

Chancen und Risiken individualisierter Medizin: Medizinische Aspekte – eine maßgeschneiderte Versorgung der Zukunft?

PROFESSOR DR. MED. DR. PHIL DR. THEOL. H.C. ECKHARD NAGEL, LEHRSTUHL FÜR MEDIZINMANAGEMENT UND GESUNDHEITSWISSENSCHAFTEN DER UNIVERSITÄT BAYREUTH, ÄRZTLICHER DIREKTOR AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN



N *Neue diagnostische und therapeutische Entwicklungen haben in den vergangenen Jahren einem alten Grundsatz, der Orientierung am einzelnen Patienten, neuen Auftrieb gegeben. Ziel ist dabei eine biologisch maßgeschneiderte Therapie. Diese Individualisierung umfasst so unterschiedliche Ansätze wie individuelle Prothesen und Implantate, maßgeschneiderte Pharmazeutika, Zelltherapie auf Basis patienteneigener Zellen und die künstliche Herstellung von Gewebe. Eine genauere Betrachtung dieser Konzepte macht deutlich, dass individualisierte Medizin nicht die Person als Gesamtheit adressiert, sondern individuelle biologische oder genetische Merkmale. Eine Ergänzung dieses Paradigmas durch eine patientenzentrierte, beratende Medizin ist daher eine zentrale Forderung für die ärztliche Profession.*

Renaissance der Individualisierung?

Die Orientierung am Patienten als Individuum, der persönliche Charakter medizinischer Versorgung und des ärztlichen Behandlungsauftrags ist seit Jahrtausenden ein Grundsatz in der Medizin. Die Gesundheit selbst galt vielen Medizinern und auch in anderen Professionen als individueller Zustand. Schon der griechische Arzt und Anatom Galen formulierte im zweiten Jahrhundert nach Christus die Bedeutung eines individuellen klinischen Befundes im Rahmen von Diagnostik und Therapie. Im sechzehnten Jahrhundert etablierte Vesal anatomische Sektionen. Diese zeigten, dass individuelle Abweichungen nicht die Ausnahme, sondern die Regel sind. Der neapolitanische Arzt Altomare empfahl daraufhin (um 1550) die Dosierung und Zusammensetzung von Arzneien bei identischen Erkrankungen individuell anzupassen (vgl. Bergdolt, K. (2011): Individualisierte Medizin. Historische und aktuelle Aspekte, in: Schumpelick, V., Vogel, B. (Hrsg.): Medizin nach Maß, Individualisierte Medizin – Wunsch und Wirklichkeit, S. 15-28).

Unter der Anwendung statistischer Verfahren hat in jüngerer Zeit die Evidenzbasierung Einzug in die Medizin gehalten. Die beste verfügbare Evidenz wurde zur wissenschaftstheoretischen Grundlage und Legitimation von Therapieentscheidungen. Zwar gefährden evidenzbasierte Leitlinien und Standards nicht zwangsläufig die Therapiefreiheit, individuelle Entscheidungen sind aber stark abhängig von der empirisch nachgewiesenen Wirksamkeit für Kohorten. Neben dem Paradigma der besten verfügbaren Evidenz als Grundlage für eine optimale Therapieentscheidung ist der evidenzbasierten Medizin auch eine ökonomischen Rationalität inhärent. Sie dient der Planbarkeit

einer zweckmäßigen Versorgung und bietet Rationalisierungspotential (economies of scale). Weiteres Indiz für die Tendenz einer Abkehr von der individuellen Betrachtung des einzelnen Patienten ist die Einführung pauschalierter Vergütungsformen. Ein Beispiel dafür sind diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups, kurz DRG) als Grundlage der Vergütung im stationären Sektor. Auch die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, kurz ICD) zielt mehr auf eine limitierte Form der Unterscheidung von Krankheiten ab, als auf eine patientenindividuelle Betrachtung.

Evidenzbasierte Medizin

- Unter der Anwendung statistischer Verfahren hat die **Evidenzbasierung** Einzug in die moderne Medizin gehalten
- Die beste verfügbare Evidenz wurde zur **wissenschaftstheoretischen Grundlage und Legitimation** von Therapieentscheidungen
- Evidenzbasierte Leitlinien und Standards gefährden zwar nicht die **Therapiefreiheit**,
- individuelle Entscheidungen sind aber stark abhängig von der **empirisch nachgewiesenen Wirksamkeit für Kohorten**

Quelle: Nagel



Neben dem Paradigma der besten verfügbaren Evidenz ist der evidenzbasierten Medizin auch eine ökonomische Rationalität inhärent. Sie dient der Planbarkeit der Versorgung.

Neue diagnostische und therapeutische Entwicklungen führen aber zu einer Art Renaissance der Individualisierung. Die unter anderem auf Genetik und Molekularbiologie gründende „neue“ individualisierte Medizin soll eine maßgeschneiderte Therapie einzelner Patienten bzw. Patientengruppen ermöglichen. Bestehende Entitäten werden differenziert (z.B. genetische Subtypisierung

Die Renaissance der Individualisierung

- Neue diagnostische und therapeutische Entwicklungen führen zu einer Art **Renaissance der Individualisierung**
- Die unter anderem auf **Genetik und Molekularbiologie** gründende individualisierte Medizin soll eine **maßgeschneiderte** Therapie einzelner Patienten bzw. Patientengruppen ermöglichen
- Bestehende Entitäten werden differenzieren, z. B. klein- und großzelliger Lungenkrebs
- Zielsetzung:
 - ➔ **höherer Wirkungsgrad**
 - ➔ **weniger unerwünschte Wirkungen**
 - ➔ **Vermeidung unnützer Behandlungen**
- Zudem wird auch der ökonomisch rationale Einsatz des medizinischen Fortschritts verfolgt

Quelle: Nagel



Eine tatsächliche Neuorientierung an der ganzheitlichen Betrachtung des einzelnen Patienten findet nicht statt. Die individualisierte Medizin beschränkt sich auf krankheitsspezifische Faktoren.

von hämatologischen Neoplasien). Zielsetzung ist es, einen höheren Wirkungsgrad medizinischer Interventionen zu realisieren, unerwünschte Wirkungen zu verringern und unnötige Behandlungen zu vermeiden. Daneben wird auch der ökonomisch rationale Einsatz des medizinischen Fortschritts verfolgt. Von einer tatsächlichen Renaissance der Individualisierung bzw. von einer Neuorientierung an der ganzheitlichen Betrachtung eines individuellen Patienten kann aber nicht die Rede sein. Die derzeit entstehende individualisierte Medizin akzentuiert nicht den Patienten als Person und dessen Bedürfnisse, sondern beschränkt sich auf somatische, krankheitsspezifische Indikatoren.

Individualisierung durch maßgeschneiderte therapeutische Interventionen

Die Individualisierung von therapeutischen Interventionen hat für den einzelnen Patienten biologisch maßgeschneiderte Therapien zum Ziel. Gegenstand dieser Bemühungen sind in jüngerer Vergangenheit insbesondere individuelle Prothesen und Implantate, maßgeschneiderte Pharmazeutika und Nahrungs(ergänzungs-)komponenten, die Zelltherapie auf Basis patienteneigener Zellen und die künstliche Herstellung von Gewebe. Diese Ansätze sollen im Folgenden näher beschrieben werden. Die Ausführungen beziehen sich zum Teil auf einen Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Bundestages zur individualisierten Medizin aus dem Jahr 2009 (vgl. Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (2009): Zukunftsreport, Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem, URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/120/1612000.pdf>).

Beim sogenannten Rapid Prototyping werden Methoden aus der Industrie adaptiert und bildgebende Verfahren genutzt, um dreidimensionale Modelle zu erstellen, auf deren Basis individuell angepasste Strukturen gefertigt werden. So ist es möglich Prothesen und Implantate der individuellen Anatomie und Morphologie anzupassen. Solche Anfertigungen zeichnen sich theoretisch gegenüber von Serienanfertigungen durch bessere Passform, Funktionsfähigkeit und biometrische Eigenschaften, durch geringere Komplikationsraten sowie durch weniger Verschleiß und damit längere Lebensdauer aus.

Bei der Bewertung des (Zusatz-)Nutzens muss bedacht werden, dass auch „Serienprodukte“ durch unterschiedliche Typen und Maße eine breite Palette bieten. Das Verfahren eignet sich derzeit noch nicht für die Herstellung

von Strukturen, die größeren mechanischen Belastungen ausgesetzt sind. Rapid Prototyping wird beispielsweise zur Herstellung von Mustern für komplexe Implantate, von realistischen anatomischen Modellen sowie zur Produktion von Stents und von passgenauem Bleischutz für die radiologische Therapie eingesetzt.

Gegenstand aktueller Entwicklung ist es auch Gen- und Metabolomprofile für patientenindividuelle Ernährungspläne und Medikationen zu nutzen. Es existieren bereits auf Gentests basierende Ernährungsempfehlungen und ein Angebot an „funktionellen Nahrungsergänzungen“ zu deren Umsetzung. Aus Sicht der Nutrigenomik ist die Basis dieser Vorgehensweise aber fragwürdig. Die Fertigung von Medikamenten in einer patientenspezifischen Kombination und Dosierung könnte sinnvoll sein, wenn die optimierte Kombination bzw. Dosierung von Wirkstoffen selten ist, wenn nur geringe Mengen eines Arzneimittels hergestellt werden sollen oder wenn eine exakte Wirkstoffkonzentration im Körper notwendig ist.

Dies hätte Konsequenzen für die Herstellung von Arzneimitteln. Früher war der Apotheker daran maßgeblich beteiligt. Heute obliegt die Fertigung unter qualitätssichernden Maßnahmen hauptsächlich der pharmazeutischen Industrie. Die Bestandteile patientenindividueller Pharmazeutika werden wahrscheinlich auch zukünftig in Pharmabetrieben hergestellt, die Formulierung wird sich ggf. zurück zu den Apotheken verlagern.

Zelltherapie wird punktuell in Kliniken angewendet

Bei der autologen Zelltherapie entstammen die zu transplantierenden Zellen dem Patienten selbst. Zelltherapien finden heute schon punktuell klinische Anwendung. Anwendungsbeispiele sind Interventionen auf Basis individualspezifischer Stammzelltherapie, die Transplantation blutbildender Stammzellen (z. B. Therapie bestimmter Krebsarten und genetisch bedingter Erkrankungen) und die Nutzung von autogenen Zellen als Mittel zum Heranführen therapeutischer Substanzen (Erfolge mit patientenindividuellen Tumorstammzellen mit Einsatz von dendritischen Zellen).

Die Herstellung von transplantationsfähigem Gewebe in Zellkulturen ist Gegenstand des sogenannten Tissue Engineering. Beispielsweise sind Knorpel aus autologen Zellen bereits seit längerem in der klinischen Anwendung. Künstliche Herzklappen in Rechtsherzposition (Pulmonalklappe) mit dezellularisierten Homografts scheinen in ersten klini-

schen Studien erfolgreich zu sein. Ziel ist es, Klappen auch in Linksherzposition herzustellen. Prinzipiell ist ein sehr breiter Anwendungsbereich vorstellbar (Leber, Gehirn etc.).

Stratifizierung durch den Einsatz von Biomarkern

Im Folgenden soll auf den Einsatz von Biomarkern zur Stratifizierung eingegangen werden. Die Ausführungen beziehen sich zum Teil auf den benannten Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Bundestages aus dem Jahr 2009. Biomarker können als Risikoindikatoren helfen, die individuelle Erkrankungswahrscheinlichkeit einzuschätzen, dazu beitragen den Verlauf einer Erkrankung einzuschätzen und Hinweise geben, ob und wie ein individueller Patient auf ein Arzneimittel anspricht und/oder welche unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind. In der individualisierten Medizin können sie genutzt werden, um Personengruppen voneinander abzugrenzen. Ziel ist es, für diese Personengruppen die jeweils beste verfügbare Therapie wählen zu können. Die Subgruppen werden umso kleiner, je mehr Gruppierungsvariablen Berücksichtigung finden. Damit steigt theoretisch die Zielgenauigkeit der Therapie. Die Stratifizierung trägt dazu bei, die Übertragung der an großen Populationen gewonnenen Erkenntnisse auf individuelle Patienten zu verbessern. Sie hilft auch, den Einfluss nachgeordneter Faktoren auf das Krankheitsgeschehen zu untersuchen und durch die Entwicklung neuer Therapieverfahren an Effizienz zu gewinnen. Stratifizierung gelingt durch den Einsatz von Biomarkern auf der Ebene des Genoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms. Auch bildgebende Verfahren/molekulares Imaging können der Stratifizierung dienen.

Mit Biomarkern erweitern sich die Diagnosemöglichkeiten

Biomarker auf Ebene des Genoms erweitern die Diagnosemöglichkeiten biochemischer und klinischer Untersuchungen um prädiktive Tests vor Ausbruch einer Erkrankung, durch pränatale (vorgeburtliche) Einsetzbarkeit, die Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik und um die Untersuchung auf Heterozygotie bei rezessiven Erbkrankheiten (Übertragungspotenzial). Als Beispiel kann die aktuelle Entwicklung eines viel diskutierten pränatalen Tests angeführt werden. Bei diesem Test werden fetale DNA-Fragmente aus dem mütterlichen Blut analysiert. Aus der chromosomalen Herkunft einer großen Anzahl von DNA-Bruchstücken lässt sich berechnen, ob das Chromosom 21 mit hoher Wahr-

scheinlichkeit dreifach angelegt ist (Trisomie 21). Auch auf Ebene des sogenannten Transkriptoms kommen Biomarker zum Einsatz. Im Genom enthaltene Informationen werden durch Transkription wirksam. Die Analyse der Genexpression ermittelt die Aktivität von Genen. Im Rahmen der individualisierten Medizin kann die Genexpression von normalen und von Krankheit betroffenen Zellen und Gewebe verglichen werden. So soll eine genauere Diagnose bei heterogenen Krankheitsbildern durch Unterteilung in Subgruppen gestellt werden, eine bessere Prognose von Krankheitsverläufen erreicht werden und eine bessere Vorhersage zum Einfluss von Therapieoptionen auf den Krankheitsverlauf getroffen werden können.

Das Proteom stellt die Gesamtheit der Proteine eines Patienten dar. Der Einsatz von Biomarkern auf dieser Ebene basiert auf einem möglichen Zusammenhang zwischen spezifischen Veränderungen des Proteoms und dem Gesundheitsstatus. Ein Ziel ist es Proteinsignaturen zu erstellen, die eine zielgerichtete Diagnostik, Prognose und Prädiktion ermöglichen. Das Potenzial der Stratifizierung durch Biomarker auf Ebene des Proteoms erstreckt sich von der Frühdiagnose über die Vorhersage des Krankheitsverlaufs

Individualisierungskonzepte

Individualisierung durch

- biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppenbildung)
- genombasierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale
- Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken
- differenzielle Interventionsangebote
- therapeutische Unikate
- Damit bezieht sich individualisierte Medizin weniger auf die Person als Gesamtheit als auf spezifische, individuelle biologische bzw. genetische Merkmale
- In einigen Bereichen zielt die individualisierte Medizin eher auf eine Stratifizierung ab: Patientengruppen werden unter Nutzung von Biomarkern in klinisch relevante Subpopulationen unterteilt

Quelle: Nagel, Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (2009)



Die Individualisierung von therapeutischen Interventionen hat eine für den einzelnen Patienten biologisch maßgeschneiderte Therapie zum Ziel.

und Vorhersage der Wirksamkeit von Behandlungen bis zur Identifizierung neuer Proteine als Therapieziele.

Die Gesamtheit der Stoffwechseleigenschaften eines Menschen wird als Metabolom bezeichnet. Im Rahmen einer Stratifizierung sollen in Ergänzung zu etablierten Stoffwechselprodukten als Biomarker (z. B. Cholesterin- und Blutzuckerwerte) Metabolitprofile erstellt werden. Metabolombiomarker sind potenziell geeignet zur Diagnostik, insbesondere Frühdiagnose schleichend verlaufender Erkrankungen (aktuell z. B. epidemiologische Großstudien zum Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen), zur Auswahl von Therapieoptionen und zur Überwachung von Therapien.

Auch bildgebende Verfahren und molekulares Imaging tragen zur Stratifizierung bei. Dabei sind Weiterentwicklungen der bildgebenden Verfahren von großer Bedeutung. Dazu gehören eine höhere Qualität, die funktionelle Bildgebung, 3-D- und 4-D-Bildgebung, die Kombination verschiedener Gerätetypen, Bilderkennungs- und Expertensysteme sowie die Indikationsausweitung zur Anwendung der Verfahren. Molekulares Imaging macht biologische Prozesse sichtbar. Ein Anwendungsbeispiel ist die Bildgebung mit PET/CT als integraler Bestandteil der onkologischen Therapie (z.B. F-18-FDG-PET).

Beispiele für den Einfluss spezifischer Faktoren auf die Therapie

Grunderkrankung	Einflussfaktor	Einfluss auf Therapie
Brustkrebs	HER-2/neu-Rezeptor positiv	Trastuzumab sinnvoll
Kolorektales Karzinom	Nachweis von KRAS-Mutation	Einsatz von Anti-EGFR Antikörper (Cetuximab) nicht sinnvoll
HIV	Genvariante mit CCR5-Tropismus	Einsatz des CCR5-Rezeptorblockers Maraviroc sinnvoll
Chronische myeloische Leukämie	Nachweis des Philadelphia-Chromosoms (bcr-abl)	Tyrosinkinasase Inhibitor Imatinib sinnvoll

Quelle: Nagel



Diagnostische Fächer haben bei der Therapieentscheidung eine wachsende Bedeutung.

Individualisierungskonzepte

Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages hat in dem benannten Bericht zur individualisierten Medizin 2009 eine Typologie von Individualisierungskonzepten erstellt. Diese soll im Folgenden dargestellt und in aller Kürze durch grundlegende Überlegungen ergänzt werden.

Individualisierungskonzepte:

- biomarkerbasierte Stratifizierung (Gruppenbildung)
- genom-basierte Informationen über gesundheitsbezogene Merkmale
- Ermittlung individueller Erkrankungsrisiken
- differenzielle Interventionsangebote
- therapeutische Unikate.

Aus dieser Typologie wird deutlich, dass sich die individualisierte Medizin weniger auf die Person als Gesamtheit als auf spezifische, individuelle biologische bzw. genetische Merkmale bezieht. In einigen Bereichen zielt die individualisierte Medizin eher auf eine Stratifizierung als auf eine Individualisierung ab: Patientengruppen werden unter Nutzung von Biomarkern in klinisch relevante Subpopulationen unterteilt.

Konsequenzen für die ärztliche Profession

In der derzeit entstehenden individualisierten Medizin spielen die diagnostischen Fächer eine immer größere Rolle in der Therapieentscheidung. Dies wird insbesondere am Beispiel der Pathologie, die eine zentrale Stellung einnimmt, deutlich. Diese Tendenz soll an einigen Beispielen dargestellt werden (siehe Tabelle).

Das (begrüßenswerte) Voranschreiten der medizinischen Möglichkeiten im Rahmen der individualisierten Medizin ist schwer überschaubar. Der medizinische (Zusatz-)Nutzen und die Validierung von Verfahren müssen im Blick behalten werden. Der sinnvolle Einsatz von Methoden der individualisierten Medizin in Therapie und Praxis setzt zudem Kenntnisse in der Genetik und Molekularbiologie voraus. Weitere Herausforderungen sind die Identifikation von Zielgruppen für den Einsatz neuer Testverfahren und Diagnosemethoden und die Interpretation von Testergebnissen sowie die Auswahl geeigneter Interventionen.

Auch die Arzt-Patientenbeziehung muss bei der derzeit entstehenden individualisierten Medizin im Fokus der Betrachtung stehen. Die Individualisierung ist insbesondere molekularbiologisch und pharmakologisch akzentuiert. Alleine ist sie kein Garant für eine ganzheitliche Wahrnehmung.

Konsequenzen für die ärztliche Profession

Verantwortung

- Die Verantwortung für den Patienten diffundiert vom Therapeuten (z. B. Onkologen) zum diagnostisierenden Arzt
- Dies wird insbesondere am Beispiel der Pathologie deutlich
- Beispiele:
 - ➔ Brustkrebs: HER-2/neu Rezeptor positiv =>Trastuzumab sinnvoll
 - ➔ Kolorektales Karzinom: Nachweis von KRAS-Mutation => Einsatz von Anti-EGFR Antikörper (Cetuximab) nicht sinnvoll
 - ➔ HIV: Nur bei Genvariante mit CCR5-Tropismus ist Einsatz des CCR5-Rezeptorblockers Maraviroc sinnvoll
 - ➔ Chronische myeloische Leukämie: bei Nachweis des Philadelphia Chromosoms (bcr-abl) => Tyrosinkinase Inhibitor Imatinib sinnvoll
- ➔ Auch die Anbieter von individualisierten Therapiekonzepten tragen zusätzliche Verantwortung
- Das betrifft insbesondere:
 - ➔ den Zusatznutzen und
 - ➔ die Validierung von Verfahren
 Die Individualisierung ist insbesondere molekularbiologisch und pharmakologisch akzentuiert
- Alleine ist sie keine Garant für eine ganzheitliche Wahrnehmung des individuellen, kranken Menschen
- Die individualisierte Medizin muss daher durch eine patientenzentrierte, beratende Medizin flankiert werden, die auf die persönliche Lebenssituation des Patienten eingeht

Quelle: Nagel



Der patientenorientierte medizinische Zusatznutzen der Individualisierung, deren Schwerpunkte die Molekularbiologie und Pharmakologie bilden, muss im Auge behalten werden.

mung des individuellen, kranken Menschen. Die individualisierte Medizin muss daher durch eine patientenzentrierte, beratende Medizin flankiert werden, die auf die persönliche Lebenssituation des Patienten eingeht.

Für die intensive Diskussion und wertvolle Anregungen zu vorliegendem Beitrag danke ich meinem Mitarbeiter Herrn Dipl.-Sozialwirt Michael Lauerer.

E-Mail-Kontakt: Eckhard.Nagel@uni-bayreuth.de

PROF. DR. MED. DR. PHIL. DR. THEOL. H.C. ECKHARD NAGEL



hat von 1978 bis 1986 Humanmedizin studiert an den Universitäten Hannover, Vermont (USA), an der Dumfries Royal Infirmary (England), in Grenoble und an der Dartmouth Medical School. In den Jahren 1979 bis 1988 schloss sich in Hannover ein Studium der Philosophie und Geschichte an. Nagel



wurde im Mai 1986 als Arzt approbiert. Seine Promotion zum Dr. med. erfolgte 1987, die zum Dr. phil. 1995. Im Juni 1999 erhielt er den Ruf auf eine C4-Professur an der Universität Bayreuth. Seit 2008 ist er Mitglied des Deutschen Ethikrats, dem Vorgängergremium gehörte er seit 2001 an.