arbeiten zu klären, ob die verfügbaren molekularen Tests genau und reproduzierbar genug sind (sog. analytische Validität), inwieweit der molekulare Test tatsächlich die zugrunde liegende Biologie der Krankheit adressiert und wie eindeutig sich verschiedene Patientengruppen (z. B. Responder/non-Responder) unterscheiden lassen, inwieweit die verschiedenen Patientengruppen tatsächlich unterschiedlich behandelt werden können und auch Zugang zu den für ihre Gruppe indizierten Behandlungen erhalten und inwiefern damit außerdem signifikante Unterschiede im Behandlungsergebnis – im Vergleich zur nicht stratifizierenden Behandlung – erzielt werden können. Zudem müssen die neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sinnvoll in bestehende Leitlinien, Behandlungspfade und Stratifizierungen integriert werden.

Dass diese Entwicklungen nicht „automatisch“ ablaufen, zeigt das Lehrbuchbeispiel der stratifizierenden Behandlung bestimmter Brustkrebsformen:²⁵ Brustkrebs-

patientinnen, die den Rezeptor HER2 überexprimieren, zeigen eine deutlich erhöhte Überlebensrate, wenn sie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin) behandelt werden; Patientinnen ohne Überexpression des HER2 profitieren von der Trastuzumab-Behandlung hingegen nicht. Deshalb ist ein Test, mit dem das wahrscheinliche Ansprechen auf die Trastuzumab-Therapie ermittelt werden kann, verbindlich vor Therapiebeginn durchzuführen und die Verordnung von Herceptin vom Testergebnis abhängig zu machen.

Eine Evaluation ergab jedoch, dass zwei Drittel der Brustkrebspatientinnen nicht getestet wurden und viele Patientinnen Herceptin erhalten, ohne jemals getestet worden zu sein. Zudem sind zahlreiche verschiedene Tests, die auf unterschiedlichen Testprinzipien beruhen, auf dem Markt. Einer von fünf Tests gibt jedoch ein falsch-positives bzw. falsch-negatives Ergebnis. Dies kann teilweise auf unzureichende Vergleichbarkeit der verschiedenen Tests untereinander zurückzuführen sein, weist zugleich aber auch auf deutlichen Optimierungs- und Standardisierungsbedarf bei den eingesetzten Tests hin. Da Testdurchführung und Trastuzumab-Verordnung in der klinischen Praxis nicht den Empfehlungen entsprechend erfolgen, ist weiterhin zu prüfen, ob das ärztliche Personal über die Verlässlichkeit, Aussagekraft und Notwendigkeit der Tests zutreffend informiert ist und inwieweit es diese Informationen leitliniengerecht umsetzt („Lieber Herceptin verschreiben und schauen, ob es wirkt ...“). Zu fragen ist auch, wie Patientinnen die Achterbahn der Gefühle bei Testergebnissen verkraften, die sich als nicht zutreffend erweisen; welche Auswirkungen hat dies auf das Vertrauen in der Arzt-Patient-Beziehung und die Adhärenz mit dem Therapieschema? Dieses Beispiel zeigt exemplarisch auf, dass dem Aneignungsprozess in der Routineversorgung Beachtung zu schenken ist, da Labore, ärztliches Personal, Patientinnen und Patienten sowie Krankenkassen den Adoptionsprozess in die Klinik stark beein-

flussen können – und dies durchaus auf eine Weise, wie sie im Lehrbuch nicht dargestellt ist.

3.3 Geeignete Modelle für biomarkerbasierte stratifizierende Medizin in Forschung und Klinik

Es ist Aufgabe der aktuellen Forschung und Forschungsförderung, Strukturen und Prozesse zu implementieren, die diesen Prozess wirksam unterstützen: In Deutschland ist die individualisierte Medizin als strategischer Schwerpunkt in der Hightech-Strategie 2020²⁶ sowie im Rahmenprogramm Gesundheitsforschung²⁷ ausgewiesen, und es wurden mehrere größere Projekte implementiert (z. B. Greifswalder Approach to Individualised Medicine (GANI_MED)²⁸; Spitzencluster m4 – Personalisierte Medizin und zielgerichtete Therapien – eine neue Dimension in der Medikamentenentwicklung²⁹), in denen effiziente Prozesse der Translation erprobt und optimiert werden können.

Zu erwägen ist auch eine Erweiterung des Spektrums der zur Verfügung stehenden Instrumente, durch die Innovationen schrittweise und kontrolliert in die Versorgung eingeführt werden können, indem das Ausmaß der klinischen Anwendung sukzessive mit dem wachsenden Wissen über Validität und Nutzen der Innovation ausgeweitet werden könnte. Exemplarisch seien genannt: die Integration von Health Technology Assessment bereits in klinische Studien, die stufenweise Einführung in die klinische Versorgung und Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen in Abhängigkeit vom Wissensstand, beispielsweise durch die Konzentration auf einschlägig ausgewiesene Zentren, durch konditionale Zulassung und risk sharing agreements.

Wünschenswert wäre es, diese Aktivitäten als lernende Prozesse anzulegen, um einen Wissenstransfer zu allen an der biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin beteiligten Akteure zu gewährleisten. In diesem Kontext könnte auch ein Strategieprozess „Biomarker-basierte stratifizierende Medizin“ für Deutschland sinnvoll sein.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Unter dem Begriff der individualisierten Medizin werden sehr heterogene Konzepte zusammengefasst, die einerseits durch wissenschaftlich-technische Entwicklungen und Erkenntnisse der Genom- und Postgenomforschung sowie der Informations- und Kommunikationstechnologien ermöglicht werden, zum anderen den gesellschaftlichen Trend der Individualisierung aufgreifen und Individuen im Gesundheitswesen mehr Kontrolle über bzw. Verantwortung für ihre Gesundheit ermöglichen bzw. abverlangen. Jedes dieser Konzepte ist mit spezifischen Herausforderungen und intendierten und nicht intendierten Folgen verbunden. Eine differenzierte Betrachtung ist daher zwingend erforderlich.

Für das Konzept der biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin ist die Pionierphase abgeschlossen, in der in Einzelfällen der Proof of Concept erbracht werden konnte. Um den Übergang von der Pionierphase in eine breitere Umsetzung zu meistern, müssen zahlreiche Fragen noch geklärt und diskursiv die Potenziale der individualisierten Medizin bewertet werden – derzeit bewegt sich die Diskussion zwischen Euphorie, Ernüchterung und Verunsicherung. Handlungsbedarf besteht in

- der Weiterentwicklung des sehr techniklastigen Konzepts der biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin, indem insbesondere die Perspektive der klinischen Anwendung, die Präferenzen von Patientinnen und Patienten sowie die bereits etablierten Stratifizierungen integriert werden;
- der Weiterentwicklung von Normen und Standards, um angemessen mit der technologiebedingten neuen Qualität der personenbezogenen Informationen in der biomedizinischen Forschung sowie der Gesundheitsversorgung umzugehen;
- dem Ausbau der klinischen Validierung neu identifizierter Biomarker und der translationalen Forschung, um zu

- gewährleisten, dass überwiegend solche Innovationen vorangetrieben werden, die das Potenzial haben, die klinische Entscheidungsfindung und das Behandlungsergebnis zu verbessern;
- der Einführung von Anwendungen der biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin in die medizinische Versorgung, da dies ein Balanceakt zwischen notwendiger Erweiterung des Wissens über Nutzen und Folgen einerseits und raschem Zugang zu Innovationen andererseits ist. Hier wäre es wünschenswert, das Spektrum der hierfür genutzten Instrumente zu erweitern (z. B. Zentren, konditionale Zulassung, Risk Ssharing Agreements, frühes Health Technology Assessment);
 - dem Monitoring der industriellen Aktivitäten und der gewählten Geschäftsmodelle sowie der möglichen Implikationen für Nutzenbewertungen und Finanzierbarkeit der stratifizierenden Arzneimitteltherapien;
 - dem Monitoring und der Evaluation der Adoption von Anwendungen der biomarkerbasierten stratifizierenden Medizin in die medizinische Versorgung, wobei insbesondere die Präferenzen und das Verhalten von ärztlichem Personal sowie Patientinnen und Patienten zu beachten sind.

Da die individualisierte Medizin ein strategischer Schwerpunkt der Innovationspolitik und Gesundheitsforschung in Deutschland ist, bestehen günstige Voraussetzungen, Lösungsoptionen für diese Handlungsfelder zu entwickeln und zu Strategien und Bewertungen zu kommen, die zwischen den verschiedenen Akteuren in der individualisierten Medizin abgestimmt sind.

Literatur

- ABFTA*: Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Expertengespräch mit Diskussion der Ergebnisse des Zukunftsreports zur Technikfolgenabschätzung. Wortprotokoll des öffentlichen Fachgesprächs am 27. Mai 2009, Berlin: Deutscher Bundestag, Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgen-Abschätzung (ABFTA 2009).
- Allison, M.*: The HER2 testing conundrum. In: *Nature Biotechnology* 28 (2010), 117–119.
- Bloss, C. S. / Schork, N. J. / Topol, E. J.*: Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. In: *New England Journal of Medicine*, 364 (2011), 524–534.
- BMBF*: Ideen. Innovation. Wachstum – Hightech-Strategie 2020 für Deutschland, Bonn/Berlin: Bundesministerium für Bildung und Forschung 2010a.
- BMBF*: Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung. Bonn/Berlin: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Referat Gesundheitsforschung 2010b.
- Desiere, F.*: Towards a systems biology understanding of human health: Interplay between genotype, environment and nutrition. In: *Biotechnology Annual Review*, 10 (SPEC. ISS.) (2004), 51–84.
- Deutscher Ethikrat*: Stellungnahme: Humanbiobanken für die Forschung. Berlin: Deutscher Ethikrat 2010.
- Ginsburg, G. / McCarthy, J.*: Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. In: *Trends in Biotechnology* 19 (2001), 491–496.
- Herrmann, T.*: Individualisierte Verfahren in der modernen Strahlentherapie. In: *Niederlag, W. / Lemke, H. U. / Golubnitschaja, O. / Rienhoff, O.* (Hrsg.): *Personalisierte Medizin. Sind wir auf dem Weg zu einer individualisierten Gesundheitsversorgung?* Health Academy Bd. 14. Dresden 2010, 195–211.
- Hogarth, S. / Javitt, G. / Melzer, D.*: The Current Landscape for Direct-to-Consumer Genetic Testing: Legal, Ethical, and Policy Issues. In: *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 9 (2008), 161–182.
- Hood, L. / Lin, B. / Heath, J. R. / Phelps, M. E.*: Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. In: *Science*, 306 (2004), 640–643.
- Hood, L. / Friend, S. H.*: Predictive, personalized, preventive, par-

- ticipatory (P4) cancer medicine. In: *Nature Reviews Clinical Oncology* 8 (2011), 184–187.
- Hüsing, B.: Individualisierte Medizin – Potenziale und Handlungsbedarf. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 104 (2010), 727–731.
- Hüsing, B.: Therapien mit autologen Zellen – Stand und Perspektiven. In: Niederlag, W. / Lemke, H. U. / Golubnitschaja, O. / Rienhoff, O. (Hrsg.): *Personalisierte Medizin. Sind wir auf dem Weg zu einer individualisierten Gesundheitsversorgung?* Health Academy Bd. 15. Dresden 2010, 144–159.
- Hüsing, B. / Hartig, J. / Bührlen, B. / Reiß, T. / Gaisser, S.: Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Zukunftsreport. TAB-Arbeitsbericht Nr. 126, Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. Berlin 2009.
- Kaiser, J.: DNA Sequencing: A Plan to Capture Human Diversity in 1000 Genomes. In: *Science* 319 (2008), 395.
- Kollek, R. / Feuerstein, G. / Schmedders, M. / van Aken, J.: *Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen.* Baden-Baden 2004.
- Lunshof, J. E. / Bobe, J. / Aach, J. / Angrist, M. / Thakuria, J. V. / Vorhaus, D. B. / Hoehe, M. R. / Church, G. M.: Personal genomes in progress: from the human genome project to the personal genome project. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 12 (2010), 47–60.
- Manolio, T. A. / Collins, F. S. / Cox, N. J. / Goldstein, D. B. / Hindorf, L. A. / Hunter, D. J. / McCarthy, M. I. / Ramos, E. M. / Cardon, L. R. / Chakravarti, A. / Cho, J. H. / Guttmacher, A. E. / Kong, A. / Kruglyak, L. / Mardis, E. / Rotimi, C. N. / Slatkin, M. / Valle, D. / Whittemore, A. S. / Boehnke, M. / Clark, A. G. / Eichler, E. E. / Gibson, G. / Haines, J. L. / Mackay, T. F. C. / McCarroll, S. A. / Visscher, P. M.: Finding the missing heritability of complex diseases. In: *Nature* 461 (2009), 747–753.
- Ng, P. C. / Murray, S. S. / Levy, S. / Venter, J. C.: An agenda for personalized medicine. In: *Nature* 461 (2009), 724–726.
- Niederlag, W. / Lemke, H. U. / Golubnitschaja, O. / Rienhoff, O. (Hrsg.): *Personalisierte Medizin. Sind wir auf dem Weg zu einer individualisierten Gesundheitsversorgung?* Health Academy Bd. 15. Dresden 2010.
- Nuffield Council on Bioethics: Medical profiling and online medicine: the ethics of 'personalised healthcare' in a consumer age.* London 2010.

- OECD: Creation and Governance of Human Genetic Research Databases. Paris 2006.
- The 1000 Genomes Project Consortium*: A map of human genome variation from population-scale sequencing. In: *Nature* 467 (2010), 1061–1073.
- The Celera Genomics Sequencing Team*: The Sequence of the Human Genome. In: *Science* 291 (2001), 1304–1351.
- The International Human Genome Mapping Consortium*: A physical map of the human genome. In: *Nature* 409 (2001), 934–941.
- Trusheim, M. R. / Berndt, E. R. / Douglas, F. L.: Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. In: *Nature Reviews Drug Discovery*, 6 (2007), 287–293.
- Westwood, J. A. / Berry, L. J. / Wang, L. X. / Duong, C. P. / Pegram, H. J. / Darcy, P. K. / Kershaw, M. H.: Enhancing adoptive immunotherapy of cancer. In: *Expert Opinion on Biological Therapy* 10 (2010), 531–545.
- Lunshof, J. E. / Chadwick, R. / Vorhaus, D. B. / Church, G. M.: From genetic privacy to open consent. In: *Nature Reviews Genetics* 9 (2008), 406–411.
- McGuire, A. L. / Caulfield, T. / Cho, M. K.: Research ethics and the challenge of whole-genome sequencing. In: *Nature Reviews Genetics* 9 (2008), 152–156.

Anmerkungen

- ¹ Ginsburg / McCarthy 2001.
- ² Niederlag et al. 2010.
- ³ Hüsing et al. 2009; Nuffield Council on Bioethics 2010.
- ⁴ Hüsing, *Therapien mit autologen Zellen* 2010.
- ⁵ Westwood et al. 2010.
- ⁶ Herrmann 2010.
- ⁷ Kollek et al. 2004.
- ⁸ Hüsing, *Individualisierte Medizin* 2010.
- ⁹ Hood / Friend 2011.
- ¹⁰ Hogarth et al. 2008; Bloss et al. 2011.
- ¹¹ Nuffield Council on Bioethics 2010.
- ¹² Ebd.
- ¹³ Hüsing et al. 2009, 242ff.

- ¹⁴ Hood et al. 2004; Hood / Friend 2011.
- ¹⁵ The Celera Genomics Sequencing Team 2001; The International Human Genome Mapping Consortium 2001.
- ¹⁶ Kaiser 2008; The 1000 Genomes Project Consortium 2010; Lunshof et al. 2010.
- ¹⁷ Deutscher Ethikrat 2010; OECD 2006.
- ¹⁸ Hood et al. 2004; Desiere 2004.
- ¹⁹ Manolio et al. 2009.
- ²⁰ Trusheim et al. 2007.
- ²¹ Hüsing et al. 2009, 190ff.
- ²² Lunshof et al. 2008; McGuire et al. 2008.
- ²³ Hüsing et al. 2009, 192f.
- ²⁴ ABFTA 2009.
- ²⁵ Allison 2010.
- ²⁶ BMBF 2010a.
- ²⁷ BMBF 2010b.
- ²⁸ http://www.medizin.uni-greifswald.de/GANI_MED/
- ²⁹ <http://www.m4.de>